



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej

Prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska

Wrocław, 14.01.2019 r.

Recenzja

**rozprawy doktorskiej Pani mgr farm. Eweliny Korczowskiej
pt. „Ocena skażenia środowiska pracy wybranymi lekami cytotoksycznymi
w jednostkach szpitalnych”**

wykonanej pod kierunkiem Promotora Pana dr hab. Edmunda Grześkowiaka
w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu we współpracy z Instytutem
Energii i Technologii Ochrony Środowiska w Duisburgu, w Niemczech i laboratorium Exposure
Control współpracującym z Laboratorium Toksykologii Uniwersytetu w Nijmegen, w Holandii

Przedłożona do oceny rozprawa na stopień doktora nauk farmaceutycznych dotyczy kluczowych problemów związanych z bezpieczeństwem pracy w jednostkach leczniczych, w których przygotowywane i stosowane są leki cytotoksyczne. Pierwsze doniesienia wskazujące na ich zagrożenia dla personelu medycznego, jak również sprzątających sale chorych i gabinety zabiegowe ukazały się w Polsce w połowie lat 60. Niestety dotąd nie powstały nowe akty prawne zapewniające bezpieczeństwo pracowników stykających się z tymi lekami w miejscu pracy. Wciąż obowiązuje Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 19 czerwca 1996 r. (Dz. U. nr 80, poz. 376 z późn. zm.) w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej. Nie prowadzi się systematycznego monitorowania narażenia osób zatrudnionych w szpitalach na te niebezpieczne związki, choć dużą skalę zjawiska potwierdzają dane gromadzone przez Instytut Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera w Łodzi. Brak jest jednoznacznych i spójnych przepisów dotyczących ich klasyfikacji w aspekcie stwarzanych zagrożeń, oznakowania i sporządzania dla nich kart charakterystyki. Nie określono prawnie wartości największych dopuszczalnych stężeń substancji czynnych tych leków w środowisku pracy, a także wciąż niewystarczający jest wachlarz metod służących ich oznaczaniu, co uniemożliwia dokonanie właściwej oceny narażenia zawodowego. Pomimo tak znaczącej na nie

ekspozycji pielęgniarek, lekarzy, farmaceutów i personelu pomocniczego, wciąż brakuje wyników wielośrodkowych badań epidemiologicznych, które mogłyby stanowić podstawę do sformułowania zaleceń profilaktycznych. Podjęte zatem przez Doktorantkę badania w ramach pracy doktorskiej, których schemat posłużył do opracowania międzynarodowego projektu **Management of Safe Handling Procedures (MASHA)**, pierwszego wielośrodkowego i niekomercyjnego badania prowadzonego pod patronatem Europejskiego Stowarzyszenia Farmacji Onkologicznej w aptekach i na oddziałach 15 szpitali europejskich, są niewątpliwie nowatorskie i mają bardzo duże znaczenie praktyczne.

Ocena strony formalnej rozprawy

Praca doktorska Pani mgr Eweliny Korczowskiej ma formę opracowanego intrologatorsko opracowania monograficznego liczącego 217 stron, charakterystycznego dla prac oryginalnych. Jej układ jest czytelny z zachowaniem logicznego porządku tematycznego. Na wyróżnienie zasługuje wyjątkowa staranność w przygotowaniu dysertacji, poprawny język oraz ilustracja dobrze przygotowanymi graficznie 46 rycinami i 85 tabelami. Cele pracy zostały sformułowane prawidłowo i powiązane z wnioskami. Spis piśmiennictwa obejmuje odpowiednio dobranych 220 pozycji polskich i anglojęzycznych. Na pobranie próbek wymazów w każdym szpitalu otrzymano pisemną zgodę ich dyrekcji. Na przeprowadzenie badań oznaczania stężenia cyklofosfamidu w próbkach moczu personelu szpitalnego uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 1014/09 z dnia 3 grudnia 2009 r.).

Moje uwagi odnoszą się do m.in. pisowni nazw leków na str. 12 (hydroksymocznik a nie hydroksyurea, cyklofosfamid a nie cyclofosfamid), braku w odpowiednim miejscu pozycji piśmiennictwa 52, 72, 79, 160 i 218, niepotrzebnego powtarzania tych samych numerów pozycji piśmiennictwa w kolejnych zdaniach, braku jednolitości znaków interpunkcyjnych w niektórych pozycjach piśmiennictwa oraz nie wykorzystywania najnowszych wydań monografii. Wymienione uwagi w niczym nie umniejszają walorów merytorycznych pracy.

Ocena merytoryczna

Celem badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej była ocena skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w wybranych jednostkach i ustalenie stopnia narażenia na te niebezpieczne substancje personelu szpitalnego. Został on zrealizowany przez Doktorantkę poprzez analizę oznaczonych stężeń leków cytotoksycznych w próbkach wymazów pobranych z powierzchni miejsc ich przygotowywania w Centralnej Pracowni Leku Cytotoksycznego, jak i podawania w Oddziale Diennej Chemioterapii.

Rozdział zawierający opis celu i założeń pracy jest poprzedzony Wstępem, stanowiącym krótką narrację uzasadniającą m.in. przyczyny zwiększającego się obecnie zainteresowania problemem zawodowego narażenia personelu szpitalnego na leki cytotoksyczne i charakteryzującą metody oceny skażenia nimi środowiska pracy. Po jego przeczytaniu, nie mamy wątpliwości, iż temat jest ważny i aktualny.

Obszerna, licząca 57 stron Część teoretyczna pracy, w której Doktorantka wykazała wymaganą od kandydata na stopień doktora nauk farmaceutycznych wiedzę związaną z przedmiotem badań własnych, obejmuje rozdziały dotyczące leków cytotoksycznych w aspekcie wyjaśnienia ich definicji, przedstawienia zasad chemioterapii, dróg podawania leków, ich klasyfikacji z uwzględnieniem niepożądanych działań i zastosowań oraz charakterystyki 12 wybranych leków (fluorouracylu, cyklofosfamidu, ifosfamidu, gemcytabiny, doksorubicyny, epirubicyny, etopozydu, metotreksatu, paklitakselu, docetakselu, irinotekanu, topotekanu). Ostatnie 32 strony tej części pracy Autorka poświęciła klasyfikacji substancji niebezpiecznych, nie pominęła też prawnych aspektów przygotowywania leków cytotoksycznych w Polsce, ponadto uwzględniła drogi narażenia i źródła skażenia, grupy ryzyka zawodowego narażenia, zagrożenia zdrowotne z nim związane oraz przedstawiła wykorzystywane do oceny ryzyka narażenia rodzaje monitoringu środowiskowego, biologicznego i biologicznych skutków zdrowotnych, a także stosowane metody analityczne do oznaczania leków cytotoksycznych. Cenne uzupełnienie stanowią samodzielnie opracowane przez Doktorantkę ryciny i tabele, zawierające znaczące dane, których brak jest w dostępnym polskim piśmiennictwie. Stwierdzam, iż Część teoretyczna rozprawy doktorskiej stanowi prawidłowo i rzeczowo napisane opracowanie, w którym Kandydatka zaprezentowała szczegółowe studia związane z tematem realizowanej pracy i dobrze wykorzystała dokonany wybór piśmiennictwa. Przedstawione treści ściśle wiążą się z ambitnie sformułowanymi celami pracy.

Część doświadczalna rozprawy została opracowana na 43 stronach. Pani mgr Ewelina Korczowska bardzo dokładnie scharakteryzowała pięć szpitali - w Gdańsku, Krakowie, Łodzi oraz dwa w Poznaniu, w których przeprowadzała ocenę skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi oraz precyzyjnie opisała procedury postępowania z nimi, z zestawieniem wykorzystywanych wyrobów medycznych. Na rycinach przedstawiła nawet miejsca, z których były pobierane próbki wymazów, z wyróżnieniem rodzaju materiału wykonanej powierzchni. Łącznie, w każdym szpitalu uzyskiwała 10 próbek z 10 powierzchni, w tym 5 w Centralnej Pracowni Leku Cytotoksycznego i 5 na Oddziale Chemioterapii Diennej. W celu oceny wpływu rodzaju materiału powierzchni, przeprowadzono oznaczenia z wykorzystaniem 5 różnych materiałów najczęściej spotykanych w aptekach – szkła, stali nierdzewnej, melaniny, PCV, farby emaliowanej. Na podkreślenie zasługuje umiejętność współpracy Doktorantki z innymi ośrodkami w czasie realizacji badań własnych, w tym z niemieckim Instytutem Energii i Technologii Ochrony Środowiska w Duisburgu i laboratorium Exposure Control współpracującym z holenderskim Laboratorium Toksykologii Uniwersytetu w Nijmegen. W pierwszym z nich przeprowadzono oznaczenia stężeń leków cytotoksycznych w próbkach wymazów pobranych z powierzchni w jednostkach szpitalnych. W tym celu wykorzystano chromatografię cieczową sprzężoną z tandemową spektrometrią mas. W drugim ośrodku oznaczano stężenia cyklofosfamidu, jako wskaźnika ekspozycji, w próbkach moczu pracowników Centralnej Pracowni Leku Cytotoksycznego oraz Oddziału Chemioterapii Szpitala Klinicznego „Przemienienia Pańskiego” UM w Poznaniu za pomocą chromatografii gazowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas. Próbkę pobierano dwukrotnie, w odstępie 6 miesięcy. Wszystkie procedury ilościowych oznaczeń zostały szczegółowo opisane. Oceniając Część doświadczalną uważam, że Doktorantka wykazała się bardzo dobrym przygotowaniem do podjętych zadań, wybrała właściwe metody i narzędzia, które pozwoliły na realizację zaplanowanego zakresu badań, co świadczy o Jej dojrzałości naukowej i znakomitej organizacji pracy.

Uzyskane wyniki przedstawiono w postaci 60 tabel (z ich spisem) oraz 17 rycin prezentujących chromatogramy (z ich spisem). W odbiorze licznych obserwacji niewątpliwie pomocne jest wprowadzenie zróżnicowania kolorystycznego. Ograniczeniem pracy jest brak analizy statystycznej uzyskanych wyników, co Autorka tłumaczy zbyt małą liczbą szpitali uczestniczących w badaniu oraz pobranych próbek wymazów. Szkoda, że liczba pracowników szpitala poddanych obserwacji była też ograniczona – 2 farmaceutów, 2 lekarzy i 4 pielęgniarki.

Pani mgr Ewelina Korczowska omówiła wyniki badań własnych na 19 stronach rozdziału Dyskusja, formułując następnie stosowne wnioski. Wykazała wśród 70 próbek wymazów, obejmujących 680 wyników, 32% udział wartości pozytywnych tzn. stężeń analizowanych substancji przekraczających granicę oznaczalności. Na obserwowanych powierzchniach była obecna przynajmniej jedna substancja cytotoksyczna. Poziom skażenia w szpitalach, jak stwierdziła, wahał się od 19 do 49% i nie zależał od liczby sporządzanych i podawanych preparatów. Najbardziej skażoną powierzchnią w Centralnej Pracowni Leku Cytotoksycznego był blat roboczy komory laminarnej, a na oddziale – podłoga pod stojakiem infuzyjnym. Największe i najbardziej rozległe skażenie zidentyfikowała dla cyklofosfamidu, gemcytabiny, fluorouracylu oraz ifosfamidu. Na 30% powierzchni obserwowała obecność związków, które w dniu pobierania próbek nie były przygotowywane i/lub pobierane, co może według Doktorantki świadczyć o nieskutecznych procedurach mycia i sprzątania lub ich nie przestrzeganiu. Obecność skażenia wykazała także w magazynie leków oraz na drzwiach lodówek i słuchawkach telefonów. Jak się okazało specjalistyczne wyroby medyczne tzw. „zamknięte systemy” stosowane do sporządzania leków cytotoksycznych nie eliminowały skażenia. U reprezentantów wszystkich grup zawodowych uczestniczących w badaniu stwierdziła obecność cyklofosfamidu w moczu.

Oceniam pozytywnie zakres prac badawczych ze względu na ich charakter nie tylko poznawczy, ale również praktyczny. Wyniki badań zakończone słusznymi nowatorskimi wnioskami, świadczącymi o innowacyjnym charakterze obserwacji, kompetencjach Kandydatki oraz umiejętności rozwiązywania trudnych problemów badawczych, dostarczają cennych informacji i wskazówek do prowadzenia dalszych badań, które mogą przyczynić się do optymalizacji postępowania z lekami cytotoksycznymi i zmniejszenia narażenia na nie pracowników w jednostkach szpitalnych. Pisząc o obserwowanym wielokierunkowym, harmonijnym rozwoju Pani mgr Eweliny Korczowskiej nie można pominąć osób, które odegrały w nim znaczącą inspirującą i merytoryczną rolę. Należą do nich Pani dr Hanna Jankowiak-Gracz – kierownik apteki szpitalnej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu, miejsca zatrudnienia Doktorantki, autorki wielu opracowań i wystąpień dotyczących bezpiecznej pracy z lekami cytotoksycznymi, Pan prof. dr hab. Edmund Grześkowiak – kierownik Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu, promotor Jej pracy doktorskiej oraz Pan Klaus Meier – przewodniczący Europejskiego Towarzystwa Farmacji Onkologicznej, z którym już od dłuższego czasu współpracuje.

Godnym zauważenia jest fakt, iż Kandydatka związała z farmacją onkologiczną swoją działalność zarówno naukową, jak również zawodową, czego wyrazem są publikacje m.in. w European Journal of Oncology Pharmacy, udział w opracowaniu Standardów jakościowych w farmacji onkologicznej zatwierdzonych przez Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne wydanych w 2018 r., liczne wystąpienia na krajowych i zagranicznych konferencjach i zjazdach naukowych, udział w kursach doszkalających dla pielęgniarek, kształceniu podyplomowym farmaceutów, prowadzenie wykładów podczas klas mistrzowskich farmacji onkologicznej, a także działalność w ramach Ogólnopolskiej Sekcji Farmacji Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Polskiego Stowarzyszenia Farmaceutów Onkologicznych oraz Europejskiego Towarzystwa Farmacji Onkologicznej.

Podsumowanie

Stwierdzam, że wyniki pracy doktorskiej Pani mgr Eweliny Korczowskiej są bardzo wartościowe merytorycznie, zawierają niewątpliwy element nowatorstwa i stanowią rozwiązanie oryginalnego problemu naukowego, a całość opracowania wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki w reprezentowanej dyscyplinie naukowej. Uważam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Eweliny Korczowskiej spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora i wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD
FARMAKOLOGII KLASYCZNEJ
Kierownik
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojenska