Łódź, 10 grudnia 2018 r.

RECENZJA
rozprawy na stopień doktora nauk farmaceutycznych
mgr farm. Eweliny Korczowskiej
pt. „Ocena skażenia środowiska pracy wybranymi lekami cytotoksycznymi w jednostkach szpitalnych”

Przedstawiona do recenzji praca została wykonana w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, przy współpracy z Instytutem Energii i Technologii Ochrony Środowiska w Duisburgu w Niemczech oraz laboratorium Exposure Control, współpracującym z Laboratorium Toksykologii Uniwersytetu w Nijmegen w Holandii. Promotorem pracy jest prof. dr hab. n. farm. Edmund Grześkowiak.

Postawiony przez Doktorantkę cel badawczy dotyczył oceny poziomu skażenia wybranymi lekami cytotoksycznymi środowiska pracy w wytypowanych jednostkach szpitalnych.

Wybór tematu pracy doktorskiej Pani mgr Eweliny Korczowskiej uważam za uzasadniony. Podjęty problem jest aktualny i bardzo ważny, z punktu widzenia zarówno poznawczego, jak i praktycznego.

Skażenie środowiska pracy lekami cytotoksycznymi jest w ostatnich latach tematem licznych badań i opracowań naukowych. Przestrzeganie procedur postępowania z lekami cytotoksycznymi powinno być ściśle monitorowane we wszystkich jednostkach, gdzie leki te są dostarczane, przechowywane, sporządzane, podawane i utylizowane.
Pomimo rosnącej świadomości i wdrażania odpowiednich wytycznych regulujących bezpieczeństwo personelu szpitalnego mającego kontakt z lekami cytotoxycznymi, nadal stwierdza się obecność tych związków w środowisku pracy. Zarówno w Polsce, jak i innych krajach w Europie, brak jest prawnie ustalonych norm stężeń leków cytotoxycznych w środowisku pracy. W związku z tym nie posiadamy danych określających wartości narażenia personelu, które mogłyby być uznane za dopuszczalne i bezpieczne. Podkreślić należy, że tylko w niektórych krajach zastosowanie znalazły wartości referencyjne.

Najczęściej stosowaną metodą służącą do przeprowadzenia oceny skazańienia środowiska pracy lekami cytotoxycznymi jest oznaczanie tych substancji w próbkach wymazów pobrańych z powierzchni roboczych, na których potencjalnie mogą się znajdować. Badania w tym zakresie prowadzone były w wielu krajach europejskich, USA, Kanadzie i Japonii.

Brak jest jednak kompleksowych badań i danych dotyczących skali zagrożenia skazańiem lekami cytotoxycznymi środowiska pracy w polskich szpitalach. Wraz ze wzrostem zachorowalności na nowotwory i poszerzeniem zastosowania leków cytotoxycznych wzrasta liczba pracowników potencjalnie narażonych na toksyczne działanie tych leków. W Polsce problem może dotyczyć nawet kilku tysięcy osób.

Niniejsza praca, stanowiąca próbę oceny poziomu skazańienia środowiska oraz oceny zawodowego narażenia personelu szpitalnego na leki cytotoxyczne, jest pionierska w skali kraju.

Badania zostały przeprowadzone w pięciu różnych szpitalach w Polsce - w Gdańsku, Łodzi, Krakowie i Poznaniu.
Z powierzchni miejsc, w których przygotowywano i podawano leki onkologiczne pobierano próbki wymazów. Próbki analizowano w celu ilościowego oznaczenia leków cytotoksycznych, najczęściej stosowanych w praktyce onkologicznej, takich jak: 5-fluorouracil, gemcytabina, metotreksat, ifosfamid, cyklofosfamid, etopozyd, docetaksel, paklitaksel, topotekan, irinotekan, doksorubicyna i epirubicyna. Analizy przeprowadzono metodą chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS). W celu zwiększenia wykrywalności i oznaczalności dla niskich stężeń 5-flourouracily zastosowano technikę HPLC-APCI-MS/MS.

Ponadto w pracy przeprowadzono ocenę zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne na podstawie analizy próbek moczu pobranych od grupy pracowników szpitala. Próbki moczu analizowano przy wykorzystaniu techniki chromatografii gazowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (GC-MS/MS) w celu ilościowego oznaczenia cyklofosfamidu jako markera ekspozycji.

Układ przedstawionej do oceny pracy jest prawidłowy, na podkreślenie zasługuje staranną formę edytorska dysertacji. Praca zawiera szesnaście rozdziałów opisanych na 225 stronach.

W części teoretycznej Doktorantka zawarła bardzo szeroki i dokładnie przeanalizowany przegląd danych literaturowych dotyczących skażenia środowiska pracy powstającego w wyniku stosowania leków cytotoksycznych. Scharakteryzowała wybrane leki cytotoksyczne, przedstawiła prawne aspekty przygotowywania leków cytotoksycznych w Polsce, zagrożenia zdrowotne oraz metody oceny ryzyka zawodowego narażenia na te leki (monitoring środowiskowy i biologiczny).
W części doświadczalnej opisane zostały szpitale biorące udział w badaniu, określone kryteria wyboru oznaczanych substancji cytotoksycznych oraz metodyka ich oznaczania.

Pragnę podkreślić, że przedstawiona do oceny praca jest przykładem dobrze zaplanowanych badań naukowych. Doktorantka dokonała analizy pobranych wymazów z powierzchni roboczych w pomieszczeniach, gdzie przygotowywano leki (Centralna Pracownia Leku Cytotoksycznego) i podawano leki (Oddział Dziennej Chemioterapii) oraz oznaczyła stężenie cyklofosfamidu w próbkach moczu pracowników szpitala (farmaceuci, lekarze, pielęgniarki).

Wyniki przedstawione przez mgr Ewelinę Korczowską w pracy doktorskiej zostały starannie opracowane i przedstawione w postaci przejrzystych, przygotowanych z ogromną starannością 46 rycin oraz 85 tabel. Z uwagi na ograniczoną liczbę pobranych próbek wymazów (łącznie 70 próbek) wyniki nie zostały poddane analizie statystycznej.

Doktorantka zamieściła w pracy obszerną i ciekawą dyskusję oraz sformułowała osiem podstawowych wniosków wynikających z przeprowadzonych badań. Praca zawiera 220 pozycji prawdopodobnie dobrego, aktualnego piśmiennictwa.

Mgr Ewelina Korczowska wykazała, że problem skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi dotyczy również polskich szpitali. Pomimo wdrożonych procedur oraz stosowania środków bezpieczeństwa, zanieczyszczenia substancjami cytotoksycznymi stwierdzono zarówno w miejscu ich przygotowywania, jak i podawania. Doktorantka udowodniła, że we wszystkich szpitalach objętych badaniami, największe skażenia lekami cytotoksycznymi występują w wymazach pochodzących z blatów roboczych komór laminarnych na których sporządzano leki cytotoksyczne oraz na podłodze pod stojakami na których zawieszono infuzje z lekami.
Największe i najbardziej rozległe skażenia stwierdzono w przypadku takich leków, jak: cyklofosfamid, gemcytabina, 5-fluorouracil oraz ifosfamid. Powodem do szczególnego niepokoju może być stwierdzenie skażeń niektórych powierzchni roboczych lekami, które w danym dniu nie były w badanym miejscu przygotowywane i stosowane. Bardzo niepokojące są skażenia stwierdzone na powierzchniach poza miejscami przygotowywania i ordynowania leków, jak np.: na drzwiach lodówek, czy słuchawkach telefonów.

Wyniki analizy moczu sygnalizują problem dużego ryzyka ekspozycji personelu szpitalnego na substancje cytotoxyczne. We wszystkich pobranych próbkach moczu pobranych od ośmiu pracowników szpitala stwierdzono obecność cyklofosfamidu. Konieczne są dalsze, poszerzone badania obejmujące większą grupę osób.

Przedstawiona do oceny praca wykazała dobrą znajomość warsztatu badawczego Doktorantki, umiejętność prawidłowego doboru zastosowanych nowoczesnych metod badawczych, wnioskami aż umiejętność formułowania wniosków wynikających z przeprowadzonych badań.

Całość pracy: zakres badań, ich realizacja, omówienie wyników – świadczy o dobrym przygotowaniu Pani mgr Eweliny Korczowskiej do samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Sposób przeprowadzenia dyskusji świadczy o jej ugruntowanej wiedzy w zakresie przedmiotu rozprawy doktorskiej.

Otrzymane przez Doktorantkę wyniki przyczyniają się do poszerzenia wiedzy na temat oceny ryzyka zawodowego narażenia na leki cytotoxyczne.

Uzyskane dane są cennym źródłem informacji, które mogą być wykorzystane w celu oceny skuteczności przeprowadzanych kontroli jakości i walidacji poszczególnych procedur stosowania leków cytotoxycznych w danym szpitalu oraz oceny stopnia przestrzegania przez pracowników procedur bezpieczeństwa i
higieny pracy. Dane mogą także posłużyć jako materiał informacyjny w działaniach edukacyjnych, skierowanych do personelu szpitalnego, wzmacniających świadomość konieczności bezwzględnego przestrzegania procedur bezpiecznego postępowania z lekami cytostokszczymi.
Uzyskane w pracy wyniki mają ogromne znaczenie praktyczne oraz stanowią przyczynę do dalszych badań naukowych i klinicznych.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa w pełni odpowiada wymogom stawianym pracom na stopień doktora nauk farmaceutycznych.
Stawiam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Pani magister Eweliny Korczowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.
Ze względu na wagę uzyskanych wyników, ich nowatorstwo i znakomite opracowanie rozprawy doktorskiej wnioskuję o jej wyróżnienie stosowną nagrodą.

Prof. dr hab. n. farm. Daria Orszulak-Michalak