



ISTITUTO SUPERIORE PER LA PREVENZIONE
E LA SICUREZZA DEL LAVORO
Dipartimento Igiene del Lavoro

IL RISCHIO DA MANIPOLAZIONE DI CHEMIOTERAPICI

A cura
della Dott.ssa Mariangela Spagnoli,
della Dott.ssa Paola Castellano
e del Prof. Giuseppe Spagnoli

i farmaci utilizzati in chemioterapia costituiscono un'ampia classe eterogenea di sostanze in grado di inibire la proliferazione delle cellule dei tumori con meccanismi diversi, prevalentemente genotossici non risparmiando i normali tessuti ad elevata capacità proliferativa (bulbo pilifero, epitelio intestinale,

midollo osseo). Infatti, sebbene l'azione principale di tali farmaci sia volta a provocare lesioni citotossiche letali in grado di arrestare la progressione del tumore mediante attacco diretto

sui siti metabolici essenziali alla replicazione, essi sono scarsamente selettivi e colpiscono indistintamente tutte le cellule in proliferazione.



SULLA BASE DEI MECCANISMI DI AZIONE DEI CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI È POSSIBILE INDIVIDUARE I SEGUENTI PRINCIPALI GRUPPI:

- **agenti alchilanti** (ciclofosfamide, cisplatino, carboplatino, ecc.);
- **antimetaboliti** (azatiopirina, fluorouracile, metotressato, ecc.);
- **antimitotici** (vincristina, vinblastina);
- **antibiotici** (actinomomicina, adriamicina, bleomicina, daunomicina);
- **enzimi** (L-asparaginasi)



EFFETTI SULL'ORGANISMO

2

Tra gli effetti sistemici va ricordata la tossicità sui vari organi ed apparati nei pazienti trattati.

Gli effetti tossici esplicitati dai chemioterapici antiblastici derivano anche dalla loro capacità di agire come allergeni con azioni irritanti a carico della cute e delle mucose oltre a tossicità locale (flebiti, allergie, necrosi dei tessuti) e sistemica (allergie, tossicità su organi).

L'evidenza scientifica degli effetti di tali farmaci sugli operatori sanitari è documentata, inoltre, da considerazioni sulla loro attività mutagena, cancerogena e teratogena.



INDUZIONE DI
MUTAZIONI
E AZIONE
CANCEROGENA

EFFETTI
TOSSICI
LOCALI E
SISTEMICI

POTERE
IRRITANTE
A CARICO
DELLA CUTI E
DELLE MUCOSE



3

VIE DI ESPOSIZIONE
CLASSIFICAZIONE IARC

VIE DI ESPOSIZIONE

INALAZIONE

ASSORBIMENTO
ATTRAVERSO LA CUTEINIEZIONE
ACCIDENTALEINGESTIONE
ACCIDENTALE

CLASSIFICAZIONE IARC

GRUPPO 1: CANCEROGENI PER L'UOMO

- 1,4-Butanediolo dimetansulfonato (Myleran)
- Ciclofosfamide
- Clorambucil
- 1(2-Cloroetil)-3(4-Mtilcicloesil)-1-Nitrosourea
- Melphalan
- MOPP
- Treosulfan
- Azatioprina
- Thiotepa
- Tamoxifen citrato
- Dietilstilbestrolo difosfato di sodio

GRUPPO 2 A: PROBABILI CANCEROGENI PER L'UOMO

- Adriamicina
- Aractidina
- Bis (Cloroetil) Nitrosourea (BCNU)
- Cisplatino
- 1-(2-Cloroetil)-3-Cicloesil-1-Nitrosourea (CCNU)
- Procarbazina
- Mostarde azotate
- Etoposide
- Teniposide
- Methoxsalen (più esposizione a radiazione UV)

GRUPPO 2 B: POSSIBILI CANCEROGENI PER L'UOMO

- Bleomicina solfato
- Dacarbazina
- Daunorubicina
- Mitomicina C
- Mitoxantrone
- Medrossiprogesterone acetato
- Streptozocin
- Mostarde azotate N-ossidi

GRUPPO 3: NON CLASSIFICABILI PER LA CANCEROGENICITÀ PER L'UOMO

- Actinomicina D
- 5-Fluorouracile
- Ifosfamide
- Mercaptopurina
- Metotressato
- Prednisone
- Vinblastina
- Vincristina

OPERAZIONI A RISCHIO

4

durante la manipolazione di farmaci antiblastici occorre effettuare una distinzione a seconda della tipologia delle manovre dell'operatore e pertanto, dovranno essere considerati i seguenti locali:
immagazzinamento,
preparazione,
somministrazione,
nonchè le operazioni di smaltimento.

IMMAGAZZINAMENTO

Le confezioni di farmaci non integre possono provocare un'esposizione agli operatori incaricati del ricevimento e dello stoccaggio in farmacia e nei luoghi di deposito.



PREPARAZIONE

Durante la fase di preparazione dei farmaci si può avere: formazione di aerosol e/o vapori, diffusione del preparato sotto forma di gocce, spandimenti nelle fasi di apertura delle fiale e del farmaco, nella rimozione dell'ago dai flaconcini, nelle manovre di riempimento della siringa, nell'espulsione dell'aria dalla siringa durante il dosaggio e nel trasferimento del farmaco dal flacone alla fleboclisi o alla siringa.



SOMMINISTRAZIONE

Le manovre maggiormente a rischio risultano essere: l'espulsione dell'ago dalla siringa prima della somministrazione, le perdite del farmaco dai raccordi della siringa e/o del deflussore, stravasi dai deflussori, dai flaconi e dalle connessioni, trattamento delle extravasazioni.



SMALTIMENTO

Lo smaltimento dei chemioterapici e del materiale utilizzato nella preparazione e nella somministrazione (DPI, siringhe, aghi, flaconi...) rappresenta un'ulteriore possibile via di contaminazione. Sono a rischio: le operazioni di bonifica dei versamenti accidentali, le operazioni di pulizia delle cappe, lo smaltimento dei filtri delle cappe dopo la loro rimozione, il trattamento dei letteracci contaminati, delle urine e degli escreti dei pazienti.



PREVENZIONE

5

Le misure utili a ridurre sensibilmente il rischio di esposizione a chemioterapici antitumorali consistono nella:

- > Centralizzazione delle attività e delle strutture
- > Programmazione di comportamenti preventivi degli operatori durante le varie fasi della manipolazione
- > Predisposizione di adeguati locali
- > Predisposizione di sistemi di prevenzione ambientale
- > Adozione di idonei dispositivi di protezione individuale

CENTRALIZZAZIONE DELLE STRUTTURE

La centralizzazione prevede l'istituzione di una specifica "Unità di Manipolazione Chemioterapici Antitumorali" dedicata allo stoccaggio, preparazione, trasporto, somministrazione, smaltimento, eliminazione degli escreti contaminati, manutenzione degli impianti. Tale struttura dovrà essere:

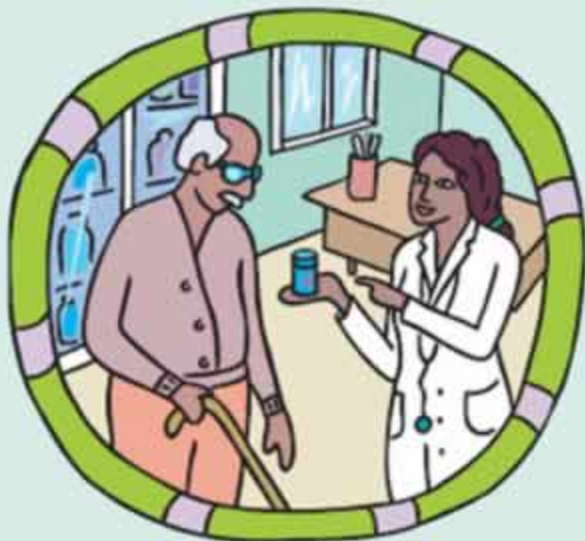
- centralizzata, riducendo così al minimo il numero degli addetti esposti
- isolata, in modo da risultare circoscritta e chiaramente identificabile nell'ambito dell'ambiente sanitario
- chiusa, in modo da garantire



- un agevole e rapido recupero dei materiali smaltiti per soddisfare i criteri di protezione e prevenzione ambientale
- protetta, per consentire l'accesso al solo personale autorizzato
- segnalata con appositi segnali di rischio

CENTRALIZZAZIONE DELLE ATTIVITÀ

La centralizzazione delle attività prevede sia l'identificazione degli addetti alla manipolazione dei chemioterapici grazie all'apposito cartellino recante il simbolo di sicurezza, sia la programmazione di un'adeguata formazione finalizzata all'identificazione del rischio ed all'applicazione delle corrette misure di prevenzione.



PREDISPOSIZIONE DI ADEGUATI LOCALI

I locali adibiti all'immagazzinamento, alla preparazione ed alla somministrazione devono rispondere in generale a quanto previsto dal Titolo II del D.Lgs. 626/94 e successive modifiche. L'accesso a tali locali deve essere esclusivamente riservato al personale autorizzato dal responsabile dell'unità operativa. Sulle porte di ingresso devono essere ben visibili i cartelli recanti la segnaletica di sicurezza.

IMMAGAZZINAMENTO

I locali specificamente destinati all'immagazzinamento dei chemioterapici antitumorali devono avere:

- donel sistemi di aerazione;
- pavimenti in materiale plastico facilmente lavabile.

I farmaci devono essere conservati all'interno di armadi provvisti di barriere frontali che proteggano dal rischio di caduta e quindi di rottura accidentale. Laddove le confezioni rimangano aperte, si raccomanda di custodirle in sacchetti di plastica sigillati, posti in armadi chiusi a chiave. Inoltre su ogni confezione, così come su ogni scaffale o armadio, deve essere apposta l'etichetta recante il rischio tossicologico.



PREPARAZIONE

Il locale adibito alla preparazione deve essere provvisto di:

- pavimento e pareti rivestite fino ad opportune altezze da materiale plastico facilmente lavabile;
- stanza filtro, al fine di mantenere maggiormente isolato il locale, con porte di accesso del tipo a battente con apertura verso l'esterno;
- "punto di decontaminazione" costituito da un lavandino a pedale e da un lavaocchi di sicurezza;
- sistema di condizionamento separato dall'impianto centralizzato. In caso di condizionamento centralizzato, è opportuno munire la stanza di un



sistema di esclusione a pulsante del condizionamento stesso azionabile in caso di sversamenti accidentali di farmaci;

- velocità dell'aria immessa dall'impianto non superiore a 0.15 m/sec e ricambi d'aria nel locale non inferiori ai 6-10 vol. di aria primaria per ora;
- kit di pronto intervento;
- pulsante per i casi di emergenza e predisposizione di un sistema a viva voce.

SOMMINISTRAZIONE

I locali in cui avviene la somministrazione di chemioterapici antitumorali devono possedere:

- idonei sistemi di aerazione;
- pavimenti in materiale plastico facilmente lavabile;
- kit di pronto intervento;
- lavabo.



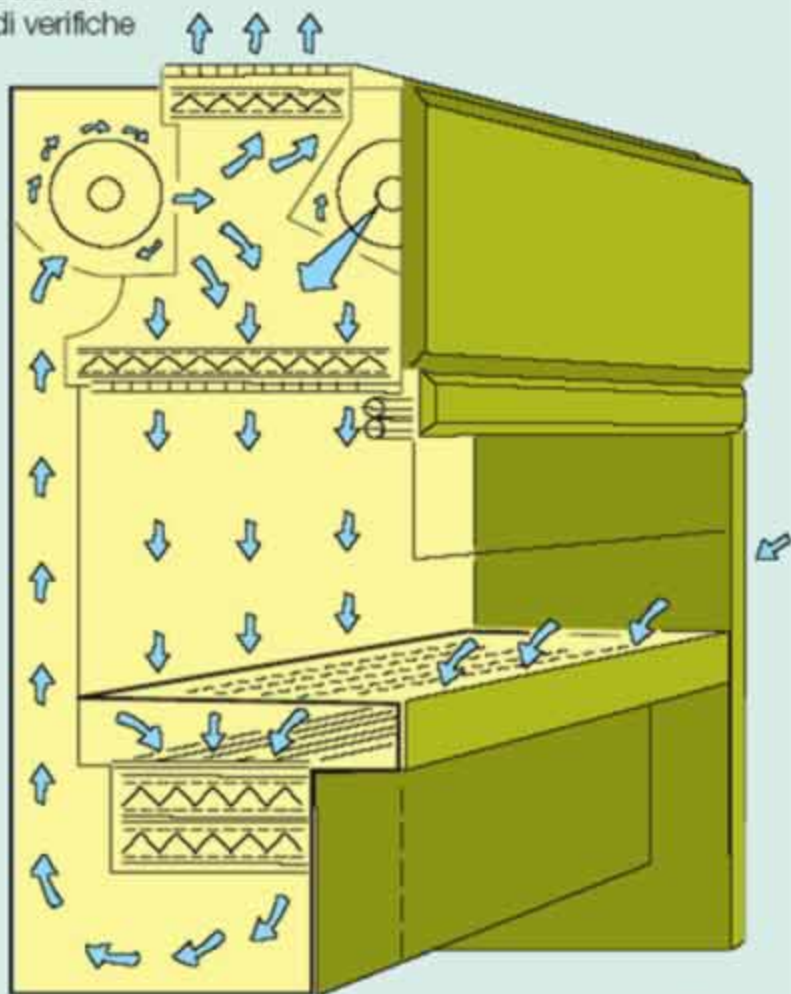
PREDISPOSIZIONE DI SISTEMI DI PREVENZIONE AMBIENTALE

La preparazione dei farmaci antitumorali deve essere effettuata sotto cappa a flusso laminare verticale di classe II, realizzata e installata in conformità alla norma tecnica DIN 12980. Il flusso d'aria, diretto dall'alto verso il basso, stabilisce una barriera fra l'interno della cappa e l'operatore.

CAPPE

Questo tipo di cappa, integrata da appositi filtri ad alta efficienza, deve essere dotata di sistemi di espulsione all'esterno dell'aria filtrata, anche per garantire il mantenimento di un piano di lavoro asettico e una protezione sicura per il personale.

È opportuno prevedere la programmazione di verifiche periodiche atte a garantire un corretto funzionamento del sistema di prevenzione.



ADOZIONE DI IDONEI DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE

GUANTI:

marcatura CE in ottemperanza alla norma tecnica EN 374

INDUMENTI DI PROTEZIONE:

marcatura CE in ottemperanza alla norma tecnica EN 340, EN 369 se disponibile, EN 465 ed appartenenti alla categoria 3 tipo 4 (secondo la EN 465).

Sia per i guanti che per gli indumenti di protezione sono necessarie le seguenti caratteristiche:

documentazione tecnica del fabbricante comprovante l'effettiva tutela dell'operatore rispetto ai rischi di esposizione individuati, utilizzando nei test previsti da suddetta norma almeno 4-5 sostanze fra quelle più diffusamente usate nei protocolli terapeutici, indicando i tempi di protezione consentiti per ogni sostanza:



metotressato, ciclofosfamide, fluorouracile, vincristina solfato, daunorubicina, adriamicina cloridrato, doxorubicina



SEMIMASCHERA CON FILTRO ANTIPOLVERE O FACCIALE FILTRANTE ANTIPOLVERE

Caratteristiche tecniche:

marcatura CE in ottemperanza

alle norme tecniche EN 140

(semimaschera), EN 143

(filtro antipolvere per la

semimaschera) ed EN

149 (facciali

filtrante

antipolvere);

filtri della semima-

schera di classe

P3;

filtri della facciale

filtrante di classe

FFP3SL.

**DPI DEL TIPO A VISIERA O EQUIVALENTE**

Caratteristiche tecniche:

marcatura CE in ottemperanza

alla norma tecnica EN 166 (pro-

tezione da gocce e spruzzi di

liquidi).



OPERAZIONI DI PREPARAZIONE DEI FARMACI

- Nella ricostituzione dei farmaci liofilizzati, per evitare spandimenti e nebulizzazioni, è opportuno utilizzare siringhe con attacco Luer Lock.

- Tutto l'occorrente per la preparazione deve essere posizionato sotto la cappa prima di iniziare il lavoro; le operazioni vanno effettuate al centro della cappa.

- Non è consentito bere, mangiare, fumare, truccarsi, masticare chewing-gum durante le operazioni di manipolazione e comunque all'interno dei locali.

- I mezzi protettivi individuali devono essere indossati e tolti nella stanza filtro attigua al



locale riservato alla preparazione.

- Il piano di lavoro deve essere lavato, sia all'inizio che al termine delle attività, con ipoclorito di sodio al 5% o altro prodotto idoneo tenendo conto del tipo di materiale di cui è costituito il piano di lavoro.

- Nella preparazione dei farmaci, già contenuti in forma di soluti nelle fiale, la manovra di apertura delle fiale deve essere effettuata

Allo scopo di ridurre l'esposizione a chemioterapici antiproliferativi a livelli minimi è necessario che gli operatori adottino comportamenti preventivi prestabiliti durante le varie fasi della manipolazione.

verificando l'assenza di liquido nella parte superiore e avvolgendo il collo della fiala con una garza sterile. L'apertura delle fiale deve essere condotta mediante movimenti delle mani rivolti verso l'esterno.

- Nelle manovre di espulsione dell'aria dalla siringa e nel dosaggio del farmaco, l'ago deve essere protetto con garza sterile al fine di evitare la contaminazione dell'operatore in caso di fuoriuscite accidentali. Il farmaco dosato va introdotto nel flacone da flebotomi perforando la parte centrale della membrana del tappo.

- Il deflussore deve essere riempito preventivamente con una soluzione compatibile con il farmaco. Il tubo di collegamento del deflussore, una volta applicato al flacone per flebotomi, va protetto con una garza sterile all'estremità a valle, chiusa con dispositivo Luer Lock, onde evitare eventuali fuoriuscite di liquido.





TRASPORTO DEI FARMACI PREPARATI

- Il trasporto dei farmaci preparati deve essere effettuato su vassoi a bordi rialzati. Per tragitti lunghi i contenitori, le siringhe ed i flaconi per fleboclisi dovranno essere collocati in recipienti a tenuta che permettano di contenere eventuali fuoriuscite in caso di caduta o versamenti accidentali.





SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

- Nella somministrazione per via endovenosa, occorre posizionare sotto il braccio del paziente un telino monouso impermeabile per evitare spandimenti. L'eventuale addizione di chemioterapici antiblastici deve avvenire tramite deflussore dotato di un raccordo ad "Y", posizionando una garza sterile attorno al raccordo stesso.

- Nella somministrazione per via orale, occorre estrarre le compresse dal flacone o dal

blister facendole scivolare direttamente in un contenitore destinato al paziente.



MANUTENZIONE DELLE CAPPE E PULIZIA DEI LOCALI

• Il locale al momento della sostituzione dei filtri, deve essere completamente isolato e il sistema di condizionamento deve essere spento. L'addetto deve indossare un camice monouso con cappuccio in T.N.T., maschera facciale a cartuccia o con aspirazione forzata di aria filtrata su carbone, guanti, soprascarpe monouso. Il filtro, che dovrà essere montato possibilmente in modo da permettere nella rimozione la tecnica del Bag-Out, viene messo in sicurezza con un sistema a doppio sacco chiuso ermeticamente e inviato a smaltimento. Al termine delle operazioni guanti, soprascarpe e tute dovranno

essere chiusi all'interno della stanza in apposito sacco e inviati allo smaltimento, quindi potrà essere riattivato il sistema di condizionamento. La stanza dovrà restare chiusa per almeno 30 minuti in modo da garantire un efficace ricambio d'aria nell'ambiente. La pulizia deve essere a umido, partendo dal luogo meno contaminato a quello maggiormente contaminato mediante detergenti a pH elevato (sapone di Marsiglia e ipoclorito di sodio). Gli accessori e il materiale per la pulizia devono essere utilizzati solo nei locali di manipolazione.



CONTAMINAZIONI ACCIDENTALI

• Ogni contaminazione accidentale deve essere segnalata al Medico Competente, al Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione e alla Direzione Sanitaria. In caso di contatto accidentale del farmaco con la cute l'operatore dovrà lavare accuratamente la parte contaminata,

utilizzando abbondante acqua e sapone, (eventualmente applicando antidoti) e quindi consultare un medico. In caso di contaminazione degli occhi l'operatore dovrà lavarli accuratamente per almeno 15 minuti con acqua o soluzione fisiologica.



SMALTIMENTO

• Tutti i materiali residui dalle operazioni di manipolazione dei chemioterapici antitumorali (mezzi protettivi individuali monouso, telini assorbenti monouso, bacinelle, garze, cotone, fiale, flaconi, siringhe, deflussori, raccordi) devono essere considerati rifiuti speciali ospedalieri.

Quasi tutti i chemioterapici antitumorali sono sensibili al processo di termossidazione (incenerimento), per temperature intorno ai 1000/1200°C.

La termossidazione, pur distruggendo la molecola principale della sostanza, può comunque dare origine a derivati di combustione che conservano attività mutagena. È pertanto preferibile effettuare un trattamento di inattivazione chimica prima di inviare il prodotto ad incenerimento. Poiché il personale nelle unità ospedaliere non è normalmente preparato ad effettuare e controllare reazioni chimiche, è preferibile utilizzare a tale

scopo prodotti di semplice impiego e con bassa reattività. Si consiglia perciò l'utilizzo di ipoclorito di sodio che entro le 24 ore è in grado di determinare una buona inattivazione di gran parte dei chemioterapici antitumorali.

Le urine dei pazienti sottoposti ad instillazioni endovesicali dovrebbero essere inattivate prima dello smaltimento, in quanto contengono elevate concentrazioni di principio attivo. I filtri delle cappe, dopo la rimozione, devono essere riposti in sistemi a doppio involucro, considerati come tossico-nocivi, sottoposti ad inattivazione e quindi smaltiti.



CORSI DI FORMAZIONE

- Per ottenere elevati standard di sicurezza e prevenzione per il personale esposto a chemioterapici antiblastici è necessario che i lavoratori siano adeguatamente informati sui rischi, sulle corrette modalità di manipolazione dei farmaci, dei materiali contaminati, dei mezzi protettivi individuali, sul significato del monitoraggio ambientale e della sorveglianza sanitaria.

Adeguati programmi di formazione devono essere attuati prima dell'inizio delle attività che determinano l'esposizione e successivamente con una certa periodicità. Si evidenzia pertanto la necessità di dotare gli operatori sanitari di strumenti formativi e informativi adeguati, al fine di creare una coscienza responsabile dei rischi negli addetti alla manipolazione di chemioterapici.

