

CORSO DI ACCREDITAMENTO E AGGIORNAMENTO PER OPERATORI SANITARI DEDICATI ALLA PREPARAZIONE DI FARMACI ANTIBLASTICI PRESSO LE VARIE U.F.A. PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

TOSSICITA' DEI FARMACI ANTITUMORALI: operatori

20-24 GENNAIO 2025



Introduzione

Sul nesso casuale tra esposizione lavorativa a farmaci antiblastici e danni alla salute dei lavoratori esposti si è ampiamente dibattuto e sono stati promossi numerosi interventi per ridurre il rischio lavorativo. Pur tuttavia gli incidenti che si rilevano tra gli operatori sanitari, l'uso sempre più ampio di queste sostanze anche verso patologie non neoplastiche, le differenti modalità di somministrazione ai pazienti e la formulazione di nuovi farmaci contribuiscono ad aumentare il livello di attenzione della comunità scientifica, delle istituzioni e dei lavoratori.

FARMACI ANTINEOPLASTICI

potere irritante a carico della cute e delle mucose

potere allergizzante e ipersensibilizzante per le vie respiratorie

effetti tossici locali (ulcere, necrosi dei tessuti)

effetti tossici sistemici (come ad esempio allergie, shock e tossicità su organi).

Secondo la IARC (International Agency for Research on Cancer, l'Organismo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità deputato alla valutazione del rischio cancerogeno da sostanze chimiche per l'organismo umano) vi è la possibilità da parte di diversi farmaci antitumorali di provocare l'insorgenza di tumori nei pazienti trattati per patologie non tumorali (ad es: induzione di immunosoppressione per i trapianti); inoltre nuovi tumori, non facenti parte della storia naturale della patologia primitiva, sono stati segnalati in pazienti affetti da tumori solidi trattati con antineoplastici, in particolare leucemie acute mieloidi.

Fanno parte della lista dei farmaci pericolosi del NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)

FARMACI ANTINEOPLASTICI

potere irritante a carico della cute e delle mucose

potere allergizzante e ipersensibilizzante per le vie respiratorie

effetti tossici locali (ulcere, necrosi dei tessuti)

effetti tossici sistemici (come ad esempio allergie, shock e tossicità su organi).

Secondo la IARC (International Agency for Research on Cancer, l'Organismo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità deputato alla valutazione del rischio cancerogeno da sostanze chimiche per l'organismo umano) vi è la possibilità da parte di diversi farmaci antitumorali di provocare l'insorgenza di tumori nei pazienti trattati per patologie non tumorali (ad es: induzione di immunosoppressione per i trapianti); inoltre nuovi tumori, non facenti parte della storia naturale della patologia primitiva, sono stati segnalati in pazienti affetti da tumori solidi trattati con antiblastici, in particolare leucemie acute mieloidi.

Fanno parte della lista dei farmaci pericolosi del NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)

FARMACI ANTINEOPLASTICI valutati dalla IARC come cancerogeni o sospetti tali

Gruppo 1: cancerogeni per l'uomo

- CICLOFOSFAMIDE
- CLORAMBUCIL
- ETOPOSIDE
- MELPHALAN
- N,N-BIS-(2-CLOROETIL)-2-NAFTILAMINA (CLORNAFAZINA)
- TRIS(1-AZIRIDINIL)FOSFINOSOLFURO (TIOTEPA)

Gruppo 2: sospetti cancerogeni:

2A: probabilmente cancerogeni

- ADRIAMICINA
- ARACITIDINA
- BIS(CLOROETIL)NITROSOUREA (BCNU)
- CISPLATINO
- 1-(2-CLOROETIL)-3-CICLOESIL-1-NITROSOUREA(CCNU)
- MOSTARDA AZOTATA- PROCARBAZINA

2B : possibili cancerogeni

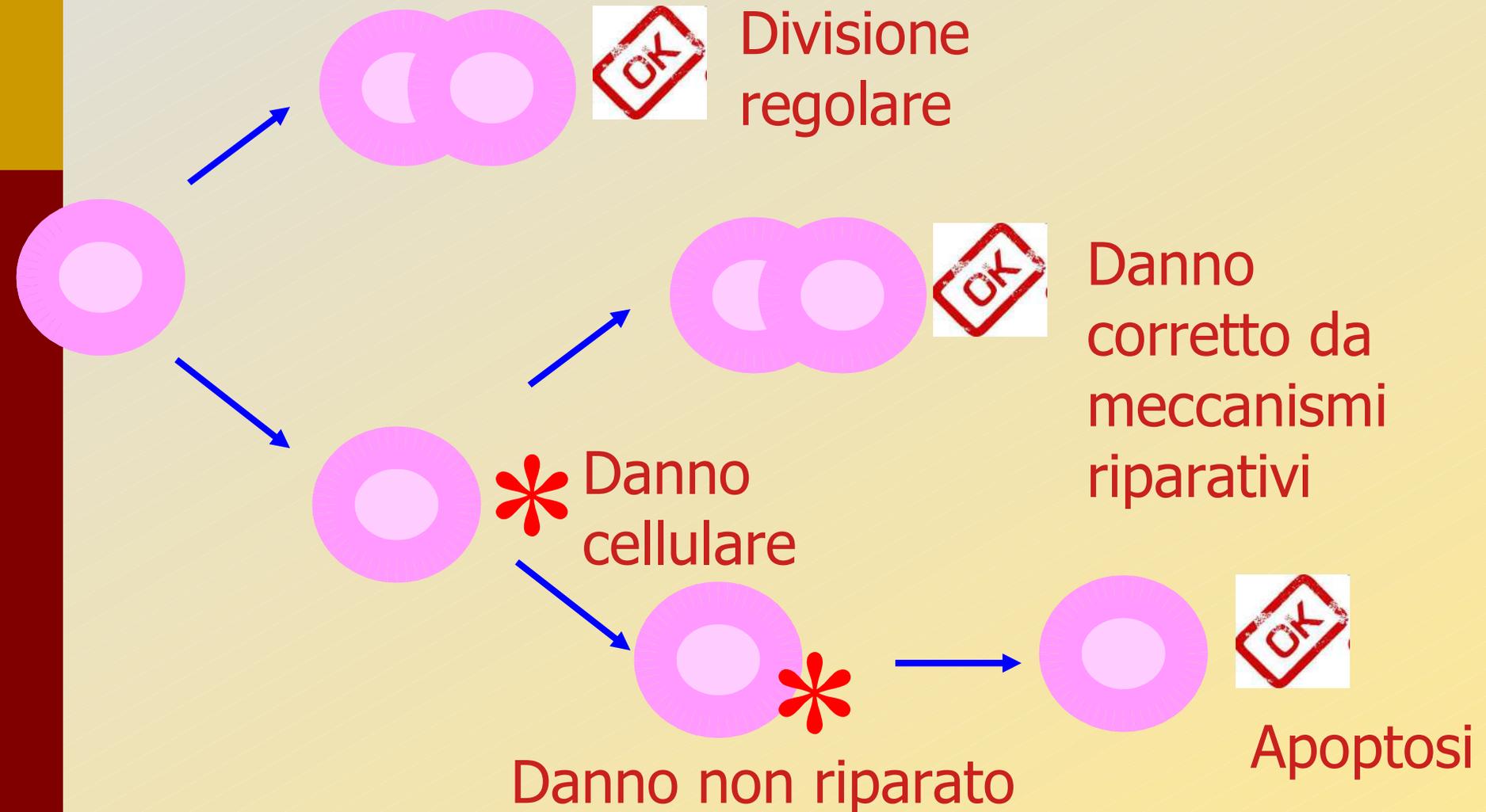
- BLEOMICINA
- DACARBAZINA
- DAUNOMICINA
- MITOMICINA C

**Quasi tutti gli
antiblastici
elencati sono
risultati capaci, in
soggetti di sesso
femminile, di
effetti riproduttivi
(malformazioni
fetali e aumentata**

In generale in letteratura il rilevamento di campioni positivi di farmaci antiblastici aerodispersi è riferito a situazioni di carente organizzazione e di scarse precauzioni con assenza di cabine di aspirazione durante la preparazione e al mancato uso di protezioni personali da parte degli operatori o a situazioni di particolare sovraccarico lavorativo in cui è possibile che non siano state osservate tutte le procedure di sicurezza.



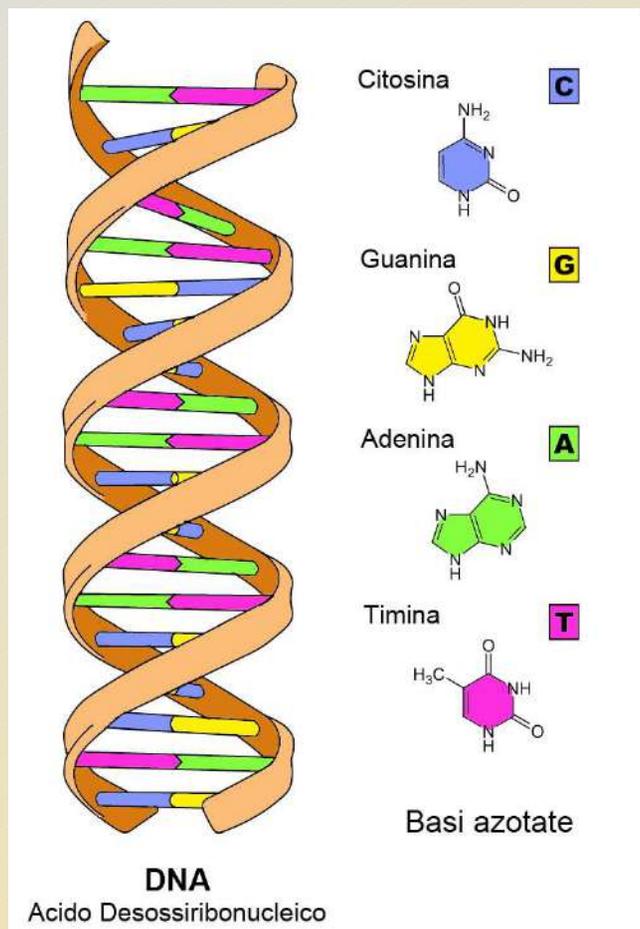
PROLIFERAZIONE E DANNI CELLULARI



PROLIFERAZIONE E DANNI CELLULARI

le lesioni responsabili dell'insorgenza dei tumori sono riconducibili a due ben definiti gruppi di geni, i protooncogeni e i geni oncosoppressori. In condizioni fisiologiche, le proteine codificate da questi geni partecipano al normale controllo della proliferazione cellulare in risposta agli stimoli extracellulari. I prodotti dei protooncogeni realizzano la trasmissione dei segnali proliferativi dalla superficie della cellula al suo nucleo: qui inducono l'evento chiave della replicazione della cellula, cioè la duplicazione del suo patrimonio genetico. I prodotti dei geni oncosoppressori, al contrario dei precedenti, trasmettono invece segnali inibitori, che agiscono con segno opposto sulla proliferazione cellulare.





Agenti chimici

Agenti fisici

Eredità

Virus

Passibile di danni
(ca 500.000 lesioni/cellula/die)

Viene "srotolato" in fase di replicazione,
ogni singola elica fa da stampo per l'altra

Se stampo errato, si trasmette danno

CHEMIOTERAPICI CLASSICI

Ciclo cellulare NON specifici

Ciclo cellulare specifici

Agenti alchilanti

Antracicline e Antibiotici

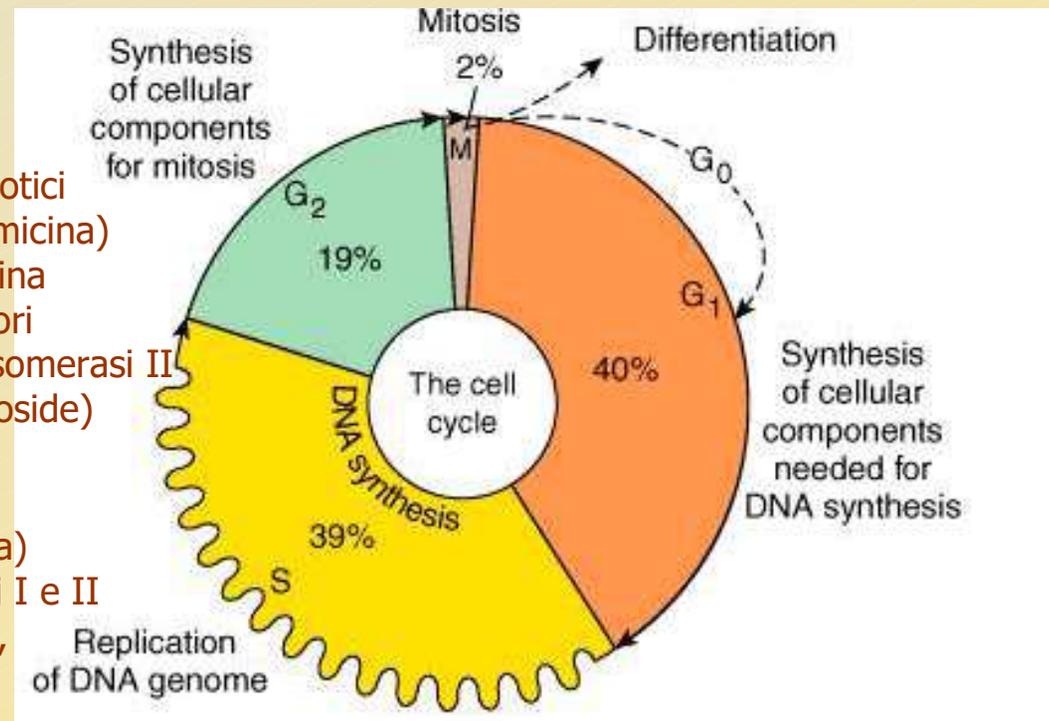
Derivati del platino

Dacarbazina

Pentostatina

Antibiotici
(bleomicina)
eribulina
Inibitori
topoisomerasi II
(etoposide)

Antimetaboliti
(5-FU, gemcitabina,
fludarabina, azacitidina)
Inibitori topoisomerasi I e II
(irinotecan, topotecan,
etoposide)



ANTICORPI MONOCLONALI

Il termine monoclonale significa che tutti gli anticorpi prodotti da una singola plasmacellula sono specifici per un solo antigene.

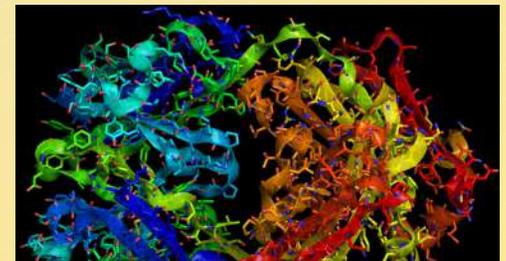
Gli anticorpi monoclonali sono farmaci che distruggono alcuni tipi di cellule tumorali, senza danneggiare in misura rilevante le cellule normali.

La loro funzione è quella di riconoscere certi tipi di proteine che si trovano sulla superficie di alcune cellule tumorali.

Quando l'anticorpo monoclonale riconosce la proteina, si unisce saldamente ad essa (l'esempio potrebbe essere il rapporto tra una chiave e la serratura: ogni chiave può infilarsi in una sola serratura).

In questo modo stimola il sistema immunitario dell'organismo ad aggredire le cellule neoplastiche e può anche indurre le cellule a distruggere se stesse.

Es: Il RITUXIMAB si lega ad un antigene (denominato CD20) che si trova sulla superficie di linfociti (linfociti B).



- Discordanza/carenza di dati in letteratura in merito al rischio occupazionale legato a queste molecole
- Non rilevabili studi di tossicità a lungo termine e nessuna classificazione da parte di organismi internazionali (IARC). Eventi avversi noti alle dosi terapeutiche
- Natura proteica (formazione di anticorpi neutralizzanti): fenomeni di sensibilizzazione, anafilassi o malattia da siero
- Perdita di risposta clinica nel caso dovesse diventare necessario un trattamento terapeutico
- Potenziamento attività immunitaria fino alla CRS o immunosoppressiva
- Potenziale teratogenicità dei MoAb?: IgG2 in grado di attraversare placenta esponendo il feto ad alte concentrazioni di farmaco.
Bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, interferiscono con vie di trasduzione del segnale VEGF, EGFR, HER2, coinvolti nello sviluppo fetale (organogenesi, proliferazione e sviluppo cellulare...)
- Sulla base del principio generale di precauzione, dettato dai regolamenti Europei delle sostanze chimiche si debbono adottare misure specifiche di prevenzione e protezione

NORMATIVA

Documento di linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario
Provvedimento 5 agosto 1999

Legge 81/2008: Testo Unico sulla salute e sicurezza dei lavoratori (Titolo IX Sostanze pericolose Capo I protezione da agenti chimici)

FUI XII edizione-NBP (2009)

Documento Indicazioni per la tutela dell'operatore sanitario per il rischio di esposizione ad antitumorali ISPEL Maggio 2010

Raccomandazione n.14 Ministero della Salute 2012

Raccomandazione della Rete Oncologica su standard per la centralizzazione delle terapie oncologiche parenterali in Regione Piemonte (2014)

IMPORTANTE FORMAZIONE ED INFORMAZIONE!!

L'assorbimento dei chemioterapici antitumorali può avvenire per inalazione (polveri, vapori, aerosol) o attraverso la cute e le mucose quando si verifichi un contatto prolungato direttamente con i farmaci o con superfici ed indumenti di lavoro contaminati.

Vie di contaminazione inusuali sono: contatto mucoso e delle congiuntive oculari e orofaringee (spruzzi in fase di preparazione e somministrazione), via digestiva (ingestione di cibi o bevande contaminate)

TOSSICITA' ACUTA

TOSSICITA' CRONICA

L'EFFETTO CANCEROGENO DEI
CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI DIPENDE
DA UN 'AZIONE DIRETTA SUL
MATERIALE GENETICO CELLULARE.

MANOVRE A RISCHIO

IMMAGAZZINAMENTO E TRASPORTO

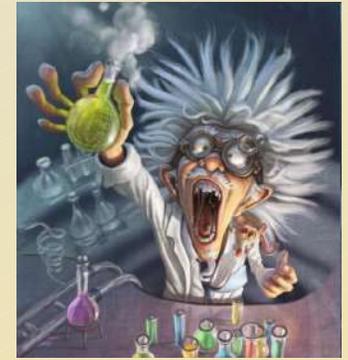
Dalla manipolazione di confezioni di farmaci non integre può originarsi un'esposizione degli operatori incaricati del ricevimento e dello stoccaggio in farmacia e nei luoghi di deposito.

Il trasporto dalla zona di immagazzinamento a quella di allestimento deve avvenire con carrelli interni e farmaci posizionati in appositi contenitori



MANOVRE A RISCHIO

ALLESTIMENTO



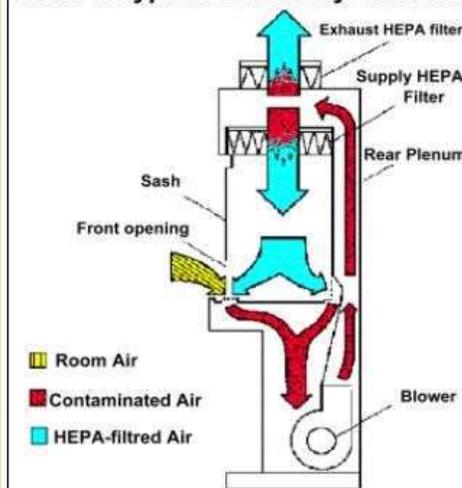
La preparazione dei farmaci antitumorali presuppone l'esecuzione di numerose procedure, nel corso delle quali si possono verificare sia la formazione di vapori e/o di aerosol, sia la diffusione del preparato sotto forma di gocce o spandimenti nelle fasi di:

- aperture delle fiale del farmaco;
- rimozione dell'ago dai flaconi di farmaco;
- manovra di riempimento della siringa;
- espulsione dell'aria dalla siringa durante il dosaggio del farmaco;
- trasferimento del farmaco dal flacone alla siringa o alla sacca.

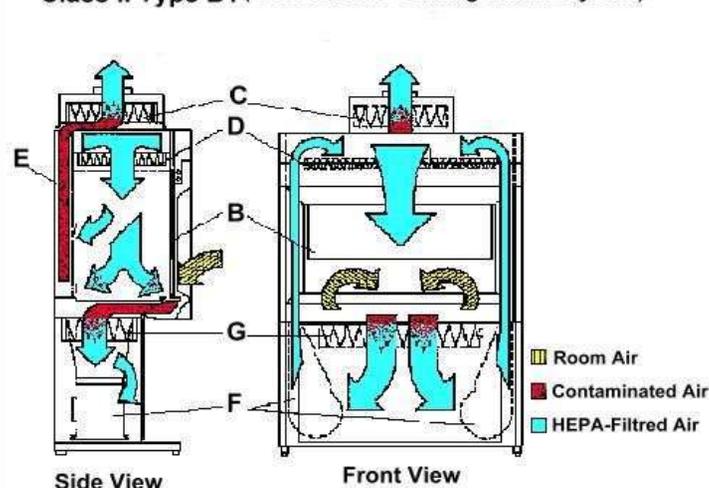
DISPOSITIVI DI PROTEZIONE COLLETTIVA

La cappa classe II è una cappa utilizzata per proteggere l'operatore ed il campione, garantendo condizioni di assoluta sterilità. Tale cappa è formata da un piano di acciaio inossidabile forato, che permette l'entrata dell'aria preventivamente filtrata attraverso un sistema di 2 filtri HEPA, posti a distanza ravvicinata. Da tale cappa esce verso l'esterno il 30% dell'aria, mentre il restante 70% rimane nella cappa: la funzione della parziale fuoriuscita dell'aria è quella di creare una depressione che la richiama all'interno, in modo da instaurare un flusso cont'

Class II Type A BioSafety Cabinet



Class II Type B1 (Connection to Building Exhaust system)



Manutenzione
e verifiche
periodiche

Ricambi
d'aria nei
locali

DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE

GUANTI (DPI di III categoria con marchio CE, rispondenti a norme UNI EN per la manipolazione degli antitumorali):

- cambio frequente
- in scheda tecnica deve essere riportato il dato di permeabilità ai prodotti chimici (indice di penetrazione da 1 a 3) e i farmaci antitumorali testati (tempi di protezione)
- verificare proprietà fisiche (allungamento, resistenza alla rottura)

CAMICI (DPI di III categoria con marchio CE rispondenti a norme UNI EN per la protezione da agenti chimici):

- monouso chirurgici , in TNT con rinforzo
- in scheda tecnica deve essere riportato il tempo di protezione dai farmaci antitumorali testati

CUFFIA, MASCHERA (semimaschera P3 o filtrante facciale FFP3),
VISIERA, OCCHIALI PROTETTIVI

(maschera e occhiali non sono indispensabili durante il lavoro sotto la capota a flusso laminare verticale)

SISTEMI CHIUSI

sistema di sicurezza per la manipolazione di liquidi pericolosi poiché garantisce in modo meccanico l'assenza di contatto tra il suo interno, che contiene la sostanza tossica, e l'ambiente esterno.



Il connettore garantisce la sterilità del farmaco dopo ripetuti prelievi e garantisce il circuito chiuso al momento della disconnessione

Filtro idrofobico da 0,2 micron compensa le pressioni che si creano all'interno del flacone durante le fasi di prelievo o infusione

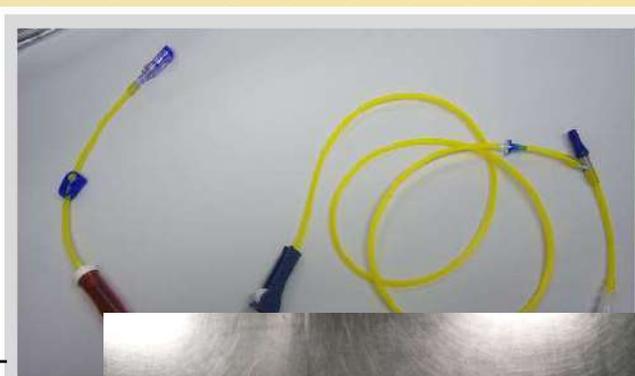


Aggancio Luer Lock alla siringa non disconnettibile

Valvola auto-sigillante Luer Lock maschio a circuito chiuso



Connettore luer-lock a circuito chiuso



MANOVRE A RISCHIO

SOMMINISTRAZIONE



In fase di somministrazione le manovre più a rischio di contaminazione dell'operatore sono:

le perdite del farmaco a livello dei raccordi della siringa e/o del deflussore, a livello della valvola del filtro dell'aria, per stravasamenti dai deflussori, dai flaconi e dalle connessioni e nel trattamento delle extravasazioni

MANOVRE A RISCHIO

Utenze CittadelaSalute Rubrica Telefonica Posta Elettronica Sito Internet IT Help Desk

Intranet Home Rassegna Stampa Quotidiana Download e documenti Zone Centralizzate (ZC) Web Login Accesso Autori Aiuto Contatti Cerca...

S08 - Direzione Sanitaria Molinette

Nome	Last modified	Size
Parent Directory		-
CENTRI PRESCRITTORI/	2023-03-03 11:15	-
COMMISSIONE FARMACEUTICA INTERNA_CFI/	2019-07-24 11:07	-
COMMISSIONE TERAPEUTICA OSPEDALIERA/	2019-07-24 11:07	-
CORRETTO UTILIZZO KCL SOLUZIONI CONCENTRATE DI KCL/	2022-12-27 09:04	-
DIP ONCOLOGIA/	2019-07-24 11:26	-
DISINFETTANTI E ANTISETTICI/	2020-02-04 15:05	-
DISTRIBUZIONE DIRETTA FARMACI E IN DIMISSIONE/	2022-10-10 17:35	-
DPC/	2019-07-24 11:26	-
FARMACI STUPEFACENTI/	2019-07-24 11:26	-
FARMACOVIGILANZA NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NO PROFIT/	2022-07-13 16:09	-
FARMACOVIGILANZA/	2022-11-03 11:29	-
GESTIONE FARMACI SCADUTI/	2019-07-24 11:27	-
GESTIONE STRAVASO CHEMIOTERAPICI/	2021-07-09 09:05	-
IMMUNOGLOBULINE/	2023-08-01 12:50	-
Manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide/	2021-03-11 15:22	-

Categorie

Articoli Download e documenti

- 101 - Direzione Generale
- 117 - Servizio di Prevenzione e Protezione - SPP
- 118 - Affari istituzionali, Tutela e Trattamento dei Dati
- 201 - Analisi dei Processi Assistenziali, Programmazione e Controllo di Gestione
- 202 - Direzione Amministrativa a Supporto delle Attività Assistenziali
- 303 - Amministrazione del Personale
- 304 - Formazione
- 403 - Politiche e Gestione degli Acquisti
- 404 - ICT e Ingegneria Clinica
- 406 - Servizi Tecnici e Manutentivi
- 408 - Gestione del Patrimonio
- B00 - Diagnostica per Immagini e Radiologia Interventistica
- S01 - Farmacia Ospedaliera

MANOVRE A RISCHIO

SMALTIMENTO



Lo smaltimento degli antineoplastici e del materiale utilizzato per la loro preparazione e somministrazione (dpi, materiali usati nella preparazione e/o nella somministrazione come ad es. siringhe, flaconi ecc.) rappresenta un ulteriore possibile momento di contaminazione per preparatori, medici, infermieri e per il personale addetto ai servizi.

Sono pure a rischio le operazioni di bonifica dei versamenti accidentali, nonché di pulizia delle cappe e di smaltimento dei filtri delle cappe dopo la loro rimozione. Analogamente andranno considerati gli effetti lettereschi contaminati di pazienti sottoposti a trattamenti, nonché le urine dei pazienti che possono anche contaminare il sistema fognario. Generalmente le più alte concentrazioni dei farmaci negli escreti si riscontrano in prima e seconda giornata dopo la somministrazione, fa eccezione tra gli altri il cisplatino, che ha invece un'emivita molto più prolungata: 6-8 giorni circa. Deve essere anche considerata la nebulizzazione prodotta dal risciacquo dei wc.

SORVEGLIANZA SANITARIA

Monitoraggio ambientale per valutare la contaminazione dell'ambiente e **biologico** per valutare le dosi cumulative assorbite

Inoltre raccolta (effettuata attraverso sopralluoghi conoscitivi da parte del responsabile del Servizio di prevenzione e protezione e del medico competente) ed elaborazione di informazioni relative a:

- modalità operative (caratteristiche delle lavorazioni, loro durata e frequenza);
- carichi di lavoro (quantitativi utilizzati dal singolo lavoratore);
- presidi preventivi ambientali e personali;
- condizioni igieniche dei locali adibiti alla preparazione e somministrazione dei farmaci

CORSO DI ACCREDITAMENTO E AGGIORNAMENTO PER OPERATORI SANITARI DEDICATI ALLA PREPARAZIONE DI FARMACI ANTIBLASTICI PRESSO LE VARIE UFA PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

