



Corso di accreditamento e aggiornamento per operatori sanitari dedicati alla preparazione di farmaci antitumorali presso le varie U.F.A. Piemonte e Valle d'Aosta

Sistemi chiusi: revisione della letteratura di settore

Valentina Tagini

ASO Ordine Mauriziano di Torino

CCO: Cancer Care Ontario

Rete dei servizi per i pazienti oncologici della provincia dell'Ontario (Canada)

<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=293473>

Sistemi chiusi - revisione della letteratura e delle varie linee guida - Ontario - Safe handling on cytotoxic.pdf - Adobe Acrobat Reader DC

File Modifica Vista Finestra ?

Home Strumenti Documento 1 / 78 Accedi



Ontario
Cancer Care Ontario
Action Cancer Ontario

Evidence-Based Series #16-3

**A Quality Initiative of the
Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario
(CCO)**

Safe Handling of Cytotoxics

*A. Easty, N. Coakley, R. Cheng, M. Cividino, P. Savage, R. Tozer, R. White and the
Safe Handling of Cytotoxics Expert Panel*

Report Date: December 16, 2013

Evidence-Based Series #16-3 is comprised of 3 sections:

Section 1: Guideline Recommendations

Esporta PDF

Adobe Export PDF

Converti file PDF in Word o Excel online

Selezionare il file PDF

Sistemi chiusi - re...ing on cytotoxic.pdf

Converti in

Microsoft Word (*.docx)

Lingua documento:
Italiano [Cambia](#)

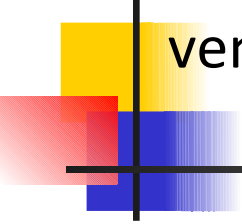
Converti

Crea PDF

Modifica PDF

Archiviazione e condivisione di file in
Document Cloud

[Ulteriori informazioni](#)



Il quesito: **i sistemi chiusi riducono la contaminazione** quando vengono usati nell'allestimento delle chemioterapie?

- La ricerca bibliografica per “closed-system transfer devices” ha prodotto 808 risultati
- 40 di questi documenti sono stati scelti e analizzati poiché disponibili in full-text
- Di questi, **16** soddisfacevano i criteri di inclusione essendo **technology assessments, revisioni sistematiche, trials clinici o studi sulla manipolazione sicura dei chemioterapici.**
- I rimanenti sono stati esclusi, in quanto revisioni non sistematiche, lettere o editoriali.



- Il gruppo di lavoro era consapevole a priori che la **qualità della letteratura** sarebbe stata molto scarsa. Data la natura dell'argomento, infatti, non è possibile condurre studi randomizzati per ragioni etiche.

- I report di associazioni professionali come il NIOSH non erano considerati evidence-based in assenza di un riferimento bibliografico.

- In **9** dei 16 studi selezionati, gli autori hanno dichiarato l'assenza di **conflitto di interesse**, mentre nei rimanenti 7 alcuni degli autori erano legati in qualche modo all'azienda produttrice del dispositivo.



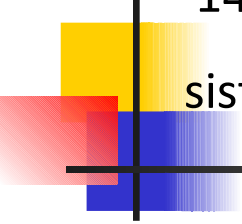
•Nella **precedente versione di questa guida (2006)** erano stati trovati solo 6 studi, tutti di natura descrittiva.

•5 paragonavano sistemi aperti ad un sistema chiuso.

•Nessuno era disegnato per valutare differenze tra gruppi.

•Nessuno includeva una valutazione statistica dei dati.

•In pratica, non esistevano dati per supportare il valore dei sistemi chiusi o viceversa.



- 14 documenti sono inerenti al sistema Phaseal: 6 lo confrontano con altri sistemi.

- 1 studio è relativo al sistema Tevadaptor da solo.

- 1 studio esamina il sistema EquaShield

- La qualità, per tutti, non è alta. La maggior parte sono studi osservazionali e nessuno è randomizzato.

- L'unico studio multicentrico testa solamente la sterilità di prodotto.

- 10 studi esaminano i livelli di contaminazione dopo l'introduzione del sistema chiuso

- 1 esamina le dispersioni in tre dispositivi.

•8 studi esaminano il sistema Phaseal da solo e trovano che esso riduce la contaminazione . Tra questi:

•**Nyman** mostra che la contaminazione superficiale si riduce del 21% per la ciclofosfamide e del 12% per l'ifosfamide (dal 33 e 71% rispettivamente) dopo l'introduzione del sistema chiuso per 6 mesi. Del resto il sistema non può essere esteso a tutti i farmaci perché troppo costoso.

•**Siderov** analizza campioni provenienti da 2 ospedali australiani all'inizio e poi dopo 5 e 12 mesi dall'introduzione del sistema chiuso. Uno dei due ospedali ne ha sospeso l'uso dopo 5 mesi perché troppo costoso. Dopo 5 mesi, la riduzione della contaminazione è del 24% in entrambi gli ospedali, dopo 12, nell'unico ospedale rimasto, la riduzione è del 75%

•**Yoshida** nel 2009 dimostra che la contaminazione da wipe-samples si riduce del 25%

•Sempre **Yoshida** nel 2011 raccoglie e analizza campioni di superfici, aria e urine provenienti da 5 ospedali: 3 in cui si usa Phaseal, 2 in cui non si usano sistemi chiusi: la conclusione è che il livello di contaminazione è relativo al livello di abilità dello staff, la quantità di farmaco manipolato e i metodi di pulizia utilizzati. **NON NECESSARIAMENTE la contaminazione viene ridotta con l'adozione del sistema chiuso**

•**Queruau** esegue vari test sulla contaminazione paragonando 6 diversi dispositivi, tra cui Phaseal, Tevadaptor e Chemoclave con spiros: tutti e tre sono risultati non produrre contaminazione.



Le raccomandazioni:

- I sistemi di trasferimento farmaco a circuito chiuso non sostituiscono le cappe.
- Ci sono evidenze derivate da vari studi che tali sistemi possano ridurre la contaminazione in fase di allestimento.
- Ulteriori evidenze però suggeriscono che se usati in modo improprio, tali dispositivi possono diventare aperti rispetto all'ambiente.
- Sono richiesti ulteriori studi per valutare questa possibilità.
- In somministrazione, tali dispositivi possono offrire una protezione aggiuntiva



Table 1. Comparison of Closed System Transfer Devices.

Reference	Purpose/Scope	Product(s) Tested	Method	Results	Disclosures re: Conflicts of Interest	Test Environment
Clark et al (2013) (5)	To evaluate the system at reducing surface contamination	EquaShield	Observational	Results after the use of EquaShield showed no contamination in any area.	No conflict of interest disclosed.	Pharmacy, infusion suite and offices
De Aussen et al (2013) (6)	To study leakages from selected CSTDs	ChemoClave, OnGuard and PhaSeal	Comparative/ Observational	PhaSeal had the lowest geometric mean leak 0.1 nL (95%CI 0-0.2nL) OnGuard 1.5nL (95%CI 1.1-1.9nL) ChemoClave 35.6nL (95%CI 29.1-43.6nL)	No conflict of interest disclosed.	Medical Centre
Favier et al (2011) (7)	i) Compare levels of environmental cytotoxic contamination before and after use of PhaSeal. ii) Assess drug preparation time.	PhaSeal	Comparative/ Observational	i) Contamination rates decreased by 93%, ii) drug preparation time not impacted.	No conflict of interest identified.	Pharmacy
Nyman et al (2007) (8)	Determine levels of chemotherapy contamination using a closed system.	PhaSeal	Observational	Levels of chemotherapy contamination lower but not eliminated.	No conflict of interest disclosed.	Pharmacy, nursing unit, patient rooms, employee exposure
Nygren et	Test a drug-	Tevadaptor	Observational	System has	No conflict of	Laboratory



Reference	Purpose/Scope	Product(s) Tested	Method	Results	Disclosures re: Conflicts of Interest	Test Environment
al (2008) (9)	handling system for spill and leakage of chemotherapy during preparation.			similar performance to other drug preparation systems. Comparison is made between studies and not within this study.	interest disclosed.	
Queruau Lamerie et al (2012) (10)	To evaluate CSTD in protecting workers against contamination	Kis 1 Tevadaptor PhaSeal Codan Connect Z Pchimx Clave extension set 011-H1225 with or without Spiros	Comparative/ Observational	No contamination was detected while using Phaseal, Tevadaptor or the Clave extension set with Spiros or Pchimx with a cap or Conect Z devices.	No conflict of interest disclosed.	Laboratory
Sessink et al (2010) (11)	Compare surface cytotoxic contamination with standard drug preparation or the use of a closed system.	PhaSeal	Comparative/ Observational	Significant reduction in levels of contamination noted with use of the PhaSeal system.	Financial support for study provided by Carmel Pharma (PhaSeal).	Pharmacy
Siderov et al (2010) (12)	Determine the impact of a closed system on cytotoxic surface contamination.	PhaSeal	Pre/post intervention/ Observational	Total contamination of surfaces reduced by 24% after 5 months and by 68% after 6 months.	Some financial support provided by Carmel Pharma (PhaSeal).	Pharmacy

Yoshida et al (2009) (13)	Evaluate ability of a closed system to protect against chemotherapy contamination.	PhaSeal	Comparative/ Observational	Use of a closed system can reduce environmental contamination and exposure to chemotherapy.	No conflict of interest disclosed.	Pharmacy
Yoshida et al (2011) (14)	Evaluate the measurement of contamination by antineoplastic drugs for safer handling.	PhaSeal	Observational	Contamination level related to amount of drugs handled, cleaning methods and skill level. Adequate cleaning and mixing required in addition to safety cabinets	No conflict of interest identified.	Pharmacy

Reference	Purpose/Scope	Product(s) Tested	Method	Results	Disclosures re: Conflicts of Interest	Test Environment
				and closed systems.		
Carey et al (2011) (15)	Assess ability of the system to maintain product sterility	PhaSeal	Non-randomized, multicentre trial	99.7% probability of no microbial contamination.	No funding source. Peripheral author affiliation with sponsor.	Pharmacy
De Prijk et al (2008)	Evaluate susceptibility to	PhaSeal, Chemo	Comparative/ Observational	PhaSeal proved least susceptible	Study supported by an	Laboratory



	sterility		trial		affiliation with sponsor.	
De Prikck et al (2008) (16)	Evaluate susceptibility to microbial contamination with use of closed systems.	PhaSeal, Chemo Protect Spike, Clave Connector, Securmix	Comparative/ Observational	PhaSeal proved least susceptible to microbial contamination. Likely related to the thinness of the transfer needle.	Study supported by an unrestricted grant from Carmel Pharma (PhaSeal).	Laboratory
Jorgenson et al (2008) (17)	To validate systems against recommendations by NIOSH and ISOPP re: vapour leak and contamination	PhaSeal, Tevadaptor, Smart Site, Chemo protect spike, Chemo mini-spike	Comparative observational	Only the PhaSeal device met the criteria for a closed system.	Two of the authors are members of Carmel (PhaSeal) Advisory Board.	Laboratory
McMichael et al (2011) (18)	Assess ability of system to prevent microbial contamination.	PhaSeal	Observational	At the 168-hour mark, 98.2% probability of no microbial contamination.	Study supported by an unrestricted grant from Carmel Pharma (PhaSeal).	Pharmacy/ Laboratory
Odou (2010/11) (19)	Overview of device characteristics.	PhaSeal, Tevadaptor	Descriptive review.	PhaSeal the only closed-system device suitable for handling cytotoxic drugs, based on accepted criteria.	No conflict of interest disclosed.	N/A
Zock et al (2010) (20)	Evaluate and compare the effectiveness of two closed system products in preventing cytotoxic contamination.	PhaSeal, Chemo CLAVE	Comparative/ Observational	Low levels of contamination detected after each trial. No statistical analysis done to compare the two systems.	Study supported by ICU Medical Inc. (Chemo CLAVE)	Laboratory

5. Clark BA, Sessink PJ. Use of a closed system drug-transfer device eliminates surface contamination with antineoplastic agents. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2013 June;19(2):99-104. PubMed PMID: 2013393415.
6. De Ausen L, DeFreitas EF, Littleton L, Lustik M. Leakage from closed-system transfer devices as detected by a radioactive tracer. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2013 01 Apr;70(7):619-23. PubMed PMID: 2013199202.
7. Favier B, Labrosse H, Gilles-Afchain L, Cropet C, Perol D, Chaumard N, et al. The PhaSeal® system: impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2012;18(1):37-45.
8. Nyman HA, Jorgenson JA, Slawson MH. Workplace contamination with antineoplastic agents in a new cancer hospital using a closed-system drug transfer device. *Hospital Pharmacy*. 2007;42(3):219-25.
9. Nygren O, Olofsson E, Johansson L. Spill and leakage using a drug preparation system based on double-filter technology. *Annals of Occupational Hygiene*. 2008;52(2):95-8.
10. Queruau Lamerie T, Carrez L, Decaudin B, Bouchoud L, Goossens JF, Barthelemy C, et al. Multiple-test assessment of devices to protect healthcare workers when administering cytotoxic drugs to patients. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2012 June;18(2):191-200. PubMed PMID: 2013006639.
11. Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2011;17(1):39-48.
12. Siderov J, Kirsas S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *Journal of Oncology*



- Oncology Pharmacy Practice. 2011;17(1):37-40.
12. Siderov J, Kirsas S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2010;16(1):19-25.
 13. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Yoshida T, Miyajima K, Kumagai S. Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2011;17(1):29-38.
 14. Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. Annals of Occupational Hygiene. 2009;53(2):153-60.

15. Carey TE, Forrey KA, Haughn D, Jefferson DM, Jorgenson JA, McMichael IDM, et al. Second Look at utilization of a closed-system transfer device (PhaSeal). American





Section 2: Evidentiary Base

Page 32

15. Carey TE, Forrey RA, Haughs D, Jefferson DM, Jorgenson JA, McMichael DM, et al. Second Look at utilization of a closed-system transfer device (PhaSeal). *American Journal of Pharmacy Benefits*. 2011;3(6):311-8.
16. De Prijck K, D'Haese E, Vandenbroucke J, Coucke W, Robays H, Nelis HJ. Microbiological challenge of four protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents. *Letters in Applied Microbiology*. 2008;47(6):543-8.
17. Jorgenson JA, Spivey SM, Au C, Canann D, Ritter H, Smith B. Contamination comparison of transfer devices intended for handling hazardous drugs. *Hospital Pharmacy*. 2008;43(9):723-7.
18. McMichael DM, Jefferson DM, Carey ET, Forrey RA, Spivey SM, Mulvaney JM, et al. Utility of the phaseal closed system drug transfer device. *American Journal of Pharmacy Benefits*. 2011;3(1):9-16.
19. Odou P, Lannoy D, Decaudin B, Simon N. Medical devices for safe handling of cytotoxic drugs. *European Journal of Oncology Pharmacy*. 2010;4(1):17-9.

The PhaSeal® System





TEVADAPTOR®

When Safety and Simplicity Click



Spike Port Adaptor



Connecting Set



Octopus



Infusion Set



Syringe Adaptor



Luer Lock Adaptor



TevaTree



Vial Adaptor

NIOSH-Issued
Publications

Publication Types

Order Publications

Search NIOSHTIC-2
Research Database

Docket

Databases

Documents for Public
Review

eNews

Research Rounds

Collaborating Centre
Connection Newsletter

Peer Review Agenda

Press
Releases/Updates

Regulations

Regulatory Agenda

A Performance Test Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs

NIOSH Docket Number 288-A, CDC-2016-0090

September 2016

NIOSH will hold a public meeting to discuss a universal closed system drug-transfer device (CSTD) testing (draft) protocol entitled, A Performance Test Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs. The new universal performance test protocol is applicable to both barrier and air-cleaning types of CSTDs. The meeting will allow commenters the opportunity to address the new draft protocol, the proposed list of hazardous drug test surrogates, and to discuss NIOSH questions regarding the new protocol. The meeting is open to the public, limited only by the capacity (80 attendees) of the conference room. The public meeting will be held on November 7, 2016, 9:00 a.m. – 3:00 p.m. Eastern Time, or until after the last public commenter has spoken, whichever occurs first. It will be held at CDC/NIOSH Alice Hamilton Laboratories Conference Room C, 5555 Ridge Avenue, Cincinnati, OH 45213. Registration is required for both in-person and LiveMeeting participation. Information on how to register is in the Federal Register notice along with information for any non-U.S. citizen wishing to attend this meeting.

To view the notice and related materials, visit <http://www.regulations.gov> and enter CDC-2016-0090 in the search field and click "Search."

[To view previous docket see CDC-2015-0075; NIOSH-288.](#)

Reference Documents

- **Federal Register Notice:** [Federal Register Notice \[PDF - 221 KB\]](#)

CDC: Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie degli Stati Uniti

NIOSH: Istituto Nazionale per la salute e la sicurezza occupazionale: settore del CDC il quale lavora a stretto contatto con l'**OSHA:** agenzia del Dipartimento del lavoro che ha lo scopo di garantire la sicurezza sul lavoro.



PROTOCOLLO PER MISURARE LA PERFORMANCE DEI SISTEMI CHIUSI DURANTE L'ALLESTIMENTO E LA SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI PERICOLOSI

Il protocollo ha origine da uno sforzo collaborativo tra i ricercatori del NIOSH e i rappresentanti delle industrie produttrici di CSTD (closed system drug-transfer device).

Un CSTD si usa per facilitare il trasferimento di farmaco da un recipiente all'altro, limita la contaminazione potenziale dovuta alla formazione di aerosol e il rischio di puntura accidentale, riducendo così l'esposizione occupazionale ai farmaci pericolosi.

Per definizione, il CSTD proibisce meccanicamente il trasferimento del contaminante all'ambiente e la fuga di aerosol o vapori concentrati all'esterno del sistema.

L'industria dei CSTD utilizza a questo scopo due tipi di tecnologie: quella basata sulla barriera fisica (=il palloncino) e quella basata sulla filtrazione (=filtri idrofobici).



Nel 2004 il NIOSH identifica nei sistemi chiusi una misura di sicurezza supplementare da utilizzare in associazione alle cappe/isolatori per proteggere ulteriormente i lavoratori dall'esposizione a sostanze pericolose. In quel periodo era commercializzato solo un numero limitato di modelli di sistemi chiusi.

Col passar del tempo il mercato dei sistemi chiusi ha prodotto sempre nuovi modelli/tecnologie, per cui recentemente gli stessi produttori di tali dispositivi hanno mostrato interesse nei confronti dello sviluppo da parte di un organismo indipendente di un protocollo per la misurazione della loro performance.

Lo scopo di tale protocollo non è quello di dimostrare che il dispositivo è efficace nel ridurre la contaminazione della superficie di lavoro, poiché ciò è già stato documentato, ma testare la capacità del sistema chiuso di confinare il farmaco (in forma di aerosol o di vapore) all'interno del sistema evitandone la fuoriuscita nell'ambiente.

L'attuale bozza rappresenta la terza versione del protocollo iniziale.

La prima versione è del 2015 e in base ai risultati dei test preliminari si sono rese necessarie modifiche aggiuntive sia alla camera sperimentale che allo stesso protocollo.

E' stata quindi pubblicata sul sito del NIOSH, sottoposta a revisione pubblica, una seconda versione del protocollo a settembre 2015, applicabile solo ai sistemi chiusi barrier-type.

A gennaio 2016: richiesta di informazioni per lo sviluppo di un protocollo aggiuntivo per la valutazione della performance dei sistemi chiusi basati sulla filtrazione.

Con il progredire delle ricerche a supporto di tale protocollo -> unificare i due protocolli -> terza versione applicabile ad entrambe le tecnologie, cioè a tutti i sistemi chiusi. Tale versione viene pubblicata a gennaio 2016, nuovamente sottoposta a pubblica revisione con l'indizione di un meeting aperto al pubblico per la discussione definitiva che si terrà il 7/11 a Cincinnati



Mentre esistono degli standard di performance relativi alla capacità di un sistema chiuso di mantenere la sterilità per la protezione dei pazienti, non si può dire lo stesso per il contenimento del farmaco. In assenza di tali standard, coloro che li utilizzano non hanno la possibilità di selezionare un sistema chiuso in base alle sue performance reali, ma devono basarsi sulle dichiarazioni del produttore.

A partire dalla pubblicazione della versione finale di questo protocollo, sarà possibile condurre confronti significativi tra vari prodotti, potendo scegliere di conseguenza il prodotto migliore sulla base della effettiva capacità di comportarsi da sistema chiuso.



Figure 5. Secador® Techni-dome® 360 Vacuum Desiccator with 30-cm (12-in) extension ring outfitted with glove ports. Note the spring-loaded hand clamps used to keep the environmental test chamber tightly sealed. (Photo Credit: NIOSH)