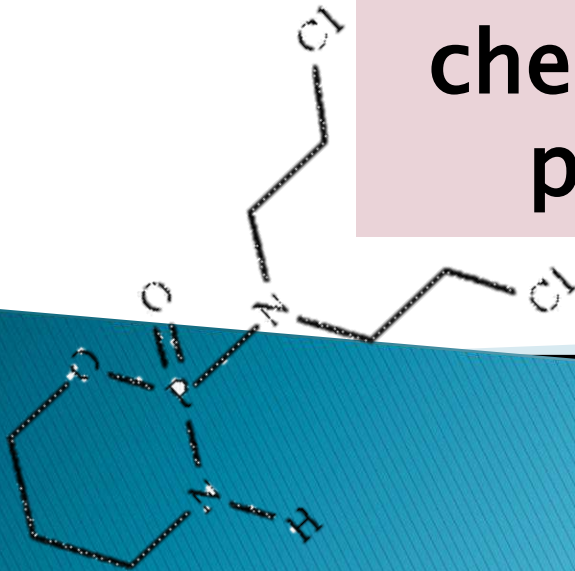


Corso di accreditamento e
aggiornamento per operatori sanitari
dedicati alla preparazione di farmaci
antiblastici presso le varie U.F.A.
Piemonte e Valle d'Aosta

L'uso in sicurezza dei chemioterapici antiblastici: premesse e normativa



Ugo Moratti

CYTOTOXIC



HANDLE
WITH
CARE

Farmaco – Medicinale – Prodotto medicinale

Si intende per medicinale:

- ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;
- ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

Tutti i medicinali sono costituiti da principi attivi e da vari eccipienti.

- Il **principio attivo** è il componente dei medicinali da cui dipende la sua azione curativa, il medicinale vero e proprio.
- Gli **eccipienti** sono invece componenti inattivi del medicinale, privi di ogni azione farmacologica

Per il paziente



Effetti collaterali

Per il sanitario



Esposizione professionale

Principali fonti normative in materia di AGENTI CHIMICI

- D.Lgs. 9 aprile 2008, n. 81 - Attuazione dell'articolo 1 della Legge 3 agosto 2007, n. 123 in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro.
- REGOLAMENTO (CE) n. 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (**REACH**), che istituisce un'agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (Ce) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE. (GUCE L 396 del 30/12/2006)
- REGOLAMENTO (CE) n. 1272/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele (**CLP**) che modifica e abroga le direttive 67/548/Cee e 1999/45/Ce e che reca modifica al Regolamento (Ce) n. 1907/2006.

D.Lgs. 09 aprile 2008 n. 81
TITOLO IX – SOSTANZE PERICOLOSE
CAPO I – PROTEZIONE DA AGENTI CHIMICI

Ai fini del CAPO I (PROTEZIONE DA AGENTI CHIMICI) si intende per:

a) *agenti chimici*: tutti gli elementi o composti chimici, sia da soli sia nei loro miscugli, allo stato naturale o ottenuti, utilizzati o smaltiti, compreso lo smaltimento come rifiuti, mediante qualsiasi attività lavorativa, siano essi prodotti intenzionalmente o no e siano immessi o no sul mercato;

b) *agenti chimici pericolosi*:

1) *agenti chimici* che soddisfano i criteri di classificazione come pericolosi in una delle classi di pericolo fisico o di pericolo per la salute di cui al regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, indipendentemente dal fatto che tali agenti chimici siano classificati nell'ambito di tale regolamento;

2) *agenti chimici che, pur NON essendo classificabili come pericolosi*, comportano un rischio per la sicurezza e la salute dei lavoratori a causa di loro proprietà chimico-fisiche, chimiche o tossicologiche e del modo in cui sono utilizzati o presenti sul luogo di lavoro, compresi gli agenti chimici cui è stato assegnato un valore limite di esposizione professionale di cui all'*Allegato XXXVIII*;

D.Lgs. 09 aprile 2008 n. 81
TITOLO IX – SOSTANZE PERICOLOSE
CAPO II – PROTEZIONE DA AGENTI
CANCEROGENI E MUTAGENI

Definizioni:

a) agente cancerogeno:

- 1) una sostanza o miscela che corrisponde ai criteri di classificazione come sostanza cancerogena di categoria 1A o 1B di cui all'allegato I del regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio;
- 2) una sostanza, miscela o procedimento menzionati all'Allegato XLII del presente decreto, nonché sostanza o miscela liberate nel corso di un processo e menzionate nello stesso allegato;

b) agente mutageno:

- 1) una sostanza o miscela corrispondente ai criteri di classificazione come agente mutageno di cellule germinali di categoria 1A o 1B di cui all'allegato I del regolamento (CE) n. 1272/2008;

Agenti cancerogeni, mutageni e sostanze tossiche per la riproduzione

Aggiornata dalla

**DIRETTIVA (UE)
2022/431 DEL
PARLAMENTO
EUROPEO E DEL
CONSIGLIO
del 9 marzo
2022**

Nuovo titolo

DIRETTIVA 2004/37/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 29 aprile 2004

sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro (sesta direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE del Consiglio)

DIRETTIVA 2004/37/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL
CONSIGLIO,

29 aprile 2004,

sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da
un'esposizione ad agenti cancerogeni, mutageni o a sostanze
tossiche per la riproduzione durante il lavoro (sesta direttiva
particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva
89/391/CEE del Consiglio)

Recepimento entro il 5 aprile 2024

Inserimento nel campo di applicazione della Direttiva 2004/37 (art.1) dei **reprotossici** «*sostanza o miscela che corrisponde ai criteri di classificazione come sostanza tossica per la riproduzione di categoria 1A o 1B di cui all'allegato I del regolamento (CE) n. 1272/2008*», per i quali, in seguito al recepimento, sarà specificato se dotati o meno di valore di soglia in All. XLIII del D.Lgs. 81/08.

Di conseguenza, i reprotossici **compaiono nel titolo della Direttiva** e sono integrati nell'articolato ogniqualvolta è fatto riferimento alle prescrizioni per le sostanze cancerogene o mutagene.

La **riduzione dell'esposizione ai reprotossici** potrà essere meno stringente rispetto a quanto previsto per cancerogeni o mutageni **solo qualora** risulti impossibile operare in ciclo chiuso e la sostanza sia dotata di valore di soglia; in tal caso si dovrà infatti ridurre il rischio connesso all'esposizione non più al ***"più basso valore possibile"*** come per cancerogeni e mutageni, ma bensì solo ***"al minimo"***.

Considerando 3

Secondo i dati scientifici più recenti, le sostanze tossiche per la riproduzione possono avere effetti nocivi sulla funzione sessuale e sulla fertilità di uomini e donne in età adulta, nonché sullo sviluppo della progenie. Analogamente agli agenti cancerogeni o mutageni, le sostanze tossiche per la riproduzione sono **sostanze estremamente preoccupanti**, che possono avere effetti gravi e irreversibili sulla salute dei lavoratori

Considerando 4

Per la maggior parte delle sostanze tossiche per la riproduzione è scientificamente **possibile individuare i livelli al di sotto** dei quali l'esposizione non produrrebbe effetti nocivi per la salute

Considerando 11

Alcuni **farmaci pericolosi contengono** una o più sostanze che rispondono ai criteri per essere classificate come:

- **cancerogene** (categoria 1A o 1B),
- **mutagene** (categoria 1A o 1B)
- **tossiche per la riproduzione** (categoria 1A o 1B) conformemente al regolamento CLP, e rientrano pertanto nell'ambito di applicazione della direttiva 2004/37/CE.

*Tuttavia, **lavoratori**, datori di lavoro o autorità preposte all'applicazione della legge **non hanno agevolmente accesso a informazioni** chiare e aggiornate in merito al fatto che i farmaci rispondano o meno a tali criteri.*

...considerando 11

Con riferimento alla valutazione del rischio di cui all'articolo 3 della direttiva 2004/37/CE, nel **valutare l'esposizione a farmaci pericolosi** che rientrano nell'ambito di applicazione di tale direttiva, **i datori di lavoro dovrebbero prestare particolare attenzione per garantire che l'obbligo di sostituire tali farmaci non vada a scapito della salute dei pazienti.**

Azioni di prevenzione per la protezione dei lavoratori dai rischi connessi all'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni sul luogo di lavoro

1

Livello 1 – Eliminazione, sostituzione, cambio.

Sostituire il prodotto con uno meno o non tossico.

Il livello 1 non è un'opzione per i farmaci citotossici poiché la sostituzione avrebbe effetti terapeutici drammatici e indesiderati per i pazienti.

2

Livello 2 – Isolamento del pericolo/contenimento della sorgente.

Utilizzo di sistemi chiusi per prevenire il verificarsi di qualsiasi forma di contaminazione.

3

Livello 3 – Controlli tecnici/ventilazione.

Uso di misure di ventilazione locali e generali.

3b

Livello 3b – Controlli amministrativi/misure organizzative.

Organizzare il lavoro in modo tale da ridurre la durata dell'esposizione e il numero di dipendenti esposti.

4

Livello 4 – Uso delle misure di protezione individuale.

Utilizzare strumenti personali come guanti, maschere, camici, occhiali protettivi o schermi per il viso e altre attrezzature per creare una barriera temporanea tra la contaminazione e l'operatore.

FORMAZIONE deve:

- essere adattata all'evoluzione dei rischi e all'insorgenza di nuovi rischi, in particolare quando i lavoratori sono o possono essere esposti a vari o nuovi agenti CMT, **compresi quelli contenuti in farmaci pericolosi**, o in caso di mutamento delle circostanze relative al lavoro,
- essere periodicamente offerta **nelle strutture sanitarie** a tutti i lavoratori che sono esposti ad agenti CMT, in particolare se sono utilizzati **nuovi farmaci pericolosi** che contengono tali sostanze,
- essere periodicamente ripetuta in altri contesti, se necessario.

Dichiarazione comune del Parlamento europeo e del Consiglio sull'ambito di applicazione della direttiva 2004/37/CE

Il Parlamento europeo e il Consiglio convengono che i **medicinali pericolosi** contenenti una o più sostanze che rispondono ai criteri di classificazione nella classe di pericolo:

- **cancerogenicità** (categoria 1A o 1B)
 - **mutagenicità** (categoria 1A o 1B)
 - **tossicità per la riproduzione** (categoria 1A o 1B)
- a norma del regolamento CLP **rientrano nell'ambito di applicazione della direttiva 2004/37/CE.**

Tutti i requisiti della direttiva 2004/37/CE si applicano di conseguenza ai medicinali pericolosi.

Farmaci chemioterapici – Linee guida

7-10-1999

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 236

PROVVEDIMENTO 5 agosto 1999.

Documento di linee-guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario. (Repertorio atti n. 736).

LA CONFERENZA PERMANENTE
PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI
E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Visto l'art. 2, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che attribuisce a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi, secondo quanto disposto dall'art. 4 del medesimo decreto;

Visto l'art. 4 del predetto decreto legislativo, nel quale si prevede che in questa Conferenza Governo

convengono che:

tra gli obiettivi indicati nel Piano sanitario nazionale 1998-2000 si collocano gli interventi atti a migliorare la sicurezza delle strutture sanitarie pubbliche e private, nel rispetto delle disposizioni di prevenzione previste dai decreti legislativi 19 settembre 1994, n. 626, e 19 marzo 1996, n. 242;

uno dei rischi rilevanti per la salute dei lavoratori in ambiente sanitario è quello derivante dall'esposizione ai chemioterapici antitumorali;

vengano forniti, tramite linee guida, alla luce delle attuali conoscenze scientifiche, gli indirizzi relativi alla valutazione della esposizione, alla sorveglianza sanitaria, alle misure di prevenzione, alle modalità operative, ai carichi lavorativi, alla suscettibilità indivi-

7-10-1999

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 236

ALLEGATO

MINISTERO DELLA SANITÀ
DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE
COMMISSIONE ONCOLOGICA NAZIONALE

**LINEE GUIDA PER LA SICUREZZA E LA SALUTE DEI LAVORATORI ESPOSTI
A CHEMIOTERAPICI ANTITUMORALI IN AMBIENTE SANITARIO**

INDICAZIONI PER LA TUTELA DELL'OPERATORE SANITARIO PER IL RISCHIO DI ESPOSIZIONE AD ANTIBLASTICI

Nel 2010 il Dipartimento Igiene Lavoro dell'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza sul Lavoro (ISPESL) adottava il documento, realizzando così gli aggiornamenti alle linee guida del 1999.

https://www.inail.it/cs/internet/docs/rs_documento-tecnico-antiblastici.pdf



"RACCOMANDAZIONE N. 14: PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI ANTINEOPLASTICI"

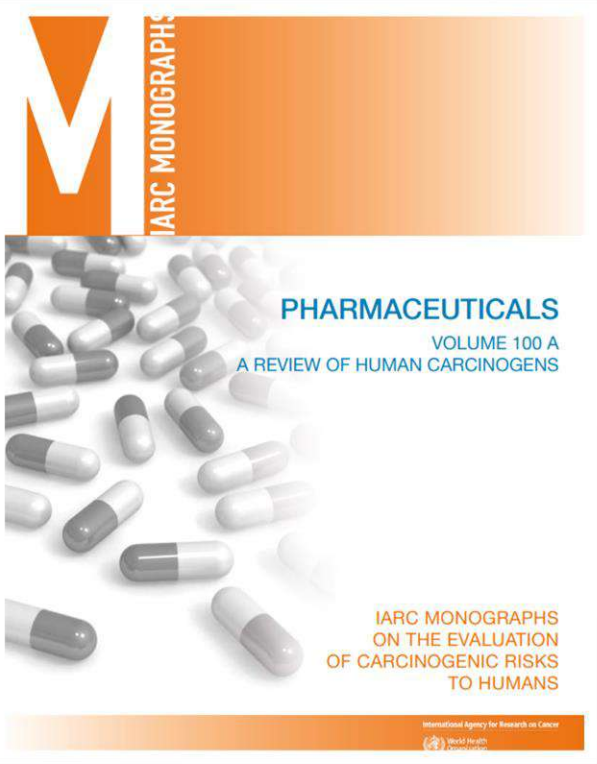
Nell'ottobre 2012 il Ministero della Salute – in collaborazione con esperti di Regioni e Province Autonome – elaborava e diffondeva documenti finalizzati ad aumentare la consapevolezza degli operatori sanitari riguardo alcune procedure potenzialmente pericolose, fornendo loro strumenti efficaci per mettere in atto azioni in grado di ridurre i rischi per loro stessi e per i pazienti



https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1861_allegato.pdf

Hazardous Medicinal Products (HMPs)

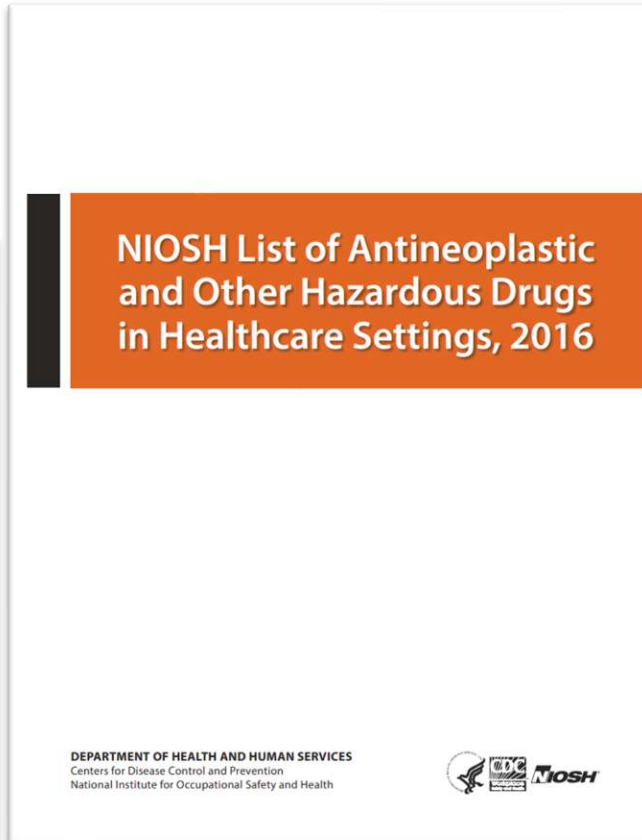
Farmaci Volume 100 A
Una rassegna di farmaci cancerogeni per l'uomo



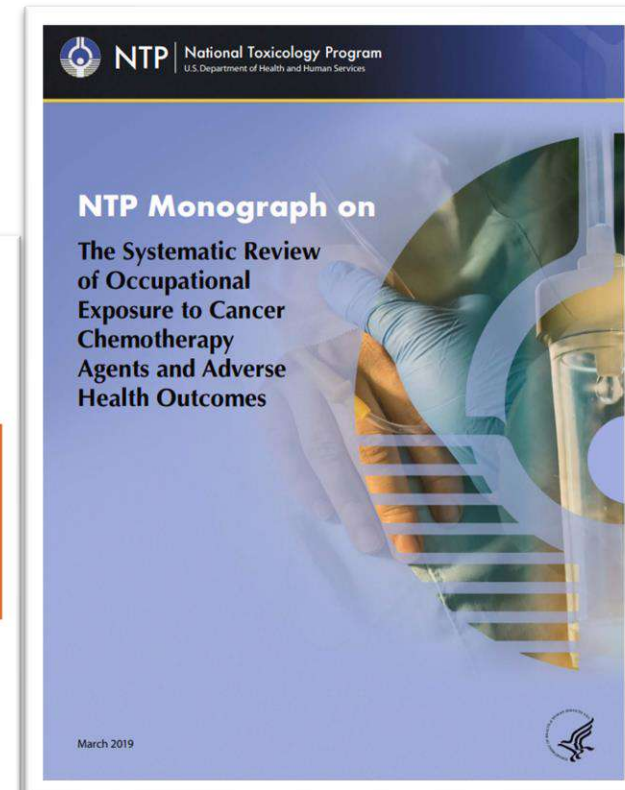
<https://publications.iarc.fr/118>

NIOSH

Elenco di antineoplastici e altri farmaci pericolosi nelle strutture sanitarie, 2016



<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/default.html>



Monografia **NTP** sulla revisione sistematica dell'esposizione professionale agli agenti chemioterapici per il cancro e degli esiti avversi per la salute

https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/ohat/cancer_chemo_preg/chemopregnancy_monofinal_508.pdf



Guidance for the safe management of hazardous medicinal products at work



Study supporting the assessment of different options concerning the protection of workers from exposure to hazardous medicinal products, including cytotoxic medicinal products

Final Report

March 2021



Written by Malene Sand Jespersen, Lorenz Carl Wähler, Carsten Lassen, Peter G. Madsen, Stine Werbrøck, Frans Christensen, Paul Sessink (COWI), Hilary Cowie, John Cherrie, Will Mueller, and Ioannis Basinas (IOM)
March - 2021
Approved for issue by: Malene Sand Jespersen (COWI)

Employment,
Social Affairs
and Inclusion

https://webmailext.aslto4.piemonte.it/service/home/~/?auth=co&loc=it_IT&id=45527&part=2

<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/f43015ec-a24f-11eb-b85c-01aa75ed71a1/language-en>

L'elenco **ETUI** dei medicinali pericolosi (HMP), compresi i citotossici e basato sul sistema di classificazione CLP dell'UE delle sostanze cancerogene, mutagene e reprotossiche (CMR)

The ETUI's list of hazardous medicinal products (HMPs)

including cytotoxics and based on the EU CLP classification system of Carcinogenic, Mutagenic and Reprotoxic (CMR) substances

Ian Lindsley and Tony Musu

Report 2022.05

etui.

Annex I Drugs which contain one or more substances which meet the criteria for classification as carcinogenic (category 1A or 1B), mutagenic (category 1A or 1B) or toxic for reproduction (category 1A or 1B) in accordance with Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council

Bold denotes medicinal products that moved from Table 1 to Table 2 in NIOSH 2020 list

Drug	CLP Carc. Group	CLP Muta Group	CLP Repro Group	CAS Number	EC / List Number	Therapeutic Group	IARC Group	NTP Category	MSHI	NIOSH 2020 Table	Supplemental Information
abacavir	1B*	-	2	188062-50-2	620-488-4	antiviral	-	-	no	2	"3 of 45 consider carc 1B, Malignant tumors observed in male and female mice and rats; Genotoxic in vivo micronucleus test."
acitretin	-	-	1A*	55079-83-9	259-474-4	antipsoriatics	-	-	no	2	"9 of 47 consider repro 1A (otherwise 1B), Only met the NIOSH criteria as a developmental and/or reproductive hazard"
alitretinoin	-	-	1B	5300-03-8	610-929-9	antineoplastic agent	-	-	no	2	Only met the NIOSH criteria as a developmental and/or reproductive hazard
arsenic trioxide (diarsenic trioxide)	1A	-	-	1327-53-3	215-481-4	antineoplastic agent	1	Known to be human carcinogen	yes	1	"Harmonised CLP classification NTP Classification for 7440-38-2 (arsenic)"
azacitidine	1B	-	-	320-67-2	206-280-2	antineoplastic agent	2A	Reasonably anticipated to be a human carcinogen	yes	1	
azathioprine	1A	1A	1A	446-86-6	207-175-4	immunosuppressant	1	Known to be human carcinogen	yes	1	
bendamustine	2	-	1B	3543-75-7	631-540-0	antineoplastic agent	-	-	yes	1	Cytotoxic; Developmental toxicity

Valutazione dell'esposizione

(Linee-guida – Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 07/10/99)

L'assorbimento dei chemioterapici antitumorali può avvenire per:

■ inalazione

■ attraverso la cute e le mucose quando si verifichi un contatto prolungato direttamente con i farmaci o con superfici ed indumenti da lavoro contaminati

La tipologia di verifiche analitiche, in ordine di priorità e appropriatezza, da seguire per la misurazione dei chemioterapici antitumorali è la seguente:

- 1. misure su materiale prelevato da superfici;***
- 2. misure su materiale biologico;***
- 3. misure atmosferiche (in particolare per la messa a punto di sistemi di aspirazione e ricambio dell'aria).***

Valutazione dell'esposizione

Come e quando campionare?

- Superfici (wipe-test): prima e dopo le attività lavorative
- Pad-test: alla fine dell'attività lavorativa che comporti esposizione
- Urina: inizio e fine turno

Indicatori analitici:

- ▶ ciclofosfamide (CP)
- ▶ 5-fluorouracile (5FU) – (*α -fluoro- β -alanina urinaria*)
- ▶ composti di coordinazione del platino (Pt)
- ▶ altri principi attivi preparati/ somministrati

Wipe tests

Tecnica di prelievo che utilizza garze in TNT inumidite con le quali vengono ripulite le superfici per ottenere informazioni su:

- ▶ Livello di contaminazione del piano di lavoro
- ▶ Presenza di residui di C.A. espulsi dalla cappa o derivanti da indumenti contaminati
- ▶ Contaminazione diffusa all'interno ed all'esterno del locale

Portano a individuare il NON rispetto delle procedure di lavoro

Punti di prelievo in preparazione

- ▶ interno della cappa (piano, saliscendi)
- ▶ pavimento all'interno ed all'esterno del locale
- ▶ oggetti presenti all'interno del locale (telefono, maniglia porta, anta armadio)

Floor Sampling





Punti di prelievo in somministrazione

- ▶ pavimento del locale
- ▶ comodino
- ▶ asta della flebo
- ▶ flebo
- ▶ bracciolo della poltrona
- ▶ pavimento dei servizi igienici





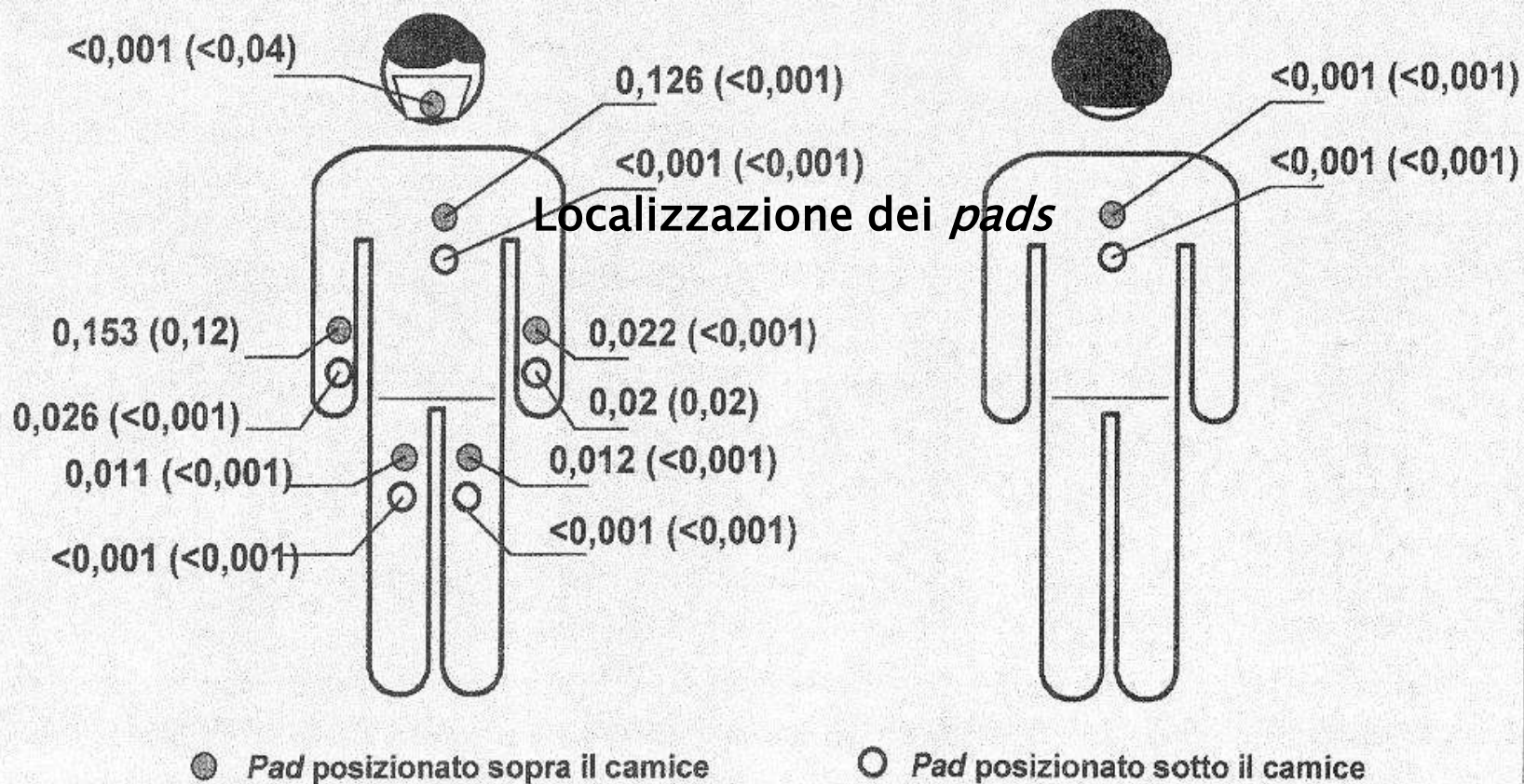
Pad tests

Per valutare l'entità dell'esposizione in soggetti addetti alla manipolazione dei C.A. vengono effettuate misure mediante pads.

La tecnica del tampone è utilizzata per valutare l'esposizione per contatto (contaminazione degli indumenti e, quindi della pelle) degli infermieri esposti a farmaci antineoplastici.

Localizzazione dei *pads*

Figura 20 - Determinazione di ciclofosfamide e (ifosfamide) in *pads* indossati da un operatore addetto alla somministrazione di CA (valori espressi in $\mu\text{g}/\text{dm}^2$).



Monitoraggio biologico

Il MONITORAGGIO BIOLOGICO è la misura di prestabiliti parametri biologici in particolare la concentrazione delle sostanze tossiche o dei loro metaboliti o le relative reazioni organiche, nelle urine, sangue, aria espirata (media biologici) allo scopo di valutare l'esposizione e quindi il rischio per la salute in rapporto ad appropriato riferimento.

Le urine si usano per il dosaggio di metaboliti idrosolubili di sostanze chimiche organiche e di molti metalli; nel caso di esposizione a sostanze con un breve tempo di dimezzamento o a concentrazioni atmosferiche fluttuanti, il livello di metabolita nelle urine, raccolte a fine turno lavorativo, è di solito uno dei migliori indicatori d'esposizione media subita nel corso del turno; i dati misurati vanno corretti per la creatinina urinaria e/o per la densità.

Misure atmosferiche

Studi precedenti hanno dimostrato come il dosaggio dei C.A. nell'aria non sia una metodica particolarmente sensibile ed è perciò previsto solo in caso di ambienti molto contaminati o di pratiche di lavoro non idonee.



Determinazioni analitiche

Le tecniche analitiche prevedono:

- Recupero dell'analita dai tamponi (Wipe e Pad-Test) mediante idoneo solvente;
- Trattamento preliminare dei campioni di urina;
- Analisi strumentale mediante:
 - HPLC-MS/MS per le molecole organiche
 - ICP-MS per il platino
- Elaborazione dei dati esprimendo i risultati in termini di:
 - Massa di analita per unità di superficie ($\mu\text{g}/\text{dm}^2$)
 - Massa di analita per unità di volume di urina ($\mu\text{g}/\text{litro}$)

Limiti “tecnici” proposti per i wipe test*

- ❖ ciclofosfamide : 3,6 ng/cm²
- ❖ 5-fluorouracile : 1,0 ng/cm²
- ❖ gemtamicina : 0,9 ng/cm²
- ❖ composti del platino: 0,5 ng/cm²

Sulla base dei risultati sperimentali di vari autori sono stati proposti limiti tecnici da utilizzare per il controllo dell'esposizione per la ciclofosfamide

- **intervallo ancora sicuro : tra 0,1 e 1 ng/cm²**
- **necessità di interventi : tra 1 e 10 ng/cm²**

* Grignani et al. Valutazione del rischio cancerogeno in ambito ospedaliero: farmaci antitumorali. Ital. J. Occup. Environ. Hyg., 2017, 8(4) 125.

Grazie per l'attenzione e buona
prosecuzione

umoratti@aslto4.piemonte.it