

I CHEMIOTERAPICI: TOSSICITA' MANIPOLAZIONE E RISCHI PER IL PERSONALE PROFESSIONALMENTE ESPOSTO.

PRESENTAZIONE:

A causa del tipo di crescita e diffusione delle neoplasie e dello sviluppo della ricerca, molti dei pazienti oncologici hanno bisogno di un trattamento farmacologico con chemioterapici antitumorali; il loro utilizzo negli ospedali è d'uso routinario e non si è limitato ai centri oncologici specializzati. L'attenzione verso la sicura e corretta manipolazione dei chemioterapici antitumorali (CTA) è recente in Italia, mentre in altri stati, quali Stati Uniti, Canada, Nuova Zelanda, Australia e in molti paesi della CEE, sono presenti delle linee guida in materia e normative più o meno restrittive. In base al D.Lgs n° 626 del settembre 1994 l'Istituto Superiore per la prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL); ha realizzato un gruppo di lavoro per lo studio della "prevenzione dei rischi lavorativi derivati dall'uso dei CTA in ambiente sanitario" formulando delle linee guida attraverso un documento di consenso. Questo documento riguarda gli effetti causati dai farmaci CTA nell'uomo e le misure preventive da adottare nella manipolazione dei CTA.

TOSSICITA':

Nella preparazione delle terapie l'aspetto più importante è la sicurezza per il paziente e per l'operatore. Alcuni CTA hanno proprietà vescicanti, irritanti ed allergizzanti, responsabili di effetti tossici immediati su cute e mucose di parti non protette mediante dei veicolanti utilizzati nelle varie formulazioni commerciali. Raramente si verificano effetti tossici di tipo sistemico. Gli effetti tossici tardivi sono i più gravi e preoccupanti perché irreversibili e difficilmente evidenziabili, per il lungo tempo che intercorre tra il periodo d'esposizione e la comparsa di eventi morbosi. L'International Agency for Research on Cancer ha riconosciuto alcuni CTA cancerogeni e responsabili di effetti oncogeni mutageni teratogeni, (TAB 1). È difficile stabilire se c'è una causalità tra esposizione occupazionale e comparsa di cancro per mancanza di dati, ma è dimostrato un aumento di aborti spontanei e malformazione alla nascita del personale esposto a tali farmaci manipolati senza ausili protettivi. Studi condotti su medici ed infermieri che non impiegavano alcuna misura protezionistica hanno dimostrato un'elevata eliminazione urinaria dei metabolici dei farmaci antitumorali (ciclofosfamide eliminata come tale nelle urine). Il test di Ames valuta il potere mutageno delle urine nei soggetti esposti ad antitumorali. Comunque lavorando in condizioni protette il rischio di assorbimento dei CTA durante la manipolazione è ridotto o addirittura annullato. Le tecniche di manipolazione adeguate e la conoscenza dei farmaci da parte del personale, fanno diminuire i rischi e sono le sole strade al momento percorribili.

(TAB 1): L'international Agency for Research on Cancer (I.A.R.C.) ha considerato 18 composti antineoplastici e la loro attivita' cancerogenetica è stata studiata in numerose specie animali. Per 13 delle 18 sostanze sono stati valutati, da gruppi di lavoro i dati sulla cancerogenicità'.

I composti sono stati classificati in tre gruppi:

A. cancerogeni per l'uomo

B. probabili cancerogeni per l'uomo

C. non classificabili come cancerogeni per l'uomo

PROBABILI CANCEROGENI PER L'UOMO:

Questa categoria include sia le sostanze per le quali la cancerogenicità' è quasi sicura, sia le sostanze per le quali la cancerogenicità' non è evidente. Per definire questo range, la categoria è stata divisa in alto grado di evidenza (gruppo A) e basso grado di evidenza (gruppo B).

FARMACI ANTINEOPLASTICI VALUTATI DA I.A.R.C.

| | |
|----------------|--------------------|
| Doxorubicina | Daunorubicina |
| Metotrexate | Diclorometotrexate |
| Ciclofosfamida | Ifofosfamida |
| Vincristina | Vinblastina |
| 6-Tioguanina | 6-Mercaptopurina |
| Cisplatino | Streptozocina |
| Clorozotocina | Lomustatina |
| Carmustatina | Semustina |
| PCNU | Melfalan |

Classificazione di agenti antineoplastici sulla base della cancerogenicità'

| <i>Agente</i> | <i>classificazione</i> |
|-------------------------|---|
| <i>Doxorubicina</i> | <i>2 B</i> |
| <i>Daunorubicina</i> | <i>Non dati sull'uomo</i> |
| | <i>cancerogena su ratti e topi</i> |
| <i>Metotrexate</i> | <i>3</i> |
| <i>Ciclofosfamida</i> | <i>1</i> |
| <i>Ifofosfamida</i> | <i>Non dati sull'uomo</i> |
| | <i>limitata incidenza su ratti e topi</i> |
| <i>Vincristina</i> | <i>3</i> |
| <i>Vinblastina</i> | <i>3</i> |
| <i>6-Mercaptopurina</i> | <i>3</i> |
| <i>Cisplatino</i> | <i>2 B</i> |
| <i>Streptozocina</i> | <i>Non dati sull'uomo</i> |
| | <i>cancerogena su ratti e topi</i> |
| <i>Lomustatina</i> | <i>2 B</i> |
| <i>Carmustina</i> | <i>2 B</i> |
| <i>Melfalan</i> | <i>1</i> |

MOMENTI DI MAGGIOR RISCHIO E DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE:

Molti farmaci CTA devono essere ricostituiti (diluiti) e successivamente trasferiti da un contenitore all'altro e dopo la manipolazione devono essere somministrati al paziente. Il personale corre il rischio di venire accidentalmente a contatto con tali sostanze:

- 1) *per aerosol, investendo le mucose nasali ed il parenchima polmonare*
- 2) *per contatto investendo la cute*
- 3) *attraverso gli schizzi, investendo gli occhi*
- 4) *attraverso l'ingestione di cibi e/o bevande contaminate presenti nell'area di preparazione del farmaco.*

Altri momenti di pericolo sono:

- l'estrazione dell'ago dall'ampolla con tappo in gomma contenente il farmaco
- la rottura di una fiala di CTA
- la nebulizzazione del farmaco dalla siringa per misurare l'esatto volume del farmaco da prelevare
- l'eliminazione del materiale (fiale, aghi, siringhe, camici, mascherine, guanti, ecc..)
- gli escreti dei pazienti
- la somministrazione

L'operatore che utilizza questi farmaci deve essere munito dei dispositivi di protezione individuale (DPI) in riferimento al D.Lgs 626/94 che impone l'applicazione di misure preventive per la loro manipolazione. Nella fattispecie l'operatore dovrà essere munito di:

Guanti: *prima di indossare i guanti l'operatore deve lavare e disinfettare le mani; questo procedimento va seguito anche ad ogni sostituzione. Devono essere usati guanti non talcati in lattice (il talco lascia residui sulle superfici di lavoro e sulle mani che possono essere assorbire i contaminanti presenti nella cappa di lavoro). I guanti devono:*

- *essere abbastanza spessi con rinforzi sui polpastrelli*
- *possedere una buon'elasticità*
- *possedere una buona sensibilità tattile.*

Non esistono in commercio guanti completamente impermeabili ai CTA e con tutte le caratteristiche sopra elencate. Lo spessore ed il tempo di contatto ne determinano la permeabilità, perciò dovrebbero essere cambiati ogni 15 minuti oppure ogni volta avvenga un incidente (lacerazioni, punture accidentali, spandimento di liquidi o polveri, ...).

E' d'obbligo l'uso di doppi guanti per i CTA vescicanti/irritanti quando è possibile.

CAMICI: *Devono essere monouso, in TNT impermeabili, chiusi e rinforzati sul davanti e sulle braccia, con polsini in maglia. Guanti e camici monouso vanno indossati in modo da non lasciare scoperte parti delle braccia e dei polsi. I camici non devono essere in tessuto perché assorbirebbero i CTA e quindi proteggerebbero poco, inoltre nel momento del lavaggio potrebbero contribuire ad estendere la contaminazione.*

MASCHERINE: *Devono essere monouso; servono solo per la preparazione asettica dei CTA (utilizzando cappe di tipo 1, non evitano l'aspirazione di polveri e aerosol). Per la preparazione di farmaci sul piano libero si deve usare la mascherina facciale a conchiglia, rigida e plastificata per proteggere naso e bocca (classe di protezione FFP2S)*

OCCHIALI E VISIERE: *Devono essere fornite di proiezioni laterali. Per proteggere la bocca da spruzzi bisogna usare le apposite visiere facciali trasparenti.*

CUFFIE: *Devono essere usate per la protezione dei capelli; devono essere in TNT e monouso impermeabili.*

SOPRASCARPE: Devono essere in TNT, monouso; utilizzate in locali di preparazione dei farmaci CTA evitano la contaminazione.

PANTALONI: Devono essere in TNT idrorepellente per proteggere gli arti inferiori

LA MANIPOLAZIONE DEI FARMACI E LA CAPP A DI LAVORO:

Il locale di preparazione dei CTA è di fondamentale importanza per ridurre i rischi di contaminazione sia per l'operatore coinvolto in prima persona nella manipolazione e per altri operatori che potrebbero venire in contatto tramite vie secondarie (es. contatto con superficie contaminate ecc..).

Quindi la corretta manipolazione dovrà avvenire in locali adeguatamente predisposti, dotati di cabina a sicurezza biologica a flusso laminare verticale. Questa ha lo scopo:

- di mantenere sterile i farmaci CTA diminuendo la contaminazione batterica
- di proteggere personale e ambiente da effetti nocivi derivati dai CTA impiegati

Nelle cappe a flusso laminare verticale: il flusso d'aria è unidirezionale, cioè diretto dall'alto verso il basso ed è costituito da filetti d'aria paralleli tra di loro, che si muovono tutti alla stessa velocità e in tutte le direzioni, in modo da non creare turbolenze d'aria. In questo modo ogni contaminante liberato nella zona di lavoro è portato via da una fonte d'aria sterile.

Esistono tre tipi di cabine a sicurezza biologica:

- **classe I**
- **classe II**
- **classe III**

CABINE DI CLASSE I: Usate per la preparazione dei CTA a domicilio, piccole e poco ingombranti, proteggono l'operatore e l'ambiente dai contaminanti presenti nella cappa, ma non garantiscono sterilità del prodotto poiché l'aria è filtrata solo in uscita.

CABINE DI CLASSE II: Garantiscono protezione all'operatore e all'ambiente, oltre alla sterilità del prodotto. Si suddividono ulteriormente in filtri: CLASSE II 1° / CLASSE II 2°

Queste sono cappe costruite in stretta osservanza di standard e norme specifiche dell'OMS e nazionali, quali:

- AUSTRALIAN STANDARD AS 2567/82
- USA SF 49
- GRAN BRETAGNA BS 5726
- GERMANIA DIN 12950-12980
- FRANCIA AFNORNF 44-201
-

Il flusso d'aria laminare proviene dal sovrastante filtro HEPA, scende perpendicolarmente al piano di lavoro, evitando così di investire l'operatore. L'interno della cappa è in depressione, l'aria espulsa è filtrata da un secondo filtro HEPA (EU 14); quindi rimessa nel locale passando attraverso un filtro a carbone attivo supplementare il quale è posto a valle del filtro HEPA. Le cappe dovranno essere munite di un contatore per la valutazione dei filtri e di un sistema d'allarme che segnali la diminuzione della protezione per il malfunzionamento: di filtri intasati, di ventilatori, per la mancata chiusura dello schermo frontale. Sulla cappa nella zona filtri dovrà essere apposto un cartello che segnali: “Pericolo manovrabile solo da personale addetto”.

CABINE DI CLASSE III: sono totalmente sigillate e al piano di lavoro si accede attraverso manicotti con guanti, permettono il controllo di sostanze ad alto rischio biologico di contaminazione. L'aria è filtrata all'ingresso tramite un filtro HEPA e da un doppio filtro in uscita.

Il piano di lavoro delle cappe può essere:

- Forellinato
- Parzialmente chiuso
- Sagomato ai bordi perimetrali

E' consigliato non posizionare mai sul piano di lavoro quantità eccessive di materiale, ma solo il necessario, per non diminuire il passaggio d'aria sotto il piano di lavoro e per non diminuire l'efficienza della cabina.

PROCEDURA DA ADOTTARE IN CASO DI SPANDIMENTO DEL FARMACO CTA:

Adibire un kit contenente materiali di protezione monouso, contenitore rigido per vetri, paletta a perdere, sostanze neutralizzanti il farmaco CTA.

Il kit deve essere presente nell'area di preparazione dei farmaci, in un punto facilmente accessibile. I liquidi si raccolgono con un panno o telini monouso in TNT.

Le polveri si raccolgono con panni monouso inumiditi.

In caso di rottura di fiala bisogna:

- *Indossare presidi di sicurezza*
- *Assorbire con un panno i equidi e gettarli via nel bio- box e poi rimuovere i vetri,*
- *Detergere con acqua e soluzioni d'ipoclorito al 10%, procedendo dalla zona meno contaminata alla piu' contaminata; operazione da compiersi almeno tre volte*
- *Eliminare tutto il materiale in contenitori per rifiuti speciali ospedalieri*
- *Notificare ogni incidente al Direttore Generale dell'Azienda d'appartenenza, attraverso il principale dell'U.O d'appartenenza e al servizio di medicina preventiva.*
- *Indicare data, ora e luogo dell'accaduto, tipo e quantita' di farmaco versato e descrivere l'incidente*

In caso di contatto con la cute mucose lavare la parte contaminata con abbondante acqua corrente, quindi consultare il parere medico. In caso d'inoculazione o puntura accidentale della cute con aghi contaminati bisogna comportarsi come in caso di stravasamento, favorendo il sanguinamento, lavando il punto con acqua corrente e infine disinfettando il punto. In caso di contaminazione con gli occhi bisogna lavare con acqua corrente e irrigare con acqua fisiologica per 15 minuti, consultando subito l'oculista. Da ricordare che ogni caso di contaminazione va denunciato come infortunio sul lavoro (INAIL) e come contaminazione ambientale (Direttore Generale, Medico Curante, Medico Competente attraverso il servizio di Protezione e Prevenzione in collaborazione con la Direzione Sanitaria e il Responsabile dell'U.O.

BIBLIOGRAFIA:

G.B. BONADONNA, G. ROBUSTELLI DELLA CUNA, medicina oncologica, Masson vi edizione 1999

G. CARTEI, R. PERESSONI, A. MANFRIN, manipolazione dei farmaci antitumorali. Il ruolo del farmacista ospedaliero, UTET PERIODICI 2000

M. CANATERLLI, W. NERI, M. OTTONE, C. NETERE, collana medico infermieristica e aggiornamento. Quaderni dell'infermiere, Casa editrice Masson 1999

SHIRLEY OTTO, handbook in terapia di supporto in oncologia, Mosby Italia, Roche, 1998 Milano

D.L.gS 626/94.

Estratto di tesi: La chemioterapia, storia, gestione del trattamento ed aspetti legali correlati al D.lgS 626/94.

Titolo del corso: Istituto tumori per la ricerca sul cancro di Genova. Formazione complementare in oncologia per infermieri (ASSISTENZA INFERMIERISTICA AL PAZIENTE ONCOLOGICO)

Autori:

| | | |
|--------------------|----|----------------------------------|
| PAOLO NAPELLO: | IP | PRONTO SOCCORSO OSP. SAN MARTINO |
| MARIARITA BURATTIN | IP | DISEM OSP. SAN MARTINO |