

# **RISCHIO CHIMICO E NORMATIVA DI RIFERIMENTO**

## **(I RISCHI DERIVANTI DALL'ESPOSIZIONE AI CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI)**

Dario Galli A.O. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi Varese

A causa del tipo di crescita di diffusione delle neoplasie e dello sviluppo della ricerca, molti dei pazienti oncologici necessitano di un trattamento farmacologico con chemioterapici antiblastici (CHTA).

Il loro utilizzo in ambito ospedaliero è ormai di uso routinario e non è limitato ai centri oncologici specializzati. L'attenzione verso il problema della loro manipolazione in sicurezza argomento rilevante anche Italia

In ottemperanza al decreto legislativo 626 pubblicato nel settembre del 1994, il gruppo di lavoro voluto dall'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPELS), dopo aver preso in esame la letteratura scientifica ha formulato delle raccomandazioni al fine di tutelare gli operatori dagli effetti causati dai farmaci CHTA.

### **Effetti tossici**

Gli effetti tossici legati all'esposizione dei CHTA provengono non solo dalla loro capacità di inibire la crescita cellulare mediante il blocco della replicazione, ma anche dalla loro capacità di agire come allergeni.

Nel primo caso gli effetti sono strettamente correlati ad una relazione dose-effetto, ed è quindi corretto distinguere situazioni in cui gli individui arrivano a contatto con elevate dosi di farmaco (pazienti) e situazioni in cui le dosi sono più basse (operatori sanitari).

L'evidenza scientifica degli effetti dei CHTA sugli operatori sanitari è documentata da considerazioni sulla loro capacità mutagena, teratogena e cancerogena. Infatti nei lavoratori che sono sottoposti a esposizione protratta ai CHTA sono state osservate delle alterazioni cromosomiche così come è stato evidenziato un aumento dell'incidenza di aborti spontanei e di malformazioni congenite in quelle infermiere che durante il 1° trimestre di gravidanza si espongono ai CHTA **senza alcuna protezione**. Saurel-Cubizolles MJ at al 1993

Alcuni studi condotti tra il 1983 e 1993, ma anche più recentemente, su campionamenti ambientali dei locali destinati alla preparazione e alla somministrazione di

CHTA hanno dimostrato concentrazioni rilevanti di Ciclofosfamide (CTX) aerodispersa. Altri studi condotti invece su personale sanitario che accidentalmente era venuto a contatto con CHTA hanno evidenziato una elevata eliminazione urinaria di metaboliti dei farmaci, talvolta le concentrazioni di tali metaboliti nelle urine possono raggiungere quantità considerevoli fino a 10mcg, nei casi in cui la manipolazione è effettuata **senza alcuna protezione**. Falk K. At al 1979

Nella maggior parte dei casi è possibile distinguere due tipi di tossicità una tossicità locale e generale immediata, e una tossicità tardiva, quest'ultima a sua volta suddivisa in rischio riproduttivo e rischio cancerogeno.

## **TOSSICITA' LOCALE E GENERALE IMMEDIATA**

Interessa solitamente la cute e le mucose, in particolare gli occhi e le vie aeree superiori; raramente abbiamo un interessamento sistemico, o con una gravità tale da definirle allergie sistemiche. A livello cutaneo possono evidenziarsi delle reazioni: iperpigmentazione, dermatiti di varie entità con o senza componente eczematosa o con eruzioni bollose, fino a delle vere e proprie necrosi dei tessuti molli cutanei e sottocutanei. La tossicità oculare è rappresentata nella maggior parte dei casi da una irritazione della congiuntiva, eccessiva lacrimazione, fotofobia, danni più o meno importanti a carico dell'epitelio corneale con visione alterata e la comparsa di punti luminosi circondati da aloni scuri. La tossicità a carico delle vie respiratorie varia da irritazione ad edema delle mucose del tratto naso-orofaringeo, fino a fenomeni di grave spasmo della muscolatura laringea e bronchiale con conseguenti spasmi della glottide e dei bronchi che possono avere esiti anche gravi. Più raramente si può avere una tossicità sistemica che può essere accompagnata da manifestazioni allergiche più o meno gravi che possono coinvolgere la cute e le mucose respiratorie con reazioni asmatiche che possono fino ad arrivare allo shock anafilattico. (Tab. 1)

Tab. 1

EFFETTI LOCALI DEI CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI IN OPERATORI PROFESSIONALMENTE ESPOSTI			
CHTA	EFFETTI CUTANEI	EFFETTI SULLE MUCOSE RESPIRATORIE	EFFETTI SULLE MUCOSE CONGIUNTIVALI
Platinoidi (cisplatino, carboplatino)	Orticaria	Asma	Congiuntivite
Antracicline	Dermatite		Epifora
Mecloretamina	Vescicante	Vescicante	Vescicante
Carmustina	Dermatite, iperpigmentazione		
Antimetaboliti (methotrexate, 5FU)	Dermatite		
Ciclofosfamide	Rush cutaneo		
Citarabina			Opacizzazione ulcere corneali
Etoposide			Congiuntivite
Vinblastina			Cheropatia puntata

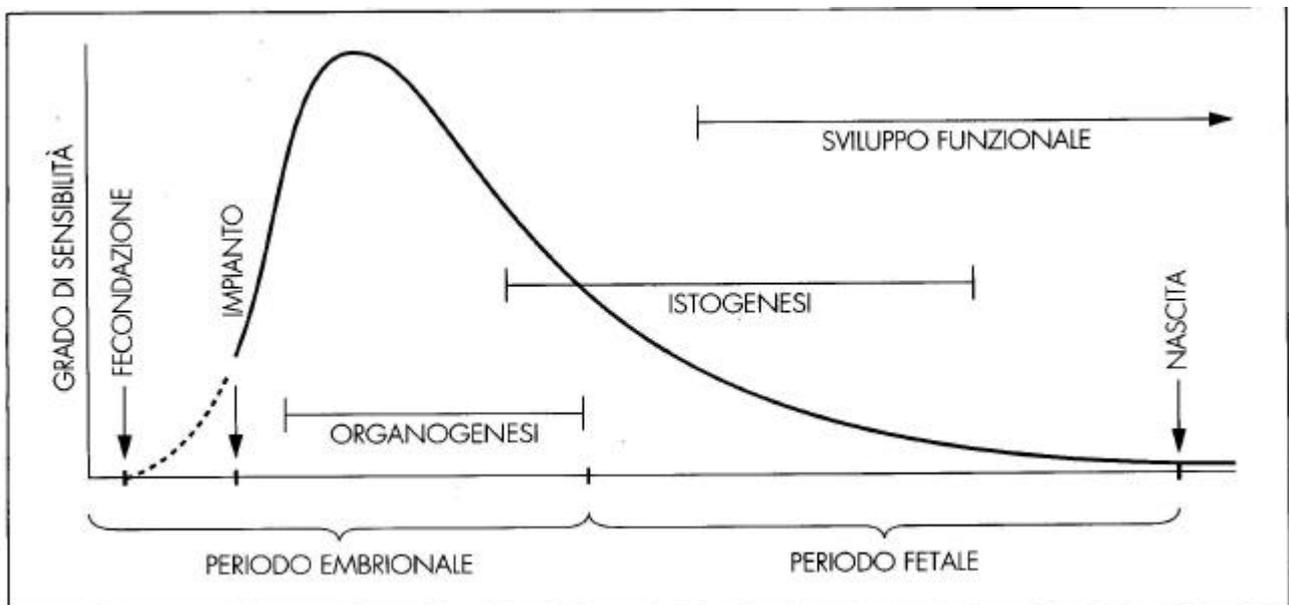
La comparsa di tali manifestazioni riveste particolare considerazione se si tiene conto del fatto che l'operatore non potrà successivamente, anche a scopo terapeutico personale, utilizzare tali farmaci

### TOSSICITA' GENERALE TARDIVA

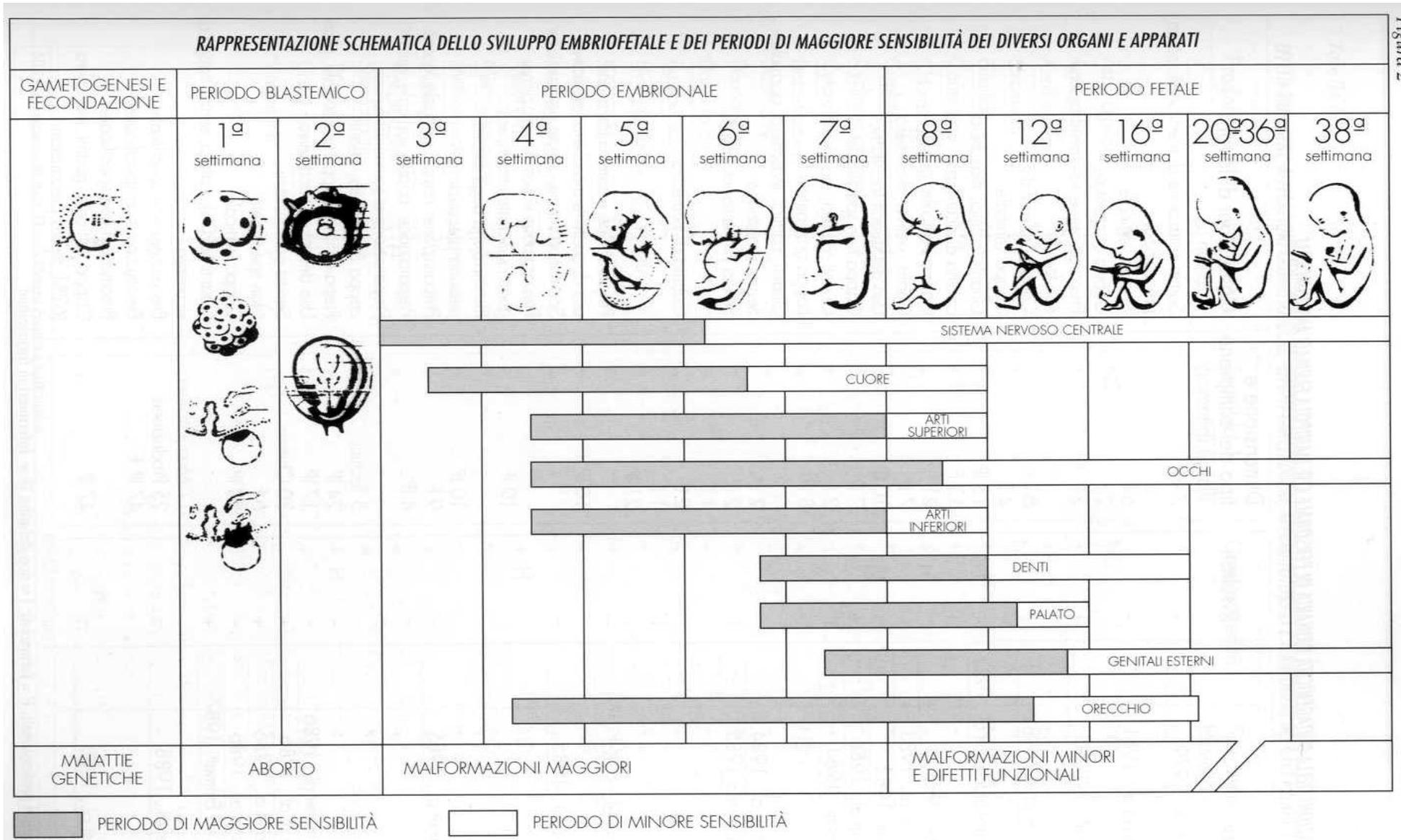
**-Rischio riproduttivo-** da parte di molti autori sono stati condotti studi sulla potenziale spermatogenicità, embriotossicità e teratogenicità dei CHTA nei confronti del personale addetto alla manipolazione. La spermatogenesi nel maschio adulto non è un processo a flusso continuo e come tale può subire un insulto da un fattore esterno come ad esempio l'esposizione ai CHTA, che possono interferire causando alterazioni quali: ipomobilità degli spermatozoi, alterazioni nell'assetto cromosomico, alterazioni strutturali, oligospermia e azospermia. Gli effetti maggiormente indagati sono senz'altro l'embriotossicità rappresentata da una aumentata frequenza degli aborti spontanei, il

basso peso fetale alla nascita e la teratogenicità intesa quale presenza di malformazioni congenite. Tali malformazioni possono essere suddivise in maggiori e minori, le prime intervengono entro la 6° settimana di vita endouterina le seconde sono proprie dell'epoca gestazionale più avanzata, generalmente oltre la 12° settimana di vita.(Fig.1,2) Esistono svariati studi che confermano quanto evidenziato sopra e riaffermano l'importanza di attuare numerose misure protezionistiche. Tali misure se rispettate rigorosamente, portano all'abbattimento totale del rischio di incidenza di embriofetotossicità e teratogenicità in persone di sesso femminile preposto alla manipolazione dei CHTA.

**Fig 1**



**Fig 2**



7 11189.1

Per mutazione si intende una alterazione stabile e trasmissibile di materiale genetico che può essere espresso in vario modo, da alterazioni fenotipiche a difetti psicofisici più o meno gravi, ad alterazioni compatibili con la vita. Non necessariamente mutagenesi è sinonimo di carcinogenesi; per altro quasi sempre la mutagenesi rappresenta la prima tappa, essenziale, nel processo di carcinogenesi, che notoriamente è un processo multi-step in cui vengono riconosciuti una iniziazione (alterazioni irreversibili indotte su sequenze di DNA dagli oncogeni), una promozione (processo lento, reversibile, capace di slatentizzare le cellule iniziate) e una progressione (coinvolgimento di geni oncosoppressori o antioncogeni con l'acquisizione della invasività e della capacità di metastatizzare).

**-Rischio cancerogeno-** i dati disponibili sull'effetto dei CHTA in merito alla carcinogenesi sono comunque scarsi e risentono del fatto che, fortunatamente, le strutture sanitarie, anche in base ai vari D.L. e linee guida, hanno provveduto ad adeguare le metodiche e le strutture deputate all'allestimento dei CHTA stessi. Mancano inoltre in letteratura i dati riguardanti il personale addetto alla produzione industriale e di quello addetto alla manutenzione degli impianti e allo smaltimento dei residui di lavorazione.

### **La normativa per la sicurezza**

Il rischio professionale, cioè la possibilità di contrarre una malattia nel luogo di lavoro, è riconosciuto attraverso leggi e normative, anche se in numerosi ospedali non sono ancora applicate direttive interne o linee guida omogenee per diversi fattori di rischio.

Sulla linea delle raccomandazioni del Organizzazione Internazionale del Lavoro (OIL) e delle direttive CEE, il Governo Italiano è stato delegato con legge 142 del 19/02/1992 a trasformare in Decreto Legge la normativa sulle prescrizioni preventive in tema di tumori professionali, cosa che è arrivata con il D.L. 626 del 19/09/1994 e successive modifiche e integrazioni con il D.L. 242/96. Nella 626 vengono prese in considerazione anche quelle sostanze potenzialmente cancerogene, tra queste sostanze sono annoverati anche i CHTA. Agli effetti del presente decreto si intende per cancerogeno, una sostanza alla quale nell'allegato 1 della direttiva 67/548/CEE è attribuita la frase di rischio R45 (può provocare il cancro) o la frase di rischio R46 (può provocare il cancro per inalazione).

Anche l'International Agency for Research on Cancer (IARC) ha classificato alcune sostanze come cancerogene o come potenzialmente cancerogene. (Tab. 2) IARC 1987

**Tab. 2**

<b>Cancerogeni</b>	<b>Potenzialmente cancerogeni</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,4 butanediolo dimetansulfonato (<b>Myleran</b>)</li> <li>◆ Ciclofosfamide</li> <li>◆ 1 (2-cloroetil)-3(4-metilcicloesil)-1-nitrosurea (<b>METIL-CCNU</b>)</li> <li>◆ <b>Melphalan</b></li> <li>◆ <b>MOPP</b> e altre combinazioni contenenti agenti alchilanti</li> <li>◆ N,N-bis (2-cloroetil)-2-naftilamina (<b>Clornafazina</b>)</li> <li>◆ Tris (1-aziridinil) fosfinosolfuro (<b>Tiotepa</b>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Adriamicina</li> <li>◆ Citarabina</li> <li>◆ Bis (cloroetil)nitrosurea (BCNU)</li> <li>◆ Cisplatino</li> <li>◆ 1-(2cloroetil)-3-cicloesil-1-nitrosurea (CCNU)</li> <li>◆ mostarda azotata</li> <li>◆ Procarbazina</li> <li>◆ Tamoxifen</li> </ul>

Prima della Legge 626 negli ospedali i compiti di prevenzione e protezione erano svolti da figure professionali non ben definite, spesso identificando la figura del datore di lavoro come il legale rappresentante dell'azienda, il Direttore Tecnico con il Direttore Sanitario e così via.

Non erano infatti definiti con precisione gli specifici compiti della Direzione Sanitaria e della struttura che si doveva occupare di medicina del lavoro, gli interventi in materia di sorveglianza sanitaria erano limitati e mirati alla soluzione di singole problematiche con spiccata tendenza alla medicalizzazione, e assolutamente carenti di studi epidemiologici. D'altra parte le persone investite di tali problematiche avevano potere decisionale limitato. Con la 626 che equipara le Aziende Ospedaliere alle Aziende dove si svolgono attività lavorative a rischio, vengono individuate delle responsabilità specifiche.

Una seconda normativa mirata alla tutela dei lavoratori che manipolano i CHTA è il Provvedimento del 05/08/1999 pubblicato sulla G.U. 236 del 07/10/1999. In tale documento di linee guida per la salute degli operatori esposti ai CHTA in ambiente sanitario il Ministero della Sanità le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano convengono che tra gli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 si collocano alcuni interventi atti a migliorare la sicurezza delle strutture sanitarie pubbliche nel rispetto del D.L.626/94. Vengono forniti tramite delle linee guida gli indirizzi relativi alla valutazione dell'esposizione, alla sorveglianza sanitaria, alle misure di prevenzione, alle modalità operative, ai carichi di lavoro e alla suscettibilità individuale.

In tali linee guida è indicata inoltre la necessità di centralizzare le strutture e le attività ai fini di garantire un adeguato sistema di protezione per i soggetti che impiegano professionalmente i CHTA. Indicano inoltre l'opportunità di istituire una specifica unità definita U.Ma.Ca. (**U**nità **M**anipolazione **C**hemioterapici **a**ntiblastici) ai cui compiti affidare l'intero ciclo lavorativo. Con il fine di ridurre al minimo l'attuazione di tali linee guida le misure preventive dovevano essere realizzate entro tre anni dalla data di pubblicazione nella G.U. 05/08/1999-05/08/2002.

Proprio a seguito della applicazione dell'accordo sancito dalla Conferenza Stato-Regioni il 5 agosto 1999, la Giunta Regionale Direzione Generale Sanità ha emanato con decreto n°31139 dell' 11 dicembre 2001 le LINEE GUIDA REGIONALI, nelle quali venivano indicate alcune opportunità di centralizzazione delle attività, le procedure di lavoro, le valutazioni del rischio, gli ambienti e i sistemi di protezione collettiva e individuale, l'informazione e la formazione del personale, la sorveglianza sanitaria, oltre a due questionari a cui le A.O. erano tenute a rispondere.

### **Scheda di sicurezza del farmaci**

Uno strumento utile per gli operatori sanitari che manipolano quotidianamente i CHTA è rappresentato dalla scheda di sicurezza.

Tale scheda è stata stilata secondo precise normative CEE in 16 punti dove vengono indicati:

1. IDENTIFICAZIONE DEL PRODOTTO E DELLA SOCIETA';
2. COMPOSIZIONE/INFORMAZIONE SUGLI INGREDIENTI;
3. IDENTIFICAZIONE DEI PERICOLI;
4. MISURE DI PRIMO SOCCORSO;
5. MISURE ANTINCENDIO;
6. MISURE IN CASO DI FUORIUSCITA ACIDENTALE;
7. MANIPOLAZINE E STOCCAGGIO;
8. CONTROLLO DELL'ESPOSIZIONE /CONTROLLO INDIVIDUALE;
9. PROPRIETA' FISICHE E CHIMICHE;
10. STABILITA' E REATTIVITA';
11. INFORMAZIONI TOSSICOLOGICHE;
12. INFORMAZIONI ECOLOGICHE;
13. CONSIDERAZIONI SULLO SMALTIMENTO;

14. INFORMAZIONI SUL TRASPORTO;

15. INFORMAZIONI SULLA REGOLAMENTAZIONE;

16. ALTRE INFORMAZIONI;

Tali schede sono espressamente redatte per un utilizzo industriale, dove i quantitativi di prodotto impiegato sono notevoli, è comunque facile trovare una applicazione anche in altri ambienti dove la possibilità di venire a contatto con il farmaco è notevolmente inferiore.

Le schede che di solito vengono richieste alle Aziende produttrici non sono sempre di facile comprensione, e proprio per evitare disguidi nella consultazione e perché si ritiene che tali schede possano nella pratica quotidiana, il Gruppo di Lavoro in Oncologia S.I.F.O. Lombardia ha ritenuto opportuno inserire nel Compendio Farmacologico e Tecnico-Farmaceutico alle Linee Guida S.I.F.O. in oncologia le Schede di Sicurezza debitamente Rielaborate rendendole più semplici e consultabile in breve tempo. (Tab n°3)

Tab. 3

<b>CISPLATINO (CDDP, DDP)</b>	
<b>Principio attivo</b>	CIS-DICLOROAMMINO PLATINO (II)
<b>Società produttrice</b>	TEVA (T), BRISTOL-MYERS SQUIBB (BMS), SEGIX (S), AVENTIS PHARMA (AF), PHARMACIA & UPJHON (P&U)
<b>Composizione/informazione sui costituenti</b>	Cis-dicloroammino platino (II) Cis-Pt (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <b>Sinonimi:</b> cDDP, DDP, Citoplatino. (BMS) BMY 2593 p.m.=300.
<b>Identificazione sui pericoli</b>	(BMS) (P&U) Il cisplatino altamente tossico in seguito ad ingestione acuta. E' mutageno e teratogeno. Può causare effetti riproduttivi negativi. E' potenzialmente carcinogeno. (T) la sostanza può essere combustibile. Se brucia può lasciare fumi tossi di cloruri e nitrati Tossico. Informazioni tossicologiche nell'uomo: dermatiti, irritante per gli occhi, disturbi respiratori. Cancerogeno, mutageno, teratogeno. TDLO = 40 mcg/Kg. Nel topo LD <sub>50</sub> = 32.700 mcg/Kg e nel ratto LD <sub>50</sub> = 25.800 mcg/Kg per via orale.
<b>Misure di pronto soccorso</b>	<b>Contatto con la pelle:</b> lavare immediatamente e abbondantemente con acqua e sapone, togliere nel contempo gli indumenti contaminati comprese le scarpe e chiamare un Medico <b>Contatto con gli occhi:</b> sciacquare con acqua, tenendo le palpebre ben aperte per almeno 15 minuti, chiamare un Medico <b>Inalazione:</b> portare l'infortunato all'aria aperta. In caso di arresto respiratorio praticare la respirazione artificiale. In caso di difficoltà respiratoria somministrare ossigeno, chiamare un medico <b>Ingestione:</b> chiamare immediatamente un Medico. Indurre il vomito se l'infortunato è cosciente. Non somministrare alcunché a persone svenute.
<b>Misure anti-incendio</b>	(BMS) Il personale addetto allo spegnimento dell'incendio deve indossare autorespiratore indumenti, stivali e guanti resistenti al fuoco ed alle sostanze chimiche. Durante l'incendio si possono sviluppare fumi di CO, CO <sub>x</sub> HCL, NO <sub>x</sub> e altri possibili composti carcinogenici.
<b>Misura in caso di fuoriuscita accidentale</b>	Recuperare il materiale fuoriuscito, utilizzando carta assorbente, indossare guanti in lattice, camice, occhiali e mascherina ed individuare la zona contaminata in modo da evitare l'esposizione ad altre persone. Una volta raccolti i rifiuti smaltirli come rifiuti citotossici. (P&U) Dopo aver raccolto il prodotto lavare la zona del versamento con acqua calda a 40°C
<b>Manipolazione e stoccaggio</b>	Per la manipolazione di questo farmaco vanno prese le normali precauzioni.
<b>Controllo dell'esposizione e protezione individuale</b>	Misure generali igieniche e protettive: non mangiare, bere, fumare durante il lavoro. Protezione per gli occhi: occhiali idonei. Protezione per la pelle: guanti per citotossici.
<b>Informazioni ecologiche</b>	
<b>Considerazioni sullo smaltimento</b>	Eliminare in accordo con leggi locali vigenti ( se richiesto notificare alle autorità).
<b>Informazioni sul trasporto</b>	Trasporto via terra: GGVS /GGVE e RID / ADR classe: 6.1 numero 68 lettera b, trasporto marittimo: IMDG-Code classe 6.1 UN-number 2811, trasporto aereo: ICAO / IATA classe 6.1 UN-number 2811.
<b>Informazione sulla regolamentazione</b>	<b>Simboli:</b> T=Tossico. <b>Fraresi R:</b> R45, R25, R36/37, R42/43 <b>Fraresi S:</b> S22, S28, S36/37/39
<b>Note</b>	Polvere giallo-arancione, inodore. A diretto contatto con l'alluminio il prodotto ha un effetto molto corrosivo. Sensibile alla luce e al calore. p.f. = 207°C

## **Bibliografia**

- Falk K. et al: Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drug. Lancet, i, 1250-1251. 1979
- Saures-Cubizolles MJ et al: Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drug. Lancet 1169-1171.1993
- International Agency for Research on Cancer, World Health Organization: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 and 42. IARC monographs 1987