



FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI
CLINICA DEL LAVORO E DELLA RIABILITAZIONE
I.R.C.C.S.

ASCHIFARMA
Milano, 17 aprile 2012

**Il contenimento nella lavorazione di sostanze attive e
altamente attive**

**Monitoraggio Ambientale e Biologico di
Principi Altamente Attivi: Farmaci
Chemioterapici Antitumorali**

Danilo Cottica

Fondazione Salvatore Maugeri – IRCCS
Centro Ricerche Ambientali

Vie di esposizione

- **ingestione**

- **inalazione**

- **penetrazione cutanea**



Tutela della salute

Ambiente di lavoro

-monitoraggio esposizione professionale

-individuazione fonti di rischio

Uomo

Monitoraggio biologico

Misurazioni

Stima oggettiva dell'esposizione

● Monitoraggio ambientale

- conc. sostanze aerodisperse
- valutazione esposizione per via inalatoria e/o per contatto
- confronto con i TLV (*quando disponibili*)

● Monitoraggio biologico

- concentrazione IBE (TQ/metaboliti)
valutazione dell'esposizione globale

Misure ambientali

- **Informazioni:** sulla quali-quantità sostanze aerodisperse
- **Consentono:**
 - individuazione fonti di rischio
 - definizione gruppi omogenei
 - valut. efficacia interventi di bonifica
 - indirizzano la sorveglianza sanitaria
- **Vantaggi:** metodiche di prelievo e analisi validate
- **Svantaggi:**
 - costi di realizzazione
 - mancanza di TLV ufficiali

Monitoraggio biologico

- **Informazioni:** - sulla “dose” individuale
- **Consente:**
 - controllo exp al di là variabile biologica
 - valutazione nel tempo interventi di prev
- **Vantaggi:**
 - per alcune matrici (U, S) facilità di campionamento
 - elevato n° di sogg monitorati in t brevi
 - costi relativamente contenuti
- **Svantaggi:**
 - difficoltà di camp per alcune matrici (aria espirata)
 - conservazione campioni
 - metodiche non sempre validate
 - mancanza Indice Biologico di Esposizione



Il Caso

- **Ambito Ospedaliero**
- **Sono stati monitorati gli addetti alla preparazione e alla somministrazione dei CA presenti in turno nel giorno del sopralluogo**

obiettivi

- Validazione dei protocolli di preparazione e somministrazione
- Verifica della eventuale dispersione di CA durante le attività
- Verifica di eventuale esposizione degli addetti



Protocollo utilizzato

- **Valutazione dell'esposizione cutanea**
- **Studio della contaminazione di superfici**
- **Monitoraggio aria**
- **Monitoraggio biologico**



Principi attivi

- 5-fluorouracile,
- gemcitabina,
- ciclofosfamide,
- ifosfamide,
- docetaxel,
- metotrexate,
- cisplatino,
- carboplatino.

Valutazione dell'esposizione cutanea

- **Tecniche dei surrogati cutanei mediante pads**
 - l'assorbimento per via cutanea può assumere un ruolo importante
 - Il pad, costituito da quattro garze di tessuto sovrapposto, sostenute da un foglio in carta da filtro di 10x10 cm, viene posizionato in alcune zone corporee dell'operatore addetto alla preparazione e/o somministrazione di CA.

Valutazione della esposizione cutanea

● PADS

- esterno indumenti
- (sotto gli indumenti)
- Servono per verificare se durante la preparazione o la somministrazione si verificano dispersioni





LE NORME IN MATERIA CENT/TC 137

- **CEN/TR 15278:2006**

Workplace exposure – strategy for the evaluation of dermal exposure

- **CEN/TS 15279:2006**

Workplace exposure – measurement of dermal exposure – Principi e metodi



SISTEMI per INTERCETTAZIONE

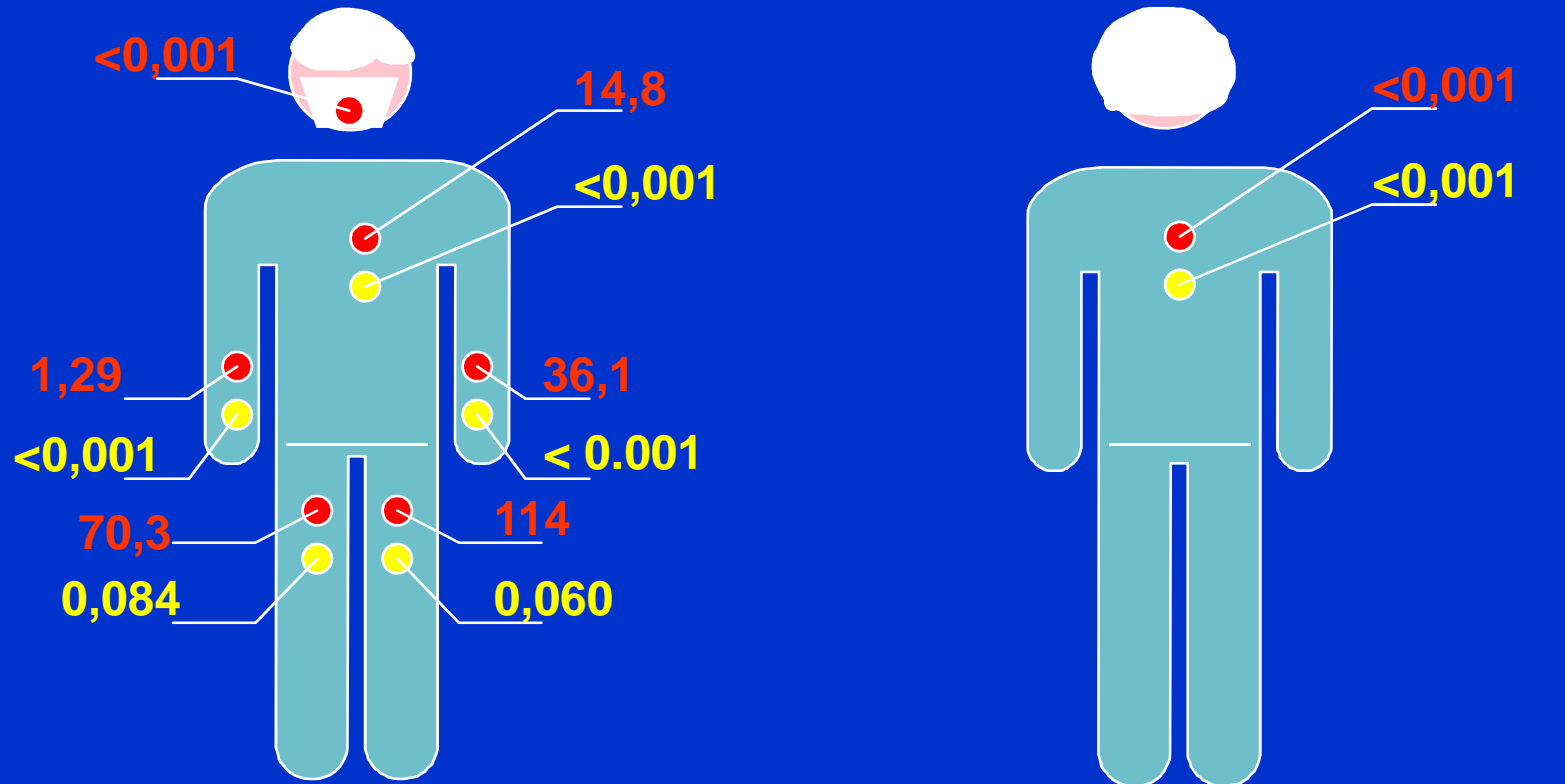
Numero di Pads

- **Protocolli non concordi fra loro: da 6 a 13**
- **HSE = 11 o ridotto = 6**
- **WHO = 6**
- **Solitamente al di sotto solo 1 o 2**

Pads dove? La nostra scelta

- 13 Posizioni di campionamento:
 - Torace
 - Schiena
 - Avambracci dx e sx
 - Gamba dx e sx

ESEMPIO



Valori espressi in $\mu\text{g}/\text{dm}^2$

● Pad posizionato sopra il camice

● Pad posizionato sotto il camice

Studio contaminazione di superfici

- contaminazione residua di superfici e di oggetti presenti nei locali.
- In base ai dati ottenuti è possibile identificare eventuali sorgenti di contaminazione da CA, nonché ipotizzare i possibili meccanismi di diffusione.

Wipe test

- sovrapposizione di quattro garze di un apposito tessuto assorbente.
- Le garze sono umidificate con idoneo solvente
- Le dimensioni dei wipes sono pari a 10x10 cm e l'area della superficie esaminata è 1 dm².

Wipe test

● Dove?

- Piano di lavoro cappa e vetro protezione
- Superfici di lavoro → vassoi, carrelli, maniglie, pavimenti, ecc

● Quando?

- Prima di cominciare la preparazione
- Dopo la preparazione

● Perché?

- Prima → per validare il sistema di pulizia
- Dopo → per verificare eventuali contaminazioni

METODI WIPE TESTS

● WIPE TESTS

- strofinamento superfici di lavoro
- Servono per verificare se c'è presenza di eventuale contaminazione

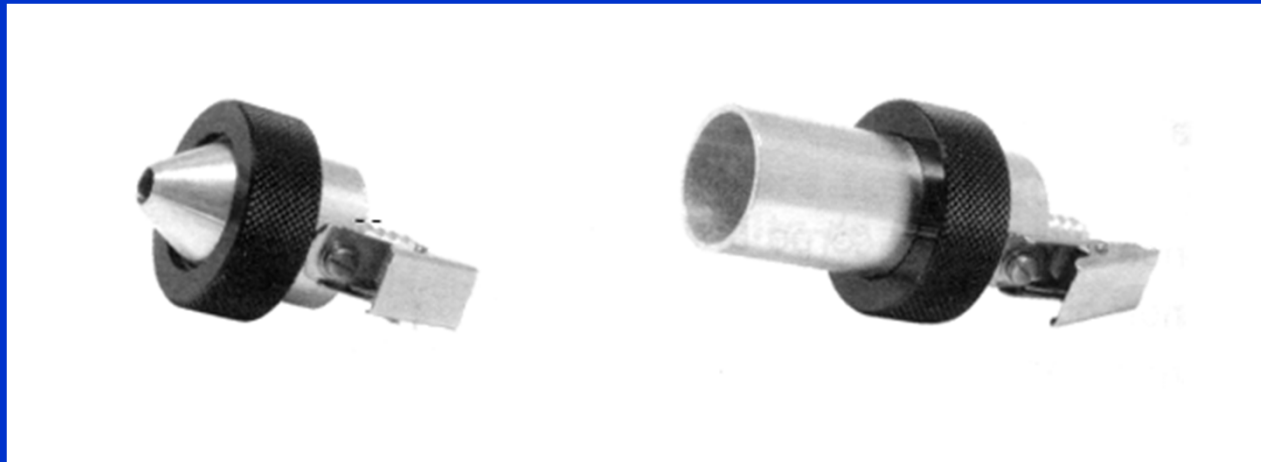


Strategie di monitoraggio aria

- informazioni sui livelli di CA aerodispersi negli ambienti di lavoro
- identificare le potenziali vie d'esposizione dei CA (campionamento in zona respiratoria)
- verificare l'efficacia dei sistemi di prevenzione, sia di tipo collettivo (cappa a flusso laminare) sia individuale (maschera, camice guanti)

Monitoraggio di aria

- Campionamento attivo di aria
- Pompa che aspira aria a flusso costante
→ membrana → analisi di laboratorio



Monitoraggio biologico

- Misura dei CA utilizzati durante il turno di lavoro nelle urine d'inizio/ fine turno
- Per determinare i livelli espositivi a CA indipendentemente dall'eventuale via d'assorbimento: cutanea o respiratoria
- Controllo periodico del livello d'esposizione

Metodi di analisi

Le metodiche analitiche:

- HPLC
- Rivelatori: UV - Fluorescenza - Massa
Triplo Quadrupolo (MS-MS)
- ICP-MS (composti del Pt)

LIMITI DI RILEVABILITÀ STRUMENTALE

- 1 µg/l 5-fluorouracile,
- 0.2 µg/l gemcitabina,
- 0.4 µg/l ciclofosfamide,
- 0.3 µg/l ifosfamide,
- 0.3 µg/l docetaxel,
- 0.4 µg/l metotrexate,
- 0.001 µg/l platino da cisplatino,
- 0.001 µg/l platino da carboplatino.

Risultati Farmacia 1 - preparazione

- **Pt, gemcitabina**
- **Ambiente - wipe-tests superficiali**
 - Piano lavoro cappa →
 - Pt 0,028ng/wipe
 - Gem 98,3ng/wipe
 - Vetro cappa
 - Gem 6,2ng/wipe
- **Operatore 1: preparatore**
 - Pads → tutti <LdR
 - Monit. Biol. → tutti <LdR
- **Operatore 2: preparatore**
 - Pads → tutti <LdR
 - Monit. Biol. → tutti <LdR
- **Operatore 3: preparatore**
 - Pads → tutti <LdR
 - Monit. Biol. → tutti <LdR

Risultati Day Hospital Oncologia 1

- *Pt, 5FU, gemcitabina, ciclofosfamide*
- *Ambiente - wipe-tests superficie vassoio* → tutti < LdR
- Operatore 1: somministrazione
 - Pads → 5FU 3,9 ng/pad – ciclofosfamide 31ng/pad → pads gamba sx
 - Monit. Biol. → tutti <LdR
- Operatore 2: somministrazione
 - Pads → tutti <LdR
 - Monit. Biol. → tutti <LdR

Risultati: Day Hospital Oncologia 2

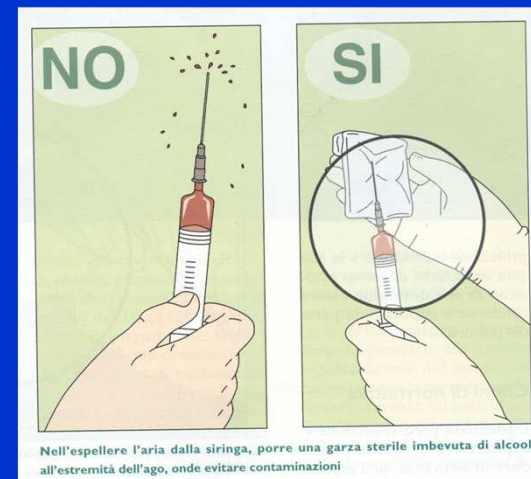
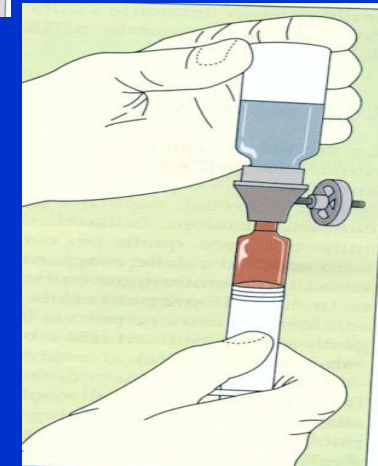
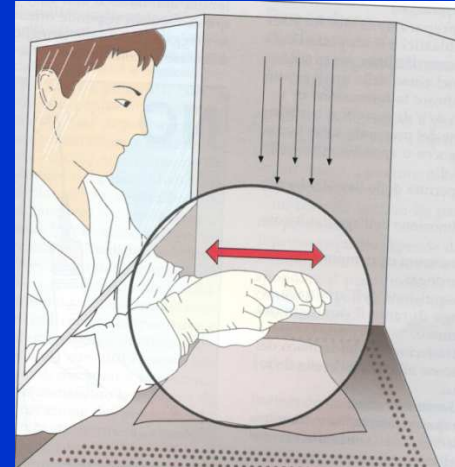
- *Pt, 5FU, taxolo, gemcitabina*
- **Ambiente - wipe-tests superficie vassoio**
 - Prima della somministrazione →
 - Taxolo 50ng/wipe
 - Dopo la somministrazione →
 - Taxolo 288 ng/wipe
 - Pt 4ng/wipe
- **Operatore 1: somministrazione**
 - Pads →
 - Pt → 1,25ng/pad avamb. sx, 1,26 gamba dx, 2,50 gamba sx
 - Taxolo → 329ng/pad avamb. dx, 352 sx, 357 gamba sx
 - Monit. Biol. → tutti <LdR
- **Operatore 2: somministrazione**
 - Pads → tutti <LdR
 - Monit. Biol. → tutti <LdR

Risultati U.O. Ginecologia

- **taxolo**
- **Ambiente - wipe-tests superficie vassoio**
 - Prima della somministrazione →
 - Taxolo 255ng/wipe
 - Dopo la somministrazione →
 - Taxolo 544ng/wipe
- **Operatore 1: somministrazione**
 - Pads →
 - Taxolo → 563 ng/pad avambraccio dx, 382 sx
 - Monit. Biol. → tutti <LdR

Farmaci antiproliferativi

- Il rischio di esposizione è minimizzato da:
 - rispetto delle procedure operative
 - utilizzo degli idonei DPI
 - manualità degli operatori
 - attenzione continua al rispetto delle norme di sicurezza....





FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI
CLINICA DEL LAVORO E DELLA RIABILITAZIONE
I.R.C.C.S.



Grazie per l'attenzione

