CAPITOLO 4. PROCEDURE OPERATIVE GENERALI DI SICUREZZA E BIOSICUREZZA

4.6.5 Chemioterapici antiblastici

I chemioterapici antiblastici sono farmaci che interferiscono con diverse fasi di replicazione cellulare allo scopo di bloccare la replicazione stessa e portare a morte la cellula cancerosa. In base al loro target e meccanismo d'azione gli antiblastici si suddividono in diverse categorie:

- Alchilanti: gli analoghi della mostarda azotata come clorambucile e melfalan; le nitrosuree come la lomustina; i derivati del platino come cisplatino, oxaliplatino.
- Antimetaboliti: il fluorouracile, la capecitabina.
- Inibitori della sintesi di Acido Folico: metotrexato.
- Inibitori della topoisomerasi: etoposide
- Agenti antimicotici: alcaloidi della vinca come vincristina e vinblastina; taxani cometocetaxel.
- Antibiotici Antitumorali: doxorubicina, mitoxantrone, actinomicina, bleomicina

Ogni categoria comprende farmaci specifici che agiscono con modalità uniche, mirate al trattamento di differenti tipi di tumore.

4.6.5.1 Rischi da esposizione ai chemioterapici antiblastici

I rischi da esposizione ai farmaci chemioterapici sono riportati nel Paragrafo 6.3.

CAPITOLO 6. RISCHIO CHIMICO E PROCEDURE DI SICUREZZA

6.3 Sicurezza nella manipolazione e somministrazione di chemioterapici

L'esposizione ai chemioterapici può verificarsi quando vi sono condizioni favorevoli all'assorbimento del farmaco da parte dell'operatore professionale attraverso diverse vie di penetrazione: l'inalazione di aerosol (via respiratoria), contatto diretto con la pelle o le mucose (via cutanea) e ingestione accidentale di cibi o bevande contaminati nelle aree di preparazione.
Le possibili conseguenze dell'esposizione includono effetti acuti e cronici di natura non neoplastica, rischio di sviluppare patologie cancerogene e potenziali effetti negativi sulla salute riproduttiva.

6.3.1 Rischi di esposizione ai chemioterapici

6.3.1.1 Effetti acuti e cronici non neoplastici

Il contatto con agenti chemioterapici in particolare con gli alchilanti, può determinare l'insorgenza di effetti irritativi, vescicanti e allergizzanti che interessano principalmente la cute ma anche le mucose, soprattutto quelle orofaringee e nasali. I sintomi più comuni includono arrossamenti, prurito, edema, eruzioni orticarioidi e, in alcuni casi, ulcere necrotiche. Altri segni conseguenti a reazioni allergiche includono edema palpebrale, nausea e dispnea asmatiforme. Esposizioni acute significative a farmaci come cisplatino e bleomicina hanno occasionalmente causato edema della glottide.
Si possono riscontrare, seppur raramente, altri effetti, quali cefalea, vomito, vertigini, alopecia e iperpigmentazione cutanea. Questi fenomeni sono stati osservati

prevalentemente in operatori impegnati nella preparazione e somministrazione dei farmaci, spesso in assenza di DPI adeguati.
Al contrario, effetti sistemici per compromissione degli organi ematopoietici (anemia, leucopenia, aplasia midollare), cardiaci (miocardiosclerosi), polmonari (fibrosi), uditivi, epatici, pancreatici, renali o gonadici, descritti nei pazienti trattati con chemioterapici antiblastici, non sono stati segnalati, in letteratura, tra il personale impegnato nelle attività di preparazione e somministrazione.

6.3.1.2 Rischio cancerogeno
Le informazioni attualmente disponibili sull'incidenza di tumori e sulla mortalità nel personale sanitario che manipola chemioterapici antiblastici sono limitate e non permettono di affermare con certezza che questi gruppi professionali siano esposti a un rischio maggiore di sviluppare neoplasie. Tuttavia, alcuni dati suggeriscono un possibile aumento del rischio di tumori del sistema emopoietico, in particolare forme leucemiche.
Il principale limite di questi studi risiede nella scarsa caratterizzazione dell'esposizione poichè non sono adeguatamente documentate le condizioni di protezione in cui i lavoratori studiati operavano. Questo ha limitato la possibilità di trarre conclusioni definitive sull'effettivo rischio cancerogeno associato alla manipolazione di chemioterapici antiblastici.

6.3.1.3 Rischio riproduttivo
Numerosi studi hanno considerato il potenziale rischio a carico dell'apparato riproduttore, conseguente alla manipolazione di chemioterapici antiblastici, sospettando una possibile correlazione con danni riproduttivi, in particolare un aumento del rischio di aborti spontanei. Questo rischio è stato osservato in personale femminile esposto a tali farmaci senza adeguate misure di protezione, specialmente durante il primo trimestre di gravidanza.
Inoltre, la letteratura scientifica ha riportato un rischio teratogeno, ossia la possibilità di malformazioni congenite nella prole. Questi dati, provenienti principalmente da studi condotti in periodi meno recenti, hanno stimolato lo sviluppo e l'implementazione di misure preventive e protettive sempre più avanzate, che hanno contribuito a ridurre tali rischi negli anni successivi.

6.3.2 Conservazione ed utilizzo di chemioterapici e DPI e DPC

6.3.2.1 Locali
I locali destinati all'allestimento, immagazzinamento e somministrazione dei chemioterapici devono rispettare gli standard previsti dalla normativa vigente in materia di igiene e sicurezza nei luoghi di lavoro. È necessario prevedere un locale adeguato alla preparazione dei chemioterapici che deve avvenire sotto una cappa a doppio flusso laminare (Paragrafo 6.3.3) utilizzata esclusivamente a tale scopo. L'accesso deve essere limitato esclusivamente al personale autorizzato; è prevista una zona filtro per garantire un ulteriore livello di sicurezza. La somministrazione del farmaco all'animale avviene in un locale attiguo alla stanza di preparazione.
I locali devono essere dotati di un sistema di illuminazione e areazione atto a mantenere un ambiente lavorativo confortevole, luminoso e sufficientemente spazioso, che consenta al personale di operare in modo agevole e in sicurezza. È

necessaria, inoltre, un'area dedicata alla decontaminazione, dotata di un lavandino a pedale, un lava-occhi (Figura 46), una doccia (Figura 46) e un kit di emergenza contenente strumenti idonei per intervenire in caso di esposizione accidentale (vedi Capitolo 8).

Figura 46. Esempio di lavandino lava-occhi a pedale (a destra) e doccia di emergenza (a sinistra).

6.3.2.2 DPI e DPC

L'utilizzo di DPI è essenziale per garantire la sicurezza dell'operatore durante la manipolazione sicura dei farmaci antiblastici. I DPI devono presentare il marchio CE.

- I **guanti**, conformi alle norme EN 374 e EN 388, adatti a proteggere da agenti chimici e rischi meccanici, devono avere uno spessore adeguato ed una lunghezza tale da sovrastare le maniche. Non devono contenere talco. Devono essere cambiati ogni 30 minuti di lavoro o in caso di danneggiamento. L'uso di guanti colorati è consigliato per rilevare eventuali lacerazioni (Figura 20). Vanno rimossi con attenzione, rovesciandoli, per evitare contaminazioni cutanee, come riportato nella Figura 10.
- **Camice monouso**, in TNT, lungo, idrorepellente, con chiusura posteriore, deve essere dotato di polsini a maglia, stretti da garantire una chiusura perfetta al polso (Figura 47).

Figura 47. Esempio di camice in TNT, idrorepellente con chiusura posteriore e dotati di polsini a maglia stretti.

- **Occhiali protettivi**, conformi alla norma 89/686/CEE EN 166 e **mascherine di classe FFP3**, monouso, devono essere indossati durante tutte le fasi di manipolazione.
- **Soprascarpe o calzari non perforati e cuffia** monouso devono essere utilizzati per prevenire contaminazioni e raccogliere i capelli, soprattutto se lunghi, al suo interno (Figura 9).

Inoltre per la preparazione sotto cappa e somministrazione di chemioterapici, si raccomanda l'uso di **dispositivi infusionali** con attacco luer lock, allo scopo di prevenire dispersione del farmaco nell'ambiente e contaminazione dell'operatore. I sistemi luer lock riportano diversi nomi quali Phaseal, Codan e Securmix, progettati per minimizzare la formazione di aerosol e la dispersione di agenti pericolosi (Figura 48).

Figura 48. Esempio di siringhe di tipo luer lock.

Ad esempio, il sistema Phaseal è un sistema chiuso che utilizza una doppia membrana per prevenire la fuoriuscita di aerosol. Questo sistema permette un trasferimento sicuro del farmaco grazie a componenti come il protector, che equalizza la pressione, e l'injector Luer, che garantisce il trasferimento sicuro del contenuto (Figura 49).

Figura 49. Esempio di sistema chiuso Phaseal.

Tutti i DPI, inclusi deflussori e siringhe, devono essere smaltiti come rifiuti speciali nel contenitore per citotossici/citostatici secondo le normative vigenti. È vietato indossare i DPI utilizzati durante la preparazione al di fuori del locale.

6.3.3 Norme specifiche per i laboratori che utilizzano chemioterapici

Il Decreto del 18 febbraio 1999 stabilisce che la preparazione dei farmaci chemioterapici debba avvenire sotto **cappa a doppio flusso laminare verticale** che protegga l'operatore da possibili contaminazioni (Figura 50) (Tabella 8).

Figura 50. Esempio di cappa a flusso laminare.

Tabella 8. Caratteristiche della cappa a flusso laminare.

Tipo di Cappa	Protezione	Flusso d'aria	Uso tipico	Filtro HEPA
A flusso laminare verticale	Solo il campione	Verticale filtrata HEPA che investe direttamente il campione	Preparazioni sterili, lavorazioni farmaceutiche, manipolazione di materiali non pericolosi.	Sì. Per ingresso.

Questo dispositivo è stato progettato per evitare contaminazioni microbiche, che non possono essere prevenute con l'uso di semplici cappe chimiche. La cappa a flusso laminare verticale garantisce un flusso costante di aria sterile, doppiamente filtrata, sul piano di lavoro. Tale flusso crea una barriera protettiva che riduce il rischio di contaminazioni e protegge sia l'operatore sia il prodotto in lavorazione. Le cabine di sicurezza biologica sono dotate di un'apertura anteriore che consente l'aspirazione dell'aria, creando una barriera protettiva per l'operatore, e un flusso laminare verticale che previene il rischio di esposizione diretta.

Il funzionamento ottimale della cappa richiede il rispetto di alcune linee guida essenziali. La cappa deve essere accesa e lasciata in funzione per almeno 20 minuti prima dell'inizio delle attività per stabilizzare il flusso d'aria, previo controllo della funzionalità e facendo attenzione a che non ci siano allarmi. È necessario evitare di ostruire la griglia anteriore del piano di lavoro e di sovraccaricare la superficie con materiali non necessari. Inoltre, i movimenti delle braccia devono essere lenti e controllati per evitare di disturbare il flusso laminare. È fondamentale lavorare al centro del piano di lavoro, dove la qualità dell'aria è migliore, ed evitare l'introduzione di oggetti che potrebbero interrompere il flusso dell'aria sterile.

La cappa deve essere utilizzata esclusivamente per la preparazione di farmaci chemioterapici. Durante le attività, è importante minimizzare i movimenti nel locale per

prevenire correnti d'aria che possano compromettere il funzionamento della barriera frontale e del flusso laminare. Sul piano della **cappa**, al centro, va steso un telino, monouso, sterile, assorbente nel lato superiore e repellente in quello inferiore. All'interno della cappa inserire solo il materiale strettamente necessario: siringhe, carta stagnola per proteggere i flaconi se il farmaco è fotosensibile, i DPI, contenitore adatto ai rifiuti taglienti.
È vietato mangiare e bere durante la preparazione e la somministrazione dei farmaci chemioterapici.

6.4 Pulizia generale e disinfezione locali e strumentario

Per garantire l'igiene e la sicurezza, la cappa deve essere pulita e decontaminata ogni giorno al termine delle attività, dopo ogni preparazione di farmaci antiblastici o immediatamente dopo eventuali sversamenti di farmaci sul piano di lavoro. La superficie della cappa dovrebbe essere disinfettata con alcol etilico al 70%, procedendo dalla periferia al centro; la superficie va poi risciacquata con acqua ed infine asciugata. La cappa va spenta dopo circa 30 minuti dall'avvenuta pulizia.
Durante la manutenzione della cappa, è obbligatorio indossare i DPI a disposizione e procedere seguendo con la pulizia dalle aree meno contaminate a quelle più contaminate. Dopo la pulizia, il materiale utilizzato e i DPI devono essere smaltiti nei contenitori per rifiuti speciali, come previsto per i materiali potenzialmente contaminati. Per garantire il corretto funzionamento della cappa, il collaudo e la certificazione devono essere eseguiti prima dell'installazione, dopo ogni spostamento o riparazione, e periodicamente, almeno semestralmente o secondo le indicazioni del produttore. Questi controlli devono essere effettuati da tecnici qualificati per assicurare che la cappa e i filtri siano sempre in condizioni ottimali e rispettino gli standard di sicurezza richiesti.

CAPITOLO 8. PROCEDURE DI GESTIONE DELL'EMERGENZA

8.3.2 Procedure per esposizione a chemioterapico

Nelle aree destinate alla preparazione e somministrazione di chemioterapici deve essere sempre disponibile un kit di pronto intervento (Figura 71) per affrontare eventuali situazioni di contatto accidentale o rottura di preparati contenenti citostatici (kit lava occhi, docce – Figura 72).

Figura 71. Valigetta contenente un kit di pronto intervento.

Figura 72. Valigetta di pronto intervento con kit lava-occhi.

In **caso di contatto diretto** di un chemioterapico con la pelle è necessario:

- lavare immediatamente la superficie interessata con abbondante acqua e sapone, utilizzando un neutralizzante appropriato.

È consigliabile consultare un medico e riportare l'incidente al responsabile e al Medico competente.

In **caso di puntura accidentale** della cute con aghi contaminati o ferite da taglio:

- Interrompere immediatamente l'esecuzione dell'attività;
- Trattare l'area colpita come in caso di stravaso;
- È necessario spremere il sangue dalla zona interessata e pulire accuratamente con acqua corrente;
- È necessario monitorare la zona interessata quotidianamente per almeno una settimana per verificare eventuali sintomi come bruciore, arrossamento o edema. In ogni caso contattare il medico e seguire le sue indicazioni.
- In caso ne ravveda la necessità il docente, o in ogni caso il preposto, ovvero l'infortunato, potrà allertare un addetto di primo soccorso (l'elenco degli addetti è affisso nei pressi della cassetta di primo soccorso) che allerterà il 112.

In **caso di contatto accidentale con gli occhi** è fondamentale:

- irrigare abbondantemente con acqua corrente o soluzione fisiologica per almeno 15 minuti.
- consultare il Pronto Soccorso Oculistico e segnalare l'incidente al Responsabile e al Medico Competente.

In **caso di inalazione accidentale**, occorre aprire immediatamente le finestre e contattare un medico.

In **caso di fuoriuscita di chemioterapici** dovuto alla rottura di un contenitore al di fuori della cappa, è essenziale seguire una precisa procedura di emergenza.

- L'operatore deve indossare camice, mascherina, occhiali di protezione e guanti, prima in PVC e poi in gomma.

- Il liquido versato deve essere assorbito utilizzando telini assorbenti, mentre i frammenti di vetro devono essere raccolti con cautela. Se si è versata della polvere, è necessario pulire con un telino umido.
- L'area contaminata va quindi lavata abbondantemente con detergente, preferibilmente sapone, o con una soluzione di ipoclorito di sodio al 5%.
- Tutti i materiali utilizzati, inclusi guanti, camice e telini, devono essere smaltiti negli appositi contenitori per rifiuti speciali.
- L'incidente deve essere notificato tempestivamente.

MANUALE DI BIOSICUREZZA E ANALISI E PREVENZIONE DEI RISCHI

Versione 01/2025 - Aprile 2025

Università degli Studi di Perugia

Dipartimento di Medicina Veterinaria

Redazione a cura della Commissione Sicurezza sui luoghi di Lavoro e Biosicurezza

A.D. 1308 unipg

DIPARTIMENTO
DI MEDICINA VETERINARIA

Membri della Commissione Coinvolti nella Stesura

F. Beccati (Delegato Dipartimentale)

S. Businelli (Addetto del Servizio di Prevenzione e Protezione dell'Ateneo di Perugia), M.B. Conti, M. Diaferia, D. Miraglia, M. Sforna, V. Stefanetti, L. Terracina, M. Gatti (studentessa), A. Quartesan (studentessa)

Revisionato da:

Servizio di Prevenzione e Protezione dell'Ateneo di Perugia, Esperto di Radioprotezione e Esperto responsabile della sicurezza in Risonanza Magnetica (Dr. A. Chiappiniello) dell'Ateneo di Perugia, Personale strutturato docente e tecnico-amministrativo del Dipartimento di Medicina Veterinaria, Contrattisti dell'Ospedale Veterinario Universitario Didattico di Perugia

Approvato da:

Consiglio di Dipartimento di Medicina Veterinaria Allargato