



G E S T I O N E D E L R I S C H I O D I E S P O S I Z I O N E

del personale sanitario nella manipolazione dei farmaci
antineoplastici iniettabili: gli aspetti di prevenzione
e la caratterizzazione delle misure di sicurezza

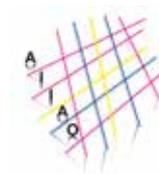
Con il Patrocinio di



Con il Patrocinio di



SIFO - Società Italiana di
Farmacia Ospedaliera e dei
Servizi Farmaceutici delle
Aziende Sanitarie



Associazione Italiana
Infermieri di Area
Oncologica

Documento Italiano di Consenso

Gestione del rischio di esposizione del personale sanitario nella manipolazione dei farmaci antineoplastici iniettabili: gli aspetti di prevenzione e la caratterizzazione delle misure di sicurezza

Coordinamento del Gruppo di Lavoro a cura di

Roberto Lombardi

Dipartimento Innovazioni Tecnologiche, Settore Ricerca e Certificazione INAIL, Roma

Paolo Amari

Farmacista Dirigente, Azienda Ospedaliera Civico Di Cristina Benefratelli, Palermo

Francesca De Plato

Referente Nazionale Area Scientifico-Culturale SIFO "gestione del rischio chimico e biologico"

Farmacista Dirigente, Ospedale Mazzini, Teramo

Camillo Falvo

Magistrato, Procura della Repubblica di Catanzaro

Nicoletta Jannitti

Farmacista Dirigente, Istituti Fisioterapici Ospitalieri, Roma

Alessio Piredda

Coordinatore infermieristico, Presidente dell'Associazione Italiana Infermieri di Area Oncologica

Si ringrazia, per la revisione inerente le proprie competenze di Referente Nazionale Area Oncologica SIFO

Emanuela Omodeo Salè

Roberto Lombardi

Laureato in Chimica con indirizzo biologico presso l'Università degli Studi di Roma. Provenendo da altre esperienze presso l'industria farmaceutica e l'ISS, dall'anno 1994 è in ruolo presso Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL) - Settore Ricerca e Certificazione (ex ISPESL) come Ricercatore (Dirigente III Liv.). Dall'anno 2000 sino ad oggi ha ricevuto incarichi come Professore a Contratto da Università di Pisa, Università La Sapienza di Roma, Università di Chieti, Università di Napoli Federico II, Università Vita Salute San Raffaele a Milano. Dal 1994 ha espresso le proprie competenze istituzionali e professionali nelle metodologie di valutazione del rischio con particolare riferimento al rischio da agenti chimici e biologici, nonché alla caratterizzazione tecnica dei correlati interventi di prevenzione-protezione per l'attuazione della vigente legislazione; qualificandosi inoltre nell'ambito menzionato come autore di Linee Guida e Documenti Tecnici per il proprio Istituto, per gli organismi dello Stato e le Società Scientifiche.

Paolo Amari

Laureato in Farmacia e abilitato alla professione di Farmacista presso l'Università degli Studi di Palermo Specializzato in Farmacia Ospedaliera presso l'Università degli Studi di Catania. Attualmente è Farmacista Dirigente presso l'Azienda Ospedaliera A.R.N.A.S. Civico Palermo dove ricopre il ruolo di responsabile U.F.A. Da febbraio 2017 è membro della commissione Regionale in qualità di esperto del farmaco antiblastico.

Francesca De Plato

Laureata in Farmacia e abilitata alla professione di Farmacista presso l'università degli Studi di Roma "La Sapienza". Specializzata in Farmacologia e Tossicologia presso l'Università degli Studi di L'Aquila. Nell'ambito della sua attività professionale presso l'ASL Teramo, ha maturato considerevole esperienza in ambito oncologico. Attualmente è Farmacista Dirigente presso l'Ospedale Civile "Mazzini" di Teramo. Dal 2012 ricopre il ruolo di coordinatore nazionale dell'area scientifico-culturale "Gestione rischio chimico e biologico" nella Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO).

Camillo Falvo

Sostituto Procuratore della Repubblica di Catanzaro, addetto alla Direzione Distrettuale Antimafia. Dal 1997 in magistratura, dopo aver ricoperto i ruoli di ufficiale della Guardia di Finanza, funzionario in Polizia e avvocato; nella carriera ha svolto anche le funzioni di giudice civile, giudice penale monocratico, presidente del Collegio Penale e Gip-Gup. Ha collaborato con la facoltà di Giurisprudenza dell'Università degli Studi "Magna Græcia" di Catanzaro, con incarichi di docenza nell'ambito del "Master di Diritto Civile" e della "Scuola di Specializzazione per le Professioni Legali"; attualmente collabora con l'Università della Calabria, con incarichi di docenza nell'ambito di Master II livello e svolge le funzioni di "tutor" ed "esperto formatore" presso la Scuola Superiore della Magistratura.

Nicoletta Jannitti

Laureata in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche e abilitata alla professione di Farmacista presso l'Università degli Studi di Pisa. Specializzata in Farmacia Ospedaliera presso l'Università degli Studi di Firenze. L'esperienza in campo oncologico deriva da attività riguardanti i dispositivi medici e il coordinamento dell'Unità Farmaci Antitumorali dell'Istituto Regina Elena, con incarichi anche come Refente Assicurazione Qualità e per il Rischio Clinico per la UOC Farmacia. Attualmente è Farmacista Dirigente presso l'IRCCS oncologico-dermatologico Istituti Fisioterapici Ospitalieri di Roma (Istituto nazionale Tumori Regina Elena e Istituto dermatologico San Gallicano).

Alessio Piredda

Diplomato in Infermieristica presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Ha conseguito l'abilitazione a Funzioni Direttive (AFD) presso il Policlinico di Milano. Ha maturato il suo background professionale in Area Oncoematologia presso l'Istituto Nazionale dei Tumori, l'Istituto Clinico Humanitas, l'Istituto Europeo di Oncologia, svolgendo attività di Coordinamento in diversi reparti specialistici. Attualmente è responsabile del PICC TEAM e accessi vascolari. Dal 2016 Ricopre la carica di Presidente Nazionale dell'Associazione Italiana Infermieri di Area Oncologica (AIIAO).

Indice

1. Aspetti preliminari dell'esposizione professionale ai chemioterapici antineoplastici ed i possibili danni alla salute	pag. 6
2. Tossicità dei farmaci antineoplastici iniettabili	pag. 6
2.1. I chemioterapici antineoplastici	pag. 6
2.2. Profilo storico dell'esposizione professionale	pag. 8
2.3. Gli anticorpi monoclonali	pag. 9
3. Analisi delle attività che comportano il rischio di esposizione a farmaci antineoplastici iniettabili: preparazione, somministrazione e smaltimento	pag. 12
3.1. Momenti a rischio: dalla prescrizione alla manipolazione e consegna della terapia antineoplastica	pag. 12
3.2. Criticità e potenziale rischio di contaminazione durante il trasporto dei farmaci chemioterapici, la somministrazione e lo smaltimento dei dispositivi medici utilizzati	pag. 13
4. Attuale profilo normativo per la tutela della salute in ambito occupazionale per le attività di preparazione e somministrazione di farmaci antineoplastici	pag. 14
4.1. Interventi di prevenzione-protezione di tipo collettivo	pag. 16
4.2. Misure di sicurezza innovative	pag. 18
4.3. Dispositivi di protezione individuale (DPI)	pag. 19
5. Anni 1994-1998: legislazione vigente per la tutela della salute in ambiente di lavoro e manipolazione di farmaci antineoplastici	pag. 20
6. Profili giuridici della responsabilità nella prevenzione del rischio di contaminazione del personale sanitario nella manipolazione dei chemioterapici antineoplastici	pag. 22
6.1. In particolare sul concetto di rischio	pag. 25
6.2. Il nesso eziologico	pag. 27
6.3. Gli altri protagonisti della prevenzione	pag. 27
6.4. In particolare sui profili di responsabilità	pag. 27
7. Conclusioni	pag. 29
8. Bibliografia	pag. 30

I ruoli del Farmacista nell'attività oncologica

Nell'ambito della gestione del paziente oncologico il Farmacista è una figura importante per garantire la sicurezza dei pazienti e degli operatori sanitari, evidenziando la necessità di attuare misure di prevenzione nella preparazione e somministrazione dei farmaci antitumorali, concorrendo inoltre a prevenire gli errori in terapia nonché a minimizzare i costi delle terapie stesse partecipando attivamente alla programmazione di budget in collaborazione con le Direzioni Sanitarie. L'assistenza al paziente oncologico è sempre più complessa e necessita di un approccio integrato e multidisciplinare.

La terapia farmacologica della patologia tumorale riveste elementi di elevata complessità a partire dallo sviluppo di un nuovo farmaco sino ad arrivare alle modalità di somministrazione specifiche dei farmaci oncologici, con l'ausilio dei più sofisticati dispositivi medici, nonché al monitoraggio dell'appropriatezza d'uso e dei possibili eventi avversi. Il Farmacista Ospedaliero, quindi, è sempre più identificato quale figura professionale indispensabile nel team oncologico. Egli, nell'iter diagnostico-terapeutico, oltre ad occuparsi della reperibilità, preparazione, conservazione, trasporto e smaltimento dei farmaci oncologici, coadiuva il medico nella rilevazione delle interazioni farmacologiche e nella valutazione della co-morbilità dei pazienti oncologici. La figura del Farmacista Ospedaliero si adopera infine nella gestione della sicurezza degli operatori sanitari durante la manipolazione e somministrazione dei farmaci antitumorali, in ragione anche del ruolo che riveste quale riferimento del management aziendale per garantire appropriatezza e sicurezza della terapia.

Il Farmacista Ospedaliero assume pertanto un'importanza strategica nell'intero processo. La sua presenza, sempre più tesa ad attivare collaborazioni sinergiche con altre figure professionali, non può che determinare un incremento della qualità dell'assistenza e di tutela della salute di tutti i fruitori siano essi sanitari che utenti, che gravitano nella struttura.

Paola Minghetti - *Direttore Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Milano. Professore associato, Università degli Studi di Milano*

PUNTI CHIAVE DEL DOCUMENTO DI CONSENSO

È stata acclarata, già da diversi decenni, l'esistenza del rischio di tossicità a breve e a lungo termine (insorgenza di neoplasie, tossicità riproduttiva e dello sviluppo) per gli operatori addetti alla preparazione e somministrazione dei chemioterapici antitumorali. L'uso crescente di farmaci biologici, apparentemente caratterizzati da minore pericolosità, deve comunque indurre alla prudenza.

L'esposizione da parte degli operatori sanitari può avvenire tramite inalazione, contatto, assorbimento attraverso la pelle, ingestione o iniezione e può essere favorita da operazioni di manipolazione quali la generazione di aerosol durante le operazioni di ricostituzione dei farmaci liofilizzati o diluizioni, il contatto con superfici o fiale contaminate.

In relazione al rischio di esposizione sopra delineato, la normativa comunitaria di igiene e sicurezza in ambiente di lavoro recepita nell'ordinamento nazionale impone l'esecuzione della valutazione del rischio e la realizzazione di tutte le misure di sicurezza da parte del datore di lavoro.

Nel presente lavoro vengono illustrati gli Interventi di Prevenzione e Protezione di tipo Collettivo ed i Dispositivi di Protezione Individuale da adottare nell'esecuzione delle attività sanitarie che comportino impiego di farmaci chemioterapici iniettabili connotati da elevata tossicità di esposizione.

Dato il loro indiscusso livello di innovazione, un ruolo sempre crescente stanno assumendo i CSTD (Closed System Drug Transfer Device) per il trasferimento dei farmaci pericolosi, in fase di preparazione e di somministrazione; detti sistemi fanno riferimento alla recente definizione NIOSH "Sistema che limita la contaminazione microbica e chimica, in quanto impedisce meccanicamente scambi tra l'ambiente esterno e quello interno al sistema stesso e viceversa", che il presente panel di esperti ha deciso di fare propria.

L'adozione dei sistemi chiusi, sia i CSTD che le apparecchiature definite "isolatori", appare ancora disomogenea sul territorio italiano.

Il presente documento di consenso, frutto del lavoro di esperti di diverse estrazioni professionali, tutte comunque convergenti verso la garanzia del più alto livello di sicurezza della salute dei lavoratori, vuole porre in evidenza il valore aggiunto, in termini di tutela, che tali dispositivi offrono alle strutture sanitarie dove vengono manipolati farmaci pericolosi.

1. ASPETTI PRELIMINARI DELL'ESPOSIZIONE PROFESSIONALE AI CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI ED I POSSIBILI DANNI ALLA SALUTE

L'incidenza delle patologie oncologiche in base alle stime della seconda edizione del Global Cancer Facts & Figures realizzato dall'American Cancer Society ammonta a dodici milioni di nuovi casi nel mondo all'anno, destinati quasi a raddoppiare entro il 2030. L'aumento delle neoplasie negli ultimi anni ha portato a un uso degli agenti chemioterapici antiblastici sempre più diffuso in tutte le strutture ospedaliere, non più limitato solo ai centri oncologici specializzati.

I chemioterapici antiblastici sono "farmaci pericolosi" così come definito nel 1985 dall'American Society of Hospital Pharmacy (ASHP) per indicare tutti i composti che possono causare genotossicità, carcinogenicità, teratogenicità/sterilità e grave tossicità d'organo a bassi dosaggi. La definizione è stata in seguito ampliata nel 2004 includendo, oltre alla teratogenicità, altri disordini dello sviluppo e la tossicità riproduttiva. Negli ultimi anni l'impiego crescente dei farmaci chemioterapici ha portato a considerare con sempre maggiore preoccupazione i rischi legati all'esposizione professionale a questi composti da parte del personale sanitario coinvolto nella preparazione, nella somministrazione e nello smaltimento (medici, farmacisti, infermieri). Il rischio di tossicità al quale sono esposti gli operatori sanitari addetti alla preparazione, somministrazione o smaltimento dei farmaci citotossici è ormai accertato. Sebbene le prime evidenze di un'aumentata incidenza di talune forme tumorali, osservata negli operatori sanitari a contatto con farmaci citotossici, risalgano agli anni '70 e nonostante gli agenti chemioterapici siano stati classificati quali farmaci pericolosi dall'OSHA (Occupational Safety and Health Administration) sin dalla metà degli anni '80, solo a partire dalla fine degli anni '90, inizio anni 2000, le Istituzioni Europee e Americane hanno cominciato a regolamentare tali attività a rischio, peraltro lasciandone l'attuazione a scelte volontarie. Per molti anni i farmaci citotossici non sono stati considerati pericolosi finché il loro meccanismo d'azione sul materiale genetico non è stato chiarito e non sono emersi dati epidemiologici relativi alla loro tossicità occupazionale. L'esposizione occupazionale avviene a dosi più basse di quelle assunte dai pazienti ma, se ripetuta nel tempo, può causare fenomeni di accumulo e indurre tossicità. Per valutare la presenza o meno di contaminazione nelle strutture ospedaliere è inoltre indispensabile condurre periodicamente studi di monitoraggio ambientale e biologico. Il monitoraggio ambientale valuta la quantità di sostanza presente nell'ambiente di lavoro in un determinato momento. Il monitoraggio biologico consente, invece, una valutazione cumulativa delle dosi assorbite dall'operatore mediante analisi delle urine e altri test analitici. A partire dalla fine degli anni '70 del secolo scorso, vari studi hanno dimostrato l'esistenza di un'esposizione potenziale per gli operatori coinvolti

sia nella fase di allestimento che in quella di somministrazione dei chemioterapici antiblastici. È stato studiato in questi operatori l'aumento di rischio di tumori e l'associazione tra esposizione a chemioterapici antiblastici ed effetti tossici sulla riproduzione [1-5]. Come suggerito dalle conclusioni di una recente review [6] l'adozione di misure precauzionali aggiuntive per prevenire l'esposizione professionale deve essere presa in considerazione. Ancora oggi, infatti, una consistente esposizione biologica ai farmaci pericolosi avviene in molte strutture ospedaliere adibite alle preparazioni oncologiche, nonostante le aziende sanitarie dichiarino di essere conformi alle buone pratiche per la manipolazione sicura dei farmaci chemioterapici.

2. TOSSICITÀ DEI FARMACI ANTINEOPLASTICI INIETTABILI

2.1. I chemioterapici antiblastici

I chemioterapici antiblastici (CA) sono farmaci citotossici utilizzati per il trattamento di patologie tumorali e non. Infatti, le proprietà immunosoppressive di alcuni CA possono essere utili anche in condizioni quali l'artrite reumatoide (metotressato e ciclofosfamide), il trapianto di organi (metotressato e azatioprina), la talassemia (idrossiurea), la psoriasi (metotressato), etc. Oggi sono disponibili numerose sostanze ad attività antiblastica, di diversa origine, struttura chimica ed effetti. Esse agiscono con meccanismi diversi ma hanno in comune una citotossicità più o meno marcata.

Poiché tale citotossicità è generalmente maggiore nei confronti delle cellule in replicazione, gli antiblastici sono generalmente poco efficaci nei confronti di tumori a basso indice di accrescimento quale il carcinoma del polmone. Purtroppo i CA sono solo parzialmente selettivi nei confronti delle cellule cancerose, agendo anche sui tessuti con elevato indice mitotico quali il midollo osseo, gli epitelii dei bulbi piliferi, le mucose e l'apparato riproduttore maschile e femminile.

Da questo derivano i tipici effetti tossici dei farmaci antiblastici quali mielodepressione (anemia, immunosoppressione, ecc.), alopecia, disturbi gastrointestinali (le mucose sono in continua proliferazione), amenorrea e oligospermia o addirittura azoospermia. In particolare, la tossicità riproduttiva dei CA è stata ben studiata sia nell'uomo sia negli animali da laboratorio. È noto che essi possono provocare una riduzione della fertilità sino alla sterilità, aborti, gravidanze extrauterine, ecc.

Inoltre, poiché il feto è un organismo in rapidissimo accrescimento, l'esposizione in utero agli antiblastici può provocare malformazioni congenite (teratogenesi). Infine, proprio a causa delle loro proprietà citotossiche e immunosoppressive, gli antiblastici possono causare essi stessi tumori secondari. Infatti, non solo essi sono in grado di innescare la trasformazione di cellule normali in maligne, ma tendono a ridurre le difese endogene con-

Tabella 1 - Farmaci antineoplastici classificati come cancerogeni certi (tabella Gruppo 1 IARC) con relativa FDA pregnancy category e forma farmaceutica in uso [27-29]

Gruppo 1 IARC Cancerogeni certi per l'uomo				
Principio attivo	Classe	Anno di pubblicazione IARC	FDA Pregnancy category	Forma farmaceutica disponibile*
Arsenico triossido		2012	D	Soluzione
Busulfan	Alchilante	2012	D	Soluzione; compresse
Clorambucile	Alchilanti bifunzionali, mostarde azotate	2012	D	Compresse
Ciclofosfamide	Alchilanti bifunzionali, mostarde azotate	2012	D	Polvere per soluzione iniettabile; compresse
Etoposide	Epipodofillotossine	2012	D	Soluzione; compresse
Etoposide in combinazione con cisplatino e bleomicina		2012		Vedere singoli principi attivi
Melfalan	Alchilanti bifunzionali, mostarde azotate	2012	D	Polvere per soluzione iniettabile; compresse
MOOP (mecloretamina-vincristina-procarbazona-prednisone) e altre chemioterapie combinate che includono agenti alchilanti	Alchilanti bifunzionali, mostarde azotate (mecloretamina)			Vedere singoli principi attivi
Tiotepa	Alchilanti	2012	D	Polvere per soluzione iniettabile

*Si indica "soluzione" ove il medicinale iniettabile sia disponibile in commercio almeno in una formulazione che non richiede ricostituzione della polvere per l'allestimento, senza distinguere se il prodotto è disponibile come "soluzione pronta per l'infusione" o come "concentrato per soluzione per infusione".

tro l'insorgenza di neoplasie [7].

La tossicità, derivando direttamente dal meccanismo d'azione, appare legata anche alla classe di farmaco; si vedano in questo senso le tabelle 1-3: delle cinque mostarde azotate usate in terapia, ben tre (clorambucile, ciclofosfamide, melfalan) sono classificate come cance-

rogeni certi per l'uomo e per una quarta, la mecloretamina, è dimostrata la cancerogenicità in associazione con altri farmaci. Le mostarde azotate sono agenti alchilanti bifunzionali, particolarmente tossici per la cellula poiché formano legami crociati tra filamenti distinti di DNA, molto difficili da riparare.

Tabella 2 - Farmaci antineoplastici classificati come cancerogeni probabili (tabella Gruppo 2A IARC) con relativa FDA pregnancy category e forma farmaceutica in uso [27-29]

Gruppo2A Cancerogeni probabili per l'uomo				
Principio attivo	Classe	Anno di pubblicazione IARC	FDA Pregnancy category	Forma farmaceutica disponibile*
Azacitidina	Antimetaboliti, analoghi della pirimidina	1990	D	Polvere per sospensione iniettabile
Doxorubicina	Prodotti naturali, antibiotici	1987	D	Soluzione
Carmustina (biscloroetil nitrosurea, BCNU)	Alchilanti bifunzionali, nitrosuree	1987	D	Impianti per somministrazione intralesionale nella cavità di resezione del tumore. Forma iniettabile importata (polvere per sospensione iniettabile)
Cisplatino	Agenti vari, composti di coordinamento del Pt	1987	D	Soluzione
Mostarda azotata (mecloretamina, mustina)	Alchilanti bifunzionali, mostarde azotate	1987		Non in commercio in Italia, approvata da FDA nel 2013 come formulazione in gel per trattamento topico micosi fungoide
Procarbazona HCl	Agenti vari, derivati metilidrazinici	1987	D	capsule

*Si indica "soluzione" ove il medicinale iniettabile sia disponibile in commercio almeno in una formulazione che non richiede ricostituzione della polvere per l'allestimento, senza distinguere se il prodotto è disponibile come "soluzione pronta per l'infusione" o come "concentrato per soluzione per infusione".

Tabella 3 - Farmaci antineoplastici classificati come cancerogeni possibili (tabella Gruppo 2B IARC) con relativa FDA pregnancy category e forma farmaceutica in uso [27-29]

Gruppo 2B Cancerogeni possibili per l'uomo				
Principio attivo	Classe	Anno di pubblicazio- ne IARC	FDA Pregnancy category	Forma farmaceutica disponibile*
Bleomicina	Antibiotico	1987	D	Polvere per soluzione iniettabile
Dacarbazina	Alchilante, triazene	1987	C	Polvere per soluzione iniettabile
Daunorubicina	Prodotti naturali, antibiotici	1987	D	Polvere per soluzione iniettabile (Daunoblastin). Il Daunoxome è invece daunorubicina liposomiale (soluzione)
Mitoxantrone	Agenti vari, antracenedione	2000	D	Soluzione
	Alchilanti bifunzionali, mostarde azotate	1987		Non in commercio in Italia, approvata da FDA nel 2013 come formulazione in gel per trattamento topico micosi fungoide
Mitomicina C	Prodotti naturali, antibiotici	1987	D	Polvere per soluzione iniettabile

*Si indica "soluzione" ove il medicinale iniettabile sia disponibile in commercio almeno in una formulazione che non richiede ricostituzione della polvere per l'allestimento, senza distinguere se il prodotto è disponibile come "soluzione pronta per l'infusione" o come "concentrato per soluzione per infusione".

2.2. Profilo storico dell'esposizione professionale

Alla fine degli anni '70 e in seguito alla descrizione di alcune esposizioni accidentali di operatori sanitari, con manifestazioni acute di tipo allergico e di epatopatie, ci si è chiesti se esisteva un rischio a lungo termine per la salute degli operatori addetti alla preparazione e somministrazione dei chemioterapici [7].

Nel 1993 Valanis pubblica i risultati di questionari raccolti da 738 operatori a contatto con farmaci antitumorali (farmacisti, tecnici, infermieri, personale ausiliario) in quattro principali attività: allestimento dei farmaci, somministrazione, pulizia degli spandimenti, gestione degli escreti dei pazienti. Gli operatori devono segnalare quali sintomi acuti hanno sperimentato negli ultimi 3 mesi, scegliendo tra 27 sintomi elencati.

Tra i sintomi riportati sono inclusi perdita di capelli, mal di testa, irritazioni acute e/o ipersensibilità, e effetti riproduttivi avversi (infertilità, aborti spontanei e malformazioni congenite)

La manipolazione di antineoplastici risulta associata ad un piccolo ma significativo aumento di sintomi, rispetto ad una popolazione di controllo. Il numero di dosi maneggiate e le misure di protezione messe in atto sono associate significativamente con il numero di sintomi, ma non sono indipendenti dal numero dei contatti cutanei [8].

Una metanalisi [9] di 14 studi, condotti dal 1966 al 2004 in Europa e negli USA, testa l'ipotesi che gli operatori sanitari che lavorano con farmaci antitumorali siano ad aumentato rischio di cancro, tossicità riproduttive ed effetti tossici acuti e conclude che:

- esiste un'associazione statisticamente significativa tra esposizione a farmaci citotossici e aborti spontanei (OR = 1,46; 95% CI: 1,11-1,92);
- esiste un'associazione non statisticamente significativa tra

esposizione a farmaci citotossici e malformazioni congenite (OR = 1,64; 95% CI: 0,91-2,94);

- esiste un'associazione non statisticamente significativa tra esposizione a farmaci citotossici e bambini nati morti (OR = 1,16; 95% CI: 0,73-1,82);

- non è possibile stimare un OR per il rischio di cancro e per gli effetti tossici acuti per mancanza di evidenze.

Uno studio cinese escluso dalla metanalisi riporta nel personale infermieristico esposto ai farmaci antineoplastici un significativo decremento di nascite a termine e un significativo incremento di nascite pretermine, aborti spontanei e malformazioni congenite.

Benché molti di questi studi riguardino periodi precedenti l'adozione delle linee guida di manipolazione sicura promosse dall'OSHA e da organizzazioni professionali a partire dalla metà degli anni '80, essi documentano che è plausibile che l'esposizione professionale sia sufficiente a causare eventi avversi clinicamente significativi in lavoratori esposti in modo continuativo [10].

Sempre riferiti al periodo precedente l'adozione di misure di manipolazione sicura, e precisamente al periodo 1943-1987, due studi danesi hanno valutato l'effetto cancerogeno dell'esposizione a farmaci antiblastici, riportando un incrementato rischio di leucemia nei lavoratori potenzialmente esposti a farmaci antineoplastici, precisamente un incremento non significativo nei medici di oncologia e un incremento significativo negli infermieri oncologici. Il risultato negli infermieri si basa su due soli casi: entrambe le infermiere avevano lavorato preparando e somministrando giornalmente dosi di chemioterapici. Anche se il risultato è suggestivo, il basso numero dei casi non consente di attribuire con sicurezza la malattia all'esposizione ad antiblastici [7].

Pur tuttavia, è prudente interpretare la rilevanza biologica di questo eccesso di tumori ematologici alla luce dei

tumori ematologici secondari osservati nei pazienti trattati con farmaci antineoplastici [10].

Le vie di esposizione ai farmaci antineoplastici per gli operatori sanitari sono tipicamente le vie inalatoria e cutanea, quest'ultima quando si verifichi un contatto prolungato direttamente con i farmaci o con superfici e indumenti di lavoro contaminati; meno probabile quella orale.

L'esposizione per ingestione può conseguire alla deglutizione di muco proveniente dai meccanismi di epurazione bronchiale, al contatto delle mani contaminate con le mucose orali o all'ingestione di cibi contaminati. È possibile l'assorbimento attraverso le mucose oculari in occasione di massivi spandimenti accidentali.

Si noti che l'esposizione cutanea può derivare anche dalla presenza di residui di farmaco sull'esterno delle fiale, quindi la contaminazione ambientale può avvenire ancor prima dell'inizio delle operazioni di allestimento, a fiala integra. Ciò implica la necessità di adottare procedure e misure di sicurezza anche nelle fasi e negli ambienti di ricezione e stoccaggio dei farmaci.

Tabella 4 - Proprietà irritanti e vescicanti dei principali farmaci antineoplastici [7]

Irritanti	Vescicanti
Carmustina	Mecloretamina
Dacarbazina	Vinblastina
5-fluorouracile	Vincristina
Cisplatino	Vinorelbina
	Daunorubicina
	Doxorubicina
	Idarubicina
	Mitomicina C
	Mitoxantrone

I CA possono essere dispersi nell'ambiente di lavoro allo stato solido, sotto forma di polveri, o più frequentemente, allo stato liquido, in forma aerodispersa; meno rilevante è invece la dispersione sotto forma di vapore, essendo la tensione di vapore dei CA generalmente bassa. È importante dunque ai fini della tossicità per chi allestisce chemioterapici iniettabili la forma farmaceutica utilizzata, se polvere da ricostituire o farmaco già in soluzione; la massima formazione di aerosol si ha infatti nell'operazione di ricostituzione della polvere. Ove sia disponibile è pertanto doveroso utilizzare la forma liquida, ma purtroppo anche tra i cancerogeni certi e probabili alcuni farmaci sono disponibili solo in polvere, spesso a causa di una loro ridotta stabilità in soluzione. Le procedure operative dovrebbero tener conto di questo "doppio rischio" derivante da massima tossicità intrinseca e da aumentata probabilità di dispersione nell'ambiente dovuta alla necessaria operazione di ricostituzione.

Tra gli indicatori attualmente i più studiati e proposti per la valutazione dell'esposizione nei gruppi a rischio sono gli effetti citogenetici nei linfociti, quali la frequenza di aberrazioni cromosomiche, di scambi di cromatidi fratel-

li, di micronuclei.

Vari studi, anche molto recenti, riportano nei gruppi di lavoratori che manipolano farmaci antineoplastici un aumento statisticamente significativo di frequenza di aberrazioni cromosomiche e di micronuclei. Questo è stato verificato per esposizione sia ad agenti alchilanti, sia ad agenti non alchilanti [11, 12].

Benché questi studi si riferiscano ad un periodo "post-linee guida di manipolazione sicura", è giusto notare che non riportano come e se sia stata verificata l'effettiva applicazione delle misure di sicurezza da parte dei lavoratori inclusi nello studio. Moretti [12] nel suo studio multicentrico del 2015 su 5 ospedali italiani riporta che per gli operatori con età superiore ai 40 anni ed anzianità di servizio superiore ai 10 anni, la contaminazione delle superfici è maggiore (camici, superfici di lavoro), suggerendo un maggior rispetto delle procedure di sicurezza da parte degli operatori più giovani, addestrati più recentemente, ma purtroppo anche in questo studio è generico e non dettagliato il riferimento alla formazione del personale e alla reale adesione alle linee guida per la manipolazione sicura dei farmaci antineoplastici.

Da notare che uno studio del 2011 riportava ancora di una graduale e disomogenea adesione alle linee guida di manipolazione sicura da parte delle infermiere, in particolare nelle operazioni di somministrazione dei farmaci e gestione degli escreti dei pazienti [13].

Si può comunque concludere che in base alle effettive modalità attuali di lavoro nelle strutture sanitarie è ancora presente contaminazione delle superfici e rischio di esposizione dei lavoratori coinvolti.

È dunque tuttora necessario promuovere l'implementazione di procedure di sicurezza che annullino o riducano al minimo tale esposizione, tra l'altro tipicamente derivante dall'uso di farmaci contenenti più principi attivi, per la cui associazione una dose soglia di esposizione non può essere chiaramente identificata per l'effetto combinato genotossico e carcinogenico.

2.3. Gli anticorpi monoclonali

Con l'avvento e la rapida espansione degli agenti biotecnologici, impiegati in patologie tumorali e non (reumatologiche, neurologiche, gastroenterologiche, dermatologiche etc.), l'attenzione del mondo scientifico si è stata rivolta allo studio della loro tossicità occupazionale, oltre che della loro azione farmacologica. Lo stesso NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) ha incluso alcuni farmaci biotecnologici nell'elenco, periodicamente aggiornato, dei farmaci considerati pericolosi per gli operatori esposti. In ambito oncoematologico un ruolo preminente hanno sicuramente gli anticorpi monoclonali (mAbs), somministrabili esclusivamente per via parenterale, i quali agiscono su target biologici presenti anche negli individui sani, i cui effetti derivanti da un'eventuale esposizione prolungata, pertanto, non sono pienamente prevedibili. Essi possiedono

caratteristiche fisiche, molecolari e farmacologiche totalmente diverse rispetto agli agenti anticancro tradizionali [14]. Sono molecole proteiche ad elevato peso molecolare (diverse decine di migliaia di Dalton) e dalla struttura molecolare complessa, non sintetizzabili chimicamente ma solamente attraverso procedimenti biotecnologici, più costosi e difficilmente riproducibili. Ripercorrendo le tappe di sviluppo dei mAbs, si è passati da strutture derivate da roditori (murini - suffisso omab), a proteine ibride (chimeriche o umanizzate - suffisso ximab e zumab) ed infine umane (suffisso umab). L'evoluzione è stata guidata dalla necessità di superare un problema di sicurezza legato al rischio di immunogenicità derivato dall'utilizzo di proteine non umane [15, 16].

Gli effetti tossici dei mAbs che più riguardano il rischio professionale, osservati nei pazienti trattati a dosi sistemiche, sono:

- formazione di anticorpi neutralizzanti, che può non avere rilevanza clinica nel caso degli operatori esposti ma che può determinare fenomeni allergici, anafilassi o malattia da siero [15];
- perdita di risposta clinica, nel caso in cui dovesse suc-

cessivamente essere necessario un trattamento terapeutico;

- cross-reazione con proteine endogene aventi funzione biologica importante [17, 18];
- potenziamento dell'attività immunitaria fino alla sindrome da rilascio di citochine (cytokine storm - osservata con alemtuzumab e rituximab) e, in casi perfino più gravi, alla sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) [15]. L'esposizione prolungata a basse dosi sembra addirittura essere più immunogenica rispetto alla singola dose elevata e gli operatori mostrano una reattività in genere maggiore rispetto ai pazienti spesso immunocompromessi. Se non altro, l'immunogenicità degli anticorpi umanizzati non è di tipo classico e non induce memoria.

Infine, alcuni anticorpi monoclonali svolgono azione immunosoppressiva. Il Rituximab determina la completa deplezione dei linfociti B circolanti nell'arco di due settimane, mentre l'Alemtuzumab (recentemente approvato anche per la cura della sclerosi multipla SMRR), che lega la proteina di membrana linfocitaria CD52, ampiamente distribuita, innesca la citotossicità mediata dal sistema

Tabella 5

Farmaco	SDS (volontaria) / RCP			Letteratura
	Cancerogeno	Mutageno	Teratogeno / TOX riproduttiva	
Bevacizumab	IOEL: 0,05 mg/m ³			Teratogeno e embriotossico
	-	-	Si	
Cetuximab	-	-	-	Teratogeno, ↑ aborto
Denosumab	-	-	Si	Teratogeno, ↑ aborto
Infliximab	Si	-	Si	Teratogeno
Ipilimumab	OEL: ≤ 1,6 µg/m ³ (preferire sistemi chiusi)			↑ aborto, ↑ mortalità infantile
	-	-	Si	
Nivolumab	OEL: 2 µg/m ³ TWA - 10 µg/m ³ 15 min STEL			
	-	-	Si	
Obinutuzuma	IOEL: 0,01 mg/m ³			
	-	-	-	
Ofatumumab	-	-	-	Teratogeno
Panitumumab	OEL: 20 µg/m ³ - 100 µg/m ³			↑ aborto
	-	-	Si (scimmia)	
Pembrolizumab				
Pertuzumab	IOEL: ≥ 100 µg/m ³			
	-	-	Si	
Ramucirumab	OEL: 110 µg/m ³ TWA (12 h) - OEL: 165 µg/m ³ TWA (8 h)			
	-	-	- (però VEGF!!)	
Rituximab	IOEL: ≥ 100 µg/m ³			Teratogeno
	-	-	-	
Trastuzumab	IOEL: 0,1 mg/m ³			Teratogeno, ipoplasia polmonare fatale nel feto
	-	-	Si	
Bortezomib	OEL: 0,00076 mg/m ³			
	-	Si	Si	

del complemento e provoca una prolungata e severa linfopenia.

Trattandosi di proteine, la batteria di saggi standard di genotossicità e cancerogenicità (2 anni su ratti, primati non umani) non è applicabile a causa dell'antigenicità, che causa inevitabilmente l'interruzione del test (condotti anche a lungo termine), o assenza di legame (la gran parte dei mAbs è specie-specifica); inoltre, le autorità regolatorie non ne richiedono l'esecuzione ai fini dell'immissione in commercio (ICH S6 - R1- Addendum 2011) [19], anche se ciò non significa che non venga richiesta la valutazione della potenziale attività cancerogena. Questo è il motivo per cui il NIOSH non ha più incluso, a partire dal 2012, i mAbs nella lista dei farmaci pericolosi, fatta eccezione naturalmente per i mAbs coniugati con agenti citotossici o radio-isotopi.

È tuttavia sempre più crescente la preoccupazione relativa alla possibilità che i farmaci biotecnologici aumentino l'incidenza di neoplasie esistenti o accrescano il rischio di progressione neoplastica attraverso un meccanismo secondario, non genotossico ma epigenetico, dovuto alla loro azione farmacologica:

- promozione della crescita / differenziazione / proliferazione cellulare;
- attivazione immunitaria ripetuta - infiammazione;
- immunosoppressione, che può attivare virus oncogeni latenti - HPV, EBV etc. (le cellule T, le cellule NK, le cellule dendritiche e i macrofagi giocano un ruolo importante nella immunosorveglianza tumorale).

Diversi agenti biologici ad azione immunosoppressiva sono associati ad un rischio aumentato di linfoma ed altre neoplasie (per esempio: anti-TNF-alfa mAbs quali infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab – black box warning esteso a tutta la categoria [20]; abatacept; ciclosporina A; micofenolato; metotressato; tacrolimus). Per quanto concerne la tossicità riproduttiva, sono stati condotti studi a lungo termine su animali solo per alcuni anticorpi monoclonali (bevacizumab, rituximab, trastuzumab). La potenziale teratogenicità dei mAbs potrebbe derivare dallo loro stessa natura e dal loro meccanismo d'azione: le molecole appartenenti alla sottoclasse anticorpale IgG2 sono in grado di attraversare la placenta esponendo il feto ad alte concentrazioni di farmaco [18] e diversi anticorpi interferiscono con le vie di trasduzione del segnale mediate dal VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), dal EGFR (Epidermal Growth Factor) e dal HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), coinvolti nello sviluppo fetale (organogenesi, proliferazione e sviluppo cellulare).

La valutazione del rischio occupazionale deve tener conto sia del profilo di tossicità dei mAbs, sia della loro capacità di essere internalizzati, ossia assorbiti dall'organismo esposto. L'esposizione può avvenire tramite inalazione, contatto, assorbimento attraverso la pelle, ingestione o iniezione e può essere favorita da operazioni di manipolazione quali la generazione di aerosol durante le operazioni di ricostituzione dei farmaci liofilizzati o diluizioni, il contatto con superfici o fiale contaminate [15]. L'assorbi-

mento degli anticorpi monoclonali per via orale o attraverso la cute integra è ostacolato dalla loro stessa natura proteica: nel primo caso per la denaturazione enzimatica a cui sono sottoposti nel tratto gastro-intestinale e, nel secondo, per l'elevato peso molecolare che ne impedisce il passaggio transcutaneo. La deposizione polmonare delle particelle inalate (sotto forma di aerosol) dipende dalla loro dimensione e nel caso degli anticorpi monoclonali non è stato sperimentalmente definito. L'esposizione per via endovenosa o sottocutanea, a cui consegue una biodisponibilità significativa, può avvenire solo nel caso di iniezioni accidentali durante la manipolazione. Gli anticorpi umanizzati hanno, in aggiunta, un'emivita lunga (giorni o settimane).

Dall'esperienza con gli agenti citotossici tradizionali, si può affermare che il rischio per gli operatori deriva principalmente dall'inalazione dell'aerosol formatosi durante la preparazione o somministrazione dei mAbs.

Bisogna tener conto anche delle modalità di preparazione e di impiego (per esempio: fiale multiprelievo, complessità dell'allestimento, aumentato rischio di errore di terapia, etc.) [21].

I mAbs, farmaci a bersaglio molecolare, si legano ai loro target cellulari determinando una cascata intracellulare fino al nucleo non sempre pienamente conosciuta. La revisione della letteratura scientifica evidenzia una generale carenza e discordanza di dati in merito al rischio occupazionale e la maggior parte delle informazioni disponibili sono relative alla tossicità dell'impiego terapeutico, la cui estrapolazione può essere insidiosa, lasciando il campo alle più disparate interpretazioni sugli effetti dovuti a basse dosi cumulative nel lungo periodo. I nuovi farmaci biologici agiscono a livello molecolare e la loro interazione con target cellulari e le conseguenze risultanti a livello nucleare non sono chiaramente comprese. Inoltre, se è difficile definire il rischio derivante dall'esposizione agli agenti biologici, quello derivante dall'esposizione combinata agli agenti biologici e chimici pone ulteriori difficoltà valutative. In linea di massima, i mAbs non sono considerati, come classe, carcinogeni, mutageni o teratogeni, dal momento che non interagiscono direttamente con il DNA. Diretta conseguenza della scarsità di evidenze, è la mancanza di consenso sulle modalità di manipolazione rispetto alla potenziale pericolosità dei mAbs. I dati riportati nella SDS sono relativi alla manipolazione su scala industriale del principio attivo e non possono essere, quindi, trasferiti direttamente nel setting clinico. Inoltre, gli stessi standard industriali sono spesso contraddittori e non aggiornati [21, 22].

Le indicazioni nazionali inglesi [23] non ritengono essenziale l'impiego dei sistemi chiusi di ricostituzione nel caso dei mAbs; purtuttavia, ne riconoscono il maggior livello di sicurezza da essi garantito, sia in termini di protezione dell'operatore che di sterilità del preparato.

È molto improbabile che tutti i mAbs richiedano lo stesso livello di sicurezza, dato il loro differente uso, formulazione, attività biologica e profilo di tossicità; dovrebbero essere valutati individualmente piuttosto che come

classe omogenea. Ad ogni modo, poiché non esistono, al momento, evidenze sufficienti che confermino o smentiscano il loro rischio potenziale, è prudente, pur nell'incertezza classificatoria dettata dall'assenza di evidenze in merito alle proprietà cancerogene o mutagene, prevedere l'adozione delle più rigorose pratiche di manipolazione sicura dell'intera categoria (che comunque mostra una certa omologia chimica), soprattutto quando impiegati nell'ambito di regimi di trattamento oncologico. Del resto la normativa sociale (D.Lgs 81/2008 e succ. mod. e integr.) impone l'adozione del principio di precauzione da parte del datore di lavoro, in assenza di dati scientifici certi che consentano una valutazione completa del rischio, dal momento che il rischio chimico dei lavoratori è da considerare sempre al di sopra del rischio irrilevante per la salute.

3. ANALISI DELLE ATTIVITÀ CHE COMPORTANO IL RISCHIO DI ESPOSIZIONE A FARMACI ANTINEOPLASTICI INIETTABILI: PREPARAZIONE, SOMMINISTRAZIONE E SMALTIMENTO

3.1. Momenti a rischio: dalla prescrizione alla manipolazione e consegna della terapia antineoplastica

3.1.1. Criticità nella scrittura della richiesta

Durante la fase di prescrizione l'errore si può manifestare nella compilazione e di conseguenza nella spedizione della richiesta di protocollo chemioterapia antineoplastica, con apposita modulistica dedicata, all'U.F.A.

Le possibili cause di errore in questa fase sono:

1. raccolta incompleta o omissione delle informazioni essenziali relative al paziente;
2. prescrizione illeggibile (cattiva grafia) o medico non identificabile;
3. prescrizione incompleta, imprecisa o che genera confusione relativamente alla scelta del farmaco, via di somministrazione, alla dose o alla forma farmaceutica;
4. uso della prescrizione verbale, anche telefonica;
5. uso di abbreviazioni e acronimi.

3.1.2. Percorso del farmaco dall'armadio alla camera bianca

Dopo un'accurata analisi della richiesta di protocollo chemioterapico, il percorso dall'armadio farmaci alla "finestra" di passaggio per le camere bianche deve essere il più breve possibile, in quanto una rottura accidentale del farmaco provocherebbe una serie di reazioni a catena che svilupperebbero momenti a rischio in termini di smaltimento del farmaco e procedure di allarme. Si ricorda inoltre che il trasporto dei farmaci dagli armadi alle finestre di comunicazione con le camere bianche deve avvenire con carrelli interni e con i farmaci posizionati in appositi cestelli.

3.1.3. Preparazione del campo di manipolazione

• L'allestimento dei farmaci antineoplastici, essendo

una preparazione magistrale, deve essere eseguito dal farmacista o da un suo delegato (infermieri e/o tecnici di laboratorio biomedico nel caso di precisi accordi nell'ambito dell'organizzazione interna della Struttura Sanitaria). Per il campo di manipolazione è indispensabile adottare una modulistica standard che sia di facile comprensione in ogni parte, completa di ogni riferimento ai farmaci, di immediata lettura e che permetta la completa tracciabilità di ogni atto che accompagna il farmaco (foglio di lavoro). Una modulistica chiara, con poche e necessarie informazioni direttamente legate alla manipolazione del farmaco senza dilungarsi in scritte poco importanti ai fini della singola preparazione chemioterapica.

- Per ogni cappa a flusso laminare verticale deve essere presente un "infermiere manipolatore" seduto, in attesa che il collega, "infermiere servitore", consegni il materiale idoneo alla preparazione del "campo di manipolazione": telino, siringhe, dispositivi, guanti, farmaci e tutto il materiale occorrente per la preparazione.

3.1.4. Preparazione del farmaco chemioterapico

- Il seguente è il momento più a rischio di tutta la fase di preparazione: la manipolazione del farmaco citotossico cancerogeno per l'uomo.
- È fortemente sconsigliato l'utilizzo di aghi o vetro, favorendo ove possibile l'utilizzo di sistemi a circuito chiuso, in modo tale da ridurre notevolmente il rischio di contaminazione (liquidi o aerosol) da parte del personale addetto a tali preparazioni.
- I momenti più difficili da controllare sono le fasi legate alla solubilizzazione delle polveri, il prelievo della soluzione ottenuta e l'ulteriore diluizione in apposite sacche/contenitori semi rigidi, con una soluzione compatibile con il farmaco.
- È bene sottolineare che l'ingombro dei dispositivi sotto cappa deve essere minimo, al fine di non confondere l'operatore durante le fasi a rischio.
- Nella scelta del miglior dispositivo da utilizzare durante le fasi a rischio di manipolazioni, le competenze (non solo specialistiche, ma oggi anche manageriali) del farmacista ospedaliero sono finalizzate a fornire la sicurezza indispensabile per ottimizzare il processo, in termini di selezione e impiego del dispositivo medico, garantendo la qualità e la sicurezza del prodotto allestito e dispensato, non dimenticando di considerare gli aspetti farmaco-economici relativi al suo utilizzo.
- L'ulteriore diluizione per il trasferimento dalla siringa alla sacca del paziente deve avvenire con dispositivi che proteggano l'operatore da eventuali spandimenti accidentali. Tali incidenti sono oggi meno frequenti grazie all'utilizzo dei dispositivi idonei durante le ultime fasi di preparazione, che si concludono con il pre-riempimento del deflussore-sacca da "avvitare" tramite sistema Luer Lock (L.L.) al deflussore centrale pre-riempito.
- Ove possibile è auspicabile utilizzare direttamente le preparazioni in sacca multidose/multiprelievo al fine da agevolare il lavoro degli operatori e diminuire il

rischio di contaminazione. In alternativa è consigliato l'impiego del massimo dosaggio in commercio del principio attivo maggiormente utilizzato nella Struttura Ospedaliera.

- Non vi sono criticità o momento a rischio se la consegna avviene tramite personale formato ed informato sui rischi, se il protocollo-paziente "viaggia" in buste di trasporto idonee e segnalate, all'interno di contenitori rigidi di plastica chiusi trasparenti e facilmente visibili dall'esterno.

3.2. Criticità e potenziale rischio di contaminazione durante il trasporto dei farmaci chemioterapici, la somministrazione e lo smaltimento dei dispositivi medici utilizzati

3.2.1. Trasporto dei farmaci allestiti dal locale UFA alla postazione di somministrazione

Il momento della ricezione dei farmaci nel locale UFA da parte del personale infermieristico è particolarmente delicato e può subire tardivamente degli effetti che sono stati citati nel paragrafo precedente tra i quali: grafia poco leggibile, dosaggio, utilizzo di acronimi non codificati, farmaci Look Alike/Sound Alike (LASA).

A tale proposito, in diversi Istituti Oncologici Italiani viene fatta una verifica da parte del personale che ritira i farmaci (generalmente un infermiere) per confermare che la prescrizione medica sia congrua con quanto contenuto nei flaconi. Il personale verificherà il nome e cognome del paziente, la data di nascita, il farmaco e il dosaggio e solo successivamente firmerà il modulo di corretta consegna. Tale verifica preventiva evita errori di somministrazione e danno a carico del paziente che comporterebbero la conseguente interruzione della terapia e i rischi elevati di esposizione dovuti alla modalità di interruzione e smaltimento dei farmaci contenuti nelle sacche ancora in quantità importanti.

Il farmaco viene alloggiato nei contenitori dedicati al trasporto, protetto da una sacca impermeabile, dopo che è stato predisposto il sistema a circuito chiuso. I contenitori sono in materiale infrangibile e chiusi con sistema ermetico per consentire il trasporto in totale sicurezza. In questa fase è importante: verifica della correttezza del paziente, del farmaco e del dosaggio.

3.2.2. La somministrazione

La somministrazione è sicuramente il momento con maggiore esposizione a rischio di contaminazione sia per l'operatore che per il paziente stesso.

Devono essere utilizzati sistemi a circuito chiuso e pompe d'infusione, essenziali per la somministrazione in sicurezza, oltre che l'utilizzo dei DPI (guanti, occhiali) durante la manovra di avvio della terapia.

Il farmaco deve essere raccordato direttamente al device del paziente (PORT e/o PICC) senza che vi siano altri interventi di "manipolazione".

L'utilizzo di accessi venosi centrali è indispensabile per la somministrazione in sicurezza di tutti i farmaci estrema-

mente acidi (pH 0-5) o estremamente alcalini (pH 9-14). L'utilizzo di cannule o aghi periferici (ancora in uso in diverse realtà) sono sicuramente fonte di elevata esposizione, soprattutto durante l'atto della rimozione e dello smaltimento degli aghi e delle cannule.

In questa fase è importante fare attenzione: raccordo e stacco della terapia, rotazione delle cannule

Aggiunta di farmaci

Non devono essere aggiunti farmaci (antiemetici, cortisonici, etc.) alle flebo contenenti chemioterapici tramite siringa. Tale pratica, spesso eseguita con aghi di grosso calibro, è ancora oggi causa di contaminazione delle mani degli operatori, in quanto l'ago provoca un foro nel tappo della flebo che necessita di qualche secondo per chiudersi totalmente; considerando che la flebo è posta sulla piantana a testa in giù vi è un'alta probabilità che fuoriesca qualche goccia di farmaco. Tale pratica è assolutamente da evitare.

Sospensione o interruzione della terapia

Alcune volte è necessario sospendere o interrompere la terapia in seguito alla comparsa di eventi avversi: tale situazione risulta essere molto delicata, soprattutto in caso di interruzione.

Occorre prestare la massima attenzione per evitare la contaminazione.

Per eseguire tale intervento l'infermiere dovrà utilizzare i dispositivi di protezione individuale (DPI, guanti, occhiali, camice monouso) poiché la manovra di "disconnessione" della linea di infusione dal device potrebbe favorire la perdita di ingenti quantità di farmaco se non è in uso un sistema chiuso.

È inoltre consigliato l'utilizzo della carta assorbente da frapporre tra il paziente e il punto dove viene eseguita la disconnessione.

La flebo rimossa contenente il chemioterapico deve essere immediatamente posta nel contenitore per lo smaltimento o laddove la procedura interna lo preveda, riconsegnata all'UFA tramite il contenitore utilizzato per il trasporto. In questa fase è importante fare attenzione: interrompere l'infusione solo se strettamente necessario adottando DPI e tutte le misure di sicurezza.

Set e KIT per la decontaminazione

È necessario definire una procedura specifica per tutti gli ambiti nei quali vengono allestiti /somministrati/smaltiti i farmaci chemioterapici, la procedura deve essere condivisa e recepita da tutti gli operatori, per tale motivo risulta determinante il ruolo dei preposti alla sicurezza, inoltre ogni postazione deve essere munita di KIT per la decontaminazione individuale.

3.2.3. Smaltimento dei dispositivi medici utilizzati

Lo smaltimento dei dispositivi medici utilizzati è un aspetto che merita particolare attenzione e che troppo spesso non viene considerato.

Durante lo smaltimento vi è un rischio elevato di conta-

minazione del personale.

Per diminuire il rischio è necessario utilizzare contenitori adeguati per lo smaltimento, che devono essere costituiti da materiale idoneo e poi contrassegnati con un codice colore e/o la lettera R.

I contenitori per lo smaltimento devono rimanere chiusi con un sistema collaudato e funzionale, devono essere allocati, ove possibile, in un locale contrassegnato con accesso riservato al solo personale autorizzato. I contenitori devono inoltre essere codificati per averne tracciabilità.

Il personale dedicato, durante tutta l'attività di smaltimento, deve indossare i DPI, dal momento dello stacco al momento della chiusura del contenitore.

In questa fase è importante fare attenzione: utilizzare per lo smaltimento contenitori idonei e codificati.

4. ATTUALE PROFILO NORMATIVO PER LA TUTELA DELLA SALUTE IN AMBITO OCCUPAZIONALE PER LE ATTIVITÀ DI PREPARAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI ANTIBLASTICI

Attualmente per quanto riguarda la legislazione vigente, i.e. D.Lgs 81/2008, i chemioterapici antiblastici si devono considerare nell'ambito del TITOLO IX - SOSTANZE PERICOLOSE, Capo I - PROTEZIONE DA AGENTI CHIMICI, in cui vengono infatti definiti come Agenti chimici pericolosi (Art. 222, Comma 1, lettera b) punti 1) e 2) D.Lgs. n. 1/2008 e s.m.i.), le sostanze e i preparati (miscele) classificati ai sensi della normativa in materia di immissione sul mercato UE dei prodotti chimici pericolosi (D.Lgs. n. 52/1997 e s.m.i. per le sostanze pericolose e il D.Lgs. n. 65/2003 e s.m.i. per i preparati pericolosi) o che rispondono ai criteri di classificazione come sostanze o miscele pericolose secondo tale normativa con l'esclusione di quelli pericolosi solo per l'ambiente. Gli agenti chimici che, pur non essendo classificabili come pericolosi in base al comma 1, lettera b) punti 1) e 2), possono comportare un rischio per la salute e la sicurezza 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. Si considerano, pertanto, agenti chimici pericolosi anche quelli che, pur non essendo classificabili secondo la normativa di prodotto (ad es. gli interferenti endocrini, antiblastici, polimeri), possono comportare un rischio chimico per i lavoratori.

Per tale attuale profilo normativo nei tempi più recenti sono stati elaborati dei documenti tecnici di indirizzo; tra i più autorevoli si evidenziano il provvedimento del 5 agosto 1999, della Conferenza Permanente per i Rapporti tra Stato e Regioni, pubblicato in G.U. n. 236 del 7 ottobre 1999 inerente le Linee Guida in materia per la tutela da farmaci antiblastici, l'ulteriore significativo documento pubblicato nel maggio 2010 dal Dipartimento di Igiene del Lavoro dell'ex ISPESL (oggi Settore Ricerca e Certificazione dell' INAIL) "ISPESL, Indicazioni per la tutela dell'Operatore Sanitario per il rischio di esposizione ad antiblastici 2010".

Il suddetto documento di indirizzo tecnico ISPESL del giugno 2010 indicava le misure di sicurezza e i criteri procedurali da adottare, in luogo di precedenti indicazioni elaborate, sempre dall'ISPESL, Dipartimento di Igiene del Lavoro, nel gennaio 2000 e trasmesse alla Direzione Generale della Prevenzione sanitaria dell'allora Ministero della Sanità, per garantire un'efficace tutela della salute degli operatori del settore.

Nel documento di aggiornamento del 2000, considerando quanto era stato raccomandato dalla CCTN si era indicato che si reputava necessario osservare gli adempimenti evidenziati dall'allora Titolo VII "Protezione dagli agenti cancerogeni" dell'ex D.Lgs. 626/94 e s.m.i. e che la tutela dell'operatore doveva essere realizzata secondo quanto previsto dagli art. 63 - 68 del summenzionato Titolo VII (ora Titolo IX Capo I del D.Lgs 81/2008).

Il sopracitato "aggiornamento" era stato quindi formulato osservando con particolare attenzione:

- l'impostazione generale riportata nell'Allegato 1 del Decreto del Ministro della Sanità in data 18 febbraio 1999;
- quanto riportato nell'Art. 3 comma 1 lettera b) del D.Lgs. 626/94 (attuale Art.15 comma 1 del D.Lgs 81/2008), "eliminazione dei rischi in relazione alle conoscenze acquisite in base al progresso tecnico e, ove ciò non sia possibile, loro riduzione al minimo";
- quanto previsto nell' Art. 4 comma 5 lettera b) (attuale Art.18 comma 1 del D.Lgs 81/2008), " il datore di lavoro ... aggiorna le misure di prevenzione ... ovvero in relazione al grado di evoluzione della tecnica della prevenzione e protezione";
- quanto frequentemente illustrato dalla giurisprudenza di settore e in particolare da una recente sentenza della Suprema Corte di Cassazione, la n. 12863 del 29/12/'98, che ha sancito ancora una volta il principio della " fattibilità tecnologica" per la tutela della salute

Tabella 6 - Lista II - Malattie la cui origine lavorativa è di limitata probabilità

Gruppo 6 - Tumori professionali				
Agenti e lavorazioni		Malattie	Codice identificativo	
02	Antiblastici del Gruppo 1 e Gruppo 2a della IARC	Tumori del sistema emolinfopoietico	11.6.02.	C96.9
(Manipolazione da parte del personale addetto)				

di un lavoratore .

Ulteriori indicazioni provengono più recentemente anche dalla Raccomandazione n. 14 del Ministero della Salute "Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici" ottobre 2012, nonché dal documento della SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie) "Linee di indirizzo tecnico - La tutela dell'operatore sanitario a rischio di esposizione ai farmaci antiblastici" Ed. Il Campano ottobre 2015.

I suddetti documenti tecnici pongono l'attenzione su quelle che devono essere le misure di prevenzione e di protezione da attuare per i lavoratori impiegati nell'utilizzo dei farmaci antineoplastici, ponendo inoltre particolare attenzione all'informazione/formazione e alla sorveglianza sanitaria dei lavoratori, considerando sempre l'obiettivo che l'esposizione professionale a chemioterapici antiblastici sia mantenuta entro i livelli più bassi possibili, secondo il principio "ALARA" as low as reasonably achievable.

I chemioterapici antiblastici rientrano quindi nella categoria dei farmaci "ad alto rischio o ad alto livello di attenzione" a causa della potenziale tossicità e teratogenicità per l'organismo; è necessario pertanto considerarli come sostanze potenzialmente pericolose per gli operatori che le manipolano.

L'evidenza di cancerogenicità per l'uomo degli antiblastici viene riconosciuta dall'International Agency for Research on Cancer "IARC". Per quanto concerne le considerazioni più complete degli aspetti tossicologici vedasi il secondo capitolo.

Si mette comunque in evidenza che tutti i dati della letteratura a cui fa riferimento lo IARC si riferiscono al rischio di sviluppare seconde neoplasie in pazienti trattati con il farmaco a dosi terapeutiche e per adeguati periodi di tempo o somministrati ad animali da esperimento. Oggi, per quanto riguarda la potenziale esposizione degli operatori sanitari, va sottolineata la differenza esistente tra le dosi terapeutiche e quelle conseguenti all'eventuale esposizione professionale considerando che allo stato attuale in ambito internazionale vengono comunemente adottate molte misure di prevenzione e protezione. Le suddette misure negli ultimi anni ci hanno consentito di non rilevare effetti cancerogeni certi per attribuzione e significativi sugli operatori sanitari, ma solo sui pazienti trattati [24]. Effetti citogenetici, quali aumento di aberrazioni cromosomiche e di scambi tra cromatidi fratelli, sono stati dimostrati in alcuni gruppi di infermieri e di personale di farmacia che avevano manipolato farmaci antineoplastici senza precauzioni, mentre non si sono osservate analoghe osservazioni epidemiologiche in gruppi che avevano lavorato in condizioni igieniche appropriate [25].

Si consideri tuttavia che il National Institute for Occupational Safety and Health - USA (NIOSH), nell'aggiornamento del 2014, classifica i farmaci antiblastici nel Gruppo 1 dei farmaci pericolosi per la salute dei lavoratori, e raccomanda, per la somministrazione di soluzioni prepa-

rate, l'uso di guanti protettivi, camice protettivo, occhiali di protezione, maschera protettiva per la respirazione (richiesta se il paziente può opporre resistenza come nel caso di bambini, pazienti indisciplinati o veterinari), nel medesimo documento, poiché in USA non si considera la normativa di prevenzione della UE non sono richiesti sistemi di ventilazione controllata dell'ambiente.

Il D.M. 10 giugno 2014 - Approvazione dell'aggiornamento dell'elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia, ai sensi e per gli effetti dell'articolo 139 del Testo Unico approvato con D.P.R. 30 giugno 1965, n. 1124 e s.m.i. - classifica il rischio cancerogeno da manipolazione di agenti antiblastici come in tabella 6.

Ulteriori indicazioni autorevoli nell'ambito del profilo normativo vigente provengono dal documento: "Criteri e strumenti per la valutazione e la gestione del rischio chimico negli ambienti di lavoro ai sensi del D.Lgs. n. 81/2008 e s.m.i. (Titolo IX, Capo I "Protezione da Agenti Chimici" e Capo II "Protezione da Agenti Cancerogeni e Mutageni"), alla luce delle ricadute del Regolamento (CE) n. 1907/2006 (Registration Evaluation Authorisation Restriction of Chemicals - REACH), del Regolamento (CE) n. 1272/2008 (Classification Labelling Packaging - CLP) e del Regolamento (UE) n. 453/2010 (recante modificazioni all'Allegato II del Regolamento CE 1907/2006 e concernente le disposizioni sulle schede di dati di sicurezza), 2012" a cura della Commissione Consultiva Permanente per la Salute e Sicurezza sul Lavoro - Comitato 9 - Sottogruppo "Agenti Chimici, COORDINATORE: Lorenzo Fantini, Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali - \ documento attualmente inserito tra gli Allegati del citato D.Lgs 81/2008, riporta alla pag. 38 "Viceversa, per le sostanze e miscele pericolose alle quali non si applica rispettivamente il Regolamento CLP e il D.Lgs. n. 65/2003 e s.m.i., ma che rispondono ai criteri di classificazione come cancerogeni o mutageni di categoria 1 o 2 secondo quanto stabilito dal D.Lgs. n. 52/07 e dal D.Lgs. n. 65/2003 e s.m.i, o in categorie 1A e 1B secondo quanto stabilito dall'Allegato I del Regolamento CLP, si applicano i disposti di cui al Capo II del D.Lgs. n. 81/2008 e s.m.i. (esempio: utilizzo di farmaci antiblastici per usi sanitari)", relativa al parag. 4.5 "Valutazione dell'esposizione", nonché le definizioni delle classi di rischio - pericolo ed in parentesi, le indicazioni di pericolo previste nella nuova classificazione secondo il Regolamento CLP:

Pericoli per la salute (riportate di seguito le classificazioni riferibili a farmaci antiblastici)

Tossicità acuta (H300, H302, H312, H330).

Per tossicità acuta s'intende la proprietà di una sostanza o miscela di produrre effetti nocivi che si manifestano in seguito alla somministrazione per via orale o cutanea di una dose unica o di più dosi ripartite nell'arco di 24 ore, o in seguito ad una esposizione per inalazione di 4 ore.

Corrosione/irritazione della pelle (H315)

Per corrosione della pelle si intende la produzione di lesioni irreversibili della pelle, quali una necrosi visibile

attraverso l'epidermide e nel derma, a seguito dell'applicazione di una sostanza di prova per una durata massima di quattro ore. Gli effetti tipici della corrosione sono ulcere, sanguinamento, croste sanguinolente e, al termine di un periodo di osservazione di 14 giorni, depigmentazione cutanea dovuta all'effetto sbiancante, chiazze di alopecia e cicatrici. Per valutare le lesioni dubbie può essere necessario ricorrere a un esame istopatologico. Per irritazione della pelle s'intende la produzione di lesioni reversibili della pelle a seguito dell'applicazione di una sostanza prova per una durata massima di 4 ore.

Gravi lesioni oculari/irritazione oculare (H318, H319)

Per gravi lesioni oculari s'intendono lesioni dei tessuti oculari o un grave deterioramento della vista conseguenti all'applicazione di una sostanza di prova sulla superficie anteriore dell'occhio, non totalmente reversibili entro 21 giorni all'applicazione.

Per irritazione oculare s'intende un'alterazione dell'occhio conseguente all'applicazione di sostanze di prova sulla superficie anteriore dell'occhio, totalmente reversibile entro 21 giorni dall'applicazione.

Sensibilizzazione delle vie respiratorie o della pelle (H334, H317)

Per sostanza sensibilizzante delle vie respiratorie s'intende una sostanza che, se inalata, provoca un'ipersensibilità delle vie respiratorie. Per sostanza sensibilizzante della pelle s'intende una sostanza che, a contatto con la pelle, provoca una reazione allergica.

Tossicità per la riproduzione (H360, H361, H362)

Sono sostanze tossiche per la riproduzione le sostanze che hanno effetti nocivi sulla funzione sessuale e sulla fertilità degli uomini e delle donne adulti, nonché sullo sviluppo della progenie.

Tossicità specifica per organi bersaglio - esposizione singola (STOT SE) (H335, H370, H371)

Per tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione singola) s'intende una tossicità specifica e non letale per organi bersaglio, risultante da un'unica esposizione a una sostanza o miscela.

Tossicità specifica per organi bersaglio - esposizione ripetuta (STOT RE) (H372, H373)

Per tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione ripetuta) s'intende una tossicità specifica per organi bersaglio risultante da un'esposizione ripetuta a una sostanza o miscela. Sono compresi tutti gli effetti significativi per la salute che possono alterare la funzione, reversibili o irreversibili, immediati e/o ritardati.

Pericolo in caso di aspirazione (H304)

Per aspirazione s'intende la penetrazione di una sostanza o di una miscela solida o liquida, direttamente attraverso la cavità orale o nasale, o indirettamente per rigurgitazione, nella trachea e nelle vie respiratorie inferiori.

I criteri di classificazione, in questo caso, fanno riferimento alla viscosità cinematica della sostanza.

Infine rientrano tra gli agenti chimici pericolosi le sostanze mutagene o cancerogene appartenenti alla categoria 2 come di seguito definite:

Mutagenicità sulle cellule germinali di Categoria 1A e 1B (H340)

Sostanze in grado di causare mutazioni ereditarie nelle cellule germinali umane o capaci di fornire risultati positivi di test in vivo di mutagenicità su cellule germinali o somatiche di mammiferi.

Mutagenicità¹ di Categoria 2 sulle cellule germinali (H341)

Sostanze che destano preoccupazione per il fatto che potrebbero causare mutazioni ereditarie nelle cellule germinali umane. La classificazione in questo gruppo si basa su risultati positivi di esperimenti su mammiferi e/o di esperimenti in vitro di mutagenicità su cellule somatiche di mammiferi.

Cancerogenicità di Categoria 1A e 1B (H350)

Sostanze per le quali sono noti effetti cancerogeni sulla base di studi condotti sull'uomo e sostanze per le quali si presumono effetti cancerogeni per l'uomo prevalentemente sulla base di studi condotti su animali.

Cancerogenicità di Categoria 2 (H351)

Sostanze di cui si sospettano effetti cancerogeni per l'uomo.

Realizzazione del sistema di prevenzione – protezione per la tutela dell'operatore sanitario

Attualmente quindi riepilogando quanto sopra evidenziato per quanto riguarda la legislazione vigente, i.e. D.Lgs 81/2008, i chemioterapici antitumorali si devono considerare nell'ambito del TITOLO IX Capo I: "Attuazione della direttiva 98/24/CE sulla protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori contro i rischi derivanti da agenti chimici durante il lavoro".

Di conseguenza nel merito della realizzazione del sistema di prevenzione – protezione per la tutela dell'operatore sanitario in relazione a quanto illustrato del Legislatore, si caratterizzano nel dettaglio gli interventi di prevenzione e protezione di tipo collettivo che è opportuno realizzare ed i Dispositivi di Protezione Individuale da adottare nell'esecuzione delle attività sanitarie che comportano impiego di farmaci antitumorali e/ o chemioterapici di altra tipologia che comportano elevata tossicità di esposizione.

4.1. Interventi di prevenzione-protezione di tipo collettivo

In relazione alla Raccomandazione n. 14 del Ministero della Salute, "(...) la preparazione di farmaci antitumorali per somministrazione parenterale, con personalizzazione e diluizione della dose su prescrizione medica, è una

preparazione galenica magistrale sterile, regolamentata dalle Norme di Buona Preparazione (NBP) della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana e deve essere allestita sotto la responsabilità del farmacista, che garantisce la qualità e la sicurezza della terapia preparata". Sempre secondo quanto indicato dalla suddetta Raccomandazione, tale preparazione deve essere effettuata esclusivamente in ambiente centralizzato, denominato UFA (Unità Farmaci Antiblastici), ubicato preferibilmente nella Farmacia Ospedaliera e in ogni caso sotto il coordinamento e la responsabilità del Farmacista Ospedaliero. Il locale di preparazione deve essere in depressione, con una differenza di pressione rispetto alle zone circostanti di classe inferiore, in linea con quanto stabilito negli "Standard SIFO - Galenica Oncologica", con accesso, mediante "zona filtro", consentito al solo personale autorizzato e dotato di un sistema di ventilazione e condizionamento in grado di abbattere la concentrazione in aria dei predetti composti, assicurando un numero di ricambi di aria primaria ogni ora, in linea, anch'esso, con quanto stabilito negli "Standard SIFO - Galenica Oncologica". L'Allegato 1 alle GMP riporta testualmente: "Per ottenere le classi B, C e D il numero di ricambi d'aria deve essere rapportato alle dimensioni del locale, al personale e alle attrezzature che vi stazionano. Il sistema di areazione deve essere dotato di adeguati filtri, ad es. filtri HEPA per le classi A, B e C".

I farmaci antiblastici devono essere allestiti in un ambiente di lavoro di classe 100 (secondo la norma statunitense F.S.209D), corrispondente alla classe ISO5 (secondo la norma ISO 14644-1) ed alla classe A (secondo le GMP) [26].

La preparazione deve essere eseguita sotto cappa a flusso laminare verticale, almeno di classe 2b, realizzata ed installata in conformità alla norma tecnica DIN 12980, attualmente unica norma tecnica nell'ambito dei Paesi della UE che definisca i requisiti di una cappa a flusso laminare a garanzia della protezione da chemioterapici antiblastici. Va richiesta copia della certificazione rilasciata al produttore, al fine di constatare l'idoneità di tale misura di sicurezza in relazione ai disposti specifici del D.Lgs. 81/2008 e s.m.i. La cappa richiede una manutenzione e verifica periodica dell'efficienza e delle prestazioni di tutela dell'operatore, in rispondenza a quanto previsto dalla stessa norma tecnica e deve di conseguenza essere rilasciata, da parte di chi esegue tale attività, un'appropriata documentazione che attesti anche la modalità di esecuzione sopra indicata. Negli Stati Uniti è utilizzata la norma NSF Standard 49 dell'Organismo Federale di certificazione - National Sanitation Foundation, che utilizza requisiti tecnici pressoché identici.

Nell'ambito delle strutture sanitarie è solitamente difficile, per motivi organizzativi, effettuare ogni manutenzione e verifica periodica della cappa a breve distanza di

tempo e mediante la modalità sopra indicata; di conseguenza le strutture preferiscono realizzare la canalizzazione all'esterno dell'aria espulsa. Nel caso in cui la struttura avesse difficoltà sostanziali a realizzare la suddetta canalizzazione all'esterno, la manutenzione e verifica periodica delle apparecchiature deve essere eseguita con cadenza di almeno 4-5 mesi.

In alternativa, può essere impiegata un'apparecchiatura denominata isolatore, attualmente meno ingombrante e più ergonomica del tipo usato nell'industria, caratterizzata da specifici requisiti di tutela per l'operatore. È necessario verificare che per tale apparecchiatura sia stata emessa una certificazione di conformità alla norma tecnica ISO EN 14644-7:2004, Cleanrooms and associated controlled environments - Part 7: Separative 12 devices (clean air hoods, gloveboxes, isolators and mini-environments) (esaminare copia della suddetta certificazione rilasciata al Produttore), a garanzia dell'idoneità del "sistema chiuso". Nel merito della canalizzazione all'esterno dell'aria espulsa e della manutenzione-verifica periodica, considerare quanto sopra evidenziato per la cappa.

Verificare, inoltre, quale possibile ausilio per un'appropriata scelta, se è disponibile una valutazione, da parte di un organismo nazionale competente in materia, che qualifichi l'apparecchiatura come idonea misura di sicurezza ai sensi della vigente legislazione, i.e. D.Lgs. 81/2008 e s.m.i.

Nel caso di impossibilità materiale e documentata da parte della Struttura a poter destinare un'area alla realizzazione dell'UFA, è attualmente possibile impiegare un "laboratorio modulare - shelterizzato" (da posizionare all'esterno) o acquisire, come soluzione temporanea, un'area di contenimento pre-realizzata e installabile in un giorno, in grado di garantire i medesimi requisiti tecnologici e funzionali di prevenzione e protezione, riutilizzabile successivamente anche per altro impiego (corredata da impianto di ventilazione e di filtrazione di tipo assoluto, EN 1822, l'impegno di spesa previsto è di circa 40.000 - 50.000 Euro). Si sottolinea che è tuttavia necessario esaminare con attenzione l'intera documentazione tecnica per le due aree di laboratorio indicate, al fine di verificare che le certificazioni attestino l'idoneità dei requisiti tecnologici e funzionali.

Sarà da ritenersi naturalmente appropriato il laboratorio o l'area di contenimento che un organismo nazionale, competente in materia abbia qualificato come insieme di misure di sicurezza conformi ai disposti della vigente legislazione, i.e. D.Lgs. 81/2008 e s.m.i.

Qualora non sussistano le condizioni di carattere organizzativo, logistico, strutturale ed economico tali da garantire la completa sicurezza nell'allestimento, attraverso l'applicazione di una delle suddette soluzioni, le Strutture Sanitarie devono convenzionarsi con Servizi di

¹Per mutazione s'intende una variazione permanente della quantità o della struttura del materiale genetico di una cellula. Il termine «mutazione» designa sia i mutamenti genetici ereditari che possono manifestarsi a livello fenotipico, sia le modificazioni sottostanti del DNA, se note (comprese le modificazioni di specifiche coppie di basi e le traslocazioni cromosomiche). Il termine «mutageno» designa gli agenti che aumentano la frequenza delle mutazioni in popolazioni di cellule e/o di organismi.

Farmacia di Ospedali pubblici o privati accreditati, che dispongano di laboratori conformi agli adempimenti della specifica legislazione come il citato D.Lgs. 81/2008 e s.m.i., nonché come riportato nella menzionata Raccomandazione n. 14 del Ministero della Salute e alle Norme di buona preparazione dei medicinali in Farmacia - FU XII della Repubblica Italiana e s.m.i.

Negli ambienti adibiti solo a somministrazione, qualora se ne determini la necessità per intensa attività terapeutica e/o per impossibilità ad evitare la formazione di concentrazione in aria dei farmaci antiblastici, è opportuno realizzare almeno sei ricambi d'aria/ora, efficaci (calcolati con la formula del recovery time).

La somministrazione deve avvenire in sicurezza, preferibilmente con pompa d'infusione, evitando lo spandimento accidentale. Sono attualmente disponibili sistemi infusionali a circuito chiuso, costituiti da: deflussori multivia con valvole bidirezionali autosigillanti, clamp di chiusura per il blocco immediato dell'infusione in caso di necessità, punto di iniezione a valle LL con valvola autosigillante, per la somministrazione in sicurezza dei farmaci in siringa e che eviti l'attivazione di manovre che potrebbero provocare la dispersione accidentale del preparato.

Devono essere disponibili contenitori all'interno dei quali inserire i materiali contaminati, adatti ad evitare un'esposizione accidentale del lavoratore, realizzati in modo tale da agevolare l'introduzione dei suddetti materiali e dotati di chiusura di tipo irreversibile. Possono essere considerati appropriati contenitori per taglienti, o similari, per i quali sia stata emessa una certificazione di conformità alla norma tecnica EN 23907:2013 oppure ad altre norme tecniche che prevedano specifiche costruttive equivalenti per efficacia di protezione. Si garantisce in tal modo anche la resistenza all'impatto da caduta verticale, la resistenza ai danni da rovesciamento e la resistenza alle perdite dopo rovesciamento, per un'adeguata tutela dell'operatore.

4.2. Misure di sicurezza innovative

4.2.1. Impiego di sistemi chiusi (CSTD)

È necessario impiegare sistemi definibili "chiusi" per il trasferimento dei farmaci, in fase di preparazione e di somministrazione, in relazione ai disposti artt. 15 e 18 ex D.Lgs. 81/2008 e s.m.i. (al riguardo si consideri, tra l'altro, che l'art. 235, comma 2, di tale normativa indica l'adozione di sistemi chiusi per la protezione dei lavoratori addetti alla manipolazione di sostanze chimiche cancerogene o mutagene); si richiama la recente definizione NIOSH "Sistema che limita la contaminazione microbica e chimica, in quanto impedisce meccanicamente scambi tra l'ambiente esterno e quello interno al sistema stesso e viceversa".

Come descritto nella Nota Tecnica di Prevenzione N1.051 dell'Istituto Nazionale di Igiene e Sicurezza del Lavoro Spagnolo, in linea di principio, un sistema chiuso è un

dispositivo che impedisce lo scambio di aria non filtrata o di contaminanti con l'aria dell'ambiente. Tuttavia, l'efficacia di utilizzo dei filtri appare discutibile e molti esperti non considerano tali sistemi veramente "chiusi". La ISOPP (Società Internazionale dei Farmacisti Oncologici) fornisce una definizione pressoché equivalente a quella del NIOSH. Entrambe le definizioni sono espresse in tutte le pubblicazioni in modo intercambiabile. Bisogna tener presente che in realtà, i CSTDs sono composti da tre parti: il protettore, che si trova sulla fiala; l'iniettore, che è posto sul protettore per estrarre il farmaco, e il connettore, che viene utilizzato per la somministrazione. In Spagna tali componenti delle apparecchiature sono considerati prodotti sanitari, regolati da RD 1591/2009 e classificati in classe IIa. Negli Stati Uniti, la FDA ha stabilito il codice prodotto ONB per dispositivi CSTD, destinati ad essere applicati per via intravascolare e che li definisce dispositivi che consentono la ricostituzione e il trasferimento di un farmaco antineoplastico e altri farmaci pericolosi, riducendo l'esposizione del personale sanitario. Questo codice prodotto è applicato sia ai dispositivi della classe II (sottoposti a controllo speciale) che alla classe III (PMA: Pre-Marketing Authorization, ossia dispositivi che necessitano di un'ulteriore autorizzazione prima della loro commercializzazione). I componenti dei dispositivi possono essere ONB solo per una delle fasi di lavoro o per tutto il processo. Anche negli Stati Uniti, il NIOSH ha proposto un protocollo per determinare l'efficienza dei sistemi chiusi per il contenimento dei vapori. Questo protocollo fa riferimento esclusivamente ai farmaci sotto forma di vapore o liquidi e utilizza l'alcool isopropilico al 70% (isopropanolo) come gas di riferimento. Il test si svolge in una camera chiusa in presenza di essiccatori. La presenza di alcool isopropilico in aria viene determinata con un sistema a lettura continua e NIOSH ritiene che l'apparecchiatura superi il test quando la quantità di isopropanolo rilevato è inferiore al limite analitico di quantificazione (LOQ), definito dal NIOSH stesso come 3,33 volte il limite di rilevabilità (LOD) dello strumento. Nelle prove effettuate, il NIOSH descrive il LOQ uguale ad 1 ppm. Con particolare riferimento ai farmaci citostatici, la maggior parte di essi, con l'eccezione della carmustina, presentano straordinarie basse tensioni di vapore, sotto ai 5 mPa.

È competenza della Farmacia Ospedaliera esaminare la documentazione tecnico-scientifica e relativa certificazione/conformità per selezionare i dispositivi che possano evidenziare la migliore garanzia di tutela del "sistema chiuso", in consultazione con le altre figure del management aziendale (es. Datore di lavoro, Direttore sanitario, Direttore Medico di Presidio, Responsabile Servizio Prevenzione e Protezione).

In attesa di poter adottare sistemi chiusi CSTD, l'operazione di ricostituzione dei farmaci deve effettuarsi almeno utilizzando dispositivi che consentano di effettuare la preparazione in condizioni di iso-pressione, impiegando filtri idrofobici da 0,22 micron di porosità che tuttavia non garantiscono la non fuoriuscita di aerosol o liquidi.

Nel caso si debbano impiegare medicinali in forma di fiale, in quanto non disponibili formulazioni alternative, la manovra di apertura delle fiale dovrà essere attuata dopo aver verificato che non sia rimasto liquido nella parte superiore, posizionandosi sotto la cappa a flusso laminare ed indossando gli appropriati dispositivi di protezione individuale.

4.2.2. Sistemi robotici

Nell'ambito della preparazione, sono oggi disponibili anche sistemi robotici che, per carichi di attività rilevante, possono essere impiegati per facilitare il compito degli operatori sanitari. È tuttavia importante comprendere che tali sistemi comportano sempre un'interazione con l'operatore e l'ambiente esterno e che utilizzano nella fase di preparazione sistemi "aperti" di diluizione e trasferimento (aghi convenzionali da trasferimento), di conseguenza, sono sempre necessarie alcune misure di sicurezza sia di tipo collettivo che individuale, che si devono realizzare a seguito della specifica valutazione del rischio, caso per caso.

4.3. Dispositivi di protezione individuale (DPI)

4.3.1. Guanti

Devono essere classificati come DPI di III categoria, possedere la marcatura CE, in accordo con la Direttiva 89/686/CE. In particolare, le norme tecniche di riferimento, a cui devono rispondere sono:

- UNI EN 420 - Requisiti generali per i guanti;
- UNI EN 374/1/2/3 - Guanti di protezione contro prodotti chimici e microrganismi.

La scheda tecnica deve riportare i dati di resistenza del guanto alle permeabilità di prodotti chimici (EN 374-3: 03) e devono essere elencati i farmaci antiblastici per i quali il guanto è stato testato (farmaci più pericolosi e/o più frequentemente utilizzati); almeno 4-5 sostanze scelte dal seguente elenco, comprensivo dei composti più diffusamente usati nei protocolli terapeutici, indicando i tempi di protezione consentiti per ogni sostanza:

- metotrexate;
- ciclofosfamide;
- fluorouracile;
- vincristina solfato;
- daunorubicina;
- adriamicina cloridrato;
- doxorubicina.

Altri parametri da tenere in considerazione sono:

- penetrazione (AQL): varia da 1 a 3. Il livello 1 indica la prestazione migliore;
- proprietà fisiche (allungamento, resistenza alla rottura);
- dimensioni.

Sono da adottare, in fase di preparazione, guanti certificati quali DPI sterili. Da non utilizzare il doppio guanto. Sostituire i guanti ogni qualvolta vi sia contaminazione e, compatibilmente con la permeabilità alla sostanza, sostituirli ogni due ore di lavoro. Si consideri inoltre al

riguardo, come evidenziato dal D.Lgs. 81/2008 e s.m.i., che è importante, al fine di assolvere agli adempimenti normativi previsti per il rischio di esposizione ad antiblastici, esaminare i report collegabili all'emissione della certificazione CE. In ragione di un intenso ciclo lavorativo nell'UFA, verificare che la classe di protezione sia 4 (per la carmustina 3); per consentire un'appropriata manipolazione si consideri lo spessore differenziale e la foggia anatomica (di rilievo per l'idoneo impiego del DPI ai sensi del D.Lgs. 475/1992); lunghezza 27 cm, marcatura posizionata sul dispositivo (in relazione a quanto evidenziato dal Ministero delle Attività Produttive, riferendosi a quanto enunciato al comma 3 dell'art. 8 del D.Lgs. 10/97 ribadendo che la marcatura CE deve essere apposta su ogni dispositivo in modo visibile, leggibile ed indelebile per tutto il prevedibile periodo di durata del DPI). Qualora esista l'impossibilità e/o una ragione tecnica che rendano la marcatura su ogni singolo guanto DPI difficoltosa oppure antieconomica, è sufficiente che la marcatura sia apposta sulla confezione di vendita (come confermato dal Consiglio di Stato - sez. III - sentenza 25 febbraio 2013, n. 1171).

4.3.2. Indumenti di protezione

Gli indumenti di protezione devono essere classificati quali DPI e devono possedere la marcatura CE, in ottemperanza alle norme tecniche di tipo generale e specifico, necessarie a garantire la protezione da agenti chimici (UNI EN 17491-4: 2008, la UNI EN 14605:2005, la UNI EN 14325:2005, la EN ISO 13982-1 e 2:2005 (nel caso delle tute) ed essere classificati in categoria III (ai sensi della Direttiva 686/89 CE - D.Lgs. 475 del 4/12/1992).

Inoltre, analogamente a quanto sottolineato per i guanti, la documentazione tecnica, rilasciata da un Organismo Notificato a corredo dell'indumento fornito dal fabbricante, deve evidenziare che siano stati eseguiti i test previsti dalle norme tecniche, impiegando almeno 4-5 sostanze individuate tra quelle di seguito elencate e individuando per ognuna i relativi tempi di protezione consentiti:

- metotrexate;
- ciclofosfamide;
- fluorouracile;
- vincristina solfato;
- daunorubicina;
- adriamicina cloridrato;
- doxorubicina.

Nelle UFA classificate come clean room, in cui sono presenti cappa a flusso laminare verticale e/o sistemi robotizzati, sarebbe preferibile usare tute sterili DPI, idonee per ambienti classificati ISO5.

4.3.3. Dispositivi di protezione delle vie respiratorie

I dispositivi di protezione delle vie respiratorie devono essere impiegati nel caso in cui si debba effettuare una preparazione in ambiente privo di un numero appropriato di ricambi d'aria, in situazione di malfunzionamento

della cappa a flusso laminare e/o in ulteriori circostanze di esposizione dell'operatore (come per esempio lo spandimento accidentale di antiblastico e/o durante le operazioni di pulizia della cappa a flusso laminare verticale).

Per l'operatore sanitario è opportuno impiegare una semimaschera con filtro antipolvere o un facciale filtrante antipolvere, ambedue con appropriate caratteristiche prestazionali. Questi dispositivi devono possedere la marcatura CE, in ottemperanza alle norme tecniche EN 140 per quanto concerne la semimaschera (cioè la struttura portante del dispositivo di protezione respiratoria), EN 143 per il/i filtro/i antipolvere da impiegare con la semimaschera, EN 149 per quanto riguarda i facciali filtranti antipolvere. Fermo restando il sistema di prevenzione globale, che deve essere realizzato per la tutela del personale rispetto ai composti in oggetto, si ritiene opportuno che i filtri da utilizzare con la semimaschera debbano essere di classe P3 e analogamente i facciali filtranti di classe FFP3.

4.3.4. DPI per la protezione del volto da schizzi di liquidi e/o altro materiale simile

Devono essere dispositivi classificati quali DPI, del tipo a visiera o equivalente e devono avere una marcatura CE, in ottemperanza alla norma tecnica EN 166 "Protezione da gocce e spruzzi di liquidi".

Si sottolinea inoltre l'esigenza, per tutti i DPI, di una corretta conservazione nonché di un'appropriate procedura igienico-sanitaria e di disinfezione, nel caso di dispositivi non monouso. In quest'ultimo caso si raccomanda, infine, di rendere disponibile per ogni operatore un dispositivo di protezione "personale".

4.3.5. Spandimento accidentale

Nel caso di dispersioni accidentali, gli operatori devono avere a disposizione "kit di emergenza", che comprendano tutti i DPI sopra menzionati e procedura specifica per intervento, in caso di contaminazione accidentale.

5. ANNI 1994 - 1998: LEGISLAZIONE VIGENTE PER LA TUTELA DELLA SALUTE IN AMBIENTE DI LAVORO E MANIPOLAZIONE DI FARMACI ANTIBLASTICI

Negli anni 1994-1998 la normativa di riferimento per la tutela della salute in ambiente di lavoro nell'ambito della manipolazione di qualsiasi agente chimico considerabile con tossicità di esposizione o "pericoloso" e di conseguenza applicabile al caso della manipolazione di farmaci antiblastici era il Decreto Legislativo 19 settembre 1994, n. 626 (Attuazione delle direttive 89/391/CEE, 89/654/CEE, 89/655/CEE, 89/656/CEE, 90/269/CEE, 90/270/CEE, 90/394/CEE, 90/679/CEE, 93/88/CEE, 95/63/CE, 97/42/CE, 98/24/CE, 99/38/CE, 99/92/CE, 2001/45/CE, 2003/10/CE, 2003/18/CE e 2004/40/CE riguardanti il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori durante il lavoro) (GU n.265 del 12-11-1994 - Suppl. Ord-

nario n. 141) (Entrata in vigore del decreto: 27-11-1994). Per entrare nel merito di come si doveva procedere per l'attuazione del suddetto atto normativo si devono considerare alcuni disposti di interesse per la questione che si esamina.

Titolo I

Art. 1. - Campo di applicazione

1. Il presente decreto legislativo prescrive misure per la tutela della salute e per la sicurezza dei lavoratori durante il lavoro, in tutti i settori di attività privati o pubblici.

Art. 3. - Misure generali di tutela

1. Le misure generali per la protezione della salute e per la sicurezza dei lavoratori sono:

- a) valutazione dei rischi per la salute e la sicurezza;
- b) eliminazione dei rischi in relazione alle conoscenze acquisite in base al progresso tecnico e, ove ciò non è possibile, loro riduzione al minimo; ... *omissis* ...
- d) programmazione della prevenzione mirando ad un complesso che integra in modo coerente nella prevenzione le condizioni tecniche produttive ed organizzative dell'azienda nonché l'influenza dei fattori dell'ambiente di lavoro; ... *omissis* ...
- o) misure di protezione collettiva ed individuale; ... *omissis* ...
- s) informazione, formazione, consultazione e partecipazione dei lavoratori ovvero dei loro rappresentanti, sulle questioni riguardanti la sicurezza e la salute sul luogo di lavoro;
- t) istruzioni adeguate ai lavoratori; ... *omissis* ...

Art. 4. - Obblighi del datore di lavoro, del dirigente e del preposto

1. Il datore di lavoro (...) in relazione alla natura dell'attività dell'azienda ovvero dell'unità produttiva, valuta, nella scelta delle attrezzature di lavoro e delle sostanze o dei preparati chimici impiegati, nonché nella sistemazione dei luoghi di lavoro, i rischi per la sicurezza e per la salute dei lavoratori, ivi compresi quelli riguardanti i gruppi di lavoratori esposti a rischi particolari.

2. All'esito della valutazione di cui al comma 1, il datore di lavoro elabora un documento contenente:

- a) una relazione sulla valutazione dei rischi per la sicurezza e la salute durante il lavoro, nella quale sono specificati i criteri adottati per la valutazione stessa;
- b) l'individuazione delle misure di prevenzione e di protezione e dei dispositivi di protezione individuale, conseguente alla valutazione di cui alla lettera a);
- c) il programma delle misure ritenute opportune per garantire il miglioramento nel tempo dei livelli di sicurezza.

3. Il documento è custodito presso l'azienda ovvero unità produttiva ... *omissis* ...

5. Il datore di lavoro adotta le misure necessarie (...) per

la sicurezza e la salute dei lavoratori, ed in particolare: ... *omissis* ...

- a) aggiorna le misure di prevenzione in relazione ai mutamenti organizzativi e produttivi che hanno rilevanza ai fini della salute e della sicurezza del lavoro, ovvero in relazione al grado di evoluzione della tecnica, della prevenzione e della protezione; ... *omissis* ...
- b) fornisce ai lavoratori i necessari e idonei dispositivi di protezione individuale sentito il responsabile del servizio di prevenzione e protezione;

Capo VI - Informazione e formazione dei lavoratori

Art. 21. - Informazione dei lavoratori

1. Il datore di lavoro provvede affinché ciascun lavoratore riceva un'adeguata informazione su:

- a) i rischi per la sicurezza e la salute connessi all'attività dell'impresa in generale;
- b) le misure e le attività di protezione e prevenzione adottate;
- c) i rischi specifici cui è esposto in relazione all'attività svolta, le normative di sicurezza e le disposizioni aziendali in materia;
- d) i pericoli connessi all'uso delle sostanze e dei preparati pericolosi sulla base delle schede dei dati di sicurezza previste dalla normativa vigente e dalle norme di buona tecnica; ... *omissis* ...

Art. 22. - Formazione dei lavoratori

1. Il datore di lavoro (...) assicura che ciascun lavoratore, ivi compresi i lavoratori di cui all'art. 1, comma 3, riceva una formazione sufficiente ed adeguata in materia di sicurezza e di salute, con particolare riferimento al proprio posto di lavoro e alle proprie mansioni.

2. La formazione deve avvenire in occasione:

- a) dell'assunzione;
- b) del trasferimento o cambiamento di mansioni;
- c) dell'introduzione di nuove attrezzature di lavoro o di nuove tecnologie, di nuove sostanze e preparati pericolosi. ... *omissis* ...

Per quanto concerne il rischio di esposizione a farmaci antitumorali si evidenzia che nel periodo 1994-1998 la necessità di esercitare una tutela della salute in ambito occupazionale era questione più che nota per le diverse indicazioni formulate a riguardo dagli Organismi Internazionali quali ad es. OSHA, NIOSH, IARC, HSE e da numerose Associazioni di Categoria, nonché per i numerosi studi prodotti sull'argomento a livello internazionale. La metodologia di attuazione dei disposti legislativi del

D.Lgs. 626/94 e s.m.i. precedentemente menzionati e la specifica applicazione dei prevalenti adempimenti erano inoltre posti in evidenza nelle Linee Guida che l'ISPESL, quale organismo tecnico del Ministero della Sanità per la tutela della salute in ambiente di lavoro, aveva elaborato e diffuso sin dal 1995, prima mediante spedizioni postali nelle ASL e strutture ospedaliere, nonché in ambito congressuale, poi con stampa nelle proprie riviste: ISPESL - Linee guida per la valutazione del rischio nella Piccola e Media Impresa - Fogli di Informazione ISPESL n.1/95, ISPESL - Linee Guida per la valutazione del rischio: applicazione agli uffici amministrativi e ai laboratori scientifici di strutture pubbliche e private - Allegato al numero 4/95 di Fogli di Informazione ISPESL, ISPESL - Linee guida per la valutazione del rischio (D.Lgs 626/94): applicazione alle Strutture del S.S.N., - Allegato al numero 1 di Fogli di Informazione ISPESL - 1996; tutti documenti attualmente disponibili on line sul sito INAIL - Settore Ricerca. Da quanto esposto ne derivava di conseguenza che nelle preparazioni di farmaci antitumorali e/o in qualsiasi manipolazione degli stessi, acquisite le conoscenze tecnico-scientifiche che tali farmaci erano da considerarsi agenti chimici con elevata tossicità di esposizione e/o caratterizzati da effetti di mutagenesi-cancerogenesi, si doveva effettuare un procedimento di valutazione del rischio appropriato al fine di realizzare un'adeguata messa a punto di tutte le misure di sicurezza di tipo collettivo (ad es. far eseguire le preparazioni usando una cappa a flusso laminare adatta per la protezione dell'operatore da citostatici, i.e. conforme alla norma tecnica DIN 12980, impiegare un locale per la preparazione con ricambi d'aria, almeno 20 ricambi/h, per abbattere l'eventuale concentrazione in aria dei suddetti farmaci, decontaminare le superfici del menzionato locale, ecc..) e rendere disponibili gli idonei DPI (Dispositivi di Protezione Individuale, appropriati per la protezione da antitumorali) fornendo in contemporanea una specifica informazione e formazione, nonché addestramento alla mansione da espletare. Tutti questi interventi di prevenzione - protezione ed obblighi normativi relativi ai disposti precedentemente illustrati dovevano essere documentati mediante appropriati atti formali come prescritto dal citato D.Lgs. 626/94 e s.m.i.

Per concludere, il Legislatore evidenziava che solo la completa realizzazione dell'intero sistema di prevenzione - protezione, come sopra indicato, garantiva un'adeguata tutela della salute ed era in grado di evitare danni all'integrità psico-fisica dei soggetti presenti nell'ambiente di lavoro, in aderenza alle conoscenze del momento ed all'offerta tecnologica.

6. PROFILI GIURIDICI DELLA RESPONSABILITÀ NELLA PREVENZIONE DEL RISCHIO DI CONTAMINAZIONE DEL PERSONALE SANITARIO NELLA MANIPOLAZIONE DEI CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI

La materia della manipolazione dei chemioterapici anti-blastici, trattandosi di attività svolta in ambito lavorativo, è governata, anzitutto, dai principi dettati dalla Carta Costituzionale, che hanno ricadute dirette sui principi che verranno di seguito illustrati: art. 4 (principio lavoristico, secondo cui “la Repubblica riconosce a tutti i cittadini il diritto al lavoro e promuove le condizioni che rendano effettivo questo diritto”); art. 32 (tutela della salute come fondamentale diritto dell’individuo); art. 35 (prevede la tutela del lavoro in ogni sua forma ed applicazione).

A presidio dei diritti dei lavoratori/sanitari vi è, poi, la norma generale dell’art. 2087 del codice civile, secondo cui l’imprenditore (ovvero il datore di lavoro, anche pubblico in ambito sanitario) è tenuto ad adottare nell’esercizio dell’impresa le misure che secondo la particolarità del lavoro, l’esperienza e la tecnica sono necessarie a tutelare l’integrità fisica e la personalità morale dei prestatori di lavoro. Norma che sancisce il c.d. obbligo di sicurezza del datore di lavoro, cui corrisponde un diritto soggettivo pieno del lavoratore alla sicurezza. Quella in esame è considerata quale vera e propria norma di chiusura del sistema di sicurezza perché generale, applicabile ogniqualvolta non si rinvenga una norma specifica.

Affrontando nel merito la tematica che ci occupa, risulta necessario, anzitutto, individuare chi sia il datore di lavoro, ovvero colui sul quale grava l’obbligo di sicurezza. In proposito si può affermare che la giurisprudenza, in linea generale, applica per un verso il principio di diffusività (datore di lavoro, dirigente, preposto, con una ripartizione intersoggettiva dell’obbligo di sicurezza tra tutti coloro i quali hanno poteri di gestione, organizzazione e spesa), dall’altro il principio di effettività (dei predetti poteri).

Questa impostazione è stata integralmente accolta dal TU n. 81/08, secondo la definizione contenuta nell’art. 2, lett. b, il datore di lavoro è non solo il titolare del rapporto di lavoro (criterio formale), ma comunque “il soggetto che secondo il tipo e l’organizzazione dell’impresa ha la responsabilità dell’impresa stessa ovvero dell’unità produttiva, in quanto titolare dei poteri decisionali e di spesa” (criterio funzionale o sostanziale).

Fin dai DPR degli anni ‘50 gli attori in campo erano di due tipi: da un lato la tradizionale triade del datore di lavoro, dirigenti e preposti e, dall’altro, i lavoratori. Ebbene il D.Lgs. 626/94, prima, e il T.U. n. 81, dopo, hanno inserito altre tre figure: due del tutto nuove, il servizio di prevenzione e protezione ambientale e il rappresentante dei lavoratori per la sicurezza, e uno, il medico competente, che già era stato introdotto dalla legge n. 277/91 in materia di rischi da piombo, amianto e rumore. Ebbene, questi nuovi attori della prevenzione hanno competenze, obblighi e responsabilità che sono caratterizzati da

una stretta correlazione.

Il decreto legislativo 81 del 2008, dunque, introduce il concetto di prevenzione nei luoghi di lavoro come sistema articolato, che richiede la partecipazione di più soggetti e l’adozione di procedure e comportamenti rigidamente predeterminati dal legislatore.

Nelle strutture sanitarie gli obblighi di prevenzione infortuni e sicurezza in luoghi di lavoro, gravano, nel settore degli enti pubblici, sul titolare effettivo del potere di gestione che, all’interno delle Aziende USL si individua, in assenza di delega, nel direttore generale (Cass. 29543/2009). Il direttore generale è investito di tutti i poteri di gestione e di controllo ed è, pertanto, costituito garante della complessiva correttezza dell’azione amministrativa riferibile all’ente che dirige; sicché, ove abbia notizia del fatto che, nello svolgimento di questa, siano compiute attività illecite, incombe su di lui il dovere di inibirle ed impedire la commissione di reati, dei quali, nell’ipotesi di omesso esercizio dei poteri di accertamento e sanzione spettantigli è chiamato a rispondere ai sensi dell’art. 40, secondo comma, cod. pen. (Cass. SS. UU. n. 16 del 1996). Al direttore generale fanno capo, in sostanza, le norme penali (quali quelle antinfortunistiche) le quali hanno per destinatario il legale rappresentante “pro tempore” dell’impresa.

Anche il direttore sanitario è diretto destinatario, in qualità di dirigente, di una serie di obblighi di varia natura derivanti dalle molteplici norme del diritto penale speciale in materia di tutela della salute. A lui competono la direzione organizzativa tecnico-sanitaria ed il buon andamento igienico sanitario dei servizi di assistenza medica dell’ente.

Quanto alla posizione di responsabilità, non vige il principio dell’investitura meramente formale, quanto piuttosto la necessità che il soggetto abbia poteri decisionali e di spesa effettivi ed autonomi. In proposito vi è un orientamento che si era consolidato ancora prima della normativizzazione con il D.Lgs. n. 626/94, posto che Cassazione a Sez. Un. del 14.10.1992 rilevava la “necessità di aver riguardo per l’individuazione dei soggetti responsabili nell’ambito degli enti a struttura complessa e differenziata, al criterio della ripartizione interna e istituzionale delle specifiche competenze, diversificando la responsabilità degli organi di direzione politica da quella degli organi di direzione tecnica ed accertando di volta in volta l’ambito delle specifiche potestà d’intervento da parte dei diversi soggetti”.

In questo stesso ambito si collocava il problema circa la possibilità di delegare le incombenze con riferimento agli obblighi di sicurezza nell’ambiente di lavoro. La domanda era la seguente: il soggetto titolare di obblighi di garanzia, ovvero quello individuato quale datore di lavoro, può delegare gli obblighi di sicurezza?

Al riguardo si scontravano due diverse esigenze: da una parte quella di scongiurare una responsabilità - oggettiva - di posizione del dirigente nelle strutture di grosse dimensioni; dall’altra quella di evitare il così detto “scarica barile degli obblighi di sicurezza”, con il conferimento

degli obblighi a chi non aveva le competenze e, soprattutto, il potere decisionale e di spesa. Dunque, per un verso, bisognava evitare un'ingiustificata e irragionevole concentrazione verso l'alto delle responsabilità, dall'altro di "scaricare" verso il basso i relativi obblighi.

Non v'è dubbio che la delega di funzioni è uno strumento ineludibile per la corretta attuazione, nelle strutture di grandi dimensioni, dei compiti del datore di lavoro in tema di prevenzione.

I giudici di legittimità, in assenza di disciplina normativa in proposito, avevano stabilito alcuni principi in materia e la necessità che ricorressero alcuni presupposti affinché la delega fosse valida:

- a) l'oggettiva delegabilità dei compiti; vi è, invero, tutta una serie di compiti non delegabili che attengono all'organizzazione strutturale e programmatica della sicurezza;
- b) l'impossibilità di delegare i lavoratori, ossia gli stessi destinatari dell'obbligo; al limite, ricorrendone le condizioni, possono essere delegati i preposti (per questa ragione non potrebbero mai essere delegati, ad esempio, i farmacisti ospedalieri con riferimento ad aspetti che attengono alla sicurezza nei loro ambiti lavorativi);
- c) l'attribuzione della delega a persona dotata di adeguata competenza;
- d) l'attribuzione, unitamente alla delega, dei conseguenti poteri decisionali e capacità di spesa; il delegato deve avere, in sostanza, la possibilità di incidere sull'organizzazione del lavoro e, vero *punctum dolens*, deve avere un adeguato budget di spesa a propria disposizione, altrimenti si tratta di una delega "vuota" (nel caso in cui difetti detto requisito, il delegante non va esente da responsabilità in caso di evento lesivo, ma al più potrebbe ricorrere l'eventuale corresponsabilità del soggetto delegato, nel caso in cui non abbia rappresentato le criticità derivanti da una delega siffatta);
- e) la non ingerenza del delegante nell'esercizio delle attribuzioni del delegato; altrimenti, vi potrebbe essere la nuova "espansione" della responsabilità al delegante o, a seconda dei casi, una corresponsabilità;
- f) la permanenza, in capo al delegante, dell'obbligo di verifica periodica della permanenza delle condizioni che legittimarono la delega e dell'esatto adempimento dei compiti da parte del delegato;
- g) la giustificabilità della delega in base alle dimensioni dell'impresa: non giustificata per le piccole strutture, dove l'obbligato principale ha la possibilità di adempiere ai propri compiti;
- h) la certezza della delega, formalizzata in un atto scritto; nelle pubbliche amministrazioni questo atto formale

deve avere la veste del provvedimento amministrativo.

I principi enucleati dalla giurisprudenza hanno avuto pieno riconoscimento legislativo proprio con il D.Lgs. n. 81/2008, che ha finalmente previsto normativamente l'istituto della delega in materia di sicurezza sui luoghi di lavoro. Com'è noto, infatti, uno dei più significativi elementi di novità del D.Lgs. 9 aprile 2008 n. 81 (c.d. "testo unico" in materia di salute e sicurezza nei luoghi di lavoro - T.U.S.) consiste nell'aver finalmente conferito un preciso statuto normativo all'istituto, come detto, fino a quel momento di matrice essenzialmente giurisprudenziale e dottrinale, della "delega di funzioni" (artt. 16 e 17, ai quali, in questa sede, si rinvia per ragioni di economia espositiva).

In questa occasione il legislatore non si è limitato - come con il previgente D.Lgs. 19 settembre 1994 n. 626 (art. 1, comma 4-ter) - a specificare le attività non delegabili dal datore di lavoro (cfr. ora art. 17), e così a riconoscere, solo implicitamente e a contrariis, la facoltà del "datore di lavoro" di ricorrere alla delega. L'art. 16 T.U.S., pur non fornendo una definizione giuridica di tale strumento, ne codifica espressamente la struttura, i requisiti essenziali e gli effetti giuridici, sancendo così la sua definitiva "comparsa" nel diritto positivo.

Alcuni "ritocchi" alla disciplina, successivamente, sono stati apportati dall'art. 12 del d.lgs. 3 agosto 2009 n. 106 (c.d. "decreto correttivo"), intervenendo in particolare sulle questioni della "subdelega" e del dovere di vigilanza del delegante.

La delega di funzioni, in conclusione, può essere definita quale atto organizzativo, di natura negoziale, che opera la traslazione di specifici doveri ("funzioni"), rilevanti in sede penale (riguardanti di norma il controllo di fonti di rischio per beni penalmente tutelati), unitamente ai poteri giuridico-fattuali necessari ad adempiere, dal titolare *ex lege* (garante "originario") a un altro soggetto, che assume così la veste di garante "derivato".

Fondamentale, ancora di più che in altri settori, per il rischio di contaminazione del personale sanitario nella manipolazione dei chemioterapici antitumorali, è lo studio dei rischi che comporta l'attività lavorativa, che deve essere formalizzato in un documento contenente anche le misure di prevenzione e protezione atti a scongiurarlo. Lo studio e la redazione del documento devono essere affidati, attesi i gravi pericoli connessi al processo lavorativo, a soggetti particolarmente esperti nel settore. Negli ambienti ospedalieri complessi sarebbe auspicabile che lo studio dei rischi per la preparazione e manipolazione di alcuni farmaci, si avvallesse anche della professionalità di farmacisti esperti e capaci. In questo caso andrà svolta una analisi dei processi farmaceutici per individuare le aree di rischio e definire i possibili fattori di contenimento. Diversamente, per il datore di lavoro, la responsabilità potrebbe derivare già per il solo fatto di aver incaricato dello studio dei rischi soggetti "inadeguati", i quali hanno confezionato un documento "non appropriato" rispetto alle esigenze del caso concreto.

Il T.U.S. prescrive, rispettivamente agli artt. 223 e 271 del T.U.S., al datore di lavoro di valutare il rischio chimico e/o biologico per la salute dei lavoratori senza limitarsi alle misure generali di prevenzione e alla formazione/informazione specifica prevista nei casi ordinari.

Mai come nell'ambito che ci occupa vale il concetto secondo cui il documento di valutazione dei rischi rappresenta, nell'attuale sistema prevenzionistico, una sorta di mappa dei poteri e delle responsabilità cui ognuno, fra cui i soggetti addetti alla prevenzione prima, e all'accertamento delle violazioni di eventuale rilevanza poi, deve accedere per acquisire le informazioni pertinenti, gli input necessari ad individuare l'area di rischio ed il garante della stessa, ossia il responsabile.

Ora, se la valutazione dei rischi e il relativo documento costituiscono efficaci strumenti al servizio della sicurezza, consentendo la messa a fuoco delle situazioni pericolose e, ove correttamente predisposto (sulla scorta di un adeguato studio dei rischi), l'adozione delle adeguate misure di sicurezza, con tutta evidenza le valutazioni e prescrizioni contenute nel documento non limitano la responsabilità dei garanti che, nella maggior parte dei casi, trovano il loro fondamento prescrittivo nell'articolata disciplina di settore. Le omissioni o carenze del documento non possono solo, per ciò, far venire meno gli ulteriori obblighi previsti dalla legge.

In settori delicati come quello della manipolazione di agenti chimici e biologici, anche nella preparazione dei farmaci, la constatazione del rischio impone comunque ai garanti medesimi, nell'ambito delle loro rispettive competenze, di adottare le misure più appropriate e le procedure più adeguate.

Sempre con riferimento al rischio di contaminazione del personale sanitario, particolarmente nella manipolazione dei chemioterapici antiblastici, risulta di fondamentale importanza l'obbligo per il datore di lavoro e responsabile del servizio p. e p., di adeguare le misure di protezione ai mutamenti in ambiente lavorativo, come per il caso di introduzione di una nuova apparecchiatura o l'utilizzazione di nuove sostanze pericolose (come per la realizzazione di farmaci per la cura di particolari patologie), con uso di altri agenti o di agenti di una categoria più pericolosa. In questo caso devono essere modificate le misure di protezione e l'attività andrebbe iniziata solo dopo che sono state adottate le misure nuove e più idonee.

Qui si innesta il problema derivante dal fatto che, in alcuni casi, il rispetto pedissequo della disciplina potrebbe portare ad uno "stallo" dell'attività; è chiaro che, in casi eccezionali ed urgenti, vale il principio secondo cui ad impossibilia nemo tenetur, per cui occorre tener conto delle difficoltà nell'individuazione dei rischi in talune applicazioni lavorative. Nel caso che ci occupa, tuttavia, difficilmente possono essere tollerati errori o "leggerezze", attesa la delicatezza e il rischio connesso al "settore" lavorativo, come attestato dal fatto che il legislatore, per sottolineare la pericolosità, ha previsto due titoli a parte, il IX e il X del T.U.S.

Altro obbligo fondamentale, in materia, è quello di sor-

veglianza sull'esatta e puntuale osservanza delle norme di sicurezza e dei dispositivi di protezione nella manipolazione dei chemioterapici antiblastici, sia per il datore di lavoro che per il responsabile del servizio di p. e p. Anche dalla violazione di detto obbligo, evidentemente, possono derivare profili di responsabilità.

Particolarmente pregnante è, sempre in materia, l'obbligo di informazione e formazione di sanitari, farmacisti, parasanitari e altri soggetti che possono venire a contatto con dette sostanze sui rischi e sulle misure di prevenzione, con riunioni periodiche e tutte le volte che mutano le condizioni di lavoro o gli agenti impiegati.

Ma anche sui lavoratori (intesi come sanitari o farmacisti) gravano degli obblighi. Risulta cristallizzato il principio secondo cui ciascun lavoratore deve prendersi cura della propria sicurezza sul lavoro e della propria salute (principio munito di sanzione). Il lavoratore, oltre ad essere diligente nell'utilizzo dei dispositivi di protezione, ha anche il dovere di collaborare in maniera fattiva con il datore di lavoro all'individuazione dei rischi ed alla predisposizione delle misure più adeguate.

Viene riconosciuto il diritto del lavoratore di rifiutare la prestazione lavorativa quando essa debba essere svolta in condizioni di nocività e pericolo, ovvero in presenza in condizioni di pericolo o comunque di scarsa sicurezza imputabili a responsabilità datoriale. In termini è intervenuta la recentissima sentenza n. 6631 del 2015, con la quale la Corte di Cassazione ha stabilito che "in caso di violazione da parte del datore di lavoro dell'obbligo di sicurezza di cui all'art. 2087 cod. civ., è legittimo, a fronte dell'inadempimento altrui, il rifiuto del lavoratore di eseguire la propria prestazione, conservando, al contempo, il diritto alla retribuzione in quanto non possono derivargli conseguenze sfavorevoli in ragione della condotta inadempiente del datore".

In definitiva, gli obblighi dei sanitari, farmacisti e degli altri soggetti, esposti al rischio di contaminazione nella manipolazione dei chemioterapici antiblastici possono così riassumersi: osservare le misure di sicurezza; usare con cura i dispositivi di sicurezza; segnalare immediatamente le carenze dei mezzi di protezione; attivarsi immediatamente in caso di pericolo, in base alla propria professionalità; non rimuovere o modificare i presidi di prevenzione; non compiere d'iniziativa operazioni o manovre pericolose.

Il tema appena trattato fornisce l'occasione di affrontare la tematica della così detta "colpa per assunzione del lavoratore" - nel caso che ci occupa del sanitario o farmacista ospedaliero - in cui lo stesso ponga in essere un comportamento "abnorme", che si colloca fuori dai "protocolli" di comportamento; in sostanza dei casi in cui l'adozione delle misure di protezione non scongiura il rischio d'infortunio.

Diversamente da come si potrebbe pensare, per il caso di mancato utilizzo dei dispositivi di protezione da parte del lavoratore la giurisprudenza è molto rigorosa nella valutazione della responsabilità del lavoratore, affermando che, solo qualora l'infortunio sia concretamen-

te imprevedibile ed imprevedibile il datore può andare esente da responsabilità, non quando l'azione poteva essere considerata uno sviluppo prevedibile dell'attività lavorativa (secondo la giurisprudenza della Corte di Cassazione, le misure di sicurezza devono prevenire anche comportamenti anomali dei lavoratori e il datore di lavoro deve "sorvegliare" l'esatta osservanza delle misure da parte del lavoratore).

La giurisprudenza tende a ritenere, cioè, che il comportamento del lavoratore si pone al di fuori della responsabilità del datore di lavoro non perché "eccezionale" ma perché "eccentrico" rispetto al rischio lavorativo che il garante è chiamato a governare.

Si cita in proposito Cassazione penale sez. IV 22 ottobre 2015 n. 44811: *L'unica circostanza idonea ad escludere la responsabilità del datore di lavoro, che abbia violato le norme in materia antinfortunistica, è la condotta abnorme del lavoratore, dovendosi intendere con tale espressione il comportamento che, per la sua imprevedibilità, si collochi al di fuori di ogni possibilità di controllo da parte dei soggetti preposti all'attuazione delle misure di prevenzione; la mera colpa concorrente del lavoratore, dunque, non esclude la responsabilità del datore di lavoro (fattispecie relativa all'infortunio occorso ad un lavoratore dipendente che aveva usato un macchinario non sottoposto alla dovuta manutenzione).*

Ed ancora, Cassazione penale sez. IV 25 settembre 2014 n. 46437: *L'ipotesi tipica del comportamento "abnorme" è quella del lavoratore che provochi l'infortunio ponendo in essere, colposamente, un'attività del tutto estranea al processo produttivo o alle mansioni attribuite, realizzando in tal modo un comportamento esorbitante rispetto al lavoro che gli è proprio, assolutamente imprevedibile (ed inevitabile) per il datore di lavoro (esclusa, nella specie, l'abnormalità della condotta del lavoratore che, nello smontare, sporgendosi, degli elementi di un ponteggio, privo della cintura di sicurezza collegata alla fune di trattenuta, era precipitato da un'altezza di circa 14 metri).*

È evidente come ciò ampli notevolmente l'area dell'obbligo di sicurezza. Nel caso vi sia una componente di negligenza, imprudenza o imperizia del lavoratore (sanitario o farmacista) in ordine al verificarsi dell'infortunio, dunque, ciò non vale di per sé ad esonerare il datore di lavoro da responsabilità, dovendosi valutare se nella struttura sanitaria vengano a determinarsi pericolose e non impediti abitudini.

La normativa antinfortunistica, infatti, mira a salvaguardare l'incolumità del lavoratore anche dai rischi che possono scaturire dalle sue stesse avventatezze, negligenze o disattenzioni, purché normalmente connesse all'attività lavorativa, cioè non abnormi e non esorbitanti dal procedimento di lavoro. Pertanto, al di fuori di quest'ultima ipotesi, in caso di infortunio sul lavoro originato dall'assenza o dall'inidoneità delle misure antinfortunistiche, nessuna efficienza causale, neppure concorrente, può essere attribuita ai comportamenti, sia pure disaccorti o maldestri, del sanitario o farmacista infortunato che abbiano dato occasione all'evento, quando questo sia da

ricondere alla mancanza di quelle cautele che, se adottate, sarebbero valse a neutralizzare anche il rischio di siffatti comportamenti.

Il lavoratore/sanitario/farmacista, per la naturale familiarità con il rischio spesso insito nell'attività lavorativa, non sempre è in grado di valutarlo adeguatamente e di controllarlo positivamente. Ciò senza considerare la necessità di tener conto anche dell'eventuale distrazione o di atti automatici o involontari dello stesso dai quali possa derivargli pericolo.

Per il superiore interesse cui assolve la normativa (ai sensi dell'art. 32 Cost. secondo cui la salute è anche interesse generale della collettività), l'incolumità dei lavoratori deve essere tutelata anche "contro la loro volontà", senza che possa farsi affidamento sulla loro esperienza professionale e prudente discrezionalità. Da qui gli obblighi di predisporre, soprattutto nella manipolazione dei chemioterapici antitumorali, anche nella preparazione e manipolazione di farmaci, le misure oggettive e soggettive di sicurezza e protezione, rendere edotti i lavoratori dei rischi specifici, disporre l'osservanza delle norme e misure di sicurezza e vigilare affinché la tutela si realizzi prescindendo, appunto, dalla partecipazione del lavoratore, il quale potrà essere fatto oggetto di provvedimento disciplinare qualora agisca in dispregio delle direttive eventualmente impartite, ma non certo lasciato in balia di sé stesso in mezzo ai rischi connessi ad un'attività lavorativa svolta in condizioni di pericolo.

6.1. In particolare sul concetto di rischio

Lo sviluppo delle attività produttive e le condizioni in cui esse si esercitano nella società moderna ha indotto taluno a definire quella presente come la "società del rischio", a significare che i rischi sono ormai un connotato permanente dell'attività lavorativa e una condizione che non può essere del tutto eliminata.

L'intero sistema normativo vigente, cui si è fatto sinteticamente cenno in precedenza, è, come noto, costruito per realizzare le condizioni di prevenzione dal rischio lavorativo. A tal fine, il datore di lavoro, o più in generale il titolare della posizione di garanzia, diventa il principale debitore del sistema di sicurezza, colui che deve realizzare in concreto le condizioni per eliminare, o quanto meno ridurre al minimo, il rischio lavorativo e con ciò il rischio di danno al lavoratore impiegato nel sistema produttivo da lui diretto e gestito.

Si può dire, dunque, che l'idea di rischio viene ad assumere una funzione di perno centrale dell'intero sistema prevenzionistico.

Le Sezioni Unite della Suprema Corte, nelle pronunce più significative, precisano che nonostante il rischio sia "categorialmente unico", di fatto nella realtà "si declina concretamente in diverse guise in relazione alla differenti situazioni lavorative".

Si evidenzia come, nella realtà fenomenologica dell'attività di lavoro, esistano "diverse aree di rischio" e, paralle-

lamente, "distinte sfere di responsabilità" che quel rischio sono chiamate a governare.

Sul punto sembra rilevante sottolineare come rischio e pericolo abbiano quale "comune denominatore" la possibilità di un danno come conseguenza. Fattore determinante, che ha inciso sulla nozione tradizionale di "regola cautelare", è costituito proprio dal passaggio epocale dal concetto di "pericolo" al concetto di "rischio". Negli anni '50, infatti, i primi atti normativi in tema di sicurezza del lavoro (D.P.R. 27 aprile 1955, n. 547 e D.P.R. 19 marzo 1956, n. 303) avevano il dichiarato scopo di tutelare i lavoratori da specifici pericoli per la loro salute ed incolumità fisica; "in questi ultimi, infatti, le misure e le cautele imposte erano state intese in termini di strumenti volti ad abbattere il pericolo eliminandolo alla fonte".

Mentre, però, nel "rischio" il danno può essere conseguenza di una decisione umana, viceversa, nel "pericolo" il danno può essere conseguenza soltanto di fattori esterni.

Certo è che da molti anni ormai la responsabilità colposa ha assunto una crescente importanza non solo per il rilevante numero dei casi che si verificano, ma soprattutto perché essa sembra derivare dalla logica stessa dello sviluppo della produzione e dell'economia. Lo sviluppo scientifico e tecnologico degli ultimi decenni ha consentito certo di eliminare, dalle attività produttive, alcuni rischi tradizionali che, in passato, hanno provocato numerose patologie di lavoro, ma nello stesso tempo ne hanno introdotto altri forse più temibili che sono all'origine delle "nuove" patologie professionali.

Valutazioni, queste, che valgono a maggior ragione per ambiti come quello delle responsabilità nella prevenzione del rischio di contaminazione del personale sanitario e dei farmacisti ospedalieri nella manipolazione dei chemioterapici antiblastici, posto che il rischio chimico e quello biologico sono all'origine di nuove forme di malattia professionale.

Le ripercussioni di questo particolare aspetto sono enormi sia per il diritto civile che per il diritto penale.

Nel fatto colposo diventa rilevante non solo il verificarsi di un evento non voluto, ma anche e soprattutto il fatto che esso sia stato provocato attraverso una condotta in contrasto con una norma di cautela o di precauzione. Ciò che interessa non è il verificarsi dell'evento in sé (infortunio sul lavoro o la malattia professionale, che potrebbe essere ricollegato a circostanze fortuite o di forza maggiore), quanto piuttosto il fatto che esso sia il prodotto della violazione di una norma cautelare che, se rispettata, avrebbe impedito proprio il verificarsi di quell'evento, cioè della violazione delle norme di prevenzione in materia di igiene o sicurezza del lavoro.

Nell'ambito che ci occupa, nell'organizzazione dell'attività lavorativa, in ambiente sanitario e farmaceutico, oltre a doversi osservare le comuni regole di generica prudenza o diligenza, ciò che costituisce il minimo di cautela necessaria in tutte le attività sociali o lavorative, è necessario attenersi a regole più specifiche e pregnanti, dettate dalla particolarità delle lavorazioni, che sono appunto

quelle norme cautelari che derivano dall'esperienza e dal progresso delle tecnologie e della prevenzione della salute nel particolare luogo di lavoro.

Nel settore, dunque, si pretende non solo la diligenza dell'uomo medio, che non può essere abbandonata in nessuna delle attività umane, ma, segnatamente, di quella adeguata al tipo di attività professionale, facendo ricorso alle caratteristiche del cosiddetto agente modello, cioè dell'*homo eiusdem professionis et condicionis*, di quel soggetto che concretamente è chiamato ad organizzare e garantire il lavoro durante l'attività produttiva.

Quest'ambito della colpa specifica negli ultimi decenni (specialmente per la spinta del legislatore comunitario) si è arricchita di regole cautelari sempre più dettagliate e codificate, che caratterizzano appunto la moderna società del rischio attraversata dall'intreccio di processi tecnologici complessi, comportanti situazioni di pericolo che richiedono appunto l'individuazione di precise regole di precauzione.

Il tema della responsabilità penale per esposizione dei lavoratori al rischio professionale, pone alcune questioni relative alla colpa, sia sul fronte oggettivo che soggettivo, e, ancora prima, su un profilo preliminare, toccato più volte dalle sentenze, concernente la colpa in generale e, più precisamente, relativo alle modalità di formulazione delle regole cautelari, dovendosi chiarire quali siano le conoscenze che stanno alla base del giudizio di prevedibilità-evitabilità.

Si suole osservare in proposito che l'art. 2087 c.c. (in precedenza citato) contiene in sé la soluzione del problema, dal momento che il datore di lavoro è tenuto "ad adottare nell'esercizio dell'impresa le misure che, secondo la particolarità del lavoro l'esperienza e la tecnica, sono necessarie a tutelare l'integrità fisica e la personalità morale dei prestatori di lavoro". Si trova in questa norma, come detto, uno dei principi cardine della responsabilità colposa in materia di prevenzione sui luoghi di lavoro: cioè il principio secondo cui, attraverso un continuo aggiornamento delle acquisizioni tecniche e scientifiche, il datore di lavoro deve essere in grado di adottare i massimi standard di sicurezza offerti dalla migliore tecnologia esistente sul mercato in quel determinato momento storico. È il principio della "massima sicurezza tecnologicamente fattibile", che da molti anni costituisce la spina dorsale della giurisprudenza della Suprema Corte in materia.

Principio che deve essere osservato, *a fortiori*, dal responsabile della sicurezza delle strutture sanitarie nell'adozione delle misure e dei dispositivi di protezione nella manipolazione dei chemioterapici antiblastici, facendo ricadere la scelta sulle migliori offerte dalla tecnologia e dalla scienza conosciute.

Nella nostra legislazione di prevenzione nei luoghi di lavoro "abbondano" gli obblighi che impongono al datore di lavoro di eliminare i rischi in relazione alle conoscenze acquisite in base al progresso tecnico e, ove ciò non sia possibile, di ridurli al minimo consentito in relazione all'utilità dell'attività. Vi è dunque l'obbligo di adottare le

misure concretamente attuabili intese non nel senso di “economicamente” compatibili con le risorse dell’azienda, ma di misure che corrispondano alle applicazioni tecnologiche generalmente praticate negli ambiti di quelle specifiche lavorazioni.

In sostanza non si possono accampare problemi di budget di spesa, per andare esenti da responsabilità per la mancata adozione dei dispositivi di protezione, quando quelli non adottati avrebbero assicurato il più alto livello di protezione del lavoratore, evitando l’evento lesivo. E detto principio vale, si ribadisce, soprattutto in relazione ai processi lavorativi più pericolosi come la manipolazione dei chemioterapici antitumorali.

6.2. Il nesso eziologico

Nel caso in cui si verifichi un evento lesivo andrà, poi, accertato il nesso causale tra la violazione dell’obbligo di protezione e l’evento stesso, nel senso che:

- 1) occorre accertare se l’evento che in concreto si sia verificato rientrava tra quelli che la norma precauzionale violata tendeva ad evitare;
- 2) occorre accertare che l’evento verificatosi fosse evitabile proprio ponendo in essere la condotta cautelare che si assume violata o con l’adozione dei dispositivi non adottati. Accertamento cui si perviene attraverso un giudizio ipotetico così detto “controfattuale”, immaginando cioè come realizzata la condotta omessa per trarne un giudizio di idoneità o meno ad evitare il verificarsi dell’evento.

6.3. Gli altri protagonisti della prevenzione

Il servizio di prevenzione e protezione aziendale e il suo responsabile, sono consulenti del datore di lavoro al quale solo rispondono, non avendo, generalmente, obblighi penalmente sanzionati per il caso di mancata attuazione delle norme di prevenzione. È quanto afferma ormai costantemente la giurisprudenza, la quale rileva come gli addetti al servizio non abbiano poteri d’intervento per attuare le norme di prevenzione. A riprova della particolare collocazione che il legislatore ha riservato al servizio, vi è il contenuto dell’art. 33 che enumera i compiti del servizio di prevenzione (“compiti”, si badi, e non “obblighi”). Compiti di individuazione dei rischi, di elaborazione delle misure di prevenzione, di studio e di proposta, di partecipazione alle consultazioni, di formulazione dei programmi di formazione ecc., ma non si prevedono mai obblighi di fare. Anche per l’adempimento di tali compiti il responsabile può servirsi dell’apporto professionale dei farmacisti ospedalieri negli ambiti di loro competenza. L’irresponsabilità dei membri del servizio in ordine all’applicazione delle norme di sicurezza (applicazione che spetta al datore di lavoro e alla sua linea operativa), tuttavia, non si traduce nell’assoluta impunità di fronte ad infortuni o malattie professionali, quando l’omesso o inadeguato assolvimento dei compiti risulti causalmen-

te rilevante nella produzione dell’evento lesivo, ovvero quando esso sia riconducibile ad una situazione pericolosa che il servizio di prevenzione avrebbe dovuto conoscere e segnalare per consentire al datore di lavoro di assumere le necessarie iniziative. Essi, come tutti i tecnici, risponderanno per colpa professionale derivante dall’ignoranza o dall’incapacità nell’esercizio della loro attività.

La Suprema Corte, nella sentenza del 23 novembre 2012 n. 49821, ha avuto modo di affermare in proposito che: *“In tema di infortuni sul lavoro, il responsabile del servizio di prevenzione e protezione, pur svolgendo all’interno della struttura aziendale un ruolo non operativo ma di consulenza, ha l’obbligo giuridico di collaborare con il datore di lavoro, individuando i rischi connessi all’attività lavorativa e fornendo le opportune indicazioni tecniche per risolverli, con la conseguenza che, in relazione a tale suo compito, può essere chiamato a rispondere, quale garante, degli eventi che si verifichino in conseguenza della violazione dei suoi doveri”*.

In alcuni casi ha preso piede la prassi di attribuire alla nomina del RSPP un effetto liberatorio del datore di lavoro. Si è pensato, insomma, che quella nomina potesse equivalere ad un atto di delega con conseguente responsabilizzazione del consulente nominato. Naturalmente questa “costruzione” è del tutto errata, dal momento che è stato ripetutamente escluso che la nomina del RSPP abbia per effetto l’esonero del datore di lavoro dalle sue responsabilità.

È accaduto, tuttavia, che molti datori di lavoro abbiano attribuito al RSPP deleghe precise, rispettose dei requisiti che la giurisprudenza aveva elaborato per l’efficacia delle deleghe. E, conseguentemente, una parte della giurisprudenza ha ritenuto le deleghe conferite al RSPP produttive di effetti giuridici, condannando il delegato. Questa soluzione, a ben vedere, non convince. Nell’ipotesi in cui il RSPP venga incaricato dell’attuazione delle misure di prevenzione con apposita delega, vi è, difatti, un’irrimediabile commistione tra la linea consultiva e la linea operativa, attraverso la designazione di un soggetto che contestualmente avrebbe compiti di consulenza e compiti di attuazione delle norme di prevenzione. La scelta del legislatore, invero, è stata di segno opposto: di rendere obbligatoria nel luogo di lavoro l’istituzione di un servizio che ha il ruolo di consulente del datore di lavoro in materia di sicurezza e che non sia in alcun modo coinvolto nell’attuazione delle misure di sicurezza.

6.4. In particolare sui profili di responsabilità

Affrontate, sebbene sinteticamente, le tematiche relative ai profili giuridici connessi alla prevenzione del rischio di contaminazione del personale sanitario e delle farmacie ospedaliere, nella manipolazione dei chemioterapici antitumorali, occorre concludere, sempre succintamente, con l’enuciamento delle conseguenze per il caso di violazione delle previsioni in precedenza illustrate, in capo

ai soggetti preposti: i diversi profili di responsabilità.

Con riferimento alla metodologia da applicare per l'individuazione del responsabile, appare ragionevole affermare la piena e generalizzata validità del criterio metodologico dell'individuazione del soggetto responsabile a partire dalla ricostruzione dell'evento lesivo verificatosi in concreto, per accertare dapprima "in orizzontale" l'area di rischio e risalire poi, "in verticale", all'individuazione di colui che avrebbe dovuto gestire tale area di rischio, ossia la sfera di responsabilità.

Ciò premesso, occorre sottolineare come, anche per gli eventi lesivi e/o comunque dannosi derivanti da contaminazione del personale sanitario o farmaceutico, in ragione della manipolazione dei chemioterapici antitumorali, valgono le ordinarie regole di responsabilità previste dall'ordinamento giuridico, ovvero, in estrema sintesi:

a) la responsabilità penale: principalmente - oltre a quella prevista per i reati specificamente individuati dalle normative di settore o in materia di infortuni sul lavoro - per il caso di omicidio colposo, lesioni gravi o gravissime. Particolare rilevanza assume, al riguardo, ove ne sia ravvisabile la configurabilità, anche il delitto di cui all'art. 437 c.p., che sanziona l'omessa adozione (dolosa) di cautele antinfortunistiche. Nel mancato approvvigionamento di determinati farmaci potrebbe essere individuata la responsabilità della farmacia, ove la tempestiva somministrazione di tali farmaci avrebbe consentito di evitare il danno;

b) la responsabilità civile, con il conseguente obbligo di riparare economicamente il danno causato a seguito di un comportamento antigiuridico che ha "dato cau-

sa" alla contaminazione del personale sanitario. In tale ambito, relativamente alle voci di danno risarcibili, la più recente giurisprudenza di merito e di legittimità è giunta ad una lettura costituzionalmente orientata dell'art. 2059 c.c., che impone di ricondurre la tutela risarcitoria della persona ad un sistema bipolare, costituito dal danno patrimoniale (ad es. spese sostenute, perdita di lavoro, mancato guadagno etc.) e dal danno non patrimoniale. Quest'ultimo, a sua volta, ricomprende in sé il danno biologico in senso stretto (compromissione del bene salute sotto il profilo statico), il danno morale soggettivo (il c.d. *pretium doloris*) e il danno conseguente alla lesione di interessi costituzionalmente protetti (generalmente definito danno esistenziale). La responsabilità avrà, prevalentemente, natura contrattuale (come per il caso del farmacista, ospedaliero o non), con l'azienda sanitaria/ospedaliera che assume la veste di responsabile civile. Alla stessa, infatti, è imputabile, in via solidale, la medesima responsabilità dell'autore dell'illecito, compresa l'eventuale responsabilità per danno non patrimoniale (anzi, in capo alla struttura, grava un'ulteriore responsabilità, che è quella derivante, in via autonoma, dalla carente organizzazione);

c) la responsabilità amministrativa disciplinare, con la sanzione che potrà essere irrogata per la violazione dei principi di correttezza professionale, indipendentemente da eventuali conseguenze penali o civili;

d) la responsabilità contabile, nel caso in cui la condotta antigiuridica provochi anche un danno erariale.

7. CONCLUSIONI

Alla luce delle evidenze scientifiche attuali, solo l'attuazione di tutte le misure di prevenzione-protezione descritte nel documento permette di garantire un'adeguata tutela della salute di qualsiasi soggetto presente nell'ambiente delle strutture sanitarie.

È stata acclarata e documentata da numerosi ed autorevoli studi, già da diversi decenni, che l'esistenza di tossicità a breve e a lungo termine può indurre un danno alla salute (insorgenza di neoplasie, tossicità riproduttiva e dello sviluppo) per gli operatori addetti alla preparazione e somministrazione dei chemioterapici antitumorali. L'uso crescente di farmaci biologici, apparentemente caratterizzati da minore pericolosità, deve anche essere considerato con attenzione per attuare un'adeguata strategia di prevenzione e di conseguenza delle idonee misure di protezione. In tale contesto si sottolinea di osservare con estrema attenzione quanto delineato dalla vigente legislazione nazionale, i.e. D.Lgs 81/2008 e succ. mod. e integr., (recepimento delle Direttive della UE in materia di igiene e sicurezza in ambiente di lavoro), con particolare riferimento al Titolo IX (recepimento della Direttiva 98/24/CE e s.m.i., della Direttiva 2004/37/CE e s.m.i., della Direttiva 1907/2006 / CE Reach), che impone di evitare l'esposizione ai farmaci sopra citati anche in assenza di dati scientifici certi in grado di evidenziare l'esatta tipologia di danno alla salute che si possa causare mediante l'esposizione.

Di conseguenza, si evidenzia ancora una volta l'obbligo

che deriva direttamente dall'attuazione degli atti normativi sopra citati di realizzare tutte le misure di sicurezza in relazione alle acquisizioni della comunità scientifica e dell'offerta tecnologica.

Tra le misure di sicurezza si segnala ulteriormente l'utilizzo di alcune particolarmente innovative quali i sistemi chiusi (CSTD - Closed System Drug Transfer Device) per il trasferimento dei farmaci pericolosi, in fase di preparazione e di somministrazione, nonché le apparecchiature denominate "isolatori" che "isolano" dall'ambiente esterno se realizzati in conformità alla norma tecnica EN 14644-7:2004 (da verificare mediante esame di copia della certificazione). Le stesse rappresentano infatti congiuntamente con le altre misure la garanzia del più alto livello di sicurezza per la salute dei lavoratori e per alcuni aspetti degli utenti.

Infine, si sottolinea che il datore di lavoro e ogni attore della prevenzione coinvolto nell'espletamento delle attività sopra illustrate dovranno sempre considerare con molta attenzione ogni innovazione tecnologica - attuale o futura - che si possa qualificare quale ulteriore o migliore tutela della salute poiché essa dovrà essere attuata nello svolgimento delle attività sanitarie come indica la legislazione di riferimento tra gli adempimenti. Si precisa che il termine "qualificare" significa che l'innovazione tecnologica deve essere considerata come tale dagli organismi nazionali o internazionali di riferimento nel settore quale idonea misura di sicurezza per la tipologia di rischio evidenziata nel documento.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, et al. Mutagenicity in urine of nurses handling cytotoxic drugs. *Lancet*; 1979;1:1250-1.
2. T Skov, B Maarup, J Olsen et al. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med* 1992; 49: 855-61.
3. McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, et al. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 1028-34.
4. McDiarmid MA, Rogers B, Oliver MS. Chromosomal effects of non-alkylating drug exposure in oncology personnel. *Environ Mol Mutagen* 2014; 55: 369-74.
5. Lawson CC, Whelan EA, Hibert EN, et al. Occupational factors and risk of preterm birth in nurses. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 206: 327, e1-e8.
6. Connor TH, Lawson CC, Polovich M. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. *J Occup Environ Med* 2014; 56: 901-10.
7. Istituto Superiore di Sanità, Esposizione professionale a chemioterapici antineoplastici: rischi per la riproduzione e strategie per la prevenzione. A cura di Grazia Petrelli e Silvana Palmi. 2002, 108 p. Rapporti ISTISAN 02/16.
8. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 455-62.
9. Dranitsaris G et al. *J Oncol Pharm Pract* 2005; 11: 69-78.
10. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 354-65.
11. McDiarmid MA, Rogers B, Oliver MS. Chromosomal effects of non-alkylating drug exposure in oncology personnel. *Environ Mol Mutagen* 2014; 55: 369-74.
12. Moretti M, Grollino MG, Pavanello S, et al. Micronuclei and chromosome aberrations in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: a multicentric approach. *Int Arch Occup Environ Health* 2015; 88: 683-95.
13. Polovich M, Martin S. Nurses' use of hazardous drug-handling precautions and awareness of national safety guidelines. *Oncol Nurs Forum* 2011; 38: 718-26.
14. Muscelli MA, Zhou H, Sweet R, et al. Molecular, Biologic and Pharmacokinetic Properties of Monoclonal Antibodies: Impact of these parameters on early clinical development. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 47: 553-65.
15. Langford S, Fradgley S, Evans M, Blanks C. Assessing the risk of handling monoclonal antibodies. *Hospital Pharmacist* 2008; 15: 60-4.
16. Hwang WY, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods (San Diego Calif)* 2005; 36: 3-10.
17. Key Regulatory Guidelines for the Development of Biologics in the United States and Europe. *Biological Drug Products: Development and Strategies*, First Edition 2014. Edited by Wei Wang and Manmohan Singh.
18. Halsen G, Kramer I. Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs - the case of monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Pract* 2011; 17: 68-80.
19. EMA Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals s6(r1). ICH harmonised tripartite guideline. Parent Guideline dated 16 July 1997 Current Step 4 version Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011.
20. Vahle JL, Finch GI, Heidel SM, et al. Carcinogenicity assessments of biotechnology-derived pharmaceuticals: a review of approved molecules and best practice recommendations. *Toxicologic Pathology* 2010; 38: 522-53.
21. Rinehart J, Jorgenson JA. Considerations for handling monoclonal antibodies. *Biologics* 2015; 12: 6.
22. Australian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel. Publication date: 22 April 2014 Document version: 1.0.
23. Guidance on the safe handling of monoclonal antibody (mab) products. 5th Edition nov 2015 NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee 2015 British Oncology Pharmacists Association Pharmaceutical Aseptic Services Group UK Oncology Nursing Society;
24. Fransman W, Kager H, Meijster T, et al. Leukemia from dermal exposure to cyclophosphamide among nurses in the Netherlands: quantitative assessment of the risk. *Ann Occup Hyg* 2014; 58: 271-82.
25. Suspiro A, Prista J. Biomarkers of occupational exposure to anticancer agents: a minireview. *Toxicol Lett* 2011; 207: 42-52. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.08.022. Epub 2011 Sep 3.
26. Standard SIFO - Galenica Oncologica.
27. IARC (International Agency for Research on Cancer). 2014. Agents classified by the IARC monographs, volumes 1-109. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>
28. NIOSH [2014]. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014.
29. Banca data AIFA: aggiornamento ottobre 2016.

Finito di stampare
nel mese di aprile 2017
presso la tipografia TAF - Firenze
per conto della Scientific Press srl - Firenze
Realizzato grazie al supporto incondizionato di Becton Dickinson Italia S.p.A.
