

PUNTO CRITICO LINEE GUIDA 95-99

- Classificazione dei CA come sostanze
- Classificazione preparazione
somministrazione come lavorazioni

(rispetto leggi UE e recepimenti nazionali)

Pietro Apostoli¹, Simona Catalani¹, Roberto Bergonzi¹, Carla Galloni², Martina Minguzzi³

Cancerogenicità dei farmaci antitumorali, classificazioni, protezione e prevenzione, utilizzo ed evidenze

¹ Dipartimento di Specialità Medico Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Sezione di Sanità Pubblica, Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, Università degli Studi di Brescia

² UMaCA U.O. Farmacia, Spedali Civili Brescia

³ Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRST, Farmacia, Meldola (FC)

Tabella 1. Farmaci antiblastici considerati cancerogeni certi per l'uomo (Gruppo 1) dalla IARC, relativo meccanismo di azione ipotizzato e sede principale del tumore (2)

| Agente | CAS | Vol. IARC | Tipo di tumore | Meccanismo di azione |
|----------------|------------|---|-------------------------------------|--|
| METIL-CCNU | 13909-09-6 | Vol. 26 (1981) Suppl. 7 (1987) Vol. 100A (2009) | Leucemia mieloide acuta | Genotossico (agente alchilante) |
| TREOSULFANO | 299-75-2 | Vol. 26 (1981) Suppl. 7 (1987) Vol. 100A (2009) | Leucemia mieloide acuta | Genotossico (agente alchilante) |
| BUSULFANO | 55-98-1 | Vol. 4 (1974) Suppl. 7 (1987) Vol. 100A (2009) | Leucemia mieloide acuta | Genotossico (agente alchilante) |
| CICLOFOSFAMIDE | 6055-19-2 | Vol. 26 (1981) Suppl. 7 (1987) Vol. 100A (2009) | Leucemia mieloide acuta, vescica | Genotossico Metabolismo di agenti (alchilanti) |
| CLORAMBUCILE | 305-03-3 | Vol. 26 (1981) Suppl. 7 (1987) Vol. 100A (2009) | Leucemia mieloide acuta | Genotossico (agente alchilante) |

| | | | | |
|---|--|--|-------------------------------------|---|
| CLORNAFAZINA | 494-03-1 | Vol. 4 (1974) Suppl. 7 (1987) Vol. 100A (2009) | Vescica | Genotossico (agente alchilante, metabolismo derivati 2-naftil ammina) |
| ETOPOSIDE | 33419-42-0 | Vol. 76 (2000) (2A) Vol. 100A (2009) | ... | Genotossico, traslocazione che coinvolge i geni MLL |
| ETOPOSIDE in combinazione con cisplatino e bleomicina | 33419-42-0 15663-27-1 11056-06-7 | Vol. 76 (2000) Vol. 100A (2009) | Leucemia mieloide acuta | Genotossico, traslocazione che coinvolge i geni MLL |
| MELPHALAN | 148-82-3 | Vol. 9 (1975) Suppl. 7 (1987) Vol. 100A (2009) | Leucemia mieloide acuta | Genotossico (agente alchilante) |
| MOPP (Mustargen Oncovin Procarbazine Prednisone) ed altre miscele contenenti agenti alchilanti | 113803-47-7 | Suppl. 7 (1987) Vol. 100A (2009) | Leucemia mieloide acuta, polmone | Genotossico |
| TIOTEPA | 52-24-4 | Vol. 50 (1990) Vol. 100A (2009) | Leucemia | Genotossico (agente alchilante) |

Tabella II. Farmaci antitumorali considerati cancerogeni probabili (2A) o possibili (2B) dalla IARC

| Principi attivi | Gruppo | CAS | Vol. IARC |
|---------------------|--------|------------|----------------------------|
| ADRIAMICINA | 2A | 23214-92-8 | Vol. 10, Suppl. 7; 1987 |
| AZACITIDINA | 2A | 320-67-2 | Vol. 50 (1990) |
| BLEOMICINA | 2B | 11056-06-7 | Vol. 26, Suppl. 7; 1987 |
| DAUNOMICINA | 2A | 20830-81-3 | Vol. 10, Suppl. 7; 1987 |
| CCNU | 2A | 13010-47-4 | Vol. 26, Suppl. 7; 1987 |
| METILTIOURACILE | 2B | 56-04-2 | Vol. 79; 2001 |
| MOSTARDE AZOTATE | 2A | 51-75-2 | Vol. 9, Suppl. 7; 1987 |
| CIS-PLATINO | 2A | 15663-27-1 | Vol. 26, Suppl. 7; 1987 |
| PROCARBAZINA | 2A | 366-70-1 | Vol. 26, Suppl. 7; 1987 |
| TENIPOSIDE | 2A | 29767-20-2 | Vol. 76; 2000 |

Tabella III. *Fabbisogno annuale (in mg) dei farmaci classificati in classe 1, 2A, 2B dalla IARC nel 2005 e 2010 presso Unità UMaCA degli Spedali Civili di Brescia*

| Classificazione IARC | Agente | mg TOT 2005 | mg TOT 2010 |
|----------------------|---|-------------|----------------------------|
| 1 | METIL-CCNU | | solo os non in Italia |
| | TREOSULFANO | 0 | 105000 |
| | BUSULFANO | 0 | 9540 |
| | CICLOFOSFAMIDE | 3024500 | 2706000 |
| | CLORAMBUCILE | | solo os |
| | CLORNAFAZINA | | non è registrata in Italia |
| | ETOPOSIDE | 52000 | 280500 |
| | ETOPOSIDE in combinazione con cisplatino e bleomicina | | protocollo |
| | MELPHALAN | 21000 | 28800 |
| | MOPP (Mustargen Oncovin Procarbazina Prednisone) ed altre miscele contenenti agenti alchilanti | | protocollo |
| | TIOTEPA | 1740 | 11185 |
| 2A | DOXORUBICINA (ADRIAMICINA/DAUNOMICINA) | 73940 | 97310 |
| | TENIPOSIDE | 5100 | 4200 |
| | AZACITIDINA | 0 | 61600 |
| | CISPLATINO | 124810 | 92610 |
| | PROCARBAZINA | | solo os |
| | CCNU | | non è registrata in Italia |
| 2B | BLEOMICINA | 14175 | 10755 |
| | METILTIOURACILE | | non è registrata in Italia |
| 3 | 5-FLUOROURACILE | 5510000 | 6300000 |

PILASTRI PREVENZIONE

**INDIVIDUAZIONE PREPARATORI - LORO
FORMAZIONE**

**UNIFICAZIONE PUNTI PREPARAZIONE-LORO
ORGANIZZAZIONE**

PRESIDI -AUSILI

Sistema per il prelievo dei farmaci antitumorali (CS-52)

- Prelievo del farmaco chemioterapico:
 - sistema anti aerosol (dotato di filtro 0,2 μ m) ed un filtro in linea 5 μ m



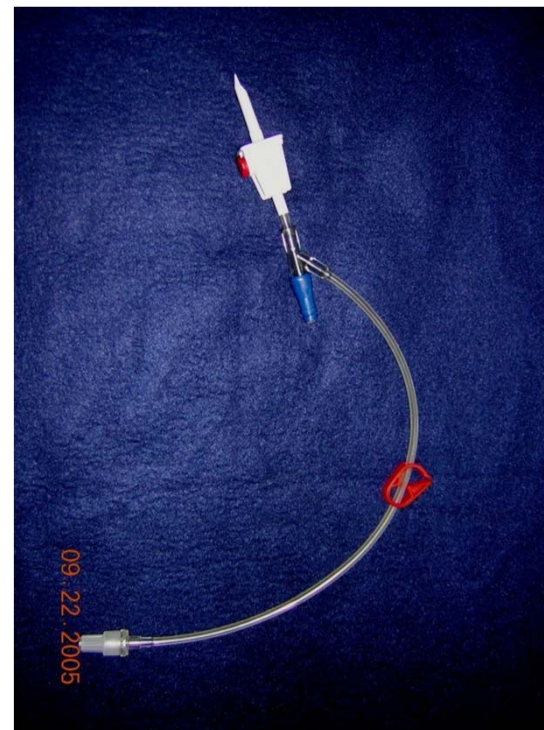
Sistema per la ricostituzione dei farmaci antitumorali

- Sistema provvisto di Spike e Clave.
- Sistema provvisto di Spike e Clave con prolunga.

• 011-CS10



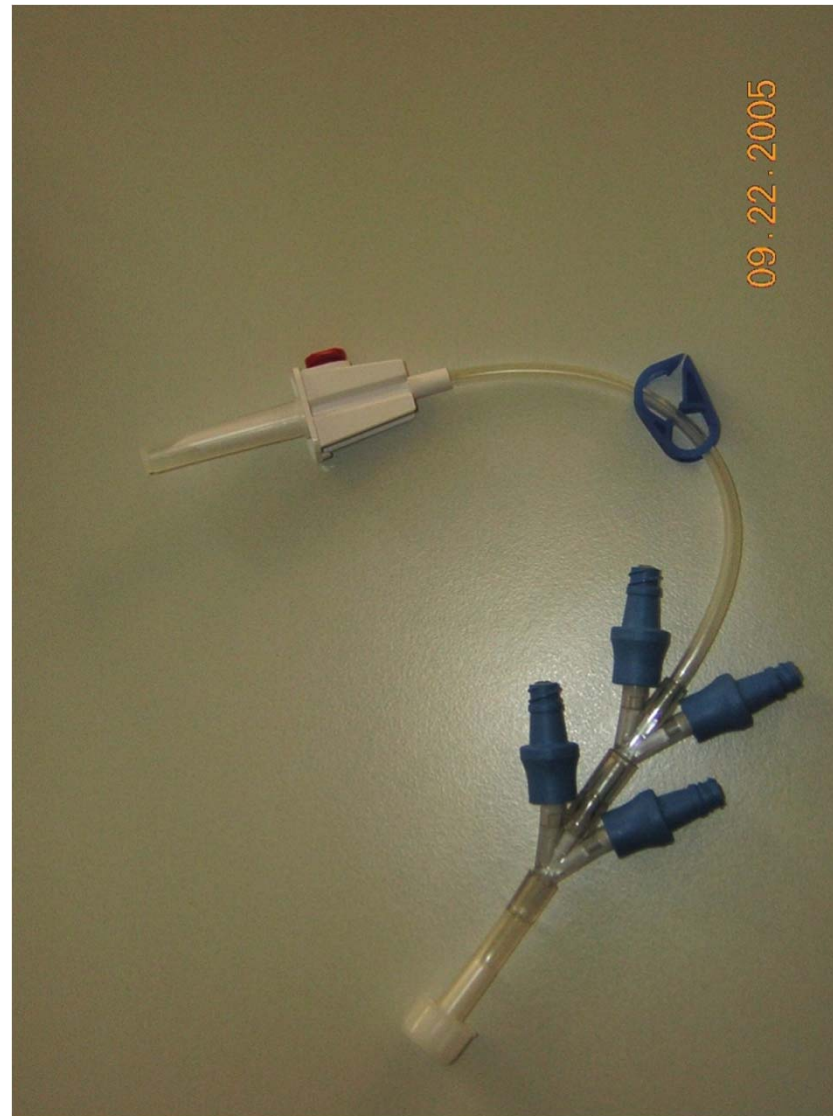
• 011-H1242



Deflussore per gravità dotato di sistema luer lock



Sistema adattatore per tutti i deflussori per pompa



Dscn1536.mov

- Studio policentrico nazionale prima e dopo introduzione/formazione all'uso di dispositivi presidi (2007-2008)

| SAMPLING | Center 3 | | | |
|---|-----------------------|-------|-------|-------|
| | Before | | After | |
| | day 1 | day 2 | day 3 | day 4 |
| | FLOOR before cleaning | 0,03 | nd | nd |
| FLOOR after cleaning | 0,23 | 0,07 | nd | nd |
| SURFACE INSIDE BOX Before cleaning | 0,03 | 2,78 | nd | nd |
| SURFACE INSIDE BOX after cleaning | 0,01 | 0,03 | nd | nd |
| HANDLE Before cleaning* | nd | 240 | nd | nd |
| HANDLE After cleaning* | nd | 150 | nd | nd |
| OUTSIDE WORK SURFACE Before cleaning | 1,53 | 0,07 | nd | nd |
| OUTSIDE WORK SURFACE After cleaning | nd | 0,09 | nd | nd |
| the values are reported in ng/cm ² | | | | |

| SAMPLING | Center 4 | | | |
|---|----------|-------|-------|-------|
| | Before | | After | |
| | day 1 | day 2 | day 3 | day 4 |
| FLOOR before cleaning | 0,15 | 3,06 | 0,03 | 0,13 |
| FLOOR after cleaning | 0,16 | 0,39 | 0,01 | nd |
| SURFACE INSIDE BOX Before cleaning | 4,2 | 3,74 | 0,11 | Int. |
| SURFACE INSIDE BOX after cleaning | 0,71 | | nd | Int. |
| HANDLE Before cleaning* | 76,1 | nd | nd | nd |
| HANDLE After cleaning* | no d. | no d. | nd | nd |
| OUTSIDE WORK SURFACE Before cleaning | 0,48 | nd | 0,015 | nd |
| OUTSIDE WORK SURFACE After cleaning | 0,02 | nd | nd | nd |
| the values are reported in ng/cm ² | | | | |

| | | | | |
|----------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | | |
| SAMPLES | Center 1 | | | |
| | Before | | After | |
| | | | | |
| | | | | |
| GLOVES | day 1 | day 2 | day 3 | day 4 |
| | ng | ng | ng | ng |
| | 616 | 3095 | nd | nd |
| | 883 | 70 l. | nd | nd |
| | BI 397,6 | BI n.d. | nd | nd |
| | 3625,7 | n.d. | nd | |
| | | | nd | |
| | | | | |

Center 3

| | ng/cm2 | ng/cm2 | ng/cm2 | ng/cm2 |
|-------------|--------|--------|--------|--------|
| BAGS | 1,55 | 0,44 | nd | nd |
| | 2,46 | 0,54 | nd | nd |
| | 1,93 | 0,29 | nd | nd |
| | 2,72 | 0,54 | nd | nd |
| | 2,55 | 0,67 | nd | nd |
| | | | nd | nd |
| | | | | nd |
| | | | | nd |
| | | | | |

CENTER 5

BAGS

| ng/cm ² | ng/cm ² | ng/cm ² | ng/cm ² |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 2,45 | 1,14 | nd | nd |
| 35,67 | 1,83 | nd | nd |
| 2,84 | 0,89 | nd | nd |
| 1,62 | 0,81 | nd | |
| 1,55 | 0,99 | nd | |
| 2,41 | 0,78 | | |
| 0,92 | | | |

| SAMPLING | Center 3 | | | |
|---|-----------------------|-------|-------|-------|
| | Before | | After | |
| | day 1 | day 2 | day 3 | day 4 |
| | FLOOR before cleaning | 0,03 | nd | nd |
| FLOOR after cleaning | 0,23 | 0,07 | nd | nd |
| SURFACE INSIDE BOX Before cleaning | 0,03 | 2,78 | nd | nd |
| SURFACE INSIDE BOX after cleaning | 0,01 | 0,03 | nd | nd |
| HANDLE Before cleaning* | nd | 240 | nd | nd |
| HANDLE After cleaning* | nd | 150 | nd | nd |
| OUTSIDE WORK SURFACE Before cleaning | 1,53 | 0,07 | nd | nd |
| OUTSIDE WORK SURFACE After cleaning | nd | 0,09 | nd | nd |
| the values are reported in ng/cm ² | | | | |

PAD

CFA ed il 5FU sono sempre ILR

Pt (ng)

| | generale | collo | polso | torace |
|----------------|-----------------|--------------|--------------|---------------|
| media | 12 | 11 | 17 | 6 |
| %ILR | 28 | 0 | 17 | 67 |
| Min | ILR | 1,3 | ILR | ILR |
| Max | 44 | 32 | 44 | 34 |
| mediana | 3 | 8 | 11 | ILR |

Determinazione di farmaci antitumorali in PAD

| CAMPIONE | 5-Fluorouracile | Platino |
|----------------------------|-----------------|-------------|
| Avambraccio dx sotto abiti | <100 ng ass | 35.2 ng ass |
| Avambraccio sx sotto abiti | <100 ng ass | <1.5 ng ass |
| Torace sotto abiti | <100 ng ass | <1.5 ng ass |

Determinazione di CF e 5 FU in urina

Sempre inferiori a limite quantizzazione

Determinazione di platino urinario

| CAMPIONE | Platino urinario µg/L | Peso Specifico |
|------------|--------------------------|----------------|
| Operatrice | < 0.01 | 1012 |
| Operatrice | < 0.01 | 1014 |
| Operatrice | < 0.01 | 1021 |
| Operatrice | 0.4 | 1020 |

Pietro Apostoli¹, Simona Catalani¹, Roberto Bergonzi¹, Carla Galloni², Martina Minguzzi³

Cancerogenicità dei farmaci antitumorali, classificazioni, protezione e prevenzione, utilizzo ed evidenze

¹ Dipartimento di Specialità Medico Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Sezione di Sanità Pubblica, Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, Università degli Studi di Brescia

² UMaCA U.O. Farmacia, Spedali Civili Brescia

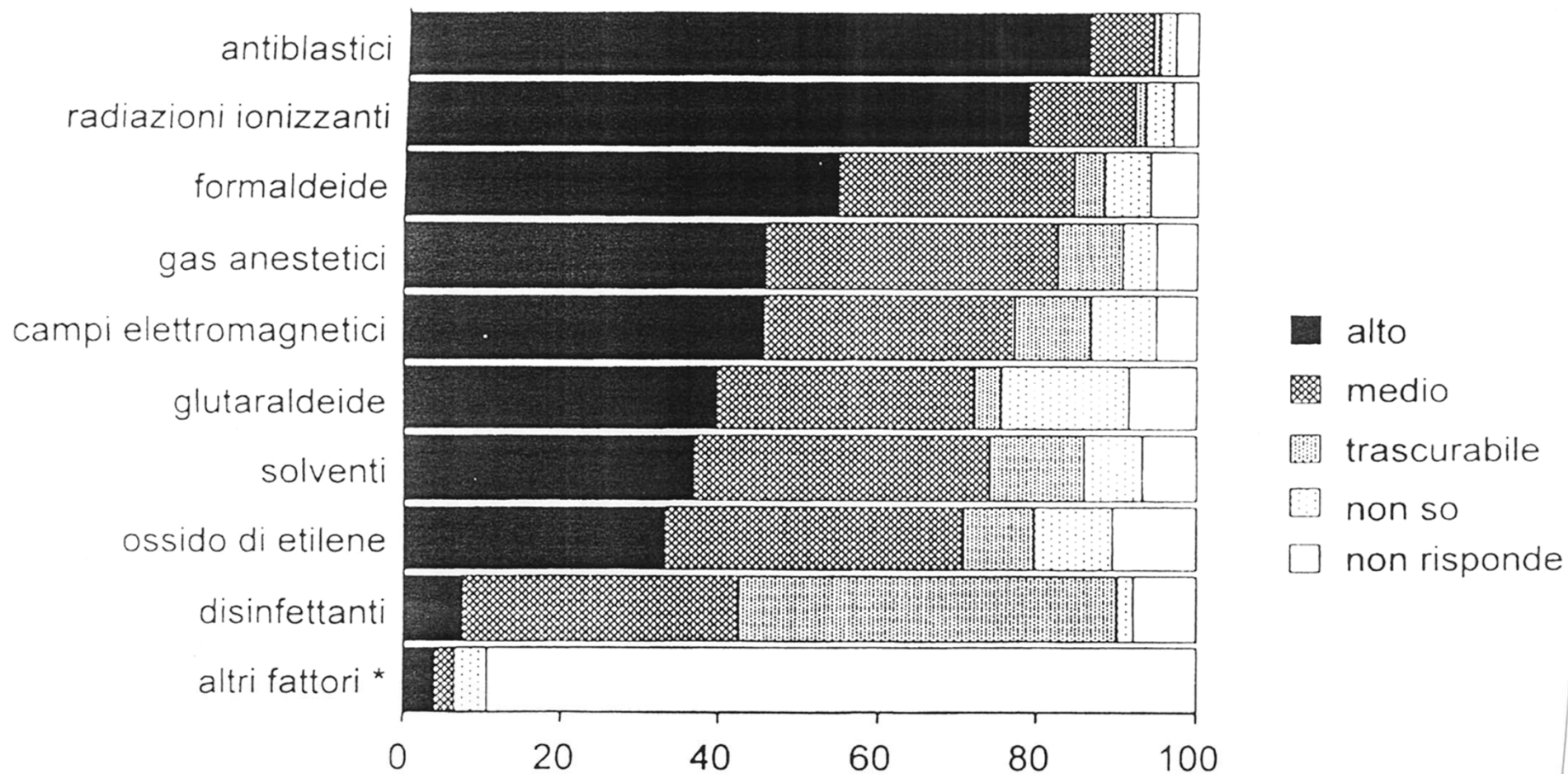
³ Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRST, Farmacia, Meldola (FC)

Other topics

occupational exposure and its monitoring
current operating conditions,
technical and operational progress
epidemiological evidence

Finally, we suggest that dispersion in the
general environment may be a possible
risk

Percezione del rischio in 1864 operatori ospedalieri



* agenti infettivi, liquidi biologici, antibiotici

Gas anestetici

Quali gas (ancora)
Quale esposizione (monitoraggio)
Quale prevenzione

EFFETTI MESSI IN RELAZIONE A GAS ANESTETICI

- Alterazioni performances
- Neuropsichici e neuroendocrini
- Epatatossicità, nefrotossicità
- Neoplasie
- Riproduzione gravidanza

Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis

Jean-François Boivin

Several methodological problems make the interpretation of epidemiological studies difficult, and we conclude along with other reviewers that the associations found may be due as much to biases from confounding variables and response rates as to really harmful effects of these gases.



WORLD HEALTH ORGANIZATION
INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans

**Volume 11:
Cadmium, Nickel, Some Epoxides,
Miscellaneous Industrial Chemicals
and General Considerations on Volatile Anaesthetics**

Summary of Data Reported and Evaluation

Per quanto riguarda possibili effetti cancerogeni, la IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro) ha classificato gli anestetici tra i composti ad ‘inadeguata evidenza di cancerogenicità’.



[<< Back to Waste Anesthetic Gases](#)

Anesthetic Gases: Guidelines for Workplace Exposures

These guidelines are not a new standard or regulation, and they create no new legal obligations. The guidelines are advisory in nature, informational in content, and are intended to assist employers in providing a safe and healthful workplace through effective prevention programs adapted to the needs of each place of employment. These guidelines are not intended to address issues to patient care.

The Occupational Safety and Health Act requires employers to comply with hazard-specific safety and health standards. In addition, employers must provide their employees with a workplace free from recognized hazards likely to cause death or serious physical harm under Section 5(a)(1), the General Duty Clause of the Act. Employers can be cited for violating the General Duty Clause if there is a recognized hazard and they do not take steps to prevent or abate the hazard. However, failure to implement these guidelines is not, in itself, a violation of the General Duty Clause. Citations can only be based on standards, regulations, and the General Duty Clause.

OSHA Directorate of Technical Support and Emergency Management

[formerly Directorate of Technical Support]

July 20, 1999

Revised May 18, 2000

| Anesthetic Gas | OSHA PEL (ppm) ¹ | NIOSH REL (ppm)² | ACGIH TLV-TWA (ppm)³ |
|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|
| Nitrous Oxide (N ₂ O) | None | 25 ⁴ | 50 |
| Isoflurane | None | Ceiling ⁵ | None |
| Halothane | None | Ceiling ⁵ | 50 |
| Desflurane | None | Ceiling ⁵ | None |
| Sevoflurane | None | Ceiling ⁵ | None |
| Enflurane | None | Ceiling ⁵ | 75 |
| Methoxyflurane | None | Ceiling ⁵ | None |

1. PEL: permissible exposure limit, (ppm) parts per million
2. REL: recommended exposure limit measured as a time weighted average (TWA) during the period of anesthetic administration, not to exceed one hour.
3. TLV - TWA: threshold limit value – time weighted average. This value refers to an 8-hour workday and a 40-hour work week.
4. Measured as a TWA over the period of anesthetic administration
5. Ceiling limit concentration of no greater than 2 ppm over a period not to exceed one hour.

Riferimenti normativi

- Circolare del Ministero della Sanità n. 5/1989
- D.M. 14/1/1997
- Linee Guida della Regione Lombardia (DGRL n. 6/47077 del 17/12/1999)
- Linee Guida ISPESL

Pietro Apostoli¹, Simona Catalani¹, Roberto Bergonzi¹, Carla Galloni², Martina Minguzzi³

Cancerogenicità dei farmaci antitumorali, classificazioni, protezione e prevenzione, utilizzo ed evidenze

¹ Dipartimento di Specialità Medico Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Sezione di Sanità Pubblica, Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, Università degli Studi di Brescia

² UMaCA U.O. Farmacia, Spedali Civili Brescia

³ Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRST, Farmacia, Meldola (FC)

ESPOSIZIONE AMBIENTALE

l'inquinamento da anestetici può dipendere:

1. Fattori strutturali- impiantistici

- forma e cubatura dei locali
- efficienza dell'impianto per il ricambio dell'aria

2. App. anestesilogiche e procedure di lavoro

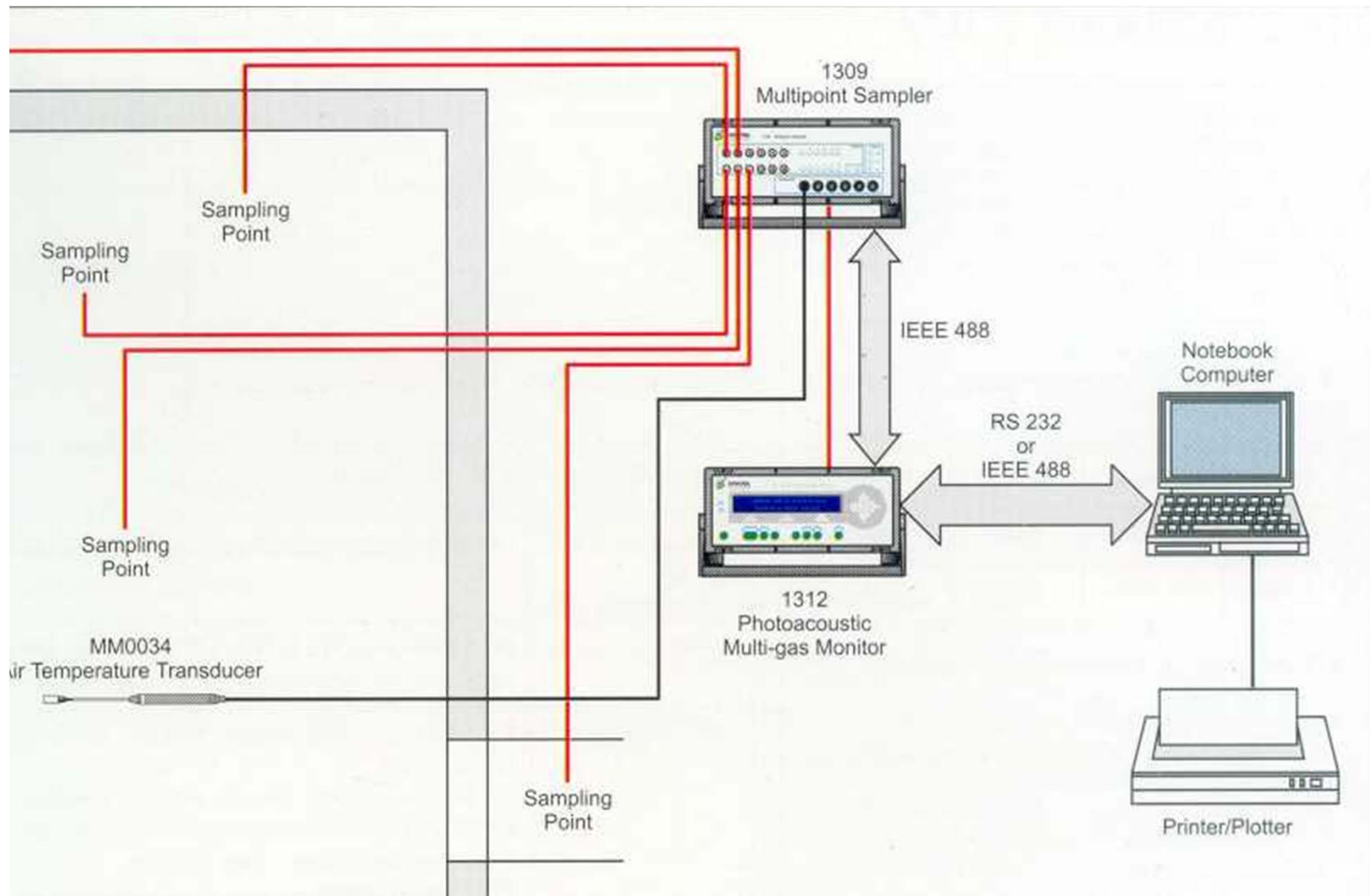
- apparecchiature impiegate
- loro corretto uso e adeguata manutenzione
- quantità e qualità degli anestetici

3. Fase di risveglio

- il paziente espira in ambiente parte dell'anestetico somministrato

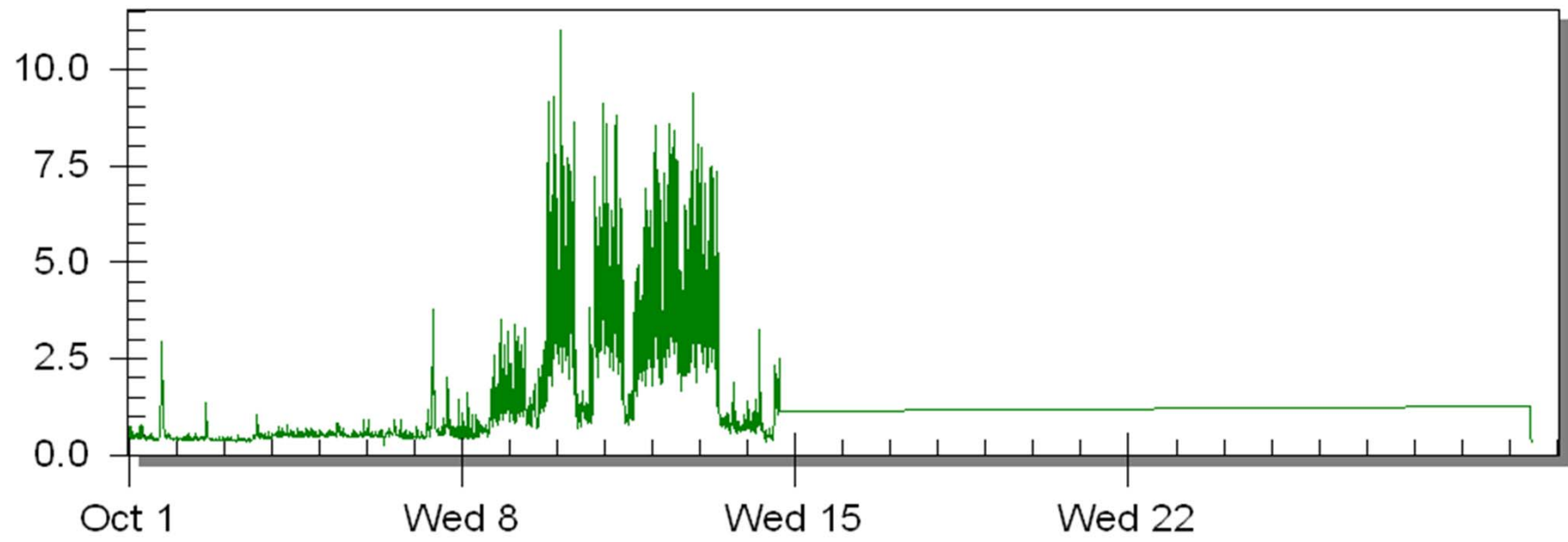
Misure preventive

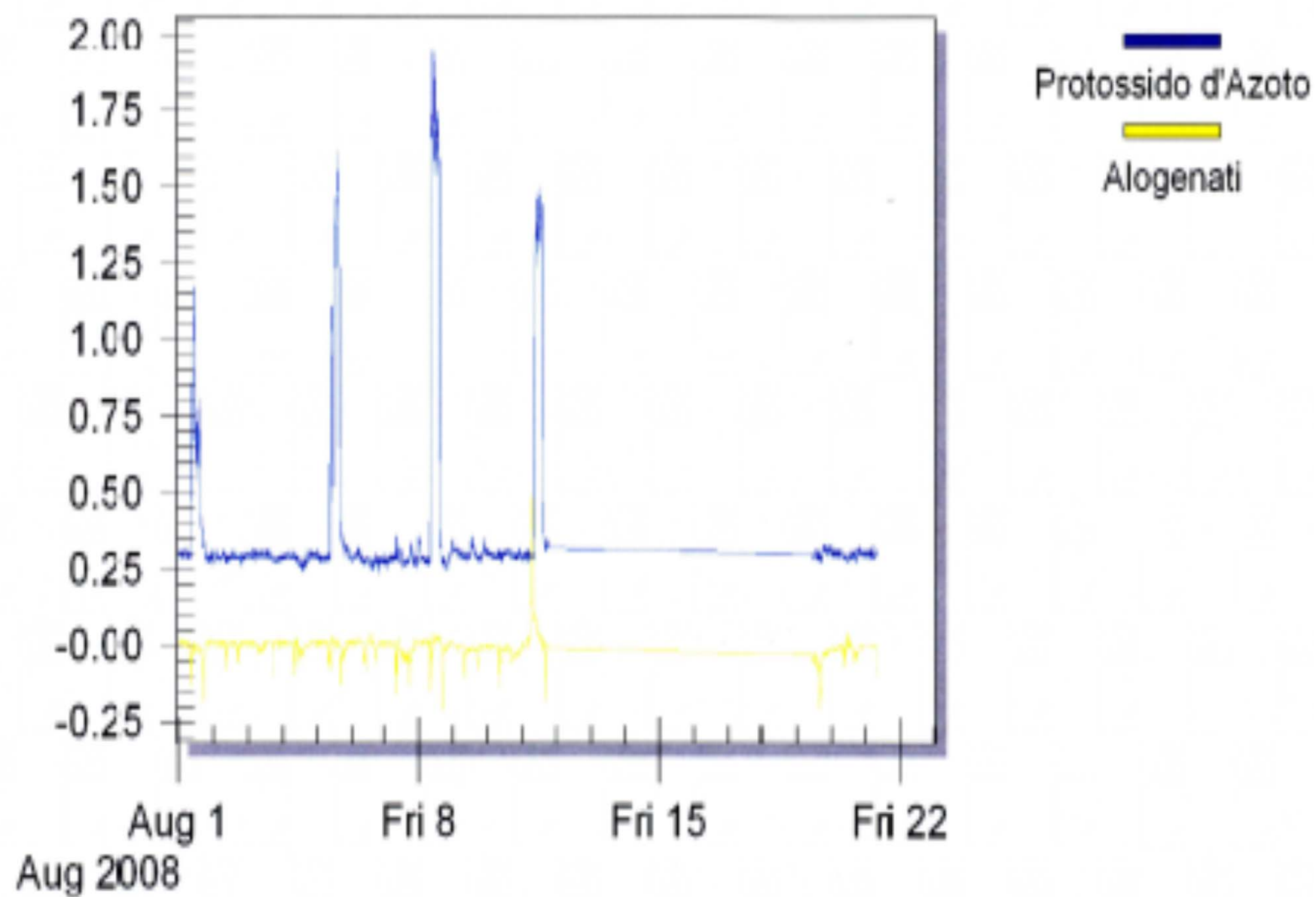
- Ambienti ricambi aria
- Caratteristiche manutenzione apparecchiature
- Formazione personale di sala
- Monitoraggio ambientale
- Monitoraggio biologico
- Sorveglianza sanitaria-epidemiologica



Sala Operatoria 7

Protossido d'Azoto ppm



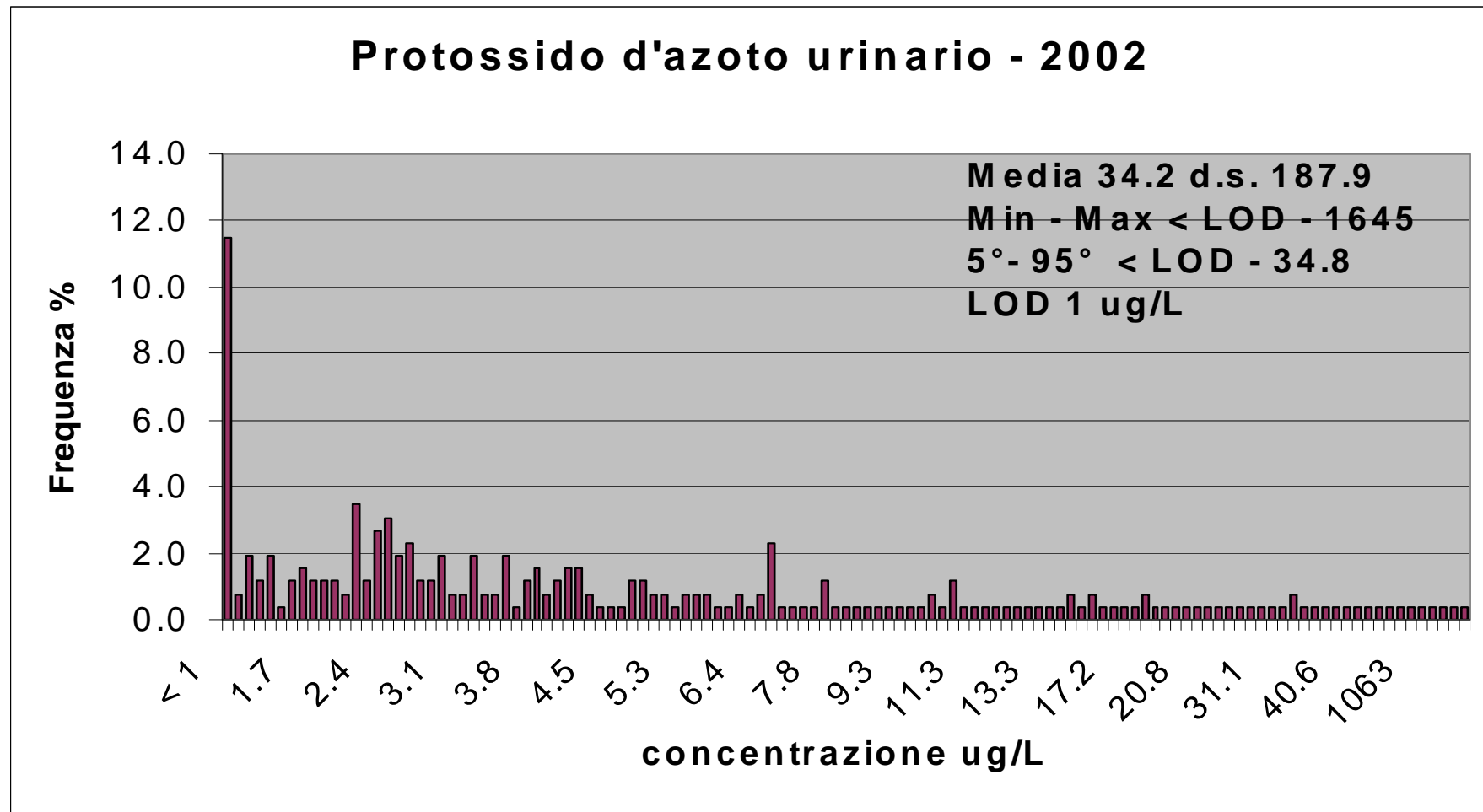


MONITORAGGIO BIOLOGICO dei gas anestetici

- ***Protossido d'azoto*** ⇒ sostanza tal quale nelle urine
- ***Isoflurano*** ⇒ sostanza tal quale nelle urine
- ***Sevoflurano*** ⇒ sostanza tal quale nelle urine
metabolita organico: HFIP
(esafluoroisopropanolo)
- ***Desflurano*** ⇒ sostanza tal quale nelle urine

Dosaggi di protossido d'azoto

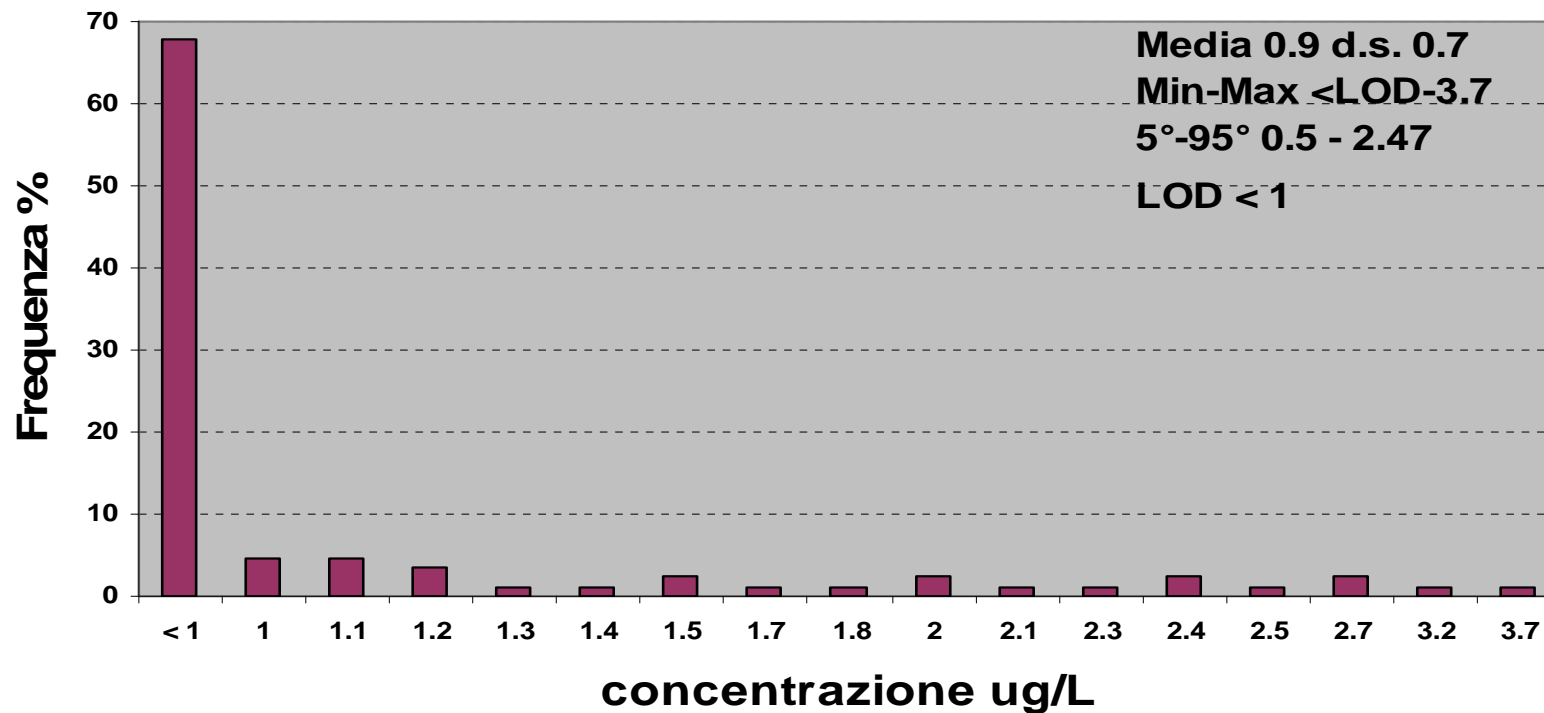
Lab. Toss. Occup Brescia



Dosaggi di protossido d'azoto

Lab. Toss. Occup Brescia

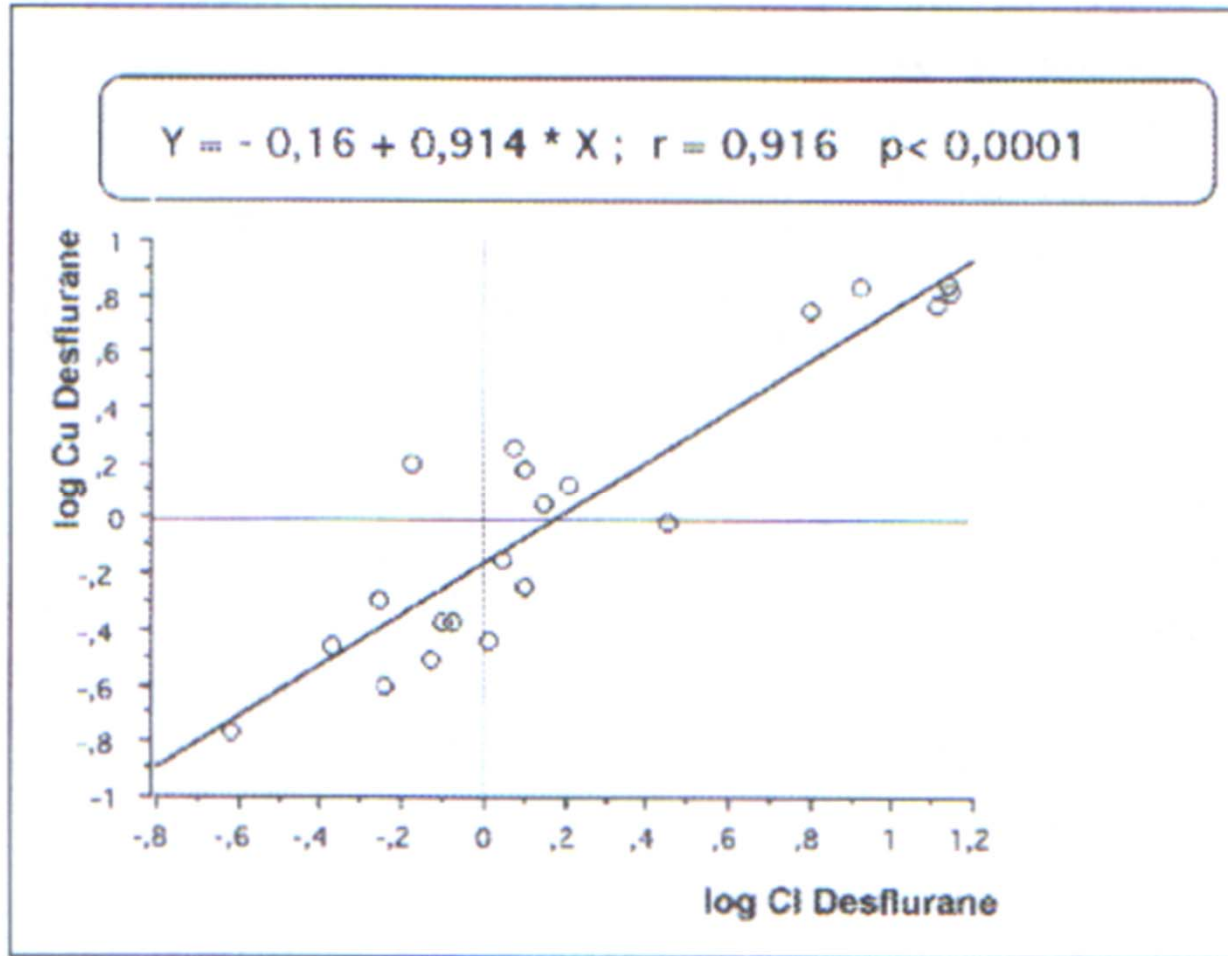
Protossido di azoto urinario - 2007



→ **Sevoflurano urinario** biomarcatore che riflette delle recenti esposizioni

→ **HFIP** tracciante dell'esposizione che riflette anche differenti condizioni che possono influire sul metabolismo in vivo del sevoflurano (fumo, consumo di alcol e polimorfismi genetici).

Correlazione tra concentrazione individuale di desflurano, misurata con campionatore a diffusione, ed escrezione urinaria dell'anestetico tal quale a fine turno in addetti di sala operatoria



Proposta di BEI

0,9 µg/l in urine di f.t.

(pari a 2 ppm ambientali)