



SISTEMA DI PREVENZIONE- PROTEZIONE NELLE STRUTTURE SANITARIE PER I FARMACI PERICOLOSI NON ONCOLOGICI

Preparazione e somministrazione in relazione alla vigente legislazione

SISTEMA DI PREVENZIONE- PROTEZIONE NELLE STRUTTURE SANITARIE PER I FARMACI PERICOLOSI NON ONCOLOGICI

Preparazione e somministrazione in relazione alla vigente legislazione



Copyright © 2020 by EDRA S.p.A.

EDRA S.p.A.

Via G. Spadolini 7

20141 Milano, Italia

Tel. 02 88184.1

Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Chief Business & Content Officer: **Ludovico Baldessin**

Responsabile Editoriale: **Susanna Garofalo**

Pubblicazione realizzata con il contributo incondizionato di Becton Dickinson Italia S.p.A.

Edizione riservata a Professionisti Sanitari Specializzati

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo “stato dell’arte”, come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l’avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d’impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l’Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall’evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l’impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l’attualità e l’esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare nel mese di aprile 2021 presso Jona s.r.l. - Paderno Dugnano (MI)

AUTORI

ROBERTO LOMBARDI

*Dipartimento Innovazione Tecnologica per la sicurezza degli impianti,
prodotti e insediamenti antropici – Settore Ricerca e Certificazione INAIL*

PAOLA CASTELLANO

*Dipartimento Medicina, Epidemiologia e Igiene del Lavoro e Ambientale –
Settore Ricerca e Certificazione INAIL*

SOMMARIO

PREMESSA	3
1. FARMACI PERICOLOSI	4
2. MISURE DI SICUREZZA DI TIPO COLLETTIVO E INDIVIDUALE (DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE, DPI): ATTUAZIONE E REALIZZAZIONE NEGLI AMBIENTI DELLA STRUTTURA SANITARIA	7
2.1 Ambienti destinati alla preparazione di farmaci pericolosi	7
2.2 Interventi di prevenzione-protezione di tipo collettivo	7
2.2.1 Apparecchiature per la preparazione	7
2.2.1.1 <i>Strutture sanitarie che preparano prevalentemente farmaci non classificati e non classificabili cancerogeni e/o mutageni</i>	7
2.2.1.2 <i>Strutture sanitarie che preparano prevalentemente farmaci classificati o classificabili cancerogeni e/o mutageni</i>	7
2.3 Ambienti di somministrazione	8
2.4 Procedura di somministrazione	8
2.5 Misure di sicurezza innovative	8
2.5.1 Impiego di sistemi chiusi (Closed System Transfer Device, CSTD).....	8
2.5.2 Sistemi robotici	8
2.6 Dispositivi di protezione individuale (DPI)	9
2.6.1 Guanti.....	9
2.6.2 Indumenti di protezione	9
2.6.3 Dispositivi di protezione delle vie respiratorie.....	10
2.6.4 Dispositivi di protezione del volto da schizzi di liquidi e/o altro materiale simile	10
2.6.5 Spandimento accidentale.....	10

PREMESSA

L'attento esame della vigente legislazione nazionale, i.e. D.Lgs. 81/2008 e s.m.i., recepimento delle Direttive dell'Unione Europea in materia di igiene e sicurezza in ambiente di lavoro, indica che, per quanto concerne le attività di preparazione e somministrazione, i farmaci pericolosi non oncologici devono essere considerati quali fattori di esposizione ad agenti chimici in grado di indurre un danno alla salute per il personale sanitario addetto in relazione ai disposti del Titolo IX "Sostanze pericolose" del sopra menzionato atto legislativo.

Il Titolo IX, infatti, definisce agenti chimici pericolosi (Art. 222, Comma 1, lettera b), punto 1) le sostanze e le miscele che soddisfano i criteri di classificazione come pericolosi in una delle classi di pericolo fisico o per la salute di cui al Regolamento CLP¹ (Classification, Labelling and Packaging), ma anche gli agenti che pur non essendo classificabili come pericolosi ai sensi del CLP, comportano un rischio per la sicurezza e la salute dei lavoratori a causa di loro proprietà chimico-fisiche 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, inclusi nell'Allegato XXXVIII del D.Lgs. 81/08 e s.m.i. (Art. 222, Comma 1, lettera b), punto 3).

Al riguardo, si fa presente che per le sostanze e miscele pericolose alle quali non si applica il Regolamento CLP¹ (ad es., interferenti endocrini, antiblastici, polimeri), ma che rispondono ai criteri di classificazione come cancerogeni

o mutageni di categoria IA e IB secondo quanto stabilito dall'Allegato I del Regolamento CLP, si applicano i disposti di cui al Capo II "Protezione da agenti cancerogeni e mutageni" del Titolo IX "Sostanze pericolose" del D.Lgs. n. 81/2008 e s.m.i. L'interesse suscitato dalla tematica dei farmaci antiblastici, che rientrano nella categoria dei farmaci "ad alto rischio o ad alto livello di attenzione" a causa della potenziale tossicità e teratogenicità, nonché per i possibili effetti mutageni-cancerogeni ad alcuni attribuibili, ha stimolato anche in ambito nazionale, nel corso degli anni, la pubblicazione di decreti ministeriali e di diversi documenti di indirizzo tecnico applicativo dei disposti normativi.²⁻⁸ Essi hanno posto in evidenza le misure di prevenzione e di protezione che il datore di lavoro deve attuare, per i lavoratori coinvolti nella manipolazione dei farmaci antiblastici, in relazione ai mutamenti organizzativi e produttivi che hanno rilevanza ai fini della salute e sicurezza del lavoro, o in relazione al grado di evoluzione della tecnica della prevenzione e della protezione, ai sensi del Titolo I, Capo III, art. 18, comma 1, lettera z. Si consideri inoltre che gli obblighi di cui al Titolo I, Capo III, Art. 18, comma 1, lettera l del D.Lgs. 81/08 e s.m.i. di informazione, formazione e addestramento (di cui al Titolo I, Capo 3 sezione 4, Artt. 36 e 37 del D.Lgs. 81/08 e s.m.i.) e della sorveglianza sanitaria dei lavoratori, risultano fondamentali al raggiungimento dell'obiettivo di mantenere l'esposizione professionale a chemioterapici entro i livelli più bassi possibili in accordo al principio "ALARA" (*as low as reasonably achievable*).

¹ Regolamento (CE) n. 1272/2008 del 16 dicembre 2008 (Classification, Labelling and Packaging, CLP).

² Decreto del Ministero della Sanità del 18 febbraio 1999 "Modificazioni del regime di fornitura dei medicinali antiblastici iniettabili" (G.U. Serie Generale n. 47 del 26 febbraio 1999) (Allegato I "Farmaci iniettabili antiblastici: motivazioni per la limitazione all'uso ospedaliero").

³ Provvedimento del 5 agosto 1999, della Conferenza Permanente per i Rapporti tra Stato e Regioni (G.U. n. 236 del 7 ottobre 1999) "Documento di linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario" (repertorio atti n. 736).

⁴ Documento, pubblicato nel maggio 2010, dall'ISPESL "Le Indicazioni per la tutela dell'Operatore Sanitario per il rischio di esposizione ad antiblastici".

⁵ "Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici", del Ministero della Salute (n. 14, ottobre 2012).

⁶ Documento tecnico della Commissione Consultiva Permanente per la salute e sicurezza sul lavoro (approvato nella seduta del 28 novembre 2012) "Criteri e strumenti per la valutazione e 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 modifiche all'Allegato II del Regolamento CE 1907/2006 e concernente le disposizioni sulle schede di dati di sicurezza)" a cui viene fatto riferimento (come link esterno) al Titolo IX del D.Lgs. 81/08 e s.m.i. (http://sitiarcheologici.lavoro.gov.it/SicurezzaLavoro/Documents/Documento_agenti_chimici_09012013.pdf).

⁷ 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).

⁸ 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" (OIC Group Scientific Press, aprile 2017).

1. FARMACI PERICOLOSI

Alcuni farmaci non oncologici possiedono proprietà tossiche simili a quelle dei farmaci antineoplastici. Documenti del National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) e dell'Occupational Safety and Health Agency (OSHA), nonché numerosi studi internazionali, indicano che, oltre a svariati farmaci antineoplastici, anche alcuni agenti antivirali (ad es., ganciclovir), farmaci biotecnologici e antibiotici (ad es., cloramfenicolo) sono in grado di interferire con il ciclo cellulare o con la sintesi del DNA. Per alcuni altri farmaci, gli effetti tossici sulla riproduzione rappresentano la principale caratteristica di pericolosità occupazionale.

Farmaci pericolosi non oncologici sono comunemente impiegati per diverse indicazioni cliniche, dalle malattie reumatiche alla prevenzione del rigetto di trapianto.

La definizione di “farmaci pericolosi”, data dal NIOSH, è basata su quella sviluppata nel 1990 dall'American Society of Hospital Pharmacists (ASHP), attualmente conosciuta come American Society of Health-System Pharmacists.

L'ASHP definisce nel 1990, nella revisione del “Technical Assistance Bulletin on Handling Hazardous Drugs” (ASHP 1990), i criteri che riflettono la gerarchia della potenziale tossicità, per identificare i farmaci potenzialmente pericolosi, al fine di consentirne una manipolazione (dalla preparazione, alla somministrazione, fino allo smaltimento) in accordo a un programma ben definito a garanzia della tutela della salute degli operatori professionalmente esposti.

In accordo con la definizione formulata dall'ASHP, il NIOSH definisce un farmaco pericoloso se possiede una o più delle seguenti caratteristiche:

- *cancerogenicità*, ossia capacità di causare o promuovere lo sviluppo di un cancro;
- *teratogenicità*, ossia capacità di causare malformazioni fetali congenite;
- *tossicità sul sistema riproduttivo*, ossia capacità di compromettere la fertilità (provocando aborto, morte fetale, infertilità);

- *genotossicità*, ossia capacità di danneggiare il DNA, determinandone mutazioni;
- *tossicità d'organo*, ossia capacità di causare effetti tossici importanti a carico di organi, a basse dosi;
- *struttura chimica e profilo tossicologico simili* a quelli di un farmaco riconosciuto pericoloso secondo i precedenti criteri.

Tra le varie fonti citate dal NIOSH nelle procedure per individuare la tossicità dei farmaci pericolosi viene considerata anche la classificazione data dalla International Agency for Research on Cancer (IARC), che suddivide i cancerogeni in diversi gruppi in relazione alla cancerogenicità.⁹

Con il documento del 2004 “*NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings*”, la definizione di farmaci pericolosi viene ampliata con l'inclusione di altre caratteristiche legate a ulteriori disordini dello sviluppo e alla tossicità riproduttiva. Le liste di farmaci da considerare pericolosi sono state successivamente aggiornate nei documenti del NIOSH del 2010, 2014, 2016 e, recentemente, nel documento del 2020 (*NIOSH List of Hazardous drugs in Healthcare Settings, 2020*), di seguito citato come “*List*”, che, pur non avendo un carattere di obbligatorietà per i datori di lavoro, rappresenta una linea guida per garantire la sicurezza dei luoghi di lavoro nei quali vengono manipolati farmaci considerati pericolosi, secondo i criteri di definizione del NIOSH.

Il NIOSH ha formalizzato la metodologia seguita per la modifica dell'elenco, riportato nella lista del 2020, di farmaci pericolosi, nell'ambito del documento “*Procedures for Developing the NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings (Procedures)*” (NIOSH 2020).

Risulta opportuno evidenziare la distinzione concettuale tra i termini “antineoplastico” e “citotossico”: nel primo è compreso qualsiasi agente impiegato nella cura del cancro (ad es. citotossici, ormoni, immunomodulanti, biotecnologici ecc.) e nel secondo qualsiasi agente in grado di interrompere la crescita e la funzione cellulare sia delle cellule sane sia delle cellule malate.

⁹ Gruppo 1: “Cancerogeni per l'uomo”: categoria riservata alle sostanze con sufficiente evidenza di cancerogenicità per l'uomo.

Gruppo 2, diviso in due sottogruppi:

2A: “Probabili cancerogeni per l'uomo”: categoria riservata alle sostanze con limitata evidenza di cancerogenicità per l'uomo e sufficiente evidenza per gli animali. In via eccezionale anche sostanze per le quali sussiste o solo limitata evidenza per l'uomo o solo sufficiente evidenza per gli animali purché supportata da altri dati di rilievo.

2B: “Sospetti cancerogeni per l'uomo”: usato per le sostanze con limitata evidenza per l'uomo in assenza di sufficiente evidenza per gli animali o per quelle con sufficiente evidenza per gli animali e inadeguata evidenza o mancanza di dati per l'uomo. In alcuni casi possono essere inserite in questo gruppo anche le sostanze con solo limitata evidenza per gli animali purché questa sia saldamente supportata da altri dati rilevanti.

Gruppo 3: “Sostanze non classificabili per la cancerogenicità per l'uomo”: in questo gruppo sono inserite le sostanze che non rientrano in alcuna delle altre categorie.

Gruppo 4: “Non cancerogeni per l'uomo”: sostanze con evidenza di non cancerogenicità sia per l'uomo che per gli animali. In alcuni casi, possono essere inserite in questa categoria le sostanze con inadeguata evidenza o assenza di dati per l'uomo ma con provata mancanza di cancerogenicità per gli animali, saldamente supportata da altri dati di rilievo.

L'approccio del documento NIOSH "*List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016*" prende in considerazione tre tipologie di farmaci suddivise nei seguenti gruppi:

- Gruppo 1: farmaci antiblastici (alcuni dei quali mostrano anche un rischio riproduttivo per la popolazione suscettibile).
- Gruppo 2: farmaci non antiblastici che rientrano in uno o più criteri definiti dal NIOSH per i farmaci pericolosi (alcuni dei quali mostrano anche un rischio riproduttivo per la popolazione suscettibile).
- Gruppo 3: farmaci che rappresentano un rischio per la salute riproduttiva in uomini e donne nel concepire e in donne in gravidanza o in allattamento, ma che non comportano alcun rischio per il resto della popolazione.

Nelle Tabelle 1, 2 e 3 del suddetto documento, vengono riportate le liste di farmaci classificati pericolosi in accordo a uno o più criteri stabiliti dal NIOSH per i sopra citati Gruppi 1, 2 e 3, per alcuni dei quali viene indicata anche la classificazione assegnata dalla IARC.

Nel documento del NIOSH elaborato nel 2020 (*List of Hazardous drugs in Healthcare Settings, 2020*), viene modificata la categorizzazione dei farmaci che ora sono divisi in:

- farmaci che soddisfano la definizione NIOSH di farmaco pericoloso e contengono nel foglietto illustrativo istruzioni per la manipolazione sicura (*Manufacturer's Special Handling Information*, MSHI); e/o sono classificati dal National Toxicology Program (NTP) come "noti per essere cancerogeni per l'uomo" o classificati dalla IARC come "cancerogeni" o "probabilmente cancerogeni";
- farmaci che soddisfano una o più delle definizioni NIOSH di farmaco pericoloso ma non contengono nel foglietto illustrativo istruzioni per la manipolazione sicura (MSHI) o non sono classificati da NTP come "noti per essere cancerogeni per l'uomo" o classificati dalla IARC come "cancerogeni" o "probabilmente cancerogeni".

e inoltre, nelle tabelle riportanti gli elenchi dei farmaci pericolosi, sono stati aggiunti 16 farmaci e rimossi cinque rispetto alla lista del precedente documento. L'aggiornamento della lista del 2020 ha preso in considerazione farmaci approvati o che hanno ricevuto nuovi avvisi di sicurezza dalla Food and Drug Administration (FDA) nel periodo tra gennaio 2014 e dicembre 2015.

Il concetto di farmaco pericoloso fornito dal NIOSH, tuttavia, non è intuitivamente trasferibile alle caratteristiche di tossicità associate ad alcuni farmaci di nuova generazione, come i biotecnologici. 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, perciò gli effetti derivanti da un'eventuale esposizione prolungata non sono pienamente prevedibili. Ciò nonostante, in assenza di dati scientifici certi che consentano una valutazione completa del rischio, la vigente legislazione

nazionale (i.e. D.Lgs. 81/2008 e s.m.i.) impone l'adozione del principio di precauzione da parte del datore di lavoro, in virtù della priorità che si attribuisce alla salute del lavoratore. Pertanto, anche in considerazione dell'uso crescente, l'esposizione professionale ai farmaci biologici andrebbe comunque evitata, pur in assenza di prove scientifiche che ne attestino l'esatta tipologia di danno alla salute.

In ogni caso, nella valutazione del rischio occupazionale, l'informazione qualitativa relativa alla tossicità intrinseca del farmaco deve essere integrata dall'identificazione del rischio di esposizione, ossia dalla stima quantitativa dell'esposizione correlata alla specifica attività che si effettua nei diversi ambienti sanitari e alle modalità di esecuzione dell'operatore.

Allo scopo, quindi, di caratterizzare gli scenari di esposizione devono essere presi in considerazione:

- il tipo di formulazione e la conseguente modalità di manipolazione (comprese/capsule, soluzione orale, soluzione iniettabile ecc.);
- la modalità di somministrazione;
- la potenziale via di assorbimento;
- la frequenza di esposizione (direttamente correlata all'entità di impiego);
- le misure di sicurezza già in atto e quelle da realizzare.

Il D.Lgs. 81/2008 e s.m.i. impone l'esecuzione della valutazione del rischio e la realizzazione di tutte le misure di sicurezza. Di conseguenza, nell'ambito della manipolazione di farmaci pericolosi, il suddetto procedimento richiede un'attenta considerazione per quanto concerne le proprietà e le caratteristiche intrinseche e funzionali di tali farmaci, le procedure di somministrazione, la gestione della terapia, nonché la verifica delle modalità di esposizione.

La European Biosafety Network (EBN) nel 2019 ha evidenziato come la gestione in sicurezza della manipolazione dei farmaci pericolosi non sia ancora realmente conseguita nelle strutture sanitarie dell'Unione Europea e che, pertanto, si identificano per il personale condizioni di rischio di esposizione a tali farmaci in molti ambienti sanitari-ospedalieri, rendendo impellente la necessità di completare l'attuazione di tutte le misure di prevenzione-protezione in relazione all'attuale offerta tecnologica e alle odierne acquisizioni della comunità scientifica. Per quanto riguarda, infine, la legislazione comunitaria di settore, si evidenzia quale atto di notevole interesse la *Direttiva 2019/983 UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 giugno 2019* (G.U. dell'Unione Europea del 20 giugno 2019) che modifica la *Direttiva 2004/37/CE* sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro (*recepita nell'ordinamento nazionale italiano, insieme alla Direttiva 2019/130 UE, con decreto Ministero del Lavoro e Ministero della Salute dell'11 febbraio 2021*).

Tale Direttiva sottolinea in particolare le seguenti considerazioni "...omissis... *I farmaci pericolosi, compresi i farmaci citotossici principalmente impiegati per la terapia del can-*

cro, potrebbero avere proprietà genotossiche, cancerogene o mutagene. È dunque importante proteggere i lavoratori esposti a tali farmaci attraverso attività lavorative che comportano: la preparazione, la somministrazione o lo smaltimento di farmaci pericolosi, compresi i farmaci citotossici; servizi di pulizia, trasporto, lavanderia o smaltimento di farmaci pericolosi o materiali contaminati da tali farmaci; oppure l'assistenza a pazienti trattati con farmaci pericolosi. I farmaci pericolosi, inclusi quelli citotossici, sono soggetti a misure dell'Unione che prevedono requisiti minimi per la protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori, in particolare quelli previsti nella direttiva 98/24/CE del Consiglio. I farmaci pericolosi contenenti sostanze che sono anche cancerogene o mutagene sono oggetto della direttiva 2004/37/CE. La Commissione dovrebbe valutare quale sia lo

strumento più idoneo a garantire la sicurezza sul lavoro dei lavoratori esposti ai farmaci pericolosi, compresi i farmaci citotossici ... omissis”.

Al riguardo, nell'ambito di tale Direttiva la Commissione aveva previsto (aggiungendo un nuovo comma all'art. 18 bis della Direttiva 2004/37/CE), tenendo conto degli ultimi sviluppi delle conoscenze scientifiche e dopo un'adeguata consultazione con le parti interessate, in particolare gli operatori sanitari, di valutare (entro il 30 giugno 2020) “... omissis ...la possibilità di modificare la presente direttiva per includervi i farmaci pericolosi, tra cui i farmaci citotossici, o se proporre uno strumento più adeguato per garantire la sicurezza sul lavoro dei lavoratori dall'esposizione a tali farmaci. Su tale base la Commissione presenta, se del caso e previa consultazione delle parti sociali, una proposta legislativa”.

2. MISURE DI SICUREZZA DI TIPO COLLETTIVO E INDIVIDUALE (DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE, DPI): ATTUAZIONE E REALIZZAZIONE NEGLI AMBIENTI DELLA STRUTTURA SANITARIA

Da quanto illustrato nel precedente paragrafo, ne deriva che, per attuare i disposti normativi vigenti e realizzare tutte le misure di sicurezza, è doveroso considerare con attenzione quanto riportato nell'art. 15 "Misure generali di tutela", comma 1, lettera c) del D.Lgs. 81/2008 e s.m.i., che prevede "l'eliminazione dei rischi in relazione alle conoscenze acquisite in base al progresso tecnico e, ove ciò non sia possibile, la loro riduzione al minimo"; nonché quanto evidenziato al comma 1, lettera z) dell'art. 18 del medesimo atto legislativo, in cui tra gli obblighi del datore di lavoro e del dirigente si indica che debba essere il datore di lavoro ad "aggiornare le misure di prevenzione... omissis... in relazione al grado di evoluzione della tecnica della prevenzione e protezione".

2.1 Ambienti destinati alla preparazione di farmaci pericolosi

Si ritiene preferibile destinare ambienti dedicati alla preparazione di farmaci pericolosi e se conseguibile nella struttura centralizzare tale preparazione come nel caso dei farmaci antiblastici.

Essi dovrebbero essere ubicati preferibilmente nella Farmacia Ospedaliera e in ogni caso sotto il coordinamento e la responsabilità del Farmacista Ospedaliero.

Nel caso sia possibile disporre di un locale di preparazione, esso deve essere in depressione con una differenza di pressione rispetto alle zone circostanti di classe inferiore, vedasi ad esempio quanto stabilito negli "Standard SIFO - Galenica Oncologica". In questi locali è opportuno realizzare almeno sei ricambi d'aria/ora, efficaci (calcolati con la formula del *recovery time*) al fine di evitare la formazione di concentrazione in aria dei suddetti farmaci.

2.2 Interventi di prevenzione-protezione di tipo collettivo

2.2.1 Apparecchiature per la preparazione

2.2.1.1 Strutture sanitarie che preparano prevalentemente farmaci non classificati e non classificabili cancerogeni e/o mutageni

- *Cappa*

La preparazione deve essere eseguita sotto cappa per agenti chimici, realizzata e installata in conformità alla norma tecnica EN 14175.

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.

Nell'ambito delle strutture sanitarie è solitamente difficile, per motivi organizzativi, effettuare ogni manutenzione e verifica periodica della cappa a breve distanza di tempo 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 dovrebbe essere eseguita con cadenza di almeno 4-5 mesi.

2.2.1.2 Strutture sanitarie che preparano prevalentemente farmaci classificati o classificabili cancerogeni e/o mutageni

- *Cappa*

Nelle strutture sanitarie negli ambienti nei quali sia necessario preparare anche farmaci classificati o classificabili cancerogeni e/o mutageni (come tra l'altro negli ambienti di laboratorio nei quali si manipolano ad es. formaldeide e/o altri composti cancerogeni o fibre di amianto) le operazioni di manutenzione periodica sia ordinaria sia straordinaria, in particolare per quanto concerne la sostituzione dei gruppi filtranti, determinano la contaminazione degli ambienti, delle superfici in essi comprese, di materiali di varia tipologia, dispositivi, strumenti, apparecchiature.

Si consideri inoltre che frequentemente in un'ottica di contenimento dei costi tali operazioni vengono affidate a società o a servizi di cosiddetto *global service* e pertanto potrebbero essere prive di specifica competenza tecnica per la gestione di tali apparecchiature provocando una più marcata contaminazione.

Al riguardo, nel merito di quanto sopra sottolineato per i citati artt. 15 e 18 del menzionato D.Lgs. 81/2008 e s.m.i., si sottolinea che è possibile impiegare cappe dotate di specifici sistemi di pre-trattamento dei gruppi filtranti in grado di evitare la suddetta contaminazione. Queste apparecchiature, dotate di certificazione EN 14175-3 in corso di validità per il contenimento, consentono che prima della rimozione dei gruppi filtranti gli stessi siano trattati con tecnologia di incapsulamento mediante la quale vengono impregnati con un'idonea soluzione in grado di intrappolare polveri e altre sostanze presenti sui filtri, impedendone la dispersione nell'ambiente. In tal modo l'intero ciclo di produzione del farmaco sotto cappa, dall'inizio alla fine, risulta adeguatamente gestito e presidiato, a tutela sia degli operatori di laboratorio che dei tecnici addetti alla manutenzione.¹⁰

¹⁰ Lombardi R. Risk management: technological innovation for laboratories handling substances and samples containing asbestos or carcinogens-mutagens. Biomed J Sci & Tech Res 2019.17.003069.

- *Isolatore*

Attualmente si possono anche impiegare per la preparazione in sicurezza dei farmaci pericolosi apparecchiature denominate isolatori, in particolare nel caso di ambienti ove non è realizzabile un adeguato numero di ricambi d'aria (≥ 6 /ora). Gli isolatori sono attualmente meno ingombranti e più ergonomici del tipo usato nell'industria, caratterizzati da specifici requisiti di tutela per l'operatore. È necessario verificare che per tali apparecchiature sia stata emessa una certificazione di conformità alla norma tecnica ISO EN 14644-7:2004, "Clean rooms 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 terzo indipendente (ad es. organismo di certificazione, struttura universitaria, organismo della P.A.) 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.

2.3 Ambienti di somministrazione

Negli ambienti adibiti solo a somministrazione, qualora se ne determini la necessità per intensa attività terapeutica e/o per impossibilità a evitare la formazione di concentrazione in aria dei farmaci pericolosi, è opportuno realizzare almeno 6 ricambi d'aria/ora, efficaci (calcolati con la formula del *recovery time*).

2.4 Procedura di somministrazione

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.

Nel caso di somministrazione del farmaco con pompa elastomerica, in relazione alle rilevanti indicazioni del Legislatore, inerenti sempre le indicazioni degli artt. 15 e 18 ex D.Lgs. 81/2008, precedentemente citati, la stessa deve essere costituita: da un sistema "needleless" nella linea di carico per evitare la dispersione del farmaco nell'ambiente e rendere il sistema pompa e linea infusionale un circuito chiuso; da una valvola di non ritorno (unidirezionale) per un agevole riempimento dell'elastomero evitando che la soluzione, spinta dalla forza elastica dell'elastomero, fuoriesca al momento della disconnessione della siringa e di un tappo con filtro idrofobo

nella parte terminale della linea infusionale, che permetta di effettuare il priming in sicurezza.

Devono essere disponibili contenitori all'interno dei quali inserire i materiali contaminati, adatti a 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.

2.5 Misure di sicurezza innovative

2.5.1 Impiego di sistemi chiusi (Closed System Transfer Device, 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". A tale riguardo il NIOSH ha proposto un protocollo per determinare l'efficienza dei sistemi chiusi per il contenimento dei vapori.

Nella struttura sanitaria la scelta del sistema CSTD si deve quindi effettuare esaminando gli studi disponibili al fine di constatare che il sistema si possa definire realmente un "sistema chiuso" per quanto indicato dal NIOSH, nonché osservare attentamente l'intero sistema, comprensivo dei componenti che lo costituiscono e che si utilizzano per la preparazione e somministrazione del farmaco, per verificare che complessivamente lo stesso sistema e gli ulteriori componenti impiegati garantiscano che siano impediti meccanicamente ingresso e fuoriuscita dei contaminanti.

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 (ad es. datore di lavoro, Direttore sanitario, Direttore Medico di Presidio, Responsabile Servizio Prevenzione e Protezione).

2.5.2 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 sani-

tari. 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 di tipo sia collettivo sia individuale, che si devono realizzare a seguito della specifica valutazione del rischio, caso per caso. Al riguardo si fa presente che anche nel caso dei sistemi robotici si possono impiegare sistemi chiusi in conformità alla legislazione vigente sopra richiamata.

2.6 Dispositivi di protezione individuale (DPI)

2.6.1 Guanti

Devono essere classificati come DPI di III categoria, possedere la marcatura CE, in accordo al Regolamento (UE) 2016/425 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 marzo 2016.

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 alla permeabilità di prodotti chimici (EN 374-3:03).

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, esaminare i report che indicano le caratteristiche di protezione nei riguardi dei farmaci pericolosi in uso nella struttura, in particolare nel caso dei farmaci classificati o classificabili mutageni-cancerogeni.

In ragione di un intenso ciclo lavorativo per la preparazione dei farmaci pericolosi, verificare che la classe di protezione sia 4; 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 e 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

quanto 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).

Nel caso di manipolazione di farmaci classificati o classificabili cancerogeni e/o mutageni in relazione alla necessità di osservare i disposti sopra citati degli artt. 15 e 18, si evidenzia che sono disponibili guanti sterili realizzati in copolimeri a base stirenica particolarmente resistenti alla permeazione di sostanze antiblastiche secondo la restrittiva norma tecnica ASTM D6978-05 "Standard Practice for Assessment of Resistance of Medical Gloves to Permeation by Chemotherapy Drugs" che offrono una migliore garanzia di tutela della salute. I suddetti guanti sono inoltre particolarmente utili nel caso di operatori con forme allergiche o con intolleranza a composti acceleranti e collabenti, che si impiegano nel processo di vulcanizzazione delle gomme naturali o sintetiche, pertanto sono da preferirsi ai tradizionali guanti in nitrile e/o neoprene, anche in considerazione del fatto che il processo produttivo dei dispositivi a base stirenica non necessita delle suddette sostanze chimiche, configurandosi pertanto come una forma di prevenzione delle notorie potenzialità irritanti e allergeniche di tali composti.

Si evidenzia, infine, che in fase di somministrazione la procedura di perfusione intraperitoneale ha avuto un notevole sviluppo e incremento negli ultimi anni e la stessa dovendosi considerare a tutti gli effetti un intervento chirurgico, è necessario che gli operatori addetti a tale procedura debbano essere muniti di guanti con le caratterizzazioni tipiche del guanto chirurgico e comunque classificati come DPI di III categoria ai sensi del Regolamento (UE) 2016/425 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 marzo 2016, idonei alla protezione per farmaci pericolosi classificati o classificabili mutageni-cancerogeni. In tal senso, vale richiamare come pertinenti le caratterizzazioni del capoverso precedente sulla scelta del dispositivo idoneo per garantire un'appropriata tutela della salute.

2.6.2 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 del Regolamento (UE) 2016/425 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 marzo 2016. Inoltre, analogamente a quanto sottolineato per i guanti, è necessario esaminare i report che devono indicare le caratteristiche di protezione evidenziando che siano stati eseguiti i test previsti dalle norme tecniche.

Nel caso di ambienti di preparazione classificati come *clean room*, in cui sono presenti cappe con le caratteristiche precedentemente indicate e/o sistemi robotizzati, sarebbe preferibile usare tute sterili DPI, idonee per ambienti classificati ISO5.

2.6.3 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 e/o in ulteriori circostanze di esposizione dell'operatore (come per esempio lo spandimento accidentale di un farmaco pericoloso e/o durante le operazioni di pulizia della cappa).

Per l'operatore sanitario è opportuno impiegare una semimaschera con filtro antipolvere o un facciale filtrante antipolvere, entrambi con appropriate caratteristiche prestazionali. Questi dispositivi devono possedere la marcatura CE ed essere classificati come DPI in III categoria in relazione al Regolamento (UE) 2016/425 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 marzo 2016 e possedere la conformità 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.

2.6.4 Dispositivi di protezione del volto da schizzi di liquidi e/o altro materiale simile

Devono essere dispositivi classificati quali DPI per il Regolamento (UE) 2016/425 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 marzo 2016, del tipo 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'appropriata 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".

2.6.5 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.

