

Convegno

Sostanze chimiche pericolose in ambito sanitario

Relatore: Luca Di Giampaolo



Venerdì 12 ottobre dalle 14:00 alle 18:00

Piazza Italia 1 - Palazzo di Città, Sala Consiliare - Pescara





FARMACI ANTIBLASTICI

Classificazione in base al meccanismo:

Agenti alchilanti

Antimetaboliti

Antimicrotubuli

Antibiotici tumorali

Enzimi - Inibitori delle topoisomerasi

Anticorpi monoclonali :

- i criteri per la pericolosità non sono applicabili a molecole proteino-geniche
- Effetti noti a dosi terapeutiche
- Carenza di studi



Fase di lavoro:

- Manipolazione
- Somministrazione
- Smaltimento

Modalità di esposizione:

via inalatoria o percutanea.

Altre vie occasionali (incidenti):

- via oculare:schizzi
- via digestiva: ingestione di cibi contaminati

Classi di esposti: A e B



Classe A

LAVORATORI CHE ABITUALMENTE MANIPOLANO C.A.

REGISTRO DEGLI "ESPOSTI"

- addetti abituali alla preparazione/somministrazione di c.a., in ambienti e con procedure idonee (la manipolazione avviene regolarmente, cioè con una media di 15 o più preparazioni/somministrazioni alla settimana o di 5 effettuate in un giorno);
- addetti alla manutenzione delle cappe;
- addetti alla manipolazione di c.a. che, in situazione transitorie o di emergenza, sono addetti alla manipolazione di numeri anche inferiori, con mezzi non adeguati come assenza di cappa o di protezioni individuali idonee, compresi gli addetti alle pulizie e allo smaltimento in queste condizioni.



Classe B

LAVORATORI CHE NON UTILIZZANO ABITUALMENTE C.A.

NO REGISTRO DEGLI "ESPOSTI"

- addetti occasionalmente alla preparazione/somministrazione dei c.a.
(cioe' con una frequenza inferiore rispetto a quella prevista per gli addetti di classe a);
- addetti alla pulizia dei locali di preparazione e somministrazione dei c.a;
- addetti allo smaltimento.



Effetti sulla salute

Quelli a dosi terapeutiche e riscontrati in operatori sanitari, prima dell'adozione delle misure di prevenzione:

- Gravi effetti tossici: mielodepressione, neuro-epato-cardio-nefrotossicità
- disturbi a livello oculare, cutaneo, respiratorio (causati agenti «vescicanti e/o irritanti)
- possibili reazioni allergiche (composti del platino et al.)
- possibili neoplasie (cancerogeni certi, probabili, possibili)
- possibili effetti sull'apparato riproduttivo maschile e femminile
- (amenorrea, azoospermia, sterilità, abortività, teratogenesi)



Sorveglianza sanitaria

Deve mettere in luce condizioni di SUSCETTIBILITA' INDIVIDUALE:

- gravidanza e allattamento;
- talassemie, emoglobinopatie, carenza di G6PD eritrocitaria;
- anemie, leucopenie, piastrinopenie;
- immunodeficienze congenite o acquisite;
- alterazioni della funzionalità renale ed epatica;
- pregressa esposizione professionale a radiazioni ionizzanti o a sostanze cancerogene;
- pregresse terapie capaci di indurre ipoplasia midollare (in particolare trattamenti con farmaci antitumorali o con R.I.);
- condizioni di atopia.
(alcuni antitumorali pot. allergizzanti, necessità di guanti)



Periodicità :

annuale (classe A)

triennale (classe B)

Visita medica:

anamnesi lavorativa

tipo e la quantità media (die/sett) manipolati

durata media di esposizione

eventuali episodi di contaminazione accidentali

eventuale pregressa esposizione lavorativa ad agenti cancerogeni

Anamnesi patologica prossima

Cefalea, vertigini, perdita di capelli e/o peli; effetti irritativi o allergici su cute, mucose oculari e apparato respiratorio

Esame obiettivo

Alterazioni cute e annessi



ESAMI EMATOCHIMICI

emocromo completo con formula leucocitaria
conteggio delle piastrine, dei reticolociti,
elettroforesi sieroproteica,
esame delle urine,
funzionalità epatica (GOT, GPT, gGT, bilirubina fraz)
Funzionalità renale (azotemia, creatininemia).

Attenzioni particolari:

funzionalità apparato respiratorio (ciclofosfamide)

cuore (busulfan, antracicline)

sistema nervoso (metotrexato, procarbazina)

Idoneità formulata in funzione di:

Presenza di alterazioni/ patologie che possono aggravarsi

Entità dell'esposizione



recentemente sono state validate metodiche per la determinazione di alcuni c.a. e di loro metaboliti in alcune matrici (urina, plasma):

- Metotressato
- isofosfamide,
- Ciclofosfamide
- composti di coordinazione del platino
- Fbal metabolita del 5-fluorouracile.

Monitoraggio biologico

come indicatore di esposizione
quindi parte integrante della VDR



"Gestione del rischio di esposizione del personale sanitario nella manipolazione dei farmaci antineoplastici iniettabili"

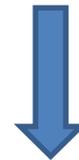
realizzato con il patrocinio di

SIFO – **Società Italiana Farmacisti Ospedalieri**

AIIO – **Associazione Italiana Infermieri di Area Oncologica**

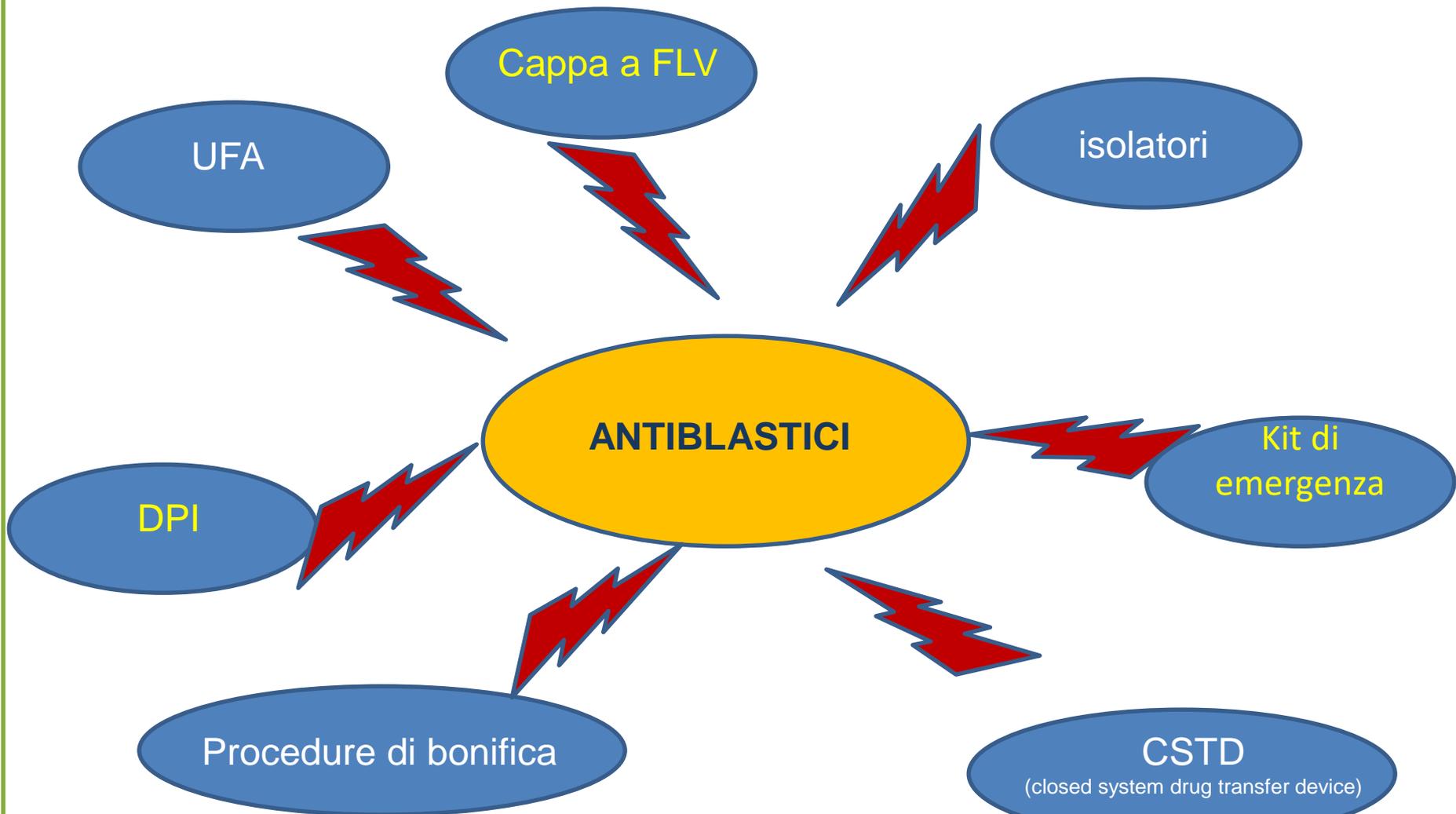
primo documento di consenso a livello europeo

Medicina di precisione  trattamenti personalizzati



difficoltà nella valutazione del rischio





Ottobre 2016: produzione centralizzata antiblastici c/o Ospedale di Carpi



Formaldehyde
(CH₂O)



“Linee guida regionali sulla stima e gestione del rischio da esposizione a formaldeide: razionalizzazione del problema e proposta operativa.”

Nov 2016 REGIONE LOMBARDIA

Nota Tecnica emanata dalla SIAPEC-IAP

(Società Italiana Anatomia Patologica e di Citopatologia diagnostica)

Feb 2016

provvedimenti per contenere durata e livello di esposizione nei lab. di anatomia patologica

Pubblicazione dell'aggiornamento 2017 dei TLV e dei BEI di ACGIH

2017

Il TLV-TWA per la formaldeide secondo ACGIH, è fissato a 0,12 mg/m³.

(valore limite TLV-STEL, già fissato a 0,37 mg/m³).



Tabella 4: *Classificazione delle categorie di pericolo e indicazioni di pericolo pertinenti per la classificazione della formaldeide, ai sensi del Regolamento (UE) 895/2014*

CATEGORIE DI PERICOLO	INDICAZIONI DI PERICOLO
Carc. 1B	H350: può provocare il cancro
Mut. 2	H341: sospettato di provocare alterazioni genetiche
AcuteTox. 3	H301: tossico se ingerito
AcuteTox. 3	H311: tossico a contatto della pelle
AcuteTox. 3	H331: tossico se inalato
SkinCorr. 1B	H314: provoca gravi ustioni cutanee e gravi lesioni oculari



FORMALINA: soluzione acquosa commerciale, contenente 30-56% formaldeide con 0,5-15%metanolo come inibitore della polimerizzazione

Disinfettante di presidi sanitari termolabili e di ambienti per le sue proprietà germicide e sporicide

Conservante per pezzi anatomici, per la sua capacità di far precipitare le proteine.

Importanza della «FILIERA» in ambito sanitario

- Raccolta e trasporto tessuti (chirurgia, endoscopia, radiologia, odontoiatria)
- Fissazione tessuti (anatomia patologica)
- Smaltimento
- Studenti...?



Chi consideriamo professionalmente esposto

ai fini dell'applicazione degli artt. 242 (sorveglianza sanitaria)

e 243(registro e cartella) del DLgs 81/08?



L'esposizione è sporadica (si verifica per non più di 60 ore all'anno, per non più di 4 ore ad intervento, per non più di 2 interventi "esposti" al mese) ?	L'esposizione di picco è di debole intensità (non supera mai, su di un periodo di 15', il valore di $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ?	Si considera professionalmente esposto ai fini dell'applicazione degli artt. 242 e 243 del Dlgs 81/08 ?
<i>Senso di lettura</i>		
		
SI	SI	NO
NO	SI	SI
SI	NO	SI

Fonte: Linea di intervento 6.2 «Cancerogeni occupazionali e tumori professionali» del piano regionale prevenzione 2014-18 ASUR MARCHE



E' evidente che, in caso le risultanze del monitoraggio mostrino livelli pari o inferiori a $0,1 \text{ mg/m}^3$, si applica quanto disposto dal comma 5 art 236 ovvero misurazioni triennali; di seguito viene riassunto lo schema di frequenze proposto:

1. **Concentrazione di formaldeide aerodispersa compresa tra $0,1 \text{ mg/m}^3$ e $0,184 \text{ mg/m}^3$:** l'intervallo temporale per il monitoraggio dell'esposizione è pari a 32 settimane;
2. **Concentrazione di formaldeide aerodispersa compresa tra $0,184 \text{ mg/m}^3$ e $0,369 \text{ mg/m}^3$:** l'intervallo temporale per il monitoraggio dell'esposizione è pari a 16 settimane.;

A concentrazione di formaldeide aerodispersa $> 0,369 \text{ mg/m}^3$ si considerano i lavoratori esposti secondo il Titolo IX Capo II D.Lgs. 81/08.

Linee guida regione Lombardia 2016



Via di esposizione principale: inalatoria

- penetrazione tissutale a velocità 1mm/ora.
- Lenta fissazione (per legame covalente dei gruppi carbossilici della formalina con proteine) e quindi facilitata l'eliminazione per via respiratoria, prima che vi sia un danno.

Assorbimento percutaneo trascurabile

Tabella 5. percezione soggettiva degli effetti irritativi, in funzione delle concentrazioni ambientale di esposizione(*fonte WHO, 2000[8]*)

Effetti irritativi	Concentrazione Ambientale (mg/m³)
Soglia per la percezione degli odori	0,06- 0,16
Soglia per l'irritazione degli occhi	0,1 -1,9
Soglia per l'irritazione della gola	0,1-3,1
Sensazione pungente agli occhi e al naso	2,5- 3,7
Lacrimazione, marcata irritazione vie aeree	5,0- 6,2
Lacrimazione forte che perdura per un ora	12 -25
Polmonite, ARDS	37- 60
Morte	60 - 125

Effetti acuti

I vapori hanno elevata capacità irritante per occhi, mucose respiratorie, pelle.

L'elevata solubilità in acqua determina alto assorbimento da parte del muco (naso e seni nasali)

L'ingestione provoca danni severi al tratto gastrointestinale

Effetti cronici

Patologie polmonari

Danni al SNC (cefalee, depressione, insonnia, deficit dell'attenzione)

Alterazioni mestruali, effetti su gravidanza

Neoplasie

T. naso-faringeo, naso-sinusale, leucemie

Altri... non confermati da IARC (cavo orale, laringe, linfoma di H., polmone ecc..)



Sorveglianza sanitaria

Periodicità annuale (esposti con obbligo di registro)

Periodicità triennale (esposti senza obbligo di registro)

- anamnesi lavorativa (condizioni sfavorevoli)
- anamnesi patologica (aumentata suscettibilità)
- esame obiettivo (cute, congiuntive, apparato respiratorio, SNC)

- Esami Ematochimici

In base ad esame obiettivo ed anamnesi:

- Visita ORL con rinoscopia
- Visita oculistica
- Visita dermatologica
- Prove di funzionalità respiratoria





Gli anestetici volatili per lo più impiegati sono costituiti da **Protossido di Azoto** in associazione ad un componente alogenato tra cui:

Isoflurano

Sevoflurano

Desflurano

Le concentrazioni di anestetico nella miscela variano di norma nel corso dello stesso intervento, necessitando quantità più elevate nella fase d'induzione rispetto a quelle di mantenimento dell'anestesia.

MISCELA DI ANESTESIA

Circa 60% protossido d'azoto

Circa 40% ossigeno

Circa 4-5% gas alogenati



Classificazione degli anestetici per inalazione

1) Gassosi

N₂O

Etilene

Acetilene

Ciclopropano

a pressione e a temperatura ambiente si trovano allo stato gassoso

2) Volatili

Enflurano (o etrano)

Alotano (o fluotano)

Cloroformio

Metossifluorano

Isoflurano (o forano)

Etere etilico

Tricloroetilene

Cloruro di etilene

composti alogenati che, a pressione e a temperatura ambiente, si trovano allo stato liquido e vengono poi vaporizzati in apparecchi termocompensati, ove si miscelano al momento dell'impiego con una corrente gassosa proveniente da un impianto centralizzato



Tossicocinetica

Il danno biologico causato dipende dai processi di assorbimento, biotrasformazione ed eliminazione, che a loro volta dipendono da:

- *1) concentrazione dell'anestetico nel gas inspirato*
- *2) durata della somministrazione*
- *3) superficie corporea*
- *4) ventilazione polmonare*
- *5) gittata cardiaca*
- *6) perfusione tissutale*
- *7) gradiente di concentrazione tra aria alveolare e sangue*
- *8) coefficiente di diffusione dell'anestetico attraverso la membrana alveolo-capillare*
- *9) solubilità dell'anestetico nel sangue e nei tessuti*
- *10) clearance metabolica*



PROTOSSIDO D'AZOTO

- ✓ **gas incolore, inodore, insapore**
- ✓ **bassa tossicità acuta, elevata stabilità, non irritabilità, non infiammabilità**
- ✓ **basso coefficiente di ripartizione sangue/gas**
- ✓ **scarsa solubilità nel sangue e nei tessuti**
- ✓ **rapida eliminazione per via urinaria e respiratoria**
- ✓ **trasformazione riduttiva con formazione di radicali liberi**
- ✓ **trasformazione ossidativa a ossido nitrico e ione nitrito**

meccanismi patogenetici (esposizione cronica)

- **formazione di radicali liberi**
- **inattivazione della vitamina B12**



PROTOSSIDO D'AZOTO **organi bersaglio**

- **SNC** - cefalea
 - astenia
 - insonnia o sonnolenza
 - ansia o depressione
 - riduzione delle performance audio-visive, motorie, di vigilanza e di memoria (>100 ppm)

- **SNP** - polineuropatia sensitivo-motoria

- **App. riproduttivo** - infertilità maschile
 - aborti spontanei

- **Sist. emopoietico** - anemia megaloblastica
 - leucopenia periferica



ANESTETICI VOLATILI: Meccanismi patogenetici

formazione di fluoro ionico

- blocco della crescita cellulare*
- inibizione della sintesi proteica e del DNA*
- degradazione dell'ATP*
- inibizione di sistemi enzimatici (enolasi, creatinchinasi, fosfoglucoasidasi)*
- inibizione a livello renale del riassorbimento di acqua e soluti (ipotensione)*

formazione di bromo ionico

Oltre ai meccanismi sopracitati

-meccanismo immunologico (epatite da alotano)

induzione enzimatica: stimolazione dei sistemi enzimatici microsomiali epatici



Alotano (fluotano)

Liquido non infiammabile, di odore dolciastro con un buon potere anestetico. La biodegradazione può avvenire attraverso due vie metaboliche a seconda della tensione di ossigeno :

Metabolismo ossidativo → risposta immunotossica → Epatite fulminante

Metabolismo riduttivo → lesione diretta → Epatopatia subcronica e cronica

- ***Epatite acuta fulminante autoimmune***
- ***Cefalea, anoressia, malessere***
- ***Febbre, ittero, letargia***
- ***Epatomegalia***
- ***Ipertransaminasemia, iperbilirubinemia, riduzione del tempo di protrombina***



ENFLUORANO- Liquido trasparente, incolore, non infiammabile, non irritante, odore dolciastro

- **Eliminazione:** 80 % per via respiratoria
15 % per via urinaria
5 % metabolismo epatico

- **Metaboliti:** ac. Metossidifluoroacetico
ac. Ossalico
Fluoruri
Cloruri

ISOFLUORANO

- **Eliminazione:** per via respiratoria
per via urinaria

- **Metaboliti:** ac. Trifluoroacetico ,cloruri, fluoruri



DESFLUORANO

- *derivato dell'isofluorano*
- *basso coefficiente di ripartizione sangue/gas*
- *metabolismo ossidativo*
- *acido trifluoroacetico*

SEVOFLUORANO (tra i più usati nella miscela di anestesia)

- *alogenato fluorato metilisopropilico*
- *trasparente, non infiammabile, non irritante, stabile*
- *metabolismo (1-4%) ossidativo e glucuronoconiugazione*
- *basso coefficiente di ripartizione*
- *rapida eliminazione (ac. Trifluoroacetico, fluorinati)*



ORGANI BERSAGLIO DEGLI ALOGENATI

Fegato

aumento GGT, transaminasi, bilirubina; cirrosi

Epatite acuta fulminante autoimmune (alotano)

- *Cefalea, anoressia, malessere*
- *Febbre, ittero, letargia*
- *Epatomegalia*

Rene

Alterazione del meccanismo di riassorbimento tubulare (ipotensione)

Apparato cardiovascolare

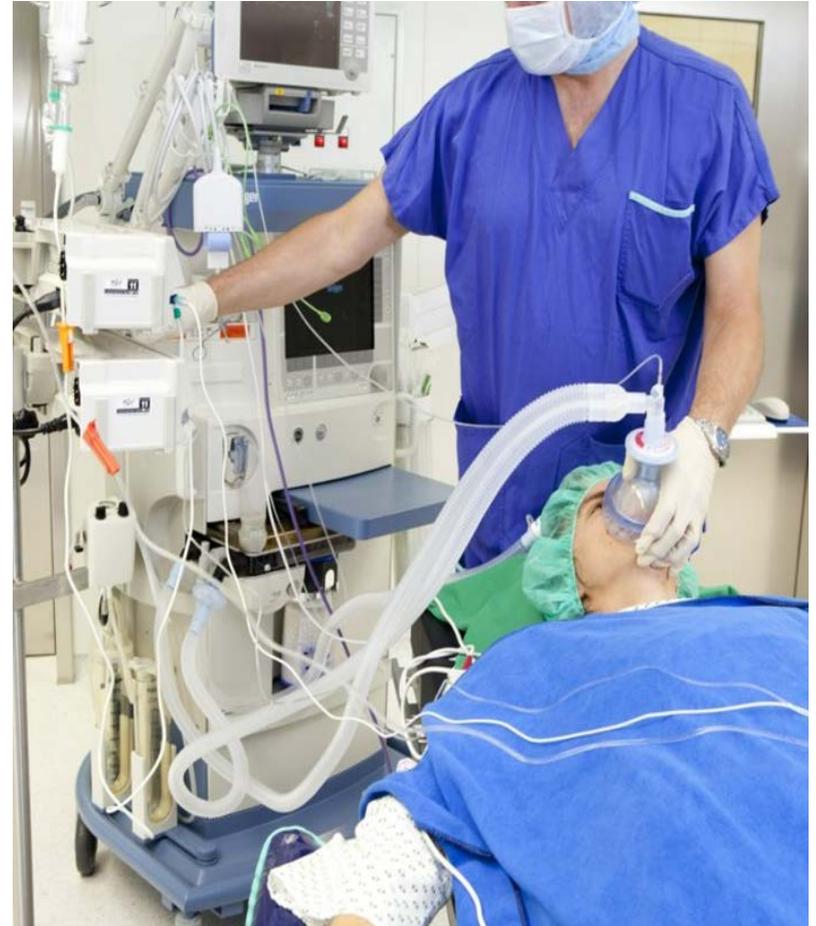
Aritmie (bradicardia sinusale, ritmo nodale)

Alterazioni elettrocardiografiche (allungamento del tratto P-R, del tratto Q-T)



FONTI DI INQUINAMENTO AMBIENTALE

- Imperfetta adesione della maschera facciale***
- Diffusione dalla gomma delle apparecchiature***
- Scarsa manutenzione impianti condizionam.***
- Estubazione del paziente***
- Espirio del paziente***
- Perdite da tubi, raccordi, flussometri, valvole***



Sorveglianza sanitaria

Indagare situazioni fisiologiche e/o patologiche di ipersuscettibilità

- esame emocromocitometrico con formula leucocitaria
- esame funzionalità epatica (bilirubinemia, GOT, GPT, gamma GT)
- esame funzionalità renale (creatininemia, azotemia, esame urine)
- eventuali approfondimenti



Monitoraggio biologico: misurazione al termine del turno lavorativo delle concentrazioni dei gas anestetici (aria espirata, urine, sangue o altri campioni biologici)

Alotano:

- Acido trifluoroacetico ematico 2,5 mg/l (prelevato alla fine della settimana lavorativa e a fine esposizione)
- Alotano alveolare 0,5 ppm (misurato in sala operatoria a fine esposizione)

Isoflurano:

- Isoflurano urinario 18 nMoli/l (dosato nelle urine prodotte in 4 ore di esposizione e prelevate alla fine di essa)

Protossido di azoto

- N₂O urinario 27 microg/l (dosato nelle urine prodotte in 4 ore di esposizione e prelevate alla fine di essa; valore biologico equivalente a 50 ppm di concentrazione ambientale media)
- N₂O urinario 55 microg/l (dosato nelle urine prodotte in 4 ore di esposizione e prelevate alla fine di essa; valore biologico equivalente a 100 ppm di concentrazione ambientale media)



Circolare n°5 del 14/3/89 Ministero della Sanità, secondo N.I.O.S.H

Tipo di Anestetico	Valore Limite
Sale operatorie costruite prima del 1989	
N2O	100 ppm non ristrutturata
N2O	50 ppm ristrutturata
Alotano	50 ppm
Enflurano	75 ppm
Sale operatorie costruite dopo il 1989	
N2O	25 ppm
Anestetici Alogenati	2 ppm (Ceiling)



Protossido di azoto

Categoria di rischio	criterio	periodicità	esami
basso	<25ppm	Biennale*	ematochimici
alto	>25ppm	annuale	ematochimici

* Linee guida lombardia: <45 aa: ogni 6 anni; >45aa: ogni 3 anni



Principali principi attivi per la disinfezione

- Alcoli : isopropanolo, etanolo, n-propanolo
- Clorexidina
- Cloro e derivati: ipoclorito, clorossidante elettrolitico, clorammina
- Fenoli: alchil e aril fenoli, fenoli alogenati
- Iodio e iodofori
- Perossido di idrogeno
- Aldeidi: glutaraldeide, ortoftalaldeide
- Acido peracetico



Effetti: irritazione cutanea –sensibilizzazione

Glutaraldeide: Irritazione delle congiuntive e danni ad apparato respiratorio e SNC

(bronchite, dispnea, asma, cefalea)





Lo devo visitare???



Sorveglianza sanitaria

DLgS 81/08 Titolo IX Art 229 capo I

I lavoratori esposti ad agenti chimici pericolosi per la salute che rispondono ai criteri per la classificazione come sostanze molto tossiche, tossiche, nocive, sensibilizzanti, corrosive, irritanti, tossiche per il ciclo riproduttivo e cancerogeni e mutageni, a meno che il rischio non sia basso per la sicurezza e irrilevante per la salute....

.....ovvero quelli classificati dal CLP



Il protocollo sanitario

Mah!

considerare:

- Indirizzi scientifici più avanzati
(letteratura e dati epidemiologici di organismi scientifici)
- Rischi concomitanti nell'ambiente di lavoro
- Condizioni di esposizione (presentazione fisica), attività svolte,
- Uso DPI (corretto?), caratteristiche dei luoghi di lavoro (sopralluogo)
- Durata ed intensità di esposizione
- Controllo dell'esposizione si attua anche attraverso il Monitoraggio biologico
- Possibili effetti dannosi, anche sinergici, desumibili anche dall'esame delle SDS



Le nuove SDS (reg.UE 453/2010)

Contengono elementi di rilievo per le valutazioni del M.C. ai fini del protocollo sanitario:

Informazioni tossicologiche per sostanze e miscele (sez.11):

- Effetti acuti, cronici, a lungo termine, interattivi
- Sintomi
- Caratteristiche fisiche, chimiche e tossicologiche
- Vie di esposizione: inalatoria e cutanea
- Eventuale assenza di dati specifici

Al controllo dell'esposizione (sez.8)

- TLV
- BEI
- indicatori di tossicità cronica (NOEL e LOAEL)
- Misure necessarie per la gestione del rischio



Il Parlamento Europeo : direttiva del 25/10/2017 modifica la 2004/37/CE

(andrà recepita da stati membri entro 2 anni)

- Definizione valori limite per nuovi agenti (le singole nazioni potranno essere anche più rigorose)
- Non superamento non è= assenza di rischio (valore limite non è sinonimo di protezione...suscettibilità)
(quindi non esclude sostituzione, DPI)
- Difficoltà di individuare limiti per molti cancerogeni, (variabilità e suscettibilità, tempi di latenza)
- Considerare altre vie oltre inalazione

- Sorveglianza sanitaria ex esposti



GRAZIE per l'attenzione



www.aifos.it

