



# 21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

## **Ruolo chiave del monitoraggio degli ambienti sanitari nella valutazione e gestione del rischio di esposizione professionale a farmaci citotossici**

Dr. Bruno Charlier

Dirigente Farmacista – U.O.C. di Farmacologia Clinica

A.O.U.- San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona – Salerno

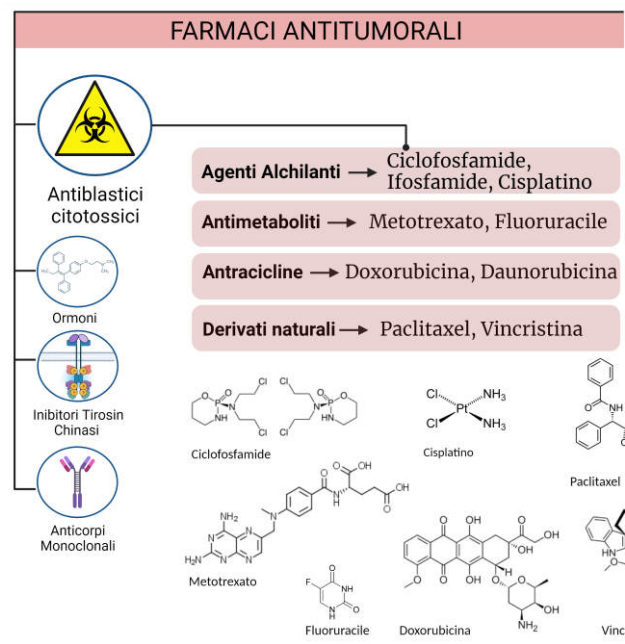
[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

**BOLOGNA**

20-22 Febbraio 2023

# I Farmaci Antiblastici

- Classe di farmaci molto eterogenea: differenti caratteristiche chimico - fisiche e meccanismi d'azione



# Esposizione operatori sanitari a farmaci antitumorali

- L'elevata tossicità rende i farmaci antitumorali pericolosi non solo per i pazienti, ma anche per tutti gli operatori sanitari che sono in varia misura coinvolti nella loro manipolazione

## Unità Farmaci Antitumorali (U.F.A.)



# Esposizione operatori sanitari a farmaci antitumorali

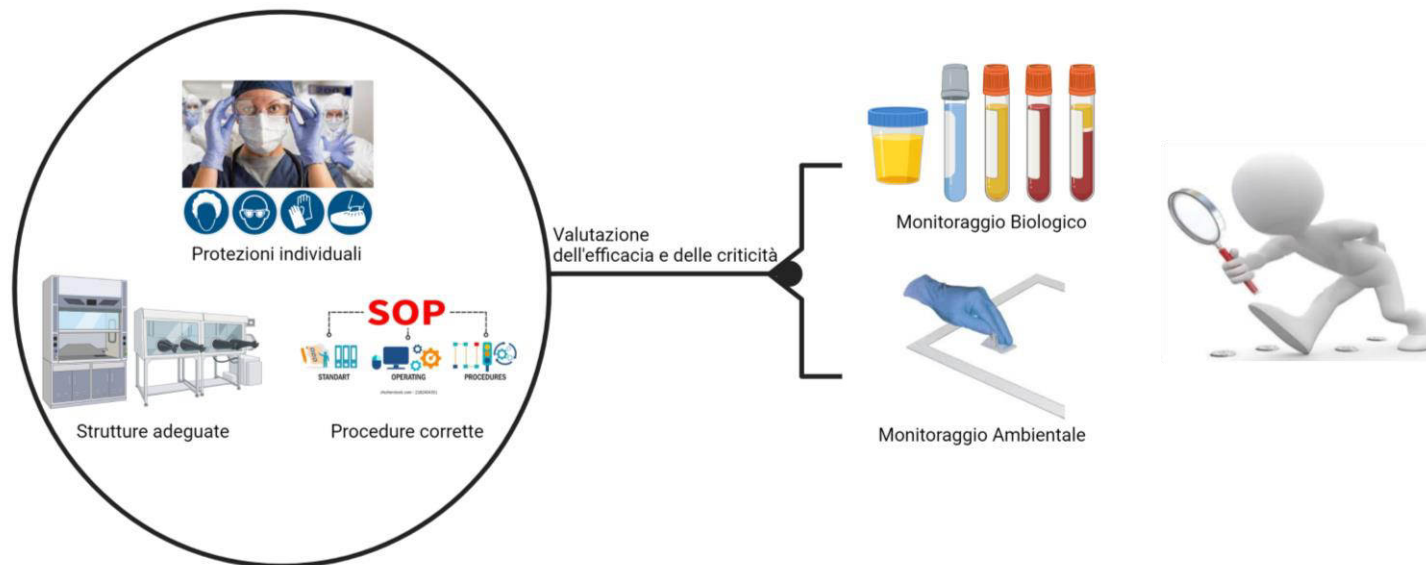
- Gli operatori dell' U.F.A. situata all'interno della Farmacia Ospedaliera dell'Azienda Ospedaliera Universitaria «San Giovanni di Dio e Ruggi d' Aragona», eseguono mediamente 88-90 preparazioni di farmaci antitumorali al giorno
- Testo Unico Sicurezza Lavoro (D.lgs. 81/2008, e successive modificazioni)
- Norme di Buona Preparazione (NBP)
- Buone Pratiche di Laboratorio (BPL)



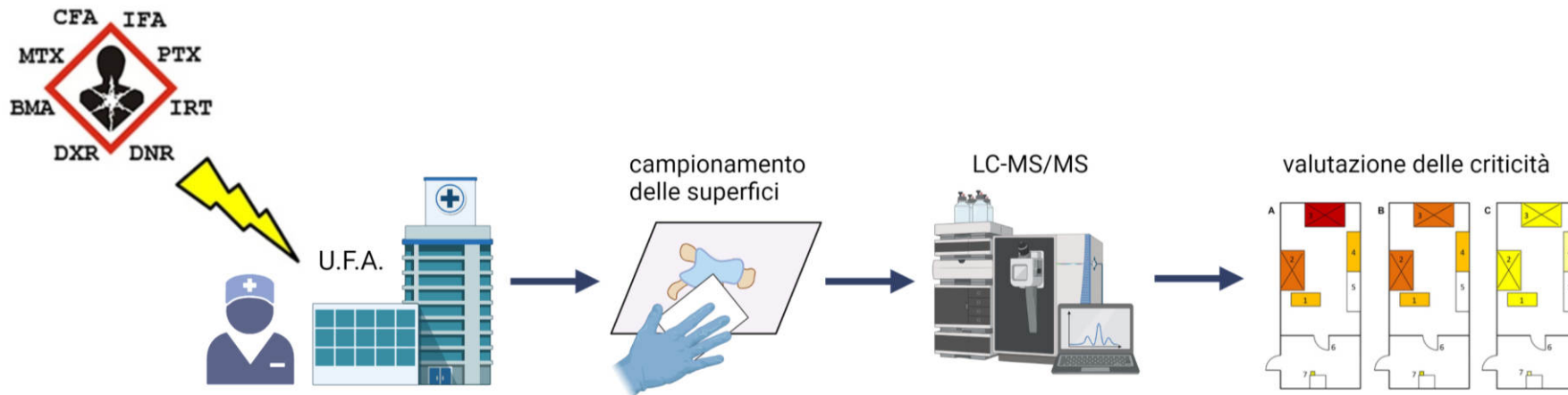
L'esposizione professionale ai chemioterapici antitumorali deve essere mantenuta entro i livelli più bassi possibili (principio "As Low As Reasonably Achievable" - A.L.A.R.A) ed è fondamentale avere gli strumenti per una valutazione efficace dell'esposizione.

# La valutazione del rischio chimico

- L' esposizione professionale ai farmaci antineoplastici va contenuta e monitorata



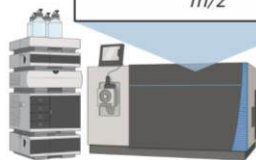
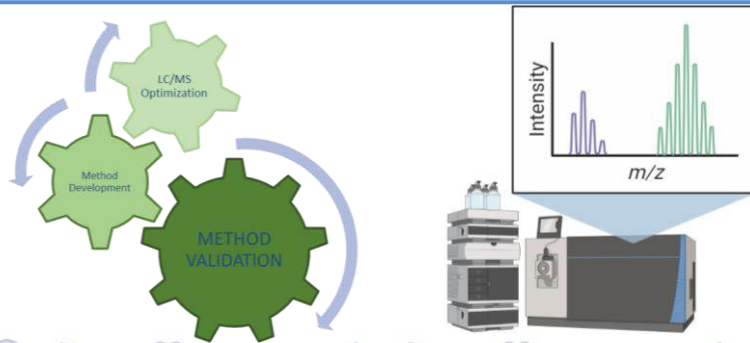
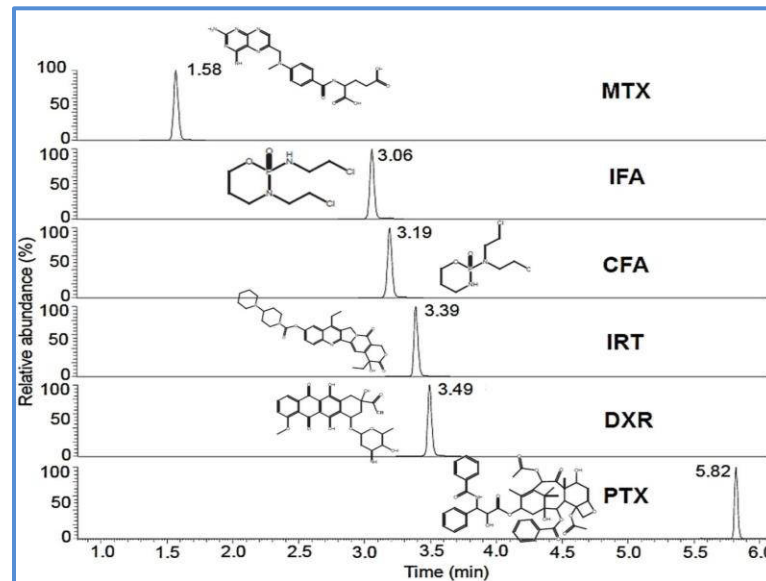
# La valutazione del rischio chimico



Applicazione di un nuovo protocollo per il monitoraggio ambientale di farmaci antitumorali presso l'UFA dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" di Salerno. Principali criticità e soluzioni

## Analisi mediante spettrometria di massa tandem

| Compound | Precursor (m/z) | Product (m/z)    | CE (V) | Retention time (min) | Qualifier/quantifier area ratio range (%) |
|----------|-----------------|------------------|--------|----------------------|---|
| MTX      | 455             | 308*             | 20     | 1.58                 | 35-41                                     |
|          |                 | 175 <sup>§</sup> | 30     |                      |   |
| IFA      | 261             | 154*             | 21     | 3.06                 | 47-53                                     |
|          |                 | 182 <sup>§</sup> | 16     |                      |   |
| CFA      | 261             | 140*             | 21     | 3.19                 | 30-36                                     |
|          |                 | 233 <sup>§</sup> | 16     |                      |   |
| IRT      | 587             | 458*             | 35     | 3.39                 | 70-80                                     |
|          |                 | 502 <sup>§</sup> | 30     |                      |   |
| DXR      | 544             | 397*             | 11     | 3.49                 | 52-58                                     |
|          |                 | 361 <sup>§</sup> | 25     |                      |   |
| PTX      | 854             | 569*             | 11     | 5.82                 | 55-61                                     |
|          |                 | 286 <sup>§</sup> | 15     |                      |   |
|          |                 | 349 <sup>§</sup> | 25     |                      |   |



# Validazione del metodo analitico

- Il metodo è stato validato secondo le linee-guida vigenti



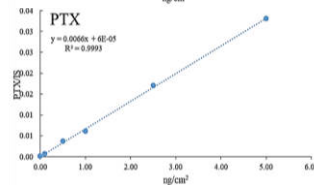
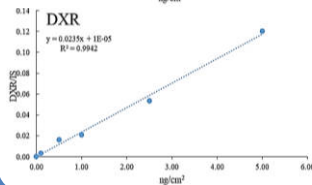
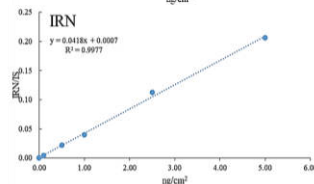
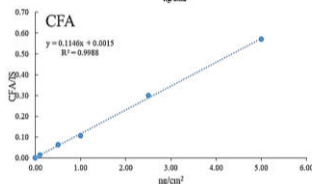
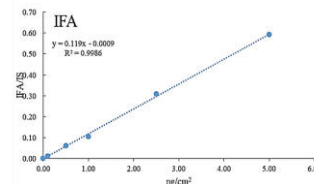
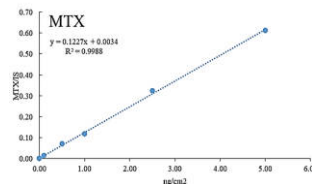
EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Guideline on bioanalytical method validation

## Limiti di Rilevamento e Quantizzazione

| Compound | LLOD (ng/cm <sup>2</sup> ) | LLOQ (ng/cm <sup>2</sup> ) |
|----------|----------------------------|----------------------------|
| MTX      | 0.01                       | 0.02                       |
| PTX      | 0.05                       | 0.08                       |
| IRT      | 0.01                       | 0.02                       |
| CFA      | 0.01                       | 0.02                       |
| IFA      | 0.02                       | 0.03                       |
| DXR      | 0.04                       | 0.06                       |

## Linearità: 0.06 - 0.11 - 0.28 - 0.56 - 2.78 - 11.11 ng/cm<sup>2</sup>



## Variabilità analitica

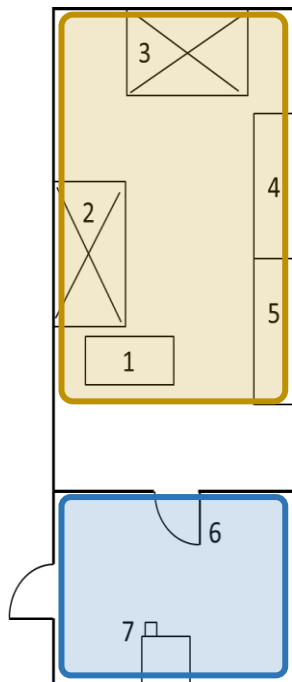
| Compound | Intra-day % CV |    |     | Inter-day % CV |    |    | Intra-day % RSE |    |    | Inter-day % RSE |    |    |
|----------|----------------|----|-----|----------------|----|----|-----------------|----|----|-----------------|----|----|
|          | LL             | ML | HL* | LL             | ML | HL | LL              | ML | HL | LL              | ML | HL |
| MTX      | 6              | 5  | 5   | 4              | 6  | 6  | 10              | 9  | 8  | 9               | 5  | 6  |
| IFA      | 7              | 6  | 6   | 7              | 4  | 5  | 10              | 10 | 7  | 9               | 5  | 5  |
| CFA      | 9              | 5  | 6   | 9              | 7  | 6  | 11              | 8  | 6  | 10              | 7  | 6  |
| IRT      | 5              | 3  | 3   | 5              | 5  | 3  | 8               | 6  | 5  | 13              | 6  | 5  |
| DXR      | 5              | 5  | 6   | 10             | 8  | 8  | 10              | 11 | 8  | 15              | 8  | 9  |
| PTX      | 7              | 6  | 6   | 11             | 10 | 11 | 17              | 17 | 11 | 17              | 9  | 10 |

LL (Low Level) = 0.39 ng/cm<sup>2</sup>; ML (Medium Level) = 0.78 ng/cm<sup>2</sup>; HL (High Level) = 3.89 ng/cm<sup>2</sup>





## Aree di Monitoraggio UFA



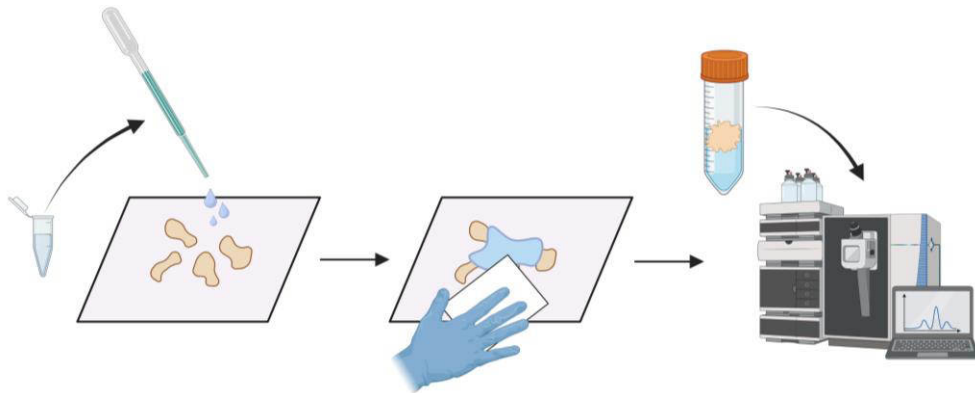
### Area operativa:

1. piano d'appoggio accanto alla cappa in uso (area di raccolta 3 x 3 dm<sup>2</sup>)
2. cappa di lavoro (area di raccolta 3 x 3 dm<sup>2</sup>)
3. cappa di lavoro (area di raccolta 3 x 3 dm<sup>2</sup>)
4. carrello d'appoggio alle spalle della cappa in uso (area di raccolta 3 x 3 dm<sup>2</sup>)
5. piano d'appoggio per soluzione fisiologica (area di raccolta 3 x 3 dm<sup>2</sup>)

### Zona filtro (air-lock):

6. maniglia porta area operativa (area di raccolta 1 x 3 dm<sup>2</sup>)
7. maniglione frigo farmaci 4°C (area di raccolta 1 x 6 dm<sup>2</sup>)

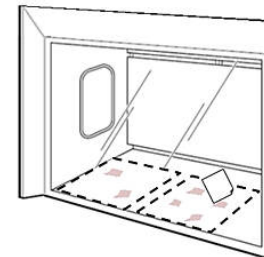
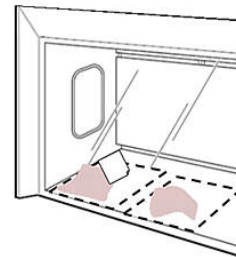
# Procedure di campionamento



## 2 modalità di campionamento

Pre pulizia

Post pulizia



900 cm<sup>2</sup>
 sampling procedure
  antibiotic residue

- Pre pulizia: durante le fasi di lavoro
- Post pulizia: a seguito delle procedure di lavaggio

### STEP 1

Una soluzione umettante viene depositata sulle superfici da analizzare

### STEP 2

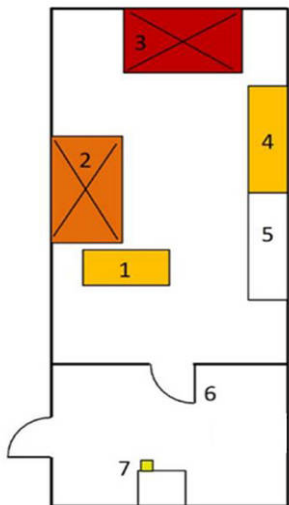
Raccolta dei contaminanti mediante procedura di *wiping*

### STEP 3

Il campione raccolto, viene processato e analizzato in LC-MS/MS

# Risultati del Monitoraggio Ambientale

Prima campagna di monitoraggio



| Drug | AREA        |             |               |             |             |
|------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|
|      | 1           | 2           | 3             | 4           | 7           |
| MTX  | 0           | 0           | 0             | 0           | 0           |
| IFA  | 0.10 ± 0.03 | 2.21 ± 0.35 | 0.73 ± 0.03   | 0.34 ± 0.04 | 0.15 ± 0.01 |
| CFA  | 0.44 ± 0.09 | 4.36 ± 0.33 | *13.26 ± 0.05 | 0.71 ± 0.04 | 0.18 ± 0.01 |
| IRT  | 0           | 1.64 ± 0.20 | 0.07 ± 0.03   | 0.02 ± 0.01 | 0           |
| DXR  | 0           | 0           | 0             | 0           | 0           |
| PTX  | 0.36 ± 0.13 | 0.23 ± 0.14 | 0.26 ± 0.12   | 0           | 0           |


Concentrazioni espresso come ng/cm<sup>2</sup>


\* Valore probabilmente inaccurato perchè non incluso nella retta di taratura


 Nessun farmaco rilevato

 1 ng/cm<sup>2</sup> < 5 ng/cm<sup>2</sup>

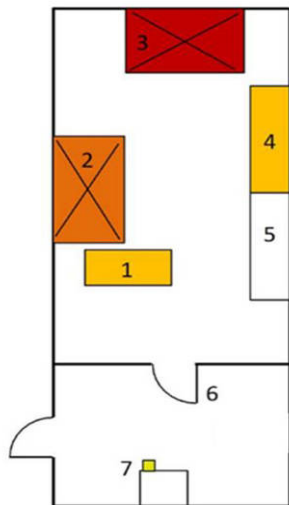
 7,5 ng/cm<sup>2</sup> < 10 ng/cm<sup>2</sup>

 ≤ 1 ng/cm<sup>2</sup>

 5 ng/cm<sup>2</sup> < 7,5 ng/cm<sup>2</sup>

 > 10 ng/cm<sup>2</sup>

# Risultati del Monitoraggio Ambientale



## Principali criticità

- Inquinamento distribuito su tutte le superfici analizzate
- Contaminazioni più elevate sulle cappa in uso al momento del prelievo
- Zone che non dovrebbero essere esposte risultano invece inquinate (maniglia del frigo e ripiano 4) indicando un contatto accidentale probabilmente con guanti sporchi

## Mancato rispetto delle raccomandazioni vigenti

□ Nessun farmaco rilevato

□ 1 ng/cm<sup>2</sup> < 5 ng/cm<sup>2</sup>

□ 7,5 ng/cm<sup>2</sup> < 10 ng/cm<sup>2</sup>

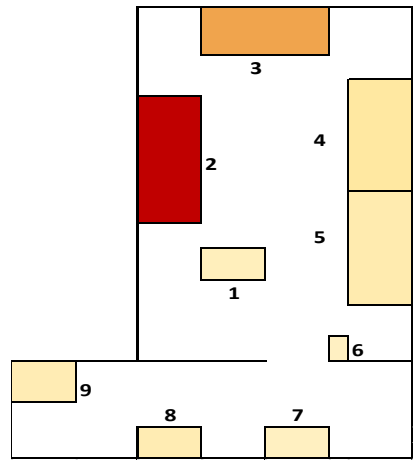
□ ≤ 1 ng/cm<sup>2</sup>

□ 5 ng/cm<sup>2</sup> < 7,5 ng/cm<sup>2</sup>

□ > 10 ng/cm<sup>2</sup>

# Risultati del Monitoraggio Ambientale

Pre-pulizia

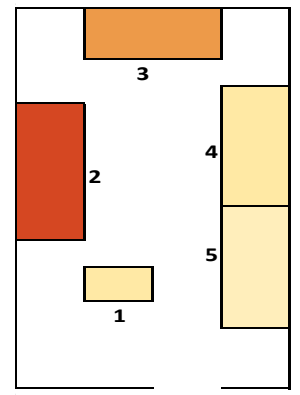


|              | METOTREXATO | IFOSFAMIDE | CICLOFOSFAMIDE | IRINOTECANO | DOXORUBICINA | PACLITAXEL |
|--------------|-------------|------------|----------------|-------------|--------------|------------|
| 1 - TAVOLO   | None        | None       | None           | None        | None         | None       |
| 2 - CAPP     | None        | None       | None           | None        | None         | None       |
| 3 - CAPP     | None        | None       | None           | None        | None         | None       |
| 4 - TAVOLO   | None        | None       | None           | None        | None         | None       |
| 5 - TAVOLO   | None        | None       | None           | None        | None         | None       |
| 6 - MANIGLIA | None        | None       | None           | None        | None         | None       |
| 7 - FRIGO    | None        | None       | None           | None        | None         | None       |
| 8 - FRIGO    | None        | None       | None           | None        | None         | None       |
| 9 - FRIGO    | None        | None       | None           | None        | None         | None       |

- 1 - TAVOLO
- 2 - CAPP
- 3 - CAPP
- 4 - TAVOLO
- 5 - TAVOLO
- 6 - MANIGLIA
- 7 - FRIGO
- 8 - FRIGO
- 9 - FRIGO

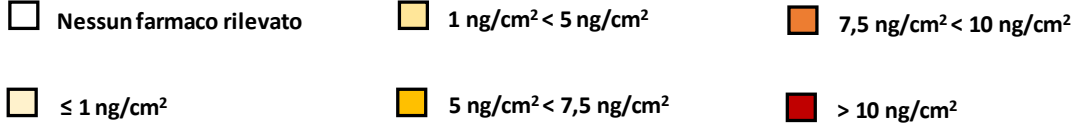
Seconda campagna di monitoraggio

Post-pulizia



|            | METOTREXATO | IFOSFAMIDE | CICLOFOSFAMIDE | IRINOTECANO | DOXORUBICINA | PACLITAXEL |
|------------|-------------|------------|----------------|-------------|--------------|------------|
| 1 - TAVOLO | None        | None       | None           | None        | None         | None       |
| 2 - CAPP   | None        | None       | None           | None        | None         | None       |
| 3 - CAPP   | None        | None       | None           | None        | None         | None       |
| 4 - TAVOLO | None        | None       | None           | None        | None         | None       |
| 5 - TAVOLO | None        | None       | None           | None        | None         | None       |

- 1 - TAVOLO
- 2 - CAPP
- 3 - CAPP
- 4 - TAVOLO
- 5 - TAVOLO



# Ottimizzazione procedure di pulizia

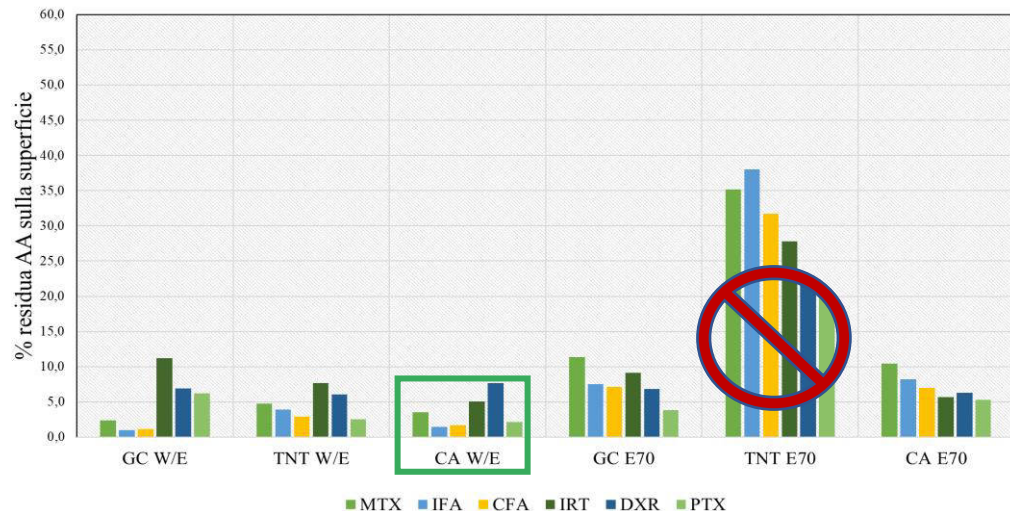
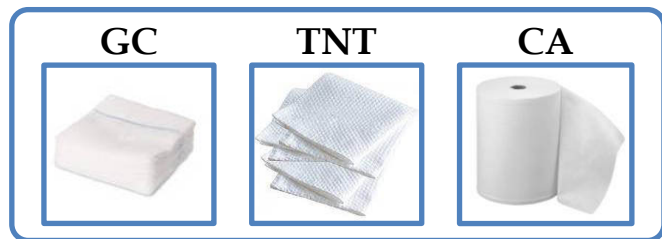
In questa fase è stata studiata l'efficacia di diversi metodi di pulizia delle superfici

Due approcci di lavaggio:

- Etanolo 70% (E70)
- Lavaggio con Acqua e in seguito Etanolo 100% (W/E)

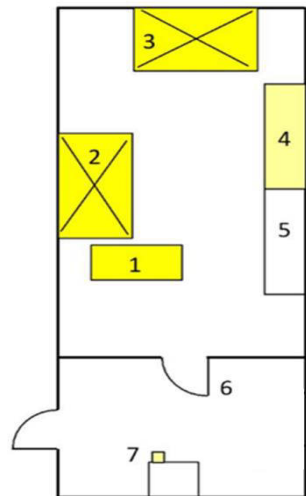
Tre supporti di pulizia:

- Garza compressa (GC)
- Panno in tessuto non tessuto (TNT)
- Carta assorbente (CA)



La procedura di pulizia più efficiente è risultata dalla combinazione di **carta assorbente** e lavaggio a 2 step con **Acqua e Etanolo 100%**

# Risultati del Monitoraggio Ambientale



## Terza campagna di monitoraggio

- Decremento significativo delle concentrazioni residue sulle superfici
- Validazione della nuova procedura di pulizia messa in atto
- La persistenza di più farmaci chemioterapici può essere conseguenza del loro accumulo su piani di lavoro non omogenei

□ Nessun farmaco rilevato

□  $1 \text{ ng/cm}^2 < 5 \text{ ng/cm}^2$

□  $7,5 \text{ ng/cm}^2 < 10 \text{ ng/cm}^2$

□  $\leq 1 \text{ ng/cm}^2$

□  $5 \text{ ng/cm}^2 < 7,5 \text{ ng/cm}^2$

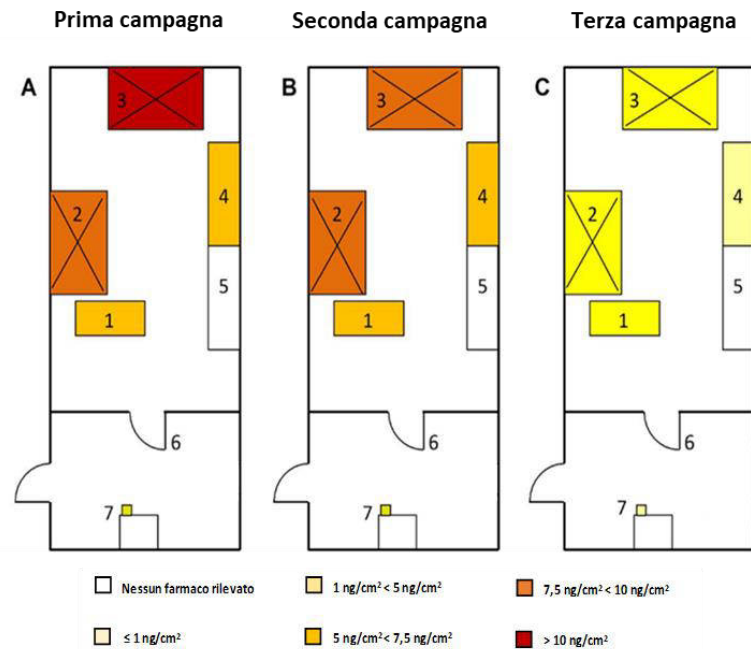
□  $> 10 \text{ ng/cm}^2$

# Conclusioni

- ✓ Sviluppo di procedure efficaci di monitoraggio ambientale dei luoghi di lavoro utilizzati per la preparazione e la manipolazione di AA
- ✓ Valutazione critica dell'efficacia delle procedure adottate per prevenire i rischi derivati dalla contaminazione chimica
- ✓ Ottimizzazione e riorganizzazione dell'ambiente di lavoro
- ✓ Significativo miglioramento della tutela dei lavoratori potenzialmente esposti



BlastoChem kit





Charlier B. et al. *A LC-MS/MS based methodology for the environmental monitoring of healthcare settings contaminated with antineoplastic agents.* J Public Health Res. Accepted. (2023).

Motta O. et al.. *Environmental and biological monitoring of formaldehyde inside a hospital setting: a combined approach to manage chemical risk in workplaces.* J Public Health Res. 2021. volume 10:2012.

Charlier B. et al. *Chemical risk in hospital settings: overview on monitoring strategies and international regulatory aspects.* J Public Health Res. 2021. volume 10:1993.

Siniscalchi L. et al. *Come rendere un ospedale formaldeide-free.* In “La Sanità Pubblica, Ricerca sul campo, Approcci di base”. 2020. Giuseppe De Nicola Editore, Napoli. ISBN 978-88-85604-04-9.

Izzo V. et al. *A UHPLC-MS/MS-based method for the simultaneous monitoring of eight antitubercular drugs in plasma and urine of exposed healthcare workers.* J Pharm Biomed Anal. 2018. 154: 245-251.

Premio Poster SIBIoC. Biological and environmental monitoring of antitubercular agents for workers safety evaluation. 49° Congresso Nazionale SIBIoC, Firenze. 2017.

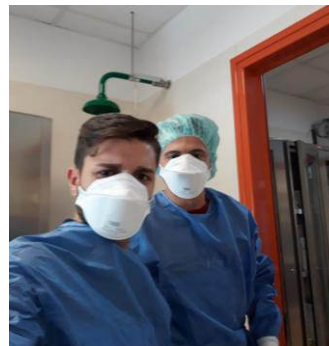
# Grazie per l'attenzione!



**Prof.ssa Viviana Izzo**  
**Dr. Albino Coglianesi**  
**Dr. Francesca Mensitieri**  
**Dr. Federica De Rosa**  
**Dr. Giulia Gaudino**  
**Dr. Armando Cozzolino**  
**Dr. Bruno Giannatiempo**



**Prof. ssa Amelia  
 Filippelli**



**U.F.A. Unità farmaci antitumorali – Ospedale San  
 Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona**



**Prof. Fabrizio Dal  
 Piaz**