



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

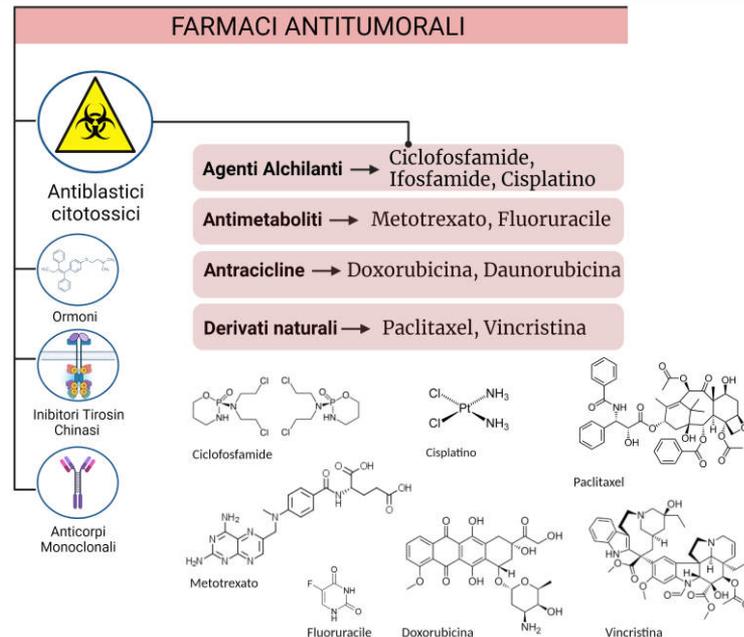
www.sitox.org

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 antiblastici

- 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 Antiblastici (U.F.A.)



Esposizione operatori sanitari a farmaci antitumorali

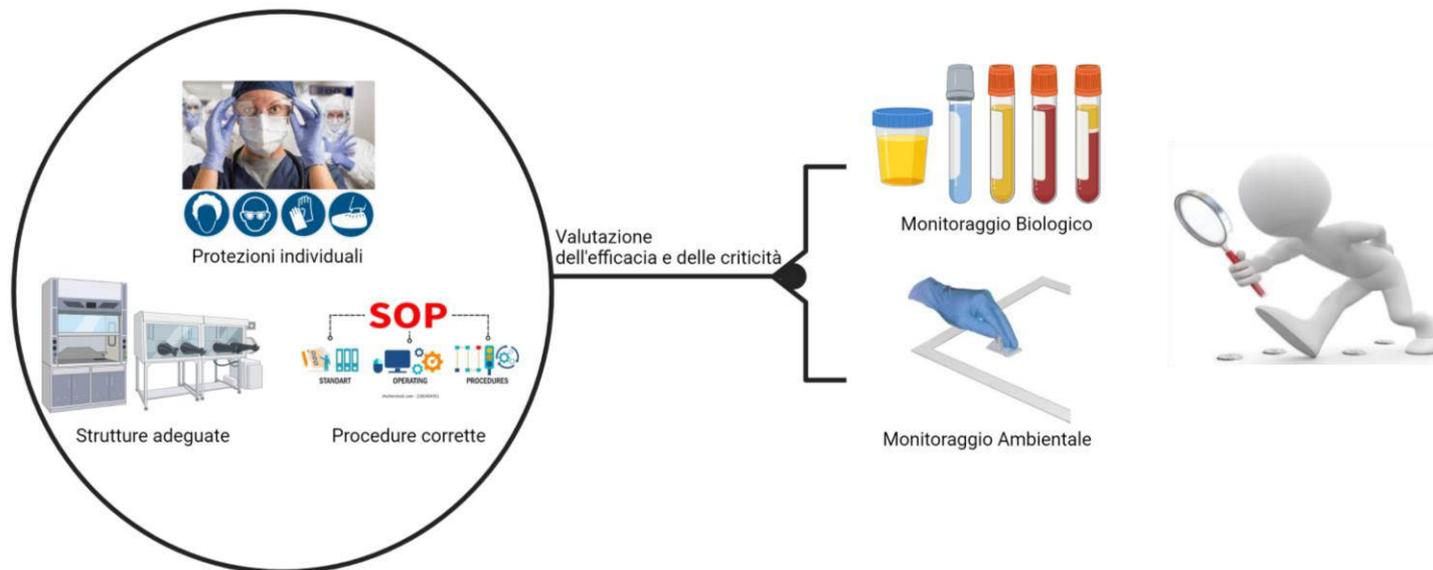
- Gli operatori dell' U.F.A. situata all'interno della Farmacia Ospedaliera dell'Azienda Ospedaliera Universitaria «San Giovanni di Dio e Ruggi d' Aragona», eseguono mediamente 88-90 preparazioni di farmaci antitumorali al giorno
- Testo Unico Sicurezza Lavoro (D.lgs. 81/2008, e successive modificazioni)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



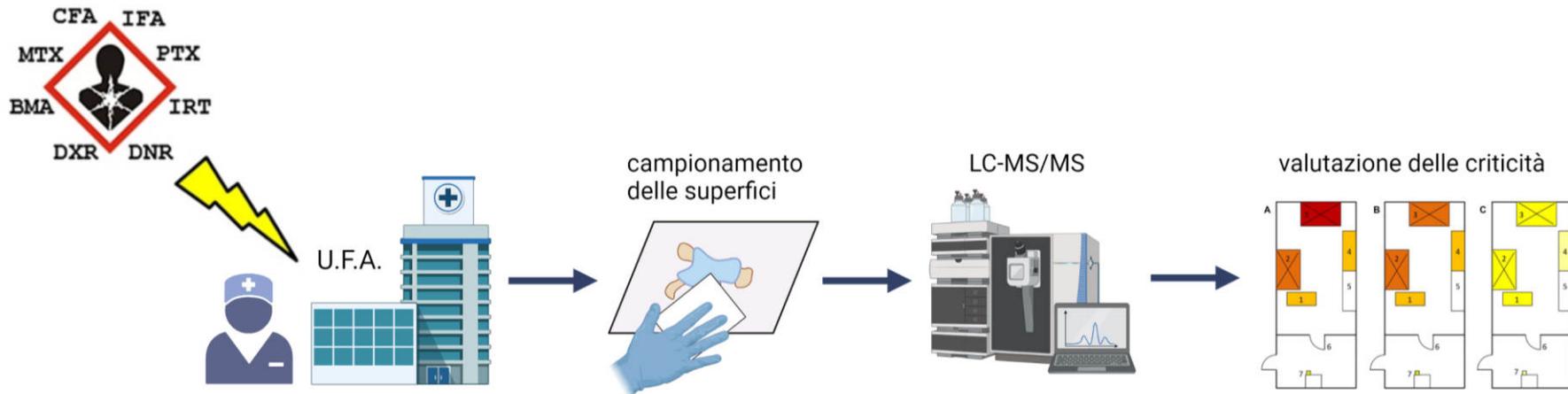
L'esposizione professionale ai chemioterapici antitumorali deve essere mantenuta entro i livelli più bassi possibili (principio "As Low As Reasonably Achievable" - A.L.A.R.A) ed è fondamentale avere gli strumenti per una valutazione efficace dell'esposizione.

La valutazione del rischio chimico

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



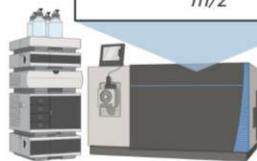
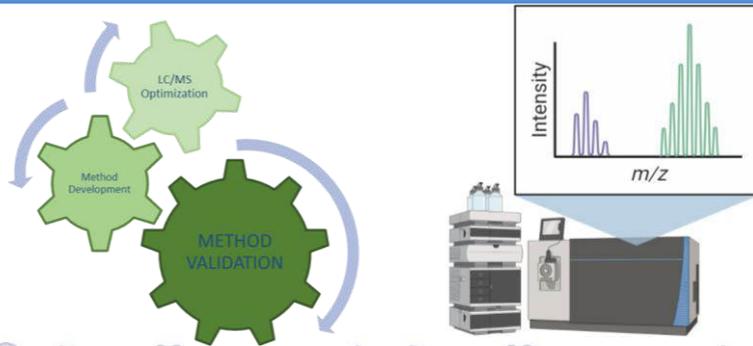
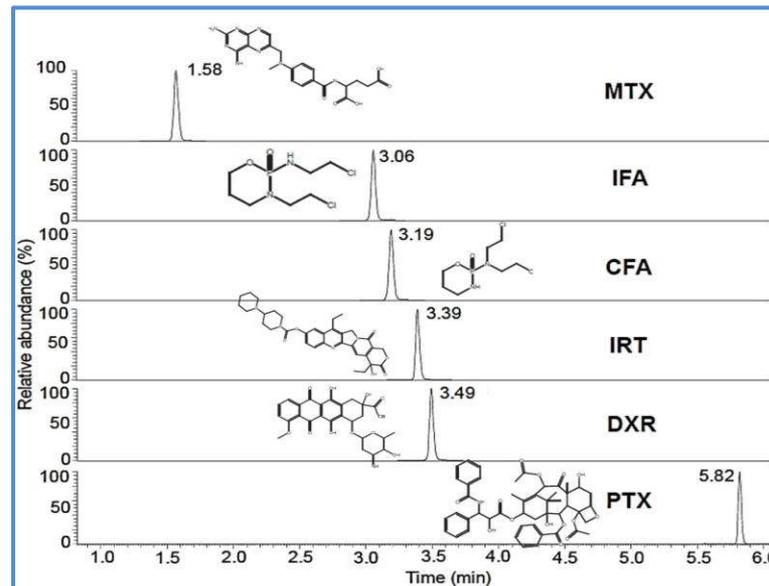
La valutazione del rischio chimico



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 [§]	30		
IFA	261	154*	21	3.06	47-53
		182 [§]	16		
CFA	261	140*	21	3.19	30-36
		233 [§]	16		
IRT	587	458*	35	3.39	70-80
		502 [§]	30		
DXR	544	397*	11	3.49	52-58
		361 [§]	25		
PTX	854	569*	11	5.82	55-61
		286 [§]	15		
		349 [§]	25		



Validazione del metodo analitico

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



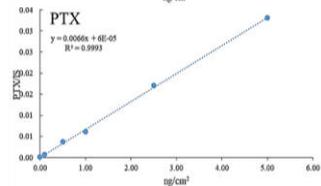
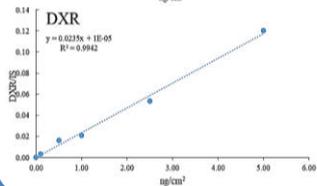
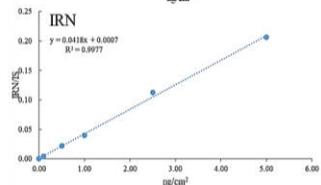
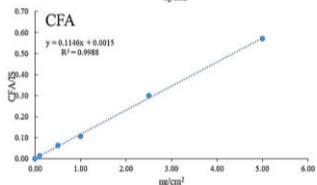
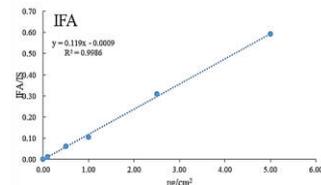
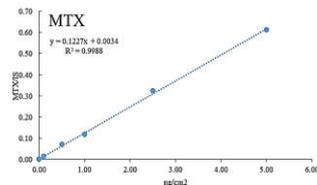
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Guideline on bioanalytical method validation

Limiti di Rilevamento e Quantizzazione

Compound	LLOD (ng/cm ²)	LLOQ (ng/cm ²)
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/cm²



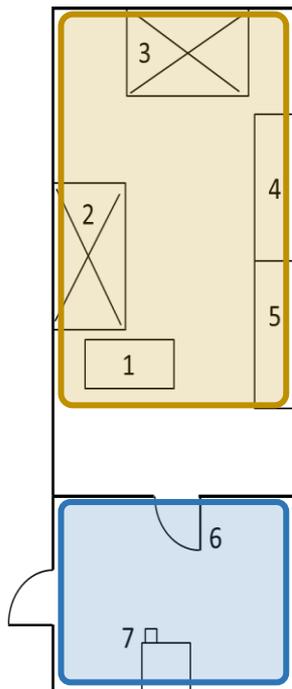
Variabilità analitica

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/cm²; ML (Medium Level) = 0.78 ng/cm²; HL (High Level) = 3.89 ng/cm²



Aree di Monitoraggio UFA



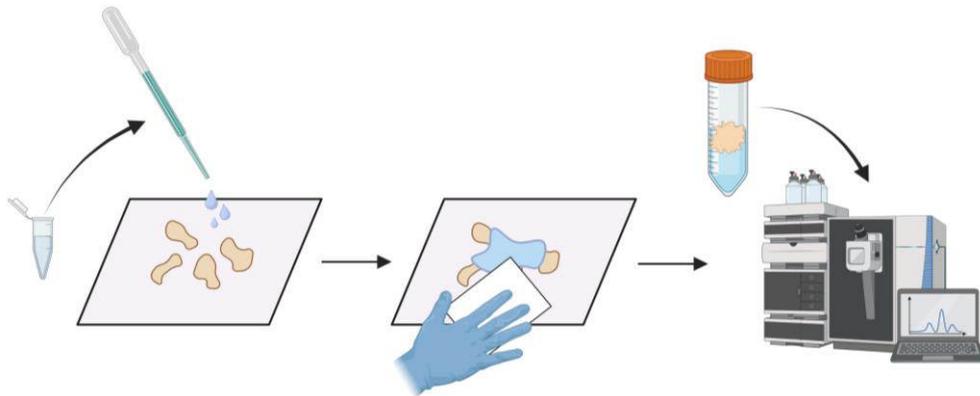
Area operativa:

1. piano d'appoggio accanto alla cappa in uso (area di raccolta 3 x 3 dm²)
2. cappa di lavoro (area di raccolta 3 x 3 dm²)
3. cappa di lavoro (area di raccolta 3 x 3 dm²)
4. carrello d'appoggio alle spalle della cappa in uso (area di raccolta 3 x 3 dm²)
5. piano d'appoggio per soluzione fisiologica (area di raccolta 3 x 3 dm²)

Zona filtro (air-lock):

6. maniglia porta area operativa (area di raccolta 1 x 3 dm²)
7. maniglione frigo farmaci 4°C (area di raccolta 1 x 6 dm²)

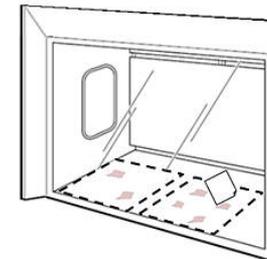
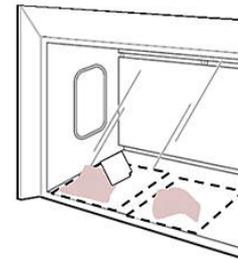
Procedure di campionamento



2 modalità di campionamento

Pre pulizia

Post pulizia



900 cm²
 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

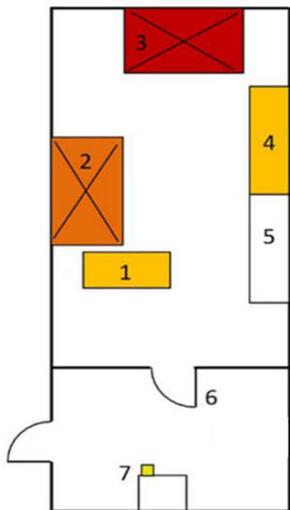
Raccolta dei contaminanti mediante procedura di *wiping*

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/cm²

* Valore probabilmente inaccurato perchè non incluso nella retta di taratura

 Nessun farmaco rilevato

 1 ng/cm² < 5 ng/cm²

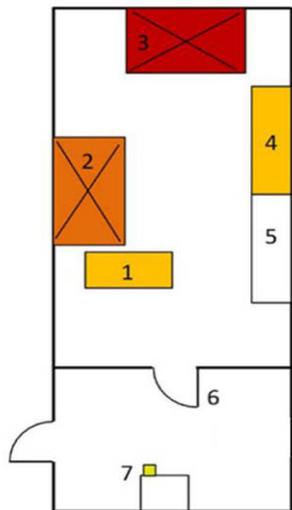
 7,5 ng/cm² < 10 ng/cm²

 ≤ 1 ng/cm²

 5 ng/cm² < 7,5 ng/cm²

 > 10 ng/cm²

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/cm² < 5 ng/cm²

□ 7,5 ng/cm² < 10 ng/cm²

□ ≤ 1 ng/cm²

□ 5 ng/cm² < 7,5 ng/cm²

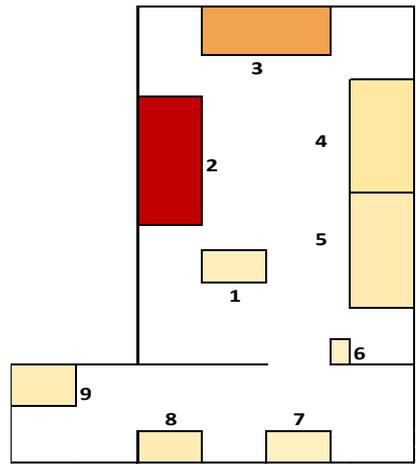
□ > 10 ng/cm²

Risultati del Monitoraggio Ambientale

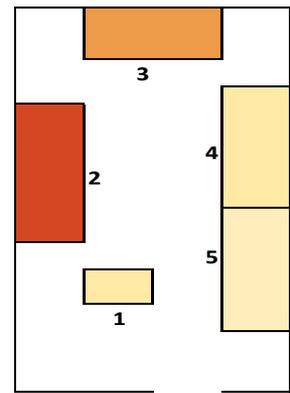
Pre-pulizia

Seconda campagna di monitoraggio

Post-pulizia



	METOTREXATO	IsoFAMIDE	CICLOFOSFAMIDE	IRINOTECANO	DOXORUBICINA	PACLITAXEL
1 - TAVOLO	0	0	0	0	0	0
2 - CAPP	0	0	0	0	0	0
3 - CAPP	0	0	0	0	0	0
4 - TAVOLO	0	0	0	0	0	0
5 - TAVOLO	0	0	0	0	0	0
6 - MANIGLIA	0	0	0	0	0	0
7 - FRIGO	0	0	0	0	0	0
8 - FRIGO	0	0	0	0	0	0
9 - FRIGO	0	0	0	0	0	0



	METOTREXATO	IsoFAMIDE	CICLOFOSFAMIDE	IRINOTECANO	DOXORUBICINA	PACLITAXEL
1 - TAVOLO	0	0	0	0	0	0
2 - CAPP	0	0	0	0	0	0
3 - CAPP	0	0	0	0	0	0
4 - TAVOLO	0	0	0	0	0	0
5 - TAVOLO	0	0	0	0	0	0

□ Nessun farmaco rilevato

□ 1 ng/cm² < 5 ng/cm²

□ 7,5 ng/cm² < 10 ng/cm²

□ ≤ 1 ng/cm²

□ 5 ng/cm² < 7,5 ng/cm²

□ > 10 ng/cm²

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

Ottimizzazione procedure di pulizia

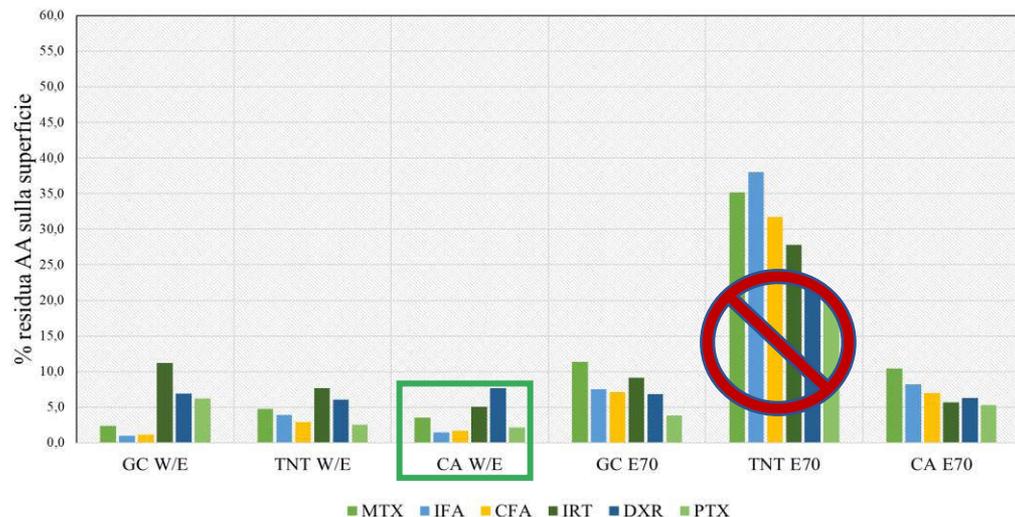
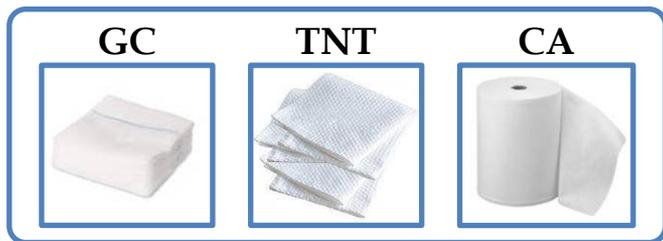
In questa fase è stata studiata l'efficacia di diversi metodi di pulizia delle superfici

Due approcci di lavaggio:

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

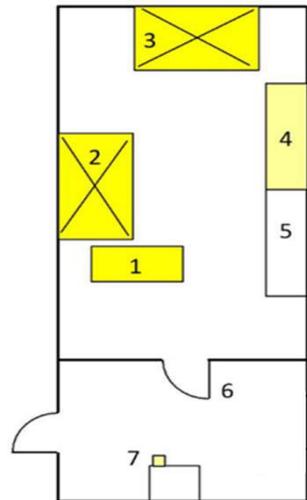
Tre supporti di pulizia:

- 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

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

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

□ $\leq 1 \text{ ng/cm}^2$

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

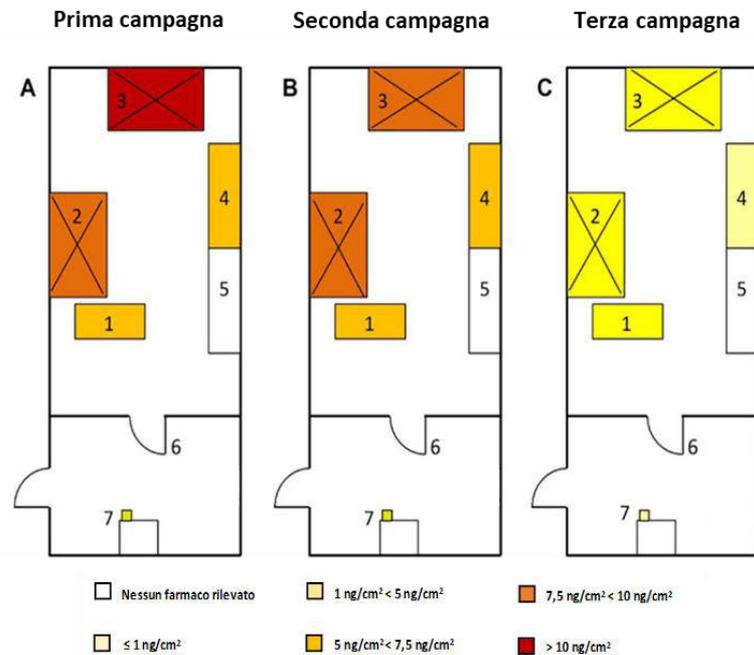
□ $> 10 \text{ ng/cm}^2$

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**