

A. Provenzani, M.G. Verso, G. Lacca, P. De Marchis, N. Mangiapane, D. Picciotto

Studio osservazionale su un gruppo di operatori sanitari addetti alla manipolazione di farmaci antitumorali di tre nosocomi siciliani

Sezione di Medicina del Lavoro - Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti - Università degli Studi di Palermo

RIASSUNTO. I problemi connessi alla terapia della patologia neoplastica, e fra questi i rischi della manipolazione dei farmaci antineoplastici, sono in espansione. Scopo del presente studio è accertare la presenza di patologie correlate con l'esposizione prolungata ai farmaci chemioterapici in lavoratori addetti alla manipolazione di farmaci antitumorali di tre ospedali cittadini.

Sono stati arruolati 43 lavoratori esposti ai quali è stato somministrato un questionario sull'attività svolta e sulle modalità; questi soggetti sono stati sottoposti a visita medica comprendente una accurata anamnesi e ad esame obiettivo e ad esami specialistici (esami ematochimici, ECG, audiometria, spirometria). Dai risultati del protocollo di sorveglianza sanitaria adottato è emerso che oltre il 55% degli operatori riferiva disturbi aspecifici riconducibili ad effetti di tipo collaterale da antitumorali (cefalea, nausea, vertigini, dermatiti, alopecia, rino-congiuntiviti, astenia, parageusia e secchezza delle fauci) ma anche l'assenza di significative patologie ascrivibili all'esposizione ai farmaci antitumorali verosimilmente per la prevenzione ambientale e personale adottata in ciascun ambiente di lavoro e per l'attività regolare del medico competente nell'ambito della sorveglianza sanitaria.

Parole chiave: farmaci antineoplastici, manipolazione, sorveglianza sanitaria.

ABSTRACT. OBSERVATIONAL STUDY ABOUT A MEDICAL STAFF ASSIGNED TO ANTITUMORAL DRUGS MANIPULATION OF THREE SICILIAN HOSPITALS. Neoplastic disease therapy problems, e.g. antitumor drugs manipulation, is developing.

We suggested correlation assessment between the lasting professional workers' exposition of three city hospital and disease development. We selected 43 exposed workers; we gave a questionnaire regarding the modality of activity; then we examined this sample with a protocol including clinical examination and specialistic tests (blood tests, ECG, audiometry and spirometry).

Results: over 55% of the workers reported aspecific complaint related to antitumor exposition (headache, nausea, vertigo, dermatitis, alopecia, rhinoconjunctivitis, asthenia, parageusia, fauces dryness); we registered, instead, the absence of significant diseases related to antitumor drugs exposure, because of both ambiental and personal prevention, and clinical surveillance co-ordinated by occupational physician.

Key words: antitumor drugs, manipulation, clinical surveillance.

Introduzione

I problemi connessi alla terapia della patologia neoplastica, e fra questi i rischi della manipolazione dei farmaci antitumorali, sono in espansione. Soltanto a partire dagli anni Settanta si è cominciato a dedicare maggiore attenzione ai potenziali effetti tossici causati da questi farmaci nel personale esposto, comprendente infermieri e medici, addetti alle pulizie e allo smaltimento (1, 3-4).

Nonostante la difficoltà consistente nell'individuare con certezza il nesso causale tra esposizione al rischio ed effetti patologici, la particolare rilevanza riscontrata da alcuni autori in letteratura dei danni associati a tali preparati, il verificarsi di esposizioni lavorative a basse dosi protratte nel tempo e il numero di segnalazioni di incidenti occasionali che si rilevano tra gli addetti, hanno contribuito ad aumentare il livello di attenzione per le problematiche di sicurezza e salute relative all'esposizione professionale a tali sostanze (6).

Scopo del presente lavoro è stato quello di riscontrare eventuali patologie connesse alla manipolazione di farmaci antitumorali. L'ipotesi da noi formulata riguarda un possibile danno a carico di alcuni organi (midollo osseo, fegato, rene, pancreas, cuore, apparato respiratorio, apparato uditivo) in seguito ad una lunga esposizione. In più si è anche valutato un possibile interessamento del sistema immunitario tramite il dosaggio delle IL-2 e IL-6.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su 43 soggetti addetti alla manipolazione di farmaci antitumorali (infermieri professionali, ausiliari addetti alla pulizia, capisala e medici) operanti in tre nosocomi di Palermo. Il numero dei soggetti reclutati è esiguo in quanto tali mansioni specifiche sono espletate generalmente da poche persone; inoltre sono stati esclusi dallo studio coloro che avevano una scarsa anzianità lavorativa ed infine alcuni altri, pur avendo i requisiti, non hanno voluto aderire dimostrando poca sensibilità alla tematica della tutela della salute in ambito lavorativo. A tutti i partecipanti allo studio è stato somministrato preliminarmente un questionario volto alla acquisizione di dati sulle caratteristiche lavorative e specificatamente: man-

sione, anzianità lavorativa con farmaci antiblastici, quantità di dosi manipolate al giorno e per quante ore, tipi di antiblastici più usati, dispositivi di protezione individuale utilizzati, caratteristiche dell'ambiente di lavoro quali: piano di lavoro, esistenza di un lavandino a pedale e lavaocchi, presenza o meno e tipo delle cappe, manutenzione delle stesse, e del sistema di condizionamento, smaltimento dei rifiuti, episodi di contaminazione accidentale e per quale via, sintomi o disturbi accusati. Veniva richiesto il consenso informato all'esecuzione di una visita medica comprensiva di esami ematochimici, elettrocardiogramma, curva flusso-volume, audiometria per potere indagare se l'esposizione ad antiblastici anche negli operatori sanitari potesse essere cardiotossica, tossica o lesiva per le vie aeree. I quesiti sono stati formulati tenendo conto del fatto che le opinioni ed i comportamenti riferiti dagli intervistati sono indicativi delle conoscenze che questi hanno dei fattori di rischio, delle procedure di sicurezza e delle modalità di protezione da adottare durante il lavoro. È stato fatto un sopralluogo in ciascun ambiente di lavoro e si è avuto un colloquio con i primari di ciascuna unità operativa ospedaliera contattata per lo studio in questione.

Sono stati sottoposti a visita medica e ad esami specialistici 23 soggetti di sesso femminile e 20 di sesso maschile con un'età media di 38,8 anni (F: 39,5 anni - M: 38,1 anni), deviazione standard di 6,1 (F con DS: 6,4 - M con DS: 5,9) e con una media di anni di attività nella manipolazione di farmaci antiblastici di 7,3 anni. In particolare sono stati presi in considerazione come reparti in cui si pratica chemioterapia antiblastica: oncologia medica, senologia, medicina interna, chirurgia generale, ematologia, centro trapianti midollo osseo, ginecologia, pneumologia, inoltre un day hospital di oncologia medica ed una unità di farmaci antiblastici.

Descrizione del campione

Unità Operative	Numero soggetti	Sesso
U.F.A.	8	F
C.T.M.O.	8	M
Senologia	1	F
Pneumologia	6	3M; 3F
D.H.Oncologia Medica	4	3F; 1M
Oncologia Medica	4	2M; 2F
Medicina Interna	1	M
Chirurgia Generale	1	F
Ginecologia	5	F
Ematologia	5	M

Legenda: U.F.A. = unità farmaci antiblastici; C.T.M.O. = centro trapianti midollo osseo; D.H. = day hospital.

Come già accennato il campione è stato sottoposto a visita medica, comprendente una accurata anamnesi, con particolare riguardo a quella lavorativa, e l'esame obiettivo, ed inoltre all'effettuazione di un prelievo per la valutazione di: emocromo con formula leucocitaria, piastrine, elettroliti sierici (Na^+ e K^+), colesterolemia, trigliceride-

mia, azotemia, creatininemia, transaminasi, γ GT, fosfatasi alcalina, lattico-deidrogenasi, creatinfosfochinasi, pseudocolinesterasi, bilirubinemia totale e diretta, glicemia, proteine totali ed elettroforesi, amilasemia, lipasemia, interleukine 2 e 6.

Questi esami sono stati scelti ipotizzando un possibile danno a carico del midollo osseo, del fegato, del rene, del pancreas (come da noi precedentemente osservato) ed un eventuale immunodeficit conseguente ad esposizione a farmaci citotossici.

Considerando gli effetti collaterali dei farmaci antiblastici nei pazienti affetti da patologie oncologiche, si è pensato inoltre che una parte di questi potesse interessare anche gli operatori sanitari. Per effettuare le visite mediche è stata elaborata una cartella clinica computerizzata per potere agevolmente elaborare i dati.

Risultati

Per ciascuna unità operativa è stato calcolato l'indice di contatto citostatico (I.C.C.) in base ad un calcolo delle dosi manipolate e/o somministrate al giorno ed alle ore di lavorazione giornaliera (formula espressa dall'Associazione Farmacisti Ospedalieri Americani):

U.F.A. = I.C.C. 6,6

C.T.M.O. = I.C.C. 1

Senologia = I.C.C. 1,6

Pneumologia = I.C.C. 8

D.H. Oncologia Medica = I.C.C. non valutabile

Oncologia Medica = I.C.C. 2,11

Medicina Interna = I.C.C. 2,5

Chirurgia Generale = I.C.C. 2

Ginecologia = I.C.C. 2

Ematologia = I.C.C. 3,63

Da questi valori si evince che il rischio è intenso e routinario nel reparto di pneumologia e di ematologia, nell'unità farmaci antiblastici (anche se esso è contenuto ed arginato perché le misure di prevenzione ambientale e personale sono tali da ridimensionare il potenziale pericolo per i lavoratori), mentre è casuale ed infrequente nelle altre unità operative ospedaliere esaminate.

Dall'analisi del questionario emerge che i farmaci usati giornalmente nelle varie unità ospedaliere considerate sono vari ed appartengono a tutte le classi di chemioterapici antineoplastici.

Per quanto riguarda gli aspetti di prevenzione soltanto nell'Unità Farmaci Antiblastici i lavoratori adottavano tutti i tipi di dispositivi di protezione individuale consistenti in: doppio paio di guanti in latex, camici monouso di tipo chirurgico, maschere a conchiglia, cuffie, occhiali dotati di protezione laterale, calzari; negli altri presidi ospedalieri vengono utilizzati parzialmente o addirittura in nessun caso come nel D.H. di Oncologia Medica. I soggetti riferivano di cambiare i guanti ogni trenta minuti di lavoro (ad eccezione di sei) e di fare un accurato lavaggio delle mani ad ogni ricambio di guanti. Il piano di lavoro era ampio, di facile pulizia, vicino al lavabo, ricoperto da

fogli di carta bibula soltanto in due posti di lavoro (U.F.A. e C.T.M.O.) ed esisteva un lavandino a pedale ed un lavacchi di sicurezza soltanto in un ambiente di lavoro (U.F.A.). Per quanto riguarda il sistema di condizionamento esso era presente ed era separato dall'impianto centralizzato in quattro luoghi di lavoro (U.F.A., Pneumologia, D.H. Oncologia Medica, Ginecologia) mentre era presente e centralizzato in due luoghi (Senologia, Oncologia Medica), assente in tre reparti (Medicina Interna, Chirurgia Generale ed Ematologia). Lavoravano in un ambiente isolato soltanto all'U.F.A., in Pneumologia, al C.T.M.O. Le cappe di tipo 1 e 2 inserite già all'atto della progettazione della struttura erano presenti all'U.F.A. mentre in tutte le altre divisioni erano presenti cappe di aspirazione inserite in un secondo tempo in ambiente non idoneo. La manutenzione delle cappe veniva effettuata con costanza solamente all'U.F.A., in Senologia, Oncologia Medica ed Ematologia. Lo smaltimento dei rifiuti è stato differenziato per carta e materiali pericolosi già inattivati ed avveniva in contenitori per rifiuti speciali dappertutto.

Dai rilievi anamnestici e dalla risposte fornite nei questionari si rileva che soltanto da 9 lavoratori dell'intero campione sono stati riferiti episodi di contaminazione accidentale o per via cutanea con ferite e punture d'aghi o per via inalatoria o per entrambe le vie.

Venivano riportati da 24 operatori sanitari, sin dall'inizio dell'attività lavorativa con l'esposizione a farmaci citotossici, sintomi e riscontri obiettivi quali: cefalea, nausea, vertigini, dermatiti, alopecia, riniti e rino-congiuntiviti. Anamnesticamente nell'unico operatore del reparto di Senologia si è riscontrata una anemia sideropenica e da un solo soggetto che lavorava presso il D.H. di Oncologia Medica è stata riferita l'occorrenza in passato di una pericardite. Nel reparto di Ginecologia, in un caso, si è verificata una parageusia (sapore metallico in bocca) accompagnata da secchezza delle fauci, analogamente ciò è stato riferito anche da un altro soggetto della Pneumologia.

All'anamnesi patologica si evidenziavano: 9 casi di ipertensione arteriosa, 1 di steatosi epatica diagnosticata ecograficamente, 1 di pancreatite cronica, 1 di anemia sideropenica, 1 pregressa pericardite e 1 sordità neurosensoriale bilaterale per le frequenze medio-acute. Per quanto riguarda l'esame obiettivo, esso è risultato negativo per tutto il campione tranne in un soggetto, già precedentemente citato per la steatosi epatica, in cui è stato evidenziato un modico aumento di volume del fegato (debordante circa due dita trasverse dall'emiarcata costale dx).

Gli esami ematochimici hanno rilevato un aumento della trigliceridemia in sei casi e della colesterolemia in tre. Inoltre sono stati evidenziati valori leucocitari ai limiti superiori di norma in sei lavoratori per infezioni intercorrenti di tipo influenzale. Una iperbilirubinemia totale è stata osservata in quattro esposti, un elevarsi della CPK in tre, un aumento delle transaminasi in uno e della γ GT in un altro. Era presente una alterazione dell'elettroforesi proteica consistente in un aumento lieve dell'albumina con diminuzione delle α_2 e delle γ -globuline (due lavoratori). In un solo caso vi è stata una condizione di iperglicemia. I restanti esami di laboratorio, compresi i dosaggi delle IL-2 e IL-6, erano risultati tutti nella norma.

Gli esami strumentali hanno dimostrato alla curva flusso-volume una lieve riduzione dei flussi espiratori a bassi volumi polmonari in tre soggetti (7%), di cui uno era anche affetto da rino-congiuntivite allergica, una lieve bronchiolostenosi in altri tre (7%) di cui uno affetto da bronchite ed una sindrome mista di discreta entità in un lavoratore (2%) (grafico 1). Tali soggetti erano tutti fumatori ad eccezione di un operatore sanitario che, come già detto, è risultato affetto da rino-congiuntivite allergica.

All'elettrocardiogramma sono state osservate in undici soggetti (26%) modeste turbe della conduzione intraventricolare (grafico 2).

All'audiometria sono state evidenziati un aumento di soglia di tipo trasmissivo limitata ai toni acuti bilateralmente (2%) e tre (7%) sordità neurosensoriali bilaterali limitate ai toni medio-acute (6000-8000 Hz) ma in un caso tale deficit uditivo era già noto da tempo, come si è potuto evincere all'anamnesi (grafico 3).

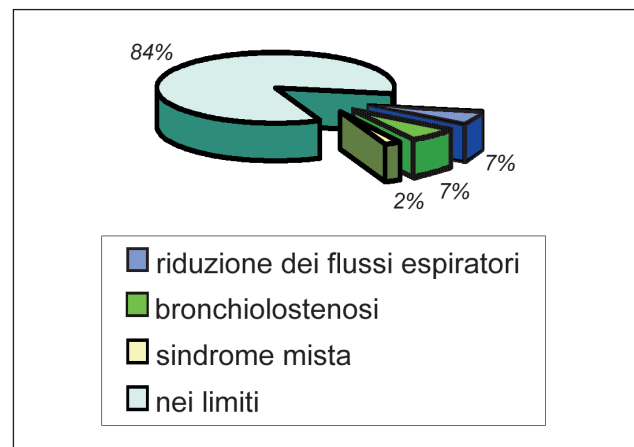


Grafico 1. Risultati flussimetrici

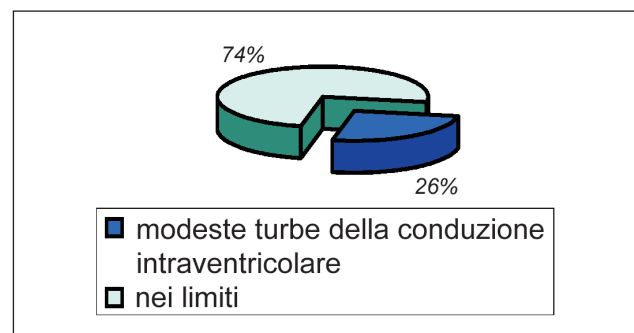


Grafico 2. Risultati elettrocardiografici

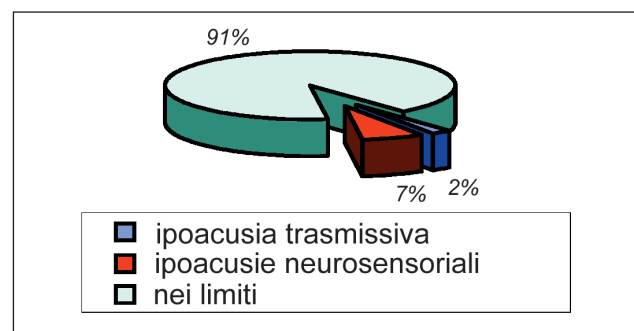


Grafico 3. Risultati audiometrici

Considerazioni e conclusioni

Dai risultati del protocollo di sorveglianza sanitaria adottato per i lavoratori addetti alla manipolazione di agenti antineoplastici di tre ospedali della città di Palermo non sono emerse significative e sostanziali patologie.

Da quanto rilevato all'anamnesi oltre il 55% degli operatori sanitari esposti riferiva disturbi riconducibili ad effetti di tipo collaterale da antitumorali (cefalea, nausea, vertigini, dermatiti, alopecia, riniti e rino-congiuntiviti, astenia, parageusia e secchezza delle fauci), disturbi, però, troppo aspecifici e non supportati comunque da danno d'organo.

L'assenza di significative patologie ascrivibili all'esposizione ai farmaci antitumorali è verosimilmente da imputare all'attività regolare del medico competente nell'ambito della sorveglianza sanitaria e soprattutto alla prevenzione ambientale e personale adottata dai lavoratori.

Tutto ciò ha contribuito ad abbattere il rischio negli ambienti di lavoro in questione.

L'esiguità del campione in esame non permette ad oggi di potere trarre conclusioni specifiche e precise; pertanto lo studio sarà esteso ad un numero maggiore di soggetti.

Tuttavia una corretta prevenzione rappresenta la corretta strategia per diminuire i potenziali rischi, riducendo al minimo l'esposizione in quanto i chemioterapici antitumorali sono sostanze potenzialmente pericolose per gli operatori sanitari che li manipolano ed essendo sostanze capaci di esercitare un'azione genotossica, ne consegue che anche le esposizioni di lieve entità possono risultare lesive.

Ne deriva quindi la necessità dell'adozione sistematica di protezioni adeguate e dell'osservanza di tutte le procedure di sicurezza. Solo misure di prevenzione estremamente rigorose possono minimizzare il rischio di contaminazione ambientale e di potenziale effetto sugli operatori che manipolano questi farmaci (2, 5).

Occorre che il mondo scientifico tutto e le amministrazioni ospedaliere si facciano carico del problema, indicando le modalità di manipolazione sicura di questi preparati ed esigendo il loro rispetto (3).

Bibliografia

- 1) Manfredi S, Gobba F.M. Rischi professionali da farmaci. In Gobba F.M, Sali D.: Rischi professionali in ambito ospedaliero. McGraw-Hill, Milano, 1995, pp. 43-55.
- 2) Provvedimento 05/08/1999 (pubblicato sulla G.U.R.I. n° 236 del 07/10/1999): Linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario.
- 3) Scapellato ML, Carrieri M, Maccà I, Coslovi C, Virgili A, Zaldastanova I, Saia B, Bartolucci G.B. Esposizione a chemioterapici antitumorali nel personale sanitario. Atti del 63° Congresso Nazionale S.I.M.L.I.I. Sorrento, 8-11 Novembre 2000. *Folia Med* 71 (Vol. 3) 857-862, 2000.
- 4) Villa L, Viganò G, Corvi C. La manipolazione in sicurezza dei farmaci antineoplastici. Atti del Seminario Regionale su "I Rischi Ospedalieri". Sondrio, 3-4 Dicembre 1993, pp. 41-51.
- 5) Villa L, Viganò G, Corvi C. Rischi e prevenzione nella manipolazione dei farmaci. Antineoplastici. Sondrio, Azienda Socio Sanitaria n° 9, 1996.
- 6) Vollono C, Badoni G, Petrelli G. Percezione del rischio ed autovalutazione dell'esposizione ad antitumorali in un gruppo di infermieri e farmacisti. *G Ital Med Lav Erg* 2002; 24: 1, pp. 49-55.

Richiesta estratti: A. Provenzano, Sezione di Medicina del Lavoro - Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti - Università degli Studi di Palermo - Via del Vespro n° 143 - Palermo, Italy