

Presentazione Linee guida

Che i farmaci chemioterapici antitumorali richiedano particolari attenzioni da parte degli operatori sanitari coinvolti nella loro manipolazione è diventata ormai consapevolezza acquisita anche nel nostro paese.

La pubblicazione delle Linee guida da parte della SIFO-Area Oncologica e, più autorevolmente subito dopo del „Documento di Linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario“ da parte ministeriale, hanno allineato il nostro paese agli orientamenti internazionali.

Tuttavia, la problematica legata alla manipolazione di questo tipo di sostanze ed in particolare il rischio di potenziale tossicità non ancora ben definito, contribuisce a mantenere viva l'attenzione da parte dei più ed in particolare dei farmacisti, siano essi già coinvolti da tempo nella preparazione dei farmaci oncologici o in procinto di farlo. L'Area Oncologica della SIFO è da tempo impegnata nella diffusione della pratica farmaceutica oncologica, ed è quindi con piacere che accoglie la pubblicazione e la diffusione fra i colleghi di questa „Guida pratica“ che rappresenterà sicuramente un aiuto concreto per tutti coloro che operano in ambito oncologico. I suggerimenti generali, ma puntuali e precisi, in essa contenuti sono perfettamente adattabili alla nostra realtà e credo che ciascuno potrà trovare indicazioni utili per la propria attività. Interessanti sono poi i consigli pratici che chiudono ciascun argomento affrontato.

Il contenuto del volumetto rappresenterà quindi un valido riferimento cui poter ricorrere ma soprattutto offrirà una importante opportunità di confronto fra quanto esistente nella nostra realtà rispetto a quella di altri paesi; lo stimolo ad un dibattito serio e costruttivo fra i colleghi di varie nazioni potrà finalmente porre le basi per l'elaborazione di linee guida comuni.

Franca Goffredo
Responsabile Area Oncologica SIFO

Impressum:

Autori:

Dipl.-Ing. (FH) Andreas Eitel
Dipl.-Ing. (FH) Martin Scherrer
Priv. Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. Klaus Kümmerer
Clinica universitaria
Istituto di Medicina Ambientale
e Igiene Ospedaliera
Hugstetter Straße 55
D-79106 Friburgo

La documentazione è ottenibile presso:

Daniela Carrozza
Bristol-Myers Squibb
Via Virgilio Maroso, 50
00142 - Roma
tel. 06.50396379
fax 06.50396585

- 1ª Pubblicazione in Tedesco: Maggio 1999 (5.000)
- 2ª Pubblicazione in Tedesco: Novembre 1999 (2.700)
- 3ª Pubblicazione in Tedesco: Febbraio 2000 (3.000)
- 1ª Pubblicazione in Inglese: Giugno 1999 (3.000)
- 1ª Pubblicazione in Austriaco: Novembre 1999 (300)
- 2ª Pubblicazione in Inglese: Marzo 2000 (3.000)
- 1ª Pubblicazione in Spagnolo: Maggio 2000 (5.000)
- 4ª Pubblicazione in Tedesco: Gennaio 2001 (10.000)
- 1ª Pubblicazione in Italiano: **Marzo 2002 (5.000)**

Stampato con colori naturali estratti da materie prime ricrescenti su Recystar, carta riciclabile ottenuta al 100% da carta straccia.

Stampa: Kehrer Digital & Print, D-Freiburg
Impaginatura: Berres/Stenzel, D-Freiburg

Tutti i diritti riservati, Bristol-Myers Squibb GmbH, München 1999. La presente pubblicazione è soggetta al diritto d'autore. I conseguenti diritti, in fattispecie alla traduzione, alla ristampa, all'impiego in relazioni, al prelievo di immagini e tabelle, alla radiodiffusione, alla diffusione per altre vie e alla memorizzazione in impianti di elaborazione dati restano riservati, anche in riguardo ad estratti parziali. Gli autori sono esenti da ogni responsabilità.

ISBN 3-00-006160-6

Prefazione



Il paziente oncologico è al centro del nostro agire. Per poter trattare in modo comprensivo la sua malattia e poter soddisfare le sue aspettative al meglio delle nostre possibilità è necessario che tutti i partecipanti al trattamento siano al corrente dello stato più recente della ricerca scientifica.

Gli impressionanti sviluppi ottenuti negli ultimi anni non si limitano alla ricerca e all'applicazione clinica ma, per riflesso, richiedono conoscenze pratiche mediche e farmaceutiche sempre maggiori per soddisfare le aspettative che ne derivano, per cui l'importanza dell'aggiornamento professionale e della specializzazione aumenta di pari passo. Con la focalizzazione della preparazione di citostatici in farmacia il valore delle misure di sicurezza assume una nuova dimensione.

Resta un dato di fatto che anche dosi minime di citostatici hanno effetto irreversibile e quindi additivo e che quindi, nonostante la mancanza di una soglia critica conosciuta, il loro impiego rappresenta un rischio, che per quanto sia limitato è chiaramente riconosciuto. In questo punto tutti gli organi responsabili sono unanimi nella richiesta assoluta di minimizzazione dei rischi durante il lavoro con citostatici.

Gli standard di qualità per il servizio farmaceutico-oncologico sviluppati in Germania sono stati assunti come fondamento comune per tutta l'Europa. Oltre ad essi sarà necessario formulare delle regole di buona condotta professionale per i settori compartecipati, sia per contribuire ad escludere il rischio di contaminazioni che per garantire uno standard di sicurezza e di qualità unitario.

La ISOPP, la "International Society of Oncology Pharmacy Practitioners", si è prefissa l'obiettivo di soddisfare la crescente richiesta di comunicazione e di collaborazione del settore e quindi appoggia ogni misura utile al raggiungimento di tale meta. Perciò salutiamo vivamente la pubblicazione di questo opuscolo, augurandogli una vasta diffusione e un apprezzamento attivo.

Klaus Meier
Presidente della International Society of Oncology Pharmacy Practitioners



Lavoro con citostatici: Indice

Prefazione	5
Introduzione	7
Cosa sono i citostatici e come funzionano?	8
Lavorare senza rischio con i citostatici	11
• Organizzazione	12
• Commercio di medicinali all'ingrosso e magazzinaggio	14
• Preparazione di citostatici per la somministrazione intravenosa	14
• Lavoro con citostatici per la somministrazione orale	17
• Applicazione	17
• Cura di pazienti soggetti alla chemioterapia	18
Aspetti particolari della cura di pazienti a domicilio	19
Smaltimento di citostatici residui	20
Pulizia dopo infortuni	22
Misure di pronto soccorso	23
Rilevanza ambientale dei citostatici	24
Appendice:	25
• Checklist di autocontrollo	
• Piano di aggiornamento professionale	
• Modulo di documentazione per corsi di aggiornamento	
• Moduli per Istruzioni di Servizio scritte per i settori della preparazione, somministrazione/cura e commercio all'ingrosso/magazzinaggio	
• Quote di escrezione di citostatici scelti	
• Misure di pronto soccorso	
• Esempio di Rapporto di Incidente dopo una avvenuta contaminazione del personale con citostatici	
• Bibliografia di riferimento	



Introduzione

Il lavoro con sostanze citostatiche presuppone alcuni accorgimenti di natura organizzativa e tecnica per garantire una ottimale protezione del personale. Sono questi gli aspetti che la presente documentazione intende mettere a fuoco più di tutti gli altri, nell'interesse di una salvaguardia ottimale delle persone che lavorano regolarmente con sostanze citostatiche.

Gli argomenti inerenti alla protezione del prodotto sono trattati tuttalpiù marginalmente. Per lo stesso motivo abbiamo rinunciato coscientemente anche ad approfondire la situazione legale, che varia secondo i vari sistemi di legge nazionali. Piuttosto abbiamo cercato di descrivere lo stato attuale della "best practice" professionale ai sensi della protezione delle persone e dell'ambiente. Particolare attenzione è stata prestata all'applicazione pratica delle conoscenze teoriche. In Appendice troverete una check list per l'autocontrollo delle Vostre conoscenze.

La presente documentazione non può essere esauriente e non ha lo scopo di sostituire il regolare contatto con il farmacista. In particolare, la responsabilità di informarsi in merito alle relative disposizioni di legge resta a carico del lettore. Per ulteriori informazioni, in particolare per informazioni relative a prodotti e sostanze specifiche, come i relativi fogli dei dati di sicurezza, per informazioni standard per farmacisti d'ospedale oppure relative alle disposizioni di legge locali, il lettore è invitato a rivolgersi ai fornitori dei rispettivi prodotti e alle autorità competenti.

L'Appendice di questo opuscolo contiene una raccolta di moduli standard, con l'intento di mettere a disposizione degli esempi che possano essere adattati alle circostanze specifiche del contesto applicativo, tra i quali anche alcuni esempi di Istruzioni di servizio. Copie di questi moduli, come anche della presente documentazione, sono ottenibili presso Daniela Carrozza; Bristol-Myers Squibb; Via Virgilio Maroso, 50, 00142-Roma.

Per opera di consulenza durante la stesura di questa monografia gli autori ringraziano il Dr. von Gemmern e il Dr. Strehl della farmacia della Clinica Universitaria di Friburgo in Brisgovia, il Sig. Meier e la Sig.a Melzer dell'Ospedale Pubblico di Amburgo-Harburg, e il Sig. Metz della Bristol-Myers Squibb GmbH per la sua preziosa assistenza.

I lettori sono invitati a comunicare le loro proposte di miglioramento e completamente, gli autori ne terranno conto in sede della prossima edizione, con l'obiettivo di rendere questa documentazione ancora più confacente all'impiego pratico e quindi un aiuto ancora maggiore per tutti coloro che lavorano con prodotti citostatici.

Cosa sono i citostatici e come agiscono?

I citostatici vengono usati per inibire la moltiplicazione e la crescita di cellule cancerose. Essi agiscono sul metabolismo cellulare durante il ciclo riproduttivo (Fig. 1), in modo da bloccare la divisione e riproduzione delle cellule. I prodotti citostatici si possono suddividere in base ai loro effetti e

punti di attacco. Una vista d'insieme dei gruppi principali è riportata nella Tabella 1 (pag. 10). I meccanismi di azione citostatica comportano un'alta probabilità di effetti cancerogeni, mutageni e teratogeni. Donne incinte devono di conseguenza evitare ogni contatto con farmaci citostatici.

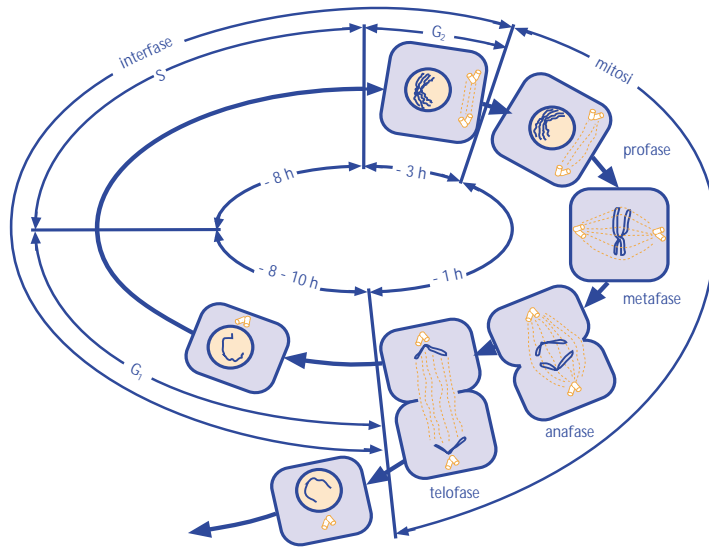


Fig. 1 Ciclo riproduttivo della cellula

La maturazione e divisione della cellula vengono suddivise in varie fasi. La sintesi e il raddoppiamento del DNA avvengono nella fase S (sintesi). Nella fase

M (mitosi) si formano due cellule figlie. Prima e dopo la mitosi ci sono due fasi di riposo (fasi G1 e G2).

Fonte: Psychrembels Medizinisches Wörterbuch, de Gruyter Verlag, Berlin

Dato che fisiologicamente le cellule cancerose sono praticamente identiche alle cellule sane, l'effetto dei farmaci citostatici non è limitato alle cellule cancerose ma si estende a tutte le cellule divisibili. Le cellule sane perciò possono risentire di pesanti effetti collaterali, che si possono manifestare in forma di nausea, perdita di capelli e immunosoppressione.

Questi effetti collaterali indesiderati non si verificano solo tra i pazienti soggetti a un trattamento chemioterapico, ma possono rappresentare un pericolo anche per il personale, in particolar modo in sede di preparazione dei citostatici (farmacia) e della somministrazione al paziente (cura).

Ne può risentire anche il personale addetto alla fornitura, al trasporto e allo smaltimento dei rifiuti, come anche il personale tecnico e di laboratorio (es. gli incaricati alla manutenzione dei banchi schermati usati per la

preparazione di citostatici oppure gli addetti all'analisi del sangue e dell'urina dei pazienti).

La letteratura specializzata documenta un aumento del rischio per la salute. Ad esempio, sono descritti effetti collaterali come nausea e perdita di ciglia tra il personale di cura (Jung 1990). Residui di citostatici sono inoltre stati trovati nell'urina di personale farmaceutico ed infermieristico (Sessink et al. 1992, 1994). In alcuni di questi studi gli standard di sicurezza erano più bassi di quelli comuni oggi-giorno.

Per quanto riguarda l'effetto mutageno dei citostatici sul personale ad essi esposto, nella letteratura si trovano risultati divergenti. Alcuni studi provano effetti mutageni nell'urina di infermieri (Falck et al., 1979), altre ricerche non confermano questo risultato (Cooke et al. 1991).

Questi risultati contraddittori contribuiscono a turbare e a rendere insicuro il personale addetto. Inoltre oggi è difficile stimare con affidabilità il rischio a lungo termine per il personale ospedaliero. Per garantire una protezione ottimale, appare consigliabile partire dal presupposto di un "worst case" per prendere misure precauzionali il più complete e efficienti possibile.



Tabella 1:
Meccanismi di azione citostatica (selezione)

Classe di sostanza attiva	Sostanza attiva (selezione)	Meccanismo di azione	Fase di effetto principale durante il ciclo cellulare
Agenti alchilanti	Ifosfamide Ciclofosfamide Treosulfan Carboplatin Cisplatin	Alchilazione del DNA	Effetto non specifico durante tutte le fasi del ciclo
		▼ Cross-linking	
		▼ Prevenzione della replicazione del DNA	
		▼	
		▼	
Antimetaboliti	Cytarabin 5-Fluorouracil Gemcitabin Mercaptopurin Methotrexat*	Incorporazione nel DNA come nucleotide fraudolento	Fase S
		▼	
		Inibizione e codificazione errata di enzimi durante la sintesi del DNA	
		▼	
		▼	
Inibitori mitotici	Paclitaxel Vinorelbine Docetaxel Vincristin Vinblastin Vindesin	Disturbo della formazione del fuso	Fase M
		▼	
		Arresto della mitosi durante la metafase	
		▼	
		▼	
Antibiotici citotossici	Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Mitoxantron	Intercalazione tra basi del DNA	Fase S Fase G ₂
		▼	
		Inibizione della biosintesi del DNA	
		▼	
		▼	
Inibitori di topoisomerasi I e II	Etoposid Teniposid Topotecan	Inibizione della topoisomerasi I; sopprime la tensione del DNA, svolge il DNA	Fase S Fase G ₂ Fase M
		▼	
		Inibizione della topoisomerasi II: catalizza catene singole o doppie, avvolge, annoda e torce eccessivamente il DNA, anche processi inversi	
		▼	
		▼	

* non agisce come nucleotide fraudolento, ma inibisce il metabolismo dell'acido folico

Lavorare senza rischio con citostatici



diversi ostacoli prima di poter sviluppare effetti dannosi per la salute del personale (concetto di barriere multiple).

La combinazione di accorgimenti tecnici e misure di protezione personali (abbigliamento protettivo) tiene conto delle varie possibilità di contaminazione: i citostatici possono essere assorbiti tramite la cute oppure attraverso il tratto respiratorio in forma di aerosol. Nell'ambito della protezione del personale è particolarmente importante una adeguata organizzazione del maneggiamento dei citostatici. In questo campo la mancanza di misure protettive adeguate spesso è particolarmente evidente, poiché anche il migliore equipaggiamento di protezione non può avere effetto se il personale non è sufficientemente addestrato nell'applicazione pratica e nel maneggiamento delle sostanze problematiche.

Le sezioni seguenti contengono, passo per passo, indicazioni e consigli pratici per ridurre al minimo i rischi inerenti al lavoro con sostanze citostatiche.

Il lavoro con citostatici deve essere svolto avendo come obiettivo la protezione del prodotto e dei pazienti. I farmaci, ad esempio, non devono essere contaminati microbicamente per evitare infezioni del paziente.

Allo stesso tempo devono essere osservati gli aspetti relativi alla salvaguardia del personale descritti in questo opuscolo.

In modo da assicurare una protezione ottimale del personale, le misure descritte qui di seguito devono essere adottate simultaneamente, in modo che i citostatici debbano superare



Organizzazione

Il numero di persone che vengono in contatto con citostatici deve essere limitato al minimo indispensabile. La preparazione di citostatici dovrebbe essere centralizzata. In ospedali più grandi ciò può avvenire nella propria farmacia, che poi fornisce i prodotti ai reparti. Cliniche non dotate di farmacia propria e laboratori oncologici dovrebbero farsi fornire le soluzioni pronte all'uso dalla loro farmacia di fiducia assieme all'equipaggiamento tecnico necessario. A causa della ridotta durata di conservazione delle soluzioni le distanze di trasporto devono essere ridotte al minimo. Il trasporto deve avvenire in recipienti stagni, infrangibili e facili da pulire (es. contenitori di materia sintetica). In genere i contenitori devono essere contrassegnati chiaramente sia per il trasporto interno che esterno, in modo che il potenziale pericolo sia evidente a prima vista (Esempio di avvertimento).

segnato e libero da giro d'aria, situato a parte da altre attività farmaceutiche e da vie di passaggio frequentate.

- Il locale dispone di una anticamera riservata al cambio di indumenti dotata di custodie separate per gli indumenti di lavoro e i vestiti da strada. L'anticamera funge anche da delimitazione tra l'ambito libero da contaminazione ("bianco") e l'ambito potenzialmente contaminato ("nero").

- Lo spazio di lavoro ha una superficie libera di almeno 1,5 m², larga almeno 1 m, il locale intero ha una superficie minima di 10 m². Dovrebbe essere libero da giro d'aria, come quello causato da porte oscillanti.

- La costruzione del locale deve permettere una pulizia accurata: pochi oggetti fissi, pavimento in materia plastica rialzata per ca. 10 cm lungo le pareti, le pareti trattate con colore indelebile.

- L'accesso all'ambito di lavoro è permesso solo a personale autorizzato e addestrato.

- Nei locali nei quali si lavora con citostatici naturalmente è proibito mangiare e bere. E parimenti non è permesso depositare generi alimentari o altro, che non siano citostatici e utensili di lavoro.

- Il magazzinaggio dei citostatici in farmacia avviene separatamente in un armadietto di sicurezza ben arrieggiato oppure, se necessario, in frigorifero, con bacinelle di raccolta estraibili, che possono essere pulite facilmente e in osservanza delle disposizioni di sicurezza dopo un eventuale infortunio (vedi Cap. "Pulizia dopo infortuni").

Ogni nuovo assunto deve essere addestrato adeguatamente e partecipare a regolari corsi di aggiornamento da tenersi ogni sei mesi.

Il personale deve essere cosciente dei pericoli per potere agire con responsabilità e reagire adeguatamente in caso di emergenza. I corsi di addestramento e di aggiornamento dovrebbero essere documentati e migliorati / aggiornati continuamente. Un aspetto importante dei corsi è la messa in pratica delle conoscenze teoriche. In Appendice si trova una proposta per un piano di corsi di addestramento ed aggiornamento. Per dare la possibilità di rileggere i contenuti anche dopo il termine del corso, ai partecipanti dovrebbe venire messa a disposizione una esauriente documentazione scritta.

Per tutti gli ambiti nei quali si lavora con sostanze citostatiche sono da preparare delle Istruzioni di servizio separate che contengono i seguenti punti:

- effetto del farmaco - potenziale di pericolo
- misure cautelari e regole di comportamento
- comportamento in caso di emergenza
- misure di pronto soccorso
- smaltimento adeguato
- documentazione personale del tipo e del volume di attività. Moduli per i vari ambiti di lavoro si trovano in Appendice.

Presso tutti i vari posti di lavoro e di impiego si consiglia il regolare prelievo (a seconda dell'incidenza del maneggiamento di sostanze citostatiche 1-2 volte all'anno) di provini a

strofinamento e dell'aria e (ove esistano metodi di misurazione) l'analisi del contenuto di sostanze citostatiche. Ciò permette di identificare eventuali carenze nel lavoro con citostatici (in rilevamenti propri effettuati in farmacie ospedaliere sono state rilevate tracce di ciclofosfamide sulle maniglie delle porte). Inoltre l'efficienza dei metodi e degli intervalli di pulizia può così essere controllata con facilità.

Il personale dovrebbe essere sottoposto a visite mediche in occasione dell'assunzione e, in seguito, una volta all'anno.

Una visita generale di solito non è in grado di dare indicazioni in merito a eventuali rischi alla salute poiché, durante il lavoro con citostatici ed osservando le regole apposite, le dosi di contaminazione sono molto inferiori ai valori di soglia, a partire dai quali possono apparire dei sintomi fisici così come sono conosciuti effetti collaterali tra i pazienti. Gli esami dovrebbero concentrarsi su disturbi degli organi respiratori, eczemi sulle mani resistenti a terapia e disturbi dell'attività del fegato e dei reni. Ove esistono dei metodi di misurazione si consiglia di effettuare un monitoraggio diretto del carico tramite analisi di citostatici nell'urina (es. cisplatino e antracicline). Un'altra possibilità di controllare la salute del personale in seguito a una contaminazione è rappresentata dai cosiddetti marker di tossicità genetica, ad esempio tramite analisi del sangue per rilevare modifiche di cromosomi.



I locali nei quali avviene il lavoro con citostatici devono rispondere alle seguenti esigenze:

- Delimitazione dell'ambito di lavoro rispetto agli ambiti riservati ad altre attività, idealmente un locale separato, contras-

Commercio all'ingrosso

Dato che nel commercio all'ingrosso solitamente i farmaci sono imballati in strati plurimi di materiale, durante il lavoro di routine è raro che il personale sia sottoposto a rischio. Perciò l'indossamento di indumenti protettivi è necessario solo dopo un incidente. I procedimenti da seguire in questi casi sono descritti esaurientemente ai capitoli "Pulizia dopo infortuni" e "Misure di pronto soccorso". Se le sostanze citostatiche vengono fornite, immagazzinate e trasportate in grande

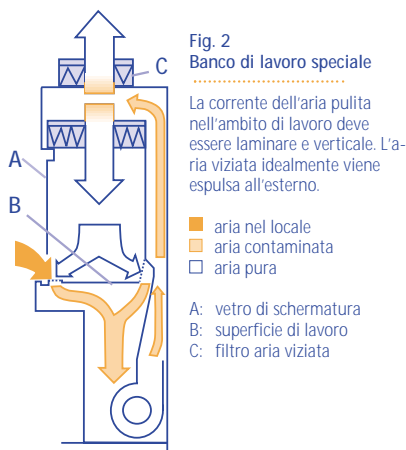
quantità, con la quantità delle sostanze maneggiate aumenta anche il rischio di infortuni. Quindi, per evitare la rottura di contenitori di vetro, sarà necessario procedere con particolare cautela, specialmente durante lo scarico e il carico (alcune confezioni possono essere danneggiate e quindi contaminate) e durante il magazzino in scaffali (alti). In genere ogni fornitura dovrebbe essere controllata per vedere se contiene citostatici. Se si trovano confezioni di citostatici danneggiate, queste, idealmente, dovrebbero essere convogliate a un ambito di lavoro separato (es. banco di lavoro schermato).

Consigli pratici: Commercio all'ingrosso di farmaci e magazzino

- ✓ Indossare indumenti protettivi dopo un incidente.
- ✓ Particolare cautela durante lo scarico e il carico e durante il magazzino in scaffali alti a causa del pericolo di rottura di contenitori di vetro.
- ✓ Provvedere allo smaltimento di contenitori danneggiati in un ambito di lavoro separato (es. banco di lavoro schermato).

Preparazione di citostatici per la somministrazione intravenosa

La preparazione, secondo le istruzioni contenute nelle direttive GMP, deve avvenire esclusivamente da parte di personale addestrato. La produzione e la preparazione di soluzioni citostatiche dovrebbe avvenire su banchi di lavoro speciali che, grazie alla loro costruzione (in particolare mediante la guida e il filtraggio delle correnti d'aria), prevengono che aerosol e polveri giungano nell'aria respirata dal personale (Fig. 2) e allo stesso tempo garantiscono la sicurezza del prodotto.



La manutenzione del banco di lavoro deve essere effettuata regolarmente secondo le indicazioni del produttore e secondo le disposizioni di legge da parte di personale addestrato allo scopo. La manutenzione deve essere documentata. Particolare attenzione deve essere rivolta alla possibilità di sostituire il filtro con contaminazione minima. I banchi di lavoro di costruzione recente sono dotati di un pre-filtro che, a differenza dei voluminosi filtri dell'aria viziata, è più maneggevole e faci-

le da sostituire. L'ingombrante filtro principale in questo modo deve essere sostituito meno spesso. Soltanto personale bene addestrato dovrebbe soffermarsi nel locale durante la sostituzione del filtro. Come indumenti protettivi si raccomandano occhiali di protezione, respiratore, vestito e guanti protettivi, durante la sostituzione del filtro principale una completa tuta di sicurezza. Dopo aver sostituito il filtro il locale deve essere pulito a fondo.

Consigli pratici: Banco di lavoro schermato

- ✓ Usare una superficie di lavoro a tenuta stagna.
- ✓ La corrente d'aria è verticale, perciò al di sopra della superficie di lavoro non devono trovarsi oggetti (scaffali, contenitori appesi e simili).
- ✓ All'interno del banco di lavoro schermato la qualità della corrente d'aria non è identica. Si raccomanda di lavorare ad almeno 10 - 15 cm da tutti i bordi laterali.
- ✓ Lasciare il banco di lavoro sempre in attività (24 ore al giorno, 7 giorni alla settimana); se non ci si lavora per un periodo prolungato (di notte e al fine settimana), abbassare solo la circolazione d'aria.
- ✓ Non coprire le prese d'aria.
- ✓ Prima di cominciare il lavoro, controllare che tutto il materiale necessario sia pronto sulla superficie di lavoro.
- ✓ Durante la manutenzione del banco di lavoro schermato, in particolare modo durante la sostituzione dei filtri, delle particelle di citostatici possono giungere nell'ambiente circostante. Perciò si raccomanda di pulire sempre a fondo il locale dopo ogni intervento di manutenzione.

Come **equipaggiamento di protezione** si consigliano dei camici di materiale impermeabile sul petto e sull'addome e dei guanti che si possono tirare sopra le maniche. Lo spessore del materiale dei guanti non dovrebbe essere inferiore a 0,3 mm. Materiali adatti possono essere latex, neoprene, poliuretano e nitril. Al momento guanti dello spessore sufficiente sono disponibili solo in latex e nitril. Dato che tutti questi materiali sono penetrabili dalle diverse sostanze citostatiche, durante il maneggiamento prolungato di citostatici i guanti devono essere cambiati almeno ogni 20 minuti, in caso di visibile contaminazione oppure danneggiamento sostituire i guanti immediatamente. Con sostanze citostatiche molto lipofile (es. Carmustin) i guanti devono essere cambiati subito dopo la preparazione del farmaco.



Per riconoscere tempestivamente il danneggiamento dei guanti può convenire indossare due paia di guanti uno sopra l'altro oppure dei guanti a doppio strato con indicatore di umidità. In questo caso il guanto interno e il guanto esterno sono di colore diverso e dotati di un sistema ad idrogel che nel caso di penetrazione di umidità dovuta al danneggiamento del guanto esterno provoca un vistoso cambiamento del colore del guanto interno (Kramer e Carstens 1997). Se non si lavora con un banco di lavoro schermato, si raccomanda l'impiego di un respiratore (tipo

FFP3SL contro particelle solide e liquide) e di occhiali protettivi dotati di schermatura laterale.

I guanti e i camici protettivi devono essere portati già durante l'apertura dell'imballaggio originale dei citostatici, dato che durante il trasporto possono essersi rotti dei contenitori di vetro e non è possibile escludere in ogni caso una contaminazione esterna durante l'imballaggio. Sono da preferire dei sistemi di trasporto chiusi.

Quando dovesse essere necessario prendere in mano dei contenitori contaminati, si consiglia di non toccarli direttamente con i guanti, ma di usare un tampone o simile.

Durante lo scioglimento della sostanza in bottiglie a spillante, l'iniezione del solvente causa una sovrappressione nella bottiglia, la quale può, durante l'estrazione dell'ago, provocare spruzzi e fuoriuscita di aerosol. Si consiglia perciò di usare dei dispositivi di scarico della pressione, come chemo-mini-spikes e un supporto

assorbente e impermeabile. I rifiuti vengono divisi a seconda del grado di contaminazione e raccolti in contenitori separati (vedi il capitolo "Smaltimenti di rifiuti citostatici"). Al termine del lavoro la superficie del banco di lavoro schermato deve essere pulita (il procedimento è descritto al capitolo "Pulizia normale"). Le pareti interne ed esterne del banco di lavoro schermato dovrebbero venire pulite almeno una volta alla settimana.



Lavoro con citostatici per la somministrazione orale

Dato che i farmaci citostatici vengono raramente somministrati per via orale, il personale incaricato spesso non è informato in merito. Le seguenti raccomandazioni dovrebbero essere osservate durante il lavoro con citostatici da somministrare oralmente.

- Le scatole con le pillole di citostatici devono essere contrassegnate in modo da essere riconoscibili a prima vista.

- Contare le pillole con guanti esenti da talco.

- Quando una pillola deve essere rotta, effettuare l'operazione in sacchetti con chiusura a pressione.

- Disporre le pillole contaminate in scatole di dosaggio separate e contrassegnate.

- Per la somministrazione non toccare la pillola con le mani, ma usare una pinzetta.

Somministrazione

Per la somministrazione i citostatici vengono forniti dalla farmacia in forma di soluzioni pronte all'uso. Nel reparto le soluzioni pronte per la fleboclisi (in bottiglia, sacchetto oppure siringa) devono solo essere collegate al sistema di fleboclisi o al perfusore. Per prima cosa caricare il sistema di fleboclisi con una soluzione di sale fisiologico per prevenire la formazione di aerosol. Adottando questa misura precauzionale la formazione di aerosol è molto più rara che durante la preparazione. Il magazzino in reparto avviene separatamente da altri farmaci.

Osservando i seguenti punti il rischio per la salute del personale può essere mantenuto molto basso:

- L'equipaggiamento protettivo è composto da guanti, camice e un supporto assorbente e impermeabile. La cute deve essere coperta completamente.

- Il rischio per il personale è alto quando le bottiglie oppure le borse di plastica che contengono le infusioni cadono e si rompono. Perciò sul lavoro il personale dovrebbe sempre portare pantaloni lunghi e scarpe chiuse.

- I collegamenti sono sicuri anche sotto pressione quando vengono effettuati tramite un cono bloccabile (Luer-Lock-System).



Consigli pratici: Somministrazione di soluzioni citostatiche

- ✓ Usare tamponi oppure un batuffolo di ovatta per spillare le soluzioni pronte.
- ✓ Prima di spillare la soluzione pronta, caricare il sistema di fleboclisi con un trasportatore (solitamente sale isotonic).
- ✓ Infilare il sistema di fleboclisi sempre nella bottiglia eretta. Le bottiglie pendenti a testa in giù sono pericolose!
- ✓ Dopo la somministrazione non estrarre il sistema di fleboclisi dalla bottiglia e non spezzare l'ago, ma smaltire insieme bottiglia e sistema di fleboclisi.

Cura di pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico

Durante la cura di pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico particolare attenzione deve essere prestata al maneggiamento delle escrezioni dei pazienti. Nel caso di Bleomycin ad esempio il 70% della sostanza viene espulsa con l'urina del paziente in forma immutata nel giro di 24 ore. Spesso i citostatici vengono metabolizzati nel corpo, ma senza per ciò perdere il loro effetto citostatico. In alcuni casi invece la metabolizzazione attiva le sostanze citostatiche.

Un esempio di quest'ultimo caso è la Ciclofosfamide, che viene espulsa con l'urina al 20% circa come sostanza madre e al 40% circa come metabolita parzialmente attivo (alchilante). Tenere conto anche della lunghezza del periodo di tempo durante il quale determinati citostatici vengono espulsi. L'escrezione di Vincristin, Vinblastin e Vindesin tramite feci può durare da 3 a 4 settimane. Una vista d'insieme delle rate di escrezione dei diversi tipi di citostatici si trova in Appendice. In complesso le escrezioni dei pazienti devono essere considerate un fattore di rischio che richiede la massima cautela.

Consigli pratici: Cura di pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico

- ✓ Rivestire il materasso del letto del paziente con una fodera per materassi.
- ✓ Se le disposizioni di legge non prescrivono altro, smaltire le escrezioni dei pazienti attraverso la canalizzazione, senza raccoglierle come rifiuti speciali.
- ✓ Portare camice e guanti protettivi quando si maneggiano le escrezioni dei pazienti. Fare attenzione durante la pulizia dei recipienti.
- ✓ Depositare immediatamente e in stato ancora umido la lavanderia contaminata nel sacco della lavanderia. Portare camice e guanti protettivi. Il sacco della lavanderia dovrebbe essere contrassegnato.

Stravasi

Nel caso di stravasi osservare le seguenti regole per la cura immediata:

1. Stop della fleboclisi/iniezione - lasciare al suo posto l'ago
2. Chiamare un medico
3. Aspirare il sangue per estrarre resti di citostatici

4. Tentare di aspirare il contenuto delle bolle che si sono formate.

La terapia degli stravasi dipende dal potenziale di rischio della sostanza usata e dalle dimensioni dello stravasato (un'elenco di letteratura sul tema si trova in Appendice oppure richiedere informazioni al produttore).

Aspetti particolari della cura a domicilio



● La preparazione delle soluzioni citostatiche avviene in una farmacia locale, che poi accetta e smaltisce i rifiuti.

● Per la raccolta dei rifiuti presso il paziente e il trasporto alla farmacia il personale deve avere a disposizione dei contenitori stabili, richiudibili e contrassegnati.

● Dato che il paziente per la maggior parte del tempo non viene curato da personale infermieristico ma dai suoi congiunti, questi devono essere informati dei pericoli ed addestrati al lavoro con citostatici.

● Il paziente e le persone a lui più vicine devono poter raggiungere giorno e notte, es. tramite un numero telefonico per emergenze in ospedali con reparto oncologico, un team di personale competente per poter richiedere informazioni e servizi di cura. Il team dovrebbe essere composto da personale infermieristico specializzato in oncologia, medici specializzati e farmacisti.

Per risparmiare sui costi la chemioterapia viene sempre più spostata dagli ospedali alla cura a domicilio ("home care"). Le misure da prendere sono in genere identiche a quelle da prendere per la cura stazionaria, ma necessitano di misure organizzative aggiuntive.

La somministrazione di citostatici dovrebbe avvenire nelle ambulanze oppure in laboratori specializzati in oncologia.



Smaltimento di rifiuti di citostatici

La legge, ad esempio in Germania, stabilisce che i rifiuti di sostanze citostatiche sono da considerare rifiuti che necessitano di controlli speciali. Purtroppo manca una definizione più precisa di cosa si intenda per rifiuti citostatici, ad es. il grado di contaminazione. La maggior parte delle direttive raccomandano una suddivisione tra rifiuti molto e poco contaminati (OSHA, ASHP, LAGA, ÖNORM).

Mentre i rifiuti poco contaminati (es. tamponi, guanti, bottiglie per fleboclisi vuote) possono essere smaltiti insieme ai rifiuti domestici comuni, i rifiuti fortemente contaminati (es. bottiglie per fleboclisi semivuote, siringhe) necessitano di un trattamento speciale, di solito dell'incenerimento a temperature di almeno 1000°C.

Nella determinazione delle quantità residue i National Institutes of Health consigliano un limite del 3% del peso a pieno. Adottando questo limite però va tenuto conto che le quantità residue possono variare considerevolmente a seconda dei contenitori usati. Con 500 ml il 3% del peso equivale a 15 g, con 1000 ml invece a 30 g (presupposto: densità del liquido = 1 g/cm³). Assumendo una concentrazione di citostatici identica, nel secondo caso viene smaltita con i rifiuti comuni una quantità di citostatici doppia a quella del primo caso.

Sarebbe quindi meglio un'indicazione quantitativa in grammi o millilitri. Nella Clinica Universitaria di Friburgo in Brisgovia il limite è stato fissato a 20 ml, mentre le soluzioni di citostatici altamente concentrate (es. le soluzioni di partenza oppure siringhe di perfusione non svuotate completamente) vengono sempre trattate come rifiuti speciali.

Per la definizione di quantità residue si deve in precedenza ottenere un'approvazione dalle autorità locali per lo smaltimento dei rifiuti. Si devono prendere in ogni caso tutte le necessarie precauzioni per escludere l'esposizione del personale.

Prima dello smaltimento in appositi contenitori i rifiuti di citostatici fortemente contaminati devono essere saldati in sacchetti di plastica. Allo scopo non sono necessari apparecchi speciali, nella maggior parte dei casi è sufficiente un comune apparecchio domestico per la saldatura di sacchetti di plastica. Le sostanze citostatiche possono essere rese inattive anche con delle reazioni chimiche. Ma la maggior parte dei metodi di inattivamento è molto dispendiosa, richiede conoscenze chimiche avanzate e apparecchiature specifiche, ed inoltre presuppone l'osservanza delle relative disposizioni antiinfortunistiche. In ospedale, l'inattivazione di regola è possibile solo nei laboratori equipaggiati per lo scopo e nella farmacia dell'ospedale.

Le sostanze nuove e i metaboliti che si formano come conseguenza delle reazioni chimiche possono costituire un altro

problema. Non basta smaltire le soluzioni risultanti nella canalizzazione, dato che dal punto di vista giuridico la maggior parte dei paesi li considera rifiuti che richiedono uno smaltimento conforme al loro potenziale di rischio. Inoltre è probabile che venga richiesta una prova che il potenziale mutageno sia stato effettivamente debellato. Per questi motivi non si consiglia di disattivare chimicamente i citostatici.

Il trasporto dei rifiuti all'esterno dell'ospedale può costituire trasporto di carico pericoloso e quindi essere soggetto alle relative disposizioni di legge, che prevedono il caricamento in contenitori speciali costruiti e collaudati appositamente, dotati del contrassegno di pericolo relativo, che vengono trasportati su veicoli speciali guidati da personale addestrato appositamente.

Consigli pratici: Smaltimento

- ✓ I rifiuti poco contaminati (tamponi, guanti, bottiglie per fleboclisi vuote) possono essere gettati con i rifiuti comuni.
- ✓ I rifiuti molto contaminati e le soluzioni ad alta concentrazione devono essere smaltiti come rifiuti speciali (richiedere informazioni alle autorità locali).
- ✓ Saldare i rifiuti molto contaminati in sacchetti di plastica (bastano i sacchetti e gli apparecchi di saldatura comunemente in commercio per l'uso domestico).
- ✓ Incenerimento dei rifiuti speciali a temperature superiori a 1000 °C
- ✓ Smaltire le escrezioni dei pazienti attraverso la canalizzazione.





Pulizia dopo spargimento accidentale

In caso di spargimento accidentale di soluzione oppure polvere citostatica (es. causata dallo spillamento di sacchetti per fleboclisi oppure dalla rottura di ampolle), si dovrà effettuare immediatamente una decontaminazione delle persone colpite. Allo stesso tempo l'area affetta deve essere isolata (delimitare, contrassegnare ed interdire l'accesso) e pulita. Il personale che effettua la pulizia deve portare una tuta protettiva (oppure un camice protettivo con soprascarpe, guanti e occhiali protettivi e un respiratore). Per la pulizia dopo uno spargimento accidentale di citostatici devono esserci a disposizione dei set di emergenza (spill kits) con il seguente contenuto:

- due paia di guanti protettivi
- camice protettivo impermeabile
- occhiali protettivi con schermatura laterale
- respiratore con semimaschera contro particelle solide e liquide (tipo FFP3SL)
- soprascarpe

Consigli pratici: Pulizia dopo spargimento accidentale

- ✓ Per l'isolamento della superficie contaminata se possibile richiedere l'aiuto di una seconda persona che possa assumere una funzione di controllo.
- ✓ Assorbire i liquidi sparsi con cellulosa oppure materiale simile asciutto.
- ✓ Coprire cautamente la polvere versata con cellulosa oppure materiale simile umido; quindi assorbire la sostanza ora umida con cellulosa oppure materiale simile asciutto.
- ✓ Prelevare i frammenti di vetro con pinza e paletta.
- ✓ Depositare i rifiuti in contenitori appositi, se necessario smaltire in questo modo anche gli indumenti fortemente contaminati.

- panni assorbenti (cellulosa, Chemo-Sorb® o simili) in quantità sufficiente
- piccola pala di plastica e pinza per sollevare i frammenti di vetro
- sacchi per rifiuti facilmente richiudibili con la scritta "citostatici".

Per prima cosa la superficie contaminata viene coperta con uno spesso strato di cellulosa oppure di altro materiale fortemente assorbente per rilevare la sostanza senza causare spruzzi. Usare cellulosa asciutta per i liquidi e cellulosa umida per il materiale asciutto. Quando il materiale è stato rilevato e la superficie è asciutta, pulire con un panno di cellulosa impregnata di alcool al 70% e risciacquare con acqua e sapone.

In nessun caso spruzzare acqua oppure detergenti direttamente sui citostatici versati! Non usare scope o aspirapolvere che possono comportare la formazione di aerosol e polvere! Procedere con particolare cautela quando togliete gli indumenti protettivi per evitare che la cute e gli occhi vengano in contatto con eventuali residui del materiale sparso.

Pulizia ordinaria delle aree di lavoro con citostatici

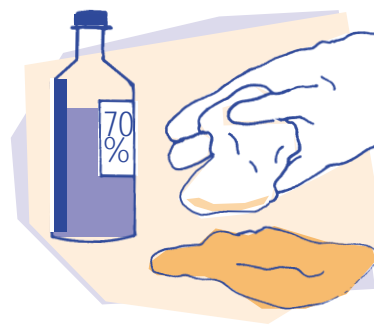
Per la pulizia quotidiana dei locali non sono necessari dei procedimenti particolari. Basta usare acqua con un detergente comune.

Le superfici di lavoro e le pareti interne ed esterne dei banchi di lavoro schermati vengono pulite prima con acqua e quindi con alcool al 70%. Per la prevenzione di esplosioni fare attenzione che l'alcool non venga applicato in quantità eccessiva (> 50 ml/m²); è sufficiente usare tanto alcool quanto basta per inumidire il panno.

I requisiti del personale di pulizia e dell'equipaggiamento protettivo dipendono dalla incidenza del lavoro con citostatici:

- In aree nelle quali il lavoro con citostatici è raro (es. laboratori) il personale di pulizia deve essere messo al corrente che possono esserci residui di sostanze citostatiche. Per la pulizia delle superfici di lavoro e per il maneggiamento delle soluzioni detergenti usate si consiglia di portare dei guanti di protezione.

- Nelle aree nelle quali il lavoro con citostatici è frequente (es. preparazione di citostatici e nei reparti oncologici) il personale di pulizia dovrebbe essere addestrato allo scopo (potenziale di pericolosità, misure protettive, smaltimento di rifiuti). Durante la pulizia un possibile contatto della cute con sostanze citostatiche può essere evitato portando guanti protettivi, pantaloni lunghi e scarpe chiuse.





Misure di pronto soccorso

In caso di una contaminazione della cute con citostatici le misure di pronto soccorso da prendere possono variare a seconda della sostanza citostatica. In molti casi basta sciacquare bene subito con molta acqua. I citostatici per i quali ciò non è sufficiente e i relativi provvedimenti da prendere sono descritti in Appendice.

In caso di contatto del citostatico con gli occhi consultare subito un oculista. Avendo ingerito accidentalmente un citostatico, rivolgersi immediatamente a un medico. Le misure necessarie sono quindi da richiedere all'Unità Anti-avvelenamento più vicina (il numero di telefono deve essere incluso nelle Istruzioni di servizio). Ogni incidente deve essere comunicato ai medici di turno senza perdita di tempo e documentato. Un modulo esemplificativo di Rapporto di Incidente si trova in Appendice.



I citostatici e l'ambiente

I citostatici possono giungere nelle acque di scarico come residui liquidi di sostanze citostatiche oppure attraverso le escrezioni dei pazienti. Dato che la maggior parte dei citostatici non è biodegradabile (eccezione fatta per i due antimetaboliti Cytarabina ed, entro certi limiti, Gemcitabina), essi possono superare gli impianti di depurazione ed arrivare alle acque di superficie, come è stato dimostrato per ciclofosfamide e ifosfamide (vedi Appendice). Alcuni citostatici (es. Epirubicina) vengono assorbiti fortemente dai depositi di filtrazione. Se questi in seguito vengono usati come concime in agricoltura, la penetrazione nelle acque freatiche non può essere esclusa. Finora la presenza di

citostatici nell'acqua potabile non è stata documentata. Ciononostante, l'eliminazione di citostatici nell'ambiente dovrebbe essere limitato al minimo per motivi di prevenzione. Le concentrazioni dovute alle escrezioni dei pazienti sono così basse che in base allo stato attuale delle conoscenze non rappresentano un pericolo per l'uomo e per l'ambiente. Un rischio di cancro molto più alto si verificherebbe invece tra il personale infermieristico se questo dovesse raccogliere le escrezioni dei pazienti per convogliarle allo smaltimento speciale, per cui questo procedimento non è raccomandato.

Indice Appendice

- Checklist di autocontrollo
- Piano di aggiornamento professionale
- Modulo di documentazione dei corsi di aggiornamento
- Moduli per Istruzioni di servizio scritte per i settori della preparazione, somministrazione/cura e commercio all'ingrosso/magazzinaggio
- Quote di escrezione di citostatici scelti
- Misure di pronto soccorso
- Esempio di Rapporto di Incidente dopo una avvenuta contaminazione del personale con citostatici
- Bibliografia specializzata



Checklist di autocontrollo



1. Quale delle seguenti sostanze possiede potenziale citotossico?

- A) Cisplatin
- B) Paclitaxel
- C) Ifosfamide
- D) Acido Acetilsalicilico
- E) Epirubicin
- F) A, B, C e E
- G) Ciprofloxacina

2. Per ridurre al minimo il rischio per personale e ambiente, le istituzioni nelle quali si lavora con citostatici dovrebbero disporre di ... ?

- A) Istruzioni di Servizio scritte per tutti gli ambiti di lavoro
- B) Regolari corsi di aggiornamento del personale
- C) Regolari visite mediche del personale
- D) Equipaggiamento tecnico e personale completo

- E) Scopa e paletta per la pulizia dopo uno spargimento accidentale
- F) Tutto ciò
- G) A, B, C e D

3. Il training pratico è un componente essenziale dell'addestramento del personale?

- A) corretto
- B) errato

4. I locali nei quali si lavora con sostanze citostatiche devono possedere quali dei seguenti requisiti?

- A) Divisione dell'ambiente esente da contaminazione dall'ambiente potenzialmente contaminato mediante una anticamera per il cambio degli indumenti.
- B) Possibilità di magazzino separato di citostatici e generi alimentari.
- C) La pulizia a fondo deve essere possibile senza difficoltà.
- D) L'accesso all'ambiente di lavoro è possibile per tutto il personale.
- E) L'ambiente di lavoro deve essere diviso dagli ambienti dedicati ad altre attività.
- F) Per una migliore circolazione dell'aria scegliere dei locali il più possibile esposti a giro d'aria (es. dietro a porte oscillanti)
- G) A, B e E
- H) A, C e E
- I) A, C, E e F

5. La corrente dell'aria pulita nell'ambiente di lavoro di banchi schermati deve essere:

- A) laminare ed orizzontale
- B) laminare e verticale
- C) turbolenta

6. L'aria viziata di un banco di lavoro schermato viene espulsa:

- A) preferibilmente all'aperto
- B) nel locale
- C) nel locale dopo filtratura

7. A causa del loro elevato consumo di energia, i banchi di lavoro schermati devono essere disinseriti al termine del lavoro.

- A) corretto
- B) errato
- C) l'abbassamento notturno è possibile

8. Durante il lavoro prolungato con citostatici i guanti protettivi devono essere sostituiti:

- A) ogni 60 minuti
- B) ogni 20 minuti
- C) solo dopo incidenti oppure contaminazioni visibili dei guanti

9. Non lavorando presso un banco schermato, oltre al camice e ai guanti di protezione, quale altro equipaggiamento di sicurezza è necessario?

- A) respiratore
- B) soprascarpe
- C) occhiali protettivi
- D) tutto ciò
- E) A e C

10. Lo spillamento delle bottiglie per fleboclisi per la somministrazione deve essere effettuata:

- A) con le bottiglie in posizione eretta
- B) con le bottiglie appese a testa in giù

11. Dopo la somministrazione il sistema per fleboclisi e le bottiglie vengono smaltiti:

- A) insieme
- B) separatamente

12. I rifiuti di citostatici vengono smaltiti:

- A) come rifiuti speciali
- B) con i rifiuti domestici
- C) a seconda del grado di contaminazione

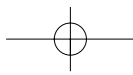
13. I citostatici versati accidentalmente si ripuliscono:

- A) con scopa o aspirapolvere
- B) con panni di tessuto fortemente assorbente, cercando di evitare spruzzi
- C) dopo avere contrassegnato la superficie contaminata
- D) con acqua e sapone
- E) B e C

14. Negli impianti di depurazione le sostanze citostatiche in genere vengono degradate a sufficienza?

- A) corretto
- B) errato

Soluzioni:	1 - F	2 - G	3 - A
4 - H	5 - B	6 - A	7 - B, C
8 - B	9 - E	10 - A	11 - A
12 - C	13 - E	14 - B	



Istruzioni di servizio

Numero:

Firma:

Data:

Citostatici

Preparazione dei citostatici

Contrassegni sul posto di lavoro



inflammabile



irritante



velenoso, risp.
molto velenoso



pericolo per
l'ambiente

Pericoli per l'uomo e l'ambiente

- Possibile irritazione al contatto con cute e mucose.
- Possibili effetti collaterali su midollo osseo, organi digestivi, gonadi e sistema immunitario.
- Effetti carcinogeni, mutageni e teratogeni non possono venire esclusi.
- A donne incinte e ad adolescenti sotto i 18 anni non è permesso il maneggiamento di citostatici.
- In genere i citostatici non sono degradabili e inquinano l'ambiente.

Misure protettive e regole di comportamento

- La preparazione avviene in banchi di lavoro schermati secondo DIN 12980 con corrente d'aria verticale e laminare.
- Portare guanti e camice di protezione impermeabili.
- Cambiare i guanti ogni 20 minuti, in caso di contaminazione visibile cambiarli immediatamente.
- Durante lo scioglimento di citostatici in bottiglie a spillamento usare un sottofondo assorbente ed impermeabile e un dispositivo di scarico della pressione (es. Chemo-Mini-Spikes).
- Non coprire le prese d'aria del banco di lavoro schermato.
- Al termine del lavoro, pulire la superficie di lavoro con acqua e quindi con alcool al 70%.
- Lasciare inserito il banco di lavoro anche dopo aver finito di lavorare.
- Effettuare regolarmente gli interventi di manutenzione sul banco di lavoro come richiesto dal fornitore.
- Contrassegnare i contenitori per il trasporto interno.

Comportamento in caso di pericolo (Telefono di emergenza N. _____)

- Dopo lo spargimento accidentale di sostanze citostatiche isolare e pulire subito l'area contaminata.
- Durante la pulizia portare guanti e camice di protezione impermeabili, respiratore e occhiali protettivi.
- Usare uno Spill-Kit.
- Pulire la sostanza versata con abbondante cellulosa oppure altri panni fortemente assorbenti: evitare la formazione di polveri e aerosol.
- Quindi pulire con alcool al 70% e acqua e sapone.
- Smaltire la cellulosa con il materiale versato come rifiuti speciali.

Pronto soccorso (Tel. N. _____) Centrale Antiavvelenamento (Tel. N. _____)

- Sciacquare subito con abbondante acqua fredda; inoltre fare riferimento alla tabella di pronto soccorso.
- Comunicare immediatamente l'incidente al servizio medico di turno.
- In caso di contatto con gli occhi sciacquare subito con abbondante acqua fredda; fare riferimento alla tabella di pronto soccorso; consultare un oculista.
- In caso di ingestione accidentale chiamare subito un medico oppure la Centrale Antiavvelenamento.

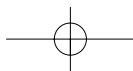
Regole organizzative sul posto di lavoro

Limitazioni

Smaltimento adeguato (N. telefonico degli incaricati: _____)

- Raccogliere i rifiuti poco contaminati (es. guanti) in sacchi sufficientemente resistenti ed impermeabili e smaltire con i rifiuti normali.
- Saldare i rifiuti molto contaminati (es. residui di citostatici) in sacchetti di plastica, raccogliere i sacchetti in contenitori impermeabili, stabili e contrassegnati e smaltire come rifiuti pericolosi.

Se avete dei dubbi o delle domande, richiedete informazioni al medico responsabile, al farmacista oppure agli incaricati della sicurezza sul lavoro e dello smaltimento dei rifiuti!



Istruzioni di servizio

Numero:

Firma:

Data:

Citostatici

Somministrazione di citostatici

Contrassegni sul posto di lavoro



infiammabile



irritante



velenoso, risp.
molto velenoso



pericolo per
l'ambiente

Pericoli per l'uomo e l'ambiente

- Possibile irritazione al contatto con cute e mucose.
- Possibili effetti collaterali su midollo osseo, organi digestivi, gonadi e sistema immunitario.
- Effetti carcinogeni, mutageni e teratogeni non possono venire esclusi.
- A donne incinte e ad adolescenti sotto i 18 anni non è permesso il maneggiamento di citostatici.
- In genere i citostatici non sono degradabili e inquinano l'ambiente.

Misure protettive e regole di comportamento

- Portare guanti e camice di protezione impermeabili, coprire completamente la cute.
- Usare un supporto assorbente ed impermeabile; rivestire il materasso del paziente con una fodera.
- Usare dei tamponi per spillare la soluzione, rompere ampole e svuotare siringhe.
- Infilare il sistema per fleboclisi sempre nella bottiglia eretta, non spillare mai bottiglie appese a testa in giù.
- Caricare il sistema per fleboclisi con una soluzione di sale fisiologico prima dell'uso.
- Dopo la somministrazione non estrarre il sistema per fleboclisi dalla bottiglia e non rompere l'ago, ma smaltire insieme bottiglia e sistema per fleboclisi.

Comportamento in caso di pericolo (Telefono di emergenza N. _____)

- Dopo lo spargimento accidentale di sostanze citostatiche isolare e pulire subito l'area contaminata.
- Durante la pulizia portare guanti e camice di protezione impermeabili, respiratore e occhiali protettivi.
- Usare uno Spill-Kit.
- Pulire la sostanza versata con abbondante cellulosa oppure altri panni fortemente assorbenti; evitare la formazione di polvere e aerosol. Quando la quantità di materiale contaminato è grande, smaltirla con i rifiuti pericolosi.
- Deposare subito nel sacco della lavanderia gli indumenti contaminati.
- Lavare in reparto con acqua e sapone le fodere contaminate di materassi.

Pronto soccorso (Tel. N. _____)

Centrale Antiavvelenamento (Tel. N. _____)

- Sciacquare subito con abbondante acqua fredda; inoltre fare riferimento alla tabella di pronto soccorso.
- In caso di contatto con gli occhi sciacquare subito con abbondante acqua fredda; inoltre fare riferimento alla tabella di pronto soccorso; consultare un oculista.
- In caso di ingestione accidentale chiamare subito un medico oppure la Centrale Antiavvelenamento.
- Comunicare l'incidente immediatamente al servizio medico interno.

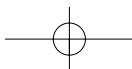
Regole organizzative sul posto di lavoro

Limitazioni

Smaltimento adeguato (N. telefonico degli incaricati: _____)

- Raccogliere i rifiuti poco contaminati (es. guanti, tamponi) in sacchi sufficientemente resistenti e impermeabili e smaltire con i rifiuti normali.
- Saldare i rifiuti molto contaminati (es. flebo parzialmente vuote, perfusori) in sacchetti di plastica, raccogliere i sacchetti in contenitori impermeabili, stabili e contrassegnati e smaltire come rifiuti pericolosi
- Smaltire le escrezioni dei pazienti attraverso la canalizzazione.

Se avete dei dubbi o delle domande, richiedete informazioni al medico responsabile, al farmacista oppure agli incaricati della sicurezza sul lavoro e dello smaltimento dei rifiuti!



Parte B

Istruzioni di servizio

Numero:

Firma:

Data:

Citostatici

Maneggiamento di citostatici

Contrassegni sul posto di lavoro



inflammabile



irritante



velenoso, risp.
estremamente velenoso



pericolo per
l'ambiente

Pericoli per l'uomo e l'ambiente

- Possibile irritazione al contatto con cute e mucose.
- Possibili effetti collaterali su midollo osseo, organi digestivi, gonadi e sistema immunitario.
- Effetti carcinogeni, mutageni e teratogeni non possono venire esclusi.
- A donne incinte e ad adolescenti sotto i 18 anni non è permesso il maneggiamento di citostatici.
- In genere i citostatici non sono degradabili e inquinano l'ambiente.

Misure protettive e regole di comportamento

- Trattare le sostanze citostatiche con grande cautela per evitare spargimenti accidentali e rottura di contenitori.
- Durante l'accettazione di forniture di farmaci, controllare se contengono citostatici.
- Assegnare un'area separata al lavoro con sostanze citostatiche (disimballaggio, travasamento).
- Non toccare a mani nude le bottiglie, ampole e confezioni di citostatici, usare dei guanti protettivi.

Comportamento in caso di pericolo (Telefono di emergenza N. _____)

Dopo lo spargimento accidentale di sostanze citostatiche isolare e pulire subito l'area contaminata.
Durante la pulizia portare guanti e camice di protezione impermeabili, respiratore e occhiali protettivi.
Usare uno Spill-Kit.
Pulire le soluzioni versate con abbondante cellulosa oppure altri panni fortemente assorbenti; evitare la formazione di aerosol.
Pulire le sostanze asciutte versate con cellulosa inumidita; evitare la formazione di polvere.
Sollevare i frammenti di vetro con una pinza e smaltirli adeguatamente in contenitori resistenti.
Ripulire con alcool al 70% e acqua e sapone.
Fare attenzione ad evitare il contatto della cute e degli occhi con eventuali resti di citostatici quando togliete gli indumenti protettivi.

Pronto soccorso (Tel. N. _____) Centrale Antivielenamento (Tel. N. _____)

Sciagquare subito con abbondante acqua fredda; inoltre fare riferimento alla tabella di pronto soccorso.
Comunicare immediatamente l'incidente al servizio medico di turno.
In caso di contatto con gli occhi sciacquare subito con abbondante acqua fredda; inoltre fare riferimento alla tabella di pronto soccorso; consultare un oculista.
In caso di ingestione accidentale chiamare subito un medico oppure la Centrale Antivielenamento.

Regole organizzative sul posto di lavoro

Limitazioni

Smaltimento adeguato (N. telefonico degli incaricati: N. _____)

- Smaltire il prodotto e il materiale contaminato con i rifiuti pericolosi.
- Usare dei contenitori impermeabili, stabili e contrassegnati.
- Per lo smaltimento con i rifiuti pericolosi osservare le disposizioni di legge locali.

Se avete dei dubbi o delle domande, richiedete informazioni al medico responsabile, al farmacista oppure agli incaricati della sicurezza sul lavoro e dello smaltimento dei rifiuti!



Quote di escrezione di citostatici scelti

Sostanza citostatica Quota di escrezione

Durata raccomandata dell'utilizzo di
indumenti protettivi dopo la terapie*

5-Fluorouracil	urina: senza cambiamento, fino al 15% nel giro di 24 h	urina: 48 ore	feci: 5-7 giorni
Amsacrin		urina: 3 giorni	feci: 2 giorni
Bendamustin		urina: 6 giorni	
Bleomycin	urina: senza cambiamento, fino al 68% nel giro di 24 h	urina: 72 ore	
Busulfan		urina: 1 giorno	
Carboplatin	60% nel giro delle prime 24 h	urina: 1-2 giorni	
Carmustin	55-65% nel giro delle prime 24 h	urina: 4 giorni	
Chlorambucil		urina: 2 giorni	
Cisplatin	urina: senza cambiamento e metabolizzato, fino al 75% nel giro di 5 giorni	urina: 7 giorni	
Cyclophosphamid	urina: senza cambiamento, fino al 25% nel giro di 48 h; senza cambiamento e metabolizzato, fino al 62% nel giro di 48 h feci: fino al 4% dopo dose IV Sono state rilevate tracce nel sudore e nella saliva (nella saliva fino al 77% della concentrazione del plasma).	urina: 72 ore	feci: 5 giorni
Cytarabin	90% nel giro delle prime 24 h	urina: 1 giorno	
Dacarbazin		urina: 1 giorno	
Dactinomycin	20% nel giro delle prime 24 h	urina: 5 giorni	
Daunorubicin		urina: 7 giorni	feci: 2 giorni
Docetaxel		urina: 1 giorno	feci: 2 giorni
Doxorubicin	urina: senza cambiamento e metabolizzato, fino al 15% nel giro di 5 giorni feci: senza cambiamento e metabolizzato, fino all' 85%	urina: 6 giorni	feci: 7 giorni
Etoposid	urina: 40 - 50% feci: 2 - 15%	urina: 5 giorni	feci: 4 giorni
Epirubicin	urina: 11% feci: escrezione prevalentemente con il fiele	urina: 7 giorni	feci: 6 giorni
Fludarabin	40 - 60% nel giro delle prime 24 h	urina: 3 giorni	
Gemcitabin		urina: 1 giorno	
Hydroxycarbamid	50 - 80% nel giro delle prime 24 h	urina: 2 giorni	
Ifosfamid		urina: 2 giorni	
Idarubicin		urina: 3 giorni	feci: 7 giorni
Lomustin	50 - 66% nel giro delle prime 24 h	urina: 2 giorni	feci: 7 giorni

Sostanza citostatica Quota di escrezione

Durata raccomandata dell'utilizzo di
indumenti protettivi dopo la terapie*

Melphalan	30 - 60% nel giro delle prime 24 h	urina: 2 giorni	feci: 7 giorni
Mercaptopurin	urina: senza cambiamento, dal 10 al 20% nel giro di 24 h metabolizzato, dal 10 al 40% nel giro di 24 h	urina: 2-3 giorni	feci: 5 giorni
Methotrexat	urina: senza cambiamento e metabolizzato, dal 40 al 50% (a bassa dosatura) e fino al 90% (alta dosatura) nel giro di 48 h feci: fino al 9%	urina: 3 giorni	feci: 7 giorni
Mitomycin		urina: 1 giorno	
Mitoxantron	urina: senza cambiamento, fino al 6,5% nel giro di 5 giorni, metabolizzato fino al 3,6% nel giro di 5 giorni feci: fino al 18% nel giro di 5 giorni	urina: 6 giorni	feci: 7 giorni
Nimustin		urina: 4 giorni	
Oxaliplatin	40 - 50% nel giro delle prime 24 h	urina: 3 giorni	
Paclitaxel	urina: fino al 13% feci: concentrazione più alta		
Procarbazin	5%, 25- 70% come metabolita nel giro delle prime 24 h	urina: 2 giorni	
Teniposid		urina: 3 giorni	
Thioguanin		urina: 1 giorno	
Thiotepa		urina: 3 giorni	
Topotecan		urina: 2 giorni	
Treosulfan	90% nel giro delle prime 6 h	urina: 1 giorno	
Trofosfamid	60% nel giro delle prime 6 h	urina: 1 giorno	
Vinblastin	urina: senza cambiamento e metabolizzato, dal 13 al 33% nel giro di 72 h feci: senza cambiamento e metabolizzato, dal 10 al 41% nel giro di 72h	urina: 4 giorni	feci: 7 giorni
Vindesin		urina: 4 giorni	feci: 4 giorni
Vincristine	urina: senza cambiamento 8% nel giro di 72 h, metabolizzato 4% nel giro di 72 h feci: senza cambiamento 30% nel giro di 72 h metabolizzato 40% nel giro di 72 h	urina: 4 giorni	feci: 7 giorni
Vinorelbin		urina: 4 giorni	feci: 7 giorni

*se non sono indicati dei dati, minimo 48 h

Fonti: Harris e Dodd (1985); Cass e Musgrave (1992), Grajny et al. (1993), Micromedex (1997), Dimtscheva et al. (1998)



Misure di pronto soccorso*

Sostanza	Misure da prendere in seguito a contaminazione
Amsacrin	Lavare bene immediatamente con acqua e sapone.
Bleomycin	Lavare bene immediatamente con acqua e sapone.
Carboplatin	Sciogliere immediatamente con molta acqua.
Carmustin	Sciogliere immediatamente con molta acqua. Nel caso di irritazioni locali si può applicare una soluzione di bicarbonato di sodio.
Cisplatin	Sciogliere immediatamente con molta acqua. Nel caso di leggere fitte transitorie, applicare una crema calmante.
Cyclophosphamid	Sciogliere immediatamente con molta acqua. In caso di contatto con gli occhi, irrigazione immediata con una soluzione di sale fisiologico al 0,9%
Cytarabin	Sciogliere immediatamente con molta acqua. In caso di contatto con gli occhi, irrigazione immediata con una soluzione di sale fisiologico al 0,9%.
Dactinomycin	Lavare bene con acqua oppure con una soluzione di fosfato di sodio.
Daunorubicin	Sciogliere immediatamente con molta acqua e sapone oppure soluzione di bicarbonato di sodio. In caso di contatto con gli occhi, irrigazione immediata con una soluzione di sale fisiologico allo 0,9%.
Doxorubicin	Sciogliere immediatamente con molta acqua e sapone oppure soluzione di bicarbonato di sodio. In caso di contatto con gli occhi, irrigazione immediata con una soluzione di sale fisiologico allo 0,9%
Epirubicin	Sciogliere immediatamente con molta acqua e sapone oppure soluzione di bicarbonato di sodio. In caso di contatto con gli occhi, irrigazione immediata con una soluzione di sale fisiologico allo 0,9%.
Etoposid	Lavare bene immediatamente con acqua e sapone.
5-Fluorouracil	Lavare bene immediatamente con acqua e sapone.
Gemcitabin	Sciogliere immediatamente con molta acqua. In caso di contatto con gli occhi, irrigazione immediata con una soluzione di sale fisiologico allo 0,9%.
Idarubicin	Sciogliere immediatamente con molta acqua e sapone oppure soluzione di bicarbonato di sodio. In caso di contatto con gli occhi, irrigazione immediata con una soluzione di sale fisiologico.
Methotrexat	Sciogliere immediatamente con molta acqua. Applicare una crema calmante nel caso di leggere fitte transitorie. In caso di contatto con gli occhi, irrigazione immediata con una soluzione di sale fisiologico allo 0,9%.
Mitomycin	Molto irritante, neutralizzare con ripetuti lavaggi con una soluzione all' 8,4% di bicarbonato di sodio seguita da acqua e sapone; evitare creme per le mani.
altre	Sciogliere immediatamente con molta acqua.

Fonti: Allwood, Wright e Stanley (1997) The Cytotoxics Handbook (3. Ed.)

* informazioni esaurienti sono contenute nei fogli dei dati di sicurezza

Rapporto incidente: Contaminazione di personale con sostanze citostatiche

Data e ora dell'incidente:

Reparto e stazione:

1. Dati personali

Nome:

Data di nascita:

Attività:

preparazione

somministrazione

cura

altro:

2. Incidente

Nome del citostatico:

Tipo del citostatico:

prodotto originale

soluzione preparata

escrezione paziente

materiale contaminato

altro:

Tipo di contaminazione:

contatto cutaneo

contatto occhi

inalazione

ingestione

altro:

Parti del corpo affette:

Indumenti protettivi portati durante l'incidente:

camice

guanti

occhiali

respiratore

altro:

Breve descrizione dell'incidente:

Misure di pronto soccorso:

Medico contattato:



Esempio di

Documentazione per il personale

Nome e cognome: _____

Data	Ore lavorative	Sostanze maneggiate	Quantità in mg	Osservazioni
15.7.98	4,5	Cyclophosphamid	540	spargimento di ca. 2 ml sol. (20 mg/ml) su tappone
		Fluorouracil	1200	bottiglie perdono durante il caricamento (tappo difettoso)
		Etoposid	230	
		Carboplat	1530	
16.7.98	3,5	Vindesin	230	
		Etoposid	420	
		Fluorouracil	3000	bottiglie perdono durante il caricamento (tappo difettoso)
		Cyclophosphamid	5400	

Bibliografia specializzata

► A. Opere di interesse generale
ALLWOOD M, WRIGHT P und STANLEY A (Hrsg.) (1997) The Cytotoxics Handbook (3. Auflage). Radcliffe Medical Press Oxford
BARTH J (1996) Neuere Zytostatika. Krankenhauspharmazie 17, 570-581
SAUER, H (1995) Zytostatika, Hormone, Zytokine. Thieme Verlag Stuttgart
BRISTOL-MYERS SQUIBB (1993) Safe handling of hazardous drugs
TRGS 525: Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen der humanmedizinischen Versorgung

► B. Pericolo per il personale causato da agenti citotattici
CASS Y und MUSGRAVE CF (1992) Guidelines for the safe handling of excreta contaminated by cytotoxic agents. Amer J Hosp Pharma 49, 1957-1958
COOKE J, WILLIAMS J, MORGAN RJ, COOKE P und CALVERT RT (1991) Use of cytogenetic methods to determine mutagenic changes in the blood of pharmacy personnel and nurses who handle cytotoxic agents. Amer J Hosp Pharma 48, 1199-1205
DIMITSCHEVA O, MEHRRENS T und CARSTENS G (1998) Vorsichtsmaßnahmen beim Umgang mit kontaminierten Ausscheidungen nach Zytostatikatherapie. ADKA Jahreskongress 1988
FALCK K, GRÖHN P, SORSA M, VAINIO H, HEINONEN E und HOLSTI LR (1979) Mutagenicity in urine of nurses handling cytotoxic drugs. Lancet 1, 1250-1251
HARRIS J und DODDS LJ (1985) Handling waste from patients receiving cytotoxic drugs. The Pharmaceutical Journal September 7, 289-291
JUNG, K (1990) Sicherer Umgang mit Zytostatika – Teil 2: Praktische Umsetzung. Die Schwester/Der Pfleger 29, 39-44
KRAMMER B und CARSTENS G (1997) OP-Doppelhandschuh als Schutzhandschuh in der Zytostatikaherstellung. Krankenhauspharmazie 18, 422-425
Micromedex (1997) Micromedex Medizinisches Informationssystem. Micromedex Inc.
SESSINK PJM, BOER KA, SCHEEFHALS PH, ANZION RBM und BOS RP (1992) Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 64, 105-112
SESSINK PJM, VAN DE KERKHOFF MCA, ANZION RBM, NOORDHOEK J und BOS RP (1994) Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: Is skin absorption an important exposure route? Arch Environ Health 49, 165-169

SESSINK PJM, KROESE ED, VAN KRANEN HJ und BOS RP (1995) Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. Int Arch Occup Environ Health 67, 317-323
VAITEKUNAS H, MÜLLER-BOHN T (1996) Zytostatikazubereitung in der Apotheke. Der Weg zu sicheren Arbeiten und einwandfreien Produkten. Deutsche Apotheker-Zeitung 136, 1204-1212
WAKSVIK H, KLEPP O und BROGGER A (1981) Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents. Cancer Treat Rep 65, 607-610
WILKEN A (1997) Beobachtungen zur Außenkontamination der Primärverpackungen von Zytostatika. Krankenhauspharmazie 18, 37-39

► C. Banchi di lavoro schemati
DEUTSCHES INSTITUT FÜR NORMUNG E.V. (1991) DIN 12950 Teil 10: Sicherheitswerkbanke für mikrobiologische und biotechnologische Arbeiten: Anforderungen, Prüfung. Beuth Verlag Berlin
DEUTSCHES INSTITUT FÜR NORMUNG E.V. (1996) DIN 12980: Zytostatika-Werkbanke: Anforderungen, Prüfung. Beuth Verlag Berlin
HINRICHS T (1997) Neue Anforderungen an Zytostatika-Werkbanke. Bioforum 6/97, 304-306
KÜHNE WH (1993) Zytostatika-Werkbanke. GIT Spezial Arbeitsschutz 2, 87-88
VAITIEKUNAS H, BAUMANN L, DOWISLAWSKI S, KRÄMER J und HARMUT P (1994) Sicherheitswerkbanke für die zentrale Zytostatikaherstellung. Empfehlungen für Aufstellung und Betrieb. Krankenhauspharmazie 15, 63-67

► D. Stravaso
BERTELLI G, DINI D, FORNO G, GOZZA A, VENTURINI M, BALLELLA G und ROSSO R (1993) Dimethylsulphoxide and cooling after extravasation of antitumour agents. Lancet 341, 1098-1099
BERTELLI G (1995) Prevention and management of extravasation of cytotoxic drugs. Drug Safety 12, 245-255
BERTELLI G, GOZZA A, FORNO GB, VIDILI MG, SILVESTRO S, VENTURINI M, DEL MASTRO L, GARRONE O, ROSSO R und DINI D (1995) Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. J Clin Oncol 13, 2851-2855
DAHL BH und RINDAL R (1995) Extravasation of cytostatic agents—what is a good treatment? Tidsskrift for Den Norske Laegeforening. 115, 1830-1833
DINI D, FORNO G, GOZZA A, SILVESTRO S, BERTELLI G, TOMA S, FILIPPI F und PASSARELLI B (1995) Combined management in the treatment of epidoxorubicin extravasation - A case report. Supportive Care in Cancer 3, 150-152



- DORR RT (1990) Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations. *Blood Reviews* 4, 41-60
- FITZEL E (1992) Behandlung von Zytostatikaparavasaten. *Krankenhauspharmazie* 13, 344-346
- HARWOOD K und HERRMANN R (1994) Extravasation in intravenous chemotherapy. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 119, 359-360
- LARSON DL (1982) Treatment of tissue extravasation by antitumor agents. *Cancer* 49, 1796-1799
- LLOP JC, MATEU J und LLORENTE A (1993) The extravasation of cytostatic drugs: its diagnosis, evolution and treatment. *Medicina Clinica* 101, 105-109
- MATEU J und LLOP C (1994) Delayed treatment of vindesine extravasation. *Annals of Pharmacotherapy*. 28, 967-968
- RUDOLPH R und LARSON DL (1987) Etiology and treatment of chemotherapeutic agent extravasation injuries: A review. *J Clin Oncol* 5, 1116-1126
- SCHÖNBORN I (1990) Umgang mit Zytostatika aus der Sicht des Arztes. *Krankenhauspharmazie* 11, 487-488
- SHENAO SM, ABBASE EH und FRIEDMAN JD (1996) Soft-tissue reconstruction following extravasation of chemotherapeutic agents. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 5, 825-845
- VAN SLOTEN HK (1987) Treatment of anthracycline extravasation - recommendations for practice. *J Clin Oncol* 5, 705
- ➡ E. Smaltimento di rifiuti citostatici
- AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS CLINICAL AFFAIRS DEPARTMENT (1990) ASHP technical bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm* 47, 1033-1049
- HARRIS J und DODDS (1985) Handling waste from patients receiving cytotoxic drugs. *The Pharmaceutical Journal* 235, 289-291
- LÄNDERARBEITSGEMEINSCHAFT ABFALL ARBEITSGRUPPE ENTSORGUNG VON ABFÄLLEN AUS ÖFFENTLICHEN UND PRIVATEN EINRICHTUNGEN DES GESUNDHEITSDIENSTES (1992) Merkblatt über die Vermeidung und die Entsorgung von Abfällen aus öffentlichen und privaten Einrichtungen des Gesundheitsdienstes. *Bundesgesundhbl* 1992: 30-38
- OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION (1995) OSHA Instruction TED 1.15 Section V: Chapter 3: Controlling occupational exposure to hazardous drugs. V:3-1 - V:3-31
- ÖSTERREICHISCHES NORMUNGSIKITUT (1992) ONORM S 2104 Abfälle aus dem medizinischen Bereich. Wien, Österreichisches Normungsinstitut
- SCHERRER M, DASCHNER F, STREHL E und VAN GEMMERN R (1997) Zytostatika: Umgang und Entsorgung. *Krankenhauspharmazie* 18, 176-178
- VACCARI PL, TONAT K, DECHRISTOFORO R, GALLELLI JF und ZIMMERMAN PF (1984) Disposal of antineoplastic wastes at the National Institutes of Health. *Am J Hosp Pharm* 41, 87-93
- ➡ F. Cura a domicilio
- GRAJNY AE, CRISTIE D, TICHY AM und TALASHEK ML (1993) Chemotherapy: how safe for the caregiver? *Home Healthcare Nurse* 11, 51-58
- LOWENTHAL RM, PIASZCZYK A, ARTHUR GE und O'MALLEY S (1996) Home chemotherapy for cancer patients: cost analysis and safety. *Medical Journal of Australia* 165, 184-187
- WITTEVEEN PO, VAN BOXTEL AJ, NIEUWLAND M, NEIJT JP und BLIJHAM GH (1995) Feasibility of transferring medical-technological aid to the home situation for patients with cancer or a serious infection. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 139, 788-791
- ➡ G. Impatto ambientale delle sostanze citostatiche
- AL-AHMAD A, KÜMMERER K und SCHÖN G (1997) Biodegradation and toxicity of the antineoplastics Mitoxantron hydrochloride and Treosulfane in the Closed Bottle Test (OECD 301 D) *Bull Environ Contam Toxicol* 58, 704-711
- KÜMMERER K und AL-AHMAD A (1997) Biodegradability of the anti-tumour agents 5-Fluorouracil, Cytarabine and Gemcitabine: Impact of the chemical structure and synergistic toxicity with hospital effluent. *Acta hydrochim hydrobiol* 25, 166-172
- KÜMMERER K und HELMERS E (1997) Hospital effluents as a source for platinum in the environment. *Sci Tot Environ* 193, 179-184
- KÜMMERER K, AL-AHMAD A und STEGER-HARTMANN T (1996) Verhalten des Zytostatikums Epirubicin-Hydrochlorid in der aquatischen Umwelt - erste Ergebnisse. *Umweltmed Forsch Prax* 1, 133-137
- AL-AHMAD A und KÜMMERER K Biodegradation of the antineoplastics Vindesine, Vincristine and Vinblastine and toxicity against bacteria in the aquatic environment. *Cancer Det. Prev.*, accepted for publication
- KÜMMERER K, AL-AHMAD A, BERTRAM B und WIEBLER M Biodegradability of antineoplastic compounds in screening tests: Improvement by glucosidation and influence of stereochemistry. *Chemosphere*, in press
- KÜMMERER K, STEGER-HARTMANN T und MEYER M (1997) Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in sewage. *Wat. Res.*, 31, 2705-2710
- KÜMMERER K, AL-AHMAD A (1998) Estimation of the cancer risk for humans related to cyclophosphamide and ifosfamide excretions emitted into surface water via hospital effluents. *Cancer Detection and Prevention* 22, Supplement 1/1998, 136. *Cancer Det and Prev*, submitted.
- STEGE-HARTMANN T, KÜMMERER K und HARTMANN A (1997) Biological degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water. *Exotoxicol Env Saf* 36, 174-179