

## Centro per la Cultura della Prevenzione nei luoghi di lavoro e di vita



### **GESTIONE DEL RISCHIO CHIMICO E CANCEROGENO IN SANITÀ - PARTE 3: LABORATORI IN SANITÀ**

### **Esposizioni multiple nei Laboratori**

INAIL, Direzione Regionale Lombardia – CONTARP  
Elisabetta Barbassa

**28 novembre 2019**

**Milano AULA MANGIAGALLI via Commenda 10**

**Ore 9.00-13.30**



## Peculiarità delle attività nei laboratori in sanità

Le **attività** svolte **nei laboratori**, in particolare in quelli **di ricerca**, presentano delle **peculiarità** che le **differenziano in modo significativo** da altre attività con impiego di prodotti chimici in quanto:

- ✓ la presenza di **agenti chimici pericolosi** è **intrinseca al tipo di attività** e spesso **non è possibile eliminarli o sostituirli**
- ✓ sono in genere utilizzati **più agenti chimici con caratteristiche tossicologiche differenti**, in **quantità modeste** e per **periodi di esposizione limitati**

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019





## Esposizioni multiple nei laboratori

- ✓ Nei laboratori si può verificare durante la giornata di lavoro **un'esposizione a più agenti chimici** che, agendo **simultaneamente**, possono creare un **danno cumulativo** a livello di singolo individuo o di popolazione.
- ✓ Pertanto, la conoscenza della **tossicità delle sostanze singole** è spesso **inadeguata** per la valutazione del rischio per la salute dei lavoratori.

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019



## Rischio cumulativo nei laboratori

- ✓ Il rischio di **esposizione combinata a più agenti chimici** si verifica quando:
  - vengono impiegate **miscele** semplici o complesse o
  - **più sostanze** sono usate **contemporaneamente** o
  - in situazioni di **utilizzo ravvicinato** di prodotti chimici durante lo stesso turno di lavoro (8 ore).

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019





## Valutazione del rischio cumulativo

**Valutazione dei rischi - Art. 223 comma 3 del D. Lgs. 81/2008:**

***«Nel caso di attività lavorative che comportano l'esposizione a più agenti chimici pericolosi, i rischi sono valutati in base al rischio che comporta la combinazione di tutti i suddetti agenti chimici»***

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019



## Generazione di effetti cumulativi

Due o più agenti chimici possono generare effetti cumulativi quando:

- causano lo **stesso effetto avverso**;
- agiscono sullo **stesso organo bersaglio molecolare**, nello stesso tessuto bersaglio;
- agiscono con lo **stesso meccanismo tossicologico d'azione** e/o possono condividere un intermedio in comune.

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019





## Meccanismi d'azione delle sostanze

- ✓ I meccanismi d'azione delle sostanze sono **dose-dipendenti** con effetti diversi a differenti intervalli di dose.
- ✓ Si può distinguere tra le seguenti 2 situazioni:
  - **NON INTERAZIONE**
  - **INTERAZIONE**
- ✓ Se c'è **INTERAZIONE** ➡ una sostanza influenza l'attività biologica delle altre

**Le interazioni si verificano in genere alle alte dosi.**



## Non interazioni tra sostanze

- ✓ In assenza di studi affidabili sulla presenza di interazioni chimiche, la Guida dell'EPA del 2000 assume una situazione di “non interazione”

### SITUAZIONE DI NON INTERAZIONE

**Modello dell'additività di dose o di concentrazione**  
**(simile azione congiunta)**

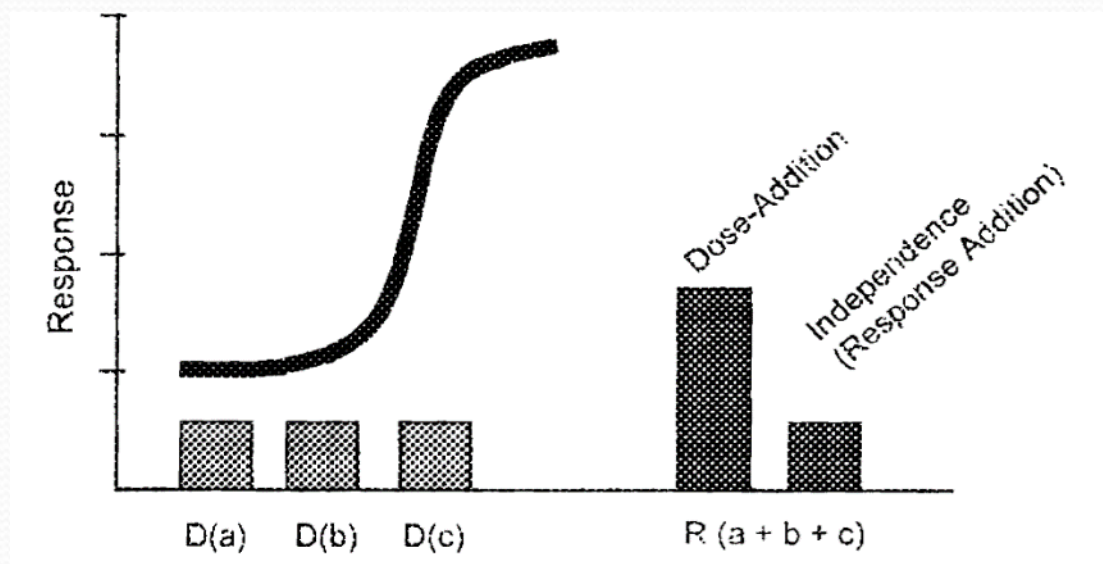
si utilizza per sostanze che **causano effetti simili** attraverso **meccanismi d'azione simili**, ovvero quando ciascun composto si comporta come **una concentrazione o una diluizione** di ciascuna altra sostanza presente nella miscela

**Modello dell'additività di risposta**  
**(azione congiunta indipendente)**

si utilizza per sostanze che **agiscono in modo indipendente** ed hanno **differenti meccanismi d'azione**, così che la presenza di una sostanza non influenza la tossicità delle altre e la **tossicità combinata** è eguale alla **somma delle risposte dei singoli componenti**



## Curva dose – risposta e modelli di additività di dose e di risposta



Il modello di additività di dose o di concentrazione è più conservativo del modello di additività di risposta



## Modalità di interazione tra sostanze

Le sostanze chimiche possono interagire tra loro essenzialmente attraverso i seguenti meccanismi di base:

- **Interazioni tossicocinetiche:** si verificano quando una sostanza va ad incidere in varia misura **sull'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo o l'escrezione** di un altro tossico e di conseguenza incide sulle potenzialità di effetto avverso;
- **Interazioni tossicodinamiche** che si possono ricondurre ai seguenti due tipi:
  - ✓ Interazioni che si verificano a livello dello **stesso sito recettore**
  - ✓ Interazioni che si verificano in **siti recettori diversi**.

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019





# Interazioni tra sostanze

TIPI DI INTERAZIONI	DEFINIZIONI
<b>SINERGISMO</b>	si verifica se la <b>tossicità osservata della miscela è maggiore</b> della somma degli effetti che si avrebbero considerando le singole sostanze
<b>ANTAGONISMO</b>	si verifica se la <b>tossicità osservata della miscela è minore</b> della somma degli effetti che si avrebbero considerando le singole sostanze
<b>POTENZIAMENTO</b>	si verifica se una sostanza non ha di per sé un effetto tossico su un certo organo o sistema, ma <b>aggiunta ad una sostanza tossica ne aumenta la tossicità</b>

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019



## Metodi di valutazione del rischio cumulativo

Il rischio di esposizione combinata a più agenti chimici è stato trattato sia dall'OSHA che dall'ACGIH, con metodologie che prevedono:

il calcolo di un **indice di esposizione** (HI: **Hazard Index**) sommando i rapporti tra le esposizioni ed i rispettivi limiti di esposizione, riferiti alle 8 ore

$$\sum_{i=1}^n \frac{E_i}{VL_i} = \frac{E_1}{VL_1} + \frac{E_2}{VL_2} + \dots + \frac{E_n}{VL_n}$$



Si ha  
conformità  
quando il  
valore è  $\leq 1$





## Metodi OSHA e ACGIH

- ✓ La **differenza** sostanziale tra i **2 metodi di calcolo** è che:
- l'**OSHA** considera **indistintamente tutti gli agenti chimici** presenti
- l'**ACGIH** raggruppa le **sostanze con effetti simili** o che agiscono sullo **stesso organo bersaglio**

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019



## Utilizzo dei 2 metodi di calcolo

- ✓ L'approccio **OSHA** è **più conservativo** e dovrebbe essere utilizzato in una **fase di screening iniziale**.
- ✓ Il metodo **ACGIH** è **più specifico** e può essere utile in una **fase di approfondimento** dal momento che:
  - è basato su un **razionale medico-scientifico**
  - poggia su **un'ampia lista di TLV** e di documentazione.

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019





## Requisiti richiesti per l'applicazione dei 2 metodi

- ✓ Per poter applicare sia il metodo **OSHA** che il metodo **ACGIH** sono richiesti:
  - l'effettuazione di **indagini ambientali** e
  - l'esistenza di **valori limite** di esposizione professionale.

Questi 2 requisiti non sono sempre presenti.



## Appendice C della norma EN 689:2019 ➔ esposizioni multiple

- ✓ Sebbene la conoscenza degli **effetti sulla salute delle miscele** di sostanze sia **ancora limitata**, le **esposizioni multiple** vanno considerate durante la **fase di caratterizzazione del rischio**, quando si effettua il **confronto con i valori limite (OELVs)**.
- ✓ A tal fine sono disponibili **numerosi approcci**, che variano dai semplici **metodi** di calcolo dell'**indice di esposizione** a **modelli tossicologici avanzati**.





## Approccio a più livelli dell'Appendice C

- ✓ Per la valutazione delle esposizioni multiple, l'Appendice C raccomanda un **approccio** che si articola **su più livelli**:
- Metodo di **Livello 1**: analogo al metodo OSHA
- Metodo di **Livello 2**: analogo al metodo ACGIH
- **Altri metodi di tipo tossicocinetico**: non descritti nella norma UNI EN 689

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019



## Livello 1: calcolo di $I_E$

- ✓ Il valutatore dovrebbe utilizzare questo approccio se **non ha informazioni sugli effetti combinati**.
- ✓ L'indice di esposizione  $I_E$  è dato dalla sommatoria dei rapporti tra le esposizioni a tutti gli agenti chimici presenti nell'atmosfera del luogo di lavoro ed i rispettivi OELV:

$$I_E = \sum_{i=1}^n \frac{E_i}{OELV_i}$$

dove:  $n$  è il numero degli agenti chimici a cui è esposto il lavoratore durante il turno di lavoro

- ✓ Per il confronto con l'OELV, l'indice di esposizione  $I_E$  è calcolato per **tutti i composti** misurati nel luogo di lavoro **indipendentemente dal loro stato fisico o dai possibili effetti sulla salute**.





## Livello 2: calcolo di $I_{AE}$

- ✓ L'indice di esposizione  $I_{AE}$  si calcola sommando i rapporti tra le esposizioni a **tutti gli agenti chimici con effetti simili o che agiscono sullo stesso organo bersaglio** ed i rispettivi OELV:

$$I_{AE_j} = \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{OELV_i}$$

dove:  $m$  è il numero di agenti chimici con effetti sulla salute od organo bersaglio simili a cui è esposto il lavoratore

- ✓ Ne consegue che, in presenza di sostanze con **effetti critici differenti**, vengono calcolati tanti indici di esposizione quanti sono gli effetti critici presenti.



## Esempio pratico

- ✓ Calcolo dell'indice di esposizione di una miscela di vapori di acetone, cicloesano, 2 – metossietil acetato e toluene:

Agente chimico	Effetto critico	OELV- 8h (mg/m <sup>3</sup> )	Risultati (mg/m <sup>3</sup> )	E <sub>i</sub> /OELV <sub>i</sub>
acetone	irritante	1210	410	0,34
cicloesano	irritante	40,8	11	0,27
2-metossietil acetato	sistema riproduttivo	4,9	1,8	0,37
Toluene	sistema riproduttivo	192	38,4	0,20

- ✓ Se si applica il metodo di **Livello 1 (OSHA)**:  
 $I_E = 0,34 + 0,27 + 0,37 + 0,20 = 1,18 > 1$  non conforme
- ✓ Se si applica il metodo di **Livello 2 (ACGIH)**:  
 $I_{EA \text{ ir.}} = 0,34 + 0,27 = 0,61 < 1$  conforme  
 $I_{EA \text{ rip.}} = 0,37 + 0,20 = 0,57 < 1$  conforme





## Metodi di Livello 1 e di Livello 2

- ✓ Questi due metodi sono in molti casi conservativi, tuttavia in presenza di **effetti sinergici o di potenziamento entrambi i metodi di Livello 1 e 2 potrebbero sottostimare il rischio di esposizione.**
- ✓ In questi casi, si dovrebbero utilizzare altri metodi tossicocinetici.

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019



## Altri metodi tossicocinetici

- ✓ In presenza di interazioni chimiche, nell'Appendice C si consiglia di consultare la letteratura per verificare se esistano approcci di valutazione più specifici, che potrebbero includere:
  - variazioni dei metodi dell'**indice di rischio**: ad es. MiXie tool
  - un approccio focalizzato sulla **valutazione del componente critico o principale** di una miscela
  - altri **modelli tossicologici avanzati**, inclusi il meccanismo di azione e gli aspetti tossicocinetici e tossicodinamici della relazione esposizione-effetto.





# MiXie tool

L'IRSST canadese ha sviluppato, in collaborazione con l'Università di Montreal, un tool: **MiXie**, che è on line dal 2001:

<https://www.irsst.qc.ca/mixie/>

e si basa, per identificare gli effetti tossici e le interazioni tra sostanze, su un'analisi bibliografica degli studi tossicologici ed epidemiologici disponibili

Université de Montréal miXie irsst  
 MiXie, a decision support tool Guide | Index - binary interactions | Index - substance files | About | fr

No	Substance	Occupational Exposure Limit (OEL)	Concentration (C)	C / OEL
S1	No substance selected			?
S2	No substance selected			?
S3	No substance selected			?
S4	No substance selected			?
S5	No substance selected			?
S6	No substance selected			?
S7	No substance selected			?
S8	No substance selected			?
S9	No substance selected			?
S10	No substance selected			?

Search criteria:  Search

**Mixture's composition**

1st level : Analysis of additivity based on general references

No substance selected.

2nd level : Analysis of all forms of interactions based on original scientific literature

No documentation available for selected substances.



## MiXie tool

Prevede **2 livelli di analisi:**

- **un'analisi di 1° livello** che applica il modello dell'**additività di dose o di concentrazione** ai componenti della miscela e consente all'utilizzatore di collegarsi a **705 schede di sostanze** ed a **31 classi di effetti simili**
- **un'analisi di 2° livello** che presenta, qualora disponibili, delle informazioni complementari sulle **interazioni tossicologiche tra coppie di sostanze della miscela (218 coppie documentate, per cui è disponibile un file in formato pdf)**







## MiXie France

Nel 2013 è stato sviluppato dall'INRS MiXie France, una versione del MiXie tool adattata alla situazione francese:

<http://www.inrs.fr/publications/outils/mixie.html>

The screenshot shows the INRS website with the 'Publications et outils' section selected. The page title is 'MiXie France Présentation de l'outil'. The main text describes the tool as a simple and easy-to-use method for evaluating the potential additive or non-additive effects of chemical substances in a professional environment. It mentions that the tool is based on cumulative exposure data and is adapted to the French regulatory context. A search bar is visible at the top right, and a navigation menu is at the top left. The 'EN SAVOIR PLUS' section lists: 'Guide d'utilisation de MiXie France', 'Liste des substances', 'Index des classes d'effets toxiques', and 'A propos de MiXie'. The 'LIENS UTILES' section lists: 'Fiches toxicologiques', 'Base de données Biotox', 'Demeter', 'Base de données MétroPol', and 'Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France'. A button labeled 'Accéder à l'outil MiXie' is at the bottom left.

Le sostanze per cui sono disponibili nella normativa sociale francese dei **VLE** (8h) sono state inserite all'interno dello strumento e sono stati individuati **107 effetti tossici**, raggruppati in **24 classi** di effetti. La lista degli effetti e delle classi di effetti è disponibile nella Homepage del sito.

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019



## MiXie France

In assenza dei risultati delle misurazioni e/o dei VLE, evidenzia gli **effetti critici comuni delle sostanze** presenti nell'ambiente di lavoro ed il **rischio potenziale di effetti additivi**. Non prende in considerazione le **interazioni tra coppie di sostanze**.

### Analyse du mélange

Mode d'affichage des résultats :  SYNTHÉTIQUE  COMPLET

Classe d'effets toxiques	IAE	S1	S2	S3	S4
Atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant	N.A.		39%		65%
Effets cancérigènes et/ou mutagènes	N.A.			52%	
Atteintes oculaires	192%	36%	39%	52%	65%
Atteintes du système nerveux central	153%	36%		52%	65%
Atteintes des voies respiratoires supérieures	140%	36%	39%		65%
Atteintes du système auditif	117%			52%	65%
Atteintes cutanées	101%	36%			65%
Atteintes hépatiques	88%	36%		52%	
Atteintes rénales et de l'appareil urinaire	88%	36%		52%	
Atteintes du système nerveux périphérique	39%		39%		

**S1: metilisobutilchetone**  
**S2: metiletilchetone**  
**S3: tricloroetilene**  
**S4: toluene**

Astuce : cliquez sur un Indice d'Exposition des effets Additionnels (IAE) pour afficher le détail du calcul correspondant à cet indice. Il est également possible d'avoir plus d'information sur une substance ou une classe d'effets toxiques en cliquant sur leur nom.





## MiXie France

Consente di ottenere il **calcolo automatico degli indici di esposizione** delle miscele, se sono disponibili i risultati delle misurazioni e i valori limite di esposizione dei componenti.

### Saisie des substances

N°	Substance	Valeur limite	Concentration	IE	
S1	Méthylisobutylcétone 106-10-1	VLEP-8h : 83 mg/m <sup>3</sup>	30 mg/m <sup>3</sup>	36%	
S2	Méthyléthylcétone 78-93-3	VLEP-8h : 600 mg/m <sup>3</sup>	234 mg/m <sup>3</sup>	39%	
S3	Trichloroéthylène 79-01-6	VLEP-8h : 405 mg/m <sup>3</sup>	210 mg/m <sup>3</sup>	52%	
S4	Toluène 108-88-3	VLEP-8h : 76.8 mg/m <sup>3</sup>	50 mg/m <sup>3</sup>	65%	

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019



## MiXie France

Se la miscela contiene una sostanza appartenente alle categorie dei **cancerogeni/mutageni o dei sensibilizzanti**:

- non si applica l'approccio dell'additività di dose o di concentrazione ed il modello avvisa l'utilizzatore del rischio indipendentemente dalla concentrazione misurata.

Gli utilizzatori del modello dovrebbero essere consapevoli dei suoi limiti, tra cui si segnalano:

- l'approccio dell'additività di dose o di concentrazione non si può applicare a tutte le situazioni
- il numero di sostanze prese in esame è comunque limitato (144)

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019





## Il modello ART

In assenza di dati di indagini ambientali e/o dei valori limite di esposizione degli agenti chimici presenti nell'ambiente di lavoro, per la valutazione del rischio di esposizione combinata a più agenti chimici si può utilizzare:

il modello **ART: Advanced REACH Tool**, disponibile gratuitamente al link:

<https://www.advancedreachtool.com/>

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019



## Conclusioni 1

- ✓ La valutazione del rischio di esposizione combinata a più agenti chimici è **espressamente richiesta dal D. Lgs. 81/2008**, ma rimane ancora una **pratica marginale**.
- ✓ **L'Appendice C della norma UNI EN 689** dà delle indicazioni sui metodi utilizzabili per effettuare tale valutazione.
- ✓ Permangono delle criticità tra cui si citano le seguenti:
  - l'impiego generalizzato di **modelli di non interazione** (di additività di dose o di risposta) che non tengono conto del possibile verificarsi di interazioni;
  - si tengono poco in considerazione i **fattori temporali di esposizione**;





## Conclusioni 2

- la necessità di un **maggior numero di studi sui meccanismi di azione** delle sostanze;
- il non tener conto che i **meccanismi d'azione** delle sostanze sono **dose dipendenti**, con differenti effetti e/o interazioni possibili a diversi intervalli di dose
- la **mancaza di un sistema di classificazione** globalmente accettato relativo ai meccanismi di azione delle sostanze.

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**

Seminario Laboratori in Sanità, Aula Mangiagalli, Milano, 28 novembre 2019