



CANC-TUM 2020 - approfondimenti

INAIL

ISTITUTO NAZIONALE PER L'ASSICURAZIONE
CONTRO GLI INFORTUNI SUL LAVORO

LA VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE DEI LAVORATORI MEDIANTE IL MONITORAGGIO BIOLOGICO: COME RIEMPIRE LA SCATOLA VUOTA DELL'ALLEGATO XXXIX D.LGS.81/08

Giovanna Tranfo

INAIL

***Dipartimento di Medicina del Lavoro, Epidemiologia e Igiene del lavoro ed Ambientale
Monte Porzio Catone, Roma, Italia***

Il monitoraggio biologico

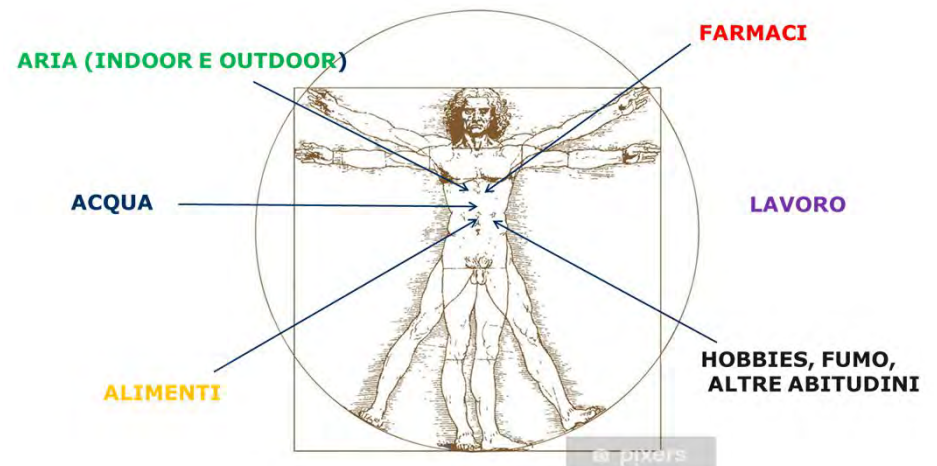
Il monitoraggio ambientale misura i livelli di inquinanti aerodispersi o sulle superfici, fornendo informazioni sulla contaminazione ambientale non direttamente collegate alla salute umana.

Il Monitoraggio Biologico valuta se e in che misura inquinanti ambientali sono entrati nel corpo umano e fornisce informazioni integrate su tutte le esposizioni ambientali e occupazionali e aiuta ad identificare potenziali rischi per la salute. Il monitoraggio biologico è la misura di indicatori di esposizione:

1. Indicatori di dose

1. Indicatori di effetto

2. Indicatori di suscettibilità



Indicatori biologici di dose



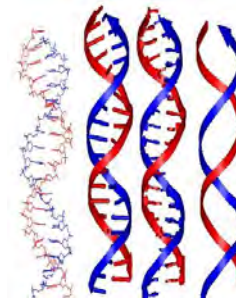
Indicano la dose di sostanza effettivamente assorbita dall'individuo nel corso dell'esposizione mediante la **misura della concentrazione in compartimenti biologici di soggetti esposti** (urine, sangue, saliva, capelli, aria espirata, ecc.) dello xenobiotico o di un suo metabolita o del prodotto dell'interazione del tossico/metabolita con un bersaglio biologico

Indicatori biologici di effetto

Permettono di identificare **un'alterazione precoce e reversibile** secondaria all'esposizione ad uno xenobiotico che si sviluppa nell'organo critico.



Indicatori biologici di suscettibilità



Esprimono differenze individuali,

di origine genetica (sesso, razza, modificazione in geni che controllano la attivazione metabolica o la detossificazione di una sostanza, in geni che controllano la riparazione del DNA o dei danni cellulari, in geni coinvolti nella predisposizione ad una specifica malattia)

o acquisita (dieta, stato di salute, stato socio-economico, età)

Tali differenze non si evidenziano in assenza di opportune sollecitazioni.

Il risultato è una limitata capacità dell'organismo di rispondere all'esposizione ad un determinato xenobiotico, e di conseguenza una ipersensibilità o un aumento della dose interna.

Per gli inquinanti ubiquitari, quali ad esempio *benzene, IPA, ftalati, pesticidi*, la conoscenza dei livelli di indicatori biologici della popolazione generale (**valori guida o valori di riferimento**) è essenziale per la definizione dell'esposizione professionale.

VALORI DI RIFERIMENTO

Sono i valori degli indicatori biologici di esposizione della popolazione generale per inquinanti diffusi:

benzene, IPA, piombo, cromo, fitofarmaci...



Il monitoraggio biologico è lo strumento d'elezione per conoscere realmente le dosi di sostanze pericolose a cui un lavoratore è stato esposto:

- per sostanze assorbibili attraverso la pelle
- uso di dispositivi di protezione delle vie respiratorie
- per valutare esposizioni pregresse in caso di incidente
- per il registro dell'esposizione a cancerogeni



BLV: **Valori limite biologici (Biological Limit Values)** - i livelli dei determinanti che si riscontrano in un lavoratore esposto per inalazione ad una concentrazione pari al valore limite di esposizione professionale (**VLEP**) di una determinata sostanza. **HEALTH BASED**

BGV: **valore di guida biologico o valore di riferimento.** la concentrazione della sostanza o di un suo metabolita in un mezzo biologico appropriato corrispondente a un certo percentile (es. 95° percentile) in una popolazione di riferimento definita. Se non è possibile rilevare i livelli di fondo, il BGV può essere equivalente al limite di rilevabilità del metodo di analisi, che deve quindi essere specificato nel documento. **NON HEALTH BASED**

Quando si *deve* fare?

Capo I, Titolo IX (sostanze pericolose) del D.Lgs. 81/08

(art.229) “**Monitoraggio Biologico** è obbligatorio per i lavoratori esposti agli agenti per i quali è stato fissato un valore limite biologico.

valore limite biologico è definito :

“il limite della concentrazione del relativo agente, di un suo metabolita, o di un indicatore di effetto, nell'appropriato mezzo biologico;

un primo elenco di tali valori é riportato nell'allegato XXXIX» .

D.lgs. 9 aprile 2008, n. 81

<u>TITOLO IX</u> SOSTANZE PERICOLOSE	<u>CAPO I</u> PROTEZIONE DA AGENTI CHIMICI	<u>ALLEGATO XXXVIII</u> SOSTANZE PERICOLOSE - VALORI LIMITE DI ESPOSIZIONE PROFESSIONALE <u>ALLEGATO XXXIX</u> SOSTANZE PERICOLOSE - VALORI LIMITE BIOLOGICI OBBLIGATORI E PROCEDURE DI SORVEGLIANZA SANITARIA <u>ALLEGATO XL</u> SOSTANZE PERICOLOSE - DIVIETI <u>ALLEGATO XLI</u> SOSTANZE PERICOLOSE - METODICHE STANDARDIZZATE DI MISURAZIONE DEGLI AGENTI
	<u>CAPO II</u> PROTEZIONE DA AGENTI CANCEROGENI E MUTAGENI <u>SEZIONE I</u> DISPOSIZIONI GENERALI	<u>ALLEGATO XLII</u> SOSTANZE PERICOLOSE - ELENCO DI SOSTANZE, MISCELE E PROCESSI <u>ALLEGATO XLIII</u> SOSTANZE PERICOLOSE - VALORI LIMITE DI ESPOSIZIONE PROFESSIONALE
	<u>CAPO I</u> DISPOSIZIONI GENERALI	<u>ALLEGATO XLIV</u> AGENTI BIOLOGICI - ELENCO ESEMPLIFICATIVO DI ATTIVITÀ LAVORATIVE CHE POSSONO COMPORTARE LA PRESENZA DI AGENTI BIOLOGICI

Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite di esposizione professionale e dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici in funzione del progresso tecnico, dell'evoluzione di normative e specifiche comunitarie o internazionali e delle conoscenze nel settore degli agenti chimici pericolosi

ad oggi l'allegato XXXVIII del testo unico «Valori limite di esposizione professionale» contiene

115 valori limite di esposizione professionale, frutto del recepimento di tre liste di IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Values) contenute nelle Direttive comunitarie

- **2000/39**
- **2006/15**
- **2009/161**
- **2017/164** contenente altri 31 valori, per un totale di **146 valori limite**.

ALLEGATO XXXIX VALORI LIMITE BIOLOGICI OBBLIGATORI E PROCEDURE DI SORVEGLIANZA SANITARIA

PIOMBO e suoi composti ionici.

1. Il monitoraggio biologico comprende la misurazione del livello di piombo nel sangue (PbB) con l'ausilio della spettroscopia ad assorbimento atomico o di un metodo che dia risultati equivalenti. Il valore limite biologico è il seguente: $60 \mu\text{g Pb}/100 \text{ ml di sangue}$. Per le lavoratrici in età fertile il riscontro di valori di piombemia superiori a 40 microgrammi di piombo per 100 millilitri di sangue comporta, comunque, allontanamento dall'esposizione.

2. La sorveglianza sanitaria si effettua quando:

l'esposizione a una concentrazione di piombo nell'aria, espressa come media ponderata nel tempo calcolata su 40 ore alla settimana, è superiore a $0,075 \text{ mg}/\text{m}^3$; nei singoli lavoratori è riscontrato un contenuto di piombo nel sangue superiore a $40 \mu\text{g Pb}/100 \text{ ml di sangue}$.

L'allegato XXXIX ad oggi fa riferimento solo alla concentrazione di Piombo nel sangue.

Tale valore continua ad essere l'unico contenuto nell'allegato dopo 12 anni dall'emanazione del D. Lgs. 81/08.



Valori limite cogenti sono contenuti nel **Capo II, Protezione da agenti cancerogeni e Mutageni** negli allegati XL (divieti) e XLIII (Valori limite di esposizione professionale per agenti cancerogeni e mutageni). Quest'ultimo recepisce i tre valori limite cogenti (**BLV- Binding Limit values**) contenuti nella direttiva 37/2004

TITOLO IX SOSTANZE PERICOLOSE	CAPO I PROTEZIONE DA AGENTI CHIMICI	ALLEGATO XXXVIII SOSTANZE PERICOLOSE - VALORI LIMITE DI ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ALLEGATO XXXIX SOSTANZE PERICOLOSE - VALORI LIMITE BIOLOGICI OBBLIGATORI E PROCEDURE DI SORVEGLIANZA SANITARIA
		ALLEGATO XL SOSTANZE PERICOLOSE - DIVIETI ALLEGATO XLI SOSTANZE PERICOLOSE - METODICHE STANDARDIZZATE DI MISURAZIONE DEGLI AGENTI
	CAPO II PROTEZIONE DA AGENTI CANCEROGENI E MUTAGENI SEZIONE I DISPOSIZIONI GENERALI	ALLEGATO XLII SOSTANZE PERICOLOSE - ELENCO DI SOSTANZE, MISCELE E PROCESSI ALLEGATO XLIII SOSTANZE PERICOLOSE - VALORI LIMITE DI ESPOSIZIONE PROFESSIONALE
	CAPO I DISPOSIZIONI GENERALI	ALLEGATO XLIV AGENTI BIOLOGICI - ELENCO ESEMPLIFICATIVO DI ATTIVITÀ LAVORATIVE CHE POSSONO COMPORTARE LA PRESENZA DI AGENTI BIOLOGICI

ALLEGATO XLIII
VALORI LIMITE DI ESPOSIZIONE PROFESSIONALE

ALLEGATO XLIII VALORI LIMITE DI ESPOSIZIONE PROFESSIONALE

Nome agente	EINECS (1)	CAS (2)	Valore limite esposizione professionale		osservazioni	Misure transitorie
			Mg/m ³ (3)	Ppm (4)		
Benzene	200-753-7	71-43-2	3,25 (5)	1 (5)	Pelle (6)	Sino al 31 dicembre 2001 il valore limite è di 3 ppm (=9,75 mg/m ³)
Cloruro di vinile monomero	200-831	75-01-4	7,77 (5)	3 (5)	-	-
Polveri di legno	-	-	5,00 (5) (7)	-	-	-

cui dovranno aggiungersi quelli contenuti nelle direttive

- 2398/2017
- 130/2019
- 983/2019

per un totale di **26 valori limite**.

DIRETTIVA (UE) **2019/983** DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO
del 5 giugno 2019
che modifica la direttiva 2004/37/CE sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da
un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro

*Sulla base di valide fonti scientifiche disponibili, quali quelle fornite dallo SCOEL, dal RAC e dai pertinenti organismi nazionali, la Commissione dovrebbe valutare, entro tre anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva, l'opzione di modificare la direttiva 2004/37/CE aggiungendovi disposizioni riguardanti la combinazione di un limite di esposizione professionale nell'aria e un **valore limite biologico per il cadmio e suoi composti inorganici**.*

*La fissazione di un valore limite biologico per il cadmio e suoi composti inorganici proteggerebbe i lavoratori dalla loro tossicità sistemica, che colpisce prevalentemente reni e ossa. Il monitoraggio biologico può quindi contribuire alla protezione dei lavoratori sul posto di lavoro, ma solo quale strumento complementare al monitoraggio della concentrazione del cadmio e dei suoi composti inorganici nell'aria, ossia all'interno della zona di respirazione dei lavoratori. **La Commissione dovrebbe pubblicare linee guida pratiche per il monitoraggio biologico.***

Questo valore limite biologico tuttavia non sarebbe riportato nell'allegato XXXIX in quanto relativo al capo II anziché al capo I, né nell'allegato XLIII in quanto questo contiene valori limite di esposizione professionale nell'aria

VALORI LIMITE EUROPEI

Lo **SCOEL** (Scientific Committee for Occupational Exposure Limits), oggi sostituito dal **RAC** (Risk Assessment Committee dell'ECHA), aveva proposto **valori limite biologici per 22 sostanze**, fra i quali ad esempio acrilammide, anilina, benzene, cadmio, solfuro di carbonio, fenolo, percloroetilene e tricloroetilene



In Germania esistono **Biological Tolerance Values (BAT values)** nel sangue e nelle urine dei lavoratori per **più di 120 sostanze** (o un EKA per le sostanze cancerogene), oltre ad un **BLW = biological guidance value** o un **BAR = biological reference value**.



Altri paesi che promuovono l'uso del monitoraggio biologico e hanno stabilito un elenco di valori limite biologici sono **la Svizzera, per 92 sostanze, la Finlandia per 36 sostanze e la Francia per 14 sostanze.**

VALORI LIMITE ACGIH

The screenshot displays the ACGIH website's product page for the 2019 Threshold Limit Values (TLVs) and Biological Exposure Indices (BEIs). The page features a navigation menu on the left with categories such as Safety and Health Science, Workplace Controls, CIH Exam Preparation, Computer Resources, Distance Learning, Downloadable Products, Ergonomics, Hazardous Materials/Waste, Indoor Air Quality, Medical/Toxicology, Physical Agents, Professional Development, Clearance, and Promotions. The main content area highlights the '2019 TLVs and BEIs' product, which is based on the documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents, and Biological Exposure Indices. The product is available in a print/tangible format, requiring shipping. Pricing is listed as \$43.96 for members and \$54.95 for non-members. A 'Quantity Pricing' option is also available. A '+ Add to Cart' button is prominently displayed. The ACGIH logo and 'Signature Publications' tagline are visible at the bottom of the product image. The website footer includes a search bar and a taskbar with various application icons.

Safety and Health Science
Workplace Controls
CIH Exam Preparation
Computer Resources
Distance Learning
Downloadable Products
Ergonomics
Hazardous Materials/Waste
Indoor Air Quality
Medical/Toxicology
Physical Agents
Professional Development
Clearance
Promotions

2019
TLVs® and BEIs®
Based on the Documentation of the
Threshold Limit
Values
for Chemical Substances
and Physical Agents
&
Biological Exposure
Indices
ACGIH®
Signature Publications

2019 TLVs and BEIs
ACGIH(R)

Format:
Print/Tangible (requires shipping)

Member - \$43.96
NonMember - \$54.95

Quantity Pricing

+ Add to Cart

ACGIH® Signature Publications

per eseguire la ricerca

L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®) è un'organizzazione scientifica americana che promuove la salute professionale e ambientale. L'ACGIH ogni anno pubblica gli elenchi aggiornati dei TLVs® e BEI®, rispettivamente valori limite di esposizione occupazionale e valori limite biologici health based, stabiliti da comitati che esaminano la letteratura esistente pubblicata e peer-reviewed in varie discipline scientifiche, ad es. Igiene industriale, tossicologia, medicina del lavoro ed epidemiologia. Poiché TLVs® e BEIs® si basano esclusivamente su fattori sanitari, non viene presa in considerazione la fattibilità economica o tecnica.

In assenza di Valori Limite Nazionali o Europei, alcuni contratti di lavoro fanno riferimento ai TLV ACGIH.

STUDI DI BIOMONITORAGGIO NELLA POPOLAZIONE

National Center for Health Statistics

National Health and
Nutrition Examination
Survey



National Health and Nutrition Examination Survey



Il programma NHANES è iniziato nei primi anni '60 come una serie di indagini incentrate su diversi gruppi di popolazione o argomenti di salute e nutrizione. Nel 1999 è diventato un programma continuo che esamina un campione rappresentativo a livello nazionale di circa 5.000 persone ogni anno.

Il programma prevede la raccolta di campioni di sangue ed urina e l'analisi di circa 60 parametri. Fra i quali metalli pesanti, Composti organici volatili, pesticidi, ftalati, ormoni, virus.



HBM4EU IL PRIMO STUDIO EUROPEO

HBM4EU è uno sforzo congiunto di 28 paesi, l'Agenzia Europea dell'Ambiente e la Commissione Europea, cofinanziati nell'ambito di Horizon 2020.

L'obiettivo è di raccogliere informazioni sull'esposizione di un campione della popolazione dal 2017 al 2021, generando conoscenze per la gestione sicura delle sostanze chimiche e quindi proteggere la salute umana in Europa.



PRIMA LISTA (2017 – 2018)

Aniline family
Bisphenols
Cadmium and chromium VI
Flame retardants
Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)
Per-/poly-fluorinated compounds
Phthalates and Hexamoll®
DINCH

SECONDA LISTA

Acrylamide
Aprotic solvents
Arsenic
Diisocyanates
Lead
Mercury
Mycotoxins
Pesticides
Benzophenones

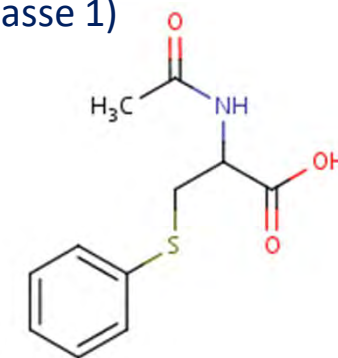
ESEMPI DI USO DEL MONITORAGGIO BIOLOGICO

Suggerito da diverse linee guida e documenti di Aziende sanitarie sul territorio ed utilizzato dai medici del lavoro, a supporto della sorveglianza sanitaria nell'esposizione ad agenti chimici.

Benzene nel settore petrolchimico e della distribuzione e vendita di carburanti

Cancerogeno per l'uomo con ematotossicità (IARC - classe 1)

REACH vieta l'utilizzo del benzene in concentrazione superiore allo 0,1%.



**Analisi quantitativa di
Acido S-fenilmercapturico
(S-PMA)
metabolita del benzene
nelle urine di fine turno.**

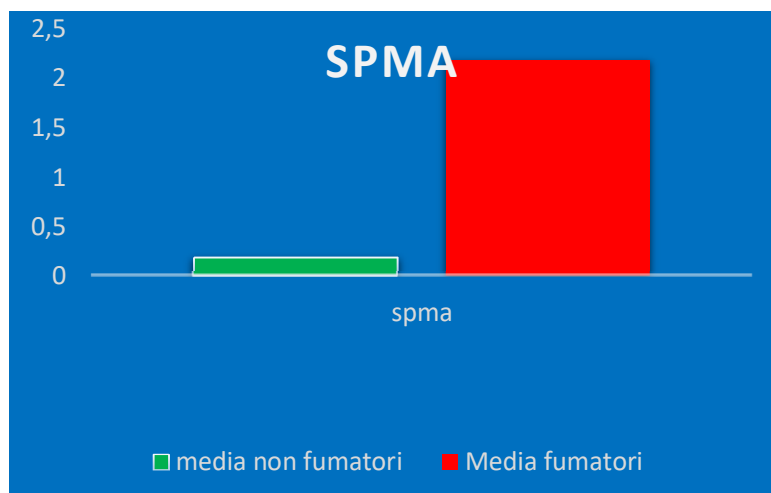
Nelle benzine ne è consentita una percentuale dell'1% v/v (direttiva 98/70/CE)



Valori SPMA di un sottogruppo dello studio ABC di 689 soggetti

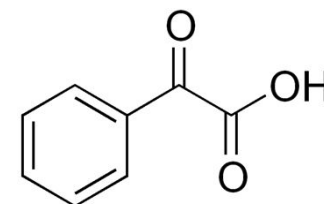
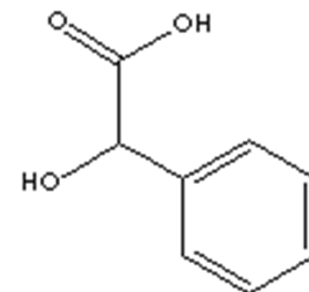
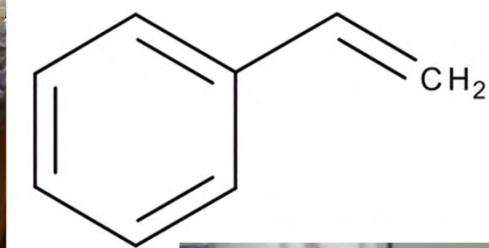
La principale fonte di esposizione a benzene è la condizione di fumatore

N.	Geometric Mean (GSD)	5th Percentile	50th Percentile	95th Percentile	Min-Max
1076	0.139 (7.409)	<LOD	0.151	3.403	<LOD-15.487
Smokers (cotinine $\geq$ 100 $\mu\text{g/g}$ creatinine)					
296	0.926 (4.708)	0.058	1.132	6.612	<LOD-15.487
Non Smokers (cotinine < 100 $\mu\text{g/g}$ creatinine)					
780	0.068 (5.236)	<LOD	0.097	0.699	<LOD-2.667



Esposizione a stirene - acido mandelico e fenilgliossilico urinari

I possibili effetti derivanti dall'esposizione a stirene possono essere neurotossici e genotossici. classificato dalla IARC come "possibile cancerogeno per l'uomo" (gruppo 2B)



Verniciatura: monitoraggio biologico sia per la sorveglianza sanitaria sia per la valutazione dell'esposizione a **Cromo, Cadmio, Piombo, Cobalto, Toluene (orto-cresolo urinario a fine turno), Xylene (acido metilippurico urinario a fine turno)**



Saldatura: monitoraggio biologico dei metalli nelle urine di fine turno, **Cromo, Nichel, Cadmio, e Cobalto, nonché la Piombemia**

CONCLUSIONI

Esistono molte realtà lavorative in Italia in cui il monitoraggio biologico è utilizzato sistematicamente e con competenza per numerose sostanze, **utilizzando i valori limite dell'ACGIH**, citati nei contratti di lavoro **nonostante l'esistenza di una proposta SCOEL, e di liste di valori limite biologici di altri paesi Europei.**

E' necessario promuovere studi di monitoraggio biologico nella popolazione generale per rivelare quali livelli di sostanze sono in aumento o in diminuzione nel tempo e fornire una guida per azioni politiche. Questi valori potrebbero andare ad arricchire l'allegato XXXIX per fornire i **valori di riferimento** per l'interpretazione dei dati misurati nei lavoratori.

Il monitoraggio biologico potrebbe essere considerato una buona pratica, soprattutto per le sostanze con assorbimento cutaneo, e l'allegato XXXIX potrebbe essere arricchito anche **a livello nazionale con valori guida** a supporto di quanti già oggi utilizzano questo strumento o che decideranno di utilizzarlo, a complemento della valutazione di esposizione.