

Maurizio Manno<sup>1</sup>, Ivo Iavicoli<sup>1</sup>, Maria Luisa Scapellato<sup>2</sup>, Veruscka Leso<sup>1</sup>

## Significato e ruolo dei valori guida nella valutazione del rischio chimico

<sup>1</sup> Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

<sup>2</sup> UOC di Medicina Preventiva e Valutazione del Rischio, Azienda Ospedaliera - Università degli Studi di Padova

**RIASSUNTO.** I valori guida sono stati definiti dal Gruppo di lavoro *ad hoc* della S.I.M.L.I.I. come “il valore di un fattore di rischio, precedentemente calcolato o definito a livello ambientale o biologico, con cui confrontare i valori misurati in un singolo o in un gruppo di soggetti esposti al fine di valutarne l’esposizione”. I valori guida possono essere di tre tipi: *valori limite*, *livelli d’azione* e *valori di riferimento*. Essi inoltre possono riferirsi a matrici ambientali o biologiche. La presente relazione ha l’obiettivo, dopo un breve excursus storico, di discutere le metodologie attualmente usate per la definizione dei principali valori guida a livello nazionale ed internazionale, inclusi quelli dell’Unione Europea (OEL). Se ne conclude che un’applicazione corretta dei valori guida costituisce uno strumento irrinunciabile, sia nella valutazione che nella gestione del rischio chimico per i lavoratori esposti ad agenti tossici e/o cancerogeni.

**Parole chiave:** valori guida, valori limite, valutazione del rischio.

**ABSTRACT. RELEVANCE AND ROLE OF GUIDELINE VALUES FOR CHEMICAL RISK ASSESSMENT.** *Guideline values have been defined by the ad hoc S.I.M.L.I.I. Working Group as “the level of a risk factor, previously established for an environmental or biological context, to which the levels actually measured for/in the workers should be compared, in order to assess their degree of exposure”. Guideline values include limit values, action levels and reference values, and may refer to an environmental or biological matrix. The present paper aims to discuss the methodologies currently used for the definition of the most relevant guideline and limit values at the national and international level, with a particular attention to those used in the European Union (OEL). It is concluded that a correct use of guideline values represents a fundamental tool for both the assessment and the management of chemical risk in workers exposed to toxic and/or carcinogenic substances.*

**Key words:** guideline values, limit values, risk assessment.

### Introduzione

La valutazione del rischio (VdR) rientra fra i compiti assegnati dal legislatore al Medico Competente. I suoi concetti base sono stati elaborati principalmente in riferimento all’esposizione ad agenti chimici, con la pubblicazione, circa 35 anni fa negli USA da parte del *National Research Council*, del documento “*Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*”, noto anche come “Red book”. Tale modello si articola in quattro fasi: identificazione del pericolo, definizione della relazione dose-risposta, valutazione dell’esposizione e caratterizzazione del rischio. Quest’ultima riguarda anche il confronto dei livelli di esposizione con opportuni “valori guida” predefiniti. Dopo un breve percorso storico, discuteremo ora il contributo che tali valori danno alla VdR chimico occupazionale.

### Cenni storici

Sebbene il termine “valore limite di esposizione occupazionale” (*Occupational Exposure Limit - OEL*) sia stato adottato dall’International Labour Organization (ILO) nel 1977, la necessità di avere a disposizione dei parametri quantitativi di valutazione era emersa già in precedenza (Deveau et al. 2015).

Il primo elenco di valori limite ambientali espressi come Concentrazioni Massime Consentite (*Maximum Allowable Concentrations - MAC*) venne emanato negli Stati Uniti a partire dagli anni ’40 del Novecento dall’*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH, 2017). I Valori Limite di Soglia “*Threshold Limit Values*” (TLVs) furono prodotti dall’ACGIH nel 1969 e, periodicamente aggiornati, sono tuttora diffusamente impiegati per il controllo delle esposizioni professionali a livello mondiale. Negli anni ’70 e ’80 altri Enti iniziarono ad introdurre i propri valori limite di esposizione occupazionale. Tra questi si annoverano i *Permissible Exposure Limits* (PELs) dell’*Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) statunitense e i *Maximale Arbeitsplatz Konzentrationen* (MAK) del *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (DFG, 2016) tedesco. Altre istituzioni seguirono tra cui, negli Stati Uniti, il *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH, 2017) e l’*American Industrial Hygiene Association*, nei Paesi

Bassi il *Dutch Expert Committee on Occupational Standards*, in Giappone la *Japan Society for Occupational Health* e nel Regno Unito l'*Health and Safety Executive*.

A livello europeo, a partire dal 1995, il *Scientific Committee on Occupational Exposure Limits* (SCOEL, 2013) supporta a livello tecnico le proposte regolatorie della Commissione Europea, attraverso la predisposizione di raccomandazioni scientifiche basate sulla valutazione tossicologica delle sostanze chimiche nell'animale e degli effetti sulla salute dei lavoratori.

### Il contesto italiano

In Italia i primi valori limite fissati per legge in recepimento di Direttive comunitarie furono quelli di amianto, piombo e rumore (D.Lgs 277/91). Il D.Lgs 81/08, nell'allegato XXXVIII, riportava una lista di 96 agenti chimici per i quali sono indicati valori limite di esposizione professionale, in recepimento delle prime due liste di valori proposti con Direttive Comunitarie. Più recentemente la lista è stata aggiornata con ulteriori 19 sostanze chimiche in recepimento della terza lista proposta a livello comunitario. L'art. 232 del D.Lgs 81/08 ha inoltre stabilito la creazione di un Comitato Consultivo nazionale per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite di esposizione professionale e dei valori limite biologici per gli agenti chimici. È da notare che gli stati membri della UE possono adottare valori anche più restrittivi di quelli proposti a livello comunitario.

### Definizione e tipologie di valori guida

In assenza di una definizione concordata a livello internazionale o nazionale, il Gruppo di lavoro permanente *ad hoc* della S.I.M.L.I.I. ha definito "valore guida" come "il valore di un fattore di rischio, precedentemente calcolato o definito a livello ambientale o biologico, con cui confrontare i valori misurati in un singolo soggetto o in un gruppo di soggetti esposti al fine di valutarne l'esposizione". I valori guida possono essere di tre tipi, *valori limite*, *livelli d'azione* e *valori di riferimento*, e riferirsi a matrici ambientali o biologiche. Per i valori di riferimento ambientali rinviamo altrove nella sessione.

### Valori limite ambientali

Vi sono essenzialmente due tipologie: *a*) valori limite "indicativi" ottenuti sulla base di valutazioni tossicologiche e sanitarie (*health-based*), come gli IOELV europei, e *b*) valori limite che tengono conto anche di aspetti extrascientifici, quali accettabilità del rischio, fattibilità tecnica, produttività, fattori socioeconomici, ecc. (*risk-based*), come i BOELV europei proposti per i cancerogeni genotossici. I valori limite ambientali indicati a livello internazionale per una stessa sostanza possono differire tra loro anche in misura significativa a causa delle differenze della documentazione e metodologia adottate e della composizione dei comitati tecnico-scientifici coinvolti (*expert judgment*).

È prassi pertanto per i vari comitati definire a priori i criteri di accettabilità ed applicabilità dei propri valori limite mediante adozione di precisi assunti concettuali (*default options*) e opportuni fattori di correzione (*uncer-*

*tainty factors*) che permettano di superare la mancanza di adeguate informazioni scientifiche nell'estrapolazione dei dati (ad es. tra specie o tra modalità di esposizione diverse, ecc.). L'ECHA, ad esempio, applica nel REACH una metodologia standardizzata e conservativa, con fattori di correzione predefiniti, mentre lo SCOEL effettua una valutazione caso per caso più mirata alle effettive condizioni di esposizione dei lavoratori e utilizza un fattore di incertezza complessivo. Ne consegue che i valori raccomandati da SCOEL sono a volte più elevati ma non per questo meno protettivi di quelli del REACH.

### Livello d'azione

Secondo il Gruppo S.I.M.L.I.I. è il livello ambientale o biologico che se superato comporta l'attivazione di interventi correttivi sull'ambiente e/o preventivi sull'individuo. Esso rappresenta in genere una frazione del corrispondente valore limite predefinita in base a criteri quantitativi, ad es. il 10 o il 50 % del valore limite ambientale o biologico corrispondente.

### Valori guida biologici

Com'è noto, gli indicatori biologici di esposizione possono integrare, migliorare o sostituire le informazioni fornite dal monitoraggio ambientale, in quanto tengono conto di tutte le possibili vie di assorbimento, dei fattori metabolici individuali e di importanti variabili esterne, come carico di lavoro, coesposizione, uso di DPI, ecc. In molti casi l'uso di valori limite biologici è preferibile a quello dei corrispondenti valori ambientali, purché siano disponibili metodiche validate. I valori limite biologici proposti dagli organismi internazionali (BEIs® dell'ACGIH, BAT del DFG, BLV e BGV dello SCOEL, etc.) sono tuttavia in numero assai inferiore rispetto a quelli ambientali. I valori guida biologici sono di tre tipi, come di seguito indicati.

I **Valori Limite Biologici (VLB)**, o *health-based*, indicano la concentrazione di una sostanza o di suo metabolita che non deve essere superata onde prevenirne gli effetti sulla salute. Sono di due tipi: quelli da utilizzare/interpretare su base individuale e quelli da utilizzare/interpretare come valore medio di un gruppo di lavoratori. I primi derivano da studi che mettono direttamente in relazione gli effetti avversi sui lavoratori con le concentrazioni biologiche della sostanza o dei suoi metaboliti. I secondi, come i BEI (*Biological Exposure Indices*) dell'ACGIH, corrispondono alla concentrazione attesa della sostanza, o di un suo metabolita, in una matrice biologica di lavoratori esposti al valore limite ambientale.

Qualora i dati disponibili non permettano di individuare un VLB, può essere individuato un **Valore Guida Biologico (VGB)** in senso stretto. Questo, detto anche **Benchmark level**, rappresenta la concentrazione biologica della sostanza o di un suo metabolita corrispondente ad un determinato percentile di distribuzione (di solito 95° o 90° percentile) dei dati di una popolazione rappresentativa di soggetti professionalmente esposti in ambienti igienisticamente corretti. Pur non costituendo il VGB un limite vero e proprio, il suo superamento da parte di un gruppo omogeneo di lavoratori esposti può indicare un'esposizione eccessiva e

quindi suggerire ulteriori accertamenti ambientali e/o provvedimenti igienistici e/o un uso di DPI più appropriato.

Infine i **Valori di Riferimento Biologici (VRB)** rappresentano la concentrazione biologica di uno xenobiotico, o di un suo metabolita, in gruppi di popolazione di riferimento, generalmente non professionalmente esposti e selezionati secondo criteri predefiniti. I VRB risentono di tutte le possibili vie di esposizione: ambiente di lavoro, residenza, alimentazione, fumo ed altre abitudini di vita. La Società Italiana Valori di Riferimento (SIVR) aggiorna periodicamente la sua lista di VRB ([www.valoridiriferimento.it](http://www.valoridiriferimento.it)).

### Valori limite per miscele

Nell'ambito della VdR l'esposizione multipla a sostanze che agiscono con modalità analoghe o diverse possono portare ad additività, sinergismo o antagonismo dell'effetto biologico, rendendo difficile o impossibile la definizione di un valore limite. Quando tuttavia due o più sostanze che agiscono sullo stesso organo/sistema sono presenti contemporaneamente, in mancanza di evidenza contraria gli effetti combinati vengono considerati additivi (ACGIH, 2017).

Un diverso approccio è quello suggerito dall'*International Programme on Chemical Safety* dell'OMS per l'individuazione delle priorità nella gestione del rischio chimico nel caso di co-esposizioni. Il modello propone una valutazione mediante livelli di raffinamento progressivo in rapporto alla complessità della situazione, utilizzando una metodologia predittiva e probabilistica. Si tratta di un approccio gerarchico che coinvolge considerazioni integrate ed iterative di esposizione e di pericolo con livelli di valutazione progressivamente più complessi (Meek et al. 2011).

### Valori limite per i cancerogeni

La definizione di valori limite per gli agenti cancerogeni/mutageni è oggetto di vivace discussione, soprattutto sull'estrapolazione del rischio: dalle alte alle basse dosi, dagli studi sull'animale all'uomo, da una via di esposizione a un'altra, ecc. Il punto fondamentale è se sia dimostrabile una soglia per gli effetti cancerogeni e di conseguenza quale calcolo usare per l'estrapolazione. Lo SCOEL da quasi dieci anni adotta una strategia integrata, basata soprattutto sul meccanismo di cancerogenesi oltre che sull'evidenza epidemiologica e sperimentale (Bolt e Huici-Montagud, 2008). In sintesi, per i cancerogeni genotossici senza soglia (gruppi A e B) lo SCOEL effettua una stima quantitativa dell'esposizione corrispondente ai vari livelli di rischio, senza tuttavia raccomandare un valore limite definito. Viceversa per i cancerogeni che hanno un meccanismo d'azione indicativo/suggestivo di una soglia, SCOEL raccomanda un valore limite sulla base del NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*).

### Valori guida e sorveglianza sanitaria

L'uso di valori guida ambientali permette di identificare possibili criticità nei cicli produttivi e suggerire l'adozione di misure di prevenzione primaria e secondaria finalizzate a mantenere i livelli di esposizione entro i limiti

stabiliti e gestire eventuali superamenti, sia protratti che temporanei. Il confronto tra i dati ambientali, misurati periodicamente, in occasione di variazioni nel ciclo produttivo o di eventi accidentali, e i valori guida permette di verificare l'appropriatezza delle misure di prevenzione collettiva ed individuale adottate.

In maniera complementare, il monitoraggio biologico consente una valutazione della dose realmente assorbita dal singolo lavoratore o dal gruppo omogeneo di lavoratori. Inoltre permette una caratterizzazione più mirata del rischio che tiene conto delle caratteristiche degli individui esposti, delle condizioni in cui si svolgono specifiche mansioni e dei possibili fattori di ipersuscettibilità individuale o di gruppo (Manno et al. 2010).

Il superamento di un VLB o di un VGB richiede verifiche immediate dei livelli di esposizione ambientale, accertamenti sull'efficacia delle misure di prevenzione e protezione adottate e sulla bontà delle pratiche di lavoro seguite, nonché l'identificazione di possibili effetti precoci. Su base individuale, l'analisi complessiva di tali risultati potrà indirizzare il Medico Competente verso la formulazione, caso per caso, di un giudizio di idoneità alla mansione con limitazioni o prescrizioni o portare ad un temporaneo allontanamento del lavoratore dalla mansione o alla variazione della periodicità della sorveglianza sanitaria. Sul piano collettivo, infine, superamenti confermati dei valori limite ambientali e/o biologici dovranno prevedere un aggiornamento della VdR e del relativo documento, oltre ad eventuali variazioni dell'organizzazione delle attività lavorative con particolare riguardo al numero di lavoratori coinvolti e ai tempi e modalità di esposizione.

### Conclusioni

I valori guida, se correttamente utilizzati e interpretati, rappresentano un fondamentale strumento di valutazione del rischio chimico per il Medico Competente. La loro applicazione, non sempre facile, richiede la conoscenza e l'aggiornamento dei principi base di igiene industriale e tossicologia occupazionale. È auspicabile che la S.I.M.L.I.I. e le altre società scientifiche competenti possano, attraverso occasioni come questa, favorire una sempre maggiore diffusione della "cultura" dei valori guida sia ambientali che biologici tra gli operatori, oltre che stimolare una migliore attenzione e continuità da parte del legislatore nel recepimento e applicazione delle direttive europee.

### Bibliografia

- ACGIH. 2017 TLV® and BEI®: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH, 2017.
- Bolt H, Huici-Montagud A. Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Arch Toxicol* 2008; 82: 61-64.
- Deveau M, Chen CP, Johanson G, Krewski D, Maier A, Niven KJ, Ripple S, Schulte PA, Silk J, Urbanus JH, Zalk DM, Niemeier RW. The Global Landscape of Occupational Exposure Limits-Implementation

- of Harmonization Principles to Guide Limit Selection. *Occup Environ Hyg* 2015; 12 Suppl 1: S1 27-44.
- DFG. List of MAK and BAT Values 2016: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. Report No. 47. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, 2016.
- Manno M, Viau C, Cocker J, Colosio C, Lowry L, Mutti A, Nordberg M, Wang S. Biomonitoring for occupational health risk assessment (BOHRA). *Toxicol Lett.* 2010; 192(1): 3-16.
- Meeke ME, Boobis AR, Crofton KM, Heinemeyer G, Van Raaij M, Vickers C. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. In: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2011; 60(issue2, suppl. 1): S1-S14.
- NIOSH: Recommended Exposure Limits (RELs). Pocket Guide to Chemical Hazards: Introduction. Available online at: <http://www.cdc.gov/niosh/npg/pgintrod.html> (Updated 2017).
- SCOEL. Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (Version 7). European Commission - D.G. Employment, Social Affairs and Inclusion. 2013; 1-38.

**Corrispondenza:** *Maurizio Manno, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italy*