



Ospedalesicuro 2016

Napoli, 2-3 maggio 2016

**I VALORI LIMITE D'ESPOSIZIONE PROFESSIONALE AD AGENTI CHIMICI:
L'APPROCCIO DELLO S.C.O.E.L. (Scientific Committee on Occupational
Exposure Limits)**

MAURIZIO MANNO, vice-chair S.C.O.E.L.

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



Contenuti

- Valutazione del rischio e valori-limite: concetti generali
- Struttura e metodologia SCOEL
- I valori-limite occupazionali SCOEL (IOEL/BOEL)
- Confronto tra SCOEL e REACH
- L'approccio della S.I.M.L.I.I.
- Considerazioni finali



Diagramma di flusso per la definizione dei valori-limite





DEFINIZIONE DI LIVELLO DI NON EFFETTO O NOAEL (*NO-OBSERVED-ADVERSE-EFFECT-LEVEL*)

"La piu' alta concentrazione di un composto che non causa effetti avversi, ne' alterazioni della morfologia, delle capacita' funzionali, della crescita o della durata di vita nella specie studiata."

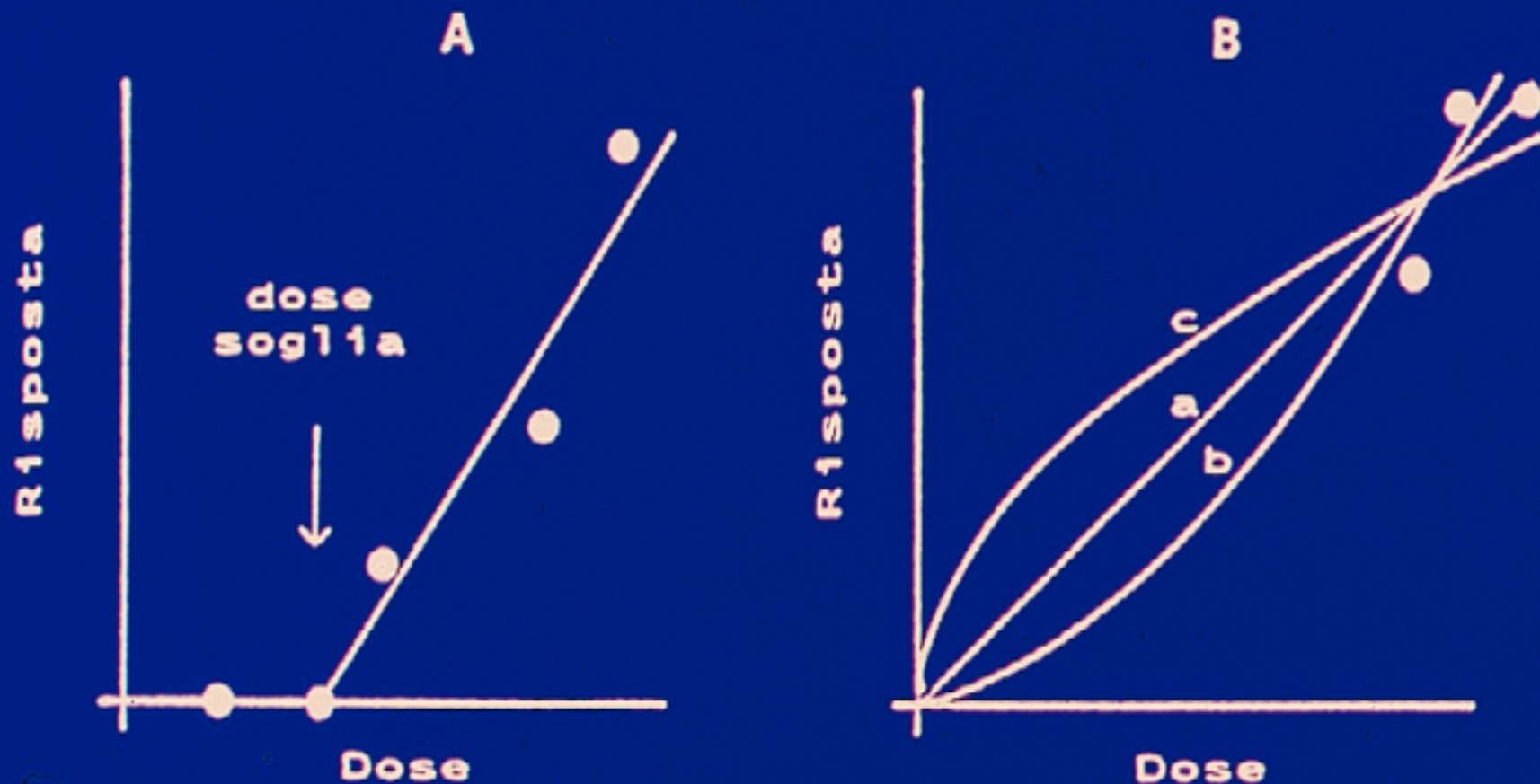
(OMS, 1987)



Come estrapolare il rischio dalle alte alle
basse dosi?

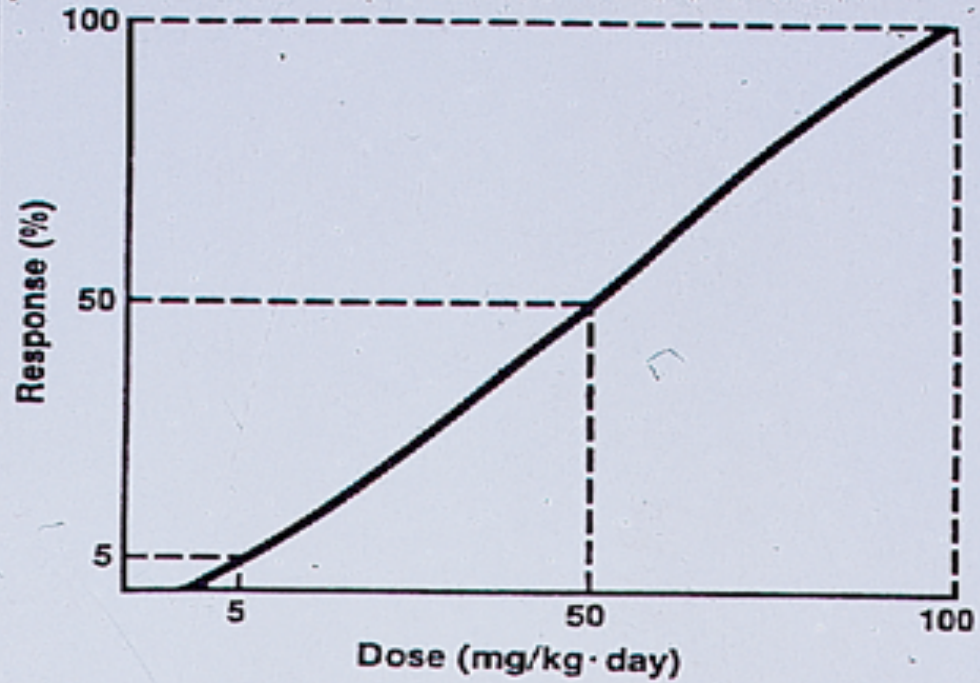


Figura 1 - Possibili esempi di curva dose-risposta alle basse dosi ottenuti da studi sull'animale per composti con (A) e senza (B) dose soglia: lineare (a), sublineare (b) superlineare (c).



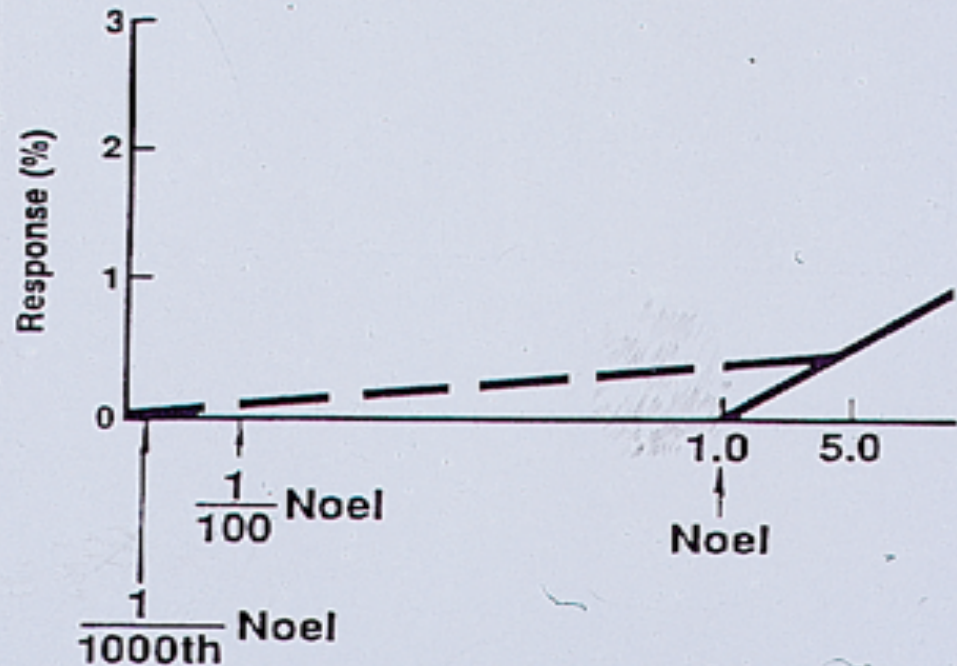


Alte dosi:



A (effetti con soglia)

Basse dosi:



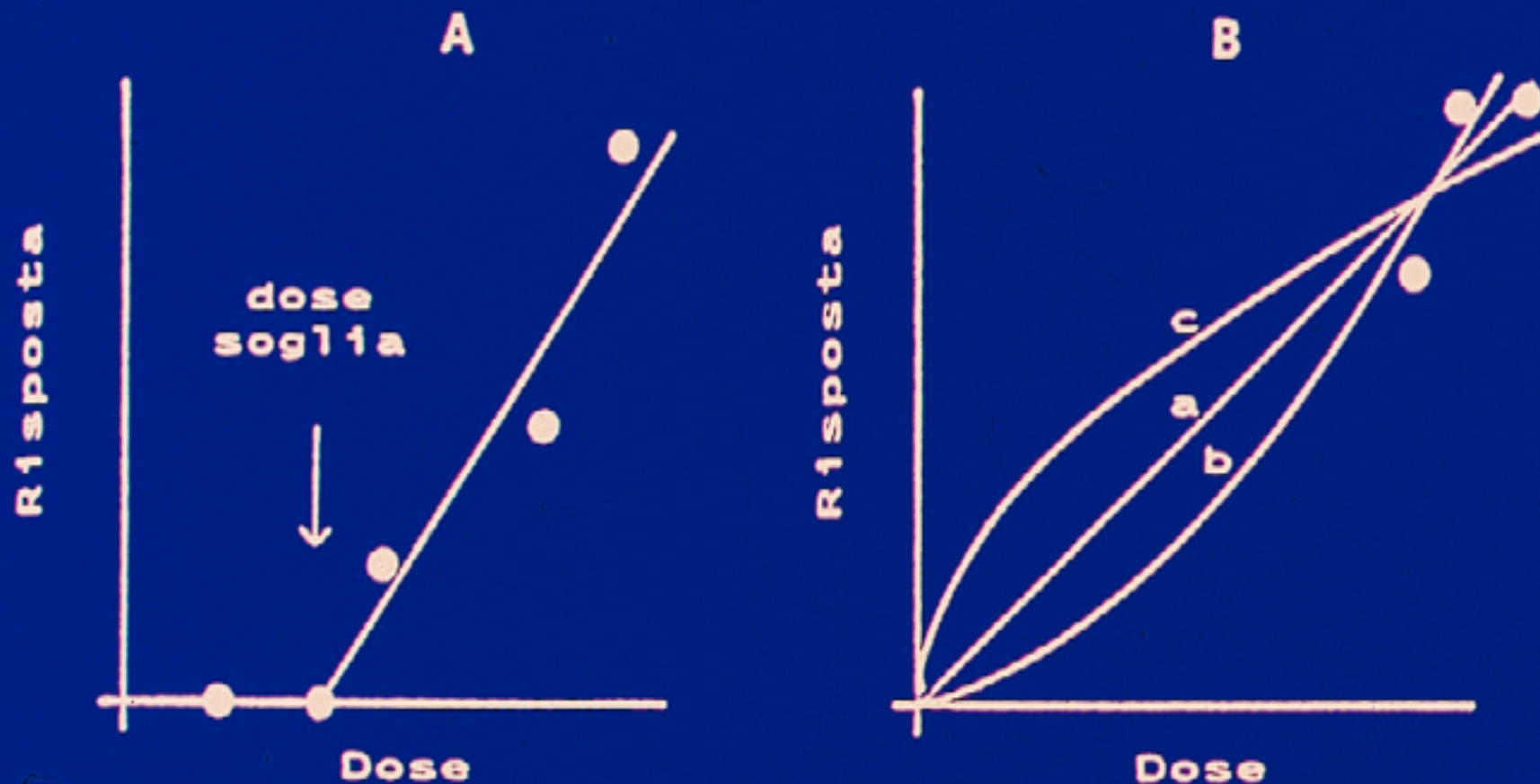


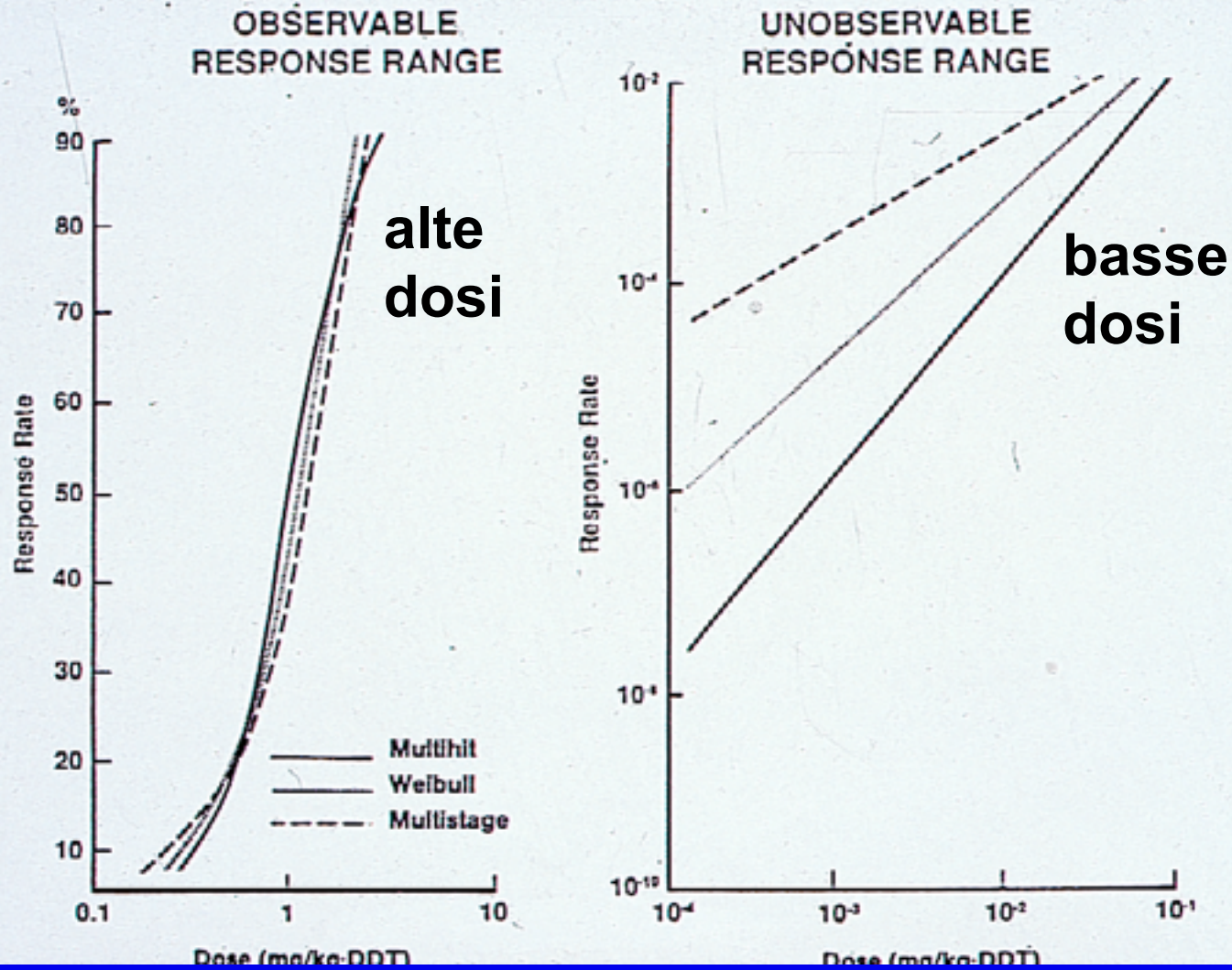
Fattori di "sicurezza" (o di "incertezza") usati nell'estrapolazione del rischio

- Variabilità tra specie $\times 10$
- Variabilità interindividuale $\times 10$
- Altri fattori di variabilità $\times 1-100$



Figura 1 - Possibili esempi di curva dose-risposta alle basse dosi ottenuti da studi sull'animale per composti con (A) e senza (B) dose soglia: lineare (a), sublineare (b) superlineare (c).





B (effetti senza soglia)



Altri metodi di calcolo dei VL

Per effetti cancerogeni:

- **DMEL (Derived Minimal Effect Level)**

Per effetti non cancerogeni:

- **BMD/BMR (Benchmark dose/Benchmark response)**



Valori limite di esposizione a benzene nella popolazione generale e nei lavoratori

- Valore Limite per i lavoratori (VL):

1620 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,5 ppm)



- Valore Obiettivo per la popolazione generale (VO):

10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,003 ppm)

Rapporto tra VL e VO: 162



SCOEL

(Scientific Committee on Occupational Exposure Limits)

DG Employment, Social Affairs & Inclusion (DG Empl)

1995 - Istituzione

1999 - Definizione della metodologia

2013 - Aggiornamento della
metodologia *(VII versione)*

2015 - Nuovo Comitato 2015-2018



Struttura di SCOEL

- Board (Presidente e due vice-presidenti)
- Membri (21), esperti esterni (2) o invitati
- Gruppi di Lavoro Orizzontali (OWGs)
 - *Methodology*
 - *Cooperation*
 - *Quality*
- Gruppi di Lavoro Verticali (VWGs)
- Segreteria scientifica
- CIRCABC (<https://circabc.europa.eu>)



Mission di SCOEL

- *Pareri* alla Commissione Europea sulla valutazione tossicologica e i possibili effetti sulla salute degli agenti chimici di uso occupazionale
- *Raccomandazioni* di limiti di esposizione ambientali e biologici per i lavoratori



Procedura della C.E. nella definizione dei Limiti di Esposizione Occupazionali (OEL)

- Definizione delle priorità e mandato di valutazione a SCOEL sulle singole sostanze
↓
- Valutazione di SCOEL e raccomandazione di OEL/BLV o parere tossicologico
↓
- Consultazione con Stati Membri ed ev. integrazioni/modifiche
↓
- Pubblicazione della valutazione
↓
- Legislazione



Criteria di priorità

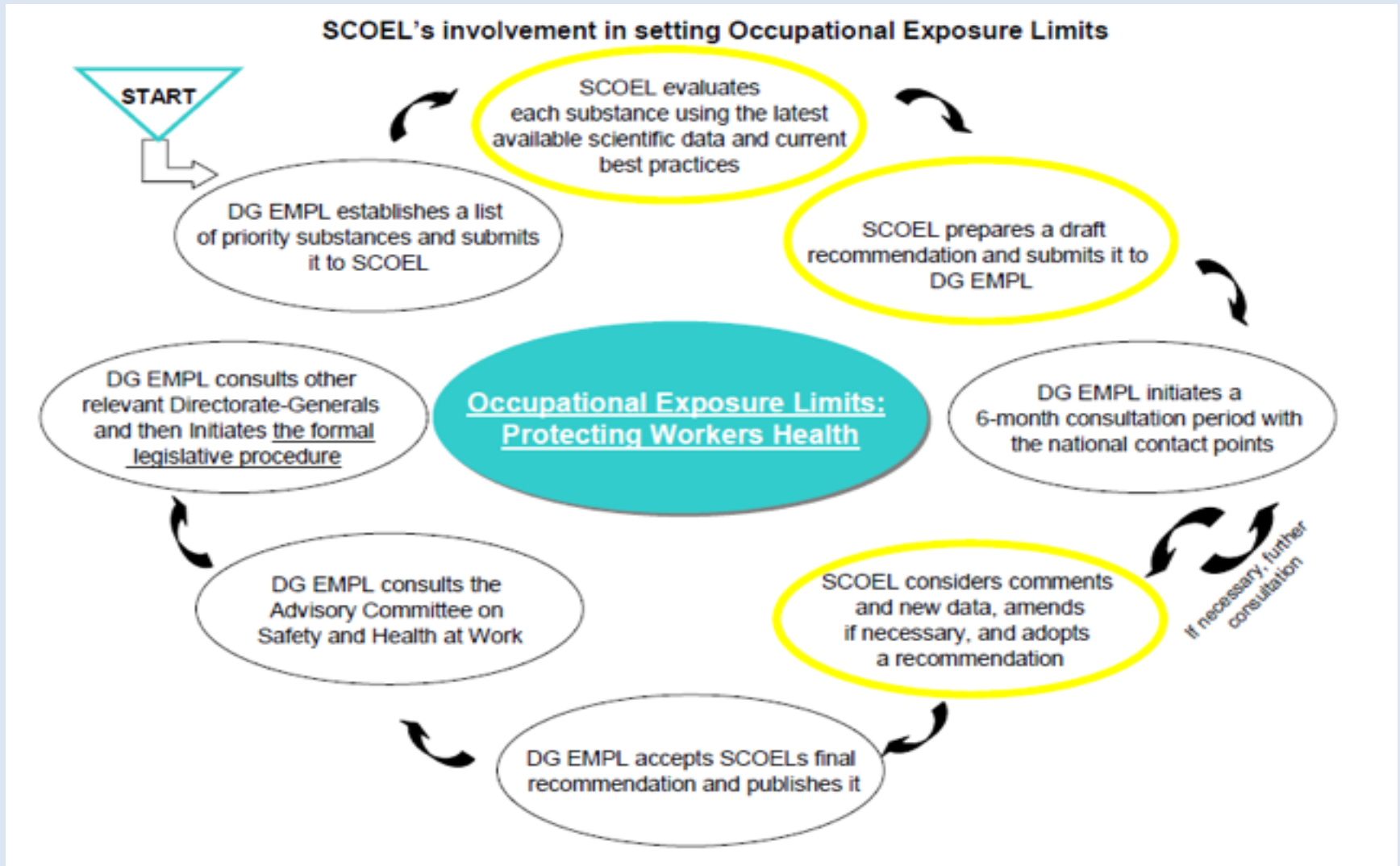
Criteria for the selection of priority substances

When selecting candidate priority substances for setting OELs, the following criteria are taken into account:

- Epidemiological evidence including reported cases of ill-health in the workplace
- Availability of toxicological data
- Severity of effects
- Number of persons exposed
- Availability of data on exposure
- Availability of measurement methods



Procedura adottata da SCOEL per la definizione dei Valori Limite Occupazionali





Metodologia di SCOEL per la definizione degli OEL



Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits

Key Documentation (version 7), June 2103

- Criteri fondamentali:
 - Migliori dati scientifici disponibili (più aggiornati e rilevanti ai fini della valutazione/OEL)
 - Valutazione della sostanza caso per caso, piuttosto che in base ad estrapolazioni predefinite (*default options*)



Valori-limite raccomandati da SCOEL

Ambientali:

- *OELV (Occupational Exposure Limit Value)*
 - *IOELV (Indicative Occup...)*
 - *BOELV (Binding Occup...)*

Biologici:

- *BLV (Biological Limit Value)*



Valori-limite *health-based* vs. *risk-based*

Health-based:

- **IOELV** (*Indicative Occupational Exposure Limit Value*)

Quando sia possibile individuare il più alto livello di esposizione al quale non si manifestano, né si ritiene si possano manifestare, effetti sulla salute (*No-Observed-Adverse-Effect-Level* o NOAEL) ovvero il più basso al quale tali effetti si manifestano (*Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level* o LOAEL)

Risk-based:

- **BOELV** (*Binding Occupational Exposure Limit Value*)

Quando, per una data sostanza, non sia ragionevolmente identificabile o neppure ipotizzabile un NOAEL o un LOAEL (come nel caso, ad esempio, di composti genotossici, cancerogeni o sensibilizzanti per le vie respiratorie) SCOEL provvede a stimare il rischio di effetti sulla salute ai vari livelli di esposizione possibili



Gli IOELVs: definizione

Significance of EU- Indicative Occupational Exposure Limit Values (IOELVs)

Community IOELVs are health-based, non-binding values, derived from the most recent scientific data available and taking into account the availability of measurement techniques. They set threshold levels of exposure below which, in general, no detrimental effects are expected for any given substance after short term or daily exposure over a working life time. They are European objectives to assist the employers in determining and assessing risks.

Socio-economic and technical feasibility factors are not taken into account when establishing IOELVs.

Art 3 Council Directive 98/24/EC

For any chemical agent for which an indicative OEL value is established at EU level, Member States must establish a national exposure limit value, taking into account the Community indicative limit value, determining its nature in accordance with national legislation and practice.

Art 3 (3) Council Directive 98/24/EC



Gli BOELVs e i BLVs: definizioni

Significance of EU- Binding Occupational Exposure Limit Values (BOELVs)

BOELVs take account of socio-economic and technical feasibility factors as well as the factors considered when establishing IOELVs. Therefore, when setting a BOELV policy considerations are of major importance.

Art 3 (4) Council Directive 98/24/EC

For any chemical agent for which a BOELV value is established at EU level, Member States must establish a corresponding national binding OEL value which can be stricter, but cannot exceed the Community limit value.

Art 3 (5) Council Directive 98/24/EC

Biological Limit Values (BLVs)

A Biological Limit Value is a reference value presented as the concentration in the appropriate biological medium of the relevant agent, its metabolite, or indicator of effect.

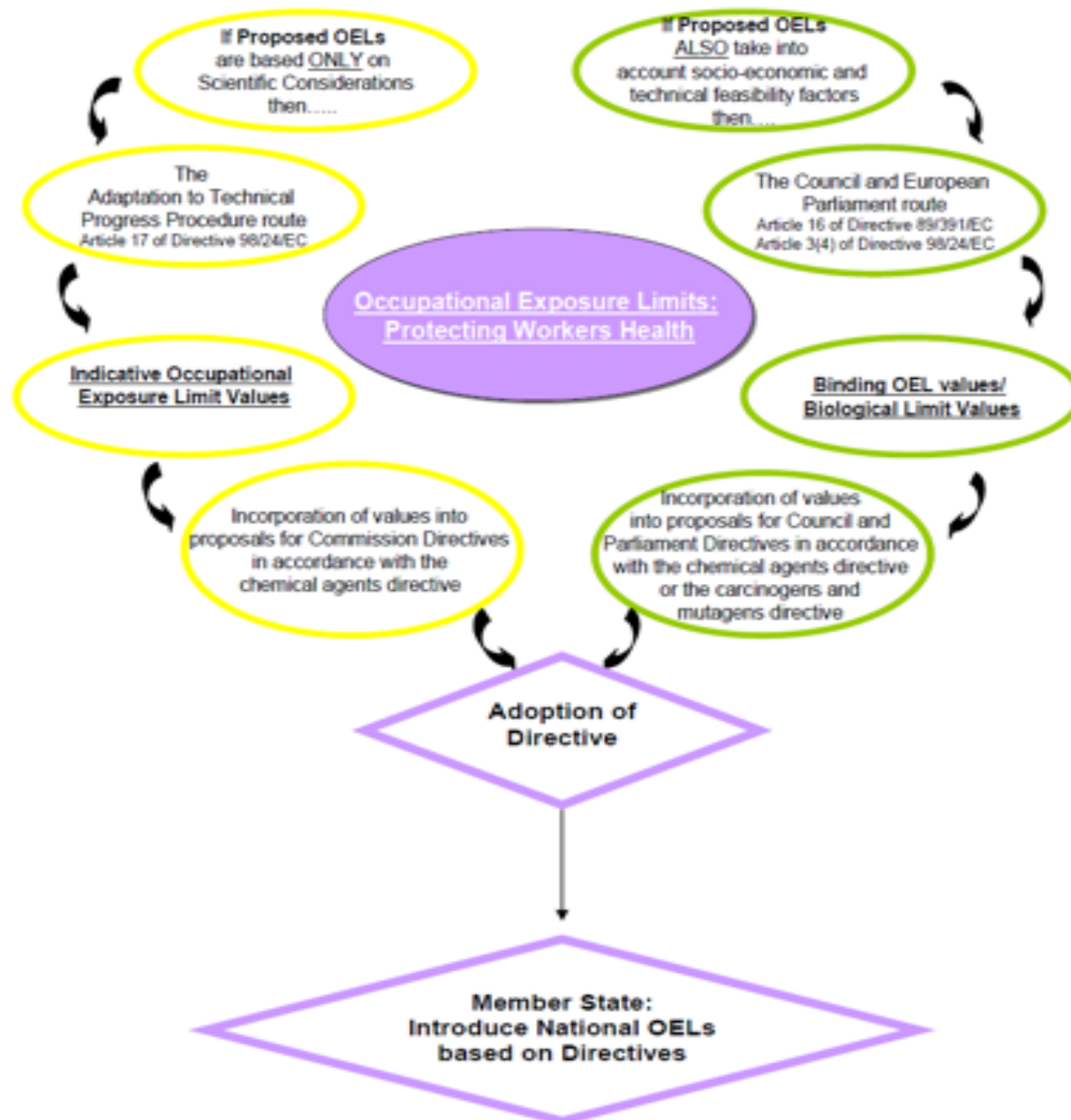
Art 2 (e) Council Directive 98/24/EC

For any chemical agent for which a Binding BLVs is established at EU level, Member States must establish a corresponding national binding BLV based on, but cannot exceed the Community limit value.

Art 3 (7) Council Directive 98/24/EC



The Formal Legislative Procedure for developing EU OELs





Studi utilizzati da SCOEL per la definizione degli OEL

- **Studi sull'uomo**
 - segnalazioni di singoli casi
 - su volontari
 - epidemiologici trasversali
 - di coorte o caso-controllo
 - studi particolari (tossicocinetici, metabolismo, ecc.)
- **Studi sperimentali**
 - *in vitro*
 - sull'animale
 - tossicologici (acuti, subacuti, cronici)
 - cancerogenesi



Informazioni utilizzate da SCOEL per la definizione degli OEL

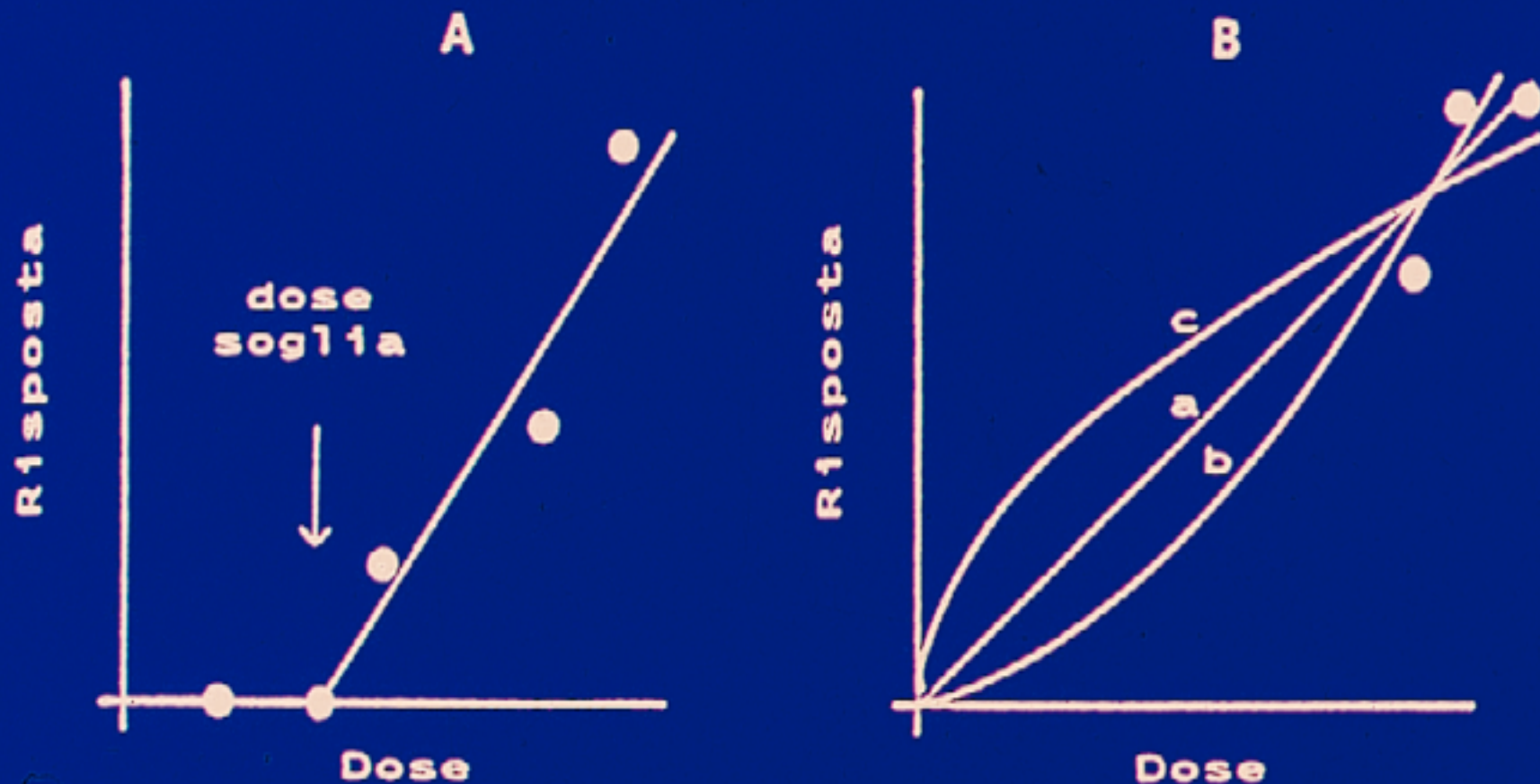
- Effetti con dose-soglia (*es. tossicità d'organo*)
- Effetti senza dose-soglia (*es. cancerogenicità*)
- Effetti a breve termine (*es. irritazione, effetti acuti*)
- Effetti a lungo termine (*es. dose-risposta*)
- Organo(i)-bersaglio e tipo di effetto/meccanismo
- Modalità di misura dell'esposizione (*dati ambientali e/o biologici*)



Quale Valori-limite per i cancerogeni?



Figura 1 - Possibili esempi di curva dose-risposta alle basse dosi ottenuti da studi sull'animale per composti con (A) e senza (B) dose soglia: lineare (a), sublineare (b) superlineare (c).





Esiste o non esiste una soglia
per i cancerogeni ?



Evidenza che suggerisce che non esista una soglia per i cancerogeni

- Epidemiologica
- Modelli matematici
- Meccanismo genotossico

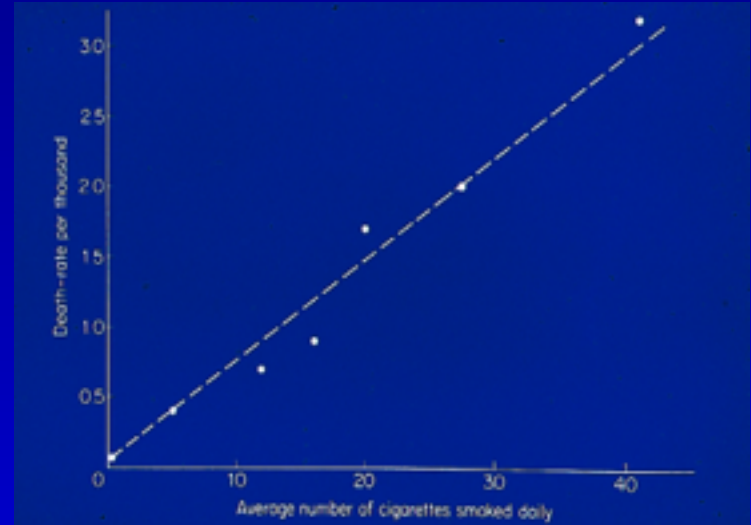
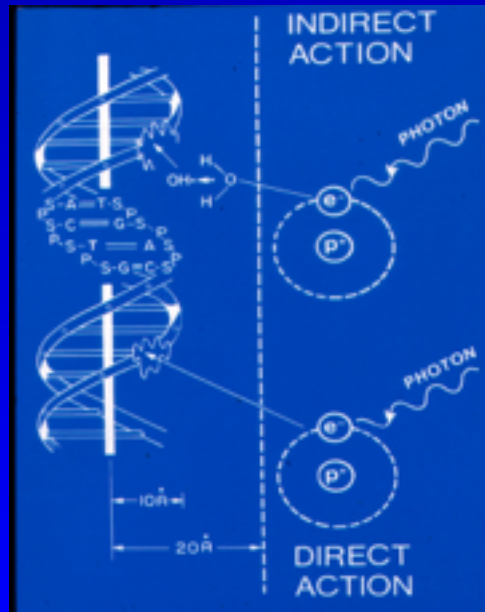
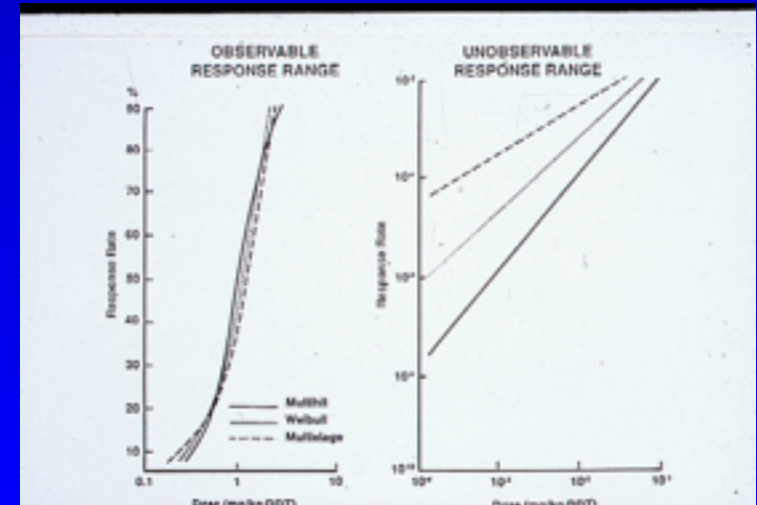


Figure 6.1. Death-rate from lung cancer, among men smoking different daily numbers of





Evidenza che suggerisce che esista una soglia per i cancerogeni

- Sperimentale (*DNA repair, p53, P450*)
- Epidemiologica (*pari incidenze di cancro per livelli di bassa esposizione a RI diversi*)
- Meccanismi epigenetici (*agenti citotossici, mitogeni, endocrini, immunotossici, induttori enzimatici*)

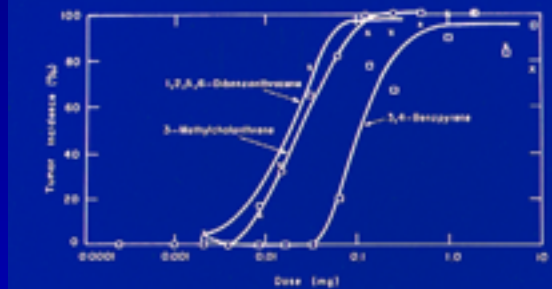
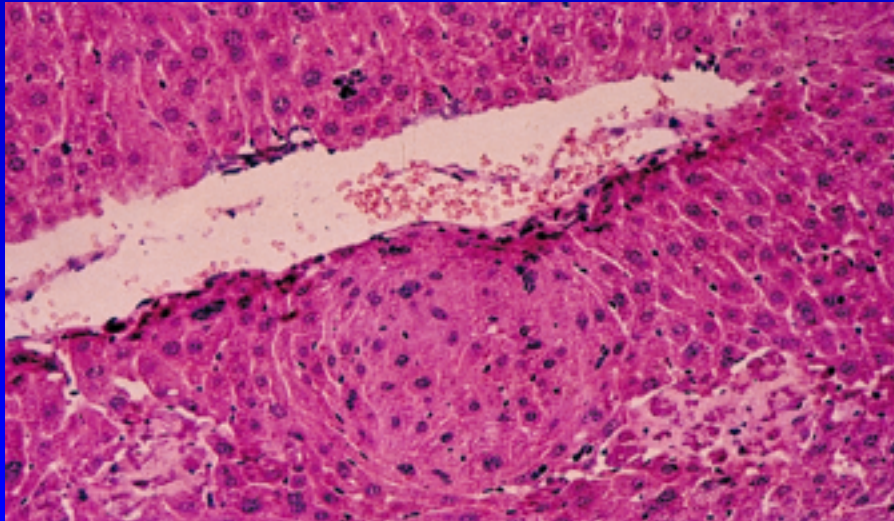


Fig. 12-1. Dose-response relationship for carcinogens. Three hydrocarbon carcinogens were administered subcutaneously, each to a group of 20 mice in a single dose. The incidence of tumors at the site of injection was noted. (From Bryan et al. 7)



DOSE GENETICA ALLA POPOLAZIONE NEGLI U.S.A. NEL 1970.
(National Academy of Sciences, 1972)

	mrem/anno
irradiazione ambientale	106
diagnostica medica	72
radioterapia, radiofarmacologia	1
irradiazione professionale	0,8
varie	2
TOTALE	182

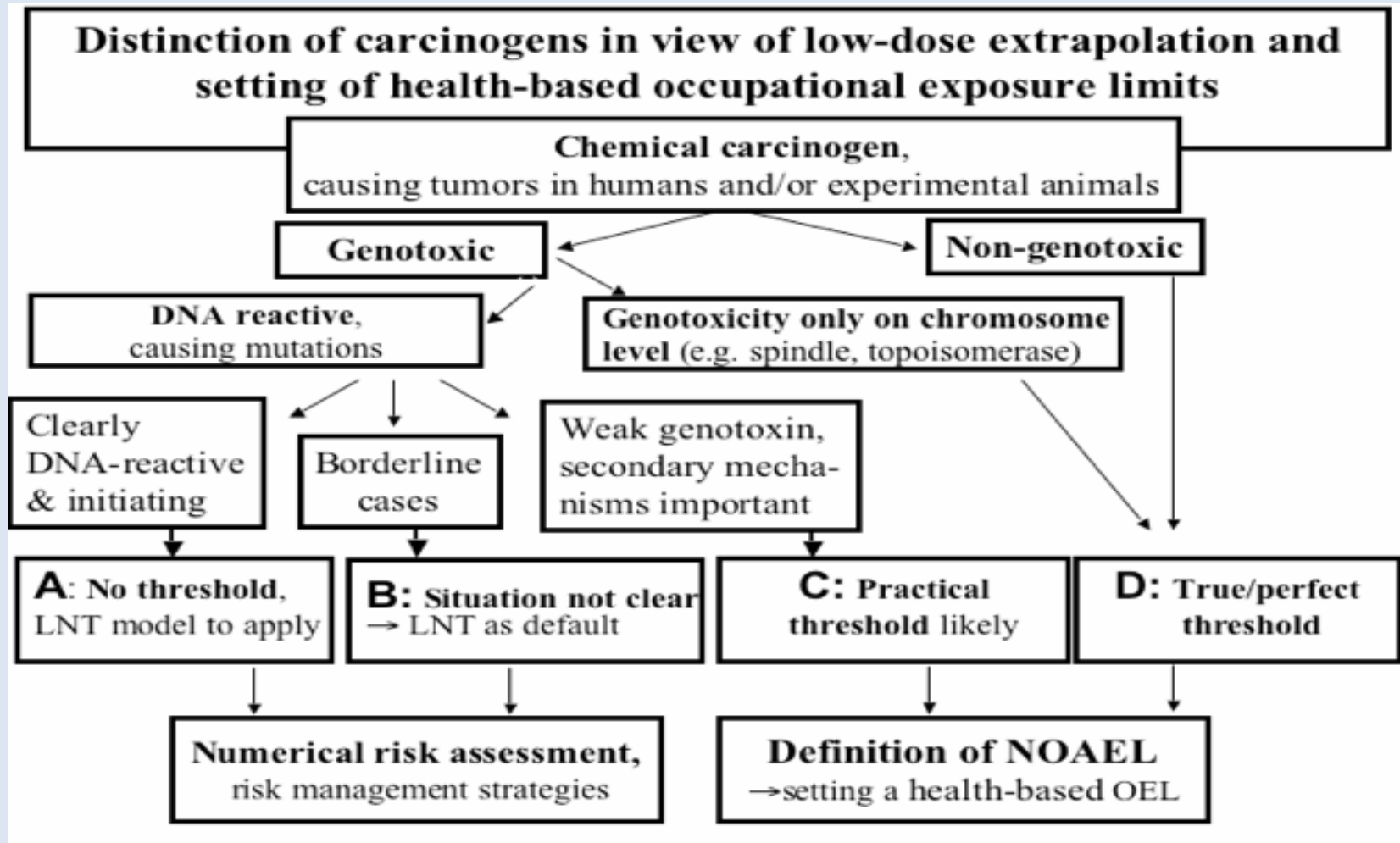


Classificazione dei cancerogeni secondo lo SCOEL

- **Group A - non-threshold genotoxic carcinogens**
A linear non-threshold (LNT) model of extrapolation of test results from animals (high doses) to humans (low doses) is used; *e.g. 1,3-butadiene and vinyl chloride*
- **Group B - genotoxic carcinogens**
The existing data are not sufficient to apply the LNT model; *e.g. acrylonitrile, benzene, naphthalene and wood dusts.*
- **Group C - weak genotoxic carcinogens**
A practical threshold can be set based on existing data; *e.g. formaldehyde, vinyl acetate, nitrobenzene, pyridine, crystalline silica and lead.*
- **Group D - non-genotoxic and non DNA-reactive carcinogens**
A threshold can be set based on NOAEL; *e.g. carbon tetrachloride and chloroform.*



Procedura di SCOEL per la classificazione dei cancerogeni (*es. cloruro di vinile*)



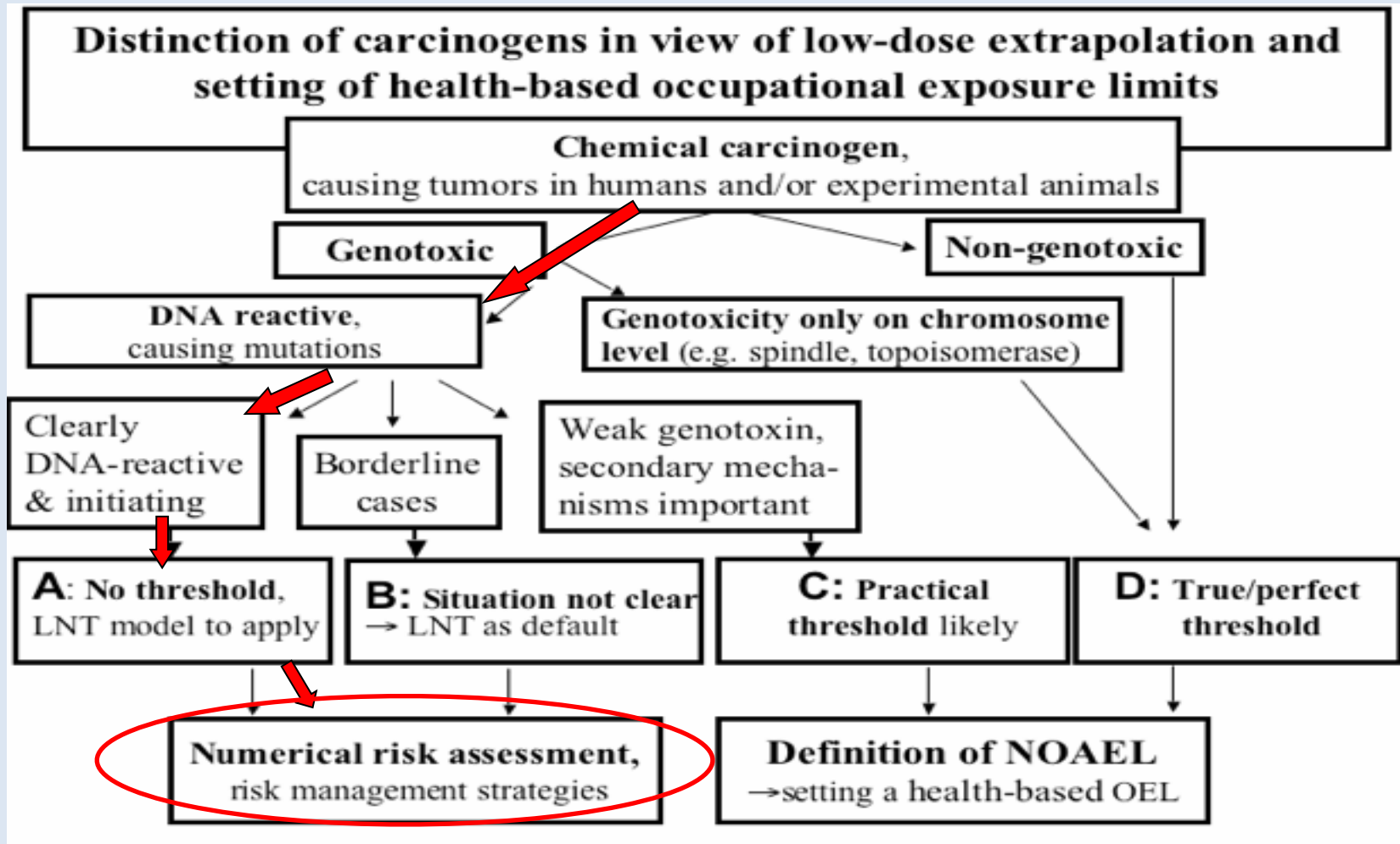


•)

Esempio di cancerogeno di gruppo 'A'



Procedura di SCOEL per la classificazione dei cancerogeni (*es. cloruro di vinile*)

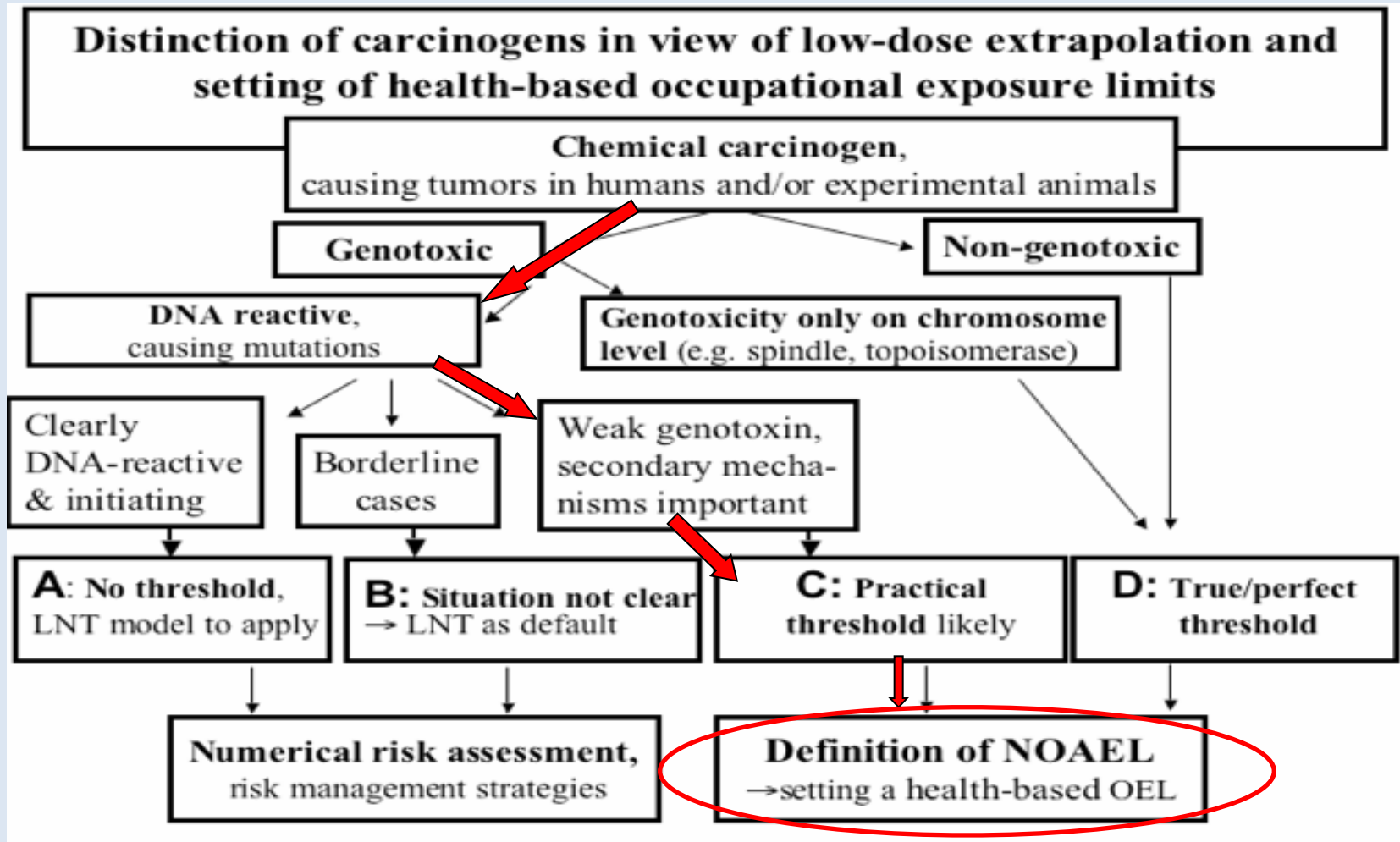




Esempio di cancerogeno di gruppo 'C'



Procedura di SCOEL per la classificazione dei cancerogeni (*es. formaldeide*)





•)

Confronto dei Valori-limite di SCOEL e REACH



Valori-limite tossicologici raccomandati dal *Risk Assessment Committee* (RAC) dell'ECHA

- **DNEL (*Derived No Effect Level*)**: livello di esposizione al di sopra del quale l'uomo non deve essere esposto, calcolato dividendo il valore-soglia per un fattore (*Assessment Factor*) che tenga conto delle incertezze nell'estrapolazione dei dati a situazioni di esposizione umana reale.
- **DMEL (*Derived Minimal Effect Level*)**: livello di esposizione massimo per il quale la probabilità di un effetto (*Risk*) è così bassa da essere considerata trascurabile.
- **PNEC (*Predicted No Effect Concentration*)**: concentrazione di una sostanza in un dato comparto (aria, acqua, suolo, sedimenti, ecc.) al di sotto della quale non si prevedono effetti avversi per la salute.



Procedura adottata dal REACH per la definizione dei valori-limite (DNEL/DMEL) (*Technical Guidance Document*)

1. scelta dello *studio-chiave*, del relativo effetto sulla salute (*endpoint*) e del corrispondente descrittore di dose
2. modifica del valore del *descrittore di dose* in base alle condizioni di esposizione occupazionale (*correct starting point*)
3. applicazione a quest'ultimo di specifici *fattori di correzione* (*Assessment Factors, AF*) predefiniti per tener conto delle incertezze nell'estrapolazione dei dati (ad es. dall'animale all'uomo, da una modalità/durata di esposizione ad un'altra, ecc...)



Rapporto di caratterizzazione del rischio o *Risk Characterization Ratio (RCR)*

- Rapporto tra valore dell'esposizione, calcolato con il relativo modello, e valore-limite tossicologico per un dato effetto avverso.
 - Esposizione stimata/DNEL
 - Esposizione stimata/DMEL

(RCR < 1: rischio sotto controllo, RCR > 1: rischio fuori controllo)



Principali differenze tra REACH (ECHA-RAC) e SCOEL

- Scelta della specie/modello (*animale vs. uomo*)
- Scelta dello studio critico (*sensibilità. vs. specificità*)
- Fattori di incertezza (*moltiplicativo vs. complessivo*)
- Tempi di valutazione (*rapido vs. programmato*)
- Numero di sostanze valutate (*numerose vs. limitato*)
- Priorità (*quantità vs. qualità/effetti tossicologici*)
- Composizione del Comitato (*ampia vs. tossicologica*)



Confronto tra REACH e SCOEL

dei criteri fondamentali per la definizione
dei valori-limite di esposizione occupazionale

	REACH	SCOEL
Valore-limite	DNEL/DMEL Esposizione umana nei luoghi di lavoro	IOEL /BOEL Esposizione occupazionale dei lavoratori
Fattori di sicurezza	Assessment Factor (AF) Prodotto matematico dei singoli fattori di incertezza	Uncertainty Factor (UF) Valore complessivo di tutti i fattori di incertezza
Metodologia	Standardizzata Studio critico (NOAEL/LOAEL più basso) e applicazione degli AF	Caso per caso Studio più rilevante (uomo) e applicazione dell'UF



Confronto dei valori-limite di SCOEL e REACH (ECHA-RAC) per alcuni composti

Composto	Effetto-chiave per SCOEL	IOELV (SCOEL)	DNEL (ECHA-RAC)	Rapporto IOELV/DNEL
Solfuro di carbonio	Neurotossicità e cardiotoxicità nei lavoratori	15 mg/m ³	2 mg/m ³	7,5
2-Etossi etanolo/etilacetato	Ematologici e riproduttivi nei lavoratori	2 ppm	0.36 ppm	5,5
n-Esano	Neuropatia periferica nei lavoratori	72 mg/m ³	17 mg/m ³	4,2
N-Metil-2-pirrolidone	Irritazione locale in volontari	10 ppm	2,4 ppm	4



In sintesi...

- REACH e SCOEL pervengono alla definizione di valori-limite occupazionali con metodologie diverse.
 - REACH (*DNEL/DMEL*) segue una procedura di valutazione standardizzata, rigorosa, ad elevato turnover e prevalentemente sull'animale (*high-throughput approach*),
 - SCOEL (*IOEL/BOEL*) segue una procedura più articolata, specifica per ogni sostanza, basata sul meccanismo tossicologico e le reali vie di esposizione dei lavoratori (*holistic approach*).
- Tali differenze spiegano i diversi valori talora osservati.



78° Congresso Nazionale di Medicina del lavoro SIMLII

Sessione su “I VALORI GUIDA PER L’ESPOSIZIONE A FATTORI DI RISCHIO OCCUPAZIONALI: UNA PROPOSTA INTERDISCIPLINARE”

Criteria metodologici per la definizione di valori-guida nazionali per il controllo dell’esposizione professionale ad agenti chimici

*M. Manno**

in coll. con C. Aprea, A. Moretto, M.L. Scapellato

**Sezione di Medicina del lavoro e Tossicologia Occupazionale, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II*



4. Criteri e metodologia di valutazione

4.1 Principi generali ispiratori

4.2 Documentazione da utilizzare per la valutazione

4.2.1 Origine e modalità di raccolta dei documenti esaminati

4.2.2 Tipologia degli studi considerati

4.3 Criteri/modalità di analisi e valutazione dei dati

4.3.1 Rilevanza e adeguatezza dei dati per il giudizio

4.3.2 Procedura di estrapolazione

4.4 Formulazione della proposta

4.4.1 Fasi della valutazione/proposta di un valore-guida

4.4.2 Tipo di valore-guida adottato

- I) Valori Limite Ambientali (VLA)
- II) Valori Limite Biologici (VLB)
- III) Valori Guida Biologici (VGB)
- IV) Valori di Riferimento (VR)
- V) Livelli d'Azione (LA)

4.4.3 Documentazione relativa alla valutazione/proposta



4.4.2 Tipo di valore-guida adottato

- ***Valori Limite Ambientali (VLA)***
 - 8 ore, media ponderata (VLA-8h)
 - Breve Termine (VLA-BT)
 - Limite Massimo (VLA-LM)
 - Operativo (VLA-O)
 - Valore Limite riferito a Miscele di sostanze (VLM)
 - Notazione “cute”
- ***Valori Limite Biologici (VLB)***
- ***Valori Guida Biologici (VGB)***
- ***Valori di Riferimento (VR)***
 - *ambientale*
 - *biologico*
- ***Livelli d'azione (LA, 8h)***



Confronto tra GDL, REACH e SCOEL

sui criteri fondamentali per la definizione dei valori-limite

Criterio	GdL	SCOEL	REACH
Valore-limite	VLA/VLB “Esposizione dei lavoratori”	IOEL /BOEL “Esposizione occupazionale dei lavoratori”	DNEL/DMEL “Esposizione umana nei luoghi di lavoro”
Metodologia e Punto di partenza	Composto-specifica con criteri predefiniti Con o senza soglia	Caso per caso Studio più rilevante (pref. uomo)	Standardizzata Studio critico (NOEL/LOAEL più basso)
Estrapolazione	Fattori di sicurezza (FS) (da definire)	Uncertainty Factor (UF) Valore complessivo per tutti i fattori di incertezza	Assessment Factor (AF) Prodotto matematico dei singoli fattori di incertezza



Conclusioni

- Le due metodologie usate in Europa per la definizione dei valori-limite occupazionali ad agenti chimici (*SCOEL e REACH*) presentano differenze significative.
- Il GDL SIMLII propone un approccio integrato, composto-specifico ma con metodologia predefinita, basato sul meccanismo d'azione e la reale esposizione dei lavoratori.
- La proposta sarà aggiornata in base ai risultati ottenuti dalle prime valutazioni (es. benzene) e presentata al Congresso Nazionale SIMLII 2017 a Padova.



Grazie

maurizio.manno@unina.it