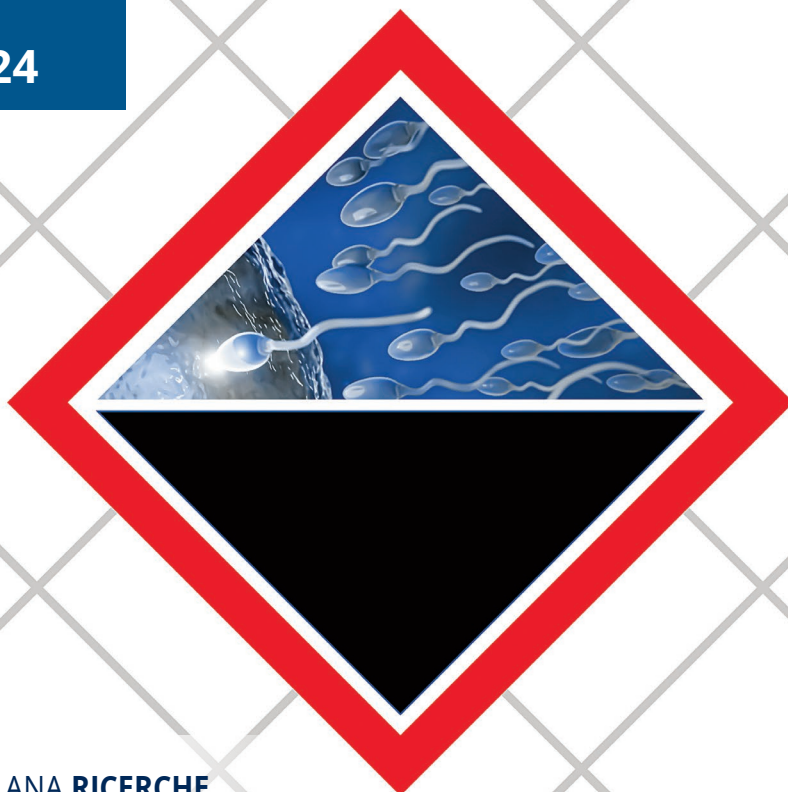


DIRETTIVA UE 2022/431 E NOVITÀ IN TEMA DI ESPOSIZIONE PROFESSIONALE A SOSTANZE REPROTOSSICHE E FARMACI PERICOLOSI

INAIL

Implicazioni per la ricerca in medicina
del lavoro, igiene industriale
ed epidemiologia occupazionale

2024



COLLANA **RICERCHE**

DIRETTIVA UE 2022/431 E NOVITÀ IN TEMA DI ESPOSIZIONE PROFESSIONALE A SOSTANZE REPROTOSSICHE E FARMACI PERICOLOSI

INAIL

Implicazioni per la ricerca in medicina
del lavoro, igiene industriale
ed epidemiologia occupazionale

2024

Pubblicazione realizzata da

Inail

Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale

Coordinamento scientifico

Giovanna Tranfo

Autori

Alessandro Marinaccio, Silvia Capanna, Lidia Caporossi, Paola Castellano, Delia Cavallo, Mariangela De Rosa, Monica Gherardi, Concetta Lanzalaco, Bruno Papaleo, Alessandra Pera, Alberto Scarselli, Cinzia Lucia Ursini, Antonio Valenti, Giovanna Tranfo

Redazione editoriale e grafica

Claudia Branchi, Pina Galzerano, Emanuela Giuli, Laura Medei

Illustrazione di copertina

Alessandra Luciani

per informazioni

Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale

Via Fontana Candida, 1

00078 Monte Porzio Catone (RM)

dmil@inail.it

www.inail.it

© 2024 Inail

Gli autori hanno la piena responsabilità delle opinioni espresse nelle pubblicazioni, che non vanno intese come posizioni ufficiali dell'Inail.

Le pubblicazioni vengono distribuite gratuitamente e ne è quindi vietata la vendita nonché la riproduzione con qualsiasi mezzo. È consentita solo la citazione con l'indicazione della fonte.

ISBN 978-88-7484-853-9

Tipolitografia Inail - Milano, maggio 2024

PREMESSA

La presente monografia illustra il primo prodotto editoriale del gruppo di lavoro del Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale (Dimeila) dell'Inail, istituito nel maggio 2023, per l'identificazione delle attività connesse al recepimento della dir. (UE) 2022/431 del Parlamento europeo e del Consiglio del 9 marzo 2022 che modifica la dir. 2004/37/CE sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro.

Le attività del suddetto gruppo di lavoro sono finalizzate a identificare le ricadute del recepimento della dir. (UE) 2022/431 sulle attività istituzionali e di ricerca del Dimeila, con particolare riferimento all'attenzione alle sostanze tossiche per la riproduzione e ai farmaci considerati pericolosi.

La tutela della salute riproduttiva dei lavoratori, non solo aumenta il livello di attenzione all'esposizione a sostanze pericolose, ma prende in considerazione a livello legislativo ambiti dell'igiene e dalla medicina del lavoro finora riservati alla ricerca, e aspetti che riguardano la vita privata, la progenie e abbinano al rischio chimico rischi di natura psicologica e sociale, abbracciando il concetto di *Total Worker Health* (TWH).

Molte sono le questioni aperte, cui non pretendiamo con questo lavoro di dare risposta, ma riteniamo sia nostro dovere evidenziarle e fornire gli elementi necessari perché vengano affrontate e risolte.

Giovanna Tranfo
*Direttrice del Dipartimento di medicina,
epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale*

INDICE

Introduzione	7
1. Il monitoraggio ambientale e biologico come strumento per la valutazione dell'esposizione a sostanze reprotossiche e i valori limite di esposizione	9
2. La valutazione del rischio per la salute dell'esposizione a sostanze reprotossiche nei luoghi di lavoro e la sorveglianza sanitaria	23
3. Gli eventi avversi per la salute riproduttiva indotti dall'esposizione a sostanze reprotossiche	35
4. La sorveglianza epidemiologica degli esposti alle sostanze reprotossiche e degli eventi avversi per la salute	46
5. I settori di attività economica coinvolti nel rischio di esposizione occupazionale a sostanze reprotossiche	73
6. I farmaci pericolosi: i nuovi adempimenti previsti dalla direttiva e biomarcatori di effetto precoce per la prevenzione del rischio cancerogeno da esposizione a farmaci antineoplastici	105
7. L'impatto della direttiva (UE) 2022/431 sul sistema produttivo ed una stima dei costi correlati	123
Bibliografia	131
Sitografia	146
Riferimenti normativi	147

INTRODUZIONE

La dir. (UE) 2022/431, che deve essere recepita entro il 5 aprile 2024 e che costituisce la sesta modifica della dir. 2004/37/CE sugli agenti cancerogeni o mutageni (CMD), rappresenta un importante traguardo nella protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori nell'Unione europea, in quanto prevede un significativo aumento delle tutele in tema di esposizione a sostanze pericolose.

L'implementazione della dir. 2004/37/CE del Parlamento europeo e del Consiglio sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni, mutageni o a sostanze tossiche per la riproduzione durante il lavoro, mira a garantire condizioni lavorative più sicure e a ridurre al minimo i rischi anche per la salute riproduttiva dei lavoratori, prendendo in considerazione soprattutto la questione cruciale dell'esposizione a sostanze tossiche per la riproduzione e gli effetti nocivi che queste sostanze chimiche possono avere sulla fertilità, sulla gravidanza e sul corretto sviluppo del feto.

La protezione dei lavoratori da queste sostanze diventa, quindi, una priorità fondamentale per prevenire potenziali danni alla salute e garantire il benessere sia delle persone coinvolte che delle future generazioni.

Attraverso questo provvedimento, l'Unione europea si impegna ad assicurare ambienti di lavoro più salubri e sicuri per tutti i lavoratori, tutelando anche la loro salute riproduttiva e contribuendo a prevenire potenziali conseguenze negative sia per gli individui che per la società nel suo complesso.

In recepimento della dir. (UE) 2022/431, sarà ampliato l'elenco dei composti con valori limite professionale, con l'inclusione di 10 sostanze e 3 gruppi di sostanze reprotossiche (composti del nichel, composti inorganici del piombo e composti divalenti del mercurio), inoltre viene proposto il limite per l'acrilonitrile, come cancerogeno e aggiornato il valore limite del benzene, ridotto progressivamente da quello attuale di 1 ppm fino a 0,2 ppm dopo il 5 aprile 2026, con l'aggiunta della notazione 'pelle'.

La Commissione europea ha inoltre avviato un processo per valutare la necessità di modificare il valore limite per la polvere di silice cristallina respirabile, e proporre quindi, se del caso, le modifiche necessarie in una successiva revisione della direttiva.

L'obbligatorietà della misurazione dell'esposizione ai sensi del Capo II del Titolo IX e la possibilità di una revisione degli stessi valori limite, renderanno cogente la disponibilità di metodi analitici di adeguata sensibilità e validati per la determinazione dell'esposizione ambientale a queste sostanze ed eventualmente anche per il monitoraggio biologico dei lavoratori.

In particolare, il monitoraggio biologico è specificatamente suggerito per il benzene e l'acrilonitrile, per i quali saranno necessari metodi validati che prendano

in considerazione la scelta dell'indicatore, della matrice biologica, del tempo di campionamento, il trattamento del campione e la tecnica analitica da utilizzare.

I valori limite biologici contenuti nell'Allegato III-bis della direttiva e quelli che si aggiungeranno in futuro andranno riportati nel d.lgs. 81/2008, in un allegato che attualmente non esiste, incluso il valore limite biologico per il piombo nel sangue, oggi contenuto nell'Allegato XXXIX, che quindi resterà per il momento completamente vuoto.

Le sostanze reprotossiche dovranno essere prese in considerazione anche nei registri di esposizione, che dovranno essere diversificati tra cancerogeni e tossici per la riproduzione, richiedendo un inevitabile adeguamento della piattaforma informatica per l'invio dei dati e definendo i criteri di inclusione.

Per i lavoratori esposti a sostanze reprotossiche, ai sensi della nuova direttiva, come già per i cancerogeni e mutageni, è prevista la sorveglianza sanitaria che rimanda alla necessità di disporre di protocolli di indagine specifici, necessariamente differenziati per genere. Per questi aspetti, il medico competente potrà avvalersi, per gli accertamenti diagnostici, della collaborazione di medici specialisti.

Inoltre, è prevista la registrazione di eventi avversi in analogia con la registrazione dei tumori professionali. Sarà pertanto necessario definire quali siano questi eventi, legati alla salute riproduttiva, differenziati per genere ed i metodi di rilevazione.

Alla luce di questi adempimenti che le aziende si troveranno ad affrontare, e in primis alla luce dell'aggiornamento del documento di valutazione dei rischi, sarà anche importante valutare quali settori di attività economica siano maggiormente coinvolti nel rischio di esposizione occupazionale a sostanze reprotossiche.

Un altro tema affrontato riguarda l'esposizione occupazionale a farmaci pericolosi, per i quali dovranno essere forniti orientamenti in tema di formazione, protocolli, sorveglianza e monitoraggio, e in seguito anche una definizione e un elenco indicativo dei farmaci stessi o delle sostanze che li contengono.

Il Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale dell'Inail, ha istituito un gruppo di lavoro per esplorare le molteplici conseguenze di questa direttiva sul Titolo IX del d.lgs. 81/2008, sugli adempimenti degli enti coinvolti e sui temi dell'igiene industriale, della medicina del lavoro e dell'epidemiologia occupazionale, con particolare riferimento alle novità introdotte per la protezione dell'esposizione professionale a sostanze reprotossiche e farmaci pericolosi, i cui approfondimenti sono contenute nella presente monografia.

1. IL MONITORAGGIO AMBIENTALE E BIOLOGICO COME STRUMENTO PER LA VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE A SOSTANZE REPROTOSSICHE E I VALORI LIMITE DI ESPOSIZIONE

L. Caporossi, M. Gherardi

IL MONITORAGGIO AMBIENTALE

Il monitoraggio ambientale viene utilizzato per valutare la potenziale esposizione inalatoria ad agenti chimici. Si parla in questo caso di misurazione di una dose esterna di esposizione. Materialmente la misurazione consiste nella determinazione della concentrazione ambientale di un agente chimico aerodisperso, espressa come quantità di massa di uno specifico analita in relazione a un volume di aria di riferimento, generalmente in mg/m^3 .

La misurazione della dose esterna di esposizione ha come obiettivo la valutazione dell'esposizione a un determinato agente chimico, valutazione che si effettua attraverso il confronto con un valore di riferimento che è il valore limite di esposizione professionale (VLEP), anch'esso espresso come concentrazione aerodispersa di uno specifico agente in unità di concentrazione mg/m^3 . Il VLEP, infatti, è il limite della concentrazione media ponderata nel tempo di un agente chimico nell'aria all'interno della zona di respirazione di un lavoratore in relazione ad un determinato periodo di riferimento. La valutazione dell'esposizione, dunque, si concretizza materialmente nel confronto tra la dose esterna di esposizione a un determinato agente e il corrispondente VLEP.

Per la caratteristica intrinseca della modalità di esecuzione della misurazione ambientale, generalmente eseguita all'altezza dell'apparato respiratorio, ma al di fuori di eventuali dispositivi di protezione individuale (DPI) indossati dal lavoratore, e in coerenza con il significato del valore limite VLEP, la valutazione dell'esposizione condotta con il monitoraggio ambientale non tiene conto di altre vie di esposizione oltre a quella inalatoria e non tiene conto dei DPI.

Per quanto riguarda l'esposizione dermica, ferma restando l'opportunità di valutare l'assorbimento attraverso tutte le possibili vie (inalatoria, dermica, per ingestione - quest'ultima considerata trascurabile per un'esposizione professionale) attraverso il monitoraggio biologico, questa può essere valutata attraverso l'esecuzione di misurazioni di esposizione cutanea, secondo i principi e metodi indicati dalla norma tecnica UNI CEN/TS 15279:2006. Inoltre, alla misurazione di esposizione cutanea si può associare una valutazione ambientale della contaminazione delle superfici con cui un lavoratore può venire in contatto, attraverso l'esecuzione di *wipe test*, ovvero tamponi delle superfici, utilizzando generalmente garze in materiale inerte (per esempio tessuto-non-tessuto - TNT), inumidite con liquidi in grado di solubilizzare le sostanze di interesse, con le quali vengono ripulite aree di lavoro in aree definite (per

esempio, 30 × 30 cm) per verificare il livello di contaminazione in diversi punti dell'ambiente di lavoro.

Il monitoraggio ambientale è necessario per valutare la conformità dell'esposizione con regole e *standards* relativi ai VLEP, cioè per determinare la concentrazione a cui un lavoratore è esposto sia durante il turno di lavoro (riferimento: 8 ore) sia per un periodo breve (15 minuti). La misura di esposizione inalatoria negli ambienti di lavoro è dunque una misura di concentrazione ambientale che, come tale, è caratterizzata dalle seguenti peculiarità:

- il campione d'aria rappresenta un *unicum*, nel senso che il prelievo ripetuto di uno stesso campione è impossibile;
- la quantità di campione prelevato è ridotta;
- sono o possono essere presenti sostanze interferenti, che inficiano il processo della misurazione nella fase di campionamento e/o nella successiva fase analitica.

I dati di esposizione ad agenti chimici sono dunque veri, nel senso che non è possibile dimostrarne la falsità con ulteriori analisi sullo stesso campione. È pertanto indispensabile che i dati ottenuti con la misurazione siano di elevata qualità, ovvero connotati da adeguata accuratezza, precisione, completezza, rappresentatività.

Il d.lgs. 81/2008 e s.m.i. stabilisce che le misurazioni degli agenti chimici che possono presentare un rischio per la salute vengano condotte seguendo metodiche standardizzate, di cui un elenco puramente indicativo è riportato nell'Allegato XLI:

- UNI EN 481:1994. Atmosfera nell'ambiente di lavoro. Definizione delle frazioni granulometriche per la misurazione delle particelle aerodisperse.
- UNI EN 482:1998. Esposizione nei luoghi di lavoro - Procedure per la determinazione della concentrazione degli agenti chimici - Requisiti prestazionali di base, richiamata nell'allegato nella sua prima versione (1998), ma recentemente aggiornata nel 2021.
- UNI EN 689:1997. Esposizione nei luoghi di lavoro - Misurazione dell'esposizione per inalazione agli agenti chimici - Strategia per la verifica della conformità con i valori limite di esposizione occupazionale, richiamata nell'allegato nella sua prima versione (1997), ma recentemente aggiornata (2019).
- UNI EN 838:1998. Atmosfera nell'ambiente di lavoro - Campionatori diffusivi per la determinazione di gas e vapori - Requisiti e metodi di prova.
- UNI EN 1076:1999. Atmosfera nell'ambiente di lavoro - Tubi di assorbimento mediante pompaggio per la determinazione di gas e vapori - Requisiti e metodi di prova. Richiamata nell'allegato nella sua prima versione (1997), ma aggiornata nel 2010: Esposizione sui luoghi di lavoro - Procedure per la misurazione di gas e vapori mediante l'utilizzo di dispositivi di prelievo con pompe - Requisiti e metodi di prova.

- UNI EN 1231:1999. Atmosfera nell'ambiente di lavoro – Sistemi di misurazione di breve durata con tubo di rilevazione – Requisiti e metodi di prova.
- UNI EN 1232:1999. Atmosfera nell'ambiente di lavoro – Pompe per il campionamento personale di agenti chimici. Requisiti e metodi di prova. Richiamata nell'allegato nella sua prima versione (1999), ma sostituita dalla UNI EN ISO 13137:2015. Atmosfera nell'ambiente di lavoro – Pompe per il campionamento individuale di prodotti chimici ed agenti biologici. Requisiti e metodo.
- UNI EN 1540:2001. Atmosfera nell'ambiente di lavoro - Terminologia.
- UNI EN 12919:2001. Atmosfera nell'ambiente di lavoro – Pompe per il campionamento di agenti chimici con portate maggiori di 5 L/min. Requisiti e metodi di prova.

Le norme tecniche di cui all'Allegato XLI del d.lgs. 81/2008 e s.m.i. sono richiamate esplicitamente per l'effettuazione delle misurazioni di cui agli artt. 225, comma 2, e 237, comma c, del decreto stesso e forniscono indicazioni specifiche sulle strategie di misurazione degli agenti chimici aerodispersi al fine del confronto con VLEP. Le norme tecniche sopra indicate, inoltre, andranno compendiate con metodi standardizzati per l'analisi quantitativa degli agenti chimici target: in riferimento alle sostanze reprotossiche, di cui alla Tabella 1.1, possiamo fare una distinzione tra sostanze volatili, poco volatili e metalli:

- per le sostanze volatili sono disponibili metodi in gascromatografia accoppiata a rivelatori specifici, come rivelatore NPD (*Nitrogen Phosphorus Detector*) FID, (*Flame Ionization Detector*) oggi prevalentemente sostituiti da metodi che utilizzano la rivelazione in spettrometria di massa;
- per le sostanze poco volatili (esempio bisfenolo A), sono disponibili metodi in cromatografia liquida con rivelatori UV (*Ultra violet*) o PDA (*Photodiode Array Detector*), oppure rivelatori spettrometria di massa;
- per i metalli e i loro composti, metodi in assorbimento atomico oppure in ICP (*Inductively Coupled Plasma*) massa.

Per l'applicazione dei metodi di rilevazione dei composti chimici si può fare riferimento in generale a metodiche standardizzate, per esempio disponibili dal National Institute for Occupational Safety and Health (Niosh) (National Institute for Occupational Safety and Health, 2020a) oppure dalla Occupational Safety and Health Organization (Osha) statunitensi, con particolare attenzione agli aggiornamenti dei metodi stessi per la verifica della loro adeguatezza al confronto con i VLEP, ma anche a metodologie aggiornate al progresso scientifico e tecnologico disponibili dalla letteratura scientifica, che dovranno essere state validate e che richiederanno, comunque, una verifica interna delle prestazioni, per il limite di rilevabilità, l'intervallo di lavoro, l'accuratezza e i diversi livelli di precisione, utili a comporre anche l'incertezza estesa da associare alla misura.

In particolare, la norma tecnica UNI EN 482:1998 richiama requisiti prestazionali che devono avere i procedimenti di misurazione citati dal d.lgs. 81/2008 e s.m.i. per ottenere dati rappresentativi e sufficientemente accurati di esposizione, mentre la norma tecnica UNI EN 689:2019 specifica una strategia per eseguire misurazioni rappresentative dell'esposizione per inalazione agli agenti chimici al fine di dimostrare la conformità ai valori limite di esposizione occupazionale. Essa, utilizzata per comparare i risultati della misurazione di esposizione inalatoria degli operatori con i VLEP, fornisce anche i criteri per la confrontabilità dei dati nel tempo e per definire la periodicità delle misure.

Ai fini del confronto con i VLEP, quest'ultima norma tecnica indica due procedure:

- una procedura 'formale' (Appendice C), sviluppabile con basso numero di campioni;
- una procedura 'statistica' (Appendice D), sviluppabile con alto numero di campioni, almeno 6.

Vale la pena sottolineare in questa sede, la sostanziale differenza che intercorre tra il monitoraggio ambientale eseguito per la valutazione dell'esposizione nel caso di agenti chimici pericolosi, ai sensi del Titolo IX Capo I del d.lgs. 81/2008 e s.m.i., oppure nel caso di agenti cancerogeni e mutageni ai sensi del Capo II dello stesso decreto, e in recepimento della dir. (UE) 2022/431, anche degli agenti tossici per la riproduzione. Nel primo caso, la misurazione, oltre a essere uno strumento utile per la valutazione dell'esposizione, è introdotta come misura specifica di prevenzione (art. 225, comma 2) per gli agenti che possono presentare un rischio per la salute, a meno che il datore di lavoro non possa dimostrare con altri mezzi il conseguimento di adeguati livelli di protezione per la salute del lavoratore. Dunque, la misurazione è finalizzata a quantificare il livello di esposizione a un determinato agente chimico pericoloso, da confrontare con il corrispondente VLEP, per determinare il livello corrispondente ad un rischio irrilevante, o meno, per la salute e basso, o meno, per la sicurezza, livello che di per sé non è quantitativamente determinato.

Nel caso degli agenti di cui al Capo II, per la valutazione dell'esposizione ad agenti cancerogeni e mutageni la misurazione è sempre obbligatoria ed è finalizzata a:

- identificare i lavoratori esposti, distinguendoli da quelli non esposti o potenzialmente esposti;
- verificare la conformità ai valori limite di riferimento, VLEP, riportati nell'Allegato XLIII del d.lgs. 81/2008;
- valutare la bontà del contenimento adottato per ovviare/minimizzare l'esposizione ed intervenire tempestivamente in caso di evidenze di concentrazioni preoccupanti.

L'Allegato XLIII, la cui versione originale è stata modificata per effetto del decreto interministeriale dell'11 febbraio 2021, emanato dal Ministero del lavoro e delle

politiche sociali e dal Ministero della salute, attualmente contiene 27 valori limite di esposizione per altrettanti agenti cancerogeni e mutageni e, in recepimento della dir. (UE) 2022/431, sarà ampliato con l'inclusione dei valori limite dell'Allegato III della suddetta direttiva per 10 sostanze reprotossiche e 3 gruppi di sostanze (composti del nichel, composti inorganici del piombo e composti divalenti del mercurio), come schematizzato nella Tabella 1.1, oltre che per due ulteriori voci per sostanze cancerogene: per l'acrilonitrile, nonché aggiornato per la modifica del valore limite del benzene.

Tabella 1.1 Valori limite ambientali relativi sostanze reprotossiche, estratto dell'Allegato alla dir. (UE) 2022/431

Nome	CE	CAS	Valori limite						Osservazioni	Misure transitorie
			8 ore		Breve durata		f/ml	f/ml		
			mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm				
Composti del nichel	-	-	0.01 ^(a) 0.05 ^(b)	-	-	-	-	Sensibilizzazione cutanea e respiratoria	Valore limite ^(a) si applica dal 05/04/2026	
Piombo inorganico e suoi composti	-	-	0.15							
N,N-dimetilacetammide	204-826-4	127-19-5	36	10	72	20		Pelle ^(c)		
Nitrobenzene	202-716-0	98-95-3	1	0.2				Pelle		
N,N-dimetilformammide	200-679-5	68-12-2	15	5	30	10		Pelle		
2-metossietanolo	203-713-7	109-86-4		1				Pelle		
2-metossietilacetato	203-772-9	110-49-6				1		Pelle		
2-etossietanolo	203-804-1	110-80-5	8	2				Pelle		
2-acetato di 2-etossietile	203-839-2	111-15-9	11	2				Pelle		
1-metil-2-pirrolidone	212-828-1	872-50-4	40	10	80	20		Pelle		
Mercurio e composti inorganici divalenti	-	-	0.02							
Bisfenolo A	201-245-8	80-05-7	2 ^(d)							
Monossido di carbonio	211-128-3	630-08-0	23	20	117	100				

^(a) Frazione respirabile misurata come nichel.

^(b) Frazione inalabile misurata come nichel.

^(c) Contribuisce in modo significativo all'esposizione totale l'assorbimento cutaneo.

^(d) Frazione inalabile.

La norma tecnica UNI EN 689:2019 stabilisce le modalità attraverso cui effettuare il confronto tra i risultati delle misurazioni di un agente chimico aerodisperso e il corrispondente VLEP, un test preliminare e un test statistico, anche attraverso l'individuazione di gruppi di esposizione similare (SEG) ossia di lavoratori aventi lo stesso profilo di esposizione generale 'a causa della similarità e della frequenza dei compiti eseguiti, dei materiali e dei processi con cui lavorano e della similarità del modo in cui eseguono i compiti'. Tali modalità prescindono dalla classificazione dello specifico agente chimico, agente chimico pericoloso oppure agente chimico cancerogeno, mutageno o tossico per la riproduzione, per cui possono essere assunte anche per la verifica della conformità al VLEP nei casi rientranti nell'applicazione del Capo II del d.lgs. 81/2008 e s.m.i. In quest'ultimo caso, tuttavia, il confronto dovrà essere finalizzato alla verifica del non superamento del VLEP, mentre l'identificazione dei lavoratori esposti a un determinato agente cancerogeno, mutageno o reprotossico dovrà seguire un criterio concettualmente diverso da quello adottato per un agente chimico pericoloso ai sensi del Capo I del d.lgs. 81/2008 e s.m.i.

Per un agente cancerogeno o mutageno vale il concetto secondo cui, in linea di principio, non è possibile stabilire un livello sicuro di esposizione, al di sotto del quale, cioè, si possa ragionevolmente assumere che non vi siano rischi di insorgenza di una patologia grave. Tale principio ad oggi è assunto anche nel caso dei cosiddetti 'cancerogeni con soglia', motivo per cui è sufficiente che il lavoratore sia professionalmente esposto per ricadere nella fattispecie di un rischio potenziale per la salute e per far scattare gli adempimenti previsti dall'art. 242 (sorveglianza sanitaria), cui seguono gli adempimenti specifici di cui all'art. 243 (istituzione cartella sanitaria) e art. 244 (istituzione registro degli esposti).

Nel caso di un agente tossico per la riproduzione la direttiva (art. 4) fa esplicito riferimento alla possibilità, per la maggior parte di queste sostanze, 'di individuare livelli al di sotto dei quali l'esposizione non produrrebbe effetti nocivi per la salute' suggerendo, conseguentemente, che 'i requisiti in materia di minimizzazione dell'esposizione di cui alla dir. 2004/37/CE dovrebbero applicarsi solo alle sostanze reprotossiche per le quali non è possibile individuare un livello sicuro di esposizione' (sostanze prive di soglia). Dunque, nel caso delle sostanze reprotossiche con soglia, al valore limite di esposizione professionale si dovrebbe affiancare un valore soglia che dovrebbe orientare nella valutazione del rischio; tali valori al momento non risultano ancora esplicitati. La direttiva indica come nella colonna 'osservazioni' della tabella presentata in Allegato III-bis sarà esplicitato se un composto reprotossico possiede o meno una soglia, attualmente non è presente alcuna indicazione per nessun composto.

Per quanto riguarda i criteri per la valutazione dell'esposizione ad agenti cancerogeni e mutageni, valgono i contenuti del documento emanato nel 2012 dalla Commissione consultiva permanente per la salute e sicurezza sul lavoro, Comitato 9 - Sottogruppo 'Agenti Chimici' (Commissione consultiva permanente per la salute e

sicurezza sul lavoro, 2012). Tale documento esplicita che 'L'obiettivo prioritario della tutela della salute dei lavoratori si realizza, in ordine di priorità, nel ricorso alla sostituzione o all'adozione di un 'sistema chiuso', ove tecnicamente possibili (art. 235 d.lgs. 81/2008 e s.m.i.). Si debbono adottare le misure di prevenzione collettiva e di protezione individuale, allorché non sia possibile l'adozione di una delle soluzioni suddette. Infine, va garantito, comunque, che l'esposizione non superi il valore limite dell'agente stabilito nell'Allegato XLIII del d.lgs. 81/2008 e s.m.i.' e ancora 'Le sostanze cancerogene e mutagene non presentano livelli di esposizione al di sotto dei quali si possa ipotizzare l'assenza di effetti sulla salute. Di conseguenza è sempre necessario effettuare la valutazione dell'esposizione ai fini degli adempimenti previsti dal Capo II del Titolo IX del d.lgs. 81/2008 e s.m.i.'. I criteri sopra citati troverebbero dunque coerenza di applicazione per le sostanze reprotossiche senza soglia, del tutto assimilabili, dal punto di vista del pericolo associato all'esposizione, alle sostanze cancerogene o mutagene.

Ancora in relazione alle sostanze cancerogene e mutagene, per la decisione sulla condizione di 'esposizione' o 'non esposizione', il medesimo documento specifica che 'nel caso di cancerogeni ubiquitari si potrà far riferimento, ai fini della valutazione dell'esposizione professionale, alle conoscenze in tema di esposizione della popolazione generale'. Per quanto sopra detto, anche questo criterio trova coerenza di applicazione per le sostanze reprotossiche senza soglia. Inoltre, nelle more della determinazione di specifici valori soglia, per le sostanze reprotossiche di cui non si esclude la possibilità di una loro identificazione, la direttiva indica l'azione di misure di gestione del rischio al pari delle sostanze reprotossiche con soglia.

Il ricorso a un confronto con livelli di esposizione caratteristici per la popolazione generale nel caso di sostanze ubiquitarie, rimanda immediatamente alla necessità di disporre da un lato di metodologie di campionamento e analisi adatte a rilevare basse concentrazioni degli agenti aerodispersi, dall'altro alla necessità di disporre di dati ambientali indoor e/o outdoor, cui riferirsi per il confronto sull'esposizione della popolazione generale, come già avviene per alcune sostanze cancerogene (Gherardi, 2021).

Va ricordato, inoltre, che il monitoraggio ambientale è funzionale alla misurazione di una potenziale dose esterna di esposizione e dovrebbe essere considerato complementare e non sostitutivo al monitoraggio biologico. Quest'ultimo, infatti, può rappresentare la dose realmente assorbita di un agente chimico attraverso tutte le vie di esposizione e tenere conto dell'uso eventuale di DPI. L'introduzione di nuovi valori limite di esposizione professionale più restrittivi in termini di concentrazione, potrebbe rendere critico anche il monitoraggio biologico dell'esposizione, come nel caso del nuovo limite di esposizione professionale del benzene, cui andrà riferito un valore limite biologico il cui livello risulterà confrontabile con quello di riferimento della popolazione generale nel caso di soggetti fumatori (Tranfo, 2018a).

IL MONITORAGGIO BIOLOGICO

Per monitoraggio biologico si intende la misurazione di un agente chimico, o dei suoi metaboliti, presenti in matrici biologiche (aria espirata, sangue, urine, saliva...) a seguito di una esposizione alle stesse sostanze. Queste misurazioni riflettono l'*uptake* totale di una sostanza chimica per il soggetto considerato, realizzatosi attraverso tutte le vie di esposizione (inalazione, ingestione e/o assorbimento cutaneo) (Jakubowski, 2005).

Si parla talvolta di monitoraggio biologico degli effetti quando si provvede a realizzare una misurazione, non della singola sostanza, ma dell'effetto biologico che tale sostanza può determinare nell'organismo. Alcuni esempi: la misurazione dell'attività plasmatica ed eritrocitaria della colinesterasi nel caso di esposizione a pesticidi organofosforici e la misurazione dell'incremento di proteine urinarie a seguito di esposizione a cadmio. Questo tipo di misurazione può consentire di ottenere informazioni più direttamente legate ad implicazioni cliniche.

Rispetto alla presente trattazione si farà essenzialmente riferimento al monitoraggio biologico inteso come utilizzo di indicatori di dose e non di effetto, questo poiché nella normativa di cui trattasi l'interesse è all'identificazione di un chiaro livello di esposizione attraverso, anche, l'utilizzo di questo strumento.

Ricordiamo come il monitoraggio biologico, indicato esplicitamente nel Titolo IX Capo I del d.lgs. n. 81/2008 s.m.i., sia uno strumento del medico competente per condurre e approfondire le considerazioni in merito all'esposizione del lavoratore ad agenti chimici e le relative valutazioni cliniche. Questo garantisce anche rispetto alle eventuali implicazioni etiche dei risultati ottenuti, poiché questi dovranno essere a disposizione del medico competente che, in sede di sorveglianza sanitaria provvederà a comunicarli al lavoratore e a desumere le eventuali implicazioni cliniche.

Nella pratica della medicina del lavoro, il monitoraggio biologico ha visto un'applicazione inevitabilmente parziale, non solo perché in normativa è stato inserito esclusivamente un valore limite biologico (il piombo ematico) ma anche perché, in generale, non per tutte le sostanze è possibile identificare un indicatore di dose e i valori limite biologici proposti da associazioni scientifiche, anche autorevoli, risultano numericamente abbastanza contenuti.

La dir. (UE) 2022/431 dà una spinta importante all'utilizzo del monitoraggio biologico come strumento efficace per la valutazione dell'esposizione, chiedendo esplicitamente uno sforzo nella identificazione di valori limite e nel suo utilizzo per avere un dato 'reale' di assorbimento della sostanza da parte del lavoratore. Questo impianto, proposto per tutte le sostanze coinvolte dalla direttiva, va ad investire in modo particolare i composti chimici reprotossici. Infatti, già nella premessa, si sottolinea come 'nella maggior parte dei casi si possano identificare dei livelli al di sotto dei quali l'esposizione non produce effetti nocivi per la salute'.

Nell'elenco aggiornato delle sostanze chimiche con classificazione armonizzata descritte in Tabella 3 dell'Allegato VI del reg. (CE) 1272/2008 e s.m.i., sono presenti numerose sostanze reprotossiche, di Categoria 1 o 2, queste possono, a grandi linee, essere raggruppate in:

- metalli e loro composti, principalmente del piombo, del mercurio, del nichel, dello stagno, del cromo;
- semimetalli: come il boro e i suoi composti;
- composti commerciali utilizzati come antiparassitari o pesticidi (maneb, mancozeb, ecc.);
- composti considerati generalmente 'solventi organici' come lo stirene o l'n-esano;
- glicoleteri;
- plastificanti: come ftalati o alchilfenoli;
- monossido di carbonio;
- altri composti e miscele specifiche.

Questo fa comprendere come l'approccio analitico alla loro determinazione in matrici biologiche richieda inevitabilmente considerazioni specifiche.

Perché si possa realizzare un piano di monitoraggio biologico (Health and Safety Executive, 1997) sarà necessario condurre indagini biochimiche preliminari per identificare in modo chiaro:

- **quali indicatori possano essere utilizzati** per i singoli agenti chimici. In molti casi può essere adottata come indicatore la sostanza stessa, nei casi in cui invece si realizzi una metabolizzazione ed i metaboliti possano essere univoci, chiaramente identificabili e specifici per la molecola 'parent', si può preferire il dosaggio di uno o più metaboliti. Per i metalli, ad esempio, l'analisi prevede una mineralizzazione preliminare della matrice biologica per il successivo dosaggio dell'elemento metallico, e non del composto ionico, ad esempio. Per ogni composto chimico bisognerà valutare quale indicatore possa realmente essere efficace per una valutazione della dose assorbita;
- **quale matrice biologica risulti migliore** per una chiara determinazione, tenendo anche in considerazione gli aspetti etici di un campionamento invasivo. La scelta della matrice biologica dipende da diversi fattori, che includono anche il livello di concentrazione del composto in analisi, la sua tossicocinetica e tossicodinamica. Urina e aria espirata sono generalmente le matrici non invasive preferite nella conduzione di piani di monitoraggio biologico, ciononostante in alcuni casi risulta necessario o vantaggioso procedere con prelievi ematici o con il campionamento di matrici 'alternative' come la saliva o unghie e capelli (queste ultime due utilizzate nelle indagini di esposizione a metalli per la valutazione di esposizioni di lungo tempo ad esempio).
Il campionamento della matrice scelta richiederà sempre delle accortezze:
 - nel caso dell'urina sarà necessario tenere in considerazione la diluizione naturale che può essere presente; quindi, abitualmente è opportuno

- normalizzare il dato (o rapportandolo alla quantità di creatinina urinaria, o valutando l'osmolarità, o la gravità specifica);
- nel caso dell'aria espirata il campionamento di un volume esatto può essere particolarmente critico oltre alla identificazione del 'giusto' tempo di campionamento;
 - il prelievo ematico richiede personale sanitario per la conduzione del campionamento e per affrontare eventuali effetti che possano realizzarsi sul soggetto (es: crisi vaso-vagale), oltre a una manipolazione del campione accorta, per ovviare a possibile rischio biologico e a una conservazione del campione più laboriosa.
- **conoscere i tempi di emivita** per l'impostazione di una strategia di campionamento efficace. Il grado di assorbimento di un agente chimico nell'organismo e la sua distribuzione in diversi tessuti e organi, la metabolizzazione e l'escrezione, differiscono considerevolmente da un composto all'altro e questo deve essere preso in opportuna considerazione per l'impostazione della strategia di campionamento. Di seguito alcuni esempi:
- il diclorometano può essere determinato in aria espirata poche ore dopo la fine dell'esposizione;
 - il tetracloroetilene rimane rilevabile fino anche a una settimana successiva all'esposizione;
 - la concentrazione del cobalto e del cromo urinario riflettono livelli di esposizione di un turno lavorativo precedente;
 - il mercurio urinario è indice di una esposizione anche di 2/3 mesi precedenti.

In particolare, conoscere il tempo che impiega una sostanza a 'scompare' dalla matrice considerata, una volta terminata l'esposizione, è centrale; tale dato è fornito dal tempo di emivita, questo parametro fornisce informazioni sul tempo che un agente chimico impiega per dimezzare la propria concentrazione iniziale, dopo il termine dell'esposizione. Il tempo di emivita può essere di pochi minuti come di giorni. Inoltre, una stessa sostanza può avere più tempi di emivita a causa di accumulo in tessuti specifici (ad esempio: il piombo in tessuto osseo, composti organici alogenati in tessuto adiposo, ecc.).

Quindi la strategia di campionamento non può prescindere dalla conoscenza della tossicocinetica del composto, dall'assorbimento all'escrezione, che permetterà di identificare oltre alla matrice di analisi migliore per lo scopo dell'indagine anche i tempi per la conduzione del monitoraggio (inizio/fine turno lavorativo, durante il turno, inizio/fine settimana lavorativa ecc.).

Una volta chiariti questi elementi sarà cruciale curare gli aspetti di conservazione del campione, dal momento di campionamento all'analisi in laboratorio, sempre tenendo in considerazione le specificità della singola matrice e la stabilità delle molecole considerate come indicatori. Andrà poi assunto un approccio analitico che consenta di raggiungere un limite di rilevabilità dell'ordine di grandezza dei

valori limite, per una valutazione efficace e una chiara interpretazione dei risultati. Ricordiamo come l'interpretazione dei risultati debba tener conto non solo degli aspetti strettamente analitici (limiti del metodo utilizzato), ma soprattutto di elementi di contesto, ad esempio nel caso di sostanze in cui esista la possibilità di esposizione in ambienti di vita, oltre che in ambiente di lavoro, è necessario condurre un campionamento di inizio turno e uno di fine turno/esposizione, per ovviare a possibili bias.

Come pure nel caso di sostanze tossiche per la riproduzione di natura ubiquitaria, sarà importante ai fini della valutazione dell'esposizione, analogamente a quanto avviene per il monitoraggio ambientale, disporre di valori di riferimento dei corrispondenti indicatori biologici per la popolazione generale, come già avviene per numerose sostanze per le quali esiste una lista (periodicamente aggiornata) disponibile dalla Società italiana valori di riferimento - Ente del terzo settore (SIVR-ETS) (Società italiana valori di riferimento ente del terzo settore, 2023).

In situazione di multi-esposizione andranno condotte le opportune considerazioni in merito alle sinergie o inibizioni a livello biochimico tra le molecole, per accertarsi di non sovrastimare o sottostimare gli effetti.

Rispetto alle metodiche analitiche, le sostanze reprotossiche possono essere distinte in due grandi gruppi:

1. gli elementi e composti chimici per cui sono già disponibili metodiche analitiche validate e storicamente applicate per il monitoraggio, anche biologico. Tra queste sostanze troviamo i metalli e i loro composti ionici e gli elementi chimici in generale.

Per questi agenti chimici l'approccio più comune è l'applicazione di metodiche analitiche che prevedano un pretrattamento del campione, comunemente una mineralizzazione e successiva analisi elementare. La strumentazione utilizzata, in relazione ai livelli di sensibilità e al limite di rilevabilità che si vuole raggiungere, in genere è l'assorbimento atomico, spesso con fornello di grafite, oppure il plasma accoppiato induttivamente con rilevatore a spettrometria di massa (ICP/MS).

In particolare, per i composti del piombo va ricordato come siano gli unici composti per cui è definito per legge, attualmente, un valore limite biologico, oltre che ambientale, quindi l'esecuzione del dosaggio ematico del piombo viene condotto abitualmente per i lavoratori esposti e la stessa normativa suggerisce l'utilizzo dell'assorbimento atomico come metodica idonea o 'metodiche equivalenti', dove l'equivalenza è chiaramente in termini di parametri di validazione, specificità della rilevazione e in termini di limite di rilevabilità.

Ricordiamo come per i valori limite biologici relativi ai composti del piombo, sono attualmente in discussione a livello europeo ipotesi di una riduzione, in particolare, proprio per aumentare la tutela per la salute riproduttiva, con specifica attenzione a quella femminile. Questa, infatti, storicamente, risulta

maggiormente suscettibile ad una esposizione a piombo, oltre a dover necessariamente tutelare anche, eventualmente, il nascituro in caso di potenziale esposizione nei primi 2 mesi di gestazione (ricordiamo come dall'accertamento di gravidanza la donna non possa essere adibita ad attività lavorativa che preveda esposizione ad agenti chimici pericolosi, tra cui i composti del piombo, per cui la potenziale esposizione potrebbe realizzarsi solo nel periodo precedente all'accertamento della gravidanza).

2. Composti chimici per cui non sono stati ancora identificati indicatori biologici e/o non sono state ancora messe a punto metodiche analitiche idonee e/o per cui non sono stati definiti dei valori limite biologici. In questo caso la ricerca avrà un ruolo centrale nel supportare l'applicazione della normativa, poiché dovrà adoperarsi per la produzione di dati, indagini e procedure applicabili alle singole situazioni che vadano a colmare le lacune attualmente presenti.

Per i composti volatili, e termicamente stabili, potrà essere valutata l'applicazione di gas cromatografia accoppiata a diversi rilevatori, tra cui la spettrometria di massa che potrà dare un contributo in termini di abbassamento dei limiti di rilevabilità ed innalzamento dei valori di sensibilità e accuratezza.

Tra i composti volatili si inseriscono i glicoleteri, per cui sono presenti in letteratura diverse metodiche in gas cromatografia (Tomicic, 2010; Devanthery, 2000; B'Hymer, 2005).

Per composti poco volatili, o termicamente instabili, la cromatografia liquida potrà essere la scelta di eccellenza; in particolare, l'applicazione di cromatografia ad alta prestazione (HPLC) con accoppiamento a rilevatori a spettrometria di massa potrà risultare una strumentazione ottimale per la specificità dell'analisi e gli ottimi parametri di validazione comunemente ottenibili. Esempi di questo tipo di determinazione sono le analisi di plastificanti come gli ftalati e gli alchilfenoli (Caporossi, 2020; Tranfo, 2012; Tranfo, 2018b) e le analisi degli antiparassitari (Mandic-Rajcevic, 2018; Aprea, 2002).

CONSIDERAZIONI IN MERITO AI VALORI LIMITE DI ESPOSIZIONE

Rispetto ai valori limite biologici, la dir. (UE) 2022/431 darà una spinta importante alla definizione di nuovi limiti europei e quindi la ricerca sarà chiamata a contribuire in modo fattivo in tal senso. Come già indicato, attualmente l'unico valore limite biologico presente in normativa è quello per il piombo ed i suoi composti.

Ai sensi del d.lgs. 81/2008 e s.m.i. Allegato XXXIX il piombo ematico dovrà essere determinato in assorbimento atomico o con l'utilizzo di 'metodi equivalenti'; per gli uomini viene indicato un valore biologico di piombemia pari a 60 µg/dL di sangue, per le donne in età fertile già il raggiungimento di 40 µg/dL di sangue comporta

l'allontanamento dalla condizione di esposizione. La dir. (UE) 2022/431, per il piombo, va a proporre un valore limite biologico di 70 µg/dL di sangue, sia per l'uomo che per la donna, ma tale modifica in realtà è già oggetto di discussione a livello europeo e nelle sedi opportune si stanno già ipotizzando valori limite considerevolmente più bassi, finalizzati alla tutela più generale della salute riproduttiva e del nascituro, confermando l'aspetto del genere come elemento di discriminante del rischio.

2. LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO PER LA SALUTE DELL'ESPOSIZIONE A SOSTANZE REPROTOSSICHE NEI LUOGHI DI LAVORO E LA SORVEGLIANZA SANITARIA

L. Caporossi, B. Papaleo, M. De Rosa

LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO PER LA SALUTE

L'attenzione delle attività di prevenzione dei rischi per la salute legati alla riproduzione umana in ambiente di lavoro sono storicamente focalizzate sulla protezione delle donne in gravidanza, sia dal punto di vista normativo che operativo, anche se, negli ultimi anni, si è visto un incremento importante di indagini legate al declino della fertilità, in particolare quella maschile.

Per quanto esistano ancora comparti produttivi con prevalenza di un sesso rispetto all'altro, il mercato del lavoro ormai vede una presenza importante delle donne anche in contesti considerati appannaggio di una forza lavoro maschile, come anche le attività di 'accudimento', che in passato venivano considerate più 'femminili', oggi non hanno più questa connotazione (Figura 2.1). Queste considerazioni preliminari sono importanti per definire come una valutazione del rischio professionale debba tener conto della specificità degli effetti registrabili in relazione al diverso sesso della forza lavoro, in particolare per l'esposizione a sostanze reprotossiche.



(ILOSTAT, 2020)

I fattori di rischio professionali che possono incidere sulla salute riproduttiva sono diversi (radiazioni ionizzanti, calore eccessivo in area genitale, agenti biologici, fattori ergonomici, ecc.), tra questi l'esposizione ad agenti chimici è chiaramente di particolare preoccupazione e richiede una valutazione e gestione del rischio occupazionale dedicata.

Il rischio per la salute dovuto ad esposizione a sostanze chimiche reprotossiche può coinvolgere sia la salute riproduttiva maschile che femminile, con particolare riguardo all'impianto dell'ovulo fecondato e al successivo progredire di una gravidanza.

Il Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (Scoel) nel 2013, in particolare, definiva la tossicità riproduttiva come 'Adverse effects on libido, sexual behavior, spermatogenesis/oogenesis, any interference with hormonal activity or physiological parameters that affects the ability to fertilise, as well as adverse effects on fertilization itself and the development of the fertilised ovum to and including implantation' (European commission, 2013).

Questa definizione fa comprendere come gli aspetti del rischio per la salute, da prendere in considerazione, da parte del datore di lavoro ed in particolare del medico competente, siano numerosi e particolarmente diversificati.

Nell'ottica della prevenzione dei rischi in ambiente di lavoro, nel caso di donne in gravidanza, la normativa (d.lgs. 151/2001) impone il divieto di esposizione ad agenti chimici con caratteristiche di pericolosità specifiche, per cui, di fatto, attualmente l'unica 'finestra temporale' di possibile esposizione rimane quella precedente all'accertamento della gravidanza e alla sua comunicazione al datore di lavoro, quindi nei primissimi mesi di gestazione. Per questo motivo, per le donne in età fertile la potenzialità di esposizione a composti chimici reprotossici deve essere opportunamente eliminata o ridotta a valori estremamente bassi.

La tossicità nello sviluppo del prodotto del concepimento ha un significato ampio e richiederebbe una trattazione a parte. Per un approccio pragmatico alla questione, l'Unione europea, nel reg. (CE) 1272/2008 sulla classificazione, l'etichettatura e l'imballaggio delle sostanze e delle miscele (CLP), ha specificato che si intende, ai fini della classificazione delle sostanze o miscele, essenzialmente la possibilità di registrare effetti avversi per il nascituro, indotti durante la gravidanza e/o a seguito di esposizione dei genitori. Questi effetti possono manifestarsi in qualsiasi momento della vita del nascituro.

Esiste un gap, anche di tipo conoscitivo, sui potenziali effetti negativi delle sostanze chimiche sulla fertilità maschile e femminile e sulla gravidanza. Attualmente, i test sulle sostanze chimiche che prevedono studi *in vivo* che vadano a studiare anche gli effetti reprotossici sulla prole, nell'ambito del reg. (CE) 1907/2006 (conosciuto come regolamento REACH), sono richiesti, per la registrazione sul mercato europeo, partendo da considerazioni sul volume prodotto o commercializzato dall'azienda; per l'esattezza sono previsti in caso di commercializzazione in fasce di tonnellaggio superiori alle 10 tonnellate/anno. Questo gap di informazioni per le sostanze commercializzate sotto le 10 tonnellate/anno è un aspetto che vedrà certamente un incremento di attenzione nei prossimi anni, particolarmente per le informazioni in merito agli effetti per il nascituro.

La valutazione del rischio in ambiente di lavoro per una sostanza di 'alta preoccupazione' richiede un approccio cautelativo inevitabile.

La valutazione dovrà essere condotta, secondo quanto previsto anche per gli agenti cancerogeni e mutageni, prima dell'inizio dell'attività lavorativa, in occasione di modifiche significative delle sostanze impiegate nel ciclo produttivo, delle condizioni di lavoro e comunque ogni tre anni.

L'inserimento delle sostanze chimiche reprotossiche all'interno della dir. (UE) 2022/431, fa sì che in contesti produttivi in cui siano identificate sostanze chimiche con classificazione di pericolosità come reprotossici di Categoria 1A e/o 1B, dovranno essere realizzate misure di prevenzione e protezione specifiche.

In generale, l'approccio di partenza si mantiene quello previsto dall'impianto normativo complessivo e quindi l'eliminazione di ciò che è pericoloso *in primis* o la

sua sostituzione con ciò che lo è meno, se l'eliminazione non fosse tecnicamente possibile.

Qualora si verifichi l'impossibilità alla eliminazione o sostituzione, il datore di lavoro sarà chiamato a provvedere alla valutazione del rischio ai sensi della normativa specifica, ipotizzando l'uso di un sistema chiuso, se tecnicamente realizzabile, prima di valutare le condizioni di potenziale esposizione.

Nella valutazione del rischio si dovranno considerare e stimare:

- le caratteristiche delle lavorazioni;
- la durata;
- la frequenza;
- i quantitativi di agenti reprotossici prodotti o utilizzati;
- la concentrazione;
- le diverse possibili vie di assorbimento.

La direttiva distingue l'approccio da applicare per i reprotossici con livelli di esposizione sicuri e quindi con valori identificati 'con soglia' e per i reprotossici 'senza soglia', quelli per cui non è identificato un valore di esposizione che non determini effetti avversi per la salute.

Per il primo gruppo di sostanze, i reprotossici con soglia, la normativa richiede che 'il rischio sia ridotto al minimo', che dal punto di vista dell'operatività di una valutazione del rischio può essere tradotto nella conduzione della misurazione in modo che si possa garantire che i lavoratori siano esposti a condizioni ambientali al di sotto dei valori soglia (con l'applicazione delle norme tecniche specifiche per il confronto dei dati delle misurazioni di igiene industriale con i valori limite), e quindi si possa ipotizzare una condizione non di rischio per la salute.

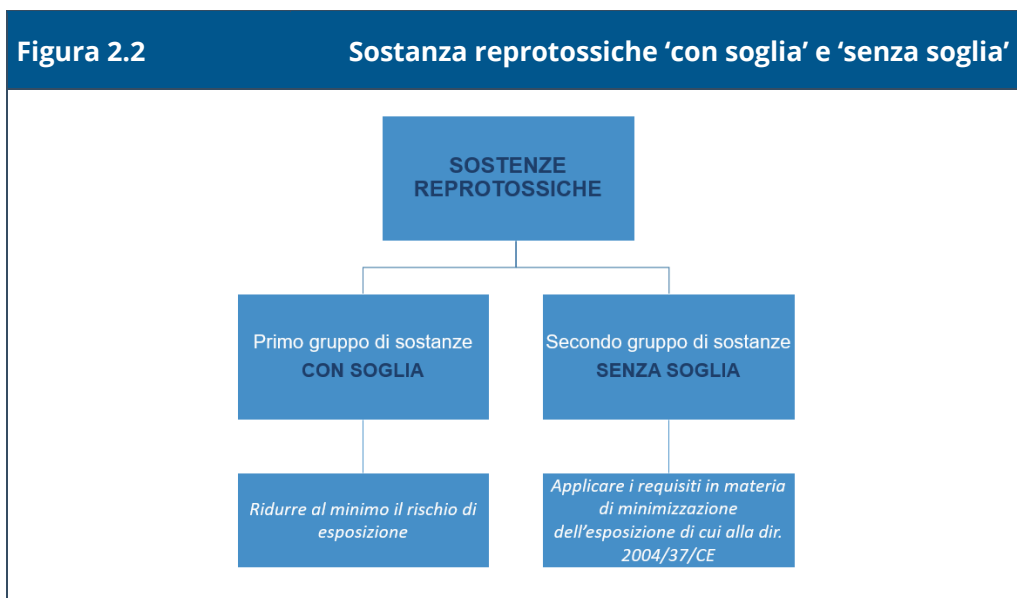
Qualora la misurazione risulti al di sopra dei valori soglia, il datore di lavoro sarà chiamato ad adottare misure di gestione che determinino una riduzione della possibile dispersione aerea/contatto cutaneo e quindi dell'esposizione del lavoratore. Tale approccio, dove possibile, dovrebbe essere confermato da indagini di monitoraggio biologico. Chiaramente, viene comunque attivata la sorveglianza sanitaria perché si è in presenza di sostanze di 'alta preoccupazione'. Il medico competente provvederà a definire il proprio protocollo di sorveglianza sanitaria che sarà mirato anche, in modo esplicito, alla valutazione della salute riproduttiva e a raccogliere i dati di monitoraggio biologico.

Va sottolineato come il valore soglia non necessariamente coincida con il valore limite di esposizione. A livello europeo, si sta dibattendo per chiarire, rispetto al concetto di valore 'soglia' quali valori limite debbano essere presi in considerazione, poiché si considerano non solo gli effetti sul lavoratore o sulla lavoratrice, ma anche i potenziali effetti per il nascituro; in questo ultimo caso l'identificazione di un 'valore soglia' di non effetto richiede considerazioni diverse rispetto ad un valore limite di esposizione professionale.

Per il secondo gruppo di sostanze, i reprotossici senza soglia, la normativa dice che dovranno essere applicati 'i requisiti in materia di minimizzazione dell'esposizione di cui alla dir. 2004/37/CE', quindi di fatto, quanto normalmente previsto per i cancerogeni e mutageni dovrà essere realizzato anche per l'esposizione a sostanze reprotossiche ai fini della minimizzazione dell'esposizione (Figura 2.2).

Questo vuol dire che si lavorerà, sempre nel caso in cui sia impossibile eliminare/sostituire la sostanza, per minimizzare i tempi di esposizione, le persone esposte, gli ambienti potenzialmente coinvolti dall'esposizione. L'eventuale dispersione della sostanza dovrà essere ridotta al più basso valore tecnicamente possibile, e quindi si ragionerà sulla possibilità di applicare misure di protezione collettiva idonee (sistema chiuso, aspirazioni localizzate mirate).

Quanto residuale dopo l'applicazione di misure di prevenzione e protezione collettiva, sarà valutato con opportune misurazioni e qualora il livello di contenimento adottato non risulti totale si doteranno i lavoratori di idonei DPI. Lo scopo della minimizzazione è raggiungere l'assenza di esposizione per i lavoratori. Il procedimento di ottimizzazione delle condizioni di lavoro e di potenziale esposizione richiederà un periodico monitoraggio, ambientale e biologico, per garantire il mantenimento di livelli di sicurezza. Ricordiamo che nel caso di lavoratori che utilizzano sostanze 'senza soglia' e quindi senza un livello di concentrazione considerabile sicuro, il lavoro non deve comportare alcun rischio aggiuntivo rispetto a quello derivante dall'esposizione ambientale e dalle abitudini di vita.



(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

La valutazione del rischio di esposizione professionale dei lavoratori dovrà permettere la loro classificazione, come mutuato dalla gestione del rischio da agenti cancerogeni e mutageni, in:

- lavoratori potenzialmente esposti: in questi casi il valore di esposizione ad agenti reprotossici risulta superiore a quello della popolazione generale, solo per eventi imprevedibili e non sistematici;
- lavoratori esposti: il valore di esposizione ad agenti reprotossici potrebbe risultare superiore a quello della popolazione generale.

A livello europeo è presente molto fermento in merito alla messa a disposizione di strumenti operativi che possano essere di supporto per la valutazione e gestione di questo particolare rischio per la salute. Ad esempio, l'Institut national de recherche et de sécurité francese (Inrs) ha reso disponibile il database DEMETER (Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction), con l'obiettivo di fornire un aiuto ai medici del lavoro in quanto contiene circa 160 schede informative, compilate da un gruppo di esperti tossicologi, utili ai fini della valutazione del rischio in relazione ai tempi di esposizione (prima del concepimento, durante la gravidanza e durante l'allattamento).

Ulteriori strumenti saranno proposti a livello nazionale e/o europeo per supportare datori di lavoro e medici competenti nella loro azione di prevenzione del rischio specifico dovuto alla presenza di sostanze chimiche per la riproduzione in ambiente di lavoro.

LA SORVEGLIANZA SANITARIA DEGLI ESPOSTI A REPROTOSSICI

Descrizione generale della sorveglianza sanitaria

Per sorveglianza sanitaria si intende l'insieme degli accertamenti sanitari svolti dal medico competente finalizzati alla tutela dello stato di salute e alla sicurezza dei lavoratori, in relazione alle condizioni di salute degli stessi, all'ambiente di lavoro, ai fattori di rischio e alle modalità di svolgimento dell'attività lavorativa. L'impostazione concettuale e normativa è contenuta nell'art. 41 del d.lgs. 81/2008 e s.m.i.

La sorveglianza sanitaria rappresenta una misura di prevenzione secondaria finalizzata a tutelare la salute dei lavoratori esposti a rischi di natura fisica, chimica, biologica e/o ergonomica ed ha come obiettivo il mantenimento nel tempo dello stato di salute dei lavoratori e la prevenzione delle malattie legate al lavoro.

Il complesso delle attività che compongono la sorveglianza sanitaria, si pone tra l'analisi dei rischi per la salute, con i relativi interventi di prevenzione ambientali, e le condizioni di salute dei lavoratori esposti a tali rischi, con la finalità di adattare

le misure di prevenzione alle caratteristiche del singolo lavoratore, per evitare l'insorgenza di danni.

L'art. 25 del d.lgs. 81/2008 e s.m.i., invece, definisce il suo attore principale, il medico competente.

Nel dettaglio, la sorveglianza sanitaria comprende visite mediche ed accertamenti diagnostici mirati a individuare gli effetti precoci dell'esposizione a fattori di rischio e a valutare le condizioni degli organi bersaglio, per evitare che patologie di qualsiasi origine possano costituire una controindicazione all'esposizione.

Le visite mediche comprendono:

- **visita medica preventiva**, intesa a constatare l'assenza di controindicazioni al lavoro cui il lavoratore è destinato al fine di valutare la sua idoneità alla mansione specifica;
- **visita medica periodica**, per controllare lo stato di salute dei lavoratori e finalizzata a verificare il permanere delle condizioni di idoneità alla mansione specifica;
- **visita medica su richiesta del lavoratore**, qualora sia ritenuta dal medico competente correlata ai rischi professionali o alle sue condizioni di salute, suscettibili di peggioramento a causa dell'attività lavorativa svolta;
- **visita medica in occasione del cambio della mansione**, per verificare l'idoneità alla mansione specifica;
- **visita medica alla cessazione del rapporto di lavoro**, nei casi previsti dalla normativa vigente (allo scopo di fornire al lavoratore le indicazioni utili a proseguire il controllo del suo stato di salute dopo la fine dell'esposizione, per una diagnosi precoce di eventuali effetti tardivi);
- **visita medica preventiva in fase preassuntiva**;
- **visita medica precedente alla ripresa del lavoro**, a seguito di assenza per motivi di salute di durata superiore ai sessanta giorni continuativi, al fine di verificare l'idoneità alla mansione.

I lavoratori e le lavoratrici per i quali la valutazione dei rischi ha evidenziato un rischio per la salute devono essere sottoposti a sorveglianza sanitaria.

Lo scopo della sorveglianza sanitaria è quello di valutare l'idoneità alla mansione specifica del lavoratore, evidenziare in tempo utile anomalie cliniche o precliniche (diagnosi precoce), prevenire peggioramenti della salute del lavoratore (prevenzione secondaria), valutare l'efficacia delle misure preventive nel luogo di lavoro, rafforzare misure e comportamenti lavorativi corretti.

Sorveglianza sanitaria verso gli agenti chimici pericolosi

La sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti ad agenti chimici pericolosi per la salute è regolamentata dall'art. 229 del d.lgs. 81/2008 e s.m.i.

La sorveglianza sanitaria viene effettuata:

- prima di adibire il lavoratore alla mansione che comporta l'esposizione;

- periodicamente, di norma una volta l'anno, o con periodicità diversa decisa dal medico competente con adeguata motivazione riportata nel documento di valutazione dei rischi e resa nota ai rappresentanti per la sicurezza dei lavoratori, in funzione della valutazione del rischio e dei risultati della sorveglianza sanitaria;
- all'atto della cessazione del rapporto di lavoro. In tale occasione il medico competente deve fornire al lavoratore le eventuali indicazioni relative alle prescrizioni mediche da osservare.

Il medico competente dovrà tener conto che l'esposizione ad alcune sostanze tossiche può presentare un rischio molto elevato per alcune categorie di lavoratori che presentino ipersuscettibilità genetica o acquisita (ad es. condizioni comportanti una facilitazione dell'assorbimento, difficoltà di metabolizzare o eliminare le sostanze estranee).

Il medico competente, inoltre, dovrà informare il lavoratore sui rischi e sulle misure di prevenzione, sull'opportunità di proseguire la sorveglianza sanitaria, allo scopo di ridurre eventuali rischi aggiuntivi e/o effetti negativi a lungo termine per i lavoratori esposti a sostanze tossiche.

Un utilissimo strumento di orientamento per il medico competente è rappresentato dal monitoraggio biologico degli agenti chimici pericolosi (vedi di seguito).

PROTOCOLLO SANITARIO

Nella definizione del protocollo sanitario per i lavoratori esposti ad agenti chimici, il medico competente, secondo l'art. 25 del d.lgs. 81/2008 e s.m.i., deve tenere conto degli indirizzi scientifici più avanzati. Ad esempio, ove disponibili, i dati epidemiologici forniti da organismi scientifici riconosciuti a livello internazionale o provenienti da letteratura scientifica validata e aggiornata ed essere definito anche in base a (Commissione consultiva permanente per la salute e sicurezza sul lavoro, 2012):

- possibili effetti dannosi, anche sinergici, delle diverse sostanze presenti sul luogo di lavoro desumibili anche dall'esame delle schede dati di sicurezza (SDS) delle sostanze presenti nell'attività lavorativa;
- presenza di rischi concomitanti nell'attività/luoghi di lavoro;
- insieme delle condizioni di esposizione, delle attività svolte e delle caratteristiche dei luoghi di lavoro in cui esse vengono svolte;
- esposizione in termini di durata ed intensità.

Visto il tema dell'esposizione a sostanze reprotossiche, i cui effetti sulla salute si manifestano con effetti avversi specifici, non è applicabile il classico protocollo

sanitario finalizzato all'identificazione di indicatori precoci per la prevenzione di malattie professionali, ma è necessario cambiare il paradigma della sorveglianza sanitaria e identificare indicatori volti alla identificazione di situazioni espositive/cliniche a rischio.

Monitoraggio biologico quale strumento per il medico competente

Il medico competente al fine di tutelare la salute dei lavoratori esposti ad agenti chimici, per i quali è stato fissato un valore limite biologico, può ricorrere al monitoraggio biologico (obbligatorio secondo l'art. 229 del d.lgs. 81/2008 e s.m.i.) e in particolare all'utilizzo di indicatori biologici di esposizione (IBE). È tenuto a informare il lavoratore interessato dei risultati di tale monitoraggio e allegare i risultati in forma anonima al documento di valutazione dei rischi; tali risultati dovranno essere comunicati ai rappresentanti per la sicurezza dei lavoratori. Attualmente il d.lgs. 81/2008 e s.m.i. prevede il valore limite biologico solo per il piombo e i suoi composti inorganici (Allegato XXXIX). Per tutte le altre sostanze, per quanto attiene agli indicatori biologici, è opportuno fare riferimento ai valori indicati nelle SDS, così come integrate dal reg. (UE) 2020/878, o reperibili nella letteratura nazionale ed internazionale.

Come già accennato, il ricorso al monitoraggio di indicatori biologici relativi ad altre sostanze, rappresenta un utilissimo strumento di orientamento per il medico competente, soprattutto nelle situazioni in cui gli effetti negativi dell'esposizione non si manifestano con evidenti indicatori precoci, ma con eventi avversi, come nel caso dei tossici per la riproduzione.

Il monitoraggio biologico consiste nella determinazione periodica nei liquidi biologici (sangue, urina, aria espirata, ecc.) e in altre matrici (capelli, unghie, tessuto adiposo, ecc.) di specifici indicatori riferibili all'esposizione o agli effetti di specifici fattori di rischio.

Gli indicatori biologici attualmente in uso sono:

- indicatore biologico di esposizione (IBE): un agente chimico o un suo metabolita che siano misurabili in un compartimento o in un fluido dell'organismo. Permette di valutare la dose complessiva assorbita dal lavoratore attraverso tutte le possibili vie di esposizione;
- indicatore di effetto o risposta (IBR): alterazione biochimica, di struttura, funzione, comportamento, precoce e reversibile che può essere associata ad un reale o potenziale danno per la salute nei soggetti esposti;
- indicatore di suscettibilità: test che indicano una capacità individuale, genetica o acquisita, di difesa o riparazione ridotta oltre i margini della normale variabilità biologica.

Gli Indici biologici di esposizione (IBE, o BEI®- biological exposure index), unitamente ai valori di riferimento, costituiscono un'utile guida per valutare i risultati del monitoraggio biologico. Essi sono stati proposti nei primi anni '80

dall'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists), che da allora li aggiorna annualmente. Sebbene non abbiano valore legale, l'orientamento dell'ACGIH per l'interpretazione dei dati biologici di esposizione è largamente accettato, in assenza di limiti con valore legale, ed è recepito in alcuni contratti collettivi di lavoro.

L'attuale fascicolo dei TLV® (threshold limit value) - BEI® contiene una lista di 35 sostanze per le quali è proposto un BEI. Secondo la definizione data dall'ACGIH®, i BEI® rappresentano i valori del livello dell'indicatore che, con elevata probabilità, è possibile riscontrare in campioni prelevati su lavoratori sani, professionalmente esposti a livelli di concentrazione atmosferica dell'ordine di grandezza del TLV®-TWA (time weighted average). Fanno eccezione i BEI® per quelle sostanze i cui TLV® siano basati sulla protezione da effetti non sistemici (ad es. irritazione o alterazione respiratoria) ed il monitoraggio biologico sia raccomandabile per la probabilità di assorbimento attraverso vie aggiuntive a quella respiratoria (generalmente la cute). I BEI® indicano la concentrazione al di sotto della quale la maggior parte dei lavoratori non dovrebbe subire effetti negativi per la salute. Come BEI® può essere usato il composto tal quale, uno o più metaboliti o un effetto biochimico reversibile indotto dalla sostanza.

Nella Tabella 2.1 vengono riportati gli indicatori biologici di esposizione di alcune sostanze reprotossiche.

Tabella 2.1 **Indicatori biologici di esposizione di alcune sostanze**

Sostanza reprotossica	Indicatore biologico di esposizione	Valore limite europeo	Fonte	Valore limite	Fonte
Cadmio e suoi composti inorganici	Cd urinario	2 µg/g creatinina	SCOEL 2014	5 µg/g creatinina	ACGIH (2011)
	Cd ematico			5 µg/L	
N,N,-dimetilformammide	N-metilformammide urinaria	15 mg/L	SCOEL 2014		
Mercurio e suoi composti inorganici	Hg totale inorganico urinario	30 µg/g creatinina	SCOEL 2014	35 µg/g creatinina	ACGIH (2011)
	Hg totale inorganico ematico	10 µg/L		15 µg/L	
N-metil-2-pirrolidone	5-idrossi-N-metil-2-pirrolidone urinario	70 mg/g creatinina (2 - 4 h dopo la fine dell'esposizione)	SCOEL 2014	100 mg/L	ACGIH (2011)
	2-idrossi-N-metilsuccinimide urinaria	20 mg/g creatinina (18 h ore dopo l'esposizione)			
2-etossietanolo 2-etossietilacetato	Acido 2-etossiacetico	50 mg/L o 40 mg/g creatinina	SCOEL 2014		
2-metossietanolo 2-metossietilacetato	Acido 2-metossiacetico urinario	8 mg/g creatinina (dopo 2 settimane di lavoro)	SCOEL 2014	1 mg/g creatinina	ACGIH (2011)
Nichel e suoi composti inorganici	Ni urinario	3 µg/L (Biological Guidance value)	SCOEL 2014		
Piombo e suoi composti	Pb ematico	60 µg/dL per l'uomo e 40 µg/dL per la donna in età fertile	d.lgs. 81/2008		
Monossido di carbonio	Carbossiemoglobina ematica			3.5% di Hb	ACGIH (2011)
	CO in aria espirata			20 ppm	
Cromo e suoi composti	Cr urinario			25 µg/L	ACGIH (2016)
Cobalto e suoi composti	Co urinario			15 µg/L	ACGIH (2016)
	Co ematico			1 µg/L	
Mancozeb	Etilentiurea ematica			n.d.	

In assenza di indicatori precoci, una anamnesi accurata su eventuali altri fattori di rischio può essere utile per la valutazione clinica da parte del medico competente.

PROMOZIONE DELLA SALUTE RIPRODUTTIVA

Il medico competente all'interno delle proprie attività di promozione della salute può focalizzare il campo di intervento sulla promozione della salute riproduttiva, in particolare rivolta alle lavoratrici e ai lavoratori esposti a sostanze reprotossiche. Diversi enti, al fine di garantire ai cittadini la possibilità di mantenere una buona salute sessuale e riproduttiva, promuovono studi e campagne di sensibilizzazione, informazione e screening su questo tema (Guana, 2018; Parlamento europeo, 2021).

In particolare, focalizzano la loro attenzione su alcuni interventi preventivi nel periodo preconcezionale sui quali anche la sorveglianza sanitaria può fornire un ulteriore stimolo informativo:

- incoraggiare la pianificazione della gravidanza;
- identificare rischi genetici;
- identificare e ridurre i rischi psicosociali;
- incoraggiare un adeguato stile di vita: alimentazione, fumo, alcol, uso di farmaci, sostanze stupefacenti, sostanze chimiche;
- informare su:
 - acido folico o un multivitaminico che lo contenga;
 - vaccinazione per le donne ancora suscettibili a rosolia, varicella, epatite B, influenza in periodo epidemico;
 - diagnosi e trattamento malattie sessualmente trasmesse (es. HIV, Chlamydia);
 - diagnosi di suscettibilità a Toxoplasmosi e Citomegalovirus;
- fornire informazioni anticipate: tempestività della prima visita ostetrica, febbre, esami per la diagnosi prenatale di malattie congenite.

3. GLI EVENTI AVVERSI PER LA SALUTE RIPRODUTTIVA INDOTTI DALL'ESPOSIZIONE A SOSTANZE REPROTOSSICHE

B. Papaleo, A. Pera, M. De Rosa, L. Caporossi

DIMENSIONE DEL PROBLEMA

Per salute riproduttiva si intende, secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (Oms), *lo stato di benessere fisico, mentale e sociale, correlato al sistema riproduttivo e alle sue funzioni. Implica che tutti siano in grado di condurre una vita sessuale responsabile, soddisfacente e sicura e avere la capacità di riprodursi e la libertà di decidere se, quando e quanto possono farlo*. È intesa, quindi, non solo come benessere dell'apparato riproduttivo sia maschile che femminile, ma anche come benessere del prodotto del concepimento.

Negli ultimi anni si registra un numero sempre maggiore di coppie che ricorrono ai centri di fecondazione assistita per problemi di infertilità. L'infertilità è una condizione patologica a eziologia complessa, definita dall'Oms come l'assenza di concepimento dopo almeno 12 mesi di regolari rapporti sessuali mirati non protetti; un fattore maschile di infertilità, isolato o in combinazione con fattore femminile, sottende alla condizione di infertilità di coppia in circa il 50% dei casi.

È ormai noto come l'esposizione ad alcune sostanze chimiche, definite sostanze reprotossiche, possa influire negativamente sulla capacità di uomini e donne di riprodursi, o comunque alterare lo sviluppo del bambino durante la gestazione e/o dopo la nascita. Per tale motivo l'anamnesi lavorativa delle coppie che hanno problemi di fertilità è di primaria importanza.

L'Unione europea ha identificato fino ad oggi circa 300 sostanze reprotossiche classificandole come: tossiche per la riproduzione di Categoria 1A (sostanze note per causare effetti avversi sulla salute riproduttiva nell'essere umano) e di Categoria 1B (sostanze presumibilmente tossiche per la salute riproduttiva umana).

La Commissione europea ha rafforzato la protezione della salute e sicurezza dei lavoratori, includendo le sostanze reprotossiche tra le sostanze cancerogene e mutagene con la dir. (UE) 2022/431. Infatti, come le sostanze cancerogene e mutagene, anche le sostanze tossiche per la riproduzione sono estremamente preoccupanti e possono avere effetti gravi e irreversibili sulla salute dei lavoratori e delle lavoratrici.

Fino a qualche anno fa, l'analisi dei rischi per la salute riproduttiva sul lavoro si era focalizzata principalmente sulle donne, soprattutto durante la gravidanza, ma i rischi per il ciclo riproduttivo riguardano anche la salute riproduttiva degli uomini. Secondo i dati più recenti, le sostanze tossiche per la riproduzione non solo possono avere effetti nocivi sulla funzione sessuale e sulla fertilità di uomini e

donne in età adulta, ma possono influire anche sullo sviluppo del feto e sullo sviluppo umano, con effetti che vanno dall'aborto alle malformazioni, fino ai deficit funzionali.

La salute riproduttiva può essere notevolmente influenzata da fattori extraprofessionali, comunemente presenti negli ambienti di vita e nelle caratteristiche individuali. Tra i più comuni ritroviamo:

a) per entrambi i sessi:

- disordini ormonali
- sostanze d'abuso e fumo

b) per l'uomo:

- variazioni anatomiche degli organi genitali
- criptorchidismo
- diabete mellito
- parotite
- varicocele e traumi testicolari

c) per la donna:

- disfunzioni ovariche
- iperandrogenismo
- endometriosi
- infezioni genitali
- fattori uterini e fattori inerenti alla cervice uterina
- cause originate dal feto

La presenza di tali fattori ha un notevole peso nell'interpretazione dei risultati degli studi scientifici volti ad indentificare i ruoli di agenti di rischio professionali nei meccanismi fisiopatologici della riproduzione (vedi Tabella 3.1).

Tabella 3.1 Fattori di rischio che possono influenzare la salute riproduttiva, elenco non esaustivo	
Uomo	Donna
Droga, alcol, fumo	Droga, alcol, fumo
Variazioni anatomiche degli organi genitali	Disfunzioni ovariche
Criptorchidismo	Iperandrogenismo
Parotite	Endometriosi
Disfunzioni ormonali	Disfunzioni ormonali
Diabete mellito	Patologie infettive e malattie sessualmente trasmesse
Varicocele	Fattori uterini
Traumi testicolari	Fattori inerenti la cervice uterina
	Cause originate dal feto

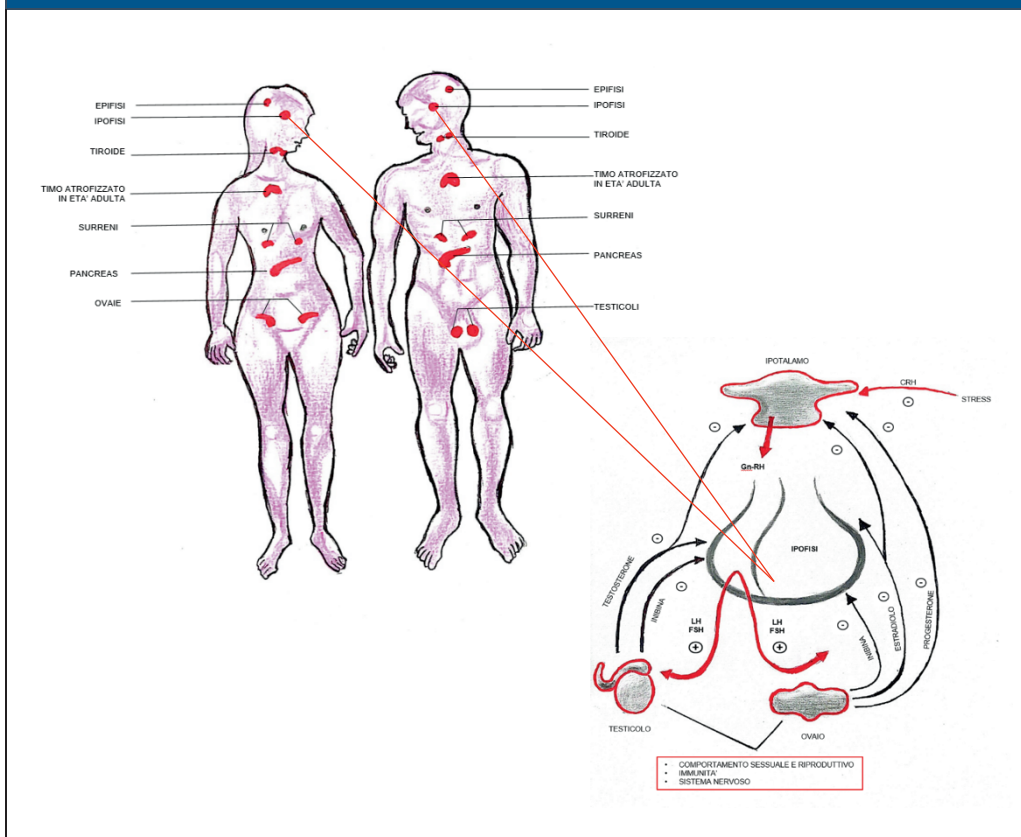
Negli ultimi anni, infatti, il numero dei lavori scientifici che hanno evidenziato degli effetti avversi per la funzione riproduttiva umana dovuti all'esposizione a sostanze chimiche è cresciuto tanto da far sì che lo studio delle alterazioni del sistema riproduttivo e dei potenziali rischi per la salute riproduttiva correlati all'azione tossica degli agenti chimici rappresenti uno dei settori della ricerca più prolifici ed interessanti.

ASPETTI DI FISIOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE

Le funzioni del sistema riproduttivo, sia negli uomini che nelle donne (Figura 3.1), sono attentamente regolate da ormoni speciali rilasciati nel sangue dalla ghiandola pituitaria e dalle gonadi (testicoli negli uomini e ovaie nelle donne).

Figura 3.1

Il sistema endocrino, gonadico e riproduttivo



(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

La riproduzione è un processo complesso e a più stadi, che coinvolge la produzione di cellule germinali (gametogenesi), la fecondazione, l'impianto dell'uovo fecondato (zigote), lo sviluppo embrionale e fetale, il parto e lo sviluppo postnatale fino alla pubertà.

Questo processo può essere interrotto da una varietà di fattori endogeni (interni) ed esogeni (esterni), come gli interferenti endocrini, sostanze chimiche in grado di mimare l'azione ormonale e di alterare la funzione del sistema endocrino e di conseguenza causare effetti negativi sulla riproduzione. Essi sono in grado di realizzare una riduzione selettiva della secrezione di gonadotropine dalla ghiandola pituitaria incidendo ad esempio sulla produzione del 17- β -estradiolo, piuttosto che del testosterone, alterando l'attività ovarica. Inoltre, il danno può essere reversibile per un genere ed irreversibile nell'altro, ad esempio nel caso degli agenti chimici che sono in grado di distruggere le cellule germinali, in diversi

stadi della divisione meiotica, si ottengono danni irreversibili a livello ovarico nelle donne e una riduzione reversibile della spermatogenesi negli uomini.

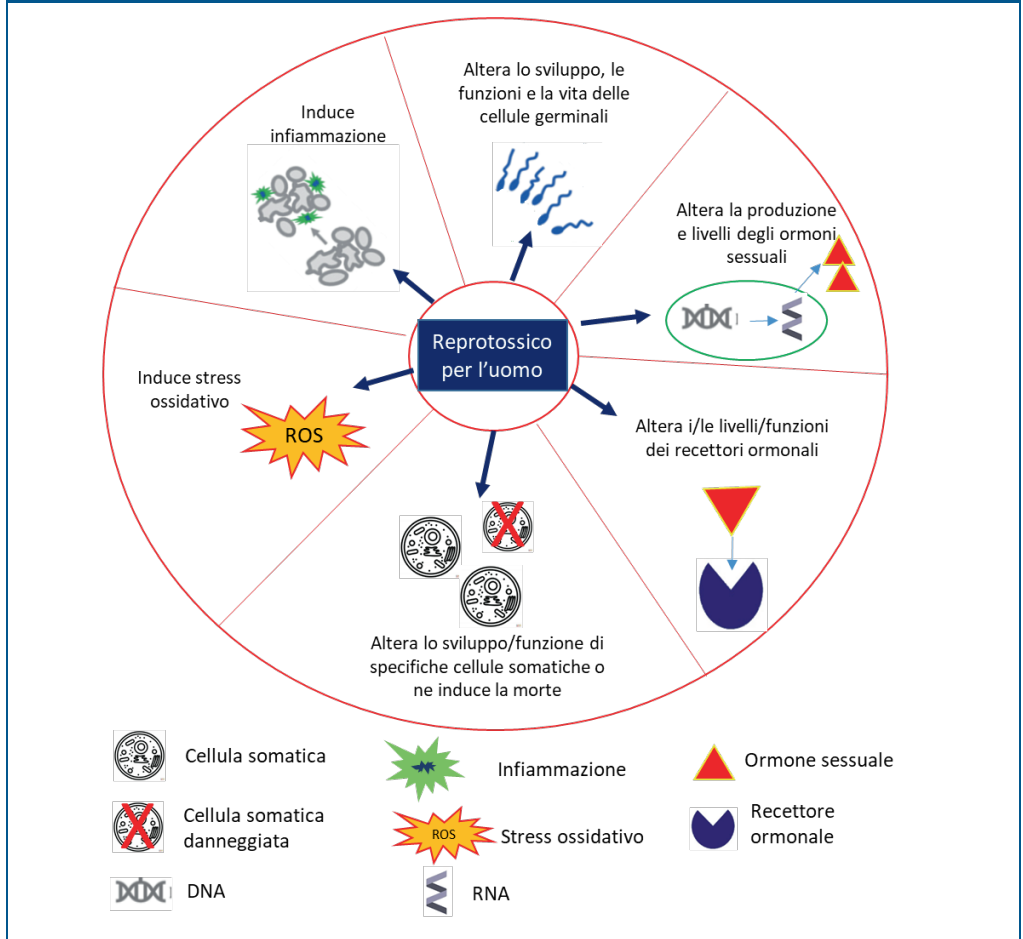
Questo perché l'ovocita viene bloccato nella profase della divisione meiotica e, una volta distrutto, non può più formarsi, mentre all'interno del testicolo gli spermatogoni, (la forma più immatura di spermatozoi), si dividono per mitosi e si mantiene così una continua fonte rinnovabile di cellule germinali.

SOSTANZE REPROTOSSICHE E MECCANISMI D'AZIONE

Le sostanze reprotossiche possono essere assorbite nell'organismo per ingestione, inalazione, assorbimento cutaneo, passaggio transplacentare, latte materno.

I meccanismi che portano al manifestarsi degli eventi avversi agiscono sull'assetto endocrino influenzando così in modo diretto o indiretto i livelli fisiologici degli ormoni sessuali sia maschili che femminili come schematizzato nelle Figure 3.2 e 3.3.

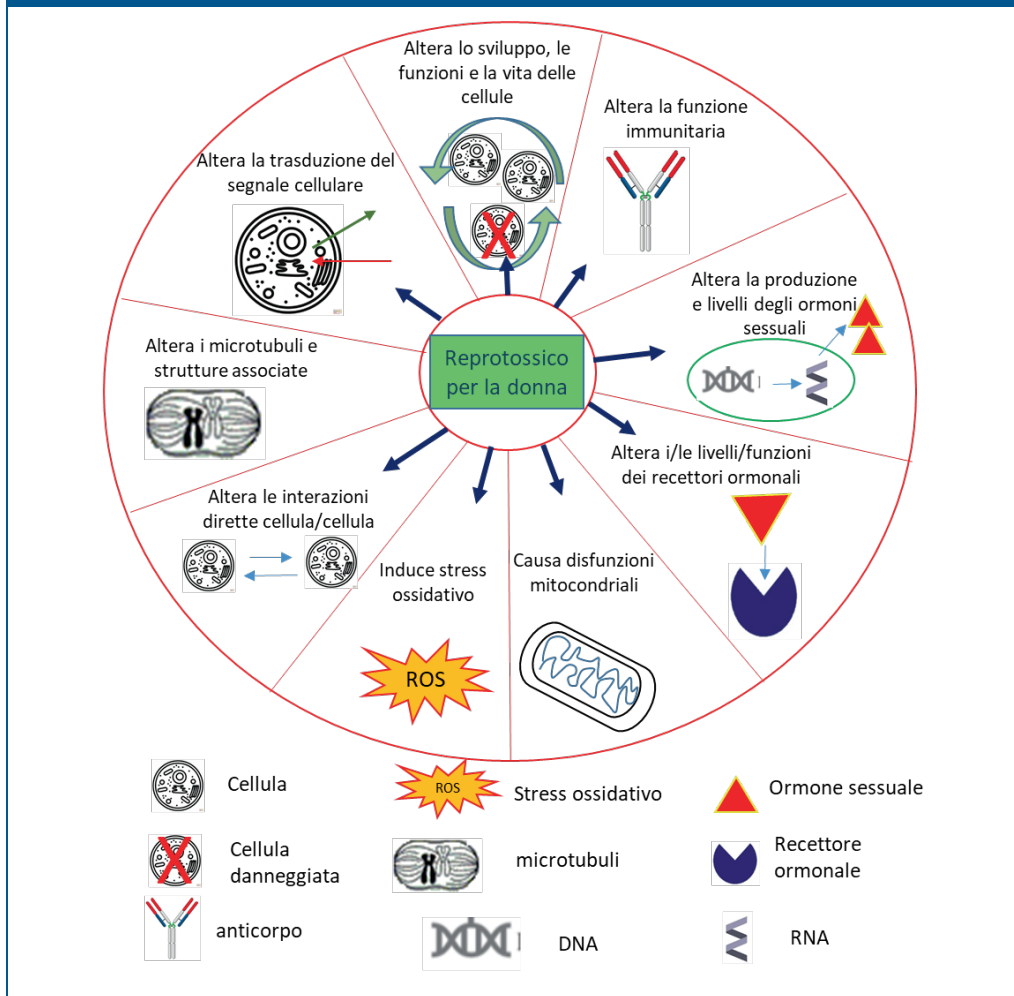
Figura 3.2 Schematizzazione esemplificativa dei meccanismi di interazione di una sostanza chimica reprotossica con la funzione riproduttiva maschile



(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

Figura 3.3

Schematizzazione esemplificativa dei meccanismi di interazione di una sostanza chimica reprotossica con la funzione riproduttiva femminile



(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

EVENTI AVVERSI

Per evento avverso si intende un 'evento inatteso correlato al processo assistenziale e che comporta un danno al paziente, non intenzionale e indesiderabile. Gli eventi avversi possono essere prevenibili o non prevenibili. Un evento avverso attribuibile ad errore è un evento avverso prevenibile' (Ministero della salute, 2011).

Gli effetti negativi sulla riproduzione e sullo sviluppo sono spesso il risultato dell'esposizione durante i periodi ristretti e vulnerabili dell'ovulazione, della formazione di spermatozoi maturi (spermatogenesi) e della formazione di organi all'interno dell'embrione (organogenesi fetale). Gli effetti possono essere condizionati da diversi fattori. Ad esempio, la differenza nei tempi, nella durata e nella dose di esposizione può portare a risultati diversi. Una dose più bassa di una sostanza tossica può causare difetti alla nascita, mentre una dose elevata può produrre aborto spontaneo o infertilità (European Agency for Safety and Health at Work, 2012).

L'esposizione ad alcune sostanze tossiche potrebbe provocare danni dopo diversi anni, come ad esempio il piombo che può accumularsi gradualmente nel tessuto materno, per poi essere rilasciato durante la gravidanza o l'allattamento.

L'esposizione ad agenti antineoplastici (farmaci chemioterapici antitumorali), può portare ad una diminuzione del numero di cellule germinali femminili, con conseguente riduzione della durata della vita riproduttiva.

Riguardo le esposizioni ambientali a tossici per la riproduzione, gli studi pubblicati dimostrano che molti di questi hanno capacità xenoestrogeniche; indagini su esposti a composti organici persistenti hanno evidenziato alterazioni del ciclo mestruale, maggiore incidenza di aborti spontanei, prolungato tempo di attesa nel concepimento, peso ridotto per il nascituro, alterazione dell'età nello sviluppo sessuale ed endometriosi.

L'esposizione a bisfenolo A può avere effetti sul liquido seminale, ridotta qualità del liquido seminale, basso numero di spermatozoi mobili.

La registrazione di alcuni *end-point* prefissati (pubertà precoce, *time to pregnancy*¹, gravidanze in età avanzata, endometriosi) è risultata molto complessa nella letteratura scientifica a causa di una serie di variabili spesso presenti:

- variabilità delle metodologie analitiche applicate comunemente;
- difficoltà di una descrizione univoca dell'esposizione;
- scelta delle matrici biologiche da analizzare;
- utilizzo delle metodiche di laboratorio opportune;
- identificazione di tecniche di modellistica appropriate.

Nella Tabella 3.2 vengono riportati gli effetti avversi che si possono avere in seguito all'esposizione a sostanze reprotoSSiche.

¹ Il *time to pregnancy* (numero di cicli mestruali impiegati da una coppia per giungere al concepimento) si utilizza, dagli anni '80, come indicatore della fertilità di coppia, per valutare effetti sulla salute dovuti a esposizione occupazionale o ambientale.

Tabella 3.2 Esempi di possibili effetti avversi che si possono avere in seguito all'esposizione a sostanze reprotossiche		
Effetti/endpoints	Danno	Processo fisiologico
<ul style="list-style-type: none"> - Disfunzione mestruale: periodi irregolari e amenorrea - Ritardo nel concepimento (<i>time to pregnancy</i>) - Disfunzione erettile e difficoltà di eiaculazione - Ridotta qualità del liquido seminale, basso numero di spermatozoi mobili - Menopausa precoce 	<ul style="list-style-type: none"> - Lesioni dirette alle cellule riproduttive maschili e femminili, causando infertilità o ridotta fertilità - Senescenza riproduttiva prematura (invecchiamento biologico) 	<ul style="list-style-type: none"> - Produzione di cellule germinali (gametogenesi) - Normale funzionalità degli ormoni sessuali
<ul style="list-style-type: none"> - Aborti spontanei - Aborto spontaneo in partner di uomini esposti o difetti congeniti correlati - Mascolinizzazione dei feti femminili e femminilizzazione dei feti maschili - Disgenesia gonadica - Criptorchidismo congenito (assenza di uno o entrambi i testicoli dallo scroto alla nascita) - Basso peso alla nascita 	<ul style="list-style-type: none"> - Induzione di disturbi metabolici ed endocrini nella madre, causando cambiamenti nell'omeostasi interna e compromissione della maturazione dell'embrione - Effetto tossico diretto sul feto - Embriogenesi anormale 	<ul style="list-style-type: none"> - Fecondazione, impianto dell'ovulo fecondato - Sviluppo dell'embrione e del feto
<ul style="list-style-type: none"> - Parto pretermine - Esposizione attraverso il latte materno 	<ul style="list-style-type: none"> - Induzione delle contrazioni uterine pretermine attraverso livelli elevati di cortisolo a causa di stress fisici o psicologici - Effetti tossici delle sostanze, comprese quelle mobilitate dai tessuti adiposi 	<ul style="list-style-type: none"> - Parto e allattamento
<ul style="list-style-type: none"> - Aumento del rischio di tumori infantili - Maggiore propensione a sviluppare allergie - Malformazioni cardiache, malattie cardiovascolari - Cancro ai testicoli - Diabete, obesità - Effetti dello sviluppo neurologico 	<ul style="list-style-type: none"> - Effetti sullo sviluppo postnatale successivo della prole 	<ul style="list-style-type: none"> - Sviluppo postnatale - Sviluppo fino alla pubertà
	<ul style="list-style-type: none"> - Effetti ereditari basati geneticamente 	<ul style="list-style-type: none"> - Effetti transgenerazionali
		<ul style="list-style-type: none"> - Effetti sulla libido

Tabella estratta e modificata da European Agency for Safety and Health at Work, 2016

L'esposizione a sostanze reprotossiche, quindi, può influire sulla salute riproduttiva prima del concepimento, durante la gravidanza e/o dopo la nascita influenzando lo sviluppo del bambino. Di seguito vengono riportati in Tabella 3.3 alcuni esempi di eventi avversi che si possono presentare nelle fasi sopradescritte.

Tabella 3.3 Elenco non esaustivo di possibili eventi avversi nelle diverse fasi della riproduzione		
Prima del concepimento	Durante la gravidanza	Dopo la nascita
<ul style="list-style-type: none"> - Cambiamenti nel desiderio sessuale di uomini o donne - Diminuzione del loro desiderio o della loro capacità di avere rapporti sessuali (la libido) - Interruzione del normale ciclo mestruale, alterando i normali modelli di comportamento sessuale e fertilità - Danno agli ovuli o agli spermatozoi - Riduzione del numero di spermatozoi - Cambiamenti nel materiale genetico portato dagli ovuli e dal liquido seminale - Cancro o altre malattie negli organi riproduttivi di uomini o donne 	<ul style="list-style-type: none"> - Danni agli organi - Aborto spontaneo - Effetto negativo sullo sviluppo di un feto - Parto pretermine 	<ul style="list-style-type: none"> - Alterazioni nello sviluppo - Cancro infantile - Difetti congeniti - Morte postnatale - Rischio aumentato di sviluppare malattie polmonari (amianto) - Basso peso alla nascita - Contaminazione del latte materno

In particolare, gli effetti dovuti all'esposizione durante il periodo di gravidanza possono essere così classificati:

a) primi tre mesi di gravidanza

- disturbi metabolici nella donna;
- embriogenesi anormale;
- aborto spontaneo;
- difetti alla nascita.

b) ultimi mesi di gravidanza

- diminuzione della durata della gestazione;
- riduzione del peso alla nascita;
- influenza sullo sviluppo cerebrale.

Negli ultimi anni l'aumento delle patologie correlate alla funzionalità riproduttiva di genere è estremamente significativo.

Sono stati effettuati numerosi studi al fine di verificare la correlazione tra l'esposizione agli agenti chimici utilizzati nei diversi settori produttivi (industria, agricoltura, servizi) e la comparsa di eventi avversi per salute riproduttiva.

Il ruolo dell'epidemiologia nell'identificazione dei rischi e nella prevenzione della salute riproduttiva risulta importante al fine di comprendere i rischi lavorativi ed evidenziare lacune nelle misure preventive e protettive adottate nei confronti dei lavoratori e delle lavoratrici.

Sarà necessario, per il futuro, continuare a proteggere la salute riproduttiva dei lavoratori e delle lavoratrici, e di conseguenza del nascituro, adottando misure di prevenzione e protezione sui luoghi di lavoro.

Sarebbe auspicabile che il sistema articolato di sorveglianza epidemiologica predisposto fino ad ora per i tumori professionali possa essere l'esempio per sviluppare un analogo sistema per la sorveglianza e la registrazione degli effetti avversi sulla salute riproduttiva. In questo caso dovranno essere attivati i percorsi per la loro segnalazione, definendo i criteri per l'identificazione delle patologie da parte di adeguate strutture di diagnosi e cura. Per ulteriori approfondimenti si rimanda al capitolo 4.

4. LA SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA DEGLI ESPOSTI ALLE SOSTANZE REPROTOSSICHE E DEGLI EVENTI AVVERSI PER LA SALUTE

A. Scarselli, C. Lanzalaco, A. Marinaccio

Identificare e conoscere i pericoli correlati all'utilizzo delle sostanze chimiche adoperate nei diversi contesti lavorativi è di fondamentale importanza al fine di garantire la tutela della salute dei lavoratori. La sorveglianza epidemiologica, in tal senso, rappresenta uno strumento indispensabile per il monitoraggio dei rischi da esposizione lavorativa e la prevenzione della salute dei lavoratori. Per mezzo del sistema informativo di registrazione delle esposizioni professionali (SIREP), che prevede la gestione informatizzata e la trasmissione dei dati sui lavoratori esposti e sulle esposizioni lavorative ai cancerogeni, è possibile individuare priorità e strategie finalizzate a promuovere interventi di prevenzione primaria nei luoghi di lavoro volti ad eliminare, o quanto meno a ridurre, il numero dei lavoratori esposti ed i livelli di esposizione a cancerogeni occupazionali.

L'ampliamento della nuova direttiva alle sostanze reprotossiche comporterà un adeguamento del sistema informativo SIREP alla nuova regolamentazione, con conseguente inserimento delle nuove sostanze (Categoria 1A e 1B secondo i criteri dell'Allegato I del reg. (CE) n. 1272/2008) nella classificazione generale SIREP degli agenti causa di esposizione lavorativa e la standardizzazione delle procedure di gestione ed estrazione dati.

Alcuni degli agenti cancerogeni/mutageni già registrati e archiviati all'interno del sistema SIREP sono identificati anche come agenti reprotossici: pertanto, è possibile catalogarli e classificarli tenendo conto delle disposizioni dettate dalla nuova dir. (UE) 2022/431.

Partendo da questi risultati, e successivamente all'integrazione delle informazioni relative agli altri composti reprotossici, sarà possibile condurre un'indagine epidemiologica tesa a identificare quali categorie di lavoratori sono potenzialmente più a rischio da esposizione ad agenti reprotossici e quali misure di prevenzione e protezione mettere in atto finalizzate alla mitigazione di tale rischio, salvaguardando la salute riproduttiva dei lavoratori. Infatti, è prevista la registrazione di eventi avversi in analogia con la registrazione dei tumori professionali. Sarà, pertanto, necessario definire e identificare le conseguenze negative legate alla salute riproduttiva, evidenziando le differenze di genere e i metodi di rilevazione. Le sostanze identificate come reprotossiche verranno prese in considerazione e inserite nei registri di esposizione, eseguendo una chiara distinzione tra gli agenti cancerogeni e gli agenti tossici per la riproduzione, richiedendo al contempo un inevitabile adeguamento della piattaforma informatica per l'invio dei dati e definendo i criteri di inclusione.

IL SISTEMA DI REGISTRAZIONE DELLE ESPOSIZIONI PROFESSIONALI A CANCEROGENI (SIREP)

In Italia, l'istituzione del registro dei lavoratori esposti ad agenti cancerogeni risale al 1994, dopo l'emanazione del d.lgs. 626/1994, che oltre a regolamentare per la prima volta in modo organico la tutela della sicurezza e salute nei luoghi di lavoro, ha introdotto l'obbligo di registrazione delle esposizioni professionali ad agenti cancerogeni. Al datore di lavoro, tramite il medico competente, è demandata la valutazione dei rischi, l'identificazione delle sostanze potenzialmente nocive per la salute dei lavoratori e, come conseguenza, la definizione del protocollo di sorveglianza sanitaria che prevede, tra l'altro, l'istituzione di un registro dei lavoratori esposti a sostanze cancerogene.

Tale obbligo è stato poi definitivamente integrato con le altre norme in materia di sicurezza sul lavoro dal d.lgs. 81/2008 e s.m.i. L'obiettivo principale dell'istituzione del registro è quello di individuare priorità e strategie finalizzate a promuovere interventi di prevenzione primaria nei luoghi di lavoro volti ad eliminare, o quanto meno a ridurre, il numero dei lavoratori esposti ed i livelli di esposizione a cancerogeni occupazionali. Il riconoscimento dei lavoratori esposti a cancerogeni, oltretutto, consente di porre in relazione l'occorrenza delle patologie neoplastiche con esposizioni pregresse, rendendo possibile l'identificazione di situazioni a maggior rischio per la salute e favorendo la loro prevenzione.

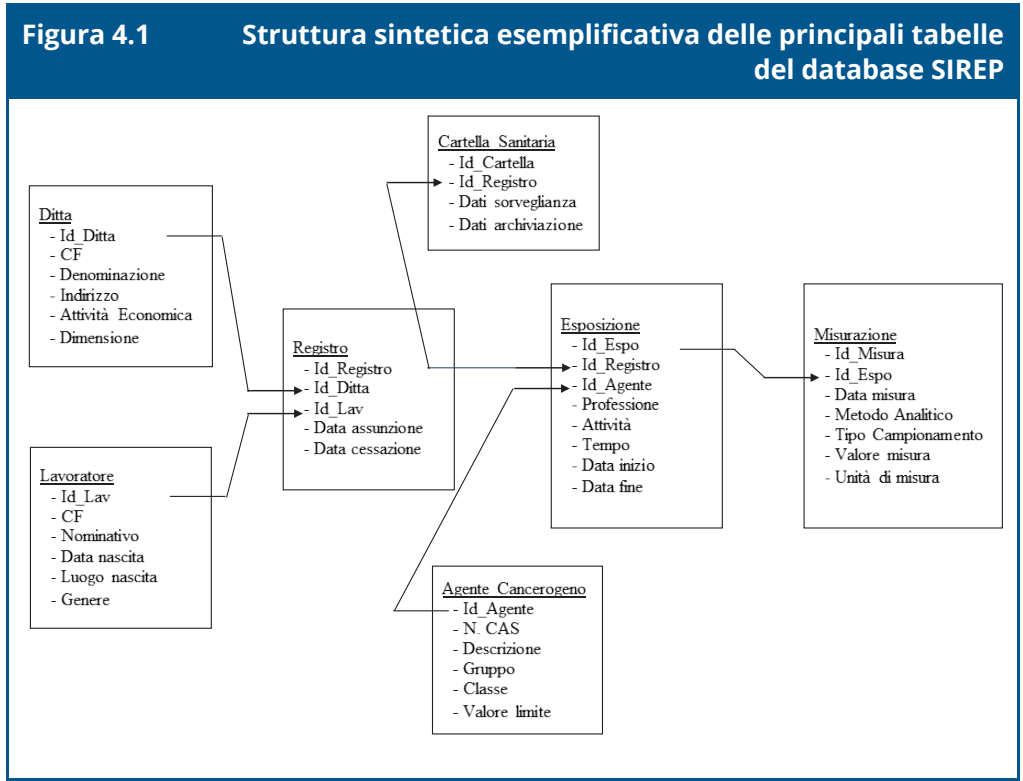
La base di riferimento per la definizione delle caratteristiche del modello deputato al governo del flusso di dati generato dal sistema sono stati i modelli e le modalità di tenuta delle informazioni determinate dal d.m. salute 155/2007. La gestione della banca dati, denominata SIREP, è stata affidata ad un software gestionale di strutture dati relazionali, che garantisce un disegno architetturale aperto e distribuito. Il disegno architetturale della banca dati prevede una struttura di tipo relazionale 'una a molti e molti a molti' tra le principali tabelle del sistema. L'analisi dei requisiti utente è stata svolta con la tecnica dell'intervista strutturata. Tale tecnica ha permesso di evidenziare gli aspetti strutturali, organizzativi e lessicali dell'ambiente e di effettuare una prima valutazione del rapporto tra costi e benefici; in questo modo si è ottenuta una descrizione informale dei dati e delle funzioni del sistema. L'analisi dei dati ha dato luogo ad un modello entità/relazione che prevede una rappresentazione concettuale degli archivi e dei loro legami di cui viene rappresentata in questa sede una versione semplificata (Figura 4.1).

La norma prevede l'invio iniziale di una copia del registro all'Inail e all'Asl competente per territorio (entro trenta giorni dalla sua istituzione), e successivi invii periodici (con cadenza triennale) per la segnalazione delle variazioni intervenute dall'ultima comunicazione. Qualora cessi il rapporto di lavoro di un singolo lavoratore (ad es. per dimissioni, pensionamento, ecc.), copia delle annotazioni individuali trascritte sul registro per quel lavoratore deve essere inviata, entro trenta giorni, all'Inail unitamente alla cartella sanitaria e di rischio del

lavoratore. Tale obbligo sussiste anche qualora cessi completamente l'attività dell'azienda (nel qual caso è necessario trasmettere in originale il registro all'Inail e inviarne una copia alla Asl competente per territorio). Il quadro generale degli adempimenti normativi è sintetizzato in Figura 4.2. Il diagramma di disaggregazione funzionale ha consentito di analizzare il sistema nelle sue parti componenti e di fornire una visione completa della sua organizzazione. L'ambiente esterno, invece, è definito dagli enti e dai flussi informativi in entrata ed in uscita che interagiscono con il sistema informativo stesso. La rappresentazione schematica di questo flusso è descritta in un diagramma di contesto (Figura 4.3). Infine, è stata svolta un'analisi dei flussi informativi in entrata e in uscita tramite il diagramma di flusso dei dati, che fornisce anche un ottimo supporto per il controllo di congruenza fra dati e funzioni.

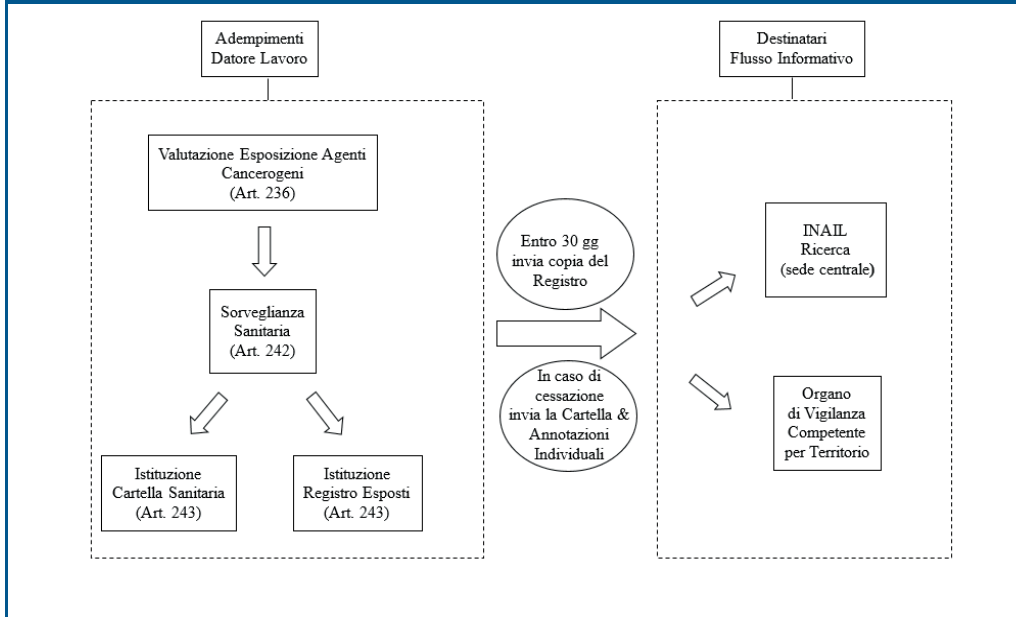
La progettazione del sistema di gestione dei dati, che abbiamo fin qui brevemente descritto, è stata svolta considerando gli alti livelli qualitativi e quantitativi di cui necessita la prevedibile massiva consistenza dei flussi informativi che verranno convogliati verso e dal sistema stesso. Tale consistenza, inoltre, in considerazione del continuo aggiornamento della lista degli agenti cancerogeni (in relazione al progresso tecnologico e allo sviluppo della ricerca scientifica), è destinata ad ampliarsi notevolmente. La capacità di trattamento delle informazioni da parte del sistema è tale da consentire un'utilizzazione attiva delle conoscenze acquisite e una redistribuzione a richiesta dei dati archiviati ed elaborati. Inoltre, l'architettura del sistema, così come è stata progettata, garantisce le condizioni tecniche per il raggiungimento degli obiettivi citati attraverso l'integrazione completa degli archivi di base, la sufficiente confidenzialità delle procedure di acquisizione e presentazione dei dati e l'eshaustività della banca dati prevista.

Con l'entrata in vigore del d.m. del lavoro e delle politiche sociali 183/2016 e l'integrazione del sistema registri all'interno del SINP (sistema informativo nazionale per la prevenzione), tale flusso dati è divenuto interamente digitale, l'Inail ha messo a disposizione un applicativo web dedicato sul sito istituzionale.

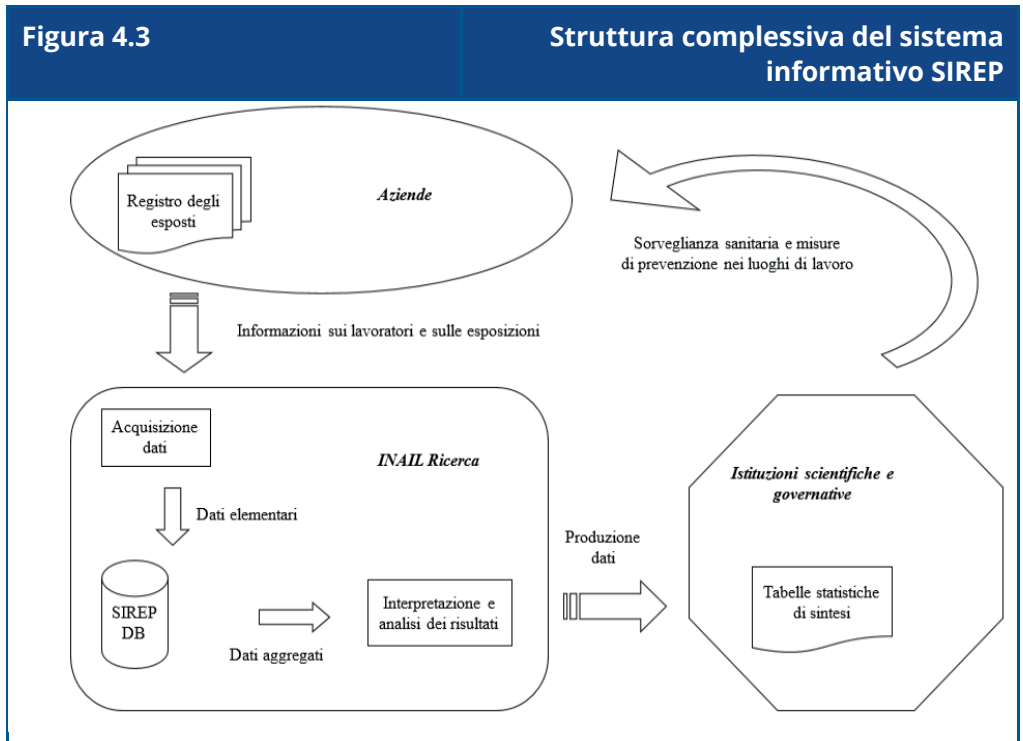


(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

Figura 4.2 Schema sintetico adempimenti legislativi d.lgs. 81/2008



(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)



(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

Gli obiettivi principali del SIREP sono:

- caratterizzare l'esposizione ad agenti cancerogeni nei luoghi di lavoro al fine di identificare le categorie lavorative e le aree territoriali a rischio per la salute dei lavoratori;
- descrivere ed analizzare l'andamento dei livelli di esposizione e della diffusione del fenomeno nello spazio e nel tempo;
- valutare l'efficacia delle misure di prevenzione e sicurezza adottate nel tempo e costruire una base di conoscenza per la conduzione di studi epidemiologici.

In conclusione, Il sistema informativo SIREP rappresenta uno strumento importante per azioni mirate alla riduzione dei rischi cancerogeni occupazionali e al miglioramento delle condizioni di lavoro, oltre a fornire una valida base di conoscenza per studi epidemiologici e indagini di approfondimento. Con l'introduzione degli agenti tossici per la salute riproduttiva di uomini e donne, viene arricchito il patrimonio informativo della banca dati stessa, e rafforzato il sistema di sorveglianza dei rischi da esposizione nei luoghi di lavoro nel suo complesso. L'estensione della nuova dir. (UE) 2022/431 alle sostanze reprotossiche comporterà un naturale adeguamento del sistema SIREP alla nuova normativa, implicando principalmente l'inserimento delle nuove sostanze (Categoria 1A e 1B secondo i criteri dell'Allegato I del reg. (CE) 1272/2008) nella classificazione generale SIREP degli agenti causa di esposizione lavorativa, e la standardizzazione delle procedure di gestione ed estrazione dati.

IL SISTEMA DI REGISTRAZIONE DEI TUMORI DI SOSPETTA ORIGINE PROFESSIONALE

La registrazione sistematica delle neoplasie di origine occupazionale, con i metodi definiti delle buone prassi di epidemiologia, è uno strumento prezioso per stimolare la consapevolezza dei rischi nei luoghi di lavoro, produrre evidenze scientifiche in ordine ai meccanismi d'azione, sviluppare le attività di prevenzione e misurarne l'efficacia.

Nell'ambito delle norme previste dal Titolo IX, Capo I, del d.lgs. 81/2008 e s.m.i. per la protezione dei lavoratori dall'esposizione ad agenti chimici e cancerogeni, l'art. 244 ha disposto la realizzazione di un sistema nazionale di registrazione e sorveglianza epidemiologica dei casi di tumore di sospetta origine professionale. L'architettura del sistema di registrazione previsto dalla legge assegna alle regioni un ruolo centrale e proattivo nell'identificazione dei casi e nella definizione delle circostanze di esposizione professionale coinvolte nell'eziologia, ed all'Inail il ruolo di destinatario dei flussi e di ente di riferimento per l'intero sistema. Relativamente ai contenuti, il sistema prevede un registro nazionale dei casi di neoplasia di sospetta origine professionale articolato in tre sezioni. Per i mesoteliomi ed i

tumori del naso (le due neoplasie con una componente di rischio professionale molto elevata) è previsto lo sviluppo del Registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM) e del Registro nazionale dei tumori delle cavità nasali e dei seni paranasali (ReNaTuNS). Entrambi i sistemi prevedono la ricerca attiva dei casi incidenti e la ricostruzione individuale delle modalità di esposizione agli agenti causali. Per i casi a più bassa frazione eziologica (neoplasie con una componente di rischio professionale non elevata) è previsto lo sviluppo di un sistema di monitoraggio e di identificazione dei clusters.

Per il ReNaM, le modalità attuative del sistema sono state definite dal d.p.c.m. 308/2002 che ha dato attuazione a quanto previsto dal d.lgs. 626/1994 ed il cui impianto è stato confermato dal d.lgs. 81/2008 e s.m.i. Oggi sono istituiti ed attivi i centri operativi regionali (COR) previsti dalla legge in tutte le regioni ed è attiva la sorveglianza di tutti i casi di mesotelioma incidenti (Marinaccio, 2021).

Per il ReNaTuNS, a fronte della norma di istituzione (d.lgs. 81/2008, art. 244, comma 3, lettera b), le modalità attuative del sistema di sorveglianza epidemiologica non sono ancora state definite. L'Inail ha sviluppato un rapporto di collaborazione scientifica e di interazione con alcune delle regioni più sensibili al tema, ed attualmente sono istituiti con delibera regionale numerosi COR per la sorveglianza dei tumori naso-sinusali con i quali si è sviluppata un'attività collaborativa che è esitata nella redazione congiunta del Manuale Operativo di riferimento per gli aspetti tecnici e procedurali del sistema (Binazzi, 2020).

Per il Registro Nazionale dei casi di neoplasia di sospetta origine professionale a bassa frazione eziologica, a fronte della norma di istituzione (d.lgs. 81/2008, art. 244, comma 3, lettera c), le modalità attuative del sistema di sorveglianza epidemiologica non sono ancora state definite. Nello spirito della norma, e sulla base di un'articolata attività di sperimentazione condivisa con le regioni, l'Inail ha definito una serie di procedure statistico-epidemiologiche di raccolta, registrazione, elaborazione ed analisi di dati derivanti dal *linkage* fra flussi informativi correnti di patologia della popolazione generale (schede di dimissione ospedaliera, registri dei tumori di popolazione, registri di mortalità) e i dati dei contributi previdenziali di fonte Inps. Il sistema consente di identificare *clusters* significativi di casi di neoplasia di sospetta origine professionale mediante analisi epidemiologiche e al contempo di disporre di un dataset di casi individuali, corredati dalle storie professionali, meritevoli di specifico approfondimento anamnestico. Con le regioni coinvolte è stato redatto un manuale operativo di riferimento per gli aspetti tecnici e procedurali del sistema (Massari, 2021).

Come appare evidente da questi brevi cenni, alla normativa europea che prevedeva la segnalazione dei casi di tumore causato dall'esposizione nei luoghi di lavoro, l'Italia ha dato attuazione attraverso un sistema articolato e complesso di sorveglianza epidemiologica, che trova i suoi riferimenti essenziali nel ruolo attivo delle regioni e dei servizi territoriali, e nella ricerca dei casi incidenti di malattia e ricostruzione anamnestica individuale dell'esposizione occupazionale causale per

la malattia. È auspicabile che il percorso di attuazione della dir. (UE) 2022/431 per i temi della sorveglianza e registrazione degli effetti avversi sulla salute riproduttiva di origine occupazionale, si sviluppi in analogia con il sistema di sorveglianza epidemiologica dei tumori professionali. In particolare, dovranno essere definiti metodi per l'identificazione, presso le strutture di diagnosi e cura, di patologie per la funzione riproduttiva e l'analisi retrospettiva della storia occupazionale dei pazienti, ai fini della individuazione di potenziali clusters di associazione causale.

Il SIREP: struttura e dati

Il SIREP si basa su un'architettura aperta e distribuita di tipo relazionale. Il database è realizzato in 'Oracle' e la sua gestione è affidata all'applicativo di *Oracle Database Management System* che consente di organizzare i dati in forma logica e di integrare in modo trasversale le varie fonti informative. Negli articoli riportati nella sezione documentale, il sistema informativo viene descritto nella sua struttura, e vengono forniti elementi utili alla identificazione delle principali procedure e dei processi funzionali nel loro insieme (Scarselli, 2007; Scarselli, 2010). Vengono fornite, in questi articoli, anche le informazioni iniziali sulle dimensioni e caratteristiche del fenomeno dell'esposizione professionale ad agenti cancerogeni all'interno del tessuto industriale italiano. In sintesi, il database è strutturato in circa una ventina di tabelle primarie, relazionate tra loro attraverso campi chiave e corredate da una serie di tabelle secondarie contenenti principalmente informazioni sulla classificazione dei dati.

IL SOFTWARE APPLICATIVO PER LA GESTIONE E LA TRASMISSIONE VIA WEB DEI DATI DI ESPOSIZIONE (SIRDEWEB)

In conformità alle norme relative al processo di trasformazione digitale della Pubblica Amministrazione, nel corso del 2017 l'Inail ha realizzato un applicativo web per la gestione autonoma da parte dei datori di lavoro (DL) dei dati di esposizione (registro degli esposti) e per la trasmissione telematica integrata degli stessi. A seguito dell'entrata in vigore del d.m. del lavoro e delle politiche sociali 183/2016 e con l'integrazione del sistema dei registri di esposizione all'interno del SINP, il flusso dati è divenuto interamente digitale, demandando al DL o alle sue figure delegate l'inserimento, la gestione e la trasmissione delle informazioni associate all'esposizione dei lavoratori ad agenti cancerogeni nella banca dati integrata. In questo senso, l'Inail ha messo a disposizione un applicativo web dedicato, tra i servizi online fruibili dagli utenti sul sito istituzionale, per agevolare l'inserimento e la trasmissione dei dati di esposizione nel sistema. Tale applicativo consente, tramite una procedura *user-friendly*, in maniera guidata e controllata, di gestire tutte le informazioni richieste dalla norma e, di conseguenza, di adempiere ai relativi obblighi di legge. In questa sezione, si è pensato di fornire sinteticamente

delle linee guida utili a gestire tutte le informazioni richieste dal sistema al fine di ottemperare al dispositivo normativo.

L'applicativo SIRDEWEB, rientrando tra i 'servizi online' dell'Istituto, prevede che gli utenti rientrino in uno dei 'profili' tra quelli contemplati per il suo utilizzo. Generalmente, gli utenti utilizzatori rientrano tra i 'legali rappresentanti', associati naturalmente ad una 'ditta' (o meglio 'impresa', come viene chiamata all'interno dell'applicativo), i 'datori di lavoro' (direttamente abilitati dai legali rappresentanti, e quindi associati alle medesime ditte), ed i 'delegati del DL' (solo su delega dei 'datori di lavoro'). Queste figure, essendo tutte riconducibili ad una ditta (impresa), hanno da subito l'applicativo 'registro di esposizione' tra i propri servizi online. Alcune figure, invece, necessitano di particolari abilitazioni prima di poter accedere al registro, come i consulenti per la sicurezza che, operando per conto di un'azienda, devono avere la stessa 'in delega' per i 'servizi online' Inail, oltre, ovviamente ad essere già accreditati sul portale Inail. In Figura 4.4 è riportato lo schema per alcuni profili (datore di lavoro, delegato, ecc.) delle abilitazioni per funzione applicativa.

Figura 4.4

Sintesi esemplificativa delle principali abilitazioni in SIRDEWEB

R – F	Funzioni Registro	Funzioni Agenti	Gestione Lavoratori	Copia Parco lavoratori	Funzioni Esposizioni	Abilita Medico Competente
Datore di Lavoro	X	X	X	X	X	X
Delegato del datore di lavoro	X	X	X	X	X	
Medico Competente	X	X	X		X	
Intermediario	X	X	X	X	X	
Altro Delegato	X	X	X	X	X	

(Inail. Manuale utente registri di esposizione. Url: https://www.inail.it/sol-static-sirdeweb/manuale/Manuale_Utente_Registri_di_esposizione.pdf)

I medici competenti, previa abilitazione, possono accedere al registro degli esposti. L'abilitazione viene rilasciata dai loro delegati tramite la funzione 'abilita medico competente' disponibile direttamente all'interno del registro, dopo aver selezionato l'unità produttiva su cui operare. Difatti, ad ogni ditta può essere associata uno o più unità operative, corrispondenti, per lo più, agli stabilimenti della ditta presenti sul territorio nazionale. Ma tali unità operative, possono rappresentare anche, ad esempio, dei dipartimenti, e/o reparti, in cui è suddivisa una ditta, specialmente se localizzati in diversi contesti territoriali (comuni) e/o gestiti da differenti datori di lavoro.

Una volta abilitato, il medico competente potrà accedere al registro (limitatamente alle unità produttive sulle quali è stata rilasciata l'abilitazione) ed operare in

inserimento\modifica\cancellazione ma non in trasmissione, operazione in capo al datore di lavoro e/o suoi delegati. È opportuno tenere presente che il medico competente, per poter essere abilitato, dovrà avere lo specifico profilo 'Medico Competente' associato alla propria utenza di accesso al portale Inail. Dovrà quindi già essersi 'associato' come tale dalla sezione dedicata ai medici competenti del portale Inail tramite la funzione accesso ai servizi online/ricieste di abilitazione.

Gli operatori Asl sono le figure abilitate alla consultazione, per scopi di ispezione e vigilanza, delle 'trasmissioni telematiche' effettuate dalle aziende tramite il registro. La consultazione avviene limitatamente alle unità produttive di competenza, ovvero quelle per le quali la 'Asl' definita nel registro sia pari a quella cui l'operatore risulta associato. Gli operatori Asl sono abilitati da un 'Referente Asl' che fa capo all'intera struttura (Asl) e che, a propria volta, fa riferimento ad un 'Referente Asl regionale', che ha in carico l'abilitazione dei referenti per tutte le strutture della regione di competenza.

Le informazioni inerenti al registro tramite l'applicazione SIRDEWEB possono essere modificate e/o integrate utilizzando le funzioni di inserimento\modifica\cancellazione a disposizione dell'utente, mentre le principali informazioni relative all'impresa e/o all'unità produttiva (che il registro estrae dagli archivi Inail e mostra in sola lettura all'utente) possono essere modificate utilizzando i servizi online dedicati, ovvero 'Denunce' per i dati impresa e 'Dichiarazione unità produttive' per il dettaglio unità produttiva.

Nella prima fase di inserimento dei dati è necessario completare i dati relativi all'unità produttiva, inserendo la Asl di riferimento, a cui verranno resi disponibili i dati trasmessi, e la forza lavoro relativa all'unità produttiva. Vengono segnalati errori se, ad esempio, c'è discrepanza tra il numero totale degli addetti e quello degli esposti. Ricordiamo che gli esposti possono rappresentare la totalità della forza lavoro, oppure una quota parte di essa ma mai una quota superiore; inoltre, la somma 'Totale uomini' più 'Totale donne' deve corrispondere alla somma 'Totale numero addetti attività produttive' più 'Totale numero addetti attività amministrative e/o assimilabili'.

Passo successivo è l'inserimento vero e proprio del registro, con i dati relativi alla tipologia di registro (cancerogeno), all'attività economica dell'unità produttiva e la voce di tariffa Inail. La 'Data istituzione' del registro è la data alla quale il registro degli esposti è stato istituito in azienda a seguito delle risultanze della valutazione del rischio che hanno evidenziato dei rischi 'cancerogeni' per la salute dei lavoratori. Tale data deve essere quindi valorizzata una sola volta e, in genere, coincide con l'inizio delle attività dell'azienda.

Una volta terminato l'inserimento del registro si possono inserire i 'preparati' (sezione preparati), se presenti, e tutte le sostanze indicate nella scheda di sicurezza del preparato stesso, o direttamente le singole sostanze utilizzate/prodotte (sezione agenti), in assenza di preparati. Le sostanze da inserire in questa sezione, e per le quali è obbligatorio istituire il registro, sono tutte quelle

classificate come Categorie cancerogene 1 o 2 (d.lgs. 52/1997 e s.m.i.) corrispondenti, nella nuova classificazione del reg. (CE) n. 1272/2008 e s.m.i., alle Categorie cancerogene 1A e 1B. In questa sezione, la 'data inizio' è la data alla quale è iniziato l'utilizzo (o la produzione) dell'agente e/o del preparato all'interno delle lavorazioni dell'unità produttiva che comportano esposizione per i lavoratori. Nella sezione 'quantità' il valore da inserire è relativo al quantitativo su base annua prodotto o utilizzato nell'ambito di tutte le lavorazioni dell'unità produttiva. Inserendo o modificando un agente, è possibile 'associare' allo stesso uno o più preparati (già precedentemente inseriti nella sezione 'preparati'). Se un agente o un preparato non sono più in uso possono essere 'chiusi' (ma mai cancellati a meno di meri errori di imputazione) apponendo la relativa 'data fine'. Chiudendo un agente, si chiudono 'in cascata' anche tutte le esposizioni alle quali fa riferimento. Chiudendo, invece, un preparato, verranno chiuse 'in cascata' tutte le esposizioni agli agenti ai quali è associato, oltre che gli stessi agenti a cui è associato.

La fase successiva all'inserimento degli agenti cancerogeni causa di esposizione, comprende l'inserimento delle anagrafiche dei lavoratori coinvolti nell'esposizione, e, quindi, da iscrivere nel registro. In questa sezione andrà compilata la data di assunzione del lavoratore.

Concluse le fasi di inserimento dei dati preliminari (agenti e lavoratori), il registro viene completato integrandolo con le informazioni associate alle effettive situazioni lavorative causa di esposizione. Quando si inserisce un'esposizione, è richiesto l'inserimento di una sostanza (agente), da scegliere tra quelle già presenti nella sezione 'agenti' del registro. Qualora la sostanza scelta sia parte di una miscela o di un preparato, come evidenziato nella sezione precedente, il 'tipo agente' da indicare in questa sezione (esposizioni) è 'preparato', mentre se la sostanza non è parte di un preparato, il tipo agente da selezionare è 'agente'.

Per quanto concerne la sezione esposizioni, la 'data inizio esposizione' è la data alla quale il lavoratore ha iniziato ad essere esposto, in genere coincide con la 'data assunzione' del lavoratore, qualora lo stesso abbia, contestualmente all'assunzione, iniziato subito le attività lavorative che comportano esposizione. Nel caso in cui l'unità produttiva dovesse, a qualsiasi titolo, avere lavoratori ancora in servizio ma non 'più esposti', è consigliabile non procedere alla chiusura del registro, in quanto comporterebbe la contestuale chiusura 'in cascata' di tutte le posizioni presenti (agenti, preparati, lavoratori, esposizioni), impedendo qualsiasi ulteriore variazione. È preferibile, invece, chiudere solo le esposizioni (apponendo la 'data fine esposizione' del caso, ovvero l'ultimo giorno utile di lavoro come ancora 'esposti') lasciando aperte (non 'cessate') le relative posizioni anagrafiche (essendo i lavoratori ancora in servizio). Eventuali 'cessazioni' delle posizioni anagrafiche verranno effettuate solo in caso di effettivo termine dell'attività lavorativa (ad esempio, per licenziamento e/o termine del contratto e/o pensionamento), apponendo la 'data cessazione' (in genere l'ultimo giorno di servizio) all'interno

della posizione anagrafica nella sezione 'lavoratori'. La cessazione dell'anagrafica comporta la contestuale chiusura 'in cascata' di tutte le esposizioni afferenti. Nel caso in cui un lavoratore precedentemente inserito nel registro, e 'cessato', dovesse essere 'riassunto', non si deve 'riattivare' attraverso l'utilizzo del corrispondente pulsante ma aprire (inserire) una nuova posizione anagrafica attraverso l'utilizzo del pulsante 'riassunzione' che prevede la compilazione della sola 'data di riassunzione'. In questo modo, la posizione cessata sarà mantenuta come tale, e verrà contestualmente attivata una nuova posizione per il medesimo lavoratore, sulla quale inserire le nuove esposizioni\misurazioni.

Se un lavoratore usufruisce di un congedo lungo con una sospensione dell'esposizione senza una data certa sulla sua ripresa, questi deve essere considerato ancora formalmente 'in forza' presso l'azienda come 'non esposto' per tutto il periodo di sospensione dal lavoro (es. dalla gravidanza, ecc.). Verrà, quindi, lasciata 'attiva' la posizione anagrafica (non cessata) nella sezione 'lavoratori', e chiusa la sola esposizione con 'data fine esposizione' pari all'ultimo giorno di lavoro prima dell'inizio del congedo.

Alla ripresa dell'attività lavorativa, se tornerà nuovamente ad essere esposto con la medesima attività precedentemente interrotta, si potrà inserire una nuova esposizione, che avrà le medesime caratteristiche di quella precedente (chiusa) ma con una 'data inizio esposizione' pari al primo giorno di lavoro dopo il rientro dal congedo. Operando in questo modo, il registro online avrà sia la 'riga' corrispondente all'esposizione precedente al congedo (chiusa), sia la 'riga' corrispondente all'esposizione ripresa al rientro dal congedo (attiva). La differenza tra 'riattivazione' e 'riassunzione' di un lavoratore 'cessato' (ovvero con data cessazione valorizzata) è netta e molto importante da tener presente.

Nel primo caso non si fa altro che riportare la stessa posizione anagrafica da 'cessata' ad 'attiva', riattivando contestualmente anche le esposizioni chiuse a fronte della cessazione in modo da rendere anagrafica ed esposizioni nuovamente 'modificabili', da utilizzare, principalmente, nel caso in cui si osservino errori da correggere. Utilizzando la 'riattivazione' allo scopo di operare (erroneamente) una 'riassunzione' (per la quale esiste una funzione apposita, come descritto precedentemente), la posizione anagrafica e le esposizioni tornerebbero allo stato che avevano prima della 'cessazione' (ad esempio causata dallo stop temporaneo illustrato nell'esempio precedente del congedo lungo) ed il lavoratore risulterebbe come se non avesse mai interrotto le proprie attività.

In caso di 'riassunzione' invece, come detto precedentemente, si lascerebbe chiusa la posizione anagrafica precedente (e relative esposizioni), e si creerebbe una nuova posizione anagrafica per lo stesso lavoratore, con una nuova data assunzione, rendendo quindi il registro più attinente alla situazione reale, ovvero posizione anagrafica e esposizioni che si sono interrotte ad una certa data, ed una 'riassunzione' (in questo caso, la data assunzione sarebbe la data di rientro) sulla

quale sarà possibile creare le nuove esposizioni 'post-riassunzione' (se il lavoratore, ad esempio, torna ad essere 'esposto').

In definitiva, la funzione di 'riattivazione' è stata inserita al solo scopo di 'correggere errori', dando la possibilità agli utenti di riattivare un'entità del registro (es. un'esposizione) che normalmente non sarebbe più modificabile poiché chiusa oppure cessata. Nel caso di modifiche significative relative all'esposizione (professione, mansione, attività) del lavoratore, è necessario chiudere l'esposizione già presente apponendo la 'data fine esposizione', e inserire una nuova esposizione con 'data inizio esposizione' corrispondente al momento della variazione che, presumibilmente sarà prossima alla data fine della precedente situazione espositiva ma mai anteriore. Unica eccezione è il campo tempo che, essendo una media ponderata nel corso dell'anno lavorativo, può essere modificata senza dover inserire una nuova esposizione. Questo ragionamento è valido solo nel caso in cui tale tempo di esposizione non varia di molto. Se, invece, ad esempio, il lavoratore passa da tempo pieno a part time di mezza giornata, è necessario chiudere l'esposizione e inserirne una nuova con il nuovo valore 'tempo', che presumibilmente sarà la metà del valore precedente.

Ultimo step è quello dell'inserimento dei dati relativi alle misurazioni dei livelli di esposizione riscontrati negli ambienti di lavoro. La 'data misurazione' nella sezione 'misurazioni' è la data alla quale sono stati effettuati i campionamenti (personali oppure ambientali) per quantificare il livello di esposizione dei singoli lavoratori. Essendo i campionamenti effettuati generalmente su base periodica la misurazione può essere stata effettuata prima dell'inizio dell'esposizione, in tal caso è possibile far coincidere la 'data misurazione' con la 'data inizio esposizione'. Se la misurazione (campionamento) non è tecnicamente possibile, il valore della misurazione può essere sostituito dal quantitativo di agente che il lavoratore manipola nel corso delle attività che lo espongono. Quando l'azienda completa la nuova campagna di aggiornamento delle misurazioni, è necessario inserire una nuova misurazione collegata all'esposizione precedentemente inserita.

Completata la fase di inserimento dei dati del registro, è necessario compiere un ultimo step per concludere l'iter di registrazione, ovvero la trasmissione delle informazioni inserite per renderle fruibili sia all'Istituto che alla Asl di competenza. Tale attività è attivabile attraverso l'utilizzo dell'apposita funzione di trasmissione. Al termine della trasmissione sarà disponibile la modulistica C 626 (cancerogeni) predisposta, compilata in ogni sua parte. Ricordiamo che la trasmissione riguarderà inizialmente ('primo invio') tutti i dati inseriti, e, successivamente, solo quelli modificati rispetto all'ultima trasmissione effettuata. Segnaliamo inoltre che, all'interno della sezione 'registro' dell'applicativo SIRDEWEB, è presente una funzione di stampa, accessibile entrando nella scheda di dettaglio del registro stesso, tramite la quale è possibile avere una copia completa, in formato .pdf, di tutto il registro (pulsante 'STAMPA REGISTRO'). Ricordiamo che questa funzione non sostituisce in alcun modo la 'trasmissione telematica', anche se la tipologia di

modulistica prodotta è la medesima. La 'trasmissione telematica' è un atto formale che, oltre a consolidare le informazioni, le rende contestualmente consultabili anche dagli operatori Asl (abilitati ai servizi online Inail) e al settore Inail deputato a tale servizio. La 'STAMPA REGISTRO' è invece una semplice funzione di utilità per l'utente, utilizzabile anche prima della trasmissione stessa.

L'introduzione delle sostanze reprotossiche nel sistema, in definitiva, comporterà un naturale adeguamento dell'applicativo SIRDEWB alla nuova tipologia di dati inclusi, mediante l'integrazione delle nuove sostanze nella classificazione generale del sistema, e la uniformazione delle funzioni di inserimento/modifica/cancellazione dei dati, compresa l'integrazione della tipologia di misurazioni (es. monitoraggio biologico) delle nuove sostanze.

APPROFONDIMENTI DI RICERCA

Vengono illustrate le informazioni generali e gli studi effettuati sulle attività connesse alla registrazione delle esposizioni professionali e alla valutazione dei livelli medi di esposizione per i più comuni agenti cancerogeni occupazionali che presentano anche proprietà tossiche per la riproduzione.

Vengono riportate nelle Tabelle da 4.1 a 4.7 gli esiti dei dati presenti attualmente in SIREP rispetto ai cancerogeni anche reprotossici.

Nella lettura dei dati bisogna tenere conto della natura primaria del sistema, che tratta elementi di fondamentale importanza sia per le politiche aziendali che per la gestione del servizio pubblico. Inoltre, il prodotto applicativo utilizzato è un software web dedicato, in continua evoluzione, con dati sottoposti ad analisi automatizzate e verifiche manuali. L'interpretazione finale dei risultati necessita, quasi sempre, dell'intervento di personale specializzato nella rappresentazione dei fenomeni legati al mondo dell'igiene industriale e della medicina del lavoro.

Le informazioni contenute nella banca dati SIREP, utilizzate in questa monografia, riguardano il settore economico dell'azienda, la dimensione dell'azienda in termini di forza lavoro, la localizzazione territoriale dell'azienda, il numero di lavoratori esposti e delle esposizioni. Inoltre, sono state utilizzate le misurazioni della concentrazione aerodispersa degli agenti cancerogeni/reprotossici presenti negli ambienti di lavoro per descrivere il livello di esposizione dei lavoratori. Per eseguire le statistiche, sono state estrapolate dalla banca dati le informazioni sulle imprese, sui lavoratori e sulle esposizioni registrate in riferimento al periodo di esposizione dal 1994 a tutto il 2022. Queste informazioni sono state, quindi, catalogate ed elaborate in funzione della distribuzione per settore di attività economica e territoriale delle aziende, intese come unità produttive, a livello regionale. Le informazioni sugli esposti, sulle esposizioni e sulle misurazioni dei livelli di esposizione sono state elaborate in funzione del genere dei lavoratori e delle loro attività professionali. Per quanto riguarda il riferimento alle classificazioni, sono

state prese in considerazione la versione del 2007 Istat per codificare le attività economiche delle aziende, e la versione del 2011 Istat per catalogare le professioni dei lavoratori. La dimensione aziendale è stata classificata seguendo le indicazioni Istat, in termini di numero di lavoratori presenti in ciascuna unità produttiva. Le varie classificazioni sono state, poi, ulteriormente raggruppate per rappresentare i risultati in forma sintetica, in modo più chiaro e leggibile. In particolare, sono stati utilizzati, per le analisi statistiche della sezione generale, i primi due livelli della classificazione attività economiche e delle professioni.

È opportuno ricordare che uno stesso lavoratore può aver lavorato in più di una unità produttiva in diversi periodi di tempo, e può essere stato esposto a più di un cancerogeno, anche in modo simultaneo e per differenti attività lavorative (mansioni). Per limitare il numero di righe di alcune tabelle e per fornire statistiche di sintesi più affidabili, la selezione dei risultati è presentata per un minimo di quattro unità produttive per tabella. Per quanto riguarda gli agenti cancerogeni/reprotossici e/o le classi di agenti, sono stati presi in considerazione soltanto quelli più comunemente notificati. La definizione delle classi di agenti cancerogeni/reprotossici è riportata nella sezione documentale.

Viene presentata la distribuzione territoriale, temporale, per rischio (agente/classe di agenti), per tipologia di azienda e di attività lavorativa delle notifiche pervenute, in riferimento esclusivamente agli agenti cancerogeni/reprotossici classificati dall'Ue anche come reprotossici in Categoria 1A o 1B.

In particolare, nell'analisi statistica SIREP è stata focalizzata l'attenzione sui seguenti agenti cancerogeni/reprotossici:

- composti del cromo esavalente: risultano particolarmente concentrati nell'industria dei prodotti chimici (codice Ateco 2007: 20) e dei prodotti farmaceutici (codice Ateco 2007: 21) che comprendono il 33% dei lavoratori esposti, segue la fabbricazione di prodotti in metallo (codice Ateco 2007: 25) con il 10%. Tra le professioni maggiormente interessate, c'è quella dei chimici e delle professioni assimilate (20% lavoratori esposti a composti reprotossici di cromo esavalente);
- composti del nichel: il settore economico di gran lunga maggiormente coinvolto nelle esposizioni risulta quello della fabbricazione di prodotti in metallo (codice Ateco 2007: 25) con il 54% esposti, principalmente per i lavoratori impiegati come finitori e placcatori di metalli (47%);
- composti del cobalto: il settore economico maggiormente notificato al sistema di sorveglianza SIREP risulta essere quello della fabbricazione di prodotti in metallo (codice Ateco 2007: 25) che contiene il 54% delle esposizioni segnalate. Le attività lavorative maggiormente coinvolte risultano la finitura e placcatura dei metalli (27% dei lavoratori esposti a composti del cobalto reprotossici), e gli operatori di macchinari per la fabbricazione di prodotti derivati dalla chimica (9%);

- composti del cadmio: nella banca dati SIREP sono registrate esposizioni riferite ai composti: cloruro di cadmio, presente principalmente nella fabbricazione di impiego generale, e solfato di cadmio, segnalato per lo più nell'attività di trattamento e smaltimento dei rifiuti pericolosi. Il numero di misurazioni registrate per questi due composti, per il periodo 1996 - 2022, è di circa 200 (75% uomini). La media geometrica della concentrazione ambientale per il cloruro di cadmio corrisponde a $0,38 \mu\text{g}/\text{m}^3$ con deviazione geometrica standard pari a 8,1, mentre per il solfato di cadmio la media geometrica risulta essere pari a $0,33 \mu\text{g}/\text{m}^3$ con deviazione standard geometrica di 5,5. Tra le professioni maggiormente segnalate ci sono quella dei tecnici chimici (40%) e finitori e placcatori di metalli (22%) per il solfato di cadmio e dei saldatori (95%) per il cloruro di cadmio;
- alcuni composti del piombo inorganico: l'attività economica maggiormente coinvolta nell'esposizione al piombo e suoi composti è quella di fabbricazione di pitture, vernici e smalti (codice Ateco 2007: 20.3), mentre come attività lavorativa, quella maggiormente interessata risulta essere quella dei saldatori elettrici (principalmente nel settore della fabbricazione di componenti elettronici). In totale risultano circa 550 misurazioni nel periodo 1996 - 2022, principalmente per esposizioni al piombo elementare (70%) e al pigmento giallo 34 (29%). Complessivamente la media geometrica della concentrazione ambientale risulta essere pari a $3,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ con deviazione standard geometrica di 6,4;
- alcuni eteri, glicoli ed epossidi (es. glicidolo, 2-metossietanolo, ecc.): il settore economico principale per le segnalazioni sulle esposizioni lavorative ai composti di questa classe è quello della fabbricazione di macchinari per impieghi speciali (codice Ateco 2007: 28.9) con il 41% delle esposizioni registrate in SIREP, in corrispondenza della professione dei meccanici e montatori di macchinari industriali;
- alcune ammidi: tra le ammidi segnalate in questa sezione, il settore economico di gran lunga maggiormente coinvolto nelle esposizioni risulta quello della fabbricazione di macchinari per impieghi speciali (codice Ateco 2007: 28.9) con il 36% delle esposizioni segnalate, principalmente per i lavoratori impiegati come fonditori, saldatori e montatori di carpenteria metallica;
- alcuni prodotti fitosanitari: sono registrate 216 diverse situazioni di esposizione a questi agenti. Il principale agente per numero di notifiche è il carbendazim (60%). La natura delle esposizioni è correlata essenzialmente alla preparazione di detti agenti nell'industria chimica. Non sono contemplate situazioni espositive caratteristiche del loro utilizzo nel settore agricolo.

Tra le altre classi di agenti ritroviamo anche gli idrocarburi policiclici aromatici (in particolare il benzo[a]pirene), alcuni chetoni (es. metilpirrolidone), alcuni composti organo-alogenati (es. 1,2,3-tricloropropano), oltre al catrame di carbon fossile, il

cui principale settore economico con esposizione a questa classe di agenti è la fabbricazione di prodotti chimici di base (codice Ateco 2007: 20.0); la professione maggiormente associata è quella dei conduttori di impianti per la raffinazione dei prodotti petroliferi.

Inoltre, sono state selezionate esclusivamente le classi di agenti, le attività economiche e le professioni in corrispondenza delle quali risultava un numero di unità produttive maggiore di tre.

Tabella 4.1 Distribuzione delle esposizioni lavorative per agenti cancerogeni/reprotoxici				
Classe di agenti	N. Unità produttive	N. Lavoratori (M/F)	N. Esposizioni (M/F)	N. Misurazioni (M/F)
Composti del cromo VI	528	3.744 (2,1)	4.783 (2,2)	2.161 (3,4)
Composti del nichel	420	4.302 (6,1)	7.674 (6,0)	8.240 (5,5)
Cobalto e composti del cobalto	367	3.679 (5,1)	4.688 (4,9)	3.921 (7,7)
Idrocarburi policiclici aromatici	290	6.890 (6,4)	9.330 (5,9)	11.010 (6,5)
Altri composti	118	2.741 (8,2)	3.404 (7,8)	4.634 (5,7)
Piombo e suoi composti	97	803 (6,6)	1.100 (6,7)	775 (6,7)
Cadmio e composti del cadmio	48	279 (2,9)	300 (3,1)	193 (16,5)
Catrame di carbon fossile e prodotti derivati	48	1.804 (27,2)	4.078 (20,8)	5.566 (26,6)
Ammidi	46	343 (2,1)	393 (1,8)	19 (-)
Biocidi/fitosanitari	29	207 (0,9)	315 (0,9)	39 (0,6)
Eteri, glicoli, epossidi	23	271 (4,3)	308 (3,8)	67 (32,5)
Composti organoalogenati	22	256 (6,5)	421 (9,5)	317 (34,2)
Altri composti metallici o di metalloidi	10	148 (36,0)	230 (56,5)	17 (-)
Aldeidi e chetoni	7	49 (1,5)	50 (1,5)	38 (1,1)
Composti organostannici	5	83 (26,7)	88 (16,6)	21 (-)

Tabella 4.2 Distribuzione delle esposizioni lavorative per regione				
Regione	N. Unità produttive	N. Lavoratori (M/F)	N. Esposizioni (M/F)	N. Misurazioni (M/F)
Piemonte	144	3.566 (4,4)	3.229 (4,5)	3.785 (7,0)
Valle d'Aosta	-	-	-	-
Lombardia	421	11.637 (6,0)	8.853 (5,1)	7.427 (8,0)
Trentino-Alto Adige	28	1.155 (6,7)	412 (7,6)	319 (52,2)
Veneto	213	6.263 (10,3)	7.995 (10,6)	9.105 (13,3)
Friuli-Venezia Giulia	27	704 (13,8)	629 (15,1)	766 (29,6)
Liguria	23	380 (2,6)	257 (2,3)	191 (5,0)
Emilia-Romagna	231	7.381 (3,6)	4.347 (3,3)	4.598 (3,5)
Toscana	156	2.515 (4,1)	2.132 (3,9)	1.227 (9,2)
Umbria	30	781 (7,4)	639 (9,8)	868 (65,8)
Marche	38	787 (3,6)	728 (2,9)	1.085 (1,7)
Lazio	84	4.236 (1,7)	2.482 (1,7)	1.884 (1,7)
Abruzzo	25	470 (3,7)	647 (4,9)	477 (11,9)
Molise	1	12 (11)	14 (13)	- (-)
Campania	35	746 (3,2)	629 (2,6)	700 (3,2)
Puglia	49	2.052 (5,9)	2.892 (11,8)	3.745 (13,5)
Basilicata	4	43 (0,6)	36 (0,4)	7 (1,3)
Calabria	10	155 (8,5)	50 (9,0)	13 (-)
Sicilia	36	2.168 (18,9)	1.486 (24,2)	878 (38,9)
Sardegna	13	1.762 (5,3)	217 (8,0)	102 (13,6)

Tabella 4.3 Distribuzione dei registri notificati all'Istituto per regione e periodo di istituzione del registro

Regione	1994 - 1997	1998 - 2001	2002 - 2005	2006 - 2009	2010 - 2013	2014 - 2017	2018 - 2021
Piemonte	-	7	22	90	45	27	49
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-	-	-
Lombardia	5	12	67	218	118	120	120
Trentino-Alto Adige	-	-	3	10	6	5	8
Veneto	15	5	17	116	129	71	81
Friuli-Venezia Giulia	-	2	3	7	6	10	6
Liguria	-	1	4	13	6	3	-
Emilia-Romagna	7	8	28	86	95	60	89
Toscana	1	2	13	69	53	48	53
Umbria	-	2	15	9	11	3	6
Marche	-	-	4	17	13	7	20
Lazio	5	21	30	49	16	37	16
Abruzzo	-	-	7	9	8	10	19
Molise	-	-	-	2	-	-	-
Campania	-	-	6	11	11	9	9
Puglia	-	2	7	20	12	11	31
Basilicata	-	-	5	-	2	2	2
Calabria	-	-	-	8	-	3	3
Sicilia	6	2	5	28	3	8	13
Sardegna	2	-	1	8	1	-	8

Tabella 4.4		Distribuzione delle esposizioni lavorative per dimensione aziendale		
Dimensione aziendale (in n. di lavoratori)	N. Unità produttive	N. Lavoratori (M/F)	N. Esposizioni (M/F)	N. Misurazioni (M/F)
1	11	10 (4,0)	10 (4,0)	10 (9,0)
2	29	47 (4,9)	55 (5,1)	42 (2,8)
3 - 5	92	220 (6,9)	297 (5,9)	184 (12,1)
6 - 9	135	491 (6,4)	1.027 (8,7)	871 (16,4)
10 - 15	175	851 (6,3)	1.266 (6,4)	1.002 (10,7)
16 - 19	72	435 (5,4)	642 (6,0)	474 (8,3)
20 - 49	349	2.724 (4,8)	4.525 (4,4)	3.821 (4,8)
50 - 99	203	2.389 (3,9)	3.612 (3,6)	3.668 (3,6)
100 - 199	140	1.744 (2,9)	2.608 (2,9)	2.385 (3,8)
200 - 249	31	741 (3,8)	1.075 (3,7)	1.198 (1,9)
250 - 499	89	1.631 (7,5)	3.937 (8,6)	4.774 (26,8)
500 - 999	44	2.211 (7,1)	3.641 (5,9)	4.112 (12,6)
> 1.000	27	369 (2,8)	654 (3,6)	317 (5,6)

Tabella 4.5 Distribuzione dei registri notificati all'Istituto per anno istituzione del registro e zona geografica

Anno istituzione	Nord Ovest	Nord Est	Centro	Sud & Isole	Totale
1994	2	3	-	3	8
1995	-	2	-	-	2
1996	2	2	2	1	7
1997	-	3	2	-	5
1998	3	2	1	-	6
1999	2	1	5	-	8
2000	4	3	3	1	11
2001	3	4	-	2	9
2002	11	5	6	3	25
2003	5	3	2	1	11
2004	22	17	15	11	65
2005	14	13	5	3	35
2006	28	4	7	8	47
2007	15	6	4	5	30
2008	121	86	73	30	310
2009	38	28	9	11	86
2010	20	19	16	5	60
2011	32	19	11	6	68
2012	28	37	15	6	86
2013	25	29	14	8	76
2014	21	11	10	2	44
2015	19	20	15	5	59
2016	25	31	8	8	72
2017	20	32	15	13	80
2018	41	45	16	9	111
2019	28	20	16	13	77
2020	14	16	9	7	46
2021	16	16	12	4	48
2022	18	13	8	1	40

Tabella 4.6 Distribuzione delle esposizioni lavorative per divisione di attività economica secondo la classificazione Istat 2007

Codice	Divisione economica	N. Unità produttive	N. Lavoratori (M/F)	N. Esposizioni (M/F)	N. Misurazioni (M/F)
10	Industrie alimentari	33	142 (1,8)	217 (2,4)	143 (3,0)
11	Industria delle bevande	4	8 (1,0)	8 (1,0)	1 (-)
13	Industrie tessili	19	157 (11,1)	171 (10,4)	137 (11,5)
15	Fabbricazione di articoli in pelle e simili	9	30 (4,0)	60 (2,5)	32 (15,0)
16	Industria del legno e dei prodotti in legno e sughero (esclusi i mobili); fabbricazione di articoli in paglia e materiali da intreccio	5	32 (9,7)	40 (9,0)	24 (-)
18	Stampa e riproduzione di supporti registrati	12	73 (11,2)	122 (16,4)	159 (21,7)
19	Fabbricazione di coke e prodotti derivanti dalla raffinazione del petrolio	10	1.167 (47,6)	1.662 (45,2)	1.698 (52,1)
20	Fabbricazione di prodotti chimici	147	2.725 (10,8)	6.466 (11,5)	9.334 (21,1)
21	Fabbricazione di prodotti farmaceutici di base e di preparati farmaceutici	89	1.095 (1,2)	1.947 (1,1)	541 (1,2)
22	Fabbricazione di articoli in gomma e materie plastiche	31	413 (6,8)	562 (5,9)	577 (6,3)
23	Fabbricazione di altri prodotti della lavorazione di minerali non metalliferi	45	517 (85,2)	591 (72,9)	616 (60,6)
24	Metallurgia	29	558 (41,9)	768 (53,9)	1.342 (88,5)
25	Fabbricazione di prodotti in metallo (esclusi macchinari e attrezzature)	360	3.912 (7,3)	7.627 (6,5)	8.016 (5,0)
26	Fabbricazione di computer e prodotti di elettronica e ottica;	37	344 (2,5)	450 (3,0)	534 (3,0)

	apparecchi elettromedicali, apparecchi di misurazione e di orologi							
27	Fabbricazione di apparecchiature elettriche ed apparecchiature per uso domestico non elettriche	15	141 (27,2)	184 (19,4)	218 (30,1)			
28	Fabbricazione di macchinari ed apparecchiature nca	62	1.124 (10,7)	1.597 (9,5)	1.119 (10,2)			
29	Fabbricazione di autoveicoli, rimorchi e semirimorchi	9	112 (21,4)	209 (25,1)	53 (25,5)			
30	Fabbricazione di altri mezzi di trasporto	29	583 (23,3)	1.291 (26,5)	1.406 (24,6)			
31	Fabbricazione di mobili	6	64 (8,1)	87 (7,7)	47 (-)			
32	Altre industrie manifatturiere	53	488 (4,4)	880 (4,4)	973 (3,9)			
33	Riparazione, manutenzione ed installazione di macchine ed apparecchiature	12	85 (27,3)	111 (36,0)	70 (-)			
35	Fornitura di energia elettrica, gas, vapore e aria condizionata	6	17 (4,7)	32 (3,6)	9 (8,0)			
36	Raccolta, trattamento e fornitura di acqua	21	143 (1,2)	187 (1,0)	26 (0,5)			
37	Gestione delle reti fognarie	15	92 (2,7)	108 (2,3)	45 (6,5)			
38	Attività di raccolta, trattamento e smaltimento dei rifiuti; recupero dei materiali	41	398 (4,7)	677 (4,1)	648 (7,4)			
39	Attività di risanamento e altri servizi di gestione dei rifiuti	30	2.126 (33,9)	3.480 (31,2)	2.740 (62,7)			
41	Costruzione di edifici	26	340 (112,3)	463 (153,3)	203 (-)			
42	Ingegneria civile	43	838 (837,0)	964 (963,0)	958 (957,0)			
43	Lavori di costruzione specializzati	17	191 (20,2)	261 (12,7)	60 (29,0)			
45	Commercio all'ingrosso e al dettaglio e riparazione di autoveicoli e motocicli	10	31 (30,0)	53 (12,3)	28 (6,0)			
46	Commercio all'ingrosso (escluso quello di autoveicoli e di motocicli)	30	445 (4,9)	826 (5,3)	1.601 (2,6)			

47	Commercio al dettaglio (escluso quello di autoveicoli e di motocicli)	33	126 (11,6)	150 (11,5)	29 (-)
49	Trasporto terrestre e trasporto mediante condotte	5	65 (-)	70 (-)	60 (-)
52	Magazzinaggio e attività di supporto ai trasporti	11	194 (31,3)	322 (45,0)	260 (85,7)
71	Attività degli studi di architettura e d'ingegneria; Collaudi ed analisi tecniche	53	414 (1,0)	751 (1,1)	131 (1,5)
72	Ricerca scientifica e sviluppo	51	419 (1,0)	832 (1,3)	87 (1,0)
74	Altre attività professionali, scientifiche e tecniche	11	115 (0,7)	186 (0,9)	66 (0,7)
75	Servizi Veterinari	4	38 (0,2)	39 (0,2)	(-)
81	Attività di servizi per edifici e paesaggio	15	89 (13,8)	96 (15,0)	45 (14,0)
82	Attività di supporto per le funzioni d'ufficio e altri servizi di supporto alle imprese	8	54 (1,7)	66 (1,9)	21 (20,0)
84	Amministrazione pubblica e difesa; assicurazione sociale obbligatoria	17	69 (1,7)	96 (1,5)	22 (6,3)
85	Istruzione	24	193 (0,9)	275 (0,9)	(-)
86	Assistenza sanitaria	30	197 (0,4)	218 (0,4)	19 (0,7)
92	Attività riguardanti le lotterie, le scommesse, le case da gioco	22	1.439 (1,0)	2.127 (1,0)	2.479 (1,0)
96	Altre attività di servizi per la persona	6	19 (8,5)	20 (9,0)	18 (8,0)

Tabella 4.7 Distribuzione delle esposizioni lavorative per professioni aggregate al 2° livello della classificazione Istat 2011

Codice	Professione	N. Unità produttive	N. Lavoratori (M/F)	N. Esposizioni (M/F)	N. Misurazioni (M/F)
12	Imprenditori, amministratori e direttori di grandi aziende	22	54 (26,0)	73 (35,5)	67 (32,5)
13	Imprenditori e responsabili di piccole aziende	8	15 (6,5)	20 (9,0)	28 (6,0)
21	Specialisti in scienze matematiche, informatiche, chimiche, fisiche e naturali	172	1.190 (1,2)	1.976 (1,1)	926 (1,8)
22	Ingegneri, architetti e professioni assimilate	26	261 (8,3)	658 (6,6)	874 (9,3)
23	Specialisti nelle scienze della vita	28	147 (0,8)	340 (1,0)	33 (2,0)
24	Specialisti della salute	5	9 (2,0)	12 (3,0)	4 (-)
25	Specialisti in scienze umane, sociali, artistiche e gestionali	14	307 (75,8)	342 (56,0)	402 (133,0)
26	Specialisti della formazione e della ricerca	64	410 (1,3)	622 (1,6)	161 (3,4)
31	Professioni tecniche in campo scientifico, ingegneristico e della produzione	442	3.523 (3,1)	5.840 (3,2)	4.918 (6,5)
32	Professioni tecniche nelle scienze della salute e della vita	87	393 (0,7)	682 (0,9)	128 (1,3)
33	Professioni tecniche nell'organizzazione, amministrazione e nelle attività finanziarie e commerciali	45	340 (12,1)	631 (15,6)	581 (24,3)
41	Impiegati addetti alle funzioni di segreteria e alle macchine da ufficio	26	54 (2,9)	72 (2,4)	92 (3,4)
42	Impiegati addetti ai movimenti di denaro e all'assistenza clienti	4	19 (0,4)	20 (0,3)	28 (0,5)
43	Impiegati addetti alla gestione amministrativa, contabile e finanziaria	57	294 (7,6)	568 (11,9)	705 (5,0)
44	Impiegati addetti alla raccolta, controllo, conservazione e recapito della documentazione	13	79 (6,2)	123 (8,5)	58 (3,5)
51	Professioni qualificate nelle attività commerciali	50	243 (2,7)	280 (2,7)	273 (2,0)
52	Professioni qualificate nelle attività ricettive e della ristorazione	9	189 (1,0)	201 (1,0)	278 (0,9)
54	Professioni qualificate nei servizi culturali, di sicurezza, di pulizia e alla persona	31	1.505 (1,3)	2.116 (1,3)	2.180 (1,1)

61	Artigiani e operai specializzati dell'industria estrattiva, dell'edilizia e della manutenzione degli edifici	99	1.179 (106,2)	1.401 (126,4)	1.495 (165,1)
62	Artigiani ed operai metalmeccanici specializzati e installatori e manutentori di attrezzature elettriche ed elettroniche	203	1.982 (18,4)	2.787 (21,7)	2.317 (25,3)
63	Artigiani ed operai specializzati della meccanica di precisione, dell'artigianato artistico, della stampa ed assimilati	43	418 (10,3)	681 (7,2)	570 (6,4)
65	Artigiani e operai specializzati delle lavorazioni alimentari, del legno, del tessile, dell'abbigliamento, delle pelli, del cuoio e dell'industria dello spettacolo	8	38 (18,0)	43 (13,3)	30 (-)
71	Conduttori di impianti industriali	396	5.536 (14,1)	8.892 (15,5)	11.062 (25,5)
72	Operai semi-qualificati di macchinari fissi per la lavorazione in serie e operai addetti al montaggio	345	3.507 (9,0)	6.948 (7,5)	7.446 (5,7)
74	Conduttori di veicoli, di macchinari mobili e di sollevamento	64	414 (102,5)	555 (91,5)	343 (30,2)
81	Professioni non qualificate nel commercio e nei servizi	68	309 (3,1)	441 (3,0)	1.239 (2,3)
84	Professioni non qualificate nella manifattura, nell'estrazione di minerali e nelle costruzioni	67	635 (30,8)	1.046 (35,1)	766 (28,5)

5. I SETTORI DI ATTIVITÀ ECONOMICA COINVOLTI NEL RISCHIO DI ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE A SOSTANZE REPROTOSSICHE

L. Caporossi, S. Capanna, M. De Rosa, M. Gherardi, A. Marinaccio, A. Scarselli

Le sostanze chimiche per cui sono state identificate caratteristiche di pericolosità legate alla tossicità riproduttiva in Categoria 1 (1A - sostanze note per causare effetti avversi sulla salute riproduttiva nell'essere umano e 1B - sostanze presumibilmente tossiche per la salute riproduttiva umana, con evidenze solide sull'animale ma limitate sull'essere umano) e per cui è stata ormai definita una classificazione armonizzata europea (inseriti in Allegato VI del reg. (CE) 1272/2008) sono più di 300.

Osservando l'elenco di queste sostanze si evidenzia come si tratti di molecole molto diverse dal punto di vista strutturale, la cui potenziale esposizione coinvolge numerosi cicli produttivi (Caporossi, 2022).

Già prendendo in considerazione le sostanze indicate in Allegato III alla dir. (UE) 2022/431, troviamo agenti chimici il cui impiego è estremamente diffuso e potremmo quasi dire 'storico' all'interno del tessuto produttivo (European Agency for Safety and Health at Work, 2016). Tra queste, ad esempio, troviamo i composti del nichel, i composti inorganici del piombo, da notare come per queste sostanze ci sia una indicazione generale e non un elenco esatto, poiché tutti i composti che afferiscono a quel gruppo presentano tossicità riproduttiva per l'essere umano, in particolare tutti i composti inorganici del piombo risultano appartenenti alla Categoria 1A.

Gli agenti chimici con classificazione armonizzata legata alla reprotossicità di Categoria 1A e 1B, sono stati qui raggruppati in base alle caratteristiche chimiche nei seguenti gruppi:

- acido bórico, borati e perborati;
- nichel e i suoi composti;
- piombo e i suoi composti;
- altri composti metallici/metalloidi (cobalto, cromo, mercurio, cadmio, tellurio);
- eteri, glicoleteri ed epossidi;
- ftalati e fenoli;
- composti organostannici;
- composti organoalogenati;
- triazolo, imidazolo e derivati;
- aldeidi e chetoni;
- ammidi e acidi carbossilici;
- fitosanitari, biocidi;
- altri composti.

Storicamente alcuni prodotti (ad esempio: glicoleteri, borati e perborati, benzilbutilftalato) venivano impiegati in formulazioni cosmetiche, ma va specificato che l'impiego nel settore cosmetico è ormai vietato esplicitamente dal reg. (UE) 1223/2009, che ha inserito la quasi totalità dei composti classificati come reprotossici nell'Allegato II (Sostanze vietate nei prodotti cosmetici). Alcuni prodotti sono stati inseriti in Allegato III (Sostanze i cui usi sono consentiti ma con particolari restrizioni) dello stesso regolamento, ma col tempo diversi agenti chimici sono stati poi spostati in Allegato II.

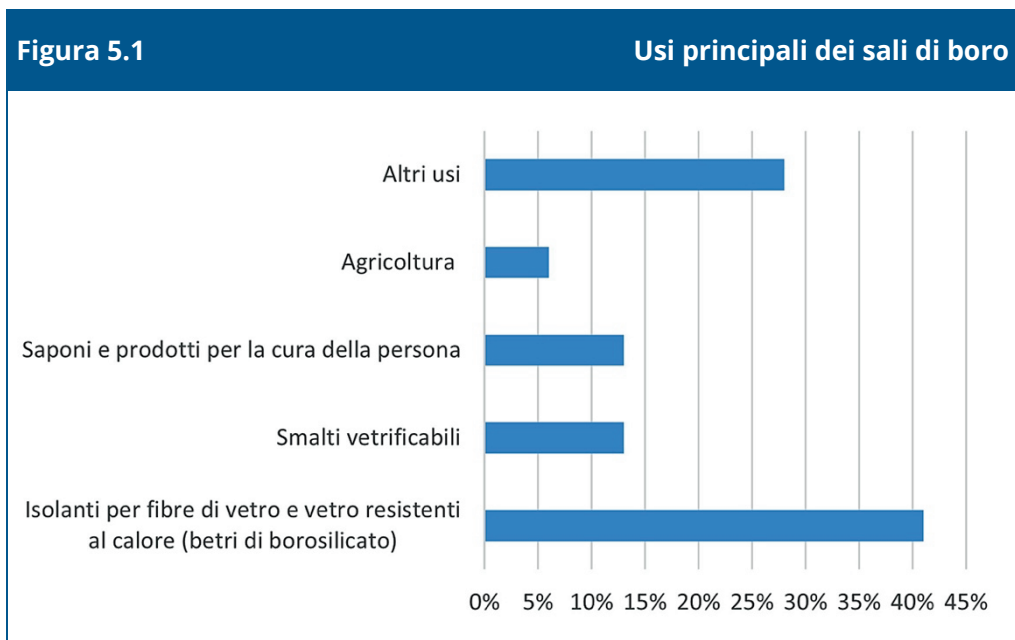
Come premessa va sottolineato che l'attenzione europea sui rischi dovuti alla presenza delle sostanze cancerogene/mutagene e reprotossiche (CMR) in articoli o prodotti commercializzati, oltre che come potenziale esposizione in ambiente di lavoro, è sempre crescente. Questo fa sì che siano, periodicamente e sempre più frequentemente, pubblicati regolamenti europei specifici che vanno ad aggiornare l'Allegato XVII del REACH con nuove restrizioni. In particolare, si può considerare il reg. (UE) 2204/2021 che, al momento della redazione del presente documento rappresenta il più recente regolamento in materia, e che inserisce specifiche restrizioni per le sostanze CMR con tempistiche di applicazione diversificate a partire dalla fine del 2022. Ci sono, inoltre, per particolari gruppi di sostanze reprotossiche, ulteriori regolamenti che vanno a dettagliare altre restrizioni, impedendone o riducendone fortemente l'utilizzo in specifici cicli produttivi.

Si propone di seguito una descrizione rappresentativa, e non esaustiva, degli ambienti di lavoro in cui è documentata la possibile esposizione a sostanze reprotossiche.

ACIDO BORICO, BORATI E PERBORATI

L'acido borico è un composto utilizzato da decenni, con diverse proprietà che lo rendono funzionale sotto molti aspetti. Storicamente viene impiegato come agente ignifugo per il legno, come conservante e come antisettico. Viene utilizzato nella produzione di vetro, ceramica, smalti, cementi, porcellana, cuoio, tappeti, detergenti, stampa, tinture. È un costituente dei bagni di nichelatura e dei condensatori elettrici ed è utilizzato per indurire l'acciaio. Nelle procedure di laboratorio, l'acido borico viene utilizzato nella preparazione di soluzioni tampone. Questa molecola possiede una blanda capacità di azione come antisettico e disinfettante ed è stato usato anche come fungicida (Ahmad, 2011; Kannan, 2015) e come polvere insetticida (Wahl, 2005).

Si riportano in Figura 5.1 i principali utilizzi del boro e dei suoi sali.



(Warren J. Geology and production of saline borate salts. In: Salty matter (pp. 1-21). Kingston Park: Saltworks Consultants Pty Ltd.; 2020)

Il prodotto a base di boro di maggior valore commerciale è il tetraborato di sodio (commercialmente chiamato borace), che nella sua forma anidra viene utilizzato direttamente nella produzione di vetro di borosilicato, nonché di refrattari e smalti che richiedono elevati standard cromatici. In particolare, il borace e l'acido borico sono utilizzati insieme nella produzione di diversi vetri boro-silicati a basso contenuto di alcali.

Il tetraborato di sodio decaidrato (Carretti, 2010) è utilizzato principalmente nei prodotti per lavanderia grazie ad una azione emulsionante di oli e grassi e a una blanda azione battericida. I borati sono utilizzati da decenni per attività di pulizia e numerose formulazioni sono state oggetto di brevettazione.

Il tetraborato di sodio pentaidrato viene utilizzato nella concia delle pelli, essenzialmente per la sua capacità di neutralizzare il pH e come agente sbiancante in procedure di lavanderia.

Nel campo della medicina e dell'odontoiatria si trovano una varietà di applicazioni dell'acido borico e dei suoi sali (Hafeez, 2018). In particolare, acido borico e borato di sodio sono stati utilizzati come antisettici delicati, per inibire i batteri Gram negativi nei prodotti per lavaggio oculare (Ahmad, 2011; Ince, 2015). Alcuni composti del boro sono stati utilizzati anche in formulazioni farmaceutiche specifiche, ad esempio, per il controllo del colesterolo (Ahmad, 2011; Muezzinoglu, 2011; Ince, 2010; Gregoire, 1993; Primus, 1996; Scorei, 2010).

L'acido borico e il tetraborato di sodio anidro e pentaidrato vengono applicati alla cellulosa poiché, dopo l'essiccazione, si forma sul materiale celluloso un sottile film protettivo che rende la carta ragionevolmente resistente al fuoco, tossica per i batteri e insopportabile per i ratti, topi e insetti (Wicklein, 2016; Bar, 2015).

I perborati sono molecole che possiedono una reattività legata alla cessazione di perossidi (chiamato comunemente 'ossigeno attivo') in soluzione, questo ha determinato un loro utilizzo come agenti sbiancanti in prodotti detergenti. Ad esempio, il sodio perborato monoidrato e tetraidrato contengono rispettivamente circa il 34% e il 22% di perossido di idrogeno, (European union, 2007) e sono componenti di detergenti domestici o industriali.

Il borace e il perborato di sodio sono componenti utili nel campo dell'odontotecnica, vengono utilizzati nei cementi dentali e occasionalmente aggiunti alla polvere di cemento di vetroionomero (Ahmad, 2011; Shen, 2014).

I perborati sono stati storicamente impiegati in tinture per capelli poiché, seppure inseriti in Allegato III (composti in regime di restrizione) del regolamento sui prodotti cosmetici, il parere dello Scientific Committee on Consumer Safety, del 22 giugno 2010 (European commission, 2010) ha specificato che in concentrazioni inferiori al 3% tale presenza non rappresenta un rischio per la salute dei consumatori. Successivamente il reg. (UE) 2019/831 ha introdotto anche i perborati in tinture per capelli in regime di divieto per i prodotti cosmetici.

Si riportano in Tabella 5.1 gli usi dei composti del boro reprotossici e i comparti lavorativi coinvolti.

Tabella 5.1 Usi dei composti del boro reprotossici e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Ignifugo, conservante, antisettico/disinfettante, detergente, costituente di bagni di nichelatura, indurente acciaio, funzione tampone in soluzioni acquose, resistenza al calore, capacità detergente e sbiancante, riduzione della temperatura di fusione nel vetro
Comparto	Produzione di legno, carta, vetro (borosilicato), ceramica, smalti, cementi, porcellana, cuoio, tessuti, detergenti, comparto metallurgico, agricoltura, farmaceutica, produzione materiale refrattario, lavanderie industriali, odontotecnica, produzione di cemento vetroionomero, laboratori chimici

PIOMBO E I SUOI COMPOSTI

Il piombo e i suoi composti inorganici sono tra gli agenti chimici più studiati nella medicina del lavoro. Gli effetti sulla salute dei lavoratori per questo tipo di esposizione sono documentati a partire dall'inizio del ventesimo secolo ed hanno conosciuto un picco di diffusione ed utilizzo dopo la Seconda guerra mondiale.

Proprio per queste evidenze le prime restrizioni all'utilizzo di questo tipo di prodotti in specifici cicli produttivi sono state emanate già negli anni '70 del ventesimo secolo, ad esempio l'eliminazione delle vernici a base di piombo. Attualmente gli addetti alle demolizioni di vecchi fabbricati possono essere esposti durante la loro attività a questo tipo di vernici e polveri e possono trovarsi a dover rimuovere vecchie tubazioni di piombo.

Negli ultimi decenni ormai sono numerose le restrizioni normative che coinvolgono il piombo e i suoi composti inorganici, e che ne vanno a limitare consistentemente la presenza in ambiente di lavoro. Basti pensare all'eliminazione dei piombo-alchili come agenti antidetonanti nelle benzine. I più recenti regolamenti europei che introducono ulteriori restrizioni sono il reg. (UE) 2023/923 inerente il piombo e i suoi composti nella produzione di polivinilcloruro (PVC) e il reg. (UE) 2021/57 inerente il piombo contenuto nelle munizioni utilizzate all'interno o in prossimità di zone umide (European chemicals agency, 2023a).

Ciononostante, esistono ancora ambiti in cui non si è riusciti a provvedere ad una sostituzione (Yu, 2023), è il caso della produzione di proiettili e munizioni, di lastre di protezione da radiazioni ionizzanti, ma anche di canne d'organo, la cui composizione deve rispettare specifiche percentuali di metalli per poter produrre i suoni desiderati e il piombo sembra essenziale ad oggi.

Gli ossidi di piombo sono utilizzati nella produzione di lastre per batterie e accumulatori elettrici (European Agency for Safety and Health at Work, 2016), come additivi nella miscela di alcune gomme e materie plastiche talvolta in alcune formulazioni di lacche o vernici. Le industrie petrolchimica e metallurgica sono coinvolte nella manipolazione di questi prodotti, nella fusione del metallo, nella produzione di leghe, dell'acciaio e in attività di saldatura (D'Angelo, 2020; Taskinen, 2011; Brouwers, 2009).

Si presentano in Tabella 5.2 gli usi dei composti inorganici del piombo e i comparti produttivi maggiormente coinvolti ad oggi.

Tabella 5.2 Usi del piombo e suoi composti reprotossici e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Metallo e composti ionici, proprietà metalliche
Comparto	Edilizia, produzione di batterie, riciclaggio, metallurgia, industria chimica, produzione di canne d'organo, industria elettrica nella produzione di accumulatori, produzione di proiettili e munizioni, saldatura, zincatura, fabbricazione materie plastiche/gomme, componente in prodotti per il trattamento dei metalli

NICHEL E I SUOI COMPOSTI

La produzione annuale mondiale dei composti del nichel ha mediamente superato il milione di tonnellate. Sono composti che trovano impiego in numerosissimi cicli produttivi (Nichel institute, 2008).

La maggior parte del nichel viene utilizzato nella produzione di leghe (D'Angelo, 2020). In particolare, percentuali diverse di composti di nichel vengono legati al ferro per produrre acciai speciali (0.3 - 5% di nichel) e acciai inossidabili (tipicamente 8 - 10% di nichel fino al 25 - 30% massimo). Le leghe nichel/rame (25% di nichel) vengono impiegate per il conio di monete, nella produzione di tubazioni e valvole per impianti idraulici industriali, in apparecchiature diverse per impianti di desalinizzazione, elettrodi per saldatura, pompe, condensatori e molto altro.

In caso di necessità di leghe che abbiano una maggiore resistenza alle alte temperature, in forni, componenti di motori o recipienti di reazione, ad esempio, vengono realizzate leghe nichel/cromo.

Quando invece l'interesse è per leghe particolarmente resistenti alla corrosione, come in generatori di combustibili fossili, viene prodotta una lega di nichel/molibdeno insieme anche a leghe nichel/ferro/cromo; queste leghe, infatti, forniscono una resistenza all'ossidazione e alla corrosione.

La più importante, sia in termini quantitativi di utilizzo di nichel che di produzione mondiale, è senza dubbio la produzione di acciaio inossidabile (D'Angelo, 2020).

L'ossido di nichel è utilizzato anche come catalizzatore nell'industria della ceramica, nella produzione di batterie nichel/cadmio.

Il solfuro di nichel è utilizzato come catalizzatore nell'industria metallurgica. L'elenco delle applicazioni per l'uso finale dei composti di nichel è molto ampio. Si trova dalle batterie per auto elettriche a materiali da costruzione, dalle apparecchiature aerospaziali alla ceramica, dalla produzione di elettrodi alla galvanoplastica e molto altro.

Le procedure lavorative che richiedono particolare attenzione nella valutazione dell'esposizione a composti di nichel comprendono:

- operazioni di pesatura, miscelazione e setacciatura delle polveri;
- operazioni di caricamento, pulizia dei forni;
- saldatura e taglio a caldo di acciai inossidabili e leghe di nichel;
- operazioni di nichelatura ed elettroformatura;
- operazioni di decapaggio;
- operazioni di imballaggio relative a polveri e composti di nichel metallico; dissoluzione di composti di nichel ed essiccazione a spruzzo;
- rettifica, lucidatura o altre lavorazioni meccaniche;
- saldatura di leghe di nichel e uso di elettrodi di consumo di nichel;
- processi che comportano l'uso di carbonile di nichel;
- trattamento e stoccaggio dei rifiuti di nichel;
- manutenzione di impianti e attrezzature (Health and Safety Executive, 2016).

Va ricordato come storicamente la presenza del nichel in prodotti cosmetici abbia sollevato molte preoccupazioni, ma attualmente i composti del nichel sono inseriti in Allegato II del reg. (CE) 1223/2009 sui cosmetici, quindi in regime di divieto.

Esistono restrizioni particolari per i composti del nichel, in particolare per la produzione di manufatti che vanno a contatto con la pelle, l'ultima di queste è stata emanata nel marzo 2023, restrizione 27 in Allegato XVII del REACH, che vieta l'utilizzo dei composti di nichel: *'in tutti gli oggetti metallici che vengono inseriti negli orecchi e in altre parti del corpo perforate a meno che il tasso di cessione di nichel sia inferiore a 0,2 µg/cm² per settimana (limite di migrazione); in articoli destinati ad entrare in contatto diretto e prolungato con la pelle come: orecchini, collane, bracciali e catenelle, cavigliere, anelli, casse di orologi da polso, cinturini per orologi e chiusure di orologi, bottoni automatici, fermagli, rivetti, cerniere lampo e marchi metallici, se sono applicati agli indumenti, se il tasso di cessione di nichel delle parti di questi articoli è superiore a 0,5 µg/cm² per settimana'*.

Si riportano in Tabella 5.3 gli usi dei composti del nichel e i comparti lavorativi coinvolti.

Tabella 5.3 Usi dei composti del nichel e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Catalizzatori, proprietà metalliche proprie per la formazione di leghe specifiche
Comparto	Industria metallurgica, industria metalmeccanica, industria della galvanoplastica, industria aerospaziale, industria automobilistica, industria della ceramica, industria del vetro, preparazione di leghe metalliche, produzione di batterie, saldatura, fabbricazione di apparecchiature per processi chimici, pigmenti per vernici, produzione di ceramica, vetro e polimeri, produzione di apparecchiature aerospaziali e molto altro

ALTRI COMPOSTI METALLICI E METALLOIDI (CROMO, COBALTO, CADMIO, MERCURIO, TELLURIO)

Cromo

I composti del cromo con classificazione di pericolosità armonizzata come reprotossici sono il dicromato di potassio, il dicromato di ammonio, il cromato di sodio e il dicromato di sodio, a questi vanno poi aggiunti il cromato di nichel e il cromato di piombo che rientrano comunque nella trattazione dei composti del piombo e del nichel.

Il dicromato di potassio e il dicromato di ammonio sono impiegati essenzialmente come reagenti di laboratorio, possono essere presenti come intermedi di reazione o come reagenti, in laboratori di ricerca e sviluppo in particolare, viene specificata l'opportunità della predisposizione di un sistema chiuso per il loro utilizzo (European chemicals agency, 2023b; 2023c).

Il dicromato di potassio viene utilizzato anche per il trattamento di superfici metalliche, in produzioni farmaceutiche, nel trattamento di tessuti, nella produzione di coloranti (European chemicals agency, 2023a).

Il cromato di sodio viene utilizzato principalmente per il trattamento di superfici metalliche, poiché fornisce resistenza alla corrosione e durezza (Behrens, 2023), oltre ad essere impiegato come reagente di laboratorio (European chemicals agency, 2023d).

Il dicromato di sodio viene utilizzato come reagente di sintesi per altre molecole, può essere presente come intermedio di reazione, può trovarsi in articoli complessi che ne determinano un rilascio non intenzionale, come i veicoli. Viene utilizzato per il trattamento di superfici metalliche, in materiali edili come prodotti di rivestimento, riempitivi e mastici, nella produzione tessile per trattamenti sui tessuti e sul cuoio (Hessel, 2021) e può essere un componente delle formulazioni

di coloranti. Viene utilizzato in alcuni prodotti farmaceutici (European chemicals agency, 2023e).

Si riportano in Tabella 5.4 gli usi del cromo e suoi composti reprotossici e i comparti lavorativi coinvolti.

Tabella 5.4 Usi del cromo e suoi composti reprotossici e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Reagente di laboratorio, rivestimento protettivo delle superfici metalliche, agente anticorrosivo, pigmento
Comparto	Galvanoplastica, industria metallurgica, acciaierie, industria del pellame, industria farmaceutica, fonderie, produzione di coloranti e vernici, saldatura, produzione e lavorazione dell'acciaio, concia delle pelli, produzione tessile

Cobalto

Il cobalto viene prodotto e utilizzato in diversi ambienti di lavoro durante la placcatura, la formulazione, la produzione di prodotti chimici e di leghe. Il *Cobalt Institute* stima che circa 80.000 lavoratori nell'Ue, lo 0,04% della forza lavoro totale dell'Unione europea, siano esposti a cobalto e ai suoi composti. Negli ultimi decenni l'esposizione al cobalto sul posto di lavoro è diminuita in modo continuo e significativo.

Il cobalto è utilizzato in numerose industrie per la produzione di manufatti metallici, prodotti per saldatura e brasatura, per il trattamento di superfici metalliche, prodotti di rivestimento, produzione di inchiostri e toner, viene utilizzato come reagente di laboratorio e nella produzione di polimeri e di semiconduttori, apparecchiature elettriche, elettroniche e ottiche (European chemicals agency, 2023f).

I sali di cobalto classificati come reprotossici sono il dicloruro, il solfato, il diacetato, il dinitrato e il carbonato.

Questi sono impiegati come reagenti di laboratorio per la sintesi di altre molecole, per il trattamento di superfici metalliche, sono regolatori di pH e usati nel trattamento delle acque (European chemicals agency, 2023g), il dicloruro, il solfato e il carbonato sono storicamente utilizzati anche come fertilizzanti, in formulazioni farmaceutiche e in prodotti per il trattamento di tessuti e la produzione di coloranti (European chemicals agency, 2023h; 2023i; 2023j). Il solfato di cobalto, in particolare, è presente anche nella manifattura di equipaggiamenti elettrici, elettronici e ottici (European chemicals agency, 2023i), il diacetato è impiegato nella produzione di semiconduttori, polimeri adesivi e sigillanti (European chemicals agency, 2023k).

Si riportano in Tabella 5.5 gli usi dei composti del cobalto e suoi composti reprotossici e i comparti lavorativi coinvolti.

Tabella 5.5 Usi del cobalto e suoi composti reprotossici e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Proprietà metalliche proprie, reagente di laboratorio, regolatore di pH, fertilizzante, componente in prodotti per il trattamento delle acque
Comparto	Industria metallurgica, laboratori chimici, produzione di prodotti chimici, produzione di leghe, industria farmaceutica, industria elettrica elettronica, produzione di semiconduttori, produzione di coloranti, adesivi, sigillanti, polimeri, produzione di inchiostri e toner

Cadmio

Il cadmio negli anni è diventato un metallo importante nella produzione di batterie ricaricabili nichel-cadmio e come rivestimento anticorrosivo per ferro e acciaio. I composti del cadmio che possiedono una classificazione armonizzata come reprotossici sono il fluoruro, il cloruro e il solfato.

I composti del cadmio sono soggetti a restrizioni REACH, in particolare l'articolo 23 dell'Allegato XVII richiama le varie restrizioni, tra cui il divieto a utilizzare i composti del cadmio nella produzione di polimeri organici sintetici, ed indica i valori limite massimi consentiti di cadmio in pitture o in PVC riciclato e in altri cicli produttivi. In dettaglio, il fluoruro di cadmio viene utilizzato nella produzione di lenti ottiche, come catalizzatore in reazioni di sintesi organica e come reagente nella produzione di alcuni farmaci; è componente di alcuni tipi di vetro e di batterie. Questa molecola viene impiegata in casi in cui sia necessaria una fonte di cadmio insolubile in acqua, in applicazioni sensibili all'ossigeno, come ad esempio nella produzione di alcune leghe metalliche (National Center for Biotechnology Information, 2024).

Il cloruro di cadmio è stato impiegato storicamente come fragranza nella produzione di profumi, cosmetici e prodotti per la cura della persona, attualmente tale utilizzo è bandito dal reg. (CE) 1223/2009. Viene attualmente impiegato come reagente di laboratorio ed è utilizzato nella manifattura di apparecchiature elettriche, elettroniche, semiconduttori, equipaggiamenti ottici, lubrificanti, grassi, metallo e prodotti per il trattamento di superfici metalliche (European chemicals agency, 2023l).

Infine, il solfato di cadmio è un solido cristallino utilizzato essenzialmente come reagente di laboratorio; a livello industriale si trova nei laboratori di ricerca e sviluppo, ma anche nella industria di produzione di schermi fluorescenti e viene impiegato nei bagni galvanici. Storicamente ha visto un utilizzo come fungicida e nematocida, attualmente non più consentito (European chemicals agency, 2023m). Si riportano in Tabella 5.6 gli usi dei composti del cadmio reprotossici e i comparti lavorativi coinvolti.

Tabella 5.6 Usi dei composti del cadmio reprotossici e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Reagente per reazioni di sintesi, catalizzatore
Comparto	Industria di produzione e riciclaggio batterie, di materie plastiche e di materiale elettronico, galvanoplastica, metallurgia, edilizia, farmaceutica, produzione di lenti ottiche, industria elettrica ed elettronica, produzione di semiconduttori

Mercurio

Il mercurio è un metallo pesante che ha visto nei decenni passati una sempre maggiore attenzione alla sua sostituzione, a causa dei rischi per la salute. Sono presenti in Allegato VI del reg. CE 1272/2008, come composti reprotossici, il mercurio elementare e il cloruro di metilmercurio, per quanto la dir. (UE) 2022/431 vada a indicare genericamente i composti inorganici divalenti del mercurio.

Il mercurio e i suoi composti sono soggetti attualmente ad una serie di restrizioni nella produzione e nell'uso.

Storicamente gli ambienti di lavoro coinvolti dalla presenza del mercurio riguardavano le miniere di estrazione (del cinabro, minerale da cui si estrae); l'utilizzo del metallo nella produzione di altre molecole e polimeri, nella lavorazione del petrolio e del gas naturale. Composti organomercuriali sono stati utilizzati come fungicidi e antisettici. Alcuni manufatti come specchi, luci fluorescenti, barometri hanno richiesto l'utilizzo di mercurio, ampiamente utilizzato anche nell'artigianato orafa e nell'odontotecnica.

La Convenzione di Minamata sul mercurio è il più recente accordo globale su ambiente e salute, adottato nel 2013. Dalla sua entrata in vigore, il 16 agosto 2017, le parti firmatarie collaborano per controllare l'approvvigionamento e il commercio, ridurre l'uso, l'emissione e il rilascio di mercurio e dei suoi composti. L'Italia ha ratificato la Convenzione di Minamata con la l. 134/2020.

In attuazione dell'articolo 10 del reg. (UE) 2017/852, il Ministero della salute ha adottato, con decreto dell'11 novembre 2020, il piano nazionale per l'eliminazione dell'utilizzo dell'amalgama dentale di mercurio, che prevede la completa eliminazione di tale uso entro il 31 dicembre 2024 (Ministero della salute, 2022; European chemicals agency, 2023n).

Si riportano in Tabella 5.7 gli usi del mercurio e suoi composti reprotossici e i comparti lavorativi coinvolti.

Tabella 5.7 Usi dei composti del mercurio reprotossici e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Solvente di estrazione per l'oro, proprietà metalliche specifiche, reagente in reazioni di sintesi
Comparto	Industria artigianale orafa, laboratori chimici, edilizia, odontoiatria, industria di riciclaggio di rifiuti elettronici, industria della plastica, petrolio e gas naturale

Tellurio

Il tellurio è un semimetallo che viene utilizzato storicamente nel processo di vulcanizzazione della gomma, in prodotti per la colorazione di vetro e ceramica, nella produzione di manufatti elettrici ed elettronici, come CD, DVD riscrivibili, computer, macchine fotografiche; agisce come catalizzatore in processi di raffinazione del petrolio.

Oggi il principale uso del tellurio è legato all'industria dei semiconduttori, nella cui realizzazione viene impiegato insieme a percentuali diverse di argento, oro, stagno o rame, come anche alla produzione di pannelli solari, macchinari e veicoli, prodotti metallici. Piccole quantità di tellurio sono impiegate nell'industria metallurgica, in particolare del ferro, acciaio inossidabile, rame e leghe di piombo. L'aggiunta di tellurio all'acciaio e al rame produce una lega più lavorabile. Nelle leghe al piombo, il tellurio migliora resistenza e durata e diminuisce l'azione corrosiva dell'acido solforico (European chemicals agency, 2023o).

Il diossido di tellurio è sempre più spesso utilizzato nelle applicazioni di rifrazione ottica come materia prima nella fabbricazione di fibre ottiche e prodotti complementari, ha delle caratteristiche peculiari che lo rendono essenziale per prodotti acustici e ottici. Può essere impiegato in strumentazioni tecniche altamente specializzate che richiedono l'utilizzo di laser ad alta potenza. In particolare, l'industria aerospaziale è coinvolta dalla presenza di diossido di tellurio, per le sue applicazioni della tecnologia fotonica con fibre ottiche, sia in piattaforme civili che militari. Questo composto anche in futuro resterà facilmente nelle applicazioni specializzate con materiali anticorrosivi, batterie, ma anche nella formatura del vetro (European chemicals agency, 2023p).

Si riportano in Tabella 5.8 gli usi del tellurio e del diossido di tellurio e i comparti lavorativi coinvolti.

Tabella 5.8 Usi del tellurio e del diossido di tellurio e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Proprietà metalliche proprie, catalizzatore, aumenta la 'lavorabilità' delle leghe
Comparto	Industria elettrica ed elettronica, industria dei semiconduttori, industria metallurgica, produzione di apparecchiature ottiche, fibre ottiche, fabbricazione di metalli, macchinari e veicoli, produzione pannelli solari, industria della gomma, del vetro e della ceramica, petrolchimica, industria aerospaziale

ETERI, GLICOLETERI ED EPOSSIDI

A questo gruppo di sostanze appartengono molecole diverse accomunate da una grande capacità di solubilità, il loro impiego come 'solventi' infatti è stato essenziale in numerose produzioni industriali. I solventi vengono utilizzati per dissolvere, sospendere, estrarre, essiccare o sintetizzare altri composti chimici ed ottenere così delle soluzioni specifiche. L'utilizzo di solventi consente di modificare specifiche proprietà di una miscela come la velocità di evaporazione, il colore, l'odore, la viscosità, la solubilità, il pH, la tensione superficiale, caratteristiche che, in diversi cicli produttivi, possono rappresentare modifiche significative e determinanti per specifici prodotti.

I glicoleteri, in particolare, sono liquidi polari incolori e infiammabili che possono essere facilmente miscibili con alcol, esteri liquidi, etere, acetone e acqua. Possono dissolvere molti oli, resine e cere e per questo sono stati ampiamente utilizzati in soluzioni detergenti, vernici, lacche, gomme, inchiostri (Sittig, 1985; Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1998), produzione di rivestimenti o nella sintesi di altri composti chimici (Shafiee, 2014).

È giusto ricordare come i composti più tossici, quelli a catena più corta, siano comunque in un regime di restrizione normativa che porta ad una sostituzione a livello industriale, negli ultimi decenni infatti si è assistito a una riduzione del volume di produzione dei composti più pericolosi a favore di glicol eteri a catena più lunga, con proprietà commerciali simili, ma tossicità ridotta (de Kettenis, 2005). Si schematizzano in Tabella 5.9 gli utilizzi di questi prodotti e i settori produttivi coinvolti.

Tabella 5.9 Usi dei glicoleteri e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Solventi, migliorano il flusso e il livellamento della vernice, consentono una applicazione più fluida e uniforme, dissoluzione delle resine e altri componenti in formulazioni di inchiostri, aiutano a controllare la viscosità e le proprietà di essiccazione degli inchiostri, aiutano a dissolvere lo sporco con l'azione solvente, aiutano a controllare la viscosità e migliorare le proprietà di adesione finale degli adesivi, azione solvente nella tintura, finitura e rivestimento dei tessuti o della pelle
Comparto	Produzione di vernici, pitture, rivestimenti, inchiostri da stampa, detergenti e sgrassatori, adesivi e sigillanti, tessuti e pelle/cuoio

FTALATI E FENOLI

Gli ftalati (esteri dell'acido ftalico) rappresentano un gruppo di molecole strutturalmente simili, ampiamente utilizzate a partire dal 1930.

Le sostanze con maggiore peso molecolare, come il di-(2-etiletil)ftalato, DEHP, sono state impiegate a livello industriale come agenti plastificanti, materiali per costruzione, adesivi, sigillanti, in numerosi prodotti a base di PVC, compresi prodotti per il confezionamento degli alimenti e dispositivi medici (Houser, 2005; Wang, 2023).

Vengono considerati essenzialmente dei plastificanti proprio per il loro largo impiego nella produzione di manufatti in plastica e in gomma, a cui impartiscono duttilità e resistenza, esempi di questi prodotti sono le pavimentazioni viniliche, le tubazioni in PVC o in gomma, le guarnizioni ma anche tubazioni e sacche da flebo nell'industria biomedica. Vengono impiegati anche nella produzione di lacche per uso industriale.

Gli ftalati con peso molecolare inferiore, come il dietilftalato (DEP) (attualmente non classificato come reprotossico ma in valutazione a livello europeo per una classificazione come 'interferente endocrino') o il dibutilftalato (DBP) sono stati invece impiegati principalmente come solventi, nella preparazione di cosmetici come lacche per capelli o smalti per unghie e prodotti per la persona o per la casa, nella formulazione di insetticidi, come eccipienti in prodotti farmaceutici. Negli ultimi decenni sono state introdotte numerose restrizioni per i prodotti con tossicità maggiormente definita, per cui il loro utilizzo in particolari contesti è andato riducendosi. Come detto, il comparto cosmetico ha bandito anche alcuni ftalati (butilbenzilftalato e dibutilftalato ad esempio) dall'utilizzo in formulazioni cosmetiche.

Tra i fenoli con classificazione di reprotossicità troviamo il bisfenolo A (BPA) e il bisfenolo S (BPS). Il bisfenolo A è una delle sostanze maggiormente prodotte al

mondo, la sua produzione annua è stimata attorno alle 700.000 tonnellate in Europa e 2,5 milioni di tonnellate nel mondo (Oehlmann, 2008), presente nella produzione di polimeri, in particolare, nella produzione di plastiche policarbonate, utilizzate in numerosissimi manufatti e nella composizione di resine epossidiche. Per le sue caratteristiche di interferente endocrino, documentate da anni, è soggetto a restrizioni specifiche in Europa, in particolare per i prodotti in plastica e gomma destinati al contatto con bambini (biberon, tettarelle, giocattoli) e per la composizione della carta termica di scontrini e ricevute (European chemicals agency, 2020). Il BPS è stato valutato come sostituto del BPA in alcuni cicli produttivi, come quello della produzione di carta termica, ma le evidenze tossicologiche hanno poi mostrato rischi comparabili.

I dodecilfenoli ramificati sono liquidi densi, viscosi, difficilmente miscibili in acqua ma solubili in alcoli alifatici, chetoni, esteri e idrocarburi. Le loro principali applicazioni industriali ne vedono l'utilizzo come additivi in oli lubrificanti e combustibili, come intermedi nella produzione di resine di formaldeide, come materia prima per la sintesi di tensioattivi, come intermedi nell'industria mineraria e nella produzione di resine epossidiche, pitture e vernici (European chemicals agency, 2023q).

Si riporta in Tabella 5.10 un elenco degli usi e dei comparti potenzialmente coinvolti da questo tipo di esposizione.

Tabella 5.10 Usi degli ftalati e dei fenoli reprotossici e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Solventi, agenti plastificanti per impartire duttilità e resistenza, componenti di lacche a uso industriale, materia prima per la produzione di plastiche policarbonate, intermedi e materia prima per la produzione di resine epossidiche, additivi in oli lubrificanti e carburanti, intermedi nella sintesi di resine a base di formaldeide, materia prima per la sintesi di tensioattivi, componenti di pitture e vernici
Comparto	Industria della plastica e della gomma, industria petrolchimica e mineraria, industria biomedica nella produzione di manufatti in plastica, produzione di materiali e rivestimenti per costruzione, adesivi e sigillanti, materiali a base di PVC, resine epossidiche e resine di formaldeide, vernici e pitture, detersivi

COMPOSTI ORGANOSTANNICI

Tra i composti organostannici presenti nel gruppo degli agenti chimici con classificazione di reprotossicità si trovano essenzialmente:

1. i composti di tributilstagno, il cui utilizzo come biocidi è documentato dall'inizio del secolo scorso, venivano storicamente utilizzati come antivegetativi per i natanti e le reti da pesca, erano quindi applicati nella parete esterna dei natanti, comunemente a contatto con l'acqua, per impedire la crescita algale. Tale applicazione, che ha mostrato nel tempo la tossicità di questi prodotti per l'ecosistema marino, è attualmente bandita in Europa. I composti di tributilstagno vengono ancora impiegati quasi esclusivamente come intermedi di reazione per la sintesi di altri composti organostannici (Okoro, 2014). In particolare, non possono essere commercializzati prodotti che contengano una percentuale di tributilstagno superiore allo 0,1% in peso. L'uso di questi composti è ancora presente in attività di disinfezione e protezione di materiali come la sanitizzazione di prodotti in silicone;
2. i composti di dibutilstagno, utilizzati come stabilizzanti termici nella produzione di PVC e come catalizzatori in alcuni processi industriali, come ad esempio la sintesi della schiuma poliuretana. Sono presenti restrizioni a livello europeo anche per i prodotti di dibutilstagno, in particolare per i prodotti che devono venire a contatto con il pubblico, per cui comunque è previsto che non sia presente una concentrazione in peso superiore allo 0,1%; questo coinvolge, in modo chiaro, i prodotti tessili che devono venire in contatto diretto con la pelle.

In generale, i composti organostannici venivano utilizzati in trattamenti conservanti per il legno, la carta, i tessuti e la pelle. Nell'industria tessile trovavano impiego per prevenire attività microbiche nei processi umidi, ma anche in trattamenti antiodore del prodotto finale (German Institute for Risk Assessment, 2012).

In Tabella 5.11 vengono presentati gli usi dei composti organostannici e i comparti potenzialmente coinvolti.

Tabella 5.11 Usi dei composti organostannici reprotossici e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Disinfettanti, stabilizzanti, catalizzatori, conservanti, reagenti per reazioni di sintesi, attività anti-odore
Comparto	Industria della plastica, in particolare produzione di manufatti in PVC, industria del legno e della carta, industria tessile e dei pellami (in misura molto ridotta), industria chimica nella produzione di altri composti organostannici, produzione di schiume poliuretatiche

COMPOSTI ORGANOALOGENATI

Nel raggruppamento dei composti organoalogenati si trovano essenzialmente composti organoflorurati, derivati dell'acido perfluoroottanoico (PFOA) e decanoico in particolare. Queste sostanze, che hanno avuto un utilizzo industriale molto importante nel secolo scorso, hanno mostrato una capacità di persistenza ambientale particolarmente preoccupante, per questo motivo sono state emanate numerose restrizioni per il loro utilizzo. Tra queste, il reg. (UE) 2017/1000 attualmente stabilisce per il PFOA e i suoi sali e derivati, i seguenti vincoli:

1. il divieto di immissione sul mercato come sostanza o come componente di miscela o articolo dal 4 luglio 2020;
2. tale divieto decorre dal 4 luglio 2032 nel caso della produzione di dispositivi medici diversi dai dispositivi medici impiantabili che rientrano nel campo di applicazione della dir. 93/42/CEE;
3. questi divieti hanno alcune eccezioni come in dettaglio:
 - a. per l'acido perfluoroottansolfonico (PFOS) e derivati, che seguono le restrizioni del reg. (CE) 850/2004. Questo regolamento prevede il divieto di utilizzare tali prodotti fatto salvo:
 - se la quantità di PFOS rilasciata nell'ambiente è limitata al massimo;
 - che gli Stati membri presentino alla Commissione ogni quattro anni una relazione sui progressi compiuti nell'eliminazione dei PFOS: a) come agenti imbibenti utilizzati in sistemi controllati di elettroplaccatura; b) resine fotosensibili o rivestimenti anti-riflesso per processi di fotolitografia; c) rivestimenti fotografici applicati su pellicole, carta o lastre di stampa; d) abbattitori di nebbie per la cromatura dura (con Cr VI) a carattere non decorativo in sistemi a ciclo chiuso; e) fluidi idraulici per l'aviazione;
 - non appena siano disponibili nuove informazioni concernenti le modalità d'uso e le sostanze e tecnologie alternative più sicure per gli usi previsti; la Commissione riesamina ciascuna delle deroghe in modo che l'uso dei

- PFOS sia gradualmente abbandonato non appena l'uso di alternative più sicure diventi tecnicamente ed economicamente praticabile;
- una deroga possa essere confermata solo per usi essenziali per i quali non esistano alternative più sicure e in relazione ai quali siano state comunicate le iniziative prese per individuare tali alternative.
- b.** alla fabbricazione di una sostanza, se questa è un inevitabile sottoprodotto della produzione di composti chimici fluorurati con una catena costituita da un numero di atomi di carbonio pari o inferiore a 6;
- c.** a una sostanza da usare o che è usata come sostanza intermedia isolata trasportata, purché siano soddisfatte le condizioni indicate nel regolamento;
- d.** a una sostanza, a un costituente di un'altra sostanza o miscela da usare o che è usata:
- nella produzione di dispositivi medici impiantabili che rientrano nel campo di applicazione della dir. 93/42/CEE;
 - nei rivestimenti fotografici applicati a pellicole, carta o lastre di stampa;
 - nei processi fotolitografici per i semiconduttori o nei processi di incisione per i semiconduttori composti;
- e.** alle miscele concentrate di schiume antincendio immesse sul mercato prima del 4 luglio 2020 da usare o che sono usate nella produzione di altre miscele di schiume antincendio.

Sono poi presenti in Allegato VI del reg. (CE) 1272/2008 come reprotossici alcuni composti bromurati e/o clorurati come il bromuro di ammonio, 1-bromopropano e il 2-bromopropano, il tricloropropano e il 1,2-dibromo-3-cloropropano. Anche questi composti sono soggetti a restrizioni specifiche in quanto composti CMR, seguendo le restrizioni 28, 29 e 30 dell'Allegato XVII del REACH. Va segnalato che tali divieti hanno anche una autorizzazione già rilasciata da European chemicals agency (Echa), autorizzazione n. 32, per l'1-bromopropano.

La presenza di questi prodotti in ambienti di lavoro si realizza essenzialmente per l'utilizzo come intermedi di reazione nella produzione di altre sostanze, nella formulazione di miscele. Vengono impiegati come solventi per estrazione o per il trattamento superficiale dei metalli.

1-bromopropano viene impiegato anche per la produzione di detersivi e prodotti di pulizia, in linea di produzione per veicoli e macchinari, prodotti metallici, elettrici ed elettronici, equipaggiamenti ottici (European chemicals agency, 2023r).

Nella produzione di gomma e plastica possono trovare impiego il tricloropropano (European chemicals agency, 2023s) e l'1,2-dibromocloropropano (European chemicals agency, 2023t).

Il bromuro di ammonio è stato utilizzato come ritardante di fiamma, viene utilizzato nelle preparazioni di emulsioni fotografiche e di sviluppo fotografico, in preparazioni farmaceutiche (European chemicals agency, 2023u).

In Tabella 5.12 vengono presentati gli usi dei composti organoalogenati reprotossici e i comparti potenzialmente coinvolti.

Tabella 5.12 Usi dei composti organoalogenati reprotossici e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Solventi, reagenti per reazioni di sintesi, componenti di miscele, trattamento superficiale di metalli, abbattitori di nebbie per la cromatura dura (con Cr VI) a carattere non decorativo in sistemi a ciclo chiuso, fluidi idraulici per l'aviazione, agenti imbibenti utilizzati in sistemi controllati di elettroplaccatura
Comparto	Industria della plastica e della gomma, processi di fotolitografia, produzione di detersivi, industria elettrica ed elettronica, industria metallurgica, produzione di dispositivi medici, produzione di semiconduttori, produzione di inchiostri da stampa

TRIAZOLO, IMIDAZOLO E DERIVATI

Il triazolo viene impiegato nell'industria farmaceutica come componente di diverse formulazioni, per la cura dell'asma, di malattie cardiovascolari, dell'ipertensione. Storicamente il triazolo è stato impiegato come fertilizzante, ora sostituito da formulazioni, sempre di triazoli, ma a minore tossicità (European chemicals agency, 2023v). L'utilizzo industriale sia del triazolo che dell'imidazolo consiste essenzialmente nell'essere un reagente in reazioni di sintesi di altre molecole.

L'imidazolo, in particolare, può essere utilizzato anche per la regolazione del pH e in prodotti per il trattamento dell'acqua, viene inserito nelle formulazioni di prodotti per il trattamento di metalli e polimeri (European chemicals agency, 2023w).

Il vinilimidazolo possiede usi sovrapponibili all'imidazolo con in più l'essere inserito in formulazioni di prodotti per il trattamento di tessuti e cuoio e di coloranti (European chemicals agency, 2023x). Il metilimidazolo è essenzialmente un intermedio di reazione o utilizzato per la sintesi di altre sostanze (European chemicals agency, 2023y).

In Tabella 5.13 vengono presentati gli usi dei composti triazolici e imidazolici e i comparti potenzialmente coinvolti.

Tabella 5.13 Usi del triazolo, imidazolo e derivati e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Reagenti per reazioni di sintesi, componenti di miscele, trattamento superficiale di metalli e polimeri, componenti di formulazioni farmaceutiche, regolazione del pH, trattamento di tessuti e cuoio
Comparto	Industria della plastica, laboratori chimici, produzione coloranti, industria di tessuti e pelle/cuoio, industria farmaceutica

ALDEIDI E CHETONI

Tra le aldeidi e i chetoni, un numero contenuto di agenti chimici, possiede la classificazione di pericolosità come reprotossici.

Tra questi troviamo l'N-etil-2-pirrolidone, utilizzato essenzialmente come reagente per la sintesi di altri composti chimici, farmaci, agrochimici, plastificanti, inchiostri speciali e come precursore nella produzione del nylon. Viene utilizzato come solvente, stabilizzante, catalizzatore e tensioattivo cationico. È stato impiegato storicamente nella produzione di: prodotti antigelo, prodotti di rivestimento, lubrificanti e grassi, adesivi e sigillanti, prodotti per il trattamento delle superfici non metalliche, inchiostri e toner, prodotti per il trattamento della pelle/cuoio, lucidanti e cere e detersivi (European chemicals agency, 2023z).

Molecola simile è l'N-metil-2-pirrolidone, il cui utilizzo per le sue proprietà di solubilità ne ha visto un'ampia applicazione nell'industria petrolchimica, come reagente in reazioni polimeriche e non polimeriche. È stato largamente impiegato per applicazioni di sverniciatura e pulizia (U.S. environmental protection agency, 2023) anche in applicazioni microelettroniche, come agente formulante in pigmenti, coloranti e inchiostri, nonché in insetticidi, erbicidi e fungicidi, viene utilizzato come intermedio nell'industria farmaceutica, per migliorare l'assorbimento di farmaci applicati per via topica (European Commission, 2011; European medicines agency, s.d.).

Il reg. (UE) 2018/588, attualmente, impone restrizioni specifiche per l'N-metil-2-pirrolidone, in particolare che non debba essere immesso sul mercato come sostanza tal quale oppure come componente di miscele in una concentrazione pari o superiore allo 0,3 % successivamente al 9 maggio 2020 tranne nel caso in cui:

1. i fabbricanti, gli importatori e gli utilizzatori a valle abbiano inserito nelle relazioni sulla sicurezza chimica e nelle schede di dati di sicurezza i livelli derivati senza effetto (DNEL) relativi all'esposizione dei lavoratori pari a 14,4 mg/m³ per l'esposizione per inalazione e 4,8 mg/kg/giorno per l'esposizione cutanea;

2. i fabbricanti e gli utilizzatori a valle adottino misure di gestione dei rischi appropriate e prevedano condizioni operative adeguate per garantire che l'esposizione dei lavoratori sia inferiore ai DNEL specificati al punto 1.

In deroga a quanto indicato precedentemente, gli obblighi si applicano a partire dal 9 maggio 2024 per l'immissione sul mercato a fini di impiego come solvente o reagente nel processo di rivestimento di fili.

L'1,3-dimetil-3,7-diidro-1H-purin-2,6-dione, più comunemente noto come teofillina viene impiegato essenzialmente come reagente nella sintesi di altri composti chimici e nell'industria farmaceutica (European chemicals agency, 2023aa). In particolare, nell'uso clinico viene impiegato per prevenire e trattare il respiro sibilante, il fiato corto, l'asma, la bronchite cronica, l'enfisema e altre patologie polmonari. Talvolta impiegato anche per le affezioni respiratorie (Ram, 2002).

La 2-(4-terz-butilbenzil)propionaldeide è stata ampiamente utilizzata nell'industria cosmetica, e dei profumi in particolare, come ingrediente in numerose fragranze, è quindi riscontrabile all'interno di prodotti come detersivi, cosmetici, profumatori ambientali, candele profumate, salviettine igienizzanti ma anche in articoli profumati. Dal 2021 è stata inserita nell'elenco delle sostanze candidate all'autorizzazione ai sensi del regolamento REACH e a partire dal 1° marzo 2022 non è più consentita la vendita di prodotti cosmetici che la contengano, ai sensi del reg. (UE) 2021/1902.

Il 4-idrossi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-2-benzopirone, entrambi gli isomeri S e R, più comunemente noti come S o R-Warfarin, sono farmaci anticoagulanti utilizzati per il trattamento alla prevenzione della formazione di coaguli del sangue.

In Tabella 5.14 vengono presentati gli usi delle aldeidi e dei chetoni reprotossici e comparti lavorativi coinvolti.

Tabella 5.14 Usi delle aldeidi e dei chetoni reprotossici e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Reagente per la sintesi di altri composti chimici, formulazioni farmaceutiche, agrochimici, plastificanti, inchiostri speciali, solvente, stabilizzante, catalizzatore, agente formulante in pigmenti, coloranti e inchiostri, reagente nel processo di rivestimento di fili
Comparto	Produzione di prodotti antigelo, prodotti di rivestimento, lubrificanti e grassi, adesivi e sigillanti, prodotti per il trattamento delle superfici non metalliche, inchiostri e toner, prodotti per il trattamento della pelle/cuoio, lucidanti, cere e detersivi, applicazioni di sverniciatura e pulizia sia nell'industria petrolchimica che microelettronica, industria della plastica, industria farmaceutica

ACIDI CARBOSSILICI E AMMIDI

Tra gli acidi carbossilici reprotossici troviamo l'acido 4-terbutilbenzoico e l'acido metossiacetico.

Il primo trova impiego come stabilizzante di resine alchiliche, ha una naturale reattività che lo porta ad essere utilizzato ampiamente in schermi solari, shampoo e altri prodotti di uso quotidiano; l'acido metossiacetico viene impiegato in test di laboratorio *in vivo* per lo studio della embriotossicità. A livello industriale è utilizzato come agente gelificante, viscoso e stabilizzante e per queste proprietà viene utilizzato nella produzione di fluidi idraulici, lubrificanti e grassi.

Le ammidi principalmente coinvolte nella reprotossicità sono la formammide e i suoi 2 derivati metilici (N-metilformammide e N,N-dimetilformammide) e i derivati metilici dell'acetammide (N-metilacetammide e N,N-dimetilacetammide).

La formammide viene utilizzata essenzialmente come materia prima nelle reazioni di produzione di prodotti farmaceutici (in particolare per vitamine e pirimidine), agrochimici (in particolare per la produzione di triazoli), è impiegata anche in alcuni processi di finitura della carta, come solvente e nei laboratori chimici per regolare il pH di soluzioni (European chemicals agency, 2023ab).

La N-metilformammide è usata ugualmente come reagente di sintesi, e come solvente in particolare per oli di raffineria, ma con un utilizzo più limitato per la maggiore polarità (Caporossi, 2022), l'uso industriale risulta infatti inferiore rispetto alla formammide e alla N,N-dimetilformammide. Quest'ultima molecola è un solvente di maggiore impiego per la più alta stabilità e viene utilizzata per la produzione di fibre acriliche, plastica, cuoio sintetico, vernici, film e adesivi (Bipp, 2011).

La N,N-dimetilacetammide è comunemente impiegata come solvente per fibre (poliacrilonitrile ad esempio) o nella produzione di adesivi. È coinvolta nella produzione di farmaci e plastificanti come intermedio di reazione. Una soluzione di N,N-dimetilacetammide e cloruro di litio è in grado di dissolvere la cellulosa.

L'N-metilacetammide è, similmente, intermedio di reazione nella produzione di agrochimici, materiali elettronici e materiali da costruzione ed è utilizzata come solvente nell'industria elettrochimica.

In Tabella 5.15 vengono presentati gli usi di acidi carbossilici e ammidi reprotossici e i comparti lavorativi coinvolti.

Tabella 5.15 Usi di acidi carbossilici e ammidi reprotossici e comparti lavorativi coinvolti	
Utilizzo/proprietà	Stabilizzante di resine alchiliche, reagente di laboratorio, agente gelificante, viscoso e stabilizzante, materia prima in reazioni di sintesi, solvente
Comparto	Produzione di schermi solari e shampoo, produzione di fluidi idraulici, lubrificanti e grassi, industria farmaceutica, produzione di agrochimici, produzione della carta, produzione di fibre acriliche, plastica, cuoio sintetico, vernici, film e adesivi, produzione di materiali elettronici e materiali da costruzione, industria elettrochimica

SOSTANZE ATTIVE DI PRODOTTI FITOSANITARI E BIOCIDI

I prodotti fitosanitari sono preparati a base di sostanze attive chimiche o microrganismi utilizzati per combattere organismi parassiti (animali o vegetali), patogeni (batteri, virus, funghi) ed erbe infestanti, che danneggiano le piante coltivate e possono compromettere la produttività del terreno e la qualità del raccolto. Sono inoltre utilizzati per conservare i prodotti vegetali.

Comunemente indicati come agrofarmaci, o fitofarmaci, o pesticidi, i prodotti fitosanitari proteggono da tutti gli organismi nocivi, anche prevenendone gli effetti. Essi possono essere classificati:

1. sulla base delle classi chimiche di appartenenza delle sostanze attive:
 - organici, alcuni esempi: organoclorurati, organofosforici, carbammati, ditiocarbammati, ecc.;
 - inorganici, alcuni esempi: derivati di zolfo, arsenico, fluoro, rame, stagno, oli minerali, ecc.;
2. sulla base della loro attività fitoiatrica, principalmente in:
 - insetticidi e acaricidi;
 - fungicidi;
 - erbicidi (Fabrizi, 2017).

Le sostanze attive destinate a eliminare forme di vita indesiderate, per loro natura hanno una notevole tossicità intrinseca e sono generalmente persistenti, bioaccumulabili e facilmente assorbibili dal corpo umano. Una stessa sostanza attiva può essere contenuta in diversi prodotti fitosanitari: i prodotti ottenuti si diversificano per la concentrazione percentuale di questa sostanza e in base alla natura e quantità dei co-formulanti (sostanze inerti e diluenti utilizzati per ridurre la concentrazione della sostanza attiva), nonché per lo stato fisico (polvere, liquido, emulsione concentrata, ecc.).

Le sostanze attive vengono autorizzate a livello europeo e l'Efsa (Autorità europea per la sicurezza alimentare) fornisce consulenza scientifica indipendente per la valutazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente. La Commissione europea sulla base delle risultanze di tale valutazione approva le sostanze attive (SA) e l'impostazione dei limiti di legge per i residui di pesticidi nei prodotti alimentari e nei mangimi (livelli massimi residui o LMR). Le SA approvate sono iscritte nell'Allegato II del reg. (CE) 1107/2009, relativo all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari, che abroga la dir. 79/117/CEE (relativa al divieto di immettere in commercio e impiegare prodotti fitosanitari contenenti determinate sostanze attive) e la dir. 91/414/CEE (relativa all'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari).

Le sostanze attive autorizzate (o non più autorizzate) a livello europeo ai sensi del reg. (CE) 1107/2009 sono censite nella banca dati dei pesticidi dell'Ue (European Commission, 2022) che fornisce informazioni su queste molecole, sui livelli massimi di residui nei prodotti alimentari e sulle autorizzazioni di emergenza dei prodotti fitosanitari degli Stati membri. Le sostanze attive chimiche sono reperibili nella banca dati per le informazioni sulle sostanze chimiche dell'Agenzia europea per le sostanze (European Chemicals Agency, s.d.), dove è possibile consultare la classificazione armonizzata ai sensi del reg. (CE) 1272/2008 (CLP). I prodotti fitosanitari sono autorizzati a livello di Stato membro conformemente alle disposizioni previste dal reg. (CE) 1107/2009. Requisito fondamentale per l'autorizzazione del prodotto è che esso non abbia effetti inaccettabili, immediati o ritardati, di per sé stesso o quale risultato dei residui, sulla salute dell'uomo, compresa quella dei gruppi vulnerabili, direttamente o attraverso l'acqua potabile, gli alimenti, i mangimi o l'aria. In particolare, un fitosanitario non viene autorizzato se contiene sostanze:

- che possono essere considerate inaccettabili secondo quanto prescritto dall'art. 27, comma 1, del reg. (CE) 1107/2009;
- incluse nell'Allegato III del reg. (CE) 1107/2009;
- classificate CMR (cancerogene, mutagene o reprotossiche) 1A e 1B secondo il reg. (CE) 1272/2008 e/o considerati persistenti, bioaccumulabili e tossici (PBT) o molto persistenti e molto bioaccumulabili (vPvB);
- che potrebbero presentare rischi per la salute umana e/o per l'ambiente, a causa dei loro effetti critici.

In Italia, l'autorizzazione alla immissione in commercio di un prodotto fitosanitario è competenza del Ministero della salute. Questo viene autorizzato contestualmente all'etichetta che verrà apposta sulla sua confezione. A tale proposito, vale la pena sottolineare che i prodotti fitosanitari, in regime di reg. (CE) 1107/2009, assolvono a tutti gli adempimenti previsti dalla disciplina del reg. (CE) 1907/2006 (REACH), normativa integrata per la registrazione, valutazione e autorizzazione delle sostanze chimiche, compresa la classificazione armonizzata.

Dunque, l'etichetta del fitosanitario riporta la classificazione armonizzata del prodotto stesso nonché le indicazioni d'uso sicuro, comprese eventuali prescrizioni supplementari con le misure di mitigazione del rischio che dovessero risultare dalla valutazione approfondita propedeutica all'autorizzazione stessa. Tale valutazione, nello specifico, si basa sui diversi scenari espositivi che contemplano distintamente le fasi lavorative di miscelazione, carico e trattamento con prodotti fitosanitari, le fasi di rientro in campo e le fasi di raccolta dopo trattamento. In alcuni casi, tali misure possono prevedere l'uso di specifici DPI (inclusa maschera a tutto facciale e DPI per la protezione della pelle), soprattutto nelle fasi di miscelazione e carico del prodotto fitosanitario in cui si ha una manipolazione del preparato non ancora diluito per il trattamento. Anche i livelli massimi residui tengono conto degli aspetti particolarmente critici per la salute dei consumatori. Attualmente risultano registrate in Europa circa 500 sostanze attive di prodotti fitosanitari, con diverso livello di tossicità. La dir. 79/117/CE indicava il divieto di impiego, a meno di specifiche deroghe, per i composti del mercurio, alcuni composti organici persistenti e altri composti, per un totale di circa 20 sostanze attive.

L'entrata in vigore del reg. (CE) 1107/2009 ha comportato un drastico ridimensionamento del numero di prodotti fitosanitari autorizzati contenenti sostanze attive critiche per le loro proprietà di pericolo per la salute per l'uomo e per l'ambiente. Come illustrato nella Tabella 16, su un totale di 35 SA censite nel sito dell'EFSA con la proprietà di pericolo reprotossico, 19 erano ancora autorizzate dopo il 2009 e il numero è diminuito ulteriormente a 11 dopo il 2019, comprese però alcune che avevano anche la classificazione di pericolo di cancerogenesi di Categoria 2. Vale la pena evidenziare a tale proposito, che dopo il 2021 le sostanze reprotossiche ancora registrate (5 in tutto) non presentano più alcuna classificazione di pericolo inerente le proprietà cancerogene o mutagene (Carc. 2, Muta.1B e Carc.1B).

Ad oggi a livello europeo risultano ancora registrate soltanto quattro sostanze: flurochloridone, halosulphuron-methyl, dimetomorph, coumatetralyl. Queste sostanze sono comunque candidate alla sostituzione e in alcuni casi non più presenti in prodotti fitosanitari autorizzati a livello di singolo Stato membro (esempio flurochloridone per l'Italia). D'altro canto, si rileva anche che una sostanza, l'ipconazole, non più autorizzata a livello europeo risulta ancora utilizzata in tre prodotti fungicidi a livello nazionale, con scadenza autorizzazione nazionale nel 2025. Analizzando nel dettaglio la condizione più recente a livello di Stato membro italiano, si osserva che 3 prodotti fungicidi, contenenti la SA ipconazole, erano autorizzati fino al maggio 2023 e 3 prodotti erbicidi, contenenti la SA halosulphuron-methyl, fino al settembre 2023, ma ancora ben 12 prodotti fungicidi contenenti la SA dimetomorph saranno utilizzati fino a dicembre 2025 e 1 prodotto fino a giugno 2034.

Sebbene il dato di vendita di questi specifici prodotti non sia disponibile da banche dati *open*, si può fare riferimento ai dati di vendita dei prodotti fitosanitari aggregati per categoria fitoiatrica e classificazione di pericolo disponibili dalla banca dati Istat.

L'Istat rileva i quantitativi di prodotti fitosanitari distribuiti in Italia, per provincia, dalle imprese con il proprio marchio o con marchi esteri, al fine di poter disporre di dati relativi all'uso di pesticidi in agricoltura in Italia, in conformità alle disposizioni del reg. (CE) 1185/2009, e successiva modifica nel reg. (UE) 2017/269 della Commissione del 16 febbraio 2017 che istituisce un quadro comune di riferimento per la produzione di statistiche europee comparabili sulle vendite e sull'impiego dei pesticidi. Le sostanze o principi attivi contenuti nei prodotti fitosanitari sono classificati secondo una codifica stabilita dall'Istat con la collaborazione della ditta Agrofarma. I dati sono pubblici e accessibili nella base dati sulla distribuzione (vendita) di prodotti fitosanitari (Istituto nazionale di statistica, 2021). Dalla consultazione di questa base dati, si rileva che nel 2021 sono stati immessi sul mercato 1.200.796 Kg di prodotti fungicidi classificati molto tossici e tossici (secondo la vecchia nomenclatura) con un contributo sul totale dei prodotti per tutte le voci fitoiatriche che rispondono a questo tipo di classificazione di circa il 33%, a fronte di 110.213 Kg di prodotti erbicidi (circa 3% sul totale) e di 383.893 Kg di prodotti insetticidi-acaricidi (circa 10% sul totale).

Tabella 5.16 Sostanze attive di prodotti fitosanitari con classificazione di pericolo reprotossico. Stato di autorizzazione europeo e italiano

Sostanza attiva	Classificazione pericolo*		Europa (Efsa)				Italia (Ministero salute)	
	Tossico per la riproduzione	Cancerogeno Mutageno	Stato autorizzativo reg. CE 1107/2009	Data Scadenza	Candidata sostituzione	Attività fitoiatrica	N. prodotti autorizzati o scaduti	Ultima data scadenza - Ultima data decorrenza revoca
Flurochloridone	1B	-	Approvata	15/03/2026	SI	Erbicida	4	14/02/1994
Halosulphuron-Methyl	1B	-	Approvata	31/03/2025	SI	Erbicida	3	30/09/2023
Dimetomorph	1B	-	Approvata	15/02/2025	-	Fungicida	1	30/06/2034
Coumatetralyl	1B	-	NON approvata	30/06/2024	SI	Rodenticida	15	31/12/2025
Ipconazole	1B	-	NON approvata	31/05/2023	SI	Fungicida	2	01/04/2004
Carbetamide	1B	Carc. 2	NON approvata	31/05/2021	SI	Erbicida	3	31/08/2025
Bromadiolone	1B	-	NON approvata	31/05/2021	SI	Rodenticida	-	-
Cyproconazole	1B	-	NON approvata	31/05/2021	SI	Fungicida	14	01/06/2014
Triflumizole	1B	-	NON approvata	30/06/2020	-	Fungicida	49	17/06/2021
Epoxiconazole	1B	Carc. 2	NON approvata	30/04/2020	SI	Fungicida	-	-
Thiacloprid	1B	Carc. 2	Not approved	03/02/2020	SI	Insetticida	6	07/05/2020
Difenacoum	1B	-	NON approvata	30/12/2019	SI	Rodenticida	7	01/05/2020
							1	01/09/2013

Triadimenol	1B	-	NON approvata	31/08/2019	-	Fungicida	66	26/10/2019
Propiconazole	1B	-	NON approvata	19/12/2018	SI	Fungicida	73	01/02/2019
Glufosinate Ammonium	1B	-	NON approvata	31/07/2018	SI	Diserbante	33	01/08/2018
Linuron	1B	Carc. 2	NON approvata	03/03/2017	SI	Diserbante	125	03/06/2017
Mancozeb	1B	Carc. 2	NON approvata	03/03/2017	SI	Fungicida	640	01/02/2021
Carbendazim	1B	Muta. 1B	NON approvata	30/11/2014	SI	Fungicida	79	01/11/2007
Warfarin	1A	-	NON approvata	31/03/2014	SI	Rodenticida	42	22/03/2007
Dinocap	1B	-	NON approvata	31/12/2009	-	Fungicida/ Acaricida	123	01/11/2007
Flusilazole	1B	Carc. 2	NON approvata	30/06/2008	-	Fungicida	3	31/01/2002
Etacelasil		-	NON approvata	-	-	-	3	26/07/2003
Binapacryl	1B	-	NON approvata	-	-	Fungicida Metabolizz. In Dinoseb	23	07/04/1990
Dinoseb	1B	-	NON approvata	-	-	Erbicida	21	16/11/1987
Dinoterb	1B	-	NON approvata	-	-	Erbicida	8	14/02/1994
Azafenidin	1B	-	NON approvata	-	-	Erbicida	-	-
Benomyl	1B	Muta. 1B	NON approvata	-	-	Fungicida	59	25/05/2003
Vinclozolin	1B	Carc. 2	NON approvata	-	-	Fungicida	33	01/01/2007

Tridemorph	1B	-	NON approvata	-	-	Fungicida	7	01/04/2004
Brodifacoum	1A	-	NON approvata	-	-	Rodenticida	-	-
Flocumafen	1B	-	NON approvata	-	-	Rodenticida	-	-
Chlorophacinone	1B	-	NON approvata	-	-	Rodenticida	-	-
Coumatetralyl	1B	-	NON approvata	-	-	Rodenticida	2	01/04/2004
Difethialone	1B	-	NON approvata	-	-	Rodenticida	-	-
Nitrofen	1B	Carc. 1B	NON approvata	-	-	Erbicida	23	27/10/1981

* Classificazione armonizzata Allegato VI reg. (CE) 1272/2008 (CLP).

Questo dato può essere interpretato nel senso di un uso preponderante di fungicidi nell'agricoltura italiana (il totale delle altre categorie fitoiatriche pesa nel complesso per circa 53% sul totale). Dunque, sebbene il dato di distribuzione non possa essere utilizzato direttamente per una stima dell'esposizione dei lavoratori, tuttavia le quantità di fungicidi distribuite a livello nazionale si prestano a una riflessione sulla ipotesi di scenari potenzialmente critici per la salute riproduttiva: su 23 prodotti che contengono SA reprotossiche attualmente autorizzate, infatti, circa il 60% sono fungicidi.

Alcune sostanze attive contenute nei prodotti fitosanitari (PF) possono essere costituenti principali anche dei prodotti biocidi. Dunque, un pesticida può essere contenuto in entrambe le categorie di prodotti, con funzioni diverse. Le sostanze attive di prodotti biocidi sono sottoposte a un ulteriore regime autorizzativo a livello europeo - reg. (UE) 528/2012 'Biocide Products Regulation, BPR' - , diverso da quello applicato ai prodotti fitosanitari. Anche in questo caso i prodotti autorizzati assolvono agli adempimenti REACH e sono ancora suscettibili di classificazione armonizzata. Un biocida deve essere autorizzato prima di poter essere immesso sul mercato o utilizzato nello Spazio economico europeo (SEE) e in Svizzera. Come per i PF, in una prima fase viene autorizzata la sostanza attiva e, a condizione che i criteri siano soddisfatti, questa viene successivamente approvata e ascritta a uno specifico tipo di prodotto. La seconda fase consiste nell'autorizzazione di ciascun prodotto costituito da, contenente o capace di generare il o i principi attivi approvati. Attualmente risultano registrate a livello europeo circa 300 SA, censite nella banca dati dell'Echa dedicata (European Chemicals Agency, 2024). I prodotti biocidi (PB) vengono categorizzati in 22 tipologie (Product Type, PT) e suddivisi in quattro categorie:

- gruppo 1: Disinfettanti;
- gruppo 2: Preservanti;
- gruppo 3: Controllo degli animali nocivi;
- gruppo 4: Altri biocidi.

In tema di classificazione di pericolo per gli effetti reprotossici Categoria 1, alcune sostanze attive non più autorizzate per comporre un prodotto fitosanitario, sono invece ancora autorizzate per i PB, come mostrato nella Tabella 5.17. Come si evince dal confronto delle Tabelle 5.16 e 5.17, ben nove SA di PF risultano ancora autorizzate o la cui autorizzazione è scaduta in tempi recenti a livello europeo con prodotti ancora in commercio. Dunque, sebbene dallo stato autorizzativo non sia possibile desumere il volume dei prodotti in commercio, si rileva che alcune sostanze attive sono ufficialmente presenti nel mercato dell'Unione europea e in quello italiano, in molti prodotti biocidi. Per esempio, ben 932 prodotti a base della sostanza attiva propiconazole risultano attualmente autorizzati a livello europeo per la tipologia PT08 - preservanti del legno, e più di 1.500 prodotti nella Categoria PT014 - rodenticidi, con distribuzione abbastanza omogenea per le sostanze difenacoum, brodifacoum e bromadiolone (scadenza autorizzazione giugno 2024).

Tabella 5.17 Sostanze attive di prodotti biocidi con classificazione di pericolo reprotossico approvate a livello europeo ai sensi del reg. (UE) 528/2012

Sostanza attiva	Data scadenza autorizzazione	Tipo Prodotto	Attività	N. prodotti autorizzati	Candidata sostituzione
Propiconazole	03/09/2026	PT07	Conservanti di pellicole	1	
Propiconazole	31/05/2025	PT09	Conservanti di fibre, pelle, gomma e materiali polimerizzati	0	SI
Propiconazole	31/12/2023	PT08	Conservanti del legno	962	SI
Warfarin	30/06/2024	PT014	Rodenticida	14	SI
Difenacoum	30/06/2024	PT014	Rodenticida	504	SI
Brodifacoum	30/06/2024	PT014	Rodenticida	567	SI
Bromadiolone	30/06/2024	PT014	Rodenticida	551	SI
Chlorophacinone	30/06/2024	PT014	Rodenticida	14	SI
Difethialone	30/06/2024	PT014	Rodenticida	23	SI
Cyproconazole	31/10/2020	PT08	Conservanti del legno	0	SI
Thiacloprid	31/12/2019	PT08	Conservanti del legno	29	

I prodotti biocidi, a differenza dei prodotti fitosanitari che implicano un utilizzo circoscritto a uno specifico settore (le coltivazioni), vengono utilizzati negli allevamenti, in ambito sanitario, per la disinfezione di ambienti pubblici e in molti altri settori produttivi, nonché nella disinfezione dell'acqua potabile, sia per il consumo umano sia per il consumo animale. Soprattutto nel caso dei prodotti biocidi, dunque, sebbene si assista alla concreta possibilità di diminuzione delle sostanze attive critiche per la salute riproduttiva per effetto della loro sostituzione, si configurano ancora scenari di esposizione lavorativa con un rischio potenziale per la salute riproduttiva per il numero di prodotti ancora commercializzati contenenti sostanze reprotossiche. I dati inducono a una riflessione sulla necessità di attenzionare l'esposizione a queste sostanze ancora per diversi anni.

ALTRI COMPOSTI

Rimangono ancora poche decine di sostanze che non rientrano propriamente nei raggruppamenti precedenti, tra queste ne indichiamo alcune delle più note.

Il monossido di carbonio (CO) è un gas molto tossico, incolore, inodore e insapore. Il pericolo associato alla sua presenza in ambiente di lavoro è spesso dovuto a una presenza accidentale, causata da processi di combustione incompleta. Gli ambienti di lavoro potenzialmente coinvolti da questo tipo di emissione sono le fucine, gli altoforni, le cokerie che producono CO₂. Anche locali caldaia, magazzini, raffinerie di petrolio, industrie di produzione di pasta di legno e carta, produzione di acciaio possono essere interessati (Occupational Safety and Health Administration, 2012). Può essere presente come intermedio nella sintesi di altre molecole, in aziende di produzione di plastica, trattamento metalli, apparecchiature elettriche, elettroniche e ottiche (European chemicals agency, 2023ac).

L'ossido di etilene è un gas infiammabile, utilizzato principalmente nella sintesi di altre molecole, come etanolammine, eteri glicolici, polioli, polieteri e altri derivati, in particolare, ad esempio, il glicole etilenico (una sostanza chimica utilizzata per produrre antigelo e poliestere) (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, s.d.). Veniva storicamente utilizzato per la sua azione disinfettante in ambienti sanitari, utilizzo ormai in disuso proprio per i rischi per gli operatori. Possiede una serie di restrizioni, fra cui l'ultima in ordine di tempo, il divieto all'utilizzo come disinfettante per additivi alimentari (reg. (UE) 2022/1396).

Il nitrobenzene è una molecola sintetizzata per la prima volta alla fine del diciannovesimo secolo e prodotta in quantitativi importanti nel mondo, utilizzata essenzialmente (per il 95%) nella sintesi dell'anilina, in percentuale minore per la sintesi di altri composti benzenici (World health organization, 1996). È stato utilizzato anche per la produzione di oli lubrificanti, gomma sintetica e farmaci, in minima parte. È una sostanza presente nella 'candidate list' per l'autorizzazione ai sensi del REACH ed è soggetta a numerose restrizioni all'uso in quanto composto organico persistente (European chemicals agency, s.d.).

Il benzo[a]pirene presenta una esposizione professionale derivante più da eventi accidentali, o comunque non desiderati, come nella combustione incompleta, piuttosto che per volontarietà di utilizzo. Sono state emanate delle linee guida Echa per la riduzione della presenza di idrocarburi policiclici aromatici (di cui il benzo[a]pirene è la molecola più rappresentativa) in numerosi prodotti commerciali (European chemicals agency, 2018) con la successiva emanazione del reg. (UE) 1272/2013 che integra le restrizioni nell'Allegato XVII del REACH.

Si ricorda come il datore di lavoro sia chiamato a condurre una valutazione del rischio da sostanze pericolose legata anche ad agenti chimici non presenti intenzionalmente in ambiente di lavoro, ma che possano comunque svilupparsi a seguito dei processi e attività presenti in azienda e tra questi, come indicato, possono essere presenti anche prodotti reprotossici.

6. I FARMACI PERICOLOSI: I NUOVI ADEMPIMENTI PREVISTI DALLA DIRETTIVA E BIOMARCATORI DI EFFETTO PRECOCE PER LA PREVENZIONE DEL RISCHIO CANCEROGENO DA ESPOSIZIONE A FARMACI ANTINEOPLASTICI

P. Castellano, D. Cavallo, C.L. Ursini

I NUOVI ADEMPIMENTI PREVISTI DALLA DIRETTIVA IN TEMA DI FARMACI PERICOLOSI

L'introduzione della tematica 'farmaci pericolosi' (HMPs - *Hazardous Medical Products*), nella dir. (UE) 2022/431 (nota come CMRD - *Carcinogen, Mutagens and Reprotoxic substances Directive*), rappresenta una novità rispetto alla dir. 2004/37/CE (nota come CMD - *Carcinogen and Mutagens Directive*) sulla protezione dei lavoratori dai rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro.

La dir. (UE) 2022/431 sostituisce, infatti, il dettato dell'art.18 – bis 'Valutazione' della CMD con il seguente: *'se del caso, entro il 5 aprile 2025, la Commissione, tenendo conto degli ultimi sviluppi delle conoscenze scientifiche e previa opportuna consultazione delle parti interessate, elabora una definizione e stila un elenco indicativo dei farmaci pericolosi o delle sostanze che li contengono conformemente ai criteri per la classificazione come sostanza cancerogena di Categoria 1A o 1B di cui all'Allegato I del reg. (CE) n.1272/2008 o come agente mutageno o sostanza tossica per la riproduzione'*.

È conoscenza acquisita come, da numerosi anni, la letteratura scientifica internazionale abbia posto in risalto l'elevata tossicità e, in alcuni casi, anche la cancerogenicità dei farmaci impiegati in oncologia, noti come 'chemioterapici antiblastici'. Allo stato attuale delle conoscenze è importante notare che la dizione 'farmaci pericolosi' è da attribuirsi anche ai farmaci che non siano definibili 'chemioterapici antiblastici', evidenza che si osserva nei contenuti della suddetta dir. (UE) 2022/431.

Il National Institute for Occupational Safety and Health (Niosh - USA) ha introdotto per la prima volta, con il documento *List Niosh 2016*, aggiornato nell'ultima versione del 2020 (National Institute for Occupational Safety and Health, 2020b), la definizione di HMPs, elaborando una lista di farmaci che, per specifiche caratteristiche, possono indurre un danno (genotossicità, carcinogenicità, teratogenicità, sterilità e grave tossicità d'organo a basse dosi) alla salute degli operatori addetti alla manipolazione (in tutti i settori, da quello sanitario a quello veterinario) e, pertanto, devono essere considerati pericolosi (fra questi gli agenti antineoplastici, che, si ricorda, sono inseriti nella Tabella delle malattie professionali, gli antivirali, gli immunosoppressori e gli anticorpi monoclonali, il cui utilizzo è in costante crescita).

In particolare, il Niosh include negli HMPs quei farmaci contenenti sostanze rispondenti ai criteri di classificazione come mutagene, cancerogene e reprotossiche (Categoria 1A e 1B), per ciascuna delle suddette classificazioni, a norma delle Tabelle 3.5.1, 3.6.1 e 3.7.1a e b dell'Allegato I del reg. (CE) 1272/2008 sulla classificazione, l'etichettatura e l'imballaggio delle sostanze e delle miscele (CLP). Nelle Tabelle 6.1, 6.2, 6.3 e 6.4 del presente capitolo, sono riassunte 'tutte' le categorie di pericolo dalla Categoria 1 (1A e 1B), alla Categoria 2 e agli effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento (Tabella 6.4), estrapolate dal Regolamento CLP:

Tabella 6.1 (Tabella 3.5.1 estratta dal Regolamento CLP) Categorie di pericolo per le sostanze mutagene delle cellule germinali	
Categorie	Criteri
Categoria 1	Sostanza di cui è accertata la capacità di causare mutazioni ereditarie o da considerare come capaci di causare mutazioni ereditarie nelle cellule germinali umane. Sostanze di cui è accertata la capacità di causare mutazioni ereditarie nelle cellule germinali umane.
Categoria 1A	La classificazione nella Categoria 1A si basa su risultati positivi di studi epidemiologici sull'uomo. Sostanze da considerare come capaci di causare mutazioni ereditarie nelle cellule germinali umane.
Categoria 1B	La classificazione nella Categoria 1B si basa su: <ul style="list-style-type: none"> - risultati positivi di test in vivo di mutagenicità su cellule germinali di mammiferi; - risultati positivi di test in vivo di mutagenicità su cellule somatiche di mammiferi, associati a dati che dimostrano che la sostanza può causare mutazioni nelle cellule germinali. Questi dati supplementari possono provenire da test in vivo di mutagenicità/genotossicità su cellule germinali o dimostrare la capacità della sostanza o dei suoi metaboliti di interagire con il materiale genetico delle cellule germinali; - risultati positivi di test che dimostrano effetti mutageni in cellule germinali umane, ma non la trasmissione delle mutazioni alla progenie; per esempio, un aumento della frequenza dell'aneuploidia negli spermatozoi dei soggetti esposti.
Categoria 2	Sostanze che destano preoccupazione per il fatto che potrebbero causare mutazioni ereditarie nelle cellule germinali umane. La classificazione nella Categoria 2 si basa su: <ul style="list-style-type: none"> - risultati positivi di esperimenti su mammiferi e/o in taluni casi di esperimenti in vitro ottenuti per mezzo di: - test in vivo di mutagenicità su cellule somatiche di mammiferi; - altri test in vivo di genotossicità su cellule somatiche confermati da risultati positivi di test in vitro di mutagenicità.

Tabella 6.2 (Tabella 3.6.1 estratta dal Regolamento CLP) Categorie di pericolo per le sostanze cancerogene	
Categorie	Criteri
Categoria 1	Sostanze cancerogene per l'uomo accertate o presunte. La classificazione di una sostanza come cancerogena di Categoria 1 avviene sulla base di dati epidemiologici e/o di dati ottenuti con sperimentazioni su animali.
Categoria 1A	Categoria 1A può avvenire ove ne siano noti effetti cancerogeni per l'uomo sulla base di studi sull'umano, oppure di:
Categoria 1B	<p>Categoria 1B per le sostanze di cui si presumono effetti cancerogeni per l'uomo prevalentemente sulla base di studi su animali.</p> <p>La classificazione di una sostanza nelle Categorie 1A e 1B si basa sulla forza probante dei dati e su altre considerazioni (cfr punto 3.6.2.2.). I dati possono provenire da:</p> <ul style="list-style-type: none"> - studi condotti sull'uomo da cui risulta un rapporto di causalità tra l'esposizione umana a una sostanza e l'insorgenza di un cancro (sostanze di cui sono accertati effetti cancerogeni per l'uomo); - sperimentazioni animali i cui risultati⁽¹⁾ permettono di dimostrare effetti cancerogeni per gli animali (sostanze di cui si presumono effetti cancerogeni per l'uomo). <p>Inoltre, caso per caso, in base ad una valutazione scientifica può essere deciso di considerare una sostanza come presunta sostanza cancerogena se esistono studi che dimostrano la presenza di effetti cancerogeni limitati per l'uomo e per gli animali.</p>
Categoria 2	Sostanze di cui si sospettano effetti cancerogeni per l'uomo. La classificazione di una sostanza nella Categoria 2 si basa su risultati di studi sull'uomo e/o su animali non sufficientemente convincenti per giustificare la classificazione della sostanza nelle Categorie 1A o 1B, tenendo conto della forza probante dei dati e di altre considerazioni (cfr. punto 3.6.2.2). Tali dati possono essere tratti da studi che dimostrano la presenza di effetti cancerogeni limitati ⁽¹⁾ per l'uomo e per gli animali.

⁽¹⁾ Note Cfr 3.6.2.2.4.

Tabella 6.3 (Tabella 3.7.1a estratta dal Regolamento CLP) Categorie di pericolo per le sostanze tossiche per la riproduzione

Categorie	Criteri
Categoria 1	<p>Sostanze di cui è accertata o presunta la tossicità per la riproduzione umana. Una sostanza è classificata nella Categoria 1 di tossicità per la riproduzione se è accertato che ha un effetto nocivo sulla funzione sessuale e la fertilità o sullo sviluppo umano, o se sulla base di dati provenienti da studi su animali, eventualmente confermati da altre informazioni, esiste una forte presunzione che la sostanza possa interferire con la riproduzione umana. La categoria è ulteriormente distinta a seconda che la classificazione sia basata principalmente su dati relativi all'uomo (Categoria 1A) o ad animali (Categoria 1B).</p>
Categoria 1A	<p>Categoria 1A per le sostanze di cui è accertata la tossicità per la riproduzione umana. La classificazione di una sostanza nella Categoria 1A si basa prevalentemente su dati relativi all'uomo.</p>
Categoria 1B	<p>Categoria 1B per le sostanze di cui è presunta la tossicità per la riproduzione umana. La classificazione di una sostanza nella Categoria 1B si basa prevalentemente su dati relativi ad animali, che dimostrano chiaramente un effetto tossico sulla funzione sessuale e sulla fertilità o sullo sviluppo in assenza di altri effetti tossici; se l'effetto nocivo per la riproduzione si produce unitamente ad altri effetti tossici, non deve essere considerato una loro conseguenza secondaria non specifica. Tuttavia, se informazioni relative alla meccanica degli effetti fanno dubitare della rilevanza per l'uomo di tali effetti tossici, può essere più appropriata una classificazione della sostanza nella Categoria 2.</p>
Categoria 2	<p>Sostanze di cui si sospetta la tossicità per la riproduzione umana. Una sostanza è classificata nella Categoria 2 di tossicità per la riproduzione quando esistono dati provenienti da studi sull'uomo o su animali, eventualmente confermati da altre informazioni, che lasciano sospettare un suo effetto nocivo sulla funzione sessuale e la fertilità o sullo sviluppo, ma non sono sufficientemente probanti per giustificare la classificazione nella Categoria 1. Se lo studio presenta carenze che ne rendono meno probanti i risultati, la classificazione nella Categoria 2 può essere più appropriata. Questi effetti devono essere stati osservati in assenza di altri effetti tossici; se l'effetto nocivo per la riproduzione si produce unitamente ad altri effetti tossici, non deve essere considerata una loro conseguenza secondaria non specifica.</p>

Tabella 6.4 (Tabella 3.7.1b estratta dal Regolamento CLP) Categorie di pericolo relativa agli effetti sull'allattamento o attraverso la lattazione

Effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento

Gli effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento costituiscono una categoria distinta. Per numerose sostanze non si hanno informazioni circa gli effetti nocivi che potrebbero prodursi attraverso l'allattamento.

Tuttavia, le sostanze assorbite dalla donna e di cui è stato dimostrato che interferiscono con l'allattamento o che possono essere presenti (compresi i metaboliti) nel latte materno in quantità tali da far sorgere timori per la salute del lattante sono classificati e recano sull'etichetta un'indicazione del pericolo che rappresentano per i bambini allattati al seno. La classificazione può basarsi su:

- dati relativi all'uomo indicanti l'esistenza di un pericolo per i lattanti durante il periodo di lattazione; e/o
- risultati di studi condotti su una o due generazioni di animali, dimostranti chiaramente l'esistenza di un effetto nocivo sulla progenie trasmessi dal latte o di un effetto nocivo sulla qualità del latte; e/o
- studi sull'assorbimento, il metabolismo, la distribuzione e l'escrezione, indicanti che è probabile che la sostanza sia presente nel latte materno in tenori potenzialmente tossici.

Il documento *List Niosh 2020*, formalizza, inoltre, la metodologia per la stesura dell'elenco di HMPs, suddividendoli nelle seguenti categorie:

- farmaci che contengono il foglietto illustrativo (MSHI - *Manufacturer's Special Handling Information*) e/o soddisfano la definizione del Niosh di farmaco pericoloso e sono classificati dal NTP (*National Toxicology Program*) come 'riconosciuti cancerogeni per l'uomo' e/o classificati dall' International Agency for Research on Cancer (Iarc) come 'cancerogeni' o 'probabilmente cancerogeni';
- farmaci che soddisfano la definizione del Niosh di farmaco pericoloso, ma che non contengono il foglietto illustrativo MSHI o non sono classificati dal NTP come 'noti per essere cancerogeni per l'uomo' o dalla Iarc come 'cancerogeni' o 'probabilmente cancerogeni' (alcuni di questi possono anche avere effetti avversi sullo sviluppo e/o sulla riproduzione).

Nel caso in cui alcuni farmaci non siano presenti nella lista Niosh o per i quali manchino informazioni tossicologiche sufficienti, il datore di lavoro deve ricorrere, ai sensi della direttiva, al principio della massima precauzione a tutela del personale professionalmente esposto.

Nel maggio 2022 lo European Trade Union Institute - Etui (Centro indipendente di ricerca e formazione della European Trade Union Confederation - Etuc) ha pubblicato il documento 'The Etui's list of hazardous medicinal products (HMPs) including cytotoxics and based on the EU CLP classification system of Carcinogenic, Mutagenic and Reprotoxic (CMR) substances' (Lindsley, 2022) che riporta un elenco

di HMPs che rientrano nel campo di applicazione della nuova direttiva, con lo scopo di aiutare gli utilizzatori nella preliminare identificazione degli HMPs per attuare, con largo anticipo, rispetto alla redazione di una lista ufficiale da parte della Commissione europea, un approccio precauzionale per la prevenzione dell'esposizione professionale.

In ottemperanza a quanto riportato nella dir. (UE) 2022/431, ovvero *'Entro il 31 dicembre 2022 la Commissione, previa opportuna consultazione delle parti interessate, elabora orientamenti dell'Unione per la preparazione, la somministrazione e lo smaltimento dei farmaci pericolosi sul luogo di lavoro'*, sono stati pubblicati orientamenti e norme sul sito web dell'Eu-Osha per una diffusione in tutti gli Stati membri dalle autorità competenti interessate.

In ottemperanza all'elaborazione di orientamenti, da parte della Ue per la manipolazione in sicurezza degli HMPs, il Directorate-General for employment, social affairs and inclusion della Commissione europea, ha pubblicato, nei primi mesi del 2023, il documento *Guidance for the safe management of hazardous medicinal products at work* (European commission, 2023), quale linea guida volta a fornire una panoramica delle buone pratiche e degli interventi da adottare per garantire gli aspetti di prevenzione e di protezione da mettere in atto nella gestione degli HMPs (dalla produzione, al trasporto, immagazzinamento, preparazione, somministrazione, gestione degli incidenti, fino alla pulizia dei locali ed allo smaltimento di materiali e deiezioni, considerando anche i suddetti aspetti nell'ambito delle prescrizioni a domicilio).

La linea guida, focalizzata su ogni fase del ciclo di vita degli HMPs, è applicabile a tutte le tipologie di struttura, pubblica o privata, indipendentemente dalle dimensioni, ivi comprese quelle dedicate alle sperimentazioni cliniche con l'obiettivo di creare una maggiore consapevolezza per i datori di lavoro sui rischi professionali a cui sono esposti gli operatori del settore, fornendo indicazioni sulle buone pratiche da seguire, condivise in tutta l'Ue, quale utile punto di riferimento anche a supporto delle attività di formazione ed informazione.

Alla base della stesura della linea guida, si è tenuto conto di diverse direttive e regolamenti europei fra i quali, oltre al regolamento CLP e REACH, il reg. (UE) 2016/425 sui dispositivi di protezione individuale e la dir. 92/85/CEE concernente l'attuazione di misure volte a promuovere il miglioramento della sicurezza e della salute sul lavoro delle lavoratrici gestanti, puerpere o in periodo di allattamento.

La Linea guida della Commissione europea, che consta di 15 capitoli, è suddivisa in sezioni di carattere generale (le prime 7 e la numero 13, focalizzate sulla gestione degli incidenti) e specifico (dalla 8 alla 11 e la 14 e 15), orientate ad esaminare ogni fase del ciclo di vita degli HMPs (dalla produzione allo smaltimento) e 7 allegati su approfondimenti tematici. La Sezione 12 è invece incentrata specificamente sulle pratiche veterinarie per le peculiarità che questo settore presenta rispetto a quello sanitario nella manipolazione degli HMPs.

LA LEGISLAZIONE NAZIONALE DI RIFERIMENTO

Ad oggi, per quanto riguarda le sostanze cancerogene e mutagene, il d.lgs. 81/2008, come noto, rappresenta l'attuale legislazione nazionale di riferimento anche per la tutela degli operatori addetti alla manipolazione dei farmaci pericolosi, indicando come le attività di manipolazione, in tutte le fasi, degli HMPs oncologici e non oncologici debbano essere considerate nell'ambito dell'esposizione ad agenti chimici in grado di indurre un danno alla salute del personale sanitario, in base ai disposti del Titolo IX 'Sostanze pericolose' del sopra citato atto legislativo.

Nel caso di HMPs oncologici e non oncologici che rispondano ai criteri di classificazione come cancerogeni o mutageni di Categoria 1A e 1B, secondo quanto stabilito dall'Allegato I del regolamento CLP, si applicano i disposti di cui al Capo II 'Protezione da agenti cancerogeni e mutageni' del già menzionato Titolo IX. Nel corso degli anni, in ambito nazionale, sono stati pubblicati decreti ministeriali e documenti di indirizzo tecnico-applicativo relativi ai farmaci antitumorali (Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro, 2010; Ministero della salute, 2012; Fabrizio, 2015; OIC Group Scientific, 2017), in linea con quanto indicato dal legislatore, in considerazione della loro potenziale tossicità e teratogenicità ed i possibili effetti mutageni-cancerogeni evidenziati per alcuni di essi ed il necessario ricorso a misure di prevenzione e di protezione che il datore di lavoro deve attuare a garanzia di tutela della salute dei lavoratori professionalmente esposti.

Le suddette misure di sicurezza, in alcuni dei citati documenti, sono state indicate nel dettaglio tecnico più specifico per tale tipologia di rischio, in relazione al grado di evoluzione della tecnica della prevenzione e della protezione, ai sensi del Titolo I, Capo III, art. 18, comma 1, lettera z. Sono, altresì, stati sottolineati gli obblighi, per il datore di lavoro e per i dirigenti, di informazione, formazione e addestramento di cui al Titolo I, Capo III sezione 4, artt. 36 e 37 del d.lgs. 81/2008 e s.m.i., al Titolo I, Capo III, art. 18, comma 1, lettera l sempre del medesimo atto legislativo, nonché della conseguente sorveglianza sanitaria.

In tale contesto, in attesa della lista europea di farmaci pericolosi (che, si ricorda, includerà farmaci cancerogeni, mutageni e reprotossici classificati nelle Categorie 1A e 1B del CLP) è fondamentale, al fine di osservare i disposti sopra menzionati del Titolo IX e Titolo I, eseguire un'attenta valutazione del rischio ed attuare tutte le conseguenti misure di sicurezza (Ledda, 2023), tenendo conto delle caratteristiche intrinseche e funzionali di tali farmaci, del tipo di formulazione (es. compresse/capsule, soluzione orale, soluzione iniettabile), della potenziale via di assorbimento e di quanto indicato dagli organismi internazionali di riferimento (quali la IARC ed il NIOSH), individuando, nel contempo, le procedure correlate all'attività che si deve effettuare negli ambienti della struttura, quale ad es. la preparazione, la somministrazione/gestione della terapia e lo smaltimento in relazione alle modalità espositive.

FOCUS SUI FARMACI REPROTOSSICI

Come evidenziato in precedenza, il documento dell'Etui (Lindsley, 2022) rappresenta la base di partenza (attraverso l'esame degli HMPs riportati nella *List NIOSH 2020* e dei registri nazionali dei farmaci autorizzati della European Medicines Agency - Ema) per l'individuazione di una lista di HMPs (nelle more dell'adozione dell'elenco ufficiale che verrà pubblicato dalla Commissione europea entro il 5 aprile 2025), che ha portato a selezionare 121 HMPs che ricadono nella definizione della dir. (UE) 2022/431 (classificazione 1A e 1B del CLP per sostanze cancerogene, mutagene e reprotossiche) e di 47 HMPs che non rientrano strettamente nella direttiva CMRD (classificazione nella Categoria 2 del CLP per sostanze mutagene, cancerogene, e reprotossiche secondo quanto riportato nelle Tabelle 6.1 - 6.3), ma da considerare alla stregua di HMPs per prevenire l'esposizione professionale nell'ambito di un approccio precauzionale nelle more della pubblicazione, da parte della Commissione europea della lista ufficiale dei farmaci pericolosi.

Tutti gli HMPs individuati dall'Etui, sono farmaci autorizzati in almeno uno Stato membro dell'Ue, secondo i registri nazionali dei farmaci autorizzati dall'European Medicines Agency, consultati al 22 luglio 2022.

Poiché, tuttavia, nuovi HMPs vengono costantemente immessi sul mercato, o rimossi dal mercato o ritirata la loro autorizzazione, questo elenco dovrà essere aggiornato regolarmente per renderlo in linea con il panorama attuale.

L'elenco Etui ha, inoltre, deselezionato 15 HMPs CMR (Categoria 1A, 1B o 2) dall'elenco Niosh perché questi non erano presenti nei registri nazionali dei medicinali autorizzati in cinque paesi dell'Ue. Poiché gli altri registri nazionali non sono stati esaminati, non si può, tuttavia, escludere, oggi, che alcuni di questi HMPs siano stati erroneamente scartati dall'elenco Etui.

Considerato che, con la dir. (UE) 2022/431, le sostanze tossiche per la riproduzione (sostanze reprotossiche) sono state inserite per la prima volta nella CMD, si ritiene, nell'ambito della trattazione degli HMPs, rivolgere un'attenzione particolare verso tali sostanze, in linea con gli obiettivi della presente monografia.

Sono state quindi prese in considerazione, dal sopra citato documento (Lindsley, 2022), l'Allegato I (*farmaci che contengono una o più sostanze che rispondono ai criteri della CMDR, categorie 1A e 1B per la classificazione come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione*) e l'Allegato II. Quest'ultimo, come sopra riportato, elenca *farmaci che contengono una o più sostanze che rispondono ai criteri per la classificazione come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione limitatamente alla categoria 2* (per la definizione vedasi le Tabelle 6.1 - 6.3) del CLP e che, pertanto non incontrano i criteri stabiliti per gli HMPs dalla CMDR, ma che sono stati considerati dall'Etui alla stregua degli HMPs per prevenire l'esposizione professionale nell'ambito di un approccio precauzionale, e/o che contengono farmaci che riportano il foglietto illustrativo MSHI con informazioni per la corretta manipolazione.

Pur non trascurando l'importanza degli HMPs classificati dai sopra citati allegati della Lista dell'Etui (Lindsley, 2022) quali cancerogeni, mutageni e reprotossici in accordo alla CMRD, al fine di focalizzare, nell'ambito della monografia, l'attenzione sui 'farmaci reprotossici', nelle Tabelle a seguire sono state riportate le sostanze tossiche per la riproduzione della Categoria 1A (Tabella 6.5), 1B (Tabella 6.6) e della Categoria 2 (Tabella 6.7) estrapolate dal CLP.

Tabella 6.5 Allegato I estratto e modificato dal documento Etui's list of hazardous medicinal products (HMPs)		
Farmaci che contengono una o più sostanze che rispondono ai criteri della CMRD per la classificazione come sostanze tossiche per la riproduzione: Categoria 1 A		
Farmaco	N. CAS	Gruppo terapeutico
acitretin	55079-83-9	antipsoriatics
azathioprine	446-86-6	immunosuppressant
cabazitaxel	183133-96-2	antineoplastic agent
cyclophosphamide	50-18-1	antineoplastic agent
divalproex (depakote)	76584-70-8	antiepileptic
erlotinib	183319-69-9	antineoplastic agent
estrogens, esterified	50-28-2	hormonal agent
ifosfamide	3778-73-2	antineoplastic agent
letrozole	112809-51-5	antineoplastic agent
megestrol	595-33-5	antineoplastic agent
nilotinib	641571-10-0	antineoplastic agent
procarbazine	266-70-1	antineoplastic agent
progesterone (crinone)	57-83-0	hormonal agent
raloxifene	82640-04-8	hormonal agent
tamoxifen	10540-29-1	antineoplastic agent
testosterone (androgel)	58-22-0	hormonal agent
thalidomide	50-35-1	immunosuppressant
triptorelin	124508-66-3	antineoplastic agent
valganciclovir	175865-59-5	antiviral
valproate/valproic acid (epilim/depaken)	99-66-1	antiepileptic
warfarin (waefarin sodium)	129-06-6	antithrombotic agent

Tabella 6.6

Allegato I estratto e modificato dal documento Etui's list of hazardous medicinal products (HMPs)

Farmaci che contengono una o più sostanze che rispondono ai criteri della CMDR per la classificazione come sostanze tossiche per la riproduzione: Categoria 1 B

Farmaco	N. CAS	Gruppo terapeutico
alitretinoin	5300-03-8	antineoplastic agent
bendamustine	3543-75-7	antineoplastic agent
bicalutamide	90357-06-5	antineoplastic agent
bosentan	147536-97-8	antihypertensives
cabozantinib	1140909-48-3	antineoplastic agent
capecitabine	154361-50-9	antineoplastic agent
carboplatin	41575-94-4	antineoplastic agent
carmustine	154-93-8	antineoplastic agent
cetorelix	145672-81-7	hormonal agent
clofarabine	123318-82-1	antineoplastic agent
cyclosporine	59865-13-3	mmunosuppressant
cytarabine	147-94-4	antineoplastic agent
dasatinib	863127-77-9	antineoplastic agent
daunorubicin (daunomycin)	23541-50-6	antineoplastic agent
decitabine	2353-33-5	antineoplastic agent
diethylstilbestrol (distilbene)	56-53-1	hormonal agent
dinoprostone	363-24-6	uterotonics
docetaxel	114977-28-5	antineoplastic agent
doxorubicin	25316-40-9	antineoplastic agent
dutasteride	164656-23-9	urologicals
entecavir	209216-23-9	antiviral
enzalutamide	915087-33-1	antineoplastic agent
epirubicin	56390-09-1	antineoplastic agent
ergonovine/ergometrine/ methylegonovine/ methylegometrine	57432-61	uterotonics
estramustine	4891-15-0	antineoplastic agent
estrogen/progesterone combinations		hormonal agent
estrogens, conjugated	12126-59-9	hormonal agent
exemestane (aromasid)	107868-30-4	antineoplastic agent
finasteride	98319-26-7	urologicals
fluconazole/fluconazol (diflucan)	86386-73-4	antimycotic agent
fludarabine	75607-67-9	antineoplastic agent
fluorouracil	51-21-8	antineoplastic agent
flutamide	13311-84-7	antineoplastic agent
fulvestrant	129453-61-8	antineoplastic agent
ganciclovir	82410-32-0	antiviral agent
ganirelix	124904-93-4	hormonal agent

gemcitabine	122111-03-9	antineoplastic agent
goserelin	65807-02-5	antineoplastic agent
histrelin (vantas)	76712-82-8	antineoplastic agent
idarubicin	57852-57-0	antineoplastic agent
imatinib	220127-57-1	antineoplastic agent
irinotecan	136572-09-3	antineoplastic agent
isotretinoin	4759-48-2	anti-acne agent
ivabradine	148849-67-6	cardiac agent
ixazomib	1239908- 20-3	antineoplastic agent
lenalidomide	191732-72-6	immunosuppressant
leuprolide/ leuprorelin	53714-56-0	antineoplastic agent
lomitapide	202914-84-9	lypid modifying agent
mechlorethamine (chlormethine/methyl chloride)	55-86-7	antineoplastic agent
medroxyprogesterone acetate (provera)	71-58-9	hormonal agent
methotrexate (jylamvo)	59-05-2	antineoplastic agent
mifepristone (mifegyne)	84371-65-3	other sex hormone
misoprostol	59122-46-2	uterotonics
mitoxantrone	70476-82-3	antineoplastic agent
mycophenolate mofetil	128794-94-5	immunosuppressant
mycophenolic acid (myfortic)	24280-93-1	immunosuppressant
nelarabine	121032-29-9	antineoplastic agent
olaparib	763113-22-0	antineoplastic agent
oxaliplatin	61825-94-3	antineoplastic agent
paclitaxel	33069-62-4	antineoplastic agent
panobinostat	404950-80-7	antineoplastic agent
pasireotide	396091-73-9	hormonal agent
pazopanib	635702-64-6	antineoplastic agent
pemetrexed	137281-23-3	antineoplastic agent
pomalidomide	19171-19-8	immunosuppressant
regorafenib	755037-03-7	antineoplastic agent
ribavirin	36791-04-5	antiviral
sorafenib	475207-59-1	antineoplastic agent
spironolactone (aldactone)	52-01-7	diuretic agent
sunitinib	341031-54-7	antineoplastic agent
temozolomide	85622-93-1	antineoplastic agent
temsirolimus	162635-04-3	antineoplastic agent
thiotepa	52-24-4	antineoplastic agent
tofacitinib	540737-29-9	antineoplastic agent
tretinoin	302-79-4	antineoplastic agent
ulipristal	126784-99-4	hormonal agent
urofollitropin	146479-72-3	hormonal agent
vandetanib (calpresa)	443913-73-3	antineoplastic agent
vinorelbine	125317-39-7	antineoplastic agent
voriconazole	137234-62-9	antimycotic agent

Tabella 6.7**Allegato I estratto e modificato dal documento
Etui's list of hazardous medicinal products (HMPs)****Farmaci che contengono una o più sostanze classificate come sostanze tossiche per la riproduzione: Categoria 2**

Farmaco	N. CAS	Gruppo terapeutico
abacavir	188062-50-2	antiviral
abiraterone	154229-18-2	antineoplastic agent
ambrisentan	177036-94-1	antihypertensives
axitinib	319460-85-0	antineoplastic agent
bexarotene (targretin)	153559-49-0	antineoplastic agent
bleomycin	9041-93-4	antineoplastic agent
bortezomib	179324-69-7	antineoplastic agent
carfilzomib	868540-17-4	antineoplastic agent
chloramphenicol	56-75-7	antibacterial agent
cidofovir	113852-37-2	antiviral
clomiphene (clomid)	50-41-9	hormonal agent
dabrafenib	1195765-45-7	antineoplastic agent
dronedarone (multaq)	141625-93-6	antiarrhythmic agent
eribulin	253128-41-5	antineoplastic agent
exenatide	141758-74-9	diabetic agent
gonadotropin, chorionic	165174-59-4	hormonal agent
hydroxyurea	127-07-1	antineoplastic agent
lenvatinib	857890-39-2	antineoplastic agent
liraglutide recombinant	204656-20-2	diabetic agent
melphalan (alkeran)	3223-07-2	antineoplastic agent
methimazole (thiamazole)	60-56-0	antithyroid agent
ospemifene (senshio)	128607-22-7	hormonal agent
phenytoin (epanutin)	630-93-3	antiepileptic
ponatinib	1114544-31-8	antineoplastic agent
sirolimus	53123-88-9	immunosuppressant
tacrolimus	114899-77-3	immunosuppressant
trabectedin	695-026-8	antineoplastic agent
trametinib	1187431-43-1	antineoplastic agent
vincristine	2068-78-2	antineoplastic agent
zidovudine	30516-87-1	antiviral
zonisamide	68291-97-4	antiepileptic

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Dall'esame dei dati estrapolati dall'Allegato I e II del documento Etui's list of hazardous medicinal products (HMPs) (Lindsay, 2022) relativamente ai farmaci reprotossici, è possibile individuarne 101 nelle Tabelle 6.5 e 6.6 (dei quali 21 afferenti alla Categoria 1A ed 80 a quella 1B) che rientrano, pertanto, nei disposti della dir. (UE) 2022/431 per quanto attiene alla classificazione quali farmaci pericolosi; 31 farmaci (Tabella 6.7), invece sono stati riportati nel documento nella Categoria 2 insieme a farmaci che riportano il foglietto illustrativo MSHI con informazioni per la corretta manipolazione. Questi ultimi, infatti, come già evidenziato, pur non incontrando i criteri stabiliti per gli HMPs dalla CMDR, devono essere considerati nell'ambito di un approccio precauzionale, alla stregua degli HMPs ai fini della prevenzione dell'esposizione professionale.

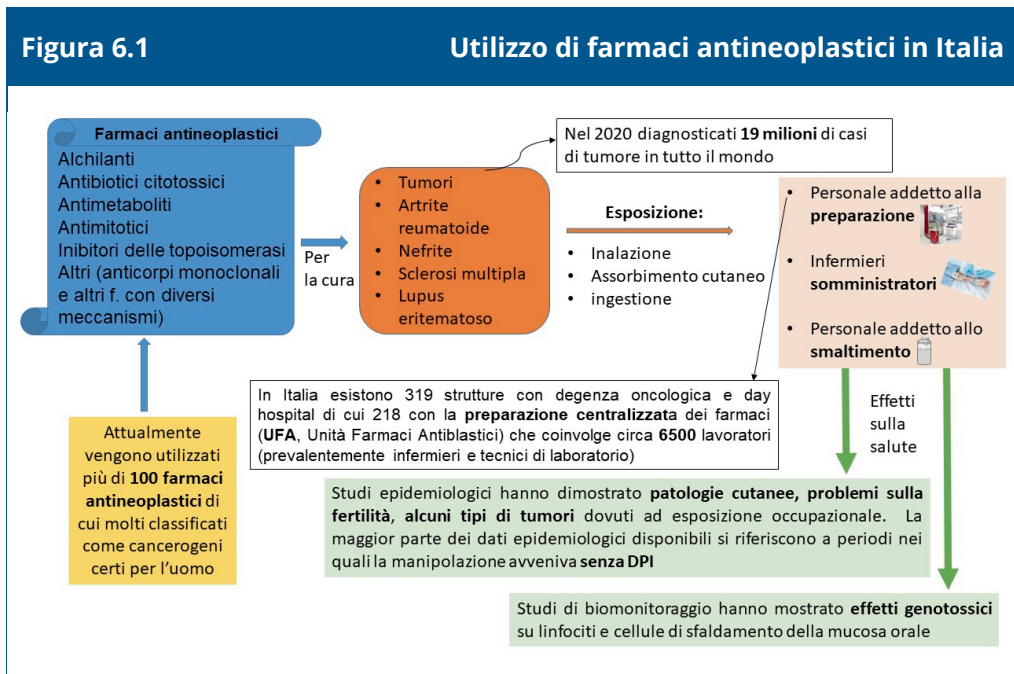
Un altro aspetto da considerare, esaminando le Tabelle 6.5 - 6.7, riguarda i gruppi terapeutici ai quali appartengono tali farmaci ed è possibile notare che in buona parte (circa il 60%) si tratta di agenti antineoplastici (sebbene siano contemplati anche agenti antivirali, immunosoppressori, ormonali, antiepilettici, antiaritmici e così via).

In conclusione è importante comunque sottolineare un aspetto di estrema rilevanza, ovvero che la lista degli HMPs (che la Commissione europea dovrà redigere entro il 5 aprile 2025), deve essere costantemente aggiornata sulla base di nuovi farmaci immessi in commercio o ritirati alla luce di studi che ne possano rilevare una eventuale tossicità quali sostanze cancerogene, mutagene e tossiche per la riproduzione, anche in considerazione delle autorizzazioni che devono essere presenti nei registri nazionali della Ue.

BIOMARCATORI DI EFFETTO PRECOCE PER LA PREVENZIONE DEL RISCHIO CANCEROGENO DA ESPOSIZIONE A FARMACI ANTINEOPLASTICI

I farmaci antineoplastici (FA) rappresentano il 63,6% dei farmaci pericolosi e possono avere effetti sia cancerogeni che mutageni che reprotossici.

Nel 2020 sono stati diagnosticati più di 19 milioni di casi di tumore in tutto il mondo, di cui 415.000 in Italia (World health organization, 2022) e nel 2040 si raggiungeranno 30 milioni di nuovi casi (495.000 in Italia), quindi l'utilizzo di FA aumenterà nei prossimi anni e, conseguentemente, aumenterà il numero dei lavoratori che li manipoleranno (Figura 6.1).



(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

Prendendo in considerazione l'Allegato I della lista Etui (Lindsley, 2022), il numero totale di FA con almeno una delle caratteristiche di cancerogenicità, mutagenicità e reprotossicità in Categoria 1A e 1B, utilizzati in almeno uno dei Paesi dell'Ue è 77 e tra questi, l'83% presenta caratteristiche di reprotossicità, il 55% caratteristiche di cancerogenicità e il 35% di mutagenicità. Il 38,9% di FA sono sia cancerogeni che reprotossici, mentre il 19,4% sono cancerogeni, mutageni e reprotossici. Già la dir. (UE) 2019/130 di modifica alla dir. 2004/37/CE sulla protezione dei lavoratori dai rischi di esposizione a cancerogeni e mutageni, introduceva l'importanza di proteggere i lavoratori esposti ad agenti cancerogeni o mutageni derivanti dalla preparazione, somministrazione o smaltimento di medicinali pericolosi, compresi i farmaci citostatici o citotossici, e da lavori comportanti l'esposizione a sostanze cancerogene o mutagene in settori quali pulizie, trasporti, lavanderia e smaltimento di medicinali pericolosi o materiali contaminati dagli stessi, nonché nell'ambito dell'assistenza personale a pazienti sottoposti a terapie con medicinali pericolosi. Concetto ripreso dalla successiva dir. (UE) 2019/983 che riporta *'I farmaci pericolosi, compresi i farmaci citotossici principalmente impiegati per la terapia del cancro, potrebbero avere proprietà genotossiche, cancerogene o mutagene. È dunque importante proteggere i lavoratori esposti a tali farmaci attraverso attività lavorative che comportano: la preparazione, la somministrazione o lo smaltimento di farmaci pericolosi, compresi i farmaci citotossici; servizi di pulizia, trasporto, lavanderia o smaltimento di farmaci pericolosi o materiali contaminati da tali farmaci; oppure*

l'assistenza a pazienti trattati con farmaci pericolosi. I farmaci pericolosi contenenti sostanze che sono anche cancerogene o mutagene sono oggetto della dir. 2004/37/CE. La Commissione dovrebbe valutare quale sia lo strumento più idoneo a garantire la sicurezza sul lavoro dei lavoratori esposti ai farmaci pericolosi, compresi i farmaci citotossici. In questo contesto è opportuno che non sia pregiudicato l'accesso ai migliori trattamenti possibili per i pazienti.' La dir. (UE) 2022/431 ricomprende i farmaci pericolosi, contenenti sostanze cancerogene di Categoria 1A e 1B e sostanze reprotossiche di Categoria 1A e 1B nell'ambito di applicazione della dir. 2004/37/CE sulla protezione dei lavoratori dai rischi di esposizione a cancerogeni e mutageni e ora anche reprotossici.

La disponibilità di idonei marcatori di esposizione e di effetto precoce è di fondamentale importanza per il monitoraggio biologico dei lavoratori potenzialmente esposti che consentirebbe una corretta e attenta valutazione del rischio di esposizione a tali farmaci. Questo aspetto è rilevante anche in considerazione del notevole impulso che la dir. (UE) 2022/431 dà al monitoraggio biologico in sé come l'unico in grado di misurare l'avvenuta esposizione non solo quella di tipo inalatorio ma anche di assorbimento cutaneo. Inoltre, l'utilizzo di biomarcatori di effetto affidabili potrebbe evidenziare anomalie precliniche supportando il medico competente nella messa a punto del migliore protocollo di sorveglianza sanitaria.

Approfondimenti di ricerca: biomarcatori di effetto genotossico

Attualmente non sono disponibili biomarcatori di effetto genotossico precoce validati da utilizzare nel biomonitoraggio di popolazioni lavorative potenzialmente esposte. Negli ultimi anni il test del micronucleo (MN) sulle cellule di sfaldamento della mucosa orale - *Buccal Micronucleus Cytome (BMCyt) Assay* - ha dimostrato in diversi studi di essere un buon candidato. Tale biomarcatore presenta la maggior parte dei requisiti (riproducibile nelle stesse condizioni, sensibile, non invasivo, produce misure quantitative) evidenziati nel cap. 7 delle linee guida 'Guidance for the safe management of hazardous medicinal products at work' della Commissione europea, per poter essere utile alla valutazione degli effetti genotossici precoci dell'esposizione in sorveglianza sanitaria.

Infatti, tale biomarcatore è di tipo non invasivo, poiché la raccolta delle cellule di sfaldamento della mucosa orale è un auto-campionamento che si effettua spazzolando l'interno delle guance e del palato con uno spazzolino da denti; è in grado di evidenziare gli effetti precoci di un'esposizione avvenuta nelle tre settimane precedenti al prelievo; è un indicatore sensibile di effetti citotossici e genotossici precoci dell'esposizione inalatoria sull'organo bersaglio; produce una stima quantitativa del danno misurando la frequenza di anomalie cellulari e nucleari.

Il *BMCyt assay* però non è ancora stato validato, sebbene siano in corso studi e progetti che hanno come obiettivo la sua validazione. In particolare, Bonassi et al.

(Bonassi, 2011) riporta i risultati di uno studio multicentrico collaborativo *Human MicroNucleus exfoliated* (HUMN_{XL}) che ha coinvolto 30 laboratori in tutto il mondo che utilizzano il *BMcyt assay* su un database di più di 5.000 soggetti. Lo studio fornisce valori di riferimento di frequenza di MN spontanei in esfoliate buccali, dimostra l'influenza di fattori di confondimento quali età e fumo sull'incremento di tali valori, mostra l'incremento di MN e altre anomalie nucleari e cellulari in associazione con diverse esposizioni occupazionali ed evidenzia una buona sensibilità del test nel valutare gli effetti di esposizioni inalatorie.

L'eventuale presenza di elevate percentuali di cellule con MN (indicatore di danno al materiale genetico), di cellule binucleate o di cellule apoptotiche e morte (indicanti un danno cellulare indotto da sostanze citotossiche) potrebbe rappresentare anche un indicatore indiretto dell'esposizione a farmaci antineoplastici reprotossici, visto che il 38,9% dei farmaci antineoplastici in uso in Europa è sia cancerogeno che reprotossico. In particolare, la presenza di effetti citotossici potrebbe essere messa in relazione ad un effetto citostatico/citotossico indotto da farmaci antineoplastici reprotossici.

Per il monitoraggio ambientale si analizzano solo alcuni farmaci, detti traccianti, la cui presenza dimostra l'avvenuta contaminazione delle superfici campionate (mediante *wipes*) nel luogo di lavoro e degli indumenti (mediante *pads*) dei lavoratori.

La maggior parte degli studi di biomonitoraggio che utilizzano biomarcatori di effetto genotossico, disponibili in letteratura, è stata effettuata in Europa e particolarmente in Italia da numerosi gruppi di ricerca, incluso quello del Dimeila dell'Inail.

Una revisione pubblicata nel 2016 (Villarini, 2016) che ha esaminato 24 studi sugli effetti genotossici dell'esposizione occupazionale a FA, utilizzando come biomarcatore di effetto il test del Micronucleo su linfociti, pubblicati tra il 1988 e il 2015, ha trovato nel 62.5% degli studi esaminati un incremento della frequenza di MN, confermando la correlazione tra esposizione occupazionale a FA ed effetti genotossici. Nel 66.6% degli studi, era stato utilizzato almeno un altro biomarcatore genotossico (MN su cellule esfoliate, SCE, AC o comet) evidenziando una buona corrispondenza tra i risultati ottenuti con gli altri test di genotossicità utilizzati e il test del MN sui linfociti (Ceppi, 2010), in un'analisi sistematica che seleziona 19 studi che utilizzano il test del MN sia su linfociti che su cellule di esfoliato buccale, mostra una buona correlazione ($r^2 = 0.74$) tra le frequenze di MN trovate su linfociti e quelle trovate su cellule esfoliate buccali. Lo studio, quindi, evidenzia che la misura di MN su cellule di esfoliato buccale ha potenzialità simili a quella sui linfociti nel mostrare gli effetti dell'esposizione ad agenti genotossici.

Il Dimeila studia da diversi anni gli effetti genotossici dell'esposizione professionale a FA in infermieri e tecnici che somministrano e preparano miscele di tali farmaci, mediante l'utilizzo di biomarcatori di effetto genotossico quali induzione di MN sia su linfociti che su esfoliate buccali, aberrazioni cromosomiche e rotture al DNA

(test della cometa). In particolare, uno dei primi studi (Cavallo, 2005) ha dimostrato la presenza di danno genotossico, in termini di frequenza di MN sulle cellule esfoliate della mucosa orale e in termini di aberrazioni cromosomiche su linfociti, in lavoratori esposti (N = 30) rispetto a un gruppo di controllo (N = 30), dimostrando negli infermieri addetti alla somministrazione un effetto maggiore di quello trovato nei tecnici di farmacia addetti alla preparazione.

Successivamente, in uno studio che ha coinvolto poli oncologici dislocati in tre diverse regioni italiane (nord, centro e sud) è risultato che l'utilizzo di un sistema automatico di preparazione non è sufficiente ad eliminare la contaminazione ambientale e quindi la potenziale esposizione a tali farmaci, avendo trovato contaminazione ambientale anche nella struttura dotata di tale sistema.

In questo studio, fatto in collaborazione con l'Istituto europeo di oncologia e l'Università di Milano, nell'ambito di un progetto di ricerca in collaborazione finanziato dall'Inail, è stato messo a punto e utilizzato un diario di esposizione, recante la tipologia dei farmaci manipolati e le relative quantità, compilato da ciascun lavoratore arruolato per il biomonitoraggio. Tale strumento si è rivelato utile per poter risalire al tipo di esposizione avvenuta nelle ultime tre settimane precedenti il biomonitoraggio dei lavoratori mediante il *BMCyt Assay* (Ursini, 2019). Il diario ha fornito infatti la possibilità di correlare gli effetti trovati con la reale esposizione che difficilmente può essere valutata con le metodiche di monitoraggio ambientale che misurano solo alcuni dei farmaci manipolati detti traccianti dell'esposizione. Lo studio ha dimostrato (dopo 14 anni dal primo) la presenza di effetti citotossici e genotossici sia nei lavoratori che somministrano sia in quelli che preparano le miscele di FA da somministrare. Quest'ultimo studio è stato fatto su 42 soggetti esposti confrontati con 53 soggetti non esposti usati come controlli.

Nell'ambito di un nuovo progetto, sono stati coinvolti altri poli oncologici creando un network di 7 membri che hanno permesso di allargare la casistica e confermare l'effettiva validità dell'approccio proposto. Obiettivo finale è stato quello di contribuire al processo di validazione di due biomarcatori di effetto genotossico: *comet assay* su linfociti e *BMCyt Assay*.

Lo studio è ancora in corso, comunque ha raggiunto l'obiettivo di ampliare la casistica riuscendo a reclutare 230 soggetti esposti e 165 soggetti non esposti a FA. I primi risultati raggiunti su 57 esposti (tecnici e infermieri coinvolti nella preparazione e somministrazione di miscele di farmaci antineoplastici) e 59 controlli, hanno mostrato una differenza statisticamente significativa tra esposti e controlli per la frequenza di MN su cellule esfoliate buccali che si correla con la contaminazione superficiale trovata sulle superfici di lavoro sia nei locali di somministrazione che in quelli delle UFA dove avviene la preparazione (Ursini, 2023). I risultati finora raggiunti suggeriscono che il *BMCyt Assay* rappresenta un promettente biomarcatore poiché, oltre che essere non invasivo, si è dimostrato

molto sensibile per la valutazione dell'effetto genotossico precoce dell'esposizione a farmaci antineoplastici in ambito sanitario.

Da tali studi si evince che è necessario individuare biomarcatori di effetto precoce sensibili e non invasivi che potrebbero essere utilizzati, se validati e standardizzati, in programmi di sorveglianza sanitaria di lavoratori esposti. Il *BM_{Cyt} assay* sembra essere un buon candidato.

In conclusione, l'evoluzione dei metodi di monitoraggio dell'esposizione (sempre più sensibili e in grado di rilevare anche basse concentrazioni di antineoplastici) e degli effetti (con biomarcatori sensibili di effetto precoce ed ancora riparabile al DNA e di citotossicità), una maggiore attenzione alla sorveglianza sanitaria degli esposti con l'istituzione del relativo registro di esposizione ai farmaci la cui cancerogenicità/mutagenicità e reprotossicità è nota, una maggiore informazione e formazione del personale all'uso dei dispositivi di protezione e una maggiore attenzione alla percezione del rischio nel personale esposto sono sicuramente strumenti utili ai fini della valutazione e gestione dei rischi per la salute di tale categoria di lavoratori come auspicato dalla nuova dir. (UE) 2022/431.

7. L'IMPATTO DELLA DIRETTIVA (UE) 2022/431 SUL SISTEMA PRODUTTIVO ED UNA STIMA DEI COSTI CORRELATI

A. Valenti

Il Piano d'azione sul pilastro europeo dei diritti sociali afferma che la salvaguardia di ambienti di lavoro sicuri e salubri è un requisito essenziale non solo per proteggere i lavoratori, ma anche per sostenere la produttività e consentire una ripresa economica sostenibile (European commission, 2021).

Ciò costituisce una premessa importante nell'ottica di una valutazione dell'impatto di ogni proposta di modifica legislativa, che tenga in considerazione sia l'aspetto della salute e sicurezza sul lavoro e sia l'impatto sul contesto socioeconomico, motivo per cui è necessario avere un quadro d'insieme approfondito e dettagliato in termini di analisi costi-benefici.

Nonostante i numerosi studi pubblicati sull'onere economico degli infortuni e delle malattie professionali, l'identificazione di stime solide e comparabili dell'onere totale a livello nazionale rimane ancora un'impresa complessa, in gran parte a causa della mancanza di una metodologia standardizzata e dell'uniformità dei dati a livello nazionale. Inoltre, la maggior parte degli studi si è concentrata su un numero limitato di sottocategorie di costo, principalmente relative alla produttività del lavoro (Valenti, 2018).

Uno studio realizzato dall'European Agency for Safety and Health at Work (Eu-Osha), condotto insieme a partner come l'Organizzazione internazionale del lavoro e l'International Commission on Occupational Health (IcoH), stima che le malattie professionali e gli infortuni sul lavoro costano all'Unione europea (Ue) almeno 476 miliardi di euro ogni anno (European Agency for Safety and Health at Work, 2017; 2019). Ogni proposta di modifica legislativa è accompagnata di solito da una valutazione degli impatti sociali, economici e ambientali, che rappresenta uno strumento fondamentale nel fornire elementi utili ad elaborare e sostenere il processo decisionale. I risultati di tale studio sono illustrati all'interno di relazioni pubblicate insieme alle proposte o agli atti adottati dalla Commissione europea. Sono inoltre inviate ai legislatori europei, ossia il Parlamento e il Consiglio, affinché valutino l'opportunità di adottare la normativa proposta.

La relazione sulla valutazione d'impatto deve elencare (European commission, 2005):

- una descrizione dell'impatto ambientale, sociale ed economico, compresi gli impatti sulle piccole e medie imprese (PMI) e sulla competitività;
- chi sarà interessato dall'iniziativa e in che modo;
- la strategia di consultazione e i risultati ottenuti.

I punti chiave di una valutazione di impatto sono:

1. identificare il problema;

2. definire gli obiettivi;
3. sviluppare diverse opzioni strategiche (*policy options*);
4. analizzare il loro impatto;
5. comparare le diverse opzioni;
6. descrivere i risultati.

Nel corso della quarta proposta di modifica della dir. 2004/37/CE, che darà luogo nel marzo 2022 all'adozione della dir. (UE) 2022/431, è stata eseguita un'analisi delle ripercussioni economiche, sociali e ambientali della proposta suddetta (European commission, 2020a).

La proposta della Commissione prevedeva la modifica dell'Allegato III della dir. 2004/37/CE e valori limite di esposizione per tre sostanze: il benzene (già presente nella direttiva, viene proposto un nuovo valore limite), l'acrilonitrile ed i composti del nichel.

La valutazione dell'impatto ha, quindi, riguardato essenzialmente agenti cancerogeni e solo indirettamente le sostanze reprotossiche, ad esempio nel caso del nichel che è sostanza cancerogena e reprotossica.

Grazie ad un processo di consultazione di diversi stakeholder, sono stati individuati differenti scenari (*policy options*) relativi agli Occupational Exposure Limit (OEL) e/o alle note (penetrazione cutanea, sensibilizzazione cutanea e delle vie respiratorie) di tre agenti cancerogeni considerati prioritari in tema di tutela della salute dei lavoratori (Tabella 7.1):

- uno scenario di riferimento che non prevede nessun intervento dell'Ue riguardo agli agenti chimici di cui alla presente iniziativa (Opzione 1);
- opzioni di vari livelli di esposizione professionale, tenendo conto della valutazione scientifica del Risk Assesment Committee (RAC), del parere dell'Advisory Committee on Safety and Health at Work (ACSH) e degli OEL in vigore negli Stati membri (Opzione 2,3,4).

Tabella 7.1				
Matrice delle opzioni degli OEL (misurati o calcolati in relazione a un periodo di riferimento di 8 ore al giorno)				
Agente cancerogeno	Opzione 1 Scenario di riferimento	Opzione 2	Opzione 3	Opzione 4
Acrilonitrile	No Ue OEL	0.5 mg/m ³	1 mg/m ³ (ACSH / RAC)	2 mg/m ³
Composti nichel (frazione inalabile)	No Ue OEL	0.03 mg/m ³ (RAC)	0.05 mg/m ³ (ACSH)	0.1 mg/m ³ (ACSH valore transitorio)
Benzene	1 ppm (3.25 mg/m ³) (Ue OEL attuale)	0.05 ppm (0.16 mg/m ³) (RAC)	0.2 ppm (0.66 mg/m ³) (ACSH)	0.5 ppm (1.62 mg/m ³) (ACSH valore transitorio)

Il confronto tra le diverse opzioni strategiche e lo scenario di riferimento è stato effettuato sulla base dei seguenti criteri: efficacia, efficienza e coerenza. L'opzione preferita per l'acrilonitrile fissa il suo valore a 1 mg/m^3 come raccomandato dal RAC e indicato dall'ACSH (Opzione 3).

L'opzione preferita per i composti del nichel fissa i loro valori a $0,05 \text{ mg/m}^3$ e per il benzene a $0,2 \text{ ppm}$, come indicato dall'ACSH (Opzione 3).

Questi valori preferiti verrebbero fissati dopo un periodo transitorio (che terminerà il 18 gennaio 2025 per i composti del nichel, mentre per il benzene tale limite verrebbe fissato da due a quattro anni dopo l'entrata in vigore della direttiva), durante il quale verrebbero fissati al valore più elevato indicato dall'ACSH come specificato nell'opzione 4 ($0,1 \text{ mg/m}^3$, frazione inalabile e $0,5 \text{ ppm}$, rispettivamente).

I costi e i benefici sono stati calcolati su un periodo di 60 anni, corrispondente ai futuri oneri derivanti dalle patologie tumorali stimati sulla stessa durata, per tenere nella dovuta considerazione il periodo di latenza di tali patologie.

Nell'analisi dei costi benefici, il numero di malattie professionali e dei casi di tumore professionale nell'Ue e la riduzione dei costi legati a tali tumori a carico degli operatori economici e dei sistemi di sicurezza sociale nell'Ue, rappresentano gli indicatori chiave per il monitoraggio degli effetti della presente direttiva (European commission, 2020a).

I costi economici sono stati quantificati in termini di costi amministrativi e di conformità che le imprese dovrebbero sostenere per dover investire nelle misure di gestione del rischio necessarie per soddisfare gli OEL proposti, costi amministrativi per gli Stati membri, costi evitati per le imprese e il settore pubblico (ad esempio, pagamenti relativi ad assenze per malattia) e alle eventuali chiusure di aziende.

I costi sociali sono quantificati in termini di costi evitati per cattiva salute grazie alla prevenzione dei casi di cancro e di altre malattie significative di natura professionale (Vettorazzi, 2020).

In primo luogo, nelle valutazioni d'impatto viene esaminata la corretta applicazione dei principi di sussidiarietà e di proporzionalità. In base al principio di sussidiarietà, nei settori di competenza non esclusiva dell'Ue, essa interviene solo se e nella misura in cui gli obiettivi dell'azione prevista non possano essere sufficientemente realizzati dagli Stati membri e possano essere meglio realizzati al livello dell'Ue.

A riguardo, la scelta di limiti di esposizione occupazionale nuovi o riveduti consentirà di garantire un livello di protezione minimo analogo per tutti i lavoratori dell'Ue. Livelli divergenti di protezione a livello nazionale potrebbero, ad esempio, incoraggiare le aziende a delocalizzare i propri impianti di produzione negli Stati membri dotati di prescrizioni meno restrittive. Inoltre, l'esistenza di prescrizioni divergenti in materia di lavoro potrebbe influire sulla competitività delle singole aziende.

Relativamente al principio di proporzionalità, in base al quale le misure adottate dall'Ue devono essere idonee e necessarie per conseguire il fine desiderato e non devono imporre un onere eccessivo ai singoli Stati membri, la presente proposta si limita a quanto necessario per il conseguimento di tali obiettivi.

In assenza di un intervento da parte dell'Ue (Opzione 1), si stima che i lavoratori esposti a queste sostanze continueranno ad affrontare il rischio di contrarre tumori professionali o altri effetti avversi sulla salute. Si stimano nei successivi 60 anni un totale di quasi 2.000 casi di cancro e altre malattie professionali con un costo sanitario che oscilla tra i 254 e i 463 milioni di euro.

Per quanto concerne l'impatto sulla salute dei lavoratori, la presente iniziativa dovrebbe portare benefici, ad oltre 1 milione di lavoratori, in termini di prevenzione dei casi di cancro e di altre malattie significative di natura professionale. A riguardo, si stima una riduzione di oltre 1.700 casi di malattie professionali nei prossimi 60 anni, con conseguente riduzione delle spese di assistenza sanitaria pari a 5 milioni di euro nei prossimi 60 anni. Tale riduzione comporterebbe un incremento della durata, della qualità e della produttività della vita lavorativa dei lavoratori europei.

I maggiori benefici si registrano in relazione ai composti di nichel e al benzene, con un beneficio per la salute in termini monetari, compreso tra 72 e 92 milioni di euro (Tabella 7.2 - composti di nichel) e 121 e 198 milioni di euro (Tabella 7.3 - benzene). Nel caso dell'acrilonitrile il beneficio per la salute è stimato tra 440.000 e 5.8 milioni di euro (Tabella 7.4).

Per quanto riguarda l'impatto sulle imprese, ai benefici dovuti alla riduzione dell'assenteismo, delle perdite di produttività e delle indennità assicurative per un importo stimato di 7 milioni di euro nei prossimi 60 anni, si sommano costi aggiuntivi. Tali costi sono dovuti all'implementazione di misure di prevenzione e gestione del rischio e di adattamento dei processi produttivi. I nuovi limiti di esposizione che maggiormente impatteranno sui costi di adeguamento per le imprese sono quindi quelli relativi ai composti del nichel e al benzene, con investimenti nell'arco dei prossimi 60 anni pari rispettivamente a 6,5 miliardi e 7,61 miliardi di euro (European commission, 2020a, 2020b, 2020c).

La proposta non prevede regimi agevolati per le microimprese o le PMI. Inoltre, sebbene i valori limite siano stati definiti su livelli che consentono di ridurre quasi a zero il rischio di chiusura totale o parziale delle attività produttive delle piccole imprese, per queste permane comunque un onere non indifferente nell'adeguamento ai valori limite proposti. In particolare, risulta che i settori della fusione (soprattutto per la produzione di acciaio), della raffinazione e della saldatura sono quelli maggiormente esposti a difficoltà nell'attuazione dei valori limite proposti (Senato della Repubblica, 2021).

Poiché oltre il 99% della realtà produttiva italiana è costituita da PMI, si può ben capire che saranno quest'ultime ad avere un maggiore impatto. Le PMI non costituiscono solo numericamente l'ossatura del sistema produttivo nazionale, ma

anche il loro contributo in termini di occupazione e produttività è significativo. Secondo uno studio della Banca d'Italia, tra il 2010 e il 2019 la produttività delle PMI italiane è cresciuta del 6,5%; quella delle grandi imprese è invece diminuita di quasi il 5% (Balassone, 2022).

Tabella 7.2 Analisi multicriteri sull'impatto dei composti del nichel (opzioni aggiuntive allo scenario di base)				
Impatto	Stakeholder coinvolti	Opzioni OEL - frazione inalabile		
		Opzione 2 0.03 mg/m³	Opzione 3 0.05 mg/m³ (ACSH)	Opzione 4 0.1 mg/m³ (ACSH valore transitorio)
Impatto economico				
Costi di conformità	Aziende	€ 10 miliardi	€ 4 miliardi	€ 886 milioni
Costi di monitoraggio	Aziende	€ 2,5 miliardi	€ 2,5 miliardi	€ 2,5 miliardi
Costi di conformità e monitoraggio per singola azienda	Aziende	€ 197.000	€ 108.000	€ 55.000
Costi amministrativi	Settore pubblico	€ 730.000	€ 730.000	€ 730.000
Costi evitati*	Aziende	€ 4 milioni	€ 3,9 milioni	€ 2,8 milioni
Costi evitati**	Settore pubblico	€ 2,3 milioni	€ 2,2 milioni	€ 1,5 milioni
Competitività internazionale	Aziende	Significativa riduzione per il 38% delle aziende	N.D.	N.D.
Impatto sociale				
Riduzione casi di tumore al polmone	Lavoratori e famiglie	147	233	84
Riduzione casi di morbidità polmonare	Lavoratori e famiglie	712	702	517
Riduzione casi di aborto spontaneo	Lavoratori e famiglie	88	80	51

Costi evitati per cattiva salute	Lavoratori e famiglie	€ 79 - € 97 milioni	€ 72 - € 92 milioni	€ 47 - € 64 milioni
Posti di lavoro persi	Lavoratori e famiglie	19.000	10.000	1.500
Costi sociali del lavoro***	Lavoratori e famiglie	€ 1,6 miliardi	€ 779 milioni	€ 127 milioni
Impatto ambientale				
Emissioni nell'ambiente	Tutti	Nessuno/limitato impatto		

* Compresi i pagamenti relativi a congedi per malattia, assenze dal lavoro, premi assicurativi.

** Compresa l'assistenza sanitaria, la perdita di entrate fiscali.

*** Es: stipendio netto, contributi previdenziali a carico del dipendente (es. contributi Inps), imposte a carico del dipendente (Irpaf), contributi a carico dell'impresa (es. contributi Inps non a carico del dipendente, contributi Inail e TFR).

Tabella 7.3 Analisi multicriteri sull'impatto dei composti del benzene (opzioni aggiuntive allo scenario di base)				
Impatto	Stakeholder coinvolti	Opzioni OEL		
		Opzione 2 0.05 ppm	Opzione 3 0.2 ppm (ACSH)	Opzione 4 0.5 ppm (ACSH valore transitorio)
Impatto economico				
Costi di conformità	Aziende	€ 23.526 milioni	€ 7.610 milioni	€ 884 milioni
Costi amministrativi	Settore pubblico	€ 0,3 milioni	€ 0,3 milioni	€ 0,3 milioni
Costi evitati*	Aziende	€ 4 milioni	€ 3,9 milioni	€ 2,8 milioni
Costi evitati**	Settore pubblico	€ 3 milioni	€ 2 milioni	€ 1 milione
Competitività internazionale	Aziende	Impatto limitato. Solo le fonderie potrebbero affrontare una minore competitività	Nessun impatto	Nessun impatto
Impatto sociale				
Riduzione casi di leucemia	Lavoratori e famiglie	281	182	88
Riduzione casi di leucopenia	Lavoratori e famiglie	233	189	103
Costi evitati per cattiva salute	Lavoratori e famiglie	€ 186 - € 305 milioni	€ 121 - € 198 milioni	€ 59 - € 96 milioni
Posti di lavoro persi	Lavoratori e famiglie	pochi	0	0
Costi sociali del lavoro***	Lavoratori e famiglie	N.D.	€ 0	€ 0
Impatto ambientale				
Emissioni nell'ambiente	Settore ambientale	Nessuno/limitato impatto		
Riciclaggio	Aziende settore riciclaggio	Riduzione delle emissioni diffuse e fuggitive in alcuni settori		

* Compresi i pagamenti relativi a congedi per malattia, assenze dal lavoro, premi assicurativi.

** Compresa l'assistenza sanitaria, la perdita di entrate fiscali.

*** Es: stipendio netto, contributi previdenziali a carico del dipendente (es. contributi Inps), imposte a carico del dipendente (Irpef), contributi a carico dell'impresa (es. contributi Inps non a carico del dipendente, contributi Inail e TFR).

Tabella 7.4 Analisi multicriteri sull'impatto dell'acrilonitrile (opzioni aggiuntive allo scenario di base)				
Impatto	Stakeholder coinvolti	Opzioni OEL		
		Opzione 2 0.5 mg/m³	Opzione 3 1 mg/m³ (ACSH)	Opzione 4 2 mg/m³
Impatto economico				
Costi di conformità	Aziende	€ 146 milioni	€ 28 milioni	€ 280 milioni
Costi di monitoraggio	Aziende	€ 0	€ 0	€ 0
Costi amministrativi	Settore pubblico	€ 1,3 milioni	€ 1,3 milioni	€ 1,2 milioni
Costi evitati*	Aziende	€ 340.000 € 1,1 milioni	€ 340.000 € 1,1 milioni	€ 0
Costi evitati**	Settore pubblico	€ 27.000 € 89.000	€ 27.000 € 89.000	€ 0
Competitività internazionale	Aziende	Limitata*****	N.D.	N.D.
Impatto sociale				
Riduzione casi di tumore al cervello	Lavoratori e famiglie	1 - 12	1 - 12	0 - 1
Riduzione casi di irritazione nasale	Lavoratori e famiglie	73 - 408	73 - 408	28 - 176
Costi evitati per cattiva salute	Lavoratori e famiglie	€ 440.000 - € 5,8 milioni	€ 440.000 - € 5,8 milioni	€ 110.000 - € 510,00
Posti di lavoro persi	Lavoratori e famiglie	0	0	0
Costi sociali del lavoro***	Lavoratori e famiglie	€ 0	€ 0	€ 0
Impatto ambientale				
Emissioni nell'ambiente	Tutti	Impatto limitato		

* Compresi i pagamenti relativi a congedi per malattia, assenze dal lavoro, premi assicurativi.

** Compresa l'assistenza sanitaria, la perdita di entrate fiscali.

*** Es: stipendio netto, contributi previdenziali a carico del dipendente (es. contributi Inps), imposte a carico del dipendente (Irpéf), contributi a carico dell'impresa (es. contributi Inps non a carico del dipendente, contributi Inail e TFR).

BIBLIOGRAFIA

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for 2-Butoxyethanol and 2-Butoxyethanol Acetate. Atlanta, GA: U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; 1998.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Ethylene Oxide. Washington: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2021. Url: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/substances/ToxSubstance.aspx?toxoid=133> [consultato febbraio 2024].

Ahmad I, Ahmed S, Sheraz MA et al. Borates: Chemical, Pharmaceutical and Pharmacological Aspects. 1st ed., New York, USA: Nova Science Publishers, Inc.; 2011.

Aprèa C, Colosio C, Mammone T et al. Biological monitoring of pesticide exposure: a review of analytical methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002 Apr 5;769(2):191-219.

Balassone F. PMI award 2022 – Le strade dell'eccellenza [Internet]. Roma: Banca d'Italia; 2022. Url: <https://www.bancaditalia.it/pubblicazioni/interventi-vari/int-var-2022/Balassone-PMI-Award-07072022.pdf> [consultato febbraio 2024].

Bar M, Alagirusamy R, Das A. Flame retardant polymer composites. *Fibers Polym.* 2015;16:705-717.

Behrens T, Ge C, Vermeulen R et al. Occupational exposure to nickel and hexavalent chromium and the risk of lung cancer in a pooled analysis of case-control studies (SYNERGY). *Int. J. Cancer.* 2023;152: 645–660.

B'Hymer C, Butler MA, Cheever KL. Comparison and evaluation of analysis procedures for the quantification of (2-methoxyethoxy) acetic acid in urine. *Anal Bioanal Chem.* 2005 Sep;383(2):201-9.

Binazzi A, Miligi L, Giovannetti L et al. ReNaTuNS sorveglianza epidemiologica dei tumori naso-sinusali - Manuale operativo. Milano: Tipolitografia Inail; 2020.

Bipp H, Kieczka H. Formamides. In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, (Ed.). Weinheim: Wiley-VCH; 2011.

Bonassi S, Coskun E, Ceppi M et al. The HUman MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMNXL): The role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutat Res.* 2011;728(3):88-97.

Brouwers MM, van Tongeren M, Hirst AA et al. Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix. *Occup Environ Med.* 2009;66(9):607-14.

Caporossi L, Alteri A, Campo G et al. Cross Sectional Study on Exposure to BPA and Phthalates and Semen Parameters in Men Attending a Fertility Center. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jan 13;17(2):489.

Caporossi L, De Rosa M, Papaleo B. Sostanze chimiche reprotossiche in ambiente di lavoro. Inail. Milano: Tipolitografia Inail; 2022.

Carretti E, Natali I, Matarrese C et al. A new family of high viscosity polymeric dispersions for cleaning easel paintings. *J Cul Heritage.* 2010;11:373-380.

Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B et al. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutat Res.* 2005; 587:45-51.

Ceppi M, Biasotti B, Fenech M et al. Human population studies with the exfoliated buccal micronucleus assay: statistical and epidemiological issues. *Mutat Res.* 2010;705(1):11-9.

Commissione consultiva permanente per la salute e sicurezza sul lavoro. Criteri e strumenti per la valutazione e la gestione del rischio chimico negli ambienti di lavoro ai sensi del d.lgs. n. 81/2008 e s.m.i. (Titolo IX, Capo I 'Protezione da Agenti Chimici' e Capo II 'Protezione da Agenti Cancerogeni e Mutageni'), alla luce delle ricadute del Regolamento (CE) n. 1907/2006 (Registration Evaluation Authorisation Restriction of Chemicals - REACH), del Regolamento (CE) n. 1272/2008 (Classification Labelling Packaging - CLP) e del Regolamento (UE) n. 453/2010 (recante modifiche all'Allegato II del Regolamento CE 1907/2006 e concernente le disposizioni sulle schede di dati di sicurezza). Roma: Commissione Consultiva Permanente per la Salute e Sicurezza sul Lavoro Comitato 9 – Sottogruppo 'Agenti Chimici'; 2012. Url: https://www.lavoro.gov.it/archivio-doc-pregressi/SicurezzaLavoro/Documento_agenti_chimici_09012013.pdf [consultato febbraio 2024].

D'Angelo R, Genovese G, Guadagni R et al. Esposizione a metalli. Definizione dei valori di riferimento di cromo e nichel urinari e piombo ematico nella popolazione campana. Collana salute e sicurezza Inail Milano: Tipolitografia Inail; 2020.

de Kettenis P. The historic and current use of glycol ethers: a picture of change. *Toxicol Lett*, 2005; 156 (1): 5-11.

Devanthery A, Dentan A, Berode M et al. Propylene glycol monomethyl ether (PGME) occupational exposure. 1. Biomonitoring by analysis of PGME in urine. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000 Jul;73(5):311-5.

European agency for safety and health at work. Reproductive effects caused by chemical and biological agents [Internet]. Bilbao: European agency for safety and health at work; 2012. Url: <https://oshwiki.osha.europa.eu/en/themes/reproductive-effects-caused-chemical-and-biological-agents> [consultato febbraio 2024].

European agency for safety and health at work. State of the art report on reproductive toxicants [Internet]. Literature Review. European Risk Observatory Summary. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2016. Url: https://osha.europa.eu/sites/default/files/report_on_reproductive_toxicants.pdf [consultato febbraio 2024].

European agency for safety and health at work (EU-OSHA). Analisi comparativa internazionale sul costo delle malattie professionali e degli infortuni sul lavoro [internet]. Lussemburgo: Ufficio delle pubblicazioni dell'Unione europea; 2017. Url: https://osha.europa.eu/sites/default/files/Article_cost_of_OSH_IT.pdf [consultato febbraio 2024].

European agency for safety and health at work. Il valore della sicurezza e della salute sul lavoro e i costi sociali degli infortuni e delle malattie professionali [internet]. Lussemburgo: Ufficio delle pubblicazioni dell'Unione europea, 2019. Url: https://osha.europa.eu/sites/default/files/Summary_Value_of_OSH_and_societal_costs_injuries_and_diseases_IT.pdf [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Guideline on the scope of the Entry 50 (paragraphs 5 to 8) of Annex XVII to REACH. Helsinki: European chemicals agency; 2018. Url: https://echa.europa.eu/documents/10162/15792/guideline_entry_50_pahs_en.pdf [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. The use of bisphenol A and its alternatives in thermal paper in the EU during 2014 - 2022. June 2020. Helsinki: European Chemicals Agency; 2020. Url: https://echa.europa.eu/documents/10162/23294236/bpa_thermal_paper_report_2020_en.pdf/59eca269-c788-7942-5c17-3bd822d9cba0 [consultato gennaio 2024].

European chemicals agency. Lead and its compounds. Helsinki: European chemicals agency; 2023a. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.239.187> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Potassium dichromate. Helsinki: European chemicals agency; 2023b. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.029.005> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Ammonium dichromate. Helsinki: European chemicals agency; 2023c. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.029.221> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Sodium chromate. Helsinki: European chemicals agency; 2023d. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.028.990> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Sodium dichromate. Helsinki: European chemicals agency; 2023e. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.031.070> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Cobalt. Helsinki: European chemicals agency; 2023f. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.028.325> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Cobalt dinitrate. Helsinki: European chemicals agency; 2023g. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.030.353> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Cobalt dichloride. Helsinki: European chemicals agency; 2023h. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.028.718> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Cobalt carbonate. Helsinki: European chemicals agency; 2023j. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.007.428> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Cobalt di(acetate). Helsinki: European chemicals agency; 2023k. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.000.687> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Cobalt sulphate. Helsinki: European chemicals agency; 2023i. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.030.291> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Cadmium chloride. Helsinki: European chemicals agency; 2023l. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.030.256> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Cadmium sulphate. Helsinki: European chemicals agency; 2023m. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.030.288> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Mercury. Helsinki: European chemicals agency; 2023n. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.028.278> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Tellurium. Helsinki: European chemicals agency; 2023o. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.033.452> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Tellurium dioxide. European chemicals agency; 2023p. Url: <https://echa.europa.eu/it/brief-profile/-/briefprofile/100.028.357> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Phenol, dodecyl-, branched. Helsinki: European chemicals agency; 2023q. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.100.072> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. 1-bromopropane. Helsinki: European chemicals agency; 2023r. Url: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.003.133> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Trichloropropane. Helsinki: European chemicals agency; 2023s. Url: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.042.910> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. 1,2-dibromo-3-chloropropane. Helsinki: European chemicals agency; 2023t. Url: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.002.255> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Ammonium bromide. Helsinki: European chemicals agency; 2023u. Url: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.031.973> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. 1,2,4-triazole. Helsinki: European chemicals agency; 2023v. Url: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.005.476> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Imidazole. Helsinki: European chemicals agency; 2023w. Url: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.005.473> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. 1-vinylimidazole. Helsinki: European chemicals agency; 2023x. Url: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.012.739> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. 2-methylimidazole. Helsinki: European chemicals agency; 2023y. Url: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.010.697> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. 1-ethylpyrrolidin-2-one. Helsinki: European chemicals agency; 2023z. Url: <https://echa.europa.eu/es/substance-information/-/substanceinfo/100.018.409> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Theophylline. Helsinki: European chemicals agency; 2023aa. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.000.350> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Formamide. Helsinki: European chemicals agency; 2023ab. Url: <https://www.echa.europa.eu/web/guest/substance-information/-/substanceinfo/100.000.766> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Carbon monoxide. Helsinki: European chemicals agency; 2023ac. Url: <https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.010.118> [consultato febbraio 2024].

European chemicals agency. Elenco di restrizioni. Helsinki: European chemicals agency; s.d. Url: <https://echa.europa.eu/it/substances-restricted-under-reach-/dislist/details/0b0236e1807e2cba> [consultato febbraio 2024].

European chemicals Agency. Information on biocides. Helsinki: European Chemicals Agency; last updated 2024. Url: <https://echa.europa.eu/it/information-on-chemicals/biocidal-active-substances> [consultato febbraio 2024].

European commission. Impact assessment guidelines. SEC (2005) 791. 15 June 2005.

European commission. Opinion on Sodium perborate and perboric acid. SCCS/1345/2010 adopted at 7th plenary meeting of 22 June 2010. Scientific Committee on Consumer Safety. Url: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_031.pdf [consultato febbraio 2024].

European commission. Opinion on N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP). SCCS n. SCCS/1413/11, CE, 2011 adopted at 10th plenary meeting of 22 March 2011. Url: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_050.pdf [consultato febbraio 2024].

European commission. Occupational Exposure Limits. Methodology for the derivation of occupational exposure limits. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) - key documentation (version 7). Brussels: European commission, Brussels; 2013, pp. 1-39.

European commission. Accompanying the document Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work, SWD(2020) 183 final. Commission staff working document, impact assessment. Brussels: European commission 2020a. Url: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020SC0183> [consultato febbraio 2024].

European commission. Proposta di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio 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. COM(2020) 571 final [Internet]. Bruxelles: European commission; 2020b. Url: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/docs_autres_institutions/commission_europeenne/com/2020/0571/COM_COM\(2020\)0571_IT.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/docs_autres_institutions/commission_europeenne/com/2020/0571/COM_COM(2020)0571_IT.pdf) [consultato febbraio 2024].

European commission. Proposta di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio 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 - sintesi della relazione sulla valutazione d'impatto. SWD (2020)

184 final [Internet]. Bruxelles: European commission; 2020c, Url: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=SWD:2020:0184:FIN:IT:PDF> [consultato febbraio 2024].

European commission. Piano d'azione sul pilastro europeo dei diritti sociali. Brussels: European commission; 2021. Url: https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:b7c08d86-7cd5-11eb-9ac9-01aa75ed71a1.0012.02/DOC_1&format=PDF 2021 [consultato febbraio 2024].

European commission. EU Pesticides Database (v3.1). Bruxelles: European Commission; 2022 https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/eu-pesticides-database_en [consultato febbraio 2024].

European commission. Guidance for the safe management of hazardous medicinal products at work. Brussels: European commission; 2023. Url: https://osha.europa.eu/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=FA8xPC9-JSmFPsSgNSY0wwfrVUpe5pjK5-9aKQ4_KE8, [consultato febbraio 2024].

European medicines agency. NMP - Art 82 - Annexes I-III_EN. s.d. Url: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/n-methyl-pyrrolidone-article-82-referral-annexes-i-ii-and-iii_en.pdf [consultato febbraio 2024].

European union. European Union Draft Risk Assessment Report on Perboric acid, sodium salt with addendum 2007. Institute for Health and Consumer Protection; 2007. Url: <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/index.php?PGM=ora> [consultato febbraio 2024].

Fabrizi G, Barrese E, Scarpelli ML et al. Prevenzione e protezione dei lavoratori nell'utilizzo di pesticidi in agricoltura. In: Inail. Quaderni della Rivista degli infortuni e delle malattie professionali. Agricoltura: salute e sicurezza sul lavoro a 100 anni dall'introduzione della tutela assicurativa. Milano: Tipolitografia Inail; 2017.

Fabrizio L, Cattaneo MG, De Plato F et al. La tutela dell'operatore sanitario a rischio di esposizione ai farmaci antitumorali - Linee di indirizzo tecnico [internet]. Pisa: Campano edizioni; 2015. Url: https://www.sifoweb.it/images/pdf/pubblicazioni/altre-edizioni/SIFO_Rischio_chim_bio.pdf [consultato febbraio 2024].

German Institute for Risk Assessment. Introduction to the problems surrounding garment textiles [internet]. Berlino: Bundesinstitut für Risikobewertung, BfR; 2012.

Url: <https://www.bfr.bund.de/cm/349/introduction-to-the-problems-surrounding-garment-textiles.pdf> [consultato febbraio 2024].

Gherardi M, Gordiani A, L'Episcopo N et al. Carcinogenic Content of PM10-Bound PAHs in University Classrooms and Outdoors at an Urban Location in Rome, Italy, during Winter Working and Not-Working Days. *Sustainability*. 2021; 13(19):10790.

Gregoire V, Begg AC, Huiskamp R et al. Selectivity of boron carriers for boron neutron capture therapy: pharmacological studies with borocaptate sodium, L-bromophenylalanine and boric acid in murinetumors. *Radiother Oncol*. 1993;27: 46-54.

Guana M, Soldati L, Bortolus R. Educare alla salute riproduttiva, di genere e nel percorso nascita. In: Gruppo di Lavoro Nazionale Primary Health Care. Educare alla salute e all'assistenza. Manuale operatori. Milano: Bruno Mondadori; 2018.

Hafeez KS, Ahmed un Nabi SA. Medicinal, Cosmetic, Chemical and other applications of borates. *Baqai J. Health Sci* 2018;21(2): 72-8.

Health and Safety Executive. Nickel and its inorganic compounds: Health hazards and precautionary measures. Health and Safety Executive UK; 2016.

Health and Safety Executive (HSE). Biological monitoring in the workplace. A guide to its application to chemical exposure. Norwich: Health and Safety Executive; 1997. ISBN 978 0 7176 1279 6.

Hessel EVS, Staal YCM, Piersma AH et al. Occupational exposure to hexavalent chromium. Part I. Hazard assessment of non-cancer health effects. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2021.

Houser R, Calafat AM. Phthalates and human health. *Occup Environ Med*, 2005; 62:806–818.

Ince S, Arslan-Acaroz D. An update on health effects of metalloid trace element: Boron. *Aperito. J Drug Design Pharmacol*. 2015;2:1-6.

Ince S, Kucukkurt I, Cigerci IH. The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2010;24:161-4.

Istituto nazionale di statistica. Agricoltura. Roma: Istat; 2021. Url: <https://www.istat.it/it/agricoltura?dati> [consultato febbraio 2024].

Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro. Le Indicazioni per la tutela dell'Operatore Sanitario per il rischio di esposizione ad antiblastici. Roma: Ispesl; 2010. Url: https://www.inail.it/cs/internet/docs/rs_documento-tecnico-antiblastici.pdf?section=attivita [consultato febbraio 2024].

Jakubowski M, Trzcinka-Ochocka M. Biological monitoring of exposure: trends and key developments. *J Occup Health*. 2005 Jan;47(1):22-48. doi: 10.1539/joh.47.22.

Kannan C, Aditi P, Zwanenburg B. Quenchings the action of germination stimulants using borax and thiourea, a new method for controlling parasitic weeds: A proof of concept. *Crop Protection*. 2015;70:92-8.

Ledda A, Castellano P, Lombardi R et al. Misure di sicurezza, ricerca e innovazione tecnologica per manipolare farmaci pericolosi: garanzie di tutela con la norma in evoluzione [internet]. Inail. Milano: Tipolitografia Inail; 2023. Url: <https://www.inail.it/cs/internet/comunicazione/pubblicazioni/catalogo-generale/pubbl-misure-sicurezza-ricerca-e-inn-tecnologica.html> [consultato febbraio 2024].

Lindsley I, Musu T. The Etui's list of hazardous medicinal products (HMPs) including cytotoxics and based on the EU CLP classification system of carcinogenic, mutagenic and reprotoxic (CMR) substances. Brussels: Etui publications; 2022. Url: <https://www.etui.org/publications/etuis-list-hazardous-medicinal-products-hmps> [consultato febbraio 2024].

Mandic-Rajcevic S, Rubino FM, Ariano E et al. Environmental and biological monitoring for the identification of main exposure determinants in vineyard mancozeb applicators. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2018 May;28(3):289-296.

Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D et al. Il Registro nazionale dei mesoteliomi - settimo rapporto. Milano: Tipolitografia Inail; 2021.

Massari S, Miligi L, Binazzi A et al. Renaloccam. Il sistema di monitoraggio delle neoplasie a bassa frazione eziologica - Manuale operativo. Milano: Tipolitografia Inail; 2021.

Ministero della salute. Linee guida per gestire e comunicare gli eventi avversi in sanità. Roma: Ministero della salute; 2011.

Ministero della salute. Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici - Raccomandazione n.14 [internet]. Roma: Ministero

della Salute; 2012. Url: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1861_allegato.pdf [consultato febbraio 2024].

Ministero della salute. Sicurezza chimica. Roma: Ministero della salute; 2022. Url: <https://www.salute.gov.it/portale/sicurezzaChimica/homeSicurezzaChimica.jsp> [consultato febbraio 2024].

Muezzinoglu T, Korkmaz M, Nese N et al. Prevalence of prostate cancer in high boronexposed population: a community-based study. *Biol Trace Elem Res.* 2011;144:49-57.

National center for biotechnology information. PubChem Compound Summary for CID 24634, Cadmium fluoride. 2024. Url: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cadmium-fluoride> [consultato febbraio 2024].

National institute for occupational safety and health. Manual of Analytical Methods (NMAM), 5th Edition [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2020a. Url: https://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdf/NMAM_5thEd_EBook-508-final.pdf [consultato febbraio 2024].

National institute for occupational safety and health. List of hazardous drugs in healthcare settings (draft) [internet]. Cincinnati, OH: U.S. department of health and human services, Centers for disease control and prevention, National institute for occupational safety and health; 2020b. Url: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-NIOSH-Hazardous-Drugs-List-2020.pdf> [consultato febbraio 2024].

Nichel institute. Safe Use of Nickel in the Workplace- A Guide for Health Maintenance of Workers Exposed to Nickel. Its Compounds and Alloys. 3rd ed. Toronto: Nichel Institute; 2008.

Occupational safety and health administration. Carbon Monoxide Poisoning- fact sheet 04/2012. Url: <https://www.osha.gov/sites/default/files/publications/carbonmonoxide-factsheet.pdf> [consultato febbraio 2024].

Oehlmann J, Oetken M, Schulte-Oehlmann U. A critical evaluation of the environmental risk assessment for plasticizers in the freshwater environment in Europe, with special emphasis on bisphenol A and endocrine disruption. *Environ Res* 2008; 108(2): 140-9.

OIC group scientific. Gestione del rischio di esposizione del personale sanitario nella manipolazione dei farmaci antineoplastici iniettabili: gli aspetti di prevenzione e la

caratterizzazione delle misure di sicurezza. Documento Italiano di Consenso [internet]. Firenze: tipografia TAF; 2017. Url: https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/area_oncologica/CONSENSUS_DOCUMENT_FINALE.pdf [consultato febbraio 2024].

Okoro HK, Fatoki OS, Adekola FA et al. Snyman, Organotin Compounds. In: Wexler P. Encyclopedia of Toxicology (Third Edition). Bethesda, MD, USA: Elsevier; 2014.

Parlamento europeo. Proposta di risoluzione del Parlamento europeo sulla situazione della salute sessuale e riproduttiva e relativi diritti nell'Ue, nel quadro della salute delle donne - A9-0169/2021. Url: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-9-2021-0169_IT.pdf [consultato febbraio 2024].

Primus FJ, Pak RH, Richard-Dickson KJ et al. Bispecific antibody mediated targeting of nidocarboranes to human colon carcinoma cells. *Bioconj Chem.* 1996;7:532-5.

Ram FS, Jones P, Jardim J et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 2002(4): CD003902.

Scarselli A, Di Marzio D, Marinaccio A et al. The register of exposed workers to carcinogens: legislative framework and data analysis. *Med Lav* 2010; 101:9-18.

Scarselli A, Montaruli C, Marinaccio A. The Italian Information System on Occupational Exposure to Carcinogens (SIREP): Structure, Contents and Future Perspectives. *Ann Occup Hyg* 2007;51(5):471-8.

Scorei R, Popa R. Boron-containing compounds as preventive and chemotherapeutic agents for cancer. *Anti-Cancer Agent Med Chem.* 2010;10:346-351.

Senato della Repubblica. Relazione consuntiva sulla partecipazione dell'Italia all'Unione europea (anno 2020). Atti Parlamentari – XVIII legislatura, Doc. LXXXVII n. 4 del 21 giugno 2021. Roma: Camera dei deputati; 2021, pp. 279-282. Url: https://documenti.camera.it/_dati/leg18/lavori/documentiparlamentari/IndiceETesti/087/004/INTERO.pdf [consultato febbraio 2024].

Shafiee A, Nadri H. Glycol Ethers. In: Wexler P. Encyclopedia of Toxicology (Third Edition), Bethesda, MD, USA: Elsevier; 2014.

Shen L, Coughlan A, Towler M et al. Degradable borate glass polyalkenoate cements. *J Mat Sci.* 2014;25:965-973.

Sittig M. Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens. 2nd ed. Noyes Publications; 1985.

Società italiana valori di riferimento ente del terzo settore (SIVR-ETS). Quinta lista dei valori di riferimento per elementi, composti organici e loro metaboliti. Edizione 2023. Roma: Società italiana valori di riferimento ente del terzo settore; 2023.

Taskinen H, Lindbohm M-L, Sallmén M. Occupational exposure to chemicals and reproductive health. Gupta, R.C. (1 Ed.), In: Ramesh C Gupta Reproductive and Developmental Toxicity. London: Ramesh C Gupta; 2011. 949-955.

Tomicic C, Berode M. Sensitive headspace gas chromatography analysis of free and conjugated 1-methoxy-2-propanol in urine. Anal Bioanal Chem. 2010 Apr;396(7):2709-14.

Tranfo G, Caporossi L, Paci E et al. Urinary phthalate monoesters concentration in couples with infertility problems. Toxicol Lett. 2012 Aug 13;213(1):15-20.

Tranfo G, Pignini D, Paci E et al. Biomonitoring of Urinary Benzene Metabolite SPMA in the General Population in Central Italy. Toxics. 2018a Jul 11;6(3):37.

Tranfo G, Caporossi L, Pignini D et al. Temporal Trends of Urinary Phthalate Concentrations in Two Populations: Effects of REACH Authorization after Five Years. Int J Environ Res Public Health. 2018b Sep 6;15(9):1950.

U.S. environmental protection agency - EPA. Assessing and Managing Chemicals under TSCA. Fact Sheet: N-Methylpyrrolidone (NMP). U.S. Environmental Protection Agency; 2023. Url: [https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/fact-sheet-n-methylpyrrolidone-nmp#:~:text=N%2DMethylpyrrolidone%20\(NMP\)%20is,cleaning%20and%20industrial%2Fdomestic%20cleaning](https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/fact-sheet-n-methylpyrrolidone-nmp#:~:text=N%2DMethylpyrrolidone%20(NMP)%20is,cleaning%20and%20industrial%2Fdomestic%20cleaning) [consultato febbraio 2024].

Ursini CL, Omodeo-Salè E, Di Gennaro G et al. Esposizione occupazionale a farmaci antineoplastici: misura dell'esposizione e biomonitoraggio degli effetti citogenotossici precoci mediante BMCyt Assay. In AIDII ETS 39° Convegno Nazionale di Igiene Industriale e Ambientale; Arenzano (Ge), 14-16 giugno 2023. Milano: Associazione Italiana degli igienisti industriali per l'igiene industriale e per l'ambiente (AIDII), 2023. 49-51.

Ursini CL, Omodeo-Salè E, Fresegna AM et al. Antineoplastic drug occupational exposure: a new integrated approach to evaluate exposure and early genotoxic

and cytotoxic effects by no-invasive buccal micronucleus cytome assay biomarker, *Toxicol Lett* 2019; 316:20-26.

Valenti A, Rondinone BM, Iavicoli S. *Salute e sicurezza sul lavoro*. Costo Zero 2018; (5):70-1.

Vettorazzi S. Protection of workers from exposure to carcinogens or mutagens: fourth proposal, initial appraisal of a European Commission Impact Assessment detailed appraisal of a Commission IA [internet]. Brussels: European Parliament, Research Service; 2020. Url: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2020/654188/EPRS_BRI\(2020\)654188_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2020/654188/EPRS_BRI(2020)654188_EN.pdf) [consultato febbraio 2024].

Villarini M, Gianfredi V, Levorato S et al. Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Mutat Res*. 2017;770 (2016) 35-45.

Wahl M. Boric acid. In: Wexler P, Anderson BD (eds.). In: *Encyclopedia of Toxicology (Second Edition)*. Elsevier; 2005.

Wang W, Kannan K. Leaching of Phthalates from Medical Supplies and Their Implications for Exposure. *Environ. Sci. Technol*. 2023; 57, 7675-7683.

Warren J. Geology and production of saline borate salts [internet]. In: *Salty matter* (pp. 1-21). Kingston Park: Saltworks Consultants Pty Ltd.; 2020. Url: <https://saltworkconsultants.com/downloads/57%20Borates.pdf> [consultato febbraio 2024].

Wicklein B, Kocjan D, Carosio F et al. Tuning the nanocellulose borate interaction to achieve highly flame retardant hybrid materials. *Chem Mater*. 2016;28: 1985-9.

World health organization. *Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2022. Url: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype> [consultato febbraio 2024].

World health organization. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans- vol. 65 Printing processes and printing inks, carbon black and some nitro compounds*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1996.

Yu YL, Yang WY, Hara A et al. Public and occupational health risks related to lead exposure updated according to present-day blood lead levels. *Hypertension Research* 2023;46:395–407.

SITOGRAFIA

Cobalt institute (s.d.). Url: <https://www.cobaltinstitute.org/> [consultato febbraio 2024].

European Chemicals Agency (s.d.). Url: <https://chem.echa.europa.eu/> [consultato febbraio 2024].

International Labour Organization. Sito web Ilo (s.d.). Url: https://training.ilo.org/actrav_cdrom2/en/osh/rep/prod.htm [consultato febbraio 2024].

Istituto superiore di sanità. Sito web Iss (s.d.). Url: <https://www.epicentro.iss.it/materno/8marzoSaluteRiproduttiva> [consultato febbraio 2024].

Institut national de recherche et de sécurité francese. Sito web Inrs (s.d.). Url: <http://www.inrs.fr/publications/bdd/demeter.htm> [consultato febbraio 2024].

Occupational Safety and Health Administration (s.d.). Url: <https://www.osha.gov/lead> [consultato febbraio 2024].

Occupational Safety and Health Administration. Cadmium (s.d.). Url: <https://www.osha.gov/cadmium> [consultato febbraio 2024].

Occupational Safety and Health Administration. Sito web Osha (s.d.) *. Url: <https://www.osha.gov/chemicaldata/sampling-analytical-methods> [consultato febbraio 2024].

World health organization. Sito web Who (s.d.). Url: https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1 [consultato febbraio 2024].

*s.d. = senza data

RIFERIMENTI NORMATIVI

Direttiva 79/117/CEE del Consiglio, del 21 dicembre 1978

Documento relativo al divieto di immettere in commercio e impiegare prodotti fitosanitari contenenti determinate sostanze attive (Gazzetta ufficiale delle comunità europee N. L 33/36 del 21 dicembre 1978).

Direttiva 91/414/CEE del Consiglio, del 15 luglio 1991

Documento relativo all'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari (Gazzetta ufficiale delle comunità europee N. L 230/1 del 19 agosto 1991).

Direttiva 93/42/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1993

Documento concernente i dispositivi medici (Gazzetta ufficiale delle comunità europee N. L 169/1 del 12 luglio 1993).

Direttiva 92/85/CEE del Consiglio del 19 ottobre 1992

Documento concernente l'attuazione di misure volte a promuovere il miglioramento della sicurezza e della salute sul lavoro delle lavoratrici gestanti, puerpere o in periodo di allattamento (decima direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1 della direttiva 89/391 /CEE), pubbl. su Gazzetta ufficiale delle comunità europee N. L 348/1 del 28 novembre 1992).

Decreto legislativo 19 settembre 1994, n. 626

Documento di attuazione delle direttive 89/391/CEE, 89/654/CEE, 89/655/CEE, 89/656/CEE, 90/269/CEE, 90/270/CEE, 90/394/CEE e 90/679/CEE riguardanti il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori sul luogo di lavoro. (Gazzetta ufficiale n. 265 del 12 novembre 1994 - Suppl. ordinario n. 141).

UNI EN 481:1994

Atmosfera nell'ambiente di lavoro. Definizione delle frazioni granulometriche per la misurazione delle particelle aerodisperse.

Decreto legislativo 3 febbraio 1997, n. 52

Attuazione della direttiva 92/32/CEE concernente classificazione, imballaggio ed etichettatura delle sostanze pericolose (Gazzetta ufficiale Serie generale n. 58 del 11 marzo 1997 - Suppl. ordinario n. 53).

UNI EN 689:1997

Esposizione nei luoghi di lavoro - Misurazione dell'esposizione per inalazione agli agenti chimici - Strategia per la verifica della conformità con i valori limite di esposizione occupazionale.

UNI EN 482:1998

Esposizione nei luoghi di lavoro - Procedure per la determinazione della concentrazione degli agenti chimici - Requisiti prestazionali di base.

UNI EN 838:1998

Atmosfera nell'ambiente di lavoro - Campionatori diffusivi per la determinazione di gas e vapori - Requisiti e metodi di prova.

UNI EN 1076:1999

Atmosfera nell'ambiente di lavoro - Tubi di assorbimento mediante pompaggio per la determinazione di gas e vapori - Requisiti e metodi di prova.

UNI EN 1231:1999

Atmosfera nell'ambiente di lavoro - Sistemi di misurazione di breve durata con tubo di rilevazione - Requisiti e metodi di prova.

UNI EN 1232:1999

Atmosfera nell'ambiente di lavoro - Pompe per il campionamento personale di agenti chimici. Requisiti e metodi di prova.

Decreto del Ministero della sanità del 18 febbraio 1999

Modificazioni del regime di fornitura dei medicinali antiblastici iniettabili. (Gazzetta ufficiale Serie generale n. 47 del 26 febbraio 1999) Allegato 1 'Farmaci iniettabili antiblastici: motivazioni per la limitazione all'uso ospedaliero'.

Provvedimento della Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 5 agosto 1999

Documento di linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario (repertorio atti n. 736) (Gazzetta ufficiale n. 236 del 7 ottobre 1999).

Decreto legislativo 26 marzo 2001, n.151

Testo unico delle disposizioni legislative in materia di tutela e sostegno della maternità e della paternità, a norma dell'articolo 15 della legge 8 marzo 2000, n. 53 (Gazzetta ufficiale n. 96 del 26 aprile 2001 - Suppl. ordinario n. 93).

UNI EN 1540:2001

Atmosfera nell'ambiente di lavoro - Terminologia.

UNI EN 12919:2001

Atmosfera nell'ambiente di lavoro - Pompe per il campionamento di agenti chimici con portate maggiori di 5 L/min. Requisiti e metodi di prova.

Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 10 dicembre 2002, n. 308

Regolamento per la determinazione del modello e delle modalità di tenuta del registro dei casi di mesotelioma asbesto correlati ai sensi dell'articolo 36, comma 3, del decreto legislativo n. 277 del 1991 (Gazzetta ufficiale Serie generale n. 31 del 7 febbraio 2003).

Direttiva 2004/37/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 29 aprile 2004

Documento sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro (sesta direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1 della direttiva 89/391/CEE del Consiglio) (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 158/50 del 30 aprile 2004).

Regolamento (CE) n.850/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 29 aprile 2004

Documento relativo agli inquinanti organici persistenti e che modifica la direttiva 79/117/CEE (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 158 del 30 aprile 2004).

Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2006

Documento concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 136/3 del 29 maggio 2007).

UNI CEN/TS 15279:2006

Esposizione negli ambienti di lavoro – Misura dell'esposizione cutanea – Principi e metodi).

Decreto del Ministro della salute del 12 luglio 2007

Regolamento attuativo dell'articolo 70, comma 9, del decreto legislativo 19 settembre 1994, n. 626. Registri e cartelle sanitarie dei lavoratori esposti durante il lavoro ad agenti cancerogeni (Gazzetta ufficiale Serie generale n. 217 del 18 settembre 2007).

Decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81

Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro (Gazzetta ufficiale n. 101 del 30 aprile 2008 - Supplemento ordinario n. 108/L e s.m.i.).

Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008

Documento relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imbballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006 (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 353/1 del 31 dicembre 2008).

Regolamento (CE) n.1107/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 21 ottobre 2009

Documento relativo all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari e che abroga le direttive del Consiglio 79/117/CEE e 91/414/CEE (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 309/1 del 24 novembre 2009).

Regolamento (CE) n. 1185/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 novembre 2009

Documento relativo alle statistiche sui pesticidi (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 324/1 del 25 novembre 2009).

Regolamento (CE) n.1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30 novembre 2009

Documento sui prodotti cosmetici (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 342/59 del 22 dicembre 2009).

Regolamento (UE) n. 453/2010 della Commissione, del 20 maggio 2010

Documento recante modifica del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH) (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 133/1 del 31 maggio 2010).

UNI EN 1076:2010

Esposizione sui luoghi di lavoro - Procedure per la misurazione di gas e vapori mediante l'utilizzo di dispositivi di prelievo con pompe - Requisiti e metodi di prova.

Regolamento (UE) n. 528/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 maggio 2012

Documento relativo alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 167/1 del 22 maggio 2012).

Regolamento (UE) n. 1272/2013 della Commissione, del 6 dicembre 2013

Documento recante modifica dell'Allegato XVII del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH) per

quanto riguarda gli idrocarburi policiclici aromatici (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 328/69 del 6 dicembre 2023).

Decreto del Ministero del lavoro e delle politiche sociali del 10 giugno 2014

Approvazione dell'aggiornamento dell'elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia, ai sensi e per gli effetti dell'articolo 139 del Testo unico approvato con decreto del Presidente della Repubblica 30 giugno 1965, n. 1124 e successive modificazioni e integrazioni. (Gazzetta ufficiale Serie generale n. 212 del 12-09-2014).

UNI EN ISO 13137:2015

Atmosfera nell'ambiente di lavoro - Pompe per il campionamento individuale di prodotti chimici ed agenti biologici. Requisiti e metodo.

Regolamento (UE) 2016/425 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2016

Documento sui dispositivi di protezione individuale e che abroga la direttiva 89/686/CEE del Consiglio (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 81/51 del 9 marzo 2016).

Decreto del Ministro della salute e Ministro del lavoro delle politiche sociali del 25 maggio 2016

Regolamento recante regole tecniche per la realizzazione e il funzionamento del SINP, nonché le regole per il trattamento dei dati, ai sensi dell'articolo 8, comma 4, del decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81. (16G00196) (Gazzetta ufficiale Serie generale n. 226 del 27 settembre 2016 - Suppl. ordinario n. 42).

Regolamento (UE) 2017/269 della Commissione, del 16 febbraio 2017

Documento che modifica il regolamento (CE) n. 1185/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo alle statistiche sui pesticidi per quanto riguarda l'elenco delle sostanze attive (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 40/4 del 16 febbraio 2017).

Regolamento (UE) 2017/852 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 17 maggio 2017

Documento sul mercurio, che abroga il regolamento (CE) n. 1102/2008 (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 137/1 del 24 maggio 2017).

Regolamento (UE) 2017/1000 della Commissione, del 13 giugno 2017

Documento recante modifica dell'Allegato XVII del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH) per

quanto riguarda l'acido perfluorottanoico (PFOA), i suoi sali e le sostanze correlate al PFOA (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 150/14 del 14 giugno 2017).

Regolamento (UE) 2018/588 della Commissione, del 18 aprile 2018

Documento che modifica l'Allegato XVII del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH) per quanto riguarda la sostanza 1-metil-2-pirrolidone (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 99/3 del 18 aprile 2018).

Direttiva (UE) 2019/130 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 gennaio 2019

Documento 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 (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 30/112 del 31 gennaio 2019).

Regolamento (UE) 2019/831 della commissione del 22 maggio 2019

Documento che modifica gli Allegati II, III e V del reg. (CE) 1223/2009 del Parlamento e del Consiglio sui prodotti cosmetici.

UNI EN 689:2019

Esposizione nei luoghi di lavoro - Misurazione dell'esposizione per inalazione agli agenti chimici - Strategia per la verifica della conformità con i valori limite di esposizione occupazionale.

Regolamento (UE) 2020/878 della Commissione, del 18 giugno 2020

Documento che modifica l'Allegato II del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH) (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 203/28 del 26 giugno 2020).

Legge 8 ottobre 2020, n.134

Ratifica ed esecuzione della Convenzione di Minamata sul mercurio, con Allegati, fatta a Kumamoto il 10 ottobre 2013. (20G00153) (Gazzetta ufficiale Serie generale n. 267 del 27 ottobre 2020).

Decreto del Ministro della salute del 11 novembre 2020

Piano nazionale per l'eliminazione e l'utilizzo dell'amalgama dentale. (21A00940) (Gazzetta ufficiale Serie generale n. 42 del 19 febbraio 2021).

Regolamento (UE) 2021/57 della Commissione, del 25 gennaio 2021

Documento recante modifica dell'Allegato XVII del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH) per quanto riguarda il piombo contenuto nelle munizioni utilizzate all'interno o in prossimità di zone umide (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 24/19 del 26 gennaio 2021).

Decreto del Ministro della salute e Ministro del lavoro e delle politiche sociali dell'11 febbraio 2021

Recepimento della direttiva (UE) 2019/130 e della direttiva (UE) 2019/983, che modificano la direttiva (CE) 2004/37 sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro (Gazzetta ufficiale n. 44 del 22 febbraio 2021).

Regolamento (UE) 2021/1902 della Commissione, del 29 ottobre 2021

Documento che modifica gli Allegati II, III e V del regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda l'utilizzo nei prodotti cosmetici di determinate sostanze classificate come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 387/120 del 31 novembre 2021).

Regolamento (UE) 2021/2204 della Commissione, del 13 dicembre 2021

Documento che modifica l'Allegato XVII del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), per quanto riguarda le sostanze cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione (CMR) (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 446/34 del 14 dicembre 2021).

Direttiva (UE) 2022/431 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2022

Documento 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 (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 88/1 del 16 marzo 2022).

Regolamento (UE) 2022/1396 della Commissione, dell'11 agosto 2022

Documento recante modifica dell'Allegato del regolamento (UE) n. 231/2012 che stabilisce le specifiche degli additivi alimentari elencati negli Allegati II e III del regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda la presenza di ossido di etilene negli additivi alimentari (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 211/182 del 12 agosto 2022).

Regolamento (UE) 2023/923 della Commissione, del 3 maggio 2023

Documento che modifica l'Allegato XVII del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda il piombo e i suoi composti nel PVC (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 123/1 del 8 maggio 2023).

Inail - Direzione centrale pianificazione e comunicazione

Piazzale Giulio Pastore, 6 - 00144 Roma
dcpianificazione-comunicazione@inail.it

www.inail.it

ISBN 978-88-7484-853-9