



Webinar Magistrali 2025

Società Italiana di Medicina del Lavoro

LAVORO E PREVENZIONE: EVOLUZIONE DEI PARADIGMI
PER L'EVIDENZA DI EFFETTI NOCIVI SUI LAVORATORI



17 Ottobre 2025

Il ruolo della valutazione quali-quantitativa dell'esposizione nella valutazione e gestione degli *adverse effects* da xenobiotici occupazionali

Prof. Ivo Iavicoli

Dipartimento di Sicurezza e Bioetica

Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

La valutazione del rischio

La valutazione dell'esposizione rientra nel più ampio **schema concettuale della valutazione del rischio**.

Identificazione del pericolo

Valutazione della curva
dose-risposta

Valutazione dell'esposizione

Caratterizzazione del rischio

- Identificazione della **capacità intrinseca** di una sostanza di produrre un effetto deleterio sull'organismo umano
- **Relazione causale** tra un'esposizione ad uno specifico agente chimico e il conseguente effetto avverso sulla salute
- **Raccolta e nella valutazione dei dati tossicologici** relativi al tipo di effetto, o di effetti, sulla salute che la sostanza è in grado di causare, in quali condizioni, con quali meccanismi d'azione e in quali sistemi sperimentali
- L'identificazione delle caratteristiche di pericolosità delle sostanze chimiche avviene principalmente tramite il **Regolamento (CE) 1272/2008 (CLP)**

La valutazione del rischio

Identificazione del pericolo

Valutazione della curva
dose-risposta

Valutazione dell'esposizione

Caratterizzazione del rischio

- Consiste nel descrivere la **relazione dose-risposta per ognuno degli effetti biologici** documentati provocati dalla sostanza, mettendone in evidenza le eventuali incertezze biologiche o statistiche

US National Research Council, 1983

La valutazione del rischio

Identificazione del pericolo

Valutazione della curva
dose-risposta

Valutazione dell'esposizione

Caratterizzazione del rischio

- Descrivere ognuna delle **sorgenti della sostanza** alle quali l'uomo viene ad essere esposto e nel calcolare il possibile assorbimento umano di questa per ogni via in funzione del tempo
- Determinare l'entità delle emissioni, le vie di distribuzione e la velocità di trasferimento di una sostanza chimica e la sua trasformazione o degradazione, così da stimare le **concentrazioni o le dosi** alle quali la popolazione umana o anche i compartimenti ambientali, sono o possono essere esposti
- Le **proprietà fisico-chimiche** della sostanza in esame permettono di ipotizzare verso quale compartimento ambientale questa dimostri maggiore affinità e quindi quale via di esposizione sia prevalente per l'uomo

La valutazione del rischio

Identificazione del pericolo

Valutazione della curva
dose-risposta

Valutazione dell'esposizione

Caratterizzazione del rischio

- **Monitoraggio ambientale:** «Misura continua o periodica dei livelli o concentrazioni di un inquinante nell'ambiente per confrontare le misure ottenute con appropriati valori guida di riferimento»
- **Monitoraggio biologico:** «La misura e la valutazione di sostanze chimiche o dei loro metaboliti nei tessuti, fluidi, secrezioni, escrezioni, aria espirata, o in qualsiasi combinazione dei precedenti, effettuata al fine di valutare l'esposizione ed i relativi rischi per la salute, rispetto ad un riferimento appropriato»

La valutazione del rischio

Identificazione del pericolo

Valutazione della curva
dose-risposta

Valutazione dell'esposizione

Caratterizzazione del rischio

- **La caratterizzazione del rischio**, combina quanto emerge dalle tre componenti descritte e rappresenta la quantificazione delle probabilità che un'esposizione possa determinare una compromissione della salute in una determinata popolazione.
- **Trasparenza**: la caratterizzazione deve divulgare in modo completo ed esplicito i metodi di valutazione del rischio; le assunzioni predefinite; la logica e la razionalità adottate; le estrapolazioni effettuate; le incertezze presenti; la solidità complessiva di ciascuna fase della valutazione
- **Chiarezza**: i prodotti della valutazione del rischio devono essere facilmente comprensibili sia per i partecipanti al processo che per i lettori esterni
- **Ragionevolezza**: la valutazione deve basarsi su un giudizio solido con metodi e assunzioni in linea con lo stato attuale della scienza; presentata in modo completo, equilibrato e informativo

Monitoraggio ambientale: aspetti operativi

Agenti chimici presenti

- In relazione al processo, devono essere considerate le materie prime, gli intermedi di lavorazione, i prodotti finali, gli ausiliari di lavorazione, oltre che possibili composti secondari non desiderati.
- Per ogni prodotto devono essere conosciute composizione chimica, caratteristiche fisico-chimiche e tossicologiche

Definizione dello scenario di esposizione

- Il processo deve essere scomposto nelle singole operazioni: per ognuna devono essere conosciuti i principali parametri e modalità operative
- Per ogni composto identificato vanno valutati i parametri chimico-fisici nelle condizioni operative
- Definizione di gruppi di esposizione similare, in relazione alle mansioni svolte, alle modalità di svolgimento delle mansioni, alle caratteristiche dell'ambiente di lavoro, alle misure di gestione del rischio adottate

Modalità di propagazione in ambiente

- Valutare le caratteristiche chimico-fisiche dei diversi composti nelle condizioni ambientali,
- Valutare la geometria e la volumetria dell'ambiente, le caratteristiche strutturali che favoriscono l'allontanamento o la permanenza dell'inquinante e quelle che possono favorire l'interferenza o la sovrapposizione di inquinanti derivanti da diverse fonti
- Considerare l'influenza che gli impianti tecnici ausiliari (aspirazioni e ventilazioni, condizionamento, ecc.) possono avere sulla distribuzione degli inquinanti
- Considerare le modalità di stoccaggio e trasporto dei materiali all'interno dell'azienda

La valutazione dell'esposizione: aspetti operativi

Modalità di contatto-esposizione con gli agenti chimici

- Considerare, per le varie mansioni, le possibili vie di assorbimento: inalatoria, digestiva, cutanea, stimando il contributo relativo di ciascuna di esse (possibile presenza in aria, modalità di manipolazione, uso dei dispositivi di protezione individuale e le abitudini igieniche, alimentari e comportamentali dei lavoratori)

Entità dell'esposizione

- Campagne di monitoraggio ambientale e biologico.
- Rivestono particolare rilevanza la valutazione delle concentrazioni inalate, le modalità di contatto in genere, il tempo di esposizione ed il tipo di attività svolta (fatica fisica lieve, moderata, ecc.).

La valutazione dell'esposizione: obiettivi

- Quantificare i livelli di esposizione e individuare eventuali rischi
- Indirizzare la scelta del livello di intervento più idoneo per la tutela della salute degli esposti
- Verificare l'efficacia delle procedure adottate e degli interventi realizzati
- Garantire il mantenimento nel tempo di condizioni igienistico-ambientali adeguate
- Definire eventuali ulteriori approfondimenti conoscitivi e/o la necessità di intervento per ridurre i livelli di esposizione o la loro variabilità

La valutazione dell'esposizione nel D. Lgs. 81/2008

Titolo IX- Sostanze pericolose; Capo I – Protezione da agenti chimici

Articolo 223 – Valutazione dei rischi

1. Nella valutazione di cui all'articolo 28, il datore di lavoro determina preliminarmente l'eventuale presenza di agenti chimici pericolosi sul luogo di lavoro e valuta anche i rischi per la sicurezza e la salute dei lavoratori derivanti dalla presenza di tali agenti, prendendo in considerazione in particolare::
 - a) le loro proprietà pericolose;
 - b) le informazioni sulla salute e sicurezza comunicate dal fornitore tramite la relativa scheda di sicurezza predisposta ai sensi del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio;
 - c) **il livello, il modo e la durata dell'esposizione;**
 - d) le circostanze in cui viene svolto il lavoro in presenza di tali agenti tenuto conto della quantità delle sostanze e delle miscele che li contengono o li possono generare;
 - e) i valori limite di esposizione professionale o i valori limite biologici [...];
 - f) gli effetti delle misure preventive e protettive adottate o da adottare;
 - g) se disponibili, le conclusioni tratte da eventuali azioni di sorveglianza sanitaria già intraprese.

La valutazione dell'esposizione nel D. Lgs. 81/2008

Titolo IX- Sostanze pericolose; Capo II – Protezione da agenti chimici

Articolo 225 - Misure specifiche di protezione e di prevenzione

2. Salvo che possa dimostrare con altri mezzi il conseguimento di un adeguato livello di prevenzione e di protezione, il datore di lavoro, periodicamente ed ogni qualvolta sono modificate le condizioni che possono influire sull'esposizione, provvede ad effettuare la misurazione degli agenti che possono presentare un rischio per la salute, con metodiche standardizzate di cui è riportato un elenco meramente indicativo nell'ALLEGATO XLI o in loro assenza, con metodiche appropriate e con particolare riferimento ai valori limite di esposizione professionale e per periodi rappresentativi dell'esposizione in termini spazio temporali.

La valutazione dell'esposizione nel D. Lgs. 81/2008

Titolo IX- Sostanze pericolose; Capo II – PROTEZIONE DA AGENTI CANCEROGENI, MUTAGENI O DA SOSTANZE TOSSICHE PER LA RIPRODUZIONE

Articolo 236 – Valutazione del rischio

1. Fatto salvo quanto previsto all'articolo 235, **il datore di lavoro effettua una valutazione dell'esposizione ad agenti cancerogeni, mutageni o a sostanze tossiche per la riproduzione**, i risultati della quale sono riportati nel documento di cui all'articolo 17.
2. Detta valutazione tiene conto, in particolare, delle caratteristiche delle lavorazioni, della loro durata e della loro frequenza, dei quantitativi di agenti cancerogeni, mutageni o di sostanze tossiche per la riproduzione prodotti ovvero utilizzati, della loro concentrazione, della capacità degli stessi di penetrare nell'organismo per le diverse vie di assorbimento, anche in relazione al loro stato di aggregazione e, qualora allo stato solido, se in massa compatta o in scaglie o in forma polverulenta e se o meno contenuti in una matrice solida che ne riduce o ne impedisce la fuoriuscita. La valutazione deve tener conto di tutti i possibili modi di esposizione, compreso quello in cui vi è assorbimento cutaneo.

La valutazione dell'esposizione nel D. Lgs. 81/2008

Titolo IX- Sostanze pericolose; Capo II – PROTEZIONE DA AGENTI CANCEROGENI, MUTAGENI O DA SOSTANZE TOSSICHE PER LA RIPRODUZIONE

Articolo 237 – Misure tecniche, organizzative, procedurali

1. Il datore di lavoro:

[...] provvede alla misurazione di agenti cancerogeni, mutageni o di sostanze tossiche per la riproduzione per verificare l'efficacia delle misure di cui alla lettera c) e per individuare precocemente le esposizioni anomale causate da un evento non prevedibile o da un incidente, con metodi di campionatura e di misurazione conformi alle indicazioni dell'ALLEGATO XLI del presente decreto legislativo;

La valutazione dell'esposizione nel D. Lgs. 81/2008

ALLEGATO XLI METODICHE STANDARDIZZATE DI MISURAZIONE DEGLI AGENTI

UNI EN 481:1994	Atmosfera nell'ambiente di lavoro. Definizione delle frazioni granulometriche per la misurazione delle particelle aerodisperse.
UNI EN 482:1998	Atmosfera nell'ambiente di lavoro. Requisiti generali per le prestazioni dei procedimenti di misurazione degli agenti chimici.
UNI EN 689:1997	Atmosfera nell'ambiente di lavoro. Guida alla valutazione dell'esposizione per inalazione a composti chimici ai fini del confronto con i valori limite e strategia di misurazione.
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 rivelazione. 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.
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.

*UNI EN 482: 2021

*UNI EN 689: 2019

Richiami all'Allegato XLI:

- [Art. 223, co. 2](#) - [Art. 232, co. 2](#) - [Art. 232, co. 1, lett. d\)](#)

Queste norme definiscono requisiti e specifiche per prodotti, processi o servizi, promuovendo qualità, sicurezza e armonizzazione a livello globale, europeo e nazionale

La valutazione dell'esposizione nel D. Lgs. 81/2008: valori limite di esposizione professionale

L'art. 222, comma 1, lettera *d*, del D. Lgs 81/08 e s.m.i. fornisce la seguente definizione di valore limite di esposizione professionale:

Se non diversamente specificato, 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

(3) La notazione che riporta il termine "cute" per un valore limite di esposizione professionale indica la possibilità di un assorbimento significativo attraverso la cute;

(4) Misurato o calcolato in relazione ad un periodo di riferimento di otto ore, come media ponderata nel tempo (TWA);

(5) Limite di esposizione a breve termine (STEL). Valore limite che non deve essere superato. Il periodo di riferimento è di 15 minuti, se non altrimenti specificato;

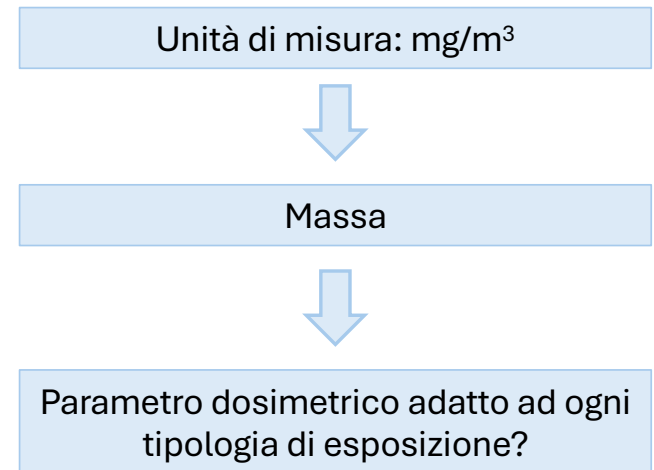
ALLEGATO XXXVIII²⁸
VALORI LIMITE DI ESPOSIZIONE PROFESSIONALE
di cui al titolo IX, capo I

ENECs ⁽¹⁾	CAS ⁽²⁾	NOME DELL'AGENTE CHIMICO	VALORE LIMITE				Notazione ⁽⁵⁾
			8 ore ⁽³⁾ mg/m ³ ⁽⁴⁾	ppm ⁽³⁾	Breve termine ⁽⁵⁾ mg/m ³	ppm ⁽⁵⁾	
252-104-2	34580-94-8	(2-metossietossipropil)propano	308	50	-	-	Cute
200-394-8	525-73-6	1-2-3-Trimetilbenzene	300	20	-	-	-
204-428-0	120-82-1	1-2-4-Triclorobenzene	15,1	2	37,8	5	Cute
202-436-9	95-63-6	1-2-4-Trimetilbenzene	300	20	-	-	-
204-561-8	123-91-1	1,4-Diossano	73	20	-	-	Cute
203-400-5	108-46-7	1,4-Diclorobenzene p-Diclorobenzene	12	2	60	10	Cute
203-961-6	112-34-5	2-(2-Buossiossitanolo)	67,5	10	101,2	15	-
203-906-6	111-77-3	2-(2-Metossietossipropil)propano	30,1	10	-	-	Cute
205-483-3	141-43-5	2-Aminotoluolo	2,5	1	7,6	3	Cute
203-933-3	112-07-2	2-Nitrosodifenilammina	1,33	20	333	50	Cute
203-234-3	104-76-7	2-etilossipropil	5,4	1	-	-	-
203-903-9	108-85-6	2-Metossi-1-metilacetato	275	50	550	100	Cute
203-403-1	105-69-0	4-aminotoluene	4,46	1	8,92	2	Cute
208-793-7	541-85-5	5-Metilpirano-3-ossolo	53	10	107	20	-
203-737-8	110-12-3	5-metilossipropil	95	20	-	-	-
210-946-8	628-39-0	1-metilbutil acetato	270	50	540	100	-
	620-11-1	Acetato di 3-amile	270	50	540	100	-
205-500-4	141-78-6	Acetato di etile	734	200	1468	400	-
204-662-3	123-92-2	isopentil acetato	270	50	540	100	-
203-245-1	110-19-0	Acetato di isobutile	241	50	723	150	-
204-650-1	123-85-4	Acetato di n-butile	241	50	723	150	-
211-047-3	628-63-7	Acetato di pentile	270	50	540	100	-
809-420-6	625-16-1	Tert amilacetato	270	50	540	100	-
203-300-1	105-65-4	Acetato di sec-butile	241	50	723	150	-
203-545-4	108-05-4	Acetato di vinile	17,6	5	35,2	10	-
200-962-2	67-84-1	Acetone	1210	500	-	-	-
200-835-2	75-05-8	Acetonitrile	35	20	-	-	Cute
200-580-7	64-19-7	Acido acetico	25	10	50	20	-
201-177-9	78-10-7	Acido acilico, Acido prop-2-enico	29	10	59 ⁽⁴⁾	20 ⁽⁵⁾	Cute
232-112-9	30935-30-6	Acido bromidrico	-	-	5,7	-	-
231-595-7	7647-01-0	Acido cloridrico	8	5	15	10	-
231-634-8	7664-39-3	Acido fluoridrico	1,5	1,0	2,5	3	-
200-579-1	64-18-6	Acido formico	9	5	-	-	-
231-714-2	7807-37-2	Acido nitrico	-	-	2,6	1	-
231-633-2	7664-38-2	Acido ortofosforico	1	-	2	-	-

La valutazione dell'esposizione nel D. Lgs. 81/2008: valori limite di esposizione professionale

ALLEGATO XLIII³¹ VALORI LIMITE DI ESPOSIZIONE PROFESSIONALE DI CUI AL [TITOLO IX, CAPO II](#)

NOME DELL'AGENTE CHIMICO	N. CE ⁽¹⁾	CAS ⁽²⁾	VALORE LIMITE						Osservazioni	Misure transitorie
			8 ore ⁽³⁾			Breve termine ⁽⁴⁾				
			mg/m ³ ⁽⁵⁾	ppm ⁽⁶⁾	f/ml ⁽⁷⁾	mg/m ³ ⁽⁸⁾	ppm ⁽⁹⁾	f/ml ⁽¹⁰⁾		
Polveri di legno duro	—	—	2 ⁽¹¹⁾	—	—	—	—	—	—	—
Composti di cromo VI definiti cancerogeni ai sensi dell'articolo 2, lettera a), punto i) della direttiva 2004/37 (come cromo)	—	—	0,005	—	—	—	—	—	—	Valore limite: 0,010 mg/m ³ fino al 17 gennaio 2025. Valore limite: 0,025 mg/m ³ per i procedimenti di saldatura o taglio al plasma o analoghi procedimenti di lavorazione che producono fumi fino al 17 gennaio 2025.
Fibre ceramiche refrattarie definite cancerogene ai sensi dell'articolo 2, lettera a), punto i) della direttiva 2004/37	—	—	—	—	0,3	—	—	—	—	—
Polvere di silice cristallina respirabile	—	—	0,1 ⁽¹²⁾	—	—	—	—	—	—	—
Benzene	200-753-7	71-43-2	0,66	0,2	—	—	—	—	Cute ⁽¹³⁾	Valore limite 0,5 ppm (1,65 mg/m ³) dal 5 aprile 2004 fino al 5 aprile 2026.

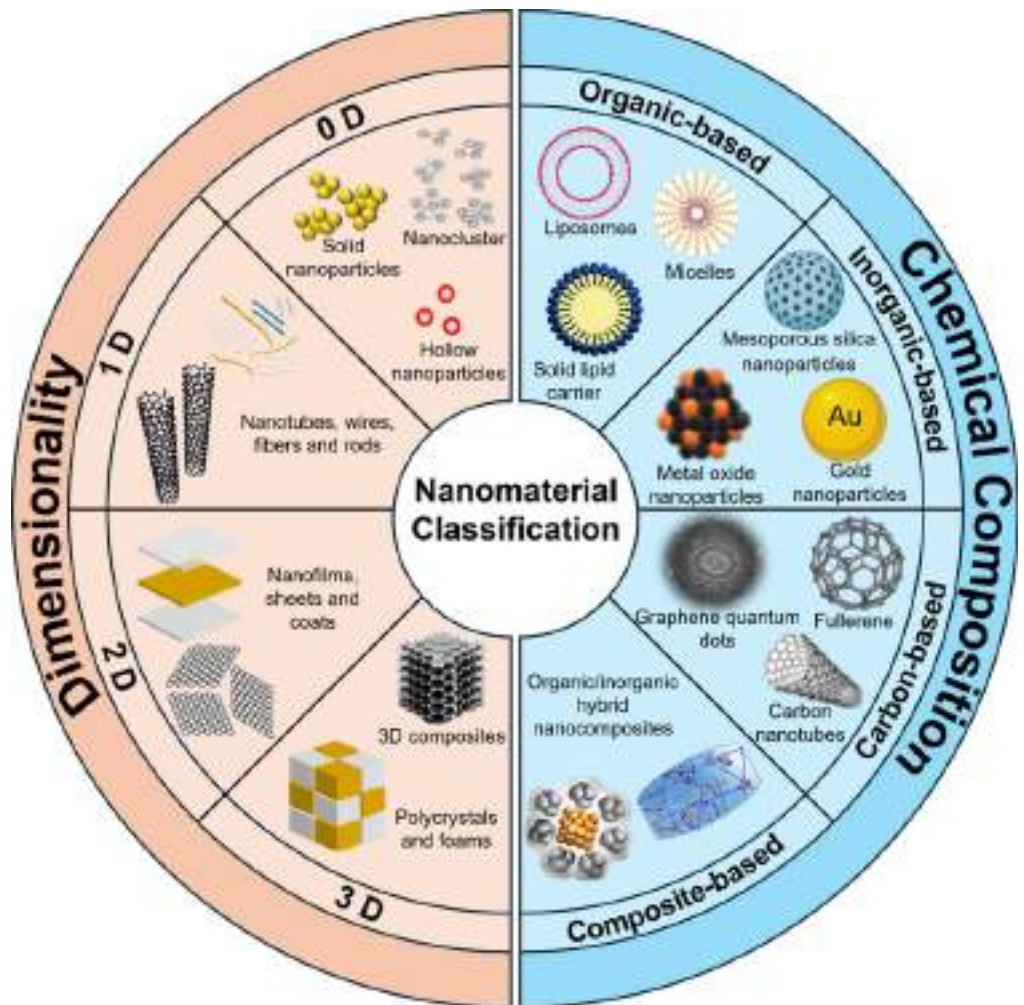


La valutazione dell'esposizione: quali parametri dosimetrici? Il caso dei nanomateriali...

In relazione alla loro dimensione e all'elevato rapporto superficie-volume, i nanomateriali possiedono delle proprietà fisico-chimiche peculiari che ne influenzano la reattività biologica.

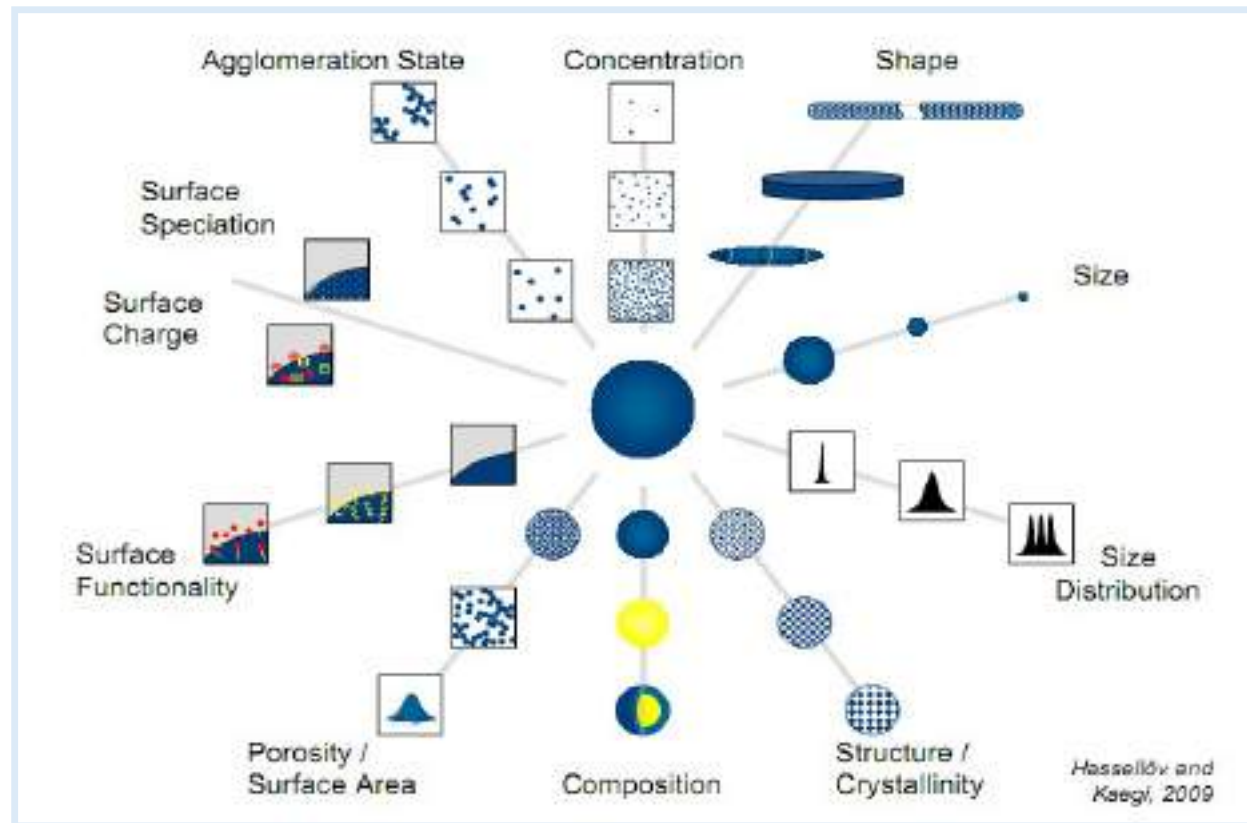
Diversi parametri: dimensione, massa, composizione chimica, area di superficie, concentrazione, stato di aggregazione e di agglomerazione, solubilità in acqua e chimica superficiale, struttura morfologica possono contribuire alla pericolosità dei nanomateriali

Tuttavia, non è ancora definita un'opinione univoca circa le specifiche relazioni con gli effetti tossici.



La valutazione dell'esposizione: quali parametri dosimetrici?

È quindi fondamentale individuare i **parametri «corretti»** da valutare in relazione agli aspetti di tossicità dei nanomateriali, ricorrendo al supporto degli studi inerenti all'interazione biologica dei nanomateriali, ad un **approccio metrologico multiparametrico**, caratterizzato dall'utilizzo di opportune tecniche di campionamento e di analisi.



La valutazione dell'esposizione: monitoraggio biologico

- ✓ Misura la **dose interna** di una sostanza chimica derivante da tutte le possibili fonti di esposizione
- ✓ Fornisce indicazioni **sull'assorbimento complessivo** di uno xenobiotico;
- ✓ La dose interna di una sostanza chimica (rispetto ai livelli ambientali della stessa) è un parametro più strettamente **correlato alla possibile induzione di effetti avversi** per la salute umana;
- ✓ In presenza di una **relazione dose-risposta** nota e ben stabilita i dati del monitoraggio biologico sono particolarmente utili per la prevenzione delle malattie potenzialmente causate dall'esposizione agli agenti chimici.

Le caratteristiche fisico-chimiche e il monitoraggio biologico

Assorbimento:

- Le sostanze volatili sono facilmente assorbite per inalazione, specialmente in ambienti di lavoro con scarsa ventilazione.
- Le sostanze con un'elevata lipofilia possono essere assorbite attraverso la pelle.

Distribuzione e Metabolismo:

- La distribuzione della sostanza nel corpo dipende dalla sua solubilità e dalla sua capacità di legarsi a proteine o grassi.
- Una volta nell'organismo, la sostanza può essere metabolizzata in composti diversi, i quali possono essere più o meno tossici e avere diverse vie di eliminazione.

Eliminazione:

- La velocità con cui una sostanza viene eliminata (es. tramite urine o feci) dipende dalle sue proprietà chimiche e dalla funzionalità renale ed epatica dell'individuo.
- Sostanze più solubili in acqua vengono eliminate più rapidamente attraverso i reni rispetto a quelle più idrofobe, che tendono ad accumularsi nel tessuto adiposo.

Scelta degli indicatori:

- Le proprietà chimiche della sostanza determinano il tipo di indicatore biologico più appropriato per il monitoraggio

La valutazione dell'esposizione: valori limite biologici

ALLEGATO XLIII-BIS³² **VALORI LIMITE BIOLOGICI OBBLIGATORI E PROCEDURE DI SORVEGLIANZA SANITARIA**

PIOMBO e suoi composti ionici.

1. Il monitoraggio biologico comprende la misurazione del livello di piombo nel sangue (PbB) con l'ausilio della spettroscopia ad assorbimento atomico o di un metodo che dia risultati equivalenti. Il valore limite biologico è il seguente: *60 µg Pb/100 ml di sangue*. Per le lavoratrici in età fertile il riscontro di valori di piombemia superiori a 40 microgrammi di piombo per 100 millilitri di sangue comporta, comunque, allontanamento dall'esposizione.
2. La sorveglianza sanitaria si effettua quando:
l'esposizione a una concentrazione di piombo nell'aria, espressa come media ponderata nel tempo calcolata su 40 ore alla settimana, è superiore a 0,075 mg/m³; nei singoli lavoratori è riscontrato un contenuto di piombo nel sangue superiore a *40 µg Pb/100 ml di sangue*.

Richiami all'Allegato XLIII-bis:

- [Art. 239, co. 1, lett. e-bis](#)

La valutazione dell'esposizione: criticità



Aspetti di carattere tecnico



Rappresentatività e validità dei campionamenti
(numero limitato di misure, possibili errori di misura, tempo di monitoraggio vs. tempo lavorativo)

Variabilità spaziale e temporale dei livelli di esposizione

Parametri metrologici più opportuni; indicatori biologici di esposizione

Risorse umane, economiche, tecnologiche

La valutazione dell'esposizione: criticità

**Scenario espositivo
«in evoluzione»**



I cambiamenti del «mercato» chimico

Riduzione dei livelli di esposizione

Contesti espositivi «emergenti»: sicurezza e sostenibilità fin dalla progettazione; economia circolare

Sostanze emergenti, gruppi di sostanze di prioritario interesse

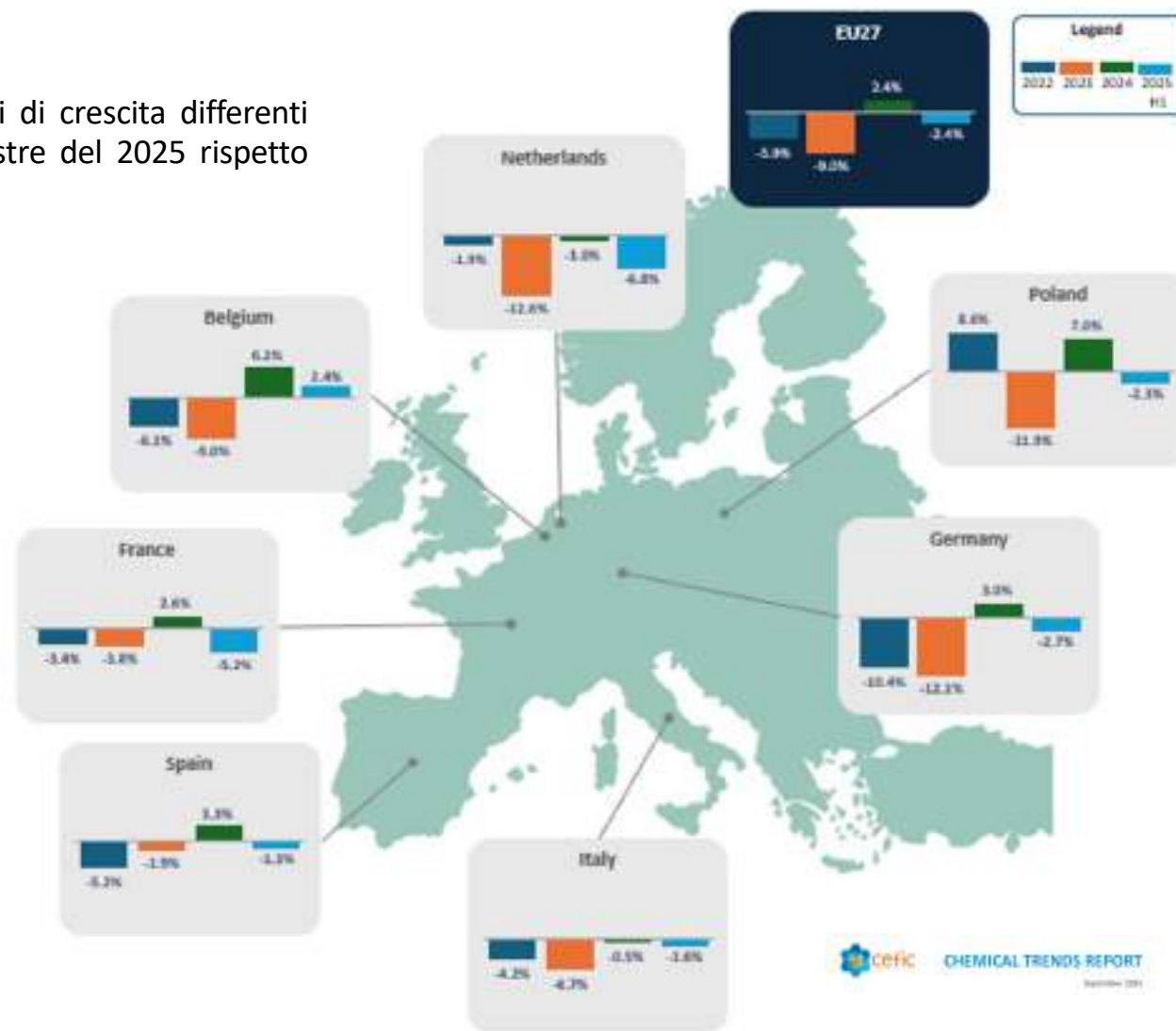
Esposizioni a «miscele» di sostanze chimiche

I profondi mutamenti del settore chimico...il mercato

I principali Paesi dell'UE27 hanno registrato tassi di crescita differenti nella produzione chimica durante il primo semestre del 2025 rispetto allo stesso periodo del 2024.

Le tendenze della produzione chimica per Paese evidenziano un'Europa frammentata. Si prevede che la produzione chimica dell'UE27 diminuirà nel 2025, in calo rispetto al +2,4% raggiunto nel 2024.

Tale diminuzione è attribuibile a diversi fattori, quali: l'invecchiamento della popolazione, la maturità del mercato, gli elevati costi dell'energia e del lavoro, gli **oneri normativi** e un mercato globale sempre più competitivi



Riduzione dell'esposizione: il Green Deal europeo e «l'inquinamento zero»

Il Green Deal è la **strategia di crescita** dell'Unione Europea. Lanciato nel 2019, consiste in un pacchetto di iniziative che hanno avviato l'UE sulla strada di una **transizione verde**, con l'obiettivo ultimo di raggiungere la **neutralità climatica** entro il 2050.

Il Green Deal sostiene la trasformazione dell'UE in una società equa e prospera con un'economia moderna e competitiva. La strategia sostiene misure in **vari settori economici** tra cui l'energia, i trasporti, l'industria, l'agricoltura, la finanza sostenibile.



Obiettivi chiave del Green Deal



Neutralità climatica

Drastica riduzione delle emissioni di gas a effetto serra per rendere l'UE la prima zona al mondo a impatto climatico zero



Ambiente più sano

Piano per ripristinare la natura e adoperarsi per **l'azzeramento dell'inquinamento** in modo da garantire un ambiente sano per le generazioni future



Economia circolare

Nuovo modello economico in cui i prodotti sono riutilizzati, riparati e riciclati, riducendo i rifiuti e conservando le risorse



Agricoltura più sostenibile

Pratiche agricole più verdi per proteggere l'ambiente, fornendo nel contempo alimenti sani e a prezzi accessibili



Industria pulita

Promozione di industrie più pulite, più sostenibili e più efficienti sul piano energetico che prosperino nei mercati dell'UE e mondiali



Giustizia ed equità climatica

Piano per rendere la transizione equa e inclusiva, in modo da aiutare le persone più colpite dalla transizione e non lasciare indietro nessuno

“Inquinamento Zero”

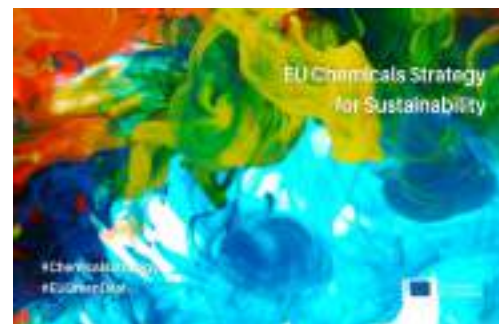
Raggiungere un ambiente privo di sostanze tossiche implica:

- Eliminare gradualmente le sostanze chimiche più nocive impiegate per usi non essenziali;
- Ridurre al minimo e, se possibile, sostituire, quelle che possono avere effetti avversi sulla salute umana e sull'ambiente;
- Assicurare, per tutte, un utilizzo più sicuro e sostenibile fin dalla fase di progettazione

Tra le azioni del Green Deal che contribuiscono all’obiettivo “Inquinamento Zero” ci sono:



[Piano d’Azione Inquinamento Zero per aria, acqua e suolo](#)



[Strategia in materia di sostanze chimiche sostenibili](#)

Piano d'azione Inquinamento Zero



Migliorare la salute umana

- Ridurre l'inquinamento atmosferico e acustico
- Ridurre le disuguaglianze sanitarie
- Supporto alle azioni di riduzione dell'inquinamento urbano



Implementare e rafforzare più rigorosamente le leggi sull'inquinamento



Proteggere gli ecosistemi naturali e la biodiversità

- Ridurre l'inquinamento idrico e del suolo
- Promuovere l'inquinamento zero tra i territori



Ridurre al minimo l'impatto ambientale esterno dell'UE e promuovere un cambiamento globale



Ridurre l'inquinamento da produzione e consumo

- Ridurre l'inquinamento industriale
- Incoraggiare i consumatori a scegliere le opzioni meno inquinanti
- Ridurre l'inquinamento agricolo



Promuovere soluzioni digitali per l'Inquinamento Zero



Promuovere il cambiamento in tutta la società

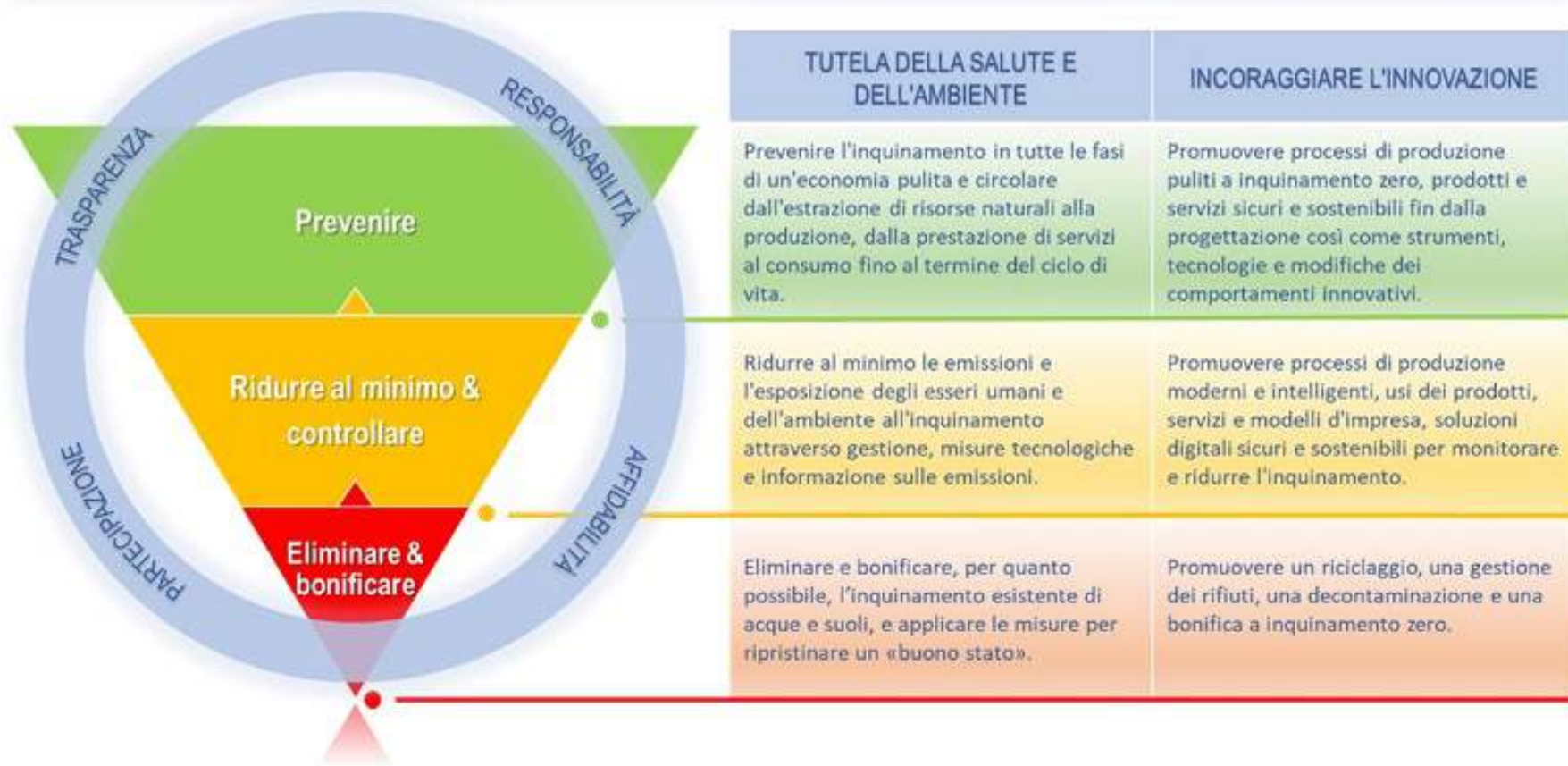
- Presentare soluzioni a inquinamento zero per gli edifici
- Creare laboratori per soluzioni digitali verdi



Promuovere conoscenza e innovazione

Inquinamento zero: ridurre al minimo le emissioni e l'esposizione

La politica dell'Unione in materia ambientale è fondata sui **principi di precauzione e di azione preventiva**, sul principio di **correzione, anzitutto alla fonte**, dei danni causati all'ambiente, nonché sul principio **«chi inquina paga»**.



Gerarchia dell'Inquinamento Zero: capovolgere la piramide degli interventi, dare priorità agli approcci per contrastare l'inquinamento

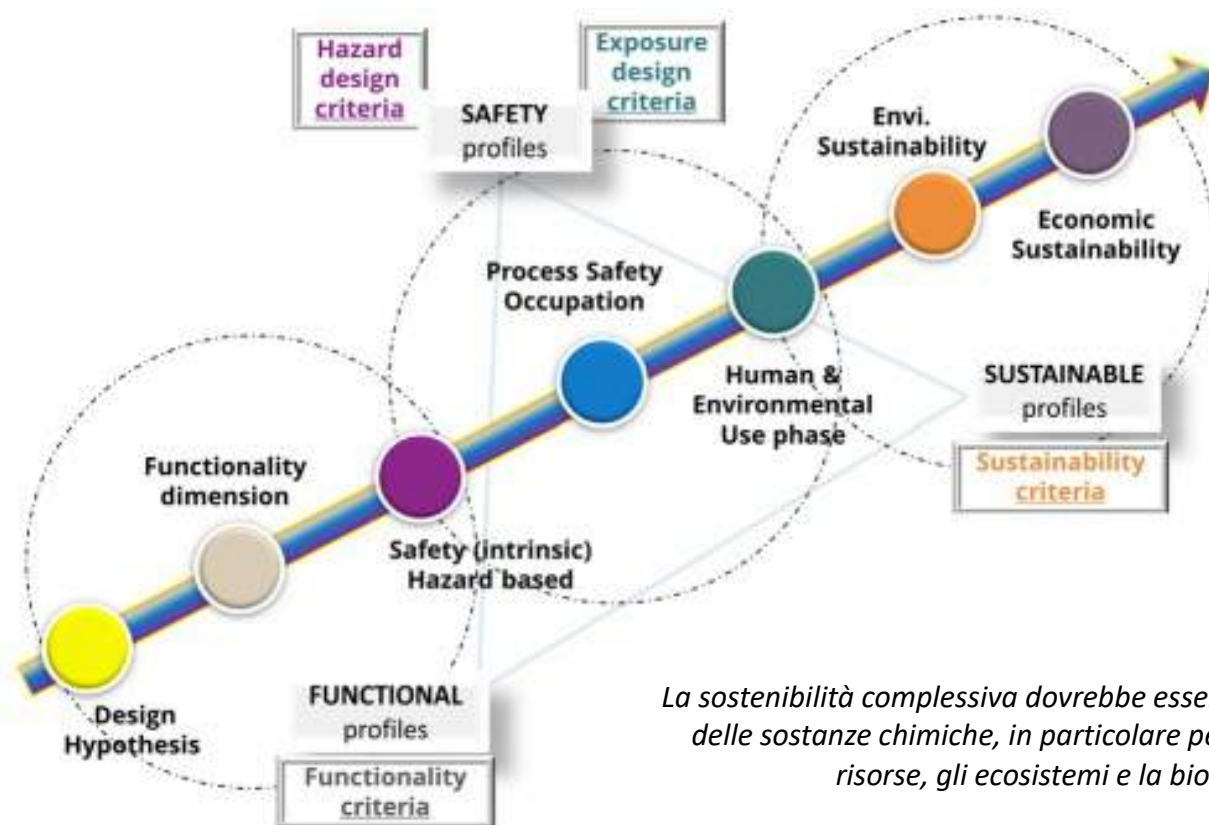
Green Deal: non solo riduzione, ma anche «sostituzione»

Il Green Deal ha stabilito l'obiettivo di una migliore tutela della salute e dell'ambiente nel quadro di un approccio ambizioso, che intende combattere l'inquinamento proveniente da tutte le fonti, per un **ambiente privo di sostanze tossiche**.

L'aumento degli investimenti e della **capacità innovativa dell'industria chimica** per ottenere sostanze chimiche sicure e sostenibili saranno fondamentali per sviluppare nuove soluzioni e sostenere sia la transizione verde sia quella digitale della nostra economia e società.



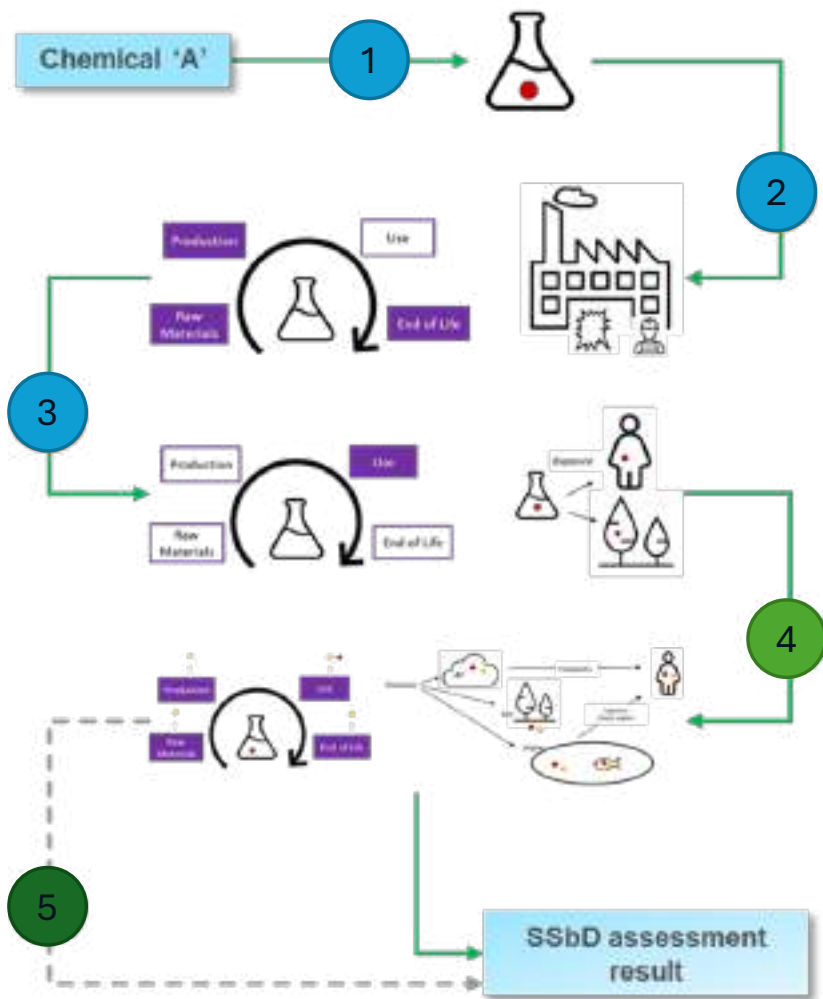
Sicurezza e sostenibilità delle sostanze chimiche



“Sicurezza e sostenibilità fin dalla progettazione” si riferiscono a un approccio alle sostanze chimiche pre-commercializzazione, che si concentra sulla fornitura di una funzione (o di un servizio) evitando contemporaneamente i volumi e le proprietà chimiche che potrebbero essere nocive per la salute umana o per l'ambiente, in particolare per i gruppi di sostanze chimiche potenzialmente (eco)tossiche, persistenti, bioaccumulabili o mobili.

La sostenibilità complessiva dovrebbe essere garantita riducendo al minimo l'impronta ambientale delle sostanze chimiche, in particolare per quanto riguarda i cambiamenti climatici, l'uso delle risorse, gli ecosistemi e la biodiversità dal punto di vista del ciclo di vita.

Sicurezza e sostenibilità delle sostanze chimiche



Passaggio 1: Sicurezza delle sostanze chimiche e dei materiali (proprietà pericolose)

Passaggio 2: Sicurezza del processo produttivo delle sostanze chimiche e dei materiali (salute e sicurezza occupazionale)

Passaggio 3: Effetti sulla salute dell'uomo e dell'ambiente derivanti dall'impiego dei materiali e dei prodotti (esposizione diretta)

Passaggio 4: Valutazione della sostenibilità ambientale (approccio che consideri tutto il ciclo vitale)

Passaggio 5: Valutazione sociale ed economica

RACCOMANDAZIONE (UE) 2022/2510 DELLA COMMISSIONE dell'8 dicembre 2022 che istituisce un quadro europeo di valutazione per sostanze chimiche e materiali «sicuri e sostenibili fin dalla progettazione»

Sostanze o gruppi di sostanze che destano preoccupazione

Acrylamide	Cadmium	Mercury
Aniline family	Chemical mixtures	Mycotoxins
Aprotic solvents	Chromium VI	Per-/poly-fluorinated compounds
Arsenic	Emerging chemicals	Pesticides
Benzophenones	Flame retardants	Phthalates and Hexamoll® DINCH
Bisphenols	Lead	Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)



science and policy
for a healthy future

Ougier E, Ganzleben C, Lecoq P, et al. Chemical prioritisation strategy in the European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU) - Development and results. *Int J Hyg Environ Health*. 2021 Jul;236:113778. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113778.

Esposizione a miscele di sostanze chimiche: criticità



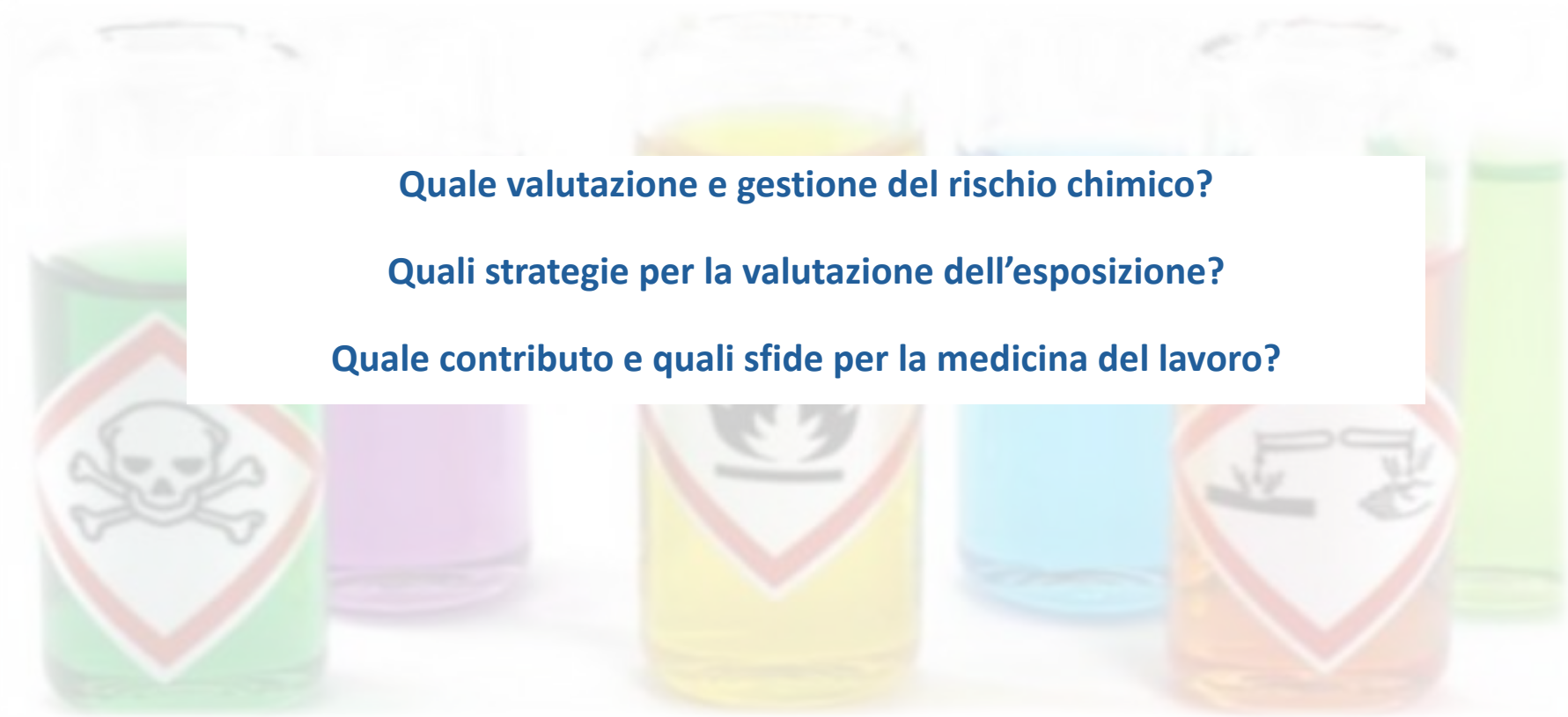
- ✓ Pericolosità della miscela, non delle singole componenti
- ✓ Limitate conoscenze sulle proprietà delle sostanze chimiche in miscela (pericolosità, relazione dose-risposta, meccanismi di azione) e sulla loro interazione
- ✓ Limitata disponibilità di dati su possibili effetti indotti da miscele di sostanze chimiche
- ✓ Monitoraggio ambientale non disponibile per tutte le sostanze chimiche o con inadeguata capacità analitica
- ✓ Mancanza di informazioni sul destino delle sostanze in miscela una volta rilasciate nell'ambiente
- ✓ Variabilità correlata alle fonti di esposizione, alla composizione della miscela, alle concentrazioni delle sostanze

Nuovi scenari espositivi...

Quale valutazione e gestione del rischio chimico?

Quali strategie per la valutazione dell'esposizione?

Quale contributo e quali sfide per la medicina del lavoro?



Next generation risk assessment

Il Next Generation Risk Assessment (NGRA), segue uno schema a livelli basato sull'**esposizione** e **guidato da ipotesi**, finalizzato alla caratterizzazione del rischio chimico evitando la sperimentazione animale.

- ✓ LIVELLO 0: Raccolta delle informazioni disponibili sulla sostanza, le sue caratteristiche chimico-fisiche e lo scenario di impiego
- ✓ LIVELLO 1: Ipotesi su come l'esposizione possa determinare possibili effetti avversi
- ✓ LIVELLO 2: Verifica delle ipotesi e valutazione conclusiva

Proteggere coloro che sono esposti alle sostanze chimiche

Raccolta di informazioni sulla sostanza

Identificare la struttura molecolare

Identificare l'esposizione/scenario di impiego

Raccolta di informazioni su sostanze analoghe

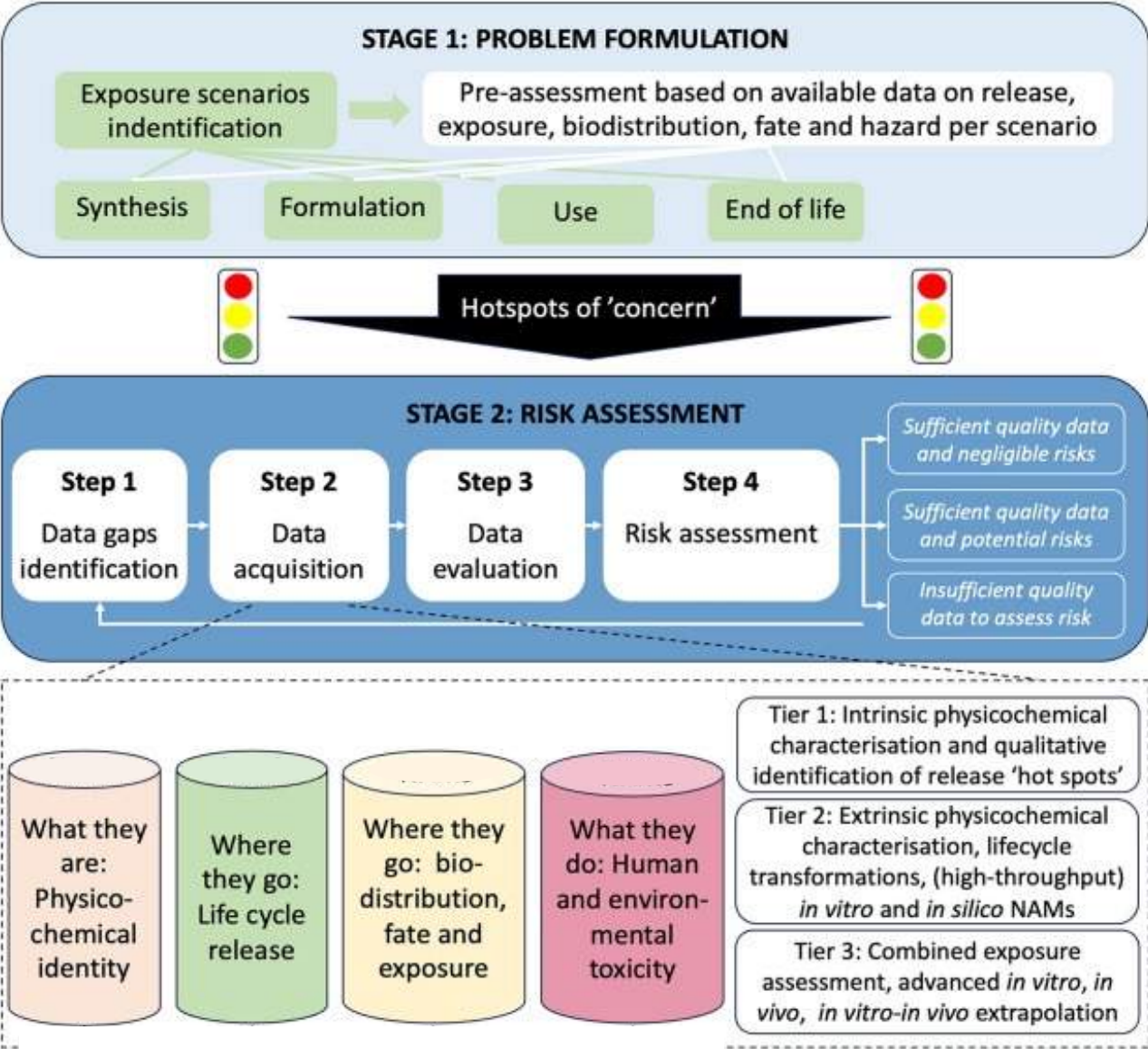
Sistemi computazionali per la stima della biodisponibilità sistemica, dose interna, organi bersaglio

Ipotesi sulla modalità d'azione

Valutazione della relazione dose- risposta

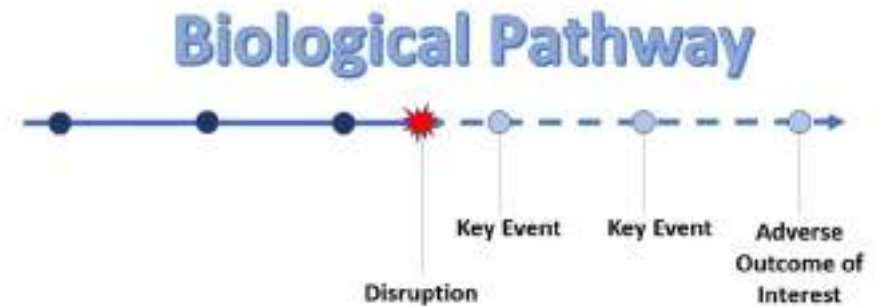
Integrazione dei dati raccolti e valutazione conclusiva, inclusi gli elementi di incertezza

Next generation risk assessment



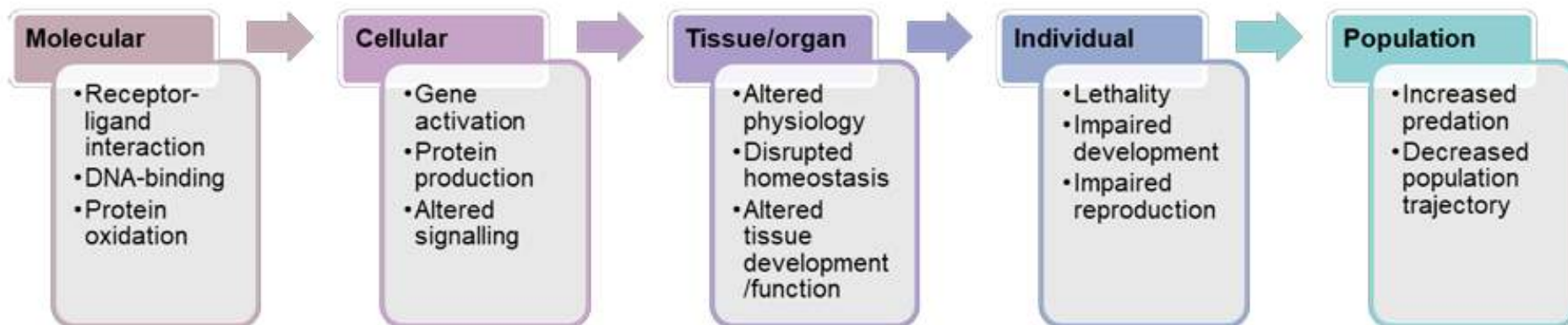
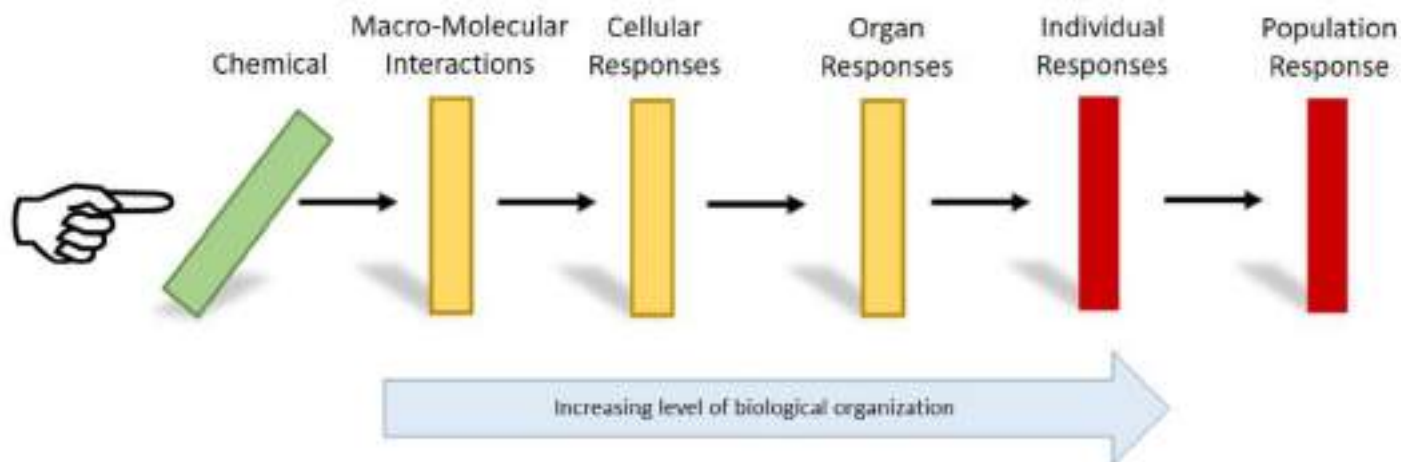
Next Generation Risk Assessment e «Adverse Outcome Pathways»

Un **Adverse Outcome Pathway** (AOP) descrive una serie di eventi collegati a diversi livelli dell'organizzazione biologica (ad esempio, cellula, tessuto, organo) che conducono da un **evento molecolare iniziale** (molecular initiating event) ad un effetto avverso sulla salute in un organismo a seguito dell'esposizione ad uno xenobiotico.



Forniscono una comprensione dei **meccanismi biologici** plausibili alla base degli effetti avversi causati dall'esposizione a xenobiotici. Gli **eventi chiave** in un AOP sono essenziali per il meccanismo d'azione e rappresentano eventi biologici misurabili.

Adverse outcome pathways



Adverse outcome pathways

Aspecificità

Gli AOP descrivono una sequenza generalizzata di effetti biologici che possono verificarsi in seguito a qualsiasi agente stressogeno che modifichi direttamente un bersaglio biologico specifico (definito dall'evento molecolare iniziale, MIE). Ad esempio, diversi composti chimici possono attivare lo stesso MIE in un dato AOP.

Modularità

Ogni AOP può essere rappresentato come una sequenza di "nodi" (eventi chiave, KE) e "collegamenti" (relazioni tra eventi chiave, KER) che li connettono. I KE rappresentano endpoint misurabili, mentre i KER forniscono la base per collegare un KE al successivo.

Strumenti per valutare effetti biologici

Gli AOP individuali sono una semplificazione intenzionale di sistemi biologici complessi, pensata per supportare le decisioni regolatorie e identificare incertezze che possono essere oggetto di ulteriori test.

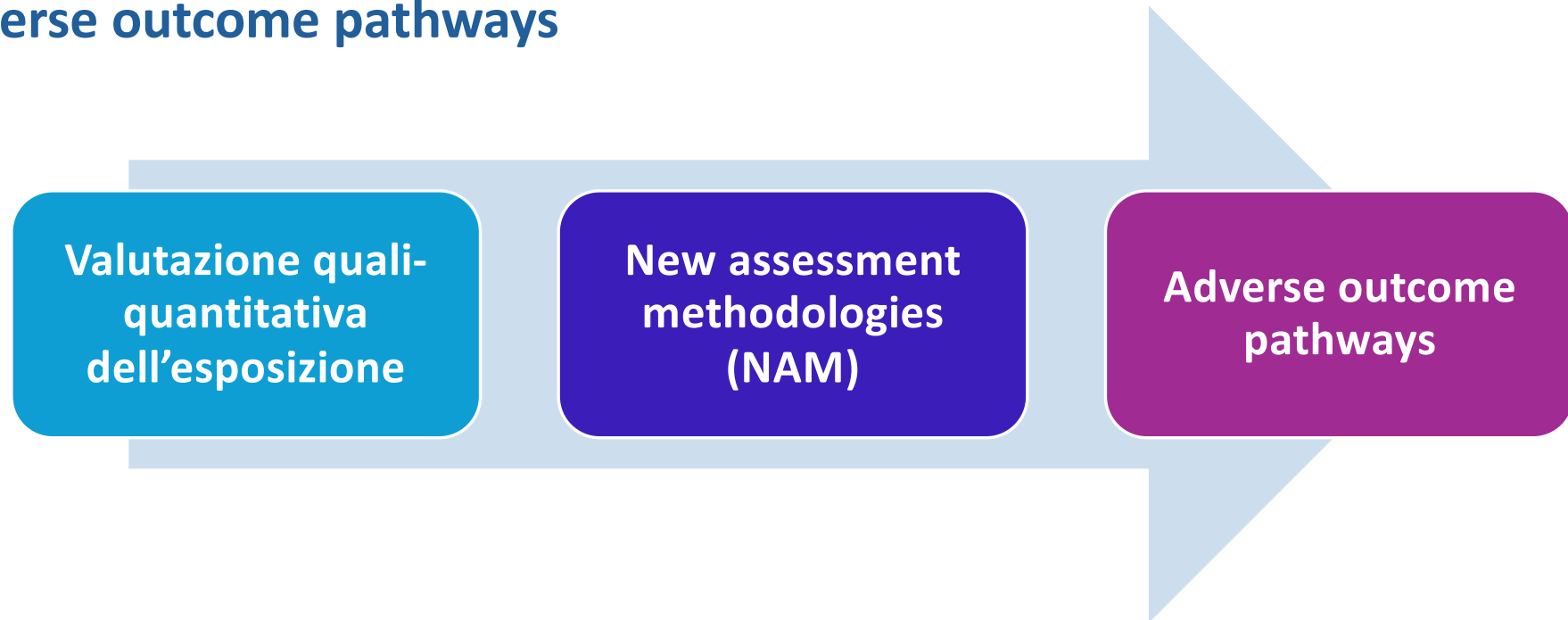
Reti di AOP

Più AOP che condividono KE o KER comuni possono essere assemblati in reti. Le reti di AOP catturano la complessità dei sistemi biologici reali e diventano più complete man mano che vengono definiti nuovi AOP.

Dinamicità

Gli AOP sono principalmente strumenti di organizzazione delle informazioni. Con l'emergere di nuove evidenze e metodi per misurare i KE, gli AOP possono essere continuamente ampliati o perfezionati.

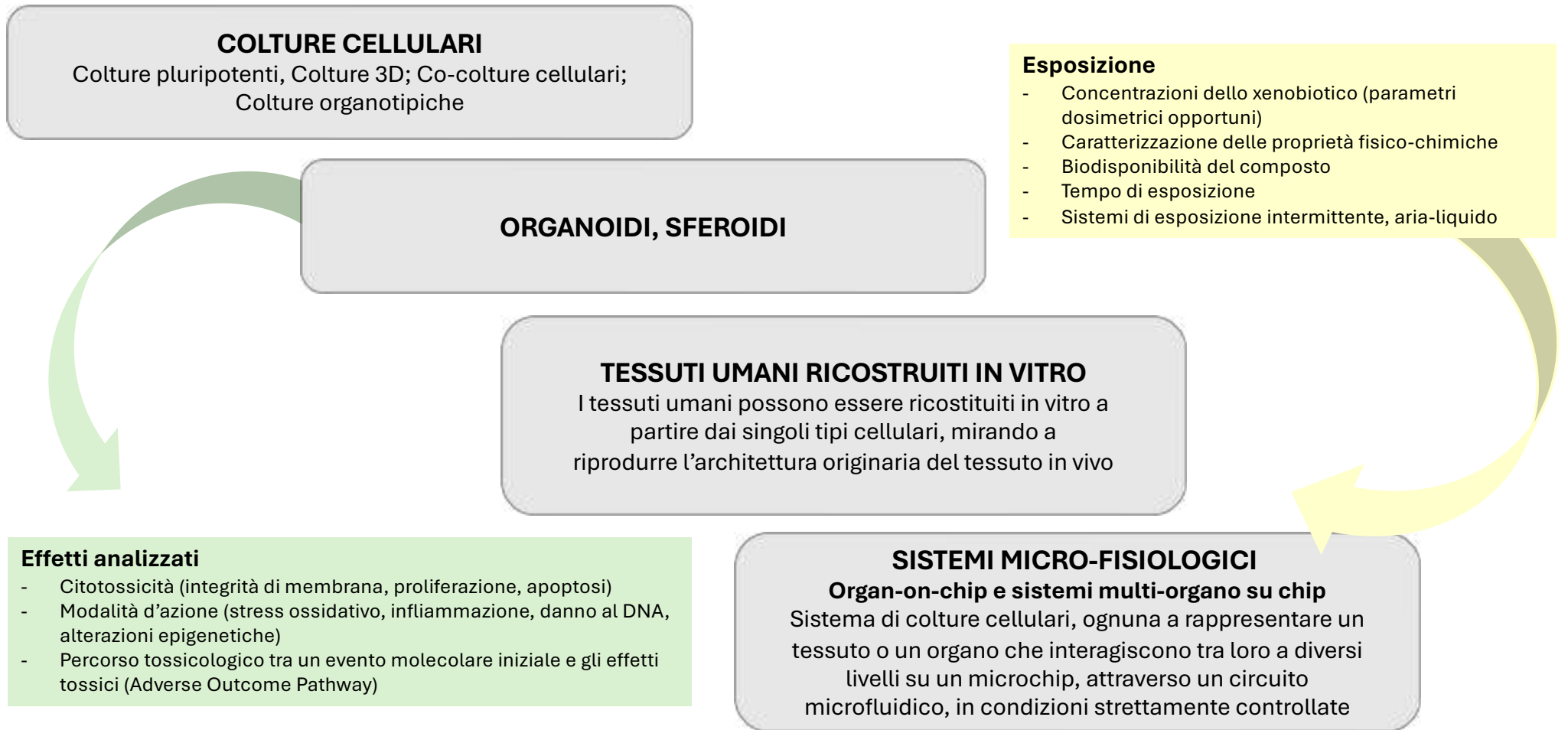
Adverse outcome pathways



I NAM rappresentano approcci metodologici alternativi ai tradizionali approcci tossicologici che tipicamente comportano sperimentazione sugli animali. Queste alternative sono utili per predire e valutare il pericolo e il rischio correlato alle sostanze chimiche.

Nuovi = Alternativi
Informazioni meccanicistiche vs. analisi degli effetti avversi
In vitro, in chemico, in silico

Metodi in vitro

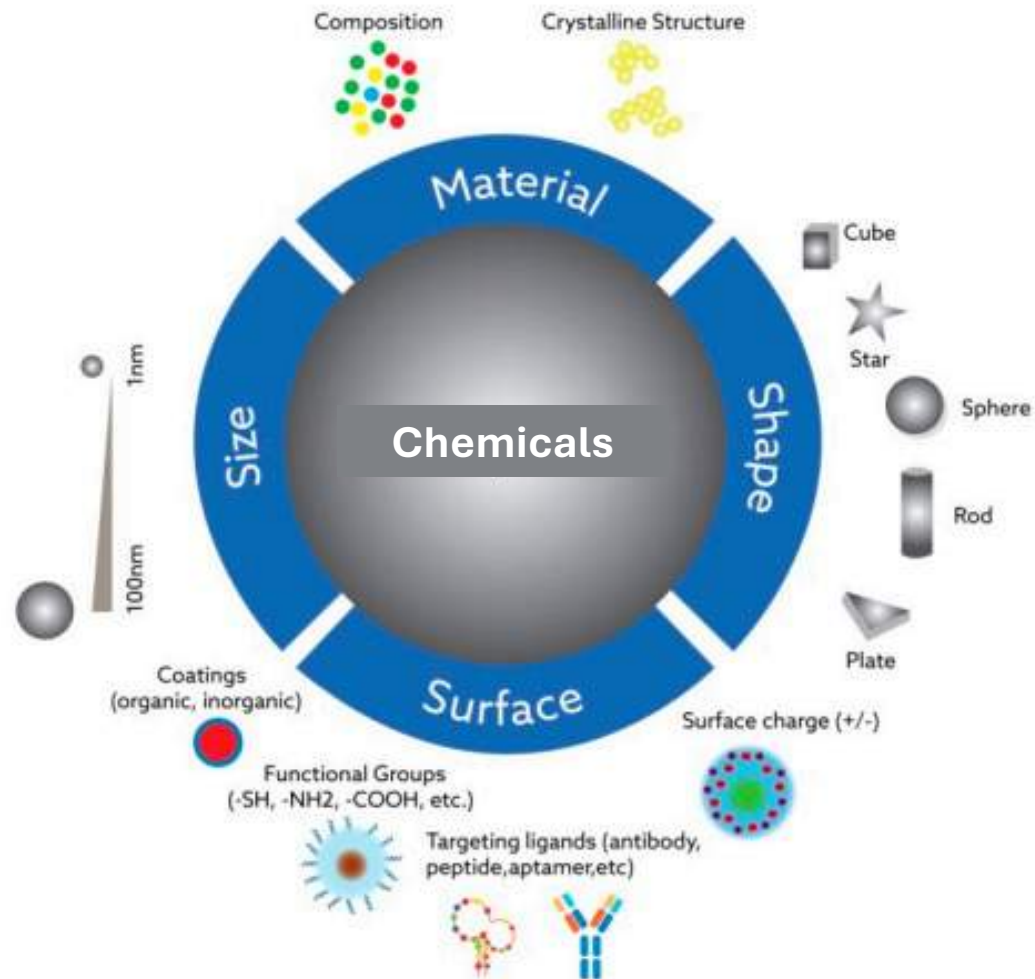


Metodi in chimico

Analisi delle proprietà fisico-chimiche delle sostanze chimiche che possono predire i loro effetti avversi:

- Composizione chimica, forma, reattività superficiale
- Solubilità, biodegradabilità
- Interazioni bio-molecolari

Valutazione secondo un approccio che consideri tutto il ciclo vitale delle sostanze e dei prodotti



Metodi in silico

I metodi *in silico* indicano un insieme di tecniche computazionali che permettono di ottenere informazioni su proprietà chimico-fisiche e attività biologiche di composti chimici, unicamente utilizzando strumenti informatici.

Raggruppamento di sostanze e read-across

Tale approccio si avvale di informazioni pertinenti relative a sostanze analoghe per prevedere le proprietà delle sostanze di interesse.

Se il metodo del raggruppamento e del read-across viene applicato correttamente, è possibile ridurre i test sperimentali in quanto non occorre sottoporre a prova ogni sostanza

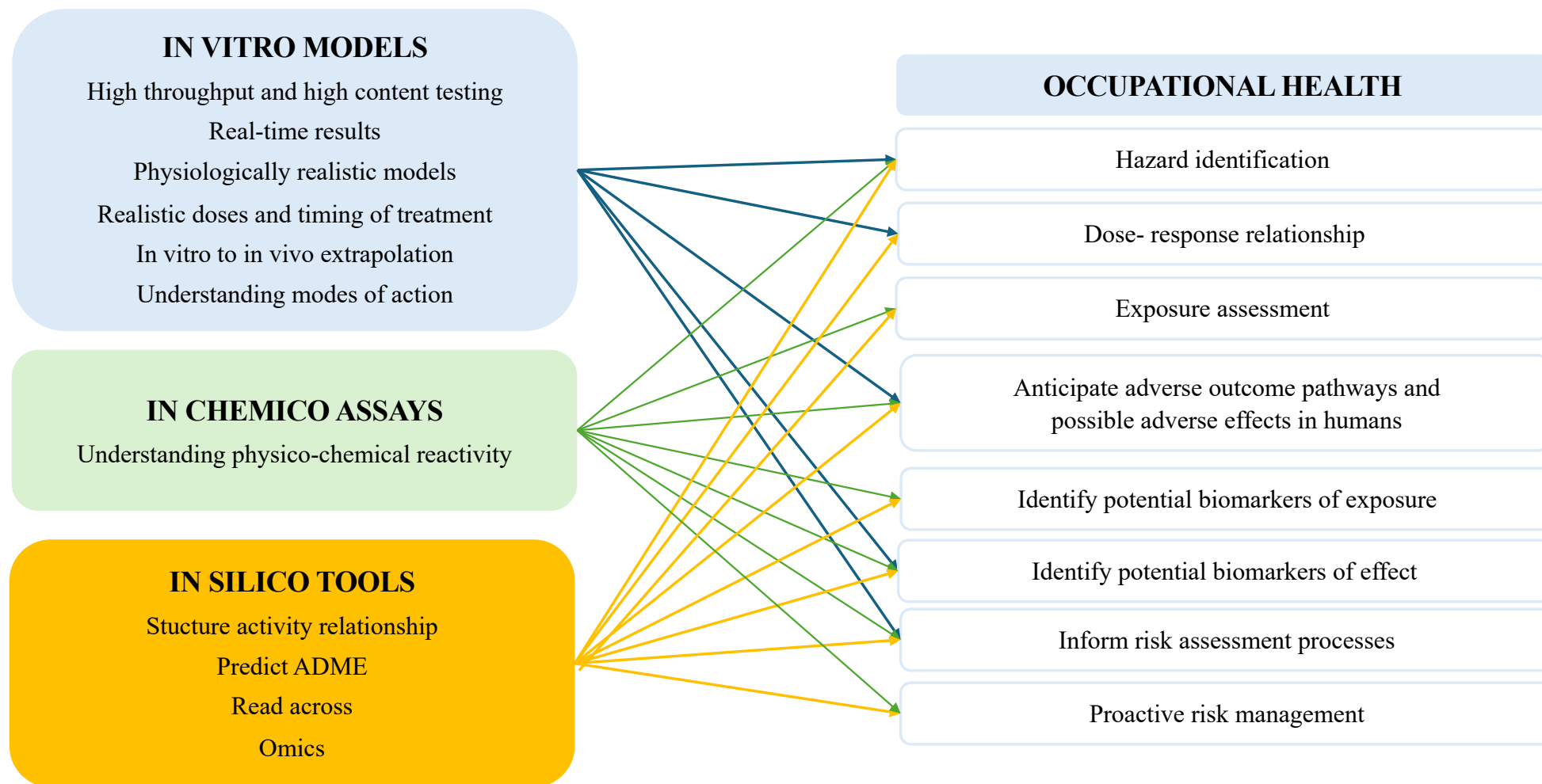
Relazione struttura attività (SAR) e relazione quantitativa struttura attività (QSAR)

Modelli matematici che legano la struttura teorica di un composto a una determinata proprietà di interesse. Questo viene fatto attraverso diverse tecniche di machine learning che per costruire il modello hanno bisogno di un insieme di dati noti.

Modelli fisiologici cinetici (physiologically based kinetic -PBK models)

Modelli attraverso i quali è possibile stimare, mediante previsioni matematiche, le concentrazioni circolanti di una sostanza per valutarne l'esposizione interna.

Il contributo dei NAM alla salute sul lavoro



Obiettivi dei NAM

Velocità, costi, efficienza della valutazione del rischio

Non impiego della sperimentazione animale (aspetti di carattere etico) secondo l'approccio delle 3R: replacing, reducing, and refining

Riduzione dei fattori di incertezza legati alla sperimentazione animale

Dati specie-specifici per la valutazione del rischio per l'uomo

Migliore comprensione dei meccanismi molecolari sottesi alle alterazioni biologiche

Modelli predittivi basati sul progresso scientifico: tecnologie molecolari, big data, intelligenza artificiale

Approccio integrato – Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA)

Promuovere l'applicazione dei NAM

Implementazione dei NAM nella valutazione del rischio chimico

Aspetti tecnico-scientifici	<ul style="list-style-type: none">✓ Definire «batterie» di test, secondo un approccio a livelli✓ NAM implementano (non sostituiscono) i dati ottenuti in vivo con informazioni di tipo meccanicistico✓ Standardizzazione e validazione delle nuove metodiche (tempo, costi, strumentazioni)✓ Dimostrare accuratezza, riproducibilità, trasferibilità dei dati ottenuti (dati FAIR, Findable, Accessible, Interoperable e Re-usable)✓ Consapevolezza e formazione nella gestione ed interpretazione dei dati
Aspetti regolatori	<ul style="list-style-type: none">✓ Superare un approccio regolatorio basato sull'identificazione del pericolo per un modello basato sul rischio✓ Comprendere i benefici di carattere scientifico, sociale ed economico✓ Modifiche all'assetto regolatorio che prevedano l'inclusione dei NAM nei processi di identificazione e caratterizzazione del pericolo (cosmetici)
Aspetti economici	<ul style="list-style-type: none">✓ Favorire gli investimenti economici, superando le criticità correlate all'assenza di ritorno economico qualora i NAM non supportino un appropriato processo decisionale

Applicazione dei NAM: l'impegno degli stakeholders

	Accademia	Sviluppatori	Industria	Politica	Comunità Regolatoria
Accademia	Ricerca in ambito tossicologico Educazione	Ampliare applicazione Validazione Sensibilizzazione	Ricerca applicata Comunicazione	Fondi alla ricerca Sensibilizzazione	Sviluppo di concetti Sviluppo di competenze
Sviluppatori		Sviluppo e perfezionamento delle metodiche	Ricerca applicata	Comunicazione su limiti delle metodiche	Valutazione metodi Validazione
Industria			Produzione- Condivisione di dati Partnership, supporto piccole medie imprese	Sviluppo di NAM Gestione del rischio in prospettiva One Health	Sviluppo di framework e linee guida Incentivare nuovi approcci
Politica				Definire obiettivi di «protezione» Aggiornamento normativo	Implementazione regolatoria basata su NGRA
Comunità Regolatoria					Necessità regolatorie Promozione NAM, Strategie di test (IATA), Casi studio, Conoscenze, Formazione

Applicazione dei NAM

Environment International 178 (2023) 108082



Contents lists available at ScienceDirect

Environment International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint



Review article

New approach methodologies in human regulatory toxicology – Not if, but how and when!



Sebastian Schmeisser^{a,*,1}, Andrea Miccoli^{a,b,1}, Martin von Bergen^{c,d,e}, Elisabet Berggren^f, Albert Braeuning^a, Wibke Busch^c, Christian Desaintes^g, Anne Gourmelon^h, Roland Grafströmⁱ, Joshua Harrill^j, Thomas Hartung^k, Matthias Herzler^a, George E.N. Kass^l, Nicole Kleinstreuer^m, Marcel Leist^a, Mirjam Luijten^o, Philip Marx-Stoelting^a, Oliver Poetz^{p,q}, Bennard van Ravenzwaay^c, Rob Roggeband^s, Vera Rogiers^t, Adrian Roth^u, Pascal Sanders^v, Russell S. Thomas^j, Anne Marie Vinggaard^w, Mathieu Vinken^x, Bob van de Water^y, Andreas Luch^a, Tewes Tralau^a

Nuove strategie di valutazione del rischio chimico e Medicina del Lavoro



NGRA e Medicina del Lavoro: un approccio integrato

STIMA DELL'ESPOSIZIONE AMBIENTALE

Partendo dai dati di dose interna misurati mediante monitoraggio biologico, modelli PBK possono stimare le concentrazioni di esposizione ambientale

STIMA DELLA DOSE INTERNA

Partendo da dati di monitoraggio ambientale, integrati con informazioni sullo scenario espositivo (anche in condizioni di esposizione accidentale) e misure di gestione messe in atto, modelli PBK possono stimare la dose interna

Integrazione di dati provenienti da studi in vitro, in vivo e in silico: dati biologici relativi alla specie (volume degli organi, gittata cardiaca, escrezione urinaria, età, etnia, condizioni patologiche); caratteristiche fisico-chimiche della sostanza (coefficienti di ripartizione sangue-tessuto); tossicocinetica (assorbimento, frazione plasmatica, clearance renale e metabolica).

Possibilità di includere fattori di **variabilità correlati alle differenze interindividuali**

Possibilità di **identificare popolazioni suscettibili**

STIMA DELL'ESPOSIZIONE AGLI ORGANI BERSAGLIO

Dato difficile da ottenere mediante monitoraggio biologico

NGRA e Medicina del Lavoro: un approccio integrato

Identificazione di specifici biomarcatori

Modelli in silico basati sulla struttura possono predire il metabolismo delle sostanze chimiche

Definire appropriate strategie di monitoraggio biologico

Tempo di campionamento e numero di campioni (soprattutto per sostanze non persistenti, con una breve emivita)

Estrapolazione di dati di esposizione in contesti differenti

Sostanze con profili tossicocinetici simili in contesti espositivi diversi per carico di lavoro e durata dell'esposizione;
condizioni di possibile suscettibilità

Superare i limiti correlati alla **mancaza di dati**, screening rapido delle sostanze chimiche, definire sostanze di prioritario interesse

Esposizione a miscele di sostanze chimiche

Predire interazioni tra sostanze per la valutazione del rischio

Definire valori limite di esposizione occupazionale e biologici

NGRA e Medicina del Lavoro: un approccio integrato

- ✓ La Medicina del Lavoro è una disciplina **preventiva**, orientata al «rischio»
- ✓ Permette di integrare le strategie **tradizionali e più innovative** di valutazione del rischio chimico in un processo iterativo e multilivello, comprensivo e predittivo
- ✓ Rappresenta un **naturale raccordo** tra le scienze biotecnologiche-matematico-computazionali e la tutela della salute e sicurezza dei lavoratori e della popolazione generale
- ✓ “Scienza aperta” che massimizza **l’impatto applicativo della ricerca**



NGRA e Medicina del Lavoro: un approccio integrato

- ✓ **Interazione con gli stakeholder** per standardizzazione, validazione, promozione di nuovi metodi e modelli integrati di valutazione
- ✓ **Sensibilizzazione e accettabilità** dei nuovi approcci
- ✓ **Comunicazione** del rischio
- ✓ Adozione di adeguate misure di prevenzione e protezione secondo una prospettiva «**One Health**» e «**di precisione**»
- ✓ Gestione del rischio chimico che garantisca: **funzionalità, sicurezza, salute e sostenibilità**





Webinar Magistrali 2025

Società Italiana di Medicina del Lavoro

LAVORO E PREVENZIONE: EVOLUZIONE DEI PARADIGMI
PER L'EVIDENZA DI EFFETTI NOCIVI SUI LAVORATORI



17 Ottobre 2025

Il ruolo della valutazione quali-quantitativa dell'esposizione nella valutazione e gestione degli *adverse effects* da xenobiotici occupazionali

Grazie dell'attenzione

Ivo.lavicoli@unicatt.it