

Factsheet

Valori limite svizzeri sul posto di lavoro

Michael Koller, Claudia Pletscher

1. Premessa

La funzione dei valori limite è quella di proteggere i lavoratori da possibili effetti sulla salute da sostanze potenzialmente pericolose. I valori limite sono limiti di esposizione, rispettando i quali si può presupporre che i lavoratori non vengano esposti ad alcun rischio o al più basso rischio possibile, anche se sono esposti per tutta la vita lavorativa a una determinata sostanza. Cosa significa tuttavia «il più basso possibile»? Un valore limite troppo alto costa vite umane, mentre un valore limite troppo basso costa inutilmente posti di lavoro; la perdita di posti di lavoro non solo ha conseguenze economiche nefaste, ma ha un effetto negativo anche sulla salute [1].

In Svizzera è stato affidato alla Suva il compito di emanare delle direttive sui valori limite sul posto di lavoro, in conformità all'art. 50 cpv. 3 dell'Ordinanza sulla prevenzione degli infortuni e delle malattie professionali (OPI). La Suva ha pubblicato per la prima volta nel 1968 un elenco di valori limite. Questo elenco viene aggiornato ogni anno e può essere visualizzato come banca dati online al seguente link: www.suva.ch/valore-limite [2].

2. Calcolo dei valori limite

2.1. Aspetti generali

La determinazione dei valori limite è complessa e negli organismi competenti molti professionisti si occupano di questo argomento. In linea di massima il principio di base è simile a livello internazionale (vedi figura 1), anche se esistono differenze nei particolari a seconda della nazione e della linea guida [3-11].

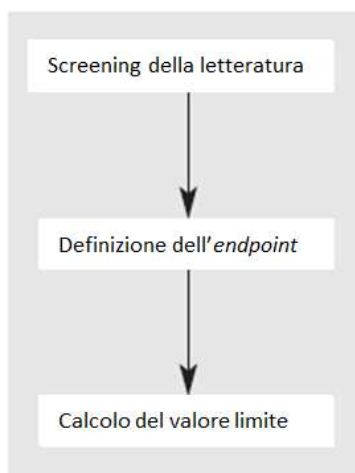


Fig. 1 Processo di determinazione di un valore limite

Quando si determina un valore limite, in una prima fase si esaminano la letteratura e gli ultimi risultati degli studi scientifici sulla sostanza in questione e si valuta la qualità dei lavori scientifici. Non si considerano soltanto i dati sugli esseri umani, ma vengono incluse anche le conoscenze sugli studi sperimentali sugli animali, le ricerche di biologia cellulare o le considerazioni fisico-chimiche. A volte vengono ricavate delle conclusioni per analogia su altre sostanze. Per quanto riguarda le fonti di dati sugli esseri umani, queste comprendono le descrizioni di casi clinici, gli studi su volontari, gli studi trasversali, gli studi di coorte e gli studi caso-controllo. Questi studi hanno un diverso valore di prova. Ad esempio, gli studi longitudinali consentono di regola conclusioni migliori rispetto agli studi trasversali. Gli studi sull'uomo vengono preferiti agli studi sperimentali sugli animali.

In una seconda fase, tra gli effetti indesiderati di una sostanza si stabilisce quello a cui deve riferirsi il valore limite. Si parla di tossicità critica, di effetto critico o di endpoint. Per lo più si tratta di quell'effetto avverso (indesiderato) che compare alla concentrazione più bassa di una sostanza. Con il continuo progresso dei metodi di ricerca è possibile definire come endpoint effetti avversi sempre più sensibili, quindi per esempio alterazioni di laboratorio, anche senza la presenza di una patologia morfologicamente definita, oppure lievi reazioni anomale identificabili soltanto con test neurologici differenziati. Tra queste alterazioni a volte minime non è sempre evidente quale manifestazione debba essere considerata come effetto avverso, come avviene per esempio nel caso di lievi irritazioni congiuntivali o delle alte vie respiratorie: a seconda dell'individuo queste vengono percepite come nocive in modo molto diverso. Ci sono anche effetti adattivi reversibili, che migliorano l'elaborazione dei fattori di stress concomitanti e che hanno un effetto positivo sulla funzione dell'organo. Di questi fa parte, ad esempio, la proliferazione delle cellule caliciformi delle vie aeree nell'esposizione a determinate sostanze estranee. Negli esperimenti sugli animali è importante tener presente che non tutti gli effetti avversi nell'animale compaiono anche nell'uomo.

La fase successiva nella determinazione di un valore limite dipende dal fatto che

- esista, per quanto riguarda la sostanza in questione, una cosiddetta soglia di concentrazione, ovvero se solo al di sopra di una certa concentrazione si possa osservare un effetto avverso e se al di sotto del valore soglia non sia presente alcun effetto avverso (figura 2 a sinistra),
- la curva dose-rischio attraversi il punto zero e non sia presente alcuna soglia di concentrazione (figura 2 a destra).

Di regola, le sostanze con un effetto tossico hanno un valore soglia. È possibile basarsi direttamente sulle misure effettuate per dedurre il valore limite e può essere stabilito un cosiddetto «valore limite basato sulla salute». Al contrario, le sostanze genotossiche non presentano, di regola, alcun valore soglia e il valore limite derivato per loro si basa su modelli basati sul rischio (valore limite basato sul rischio) (vedi anche capitolo 2.3.).

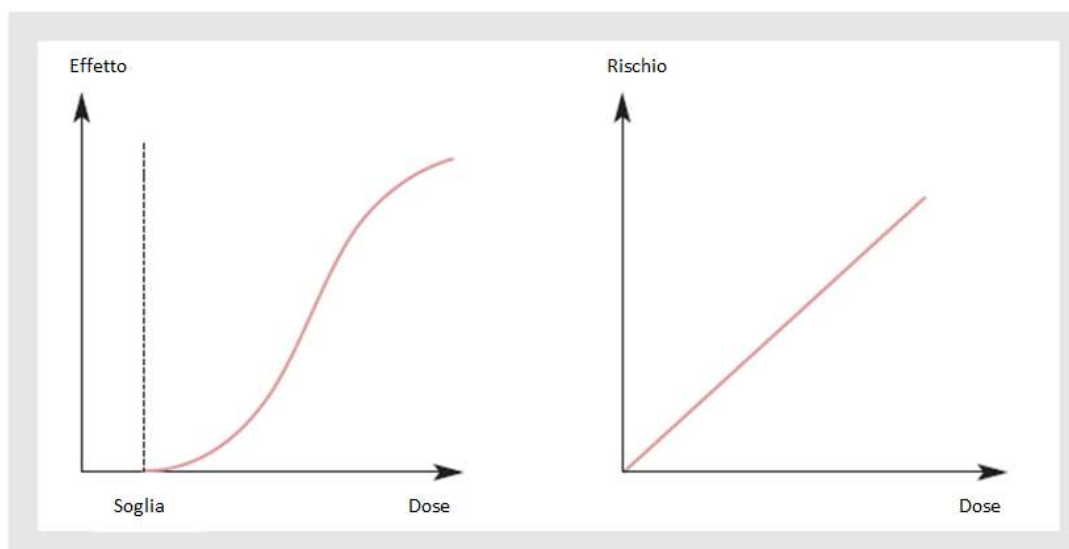


Fig. 2 Esempio di rapporto dose/effetto di una sostanza con valore soglia (a sinistra) e di rapporto dose/rischio di una sostanza senza valore soglia (a destra)

2.2. Valori limite basati sulla salute nel caso delle sostanze tossiche

a) Metodo NOAEL

Per le sostanze a effetto tossico, si presuppone che l'effetto critico compaia, di regola, solo a una determinata concentrazione soglia, al di sotto della quale non viene osservato (figura 2 a sinistra; figura 3). Questa concentrazione soglia viene pertanto detta NAEL (No Adverse Effect Level). In via sperimentale si cerca di determinare il NAEL nel modo il più esatto possibile. La più bassa concentrazione alla quale sperimentalmente non è stato osservato alcun effetto avverso viene definita NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), a differenza dell'effettiva concentrazione soglia NAEL. La più piccola concentrazione alla quale l'effetto avverso è stato osservato è detta LOAEL (Low Observed Adverse Effect Level). Il grado di concordanza del NOAEL con il NAEL dipende tra l'altro dall'intervallo scelto tra le dosi, dalla dimensione della coorte di soggetti testati, dalla pendenza della curva del rapporto dose-effetto e dalla sensibi-

lità dell'effetto critico. Se non si osserva l'intensità di un effetto avverso ma la frequenza o il rischio di comparsa dell'effetto stesso, allora il NOAEL è quella concentrazione testata alla quale non è più possibile osservare alcuna significativa alterazione biologica o statistica dell'effetto avverso sui lavoratori esposti in confronto al gruppo di controllo. A volte sperimentalmente non è possibile stabilire un NOAEL ma soltanto un LOAEL.

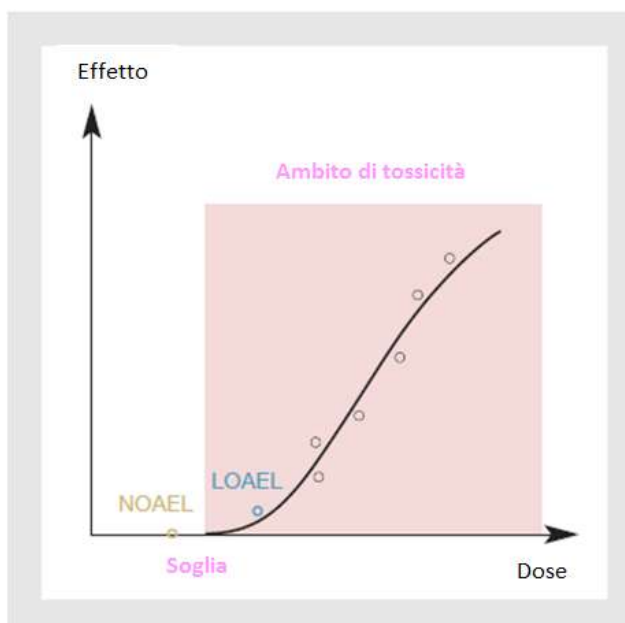


Fig. 3 Curva dose/effetto di una sostanza con valore soglia (rappr. semilogaritmica)

Il NOAEL (o il LOAEL) serve da punto di partenza o «point of departure» (POD) per il calcolo del valore limite effettivo sul posto di lavoro. Sono possibili le seguenti situazioni [12-16]:

- Nel caso ideale sono disponibili studi epidemiologici di qualità elevata negli esseri umani. Se questi mancano è necessario estrapolare i dati dalle ricerche sperimentali sugli animali agli esseri umani (estrapolazione inter-specie).
- Se si vuole calcolare il rischio globale durante tutta la vita professionale ma sono disponibili soltanto studi con tempo di esposizione relativamente breve, deve essere effettuata un'estrapolazione temporale. Per determinare l'esposizione durante la vita professionale, secondo lo SCOEL si presumono 8 ore al giorno, 5 giorni alla settimana, 240 giorni all'anno e 40-45 anni.
- Se non è possibile determinare una chiara relazione dose-effetto a causa di concentrazioni molto basse oppure se negli esperimenti sugli animali sono state usate dosi molto alte non rilevabili nella pratica, si possono utilizzare i modelli matematici con i quali dall'insieme delle alte dosi misurate si possono estrapolare le effettive basse dosi (metodo del benchmark, procedimento T25, ecc.). Si parla di Low-Dose-Extrapolation [17].
- Per i valori limite che si riferiscono alla concentrazione aerea di una sostanza di lavoro, va effettuata una cosiddetta estrapolazione da via a via negli studi con applicazione orale (somministrazione per bocca) o instillazione intratracheale (somministrazione nella trachea).

- All'interno di una popolazione esistono individui sensibili e meno sensibili, pertanto la predisposizione allo sviluppo di un effetto avverso può essere diversa da un individuo all'altro. Si tiene conto di questa circostanza nell'«estrapolazione intra-specie».

Per questi calcoli si utilizzano i cosiddetti fattori di estrapolazione. Vengono inoltre calcolati ulteriori assessment factors per eventuali incertezze negli assunti. Per esempio, se si deve calcolare un valore limite sul posto di lavoro per cui si dispone di uno studio sugli animali di 90 giorni dopo somministrazione orale di una sostanza, occorre eseguire un'estrapolazione per trasferire l'esperimento sugli animali alle condizioni negli esseri umani, la somministrazione orale all'esposizione aerea alla sostanza, l'esperimento durato 90 giorni all'intera vita professionale ed eventualmente un'estrapolazione intra-specie.

Esistono diverse linee guida e raccomandazioni sui valori di default per stabilire i fattori di estrapolazione o di sicurezza. Queste direttive, tuttavia, non devono essere considerate un «ricettario»; ogni sostanza deve essere valutata indipendentemente dalle altre. Nel calcolo si deve tenere conto anche di qualità degli studi, numero di misurazioni e distanza una dall'altra (ovvero la distanza tra NOAEL e LOAEL), gravità e caratterizzabilità degli effetti collaterali, tossicocinetica (assunzione, distribuzione, metabolismo ed eliminazione di una sostanza nociva) e tossicodinamica (meccanismo dell'effetto tossico). Il POD viene moltiplicato per questi fattori di estrapolazione o assessment factors e si ottiene il cosiddetto valore limite basato sulla salute. Per non ottenere un valore conservativo poco realistico con la moltiplicazione di diversi fattori, possono essere applicate procedure statistiche come la simulazione di Monte Carlo nel calcolo probabilistico o la fissazione di un limite massimo per il fattore di incertezza globale.

b) Procedura di benchmark

Se non è possibile determinare un NOAEL significativo, si può ricorrere alla procedura di benchmark (figura 4) [18,20]. Con questo metodo non si considera il N(L)OAEL come POD, ma viene utilizzata una funzione matematica, da cui si presume che rifletta bene il rapporto dose/effetto. Questa funzione consente di ricavare delle conclusioni sugli effetti attesi per quei dosaggi per cui non si dispone di misurazioni. È il caso, per esempio, di concentrazioni molto basse, per cui non si è potuta effettuare alcuna misurazione a causa di limiti tecnici, oppure quando sono state impiegate dosi molto alte negli esperimenti sugli animali che non si osservano in pratica e si vuole effettuare un'estrapolazione per un ambito di basse dosi. L'incertezza della funzione calcolata viene indicata dal cosiddetto intervallo di confidenza.

La frequenza dell'effetto, cioè la frequenza di comparsa di un effetto avverso, viene denominata «Benchmark Response» (BMR) e viene rappresentata sull'asse delle y. Di regola, nel calcolo di un valore limite ci si interessa per le frequenze di effetto più piccole possibili, quali 1%, 5% o 10% nell'ambito delle basse dosi. La concentrazione di sostanze appartenenti a tale Benchmark Response (BMR) viene denominata Benchmark Dose (BMD) e può essere letta sull'asse delle x tramite la funzione matematica. La figura 4 mostra come esempio la BMD₁₀ appartenente a una BMR del 10%. Per stabilire i valori limite è, tuttavia, importante non la BMD, ossia non il dosaggio relativo alla funzione stessa, ma il valore dell'estremità inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% di una BMD, la cosiddetta BMDL (Benchmark Dose Lower Bond). Mentre infatti le BMD riflettono le concentrazioni che con la maggior probabilità condu-

cono a una BMR definita, le BMDL corrispondono soltanto a quelle dosi per le quali la BMR si può ancora osservare con una probabilità molto più piccola corrispondente al limite inferiore dell'intervallo di confidenza. La figura 4 illustra la $BMDL_{10}$, la concentrazione dell'intervallo di confidenza al 95% appartenente alla BMD_{10} . La $BMDL_{10}$ viene utilizzata come un NOAEL come POD, da cui si valuta, considerando i fattori di incertezza citati, il valore limite applicabile per i lavoratori sul posto di lavoro.

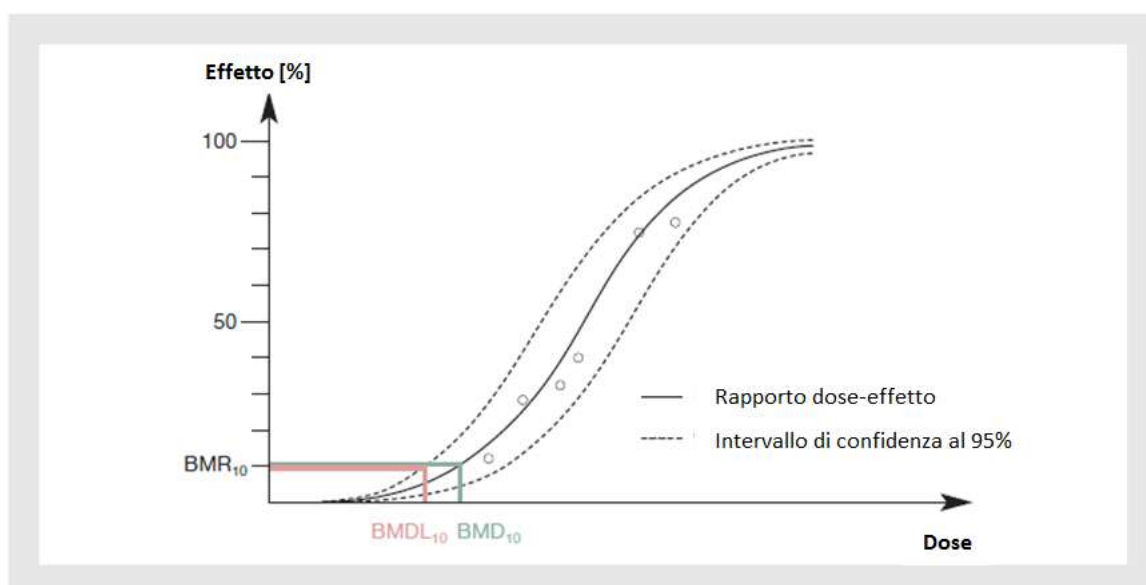


Fig. 4 Procedura di benchmark

Rispetto al metodo NOAEL i vantaggi della procedura di benchmark sono, in primo luogo, la presenza di intervalli di confidenza e la possibilità, se necessario, di comprendere la curva dose/effetto.

La figura 5 riporta il calcolo di un valore limite per sostanze con valore soglia a partire dalle misurazioni sperimentali.

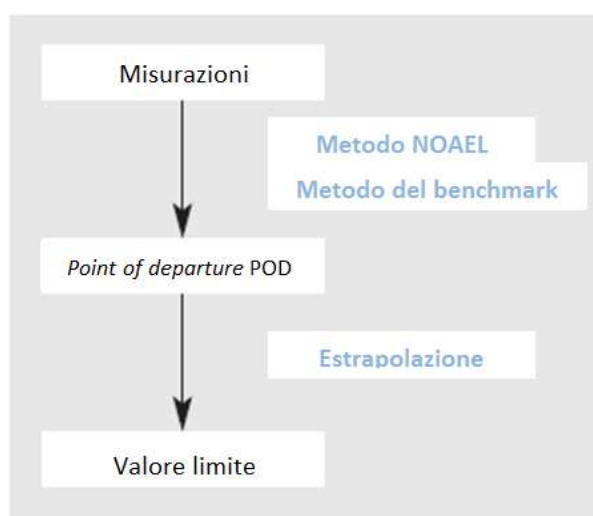


Fig. 5 Schema di calcolo di un valore limite a partire da misurazioni sperimentali

2.3. Valori limite basati sul rischio per le sostanze cancerogene senza valore soglia [20-29; 44]

Un factsheet dettagliato («Kanzerogene mit Schwellenwert» disponibile solo in tedesco [44]) si occupa del significato del valore soglia per i cancerogeni. Questo capitolo ne fa un breve riassunto.

a) Introduzione

Ogni giorno in ogni cellula si verificano migliaia di lesioni. Per la maggior parte dei casi questi danni del DNA non sono permanenti, perché vengono riparati dalla cellula o perché la cellula muore. Se però si verifica un danno permanente, ereditabile del DNA (mutazione), che si trova in determinate regioni del DNA, ad esempio in un gene oncosoppressore o in un proto-oncogene, questo può costituire il primo passo nello sviluppo di un cancro. Nello sviluppo del cancro si svolgono nell'ordine le seguenti fasi (il cosiddetto «multistage model»):

- Iniziazione: comparsa di una mutazione, cioè di un'alterazione permanente ereditabile del DNA
- Promozione: moltiplicazione clonale della cellula che ha subito l'iniziazione, fino alla lesione pre-neoplastica
- Progressione: trasformazione maligna della lesione pre-neoplastica, in seguito a ulteriori alterazioni genetiche
- Metastatizzazione: diffusione delle cellule tumorali in altre parti del corpo

Le sostanze cancerogene possono essere suddivise in diversi gruppi, a seconda del loro meccanismo di azione. Per comprendere la concentrazione soglia cancerogena, è importante la distinzione tra cancerogeni genotossici e non genotossici (tra cui epigenetici). Le definizioni differiscono tra i vari autori e le varie commissioni; nell'elenco svizzero dei valori limite, le varie sostanze cancerogene vengono suddivise come segue.

I **cancerogeni genotossici** reagiscono con il DNA. La reazione con il DNA può avvenire attraverso la sostanza stessa o un metabolita della sostanza. Nel primo caso, si parla di sostanze genotossiche dirette, nel secondo caso di sostanze genotossiche indirette. Esempi di cancerogeni genotossici diretti sono gli epossidi, le immine o gli alchili. Esempi di sostanze genotossiche indirette sono gli IPA, le nitrosamine, le amine aromatiche o i carbammati. I cancerogeni genotossici agiscono spesso da iniziatori nello sviluppo del cancro. Essi possono essere attivi, tuttavia, anche nell'iniziazione delle seguenti fasi. Le sostanze genotossiche possono causare mutazioni dei geni o alterazioni della struttura o del numero dei cromosomi, cioè aberrazioni cromosomiche. Le mutazioni geniche possono comparire, ad esempio, in seguito ad addotti del DNA o a rottura del filamento del DNA, perché ciò può portare a una lettura erronea del filamento del DNA. Le alterazioni della struttura dei cromosomi (le cosiddette aberrazioni strutturali) si possono osservare, ad esempio, dopo rotture di un cromosoma, con conseguente perdita o non corretto assemblaggio di parti del cromosoma. Sostanze che provocano tali rotture cromosomiche sono denominate clastogeni. Le alterazioni del numero di singoli cromosomi (denominate anche aneuploidie) nascono, ad esempio, in seguito a compromissioni della divisione cellulare e dell'apparato del fuso. Le sostanze che provocano tali aberrazioni numeriche vengono denominate aneugeni; a seconda della definizione, questi fanno parte per lo più dei cancerogeni non genotossici.

I **cancerogeni non genotossici** non reagiscono con il DNA stesso, ma sono coinvolti nei meccanismi che favoriscono lo sviluppo del cancro. Di questi processi non stocastici fanno parte, ad esempio, la stimolazione del tasso di divisione cellulare, l'innescarsi di infiammazioni croniche, l'inibizione degli enzimi di riparazione, la formazione di ROS (Reactive Oxygen Species), l'inibizione dell'apoptosi e del sistema immunitario o l'attivazione di recettori, quali ad esempio il recettore arilico (AhR) o il recettore degli estrogeni (ER). Tra le alterazioni non genotossiche vengono inclusi spesso alcuni processi epigenetici, quali ad esempio la metilazione del DNA (indotta per via enzimatica), le modifiche dell'istone (soprattutto l'acetilazione) e le alterazioni dell'RNA non codificante. Esistono varie definizioni del termine «epigenetica»; con esso intendiamo le influenze permanenti o ereditabili del fenotipo o dell'attività genica mediante interventi sui cromosomi, senza alterare la sequenza del DNA. Questa definizione si basa essenzialmente sulle definizioni del Cold Spring Harbor Meeting (2008) e del NIH Roadmap Epigenomics Project (dal 2013). Le sostanze non genotossiche possono agire da promotori, cioè promuovono la proliferazione della cellula danneggiata da un iniziatore. Sono necessarie per lo più concentrazioni relativamente elevate per un lungo periodo, per rendere i promotori efficaci.

b) Sostanze cancerogene senza concentrazioni soglia

Per la maggior parte delle sostanze cancerogene non è nota alcuna concentrazione soglia cancerogena, questo perché considerazioni meccanicistiche o tossicocinetiche indicano l'assenza di una soglia per questi cancerogeni, o perché a causa dei dati insufficienti non può essere indicata alcuna soglia. I cancerogeni che, a causa del loro meccanismo, non presentano alcuna soglia, sono spesso sostanze genotossiche, DNA-reattive. Tuttavia, non tutti i danni del materiale genetico da sostanze genotossiche portano a una neoplasia maligna, perché la cellula interessata può impedire, con vari meccanismi, quali riparazione del DNA, regolazione del ciclo cellulare, apoptosi, detossificazione o processi immunologici, la trasformazione di una cellula danneggiata in un tumore maligno. Questi meccanismi non costituiscono, però, una protezione affidabile e si muovono in un intervallo di concentrazioni così basso, che appare giustificata un'estrapolazione lineare del rapporto dose/effetto nell'ambito di basse dosi. Perciò, in pratica, queste sostanze vengono considerate prudentemente senza soglia.

Per le sostanze cancerogene senza soglia d'azione cancerogena nota, il rispetto di un valore MAC non protegge con certezza da un rischio residuo di cancro. In questo caso, il rischio residuo è tanto minore, quanto più bassa è la concentrazione e più piccola è la potenza cancerogena della sostanza. Il rischio di una neoplasia maligna va mantenuto il più basso possibile, riducendo al minimo il grado e la durata dell'esposizione (principio di minimizzazione), e i provvedimenti devono essere, però, realizzabili con costi proporzionati (principio ALARA). Questo principio è stato citato nel 1911 all'art. 65 dell'allora Legge federale sull'assicurazione contro le malattie e gli infortuni. Se sono note sufficienti informazioni sul rapporto dose/rischio per sostanze cancerogene senza soglia d'azione, vengono fissati i valori MAC basati sul rischio (vedi capitolo 2.3.d).

Tra le misure di protezione rientrano i provvedimenti di igiene del lavoro e di medicina del lavoro.

Le misure di igiene del lavoro sono gerarchicamente strutturate secondo il **principio STOP**. Come primo passo bisogna chiarire se una sostanza di lavoro può essere sostituita da una sostanza alternativa meno nociva (sostituzione). Se l'uso di una sostanza è inevitabile, occorre adottare altre misure per evitare, per quanto possibile o completamente, il pericolo per i lavoratori. Queste includono misure tecniche, come la manipolazione chiusa o le modalità di ventilazione, e le misure organizzative, ad esempio evitare di mangiare, di bere o di fumare sul posto di lavoro, o le informazioni sui potenziali pericoli. Inoltre, il numero delle persone esposte a sostanze o a effetti cancerogeni deve essere mantenuto il più basso possibile. Se necessario, vanno adottate anche misure di protezione personale, come l'uso di adeguati dispositivi di protezione respiratoria e cutanea. Se necessario, il regolare monitoraggio medico può essere una possibile misura di medicina del lavoro.

c) Sostanze cancerogene con concentrazione soglia

Diversi comitati, come lo SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits della UE) o la DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), etichettano separatamente le sostanze cancerogene che presentano una soglia d'azione. Nel regolamento CLP, non esistono classi separate di cancro per tali sostanze, ma è possibile, però, sottoclassificare i cancerogeni C1 con valore soglia nella categoria di cancerogeni C2 (vedi «Guidance on the Application of the CLP Criteria» dell'ECHA). Esempi di cancerogeni che possono presentare un valore soglia sono i cancerogeni non genotossici o che agiscono esclusivamente sui cromosomi e le sostanze genotossiche che, rispettando il valore MAC, non assumono alcun ruolo degno di nota nel rischio di cancro («practical» o «apparent» threshold).

Alla domanda di una soglia d'azione non è sempre facile rispondere, perché i cancerogeni possono presentare contemporaneamente più meccanismi d'azione. Ci sono sostanze, ad esempio, che per determinate localizzazioni tumorali presentano una soglia e non per altre (vedi ad esempio il 2-acetilaminofluorene).

Per le sostanze C1 con concentrazione soglia nota nell'ambito o al di sopra del valore MAC l'elenco svizzero dei valori limite indica un segno # e l'avvertenza «Nessun contributo al rischio di cancro nel rispetto del valore MAC». In questo modo si tiene conto anche della potenza cancerogena nella classificazione di una sostanza in una classe di cancerogeni (che tradizionalmente non ha alcun ruolo nella classificazione in una categoria di cancerogeni). Il principio di minimizzazione è soddisfatto osservando il valore MAC. Le sostanze C1 per le quali considerazioni meccanicistiche implicano l'esistenza di una soglia, la cui altezza non è attualmente nota, non vengono etichettate; esse vengono trattate come cancerogeni senza concentrazione soglia.

d) Calcolo dei valori limite basati sul rischio

Come già ricordato, per i cancerogeni senza valore soglia non possono essere determinati i valori MAC per i quali non sussisterebbe alcun rischio di cancro in caso di rispetto. Al posto di questi vengono dedotti i rapporti dose/rischio. I rischi di interesse e le concentrazioni corrispondenti sono così bassi che non possono più essere determinati direttamente mediante sperimentazioni (figura 6). Si assume, quindi, il valore più basso misurato in una sperimenta-

zione come POD (point of departure), che viene estrapolato nell'«ambito delle basse dosi». Nel caso standard, si presuppone un'estrapolazione lineare attraverso il punto zero. A seconda del meccanismo, è però anche possibile un decorso sub-lineare. Se la forma della curva nell'ambito delle basse dosi non è chiara, è possibile calcolare una funzione sulla base di ipotesi solide. Qui è possibile ricorrere al metodo di Benchmark. Se ciò non è possibile, si può effettuare una quantificazione del rischio con il cosiddetto procedimento T25 [30,31]. Qui come punto di partenza si prende la dose più bassa per la quale si è osservato un significativo aumento di tumori. Dopo aver integrato l'incidenza contestuale e altri fattori di estrapolazione viene calcolata la dose per la quale si ha la comparsa di un tumore con un'incidenza del 25% in caso di esposizione per tutta la vita. Il valore T25 viene utilizzato come POD, a partire dal quale si può procedere per estrapolazione lineare nell'ambito delle basse dosi. Nell'applicare il metodo T25 l'effettiva relazione dose-rischio e l'intervallo di confidenza del punto di misurazione non vengono presi in considerazione.

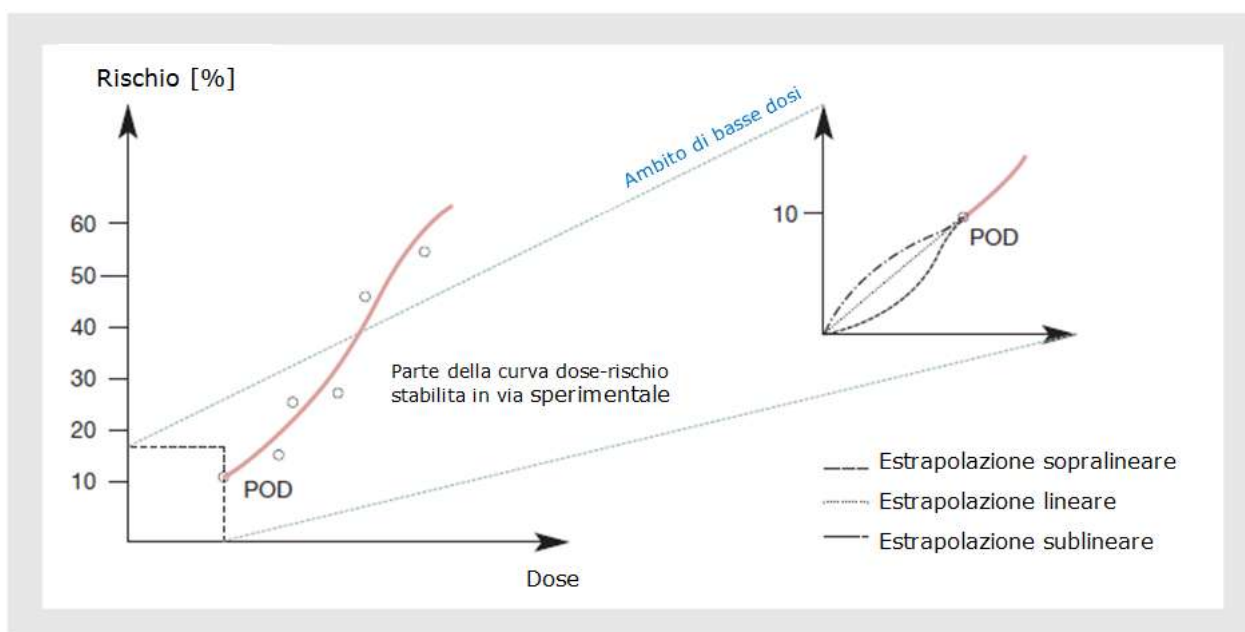


Fig. 6 Estrapolazione del rischio nell'ambito delle basse dosi per le sostanze senza valore soglia

La valutazione del rapporto dose/rischio nell'ambito delle basse dosi è gravata da grande incertezza. Non si conosce la forma della curva. È anche incerto se i risultati delle sperimentazioni sugli animali con alti dosaggi possano essere estrapolati per l'iniziazione di tumori ai bassi dosaggi presenti sul posto di lavoro, perché a basse concentrazioni possono entrare in scena i meccanismi di riparazione.

Il valore limite imposto per legge viene stabilito tenendo conto dei rapporti dose/rischio e della fattibilità. Il rischio deve essere il più basso possibile, ma l'implementazione deve essere fattibile in misura ragionevole secondo il principio ALARA.

2.4. Sostanze sensibilizzanti

Un caso particolare è rappresentato dalle sostanze sensibilizzanti, per le quali può essere difficile derivare rapporti dose/effetto e valori NOAEL generalmente validi. Benché il rischio che si verifichi una sensibilizzazione è maggiore ad alte concentrazioni, sono tuttavia determinanti anche fattori personali come l'atopia (predisposizione a particolari reazioni di ipersensibilità). Se una persona è sensibilizzata, anche quantità minime della sostanza possono causare una reazione. Per alcune sostanze allergizzanti si può indicare un valore di riferimento in base alle ricerche epidemiologiche. Un esempio è rappresentato dalle polveri di farina di cereali come grano o segale, che possono causare asma; per queste esposizioni non solo si raccomandano dei valori medi per turno di lavoro, ma si stabilisce anche che bisogna evitare un'esposizione di picco per brevi periodi.

3. Valori MAC

3.1. Introduzione

I valori limite possono essere stabiliti per esposizioni diverse e per contesti diversi (posto di lavoro, ambiente, alimenti, sostanze farmaceutiche, ecc.). Nell'Ordinanza contro l'inquinamento atmosferico (OIA) sono riportati i cosiddetti valori limite d'immissione per proteggere l'uomo, la fauna, la flora, le loro biocenosi e i loro biotopi da inquinamenti dell'aria dannosi o molesti. Questo factsheet si occupa della protezione dei lavoratori, per cui nell'elenco svizzero dei valori limite sono riportati limiti di esposizione sul posto di lavoro per i seguenti effetti:

- sostanze e miscele di sostanze chimiche e biochimiche
- agenti fisici (radiazioni ionizzanti, laser, luce ultravioletta, campi elettromagnetici, suoni e vibrazioni, aria compressa, calore, radiazioni infrarosse)
- carichi fisici (pesi)
- microrganismi

Questa pubblicazione si occupa delle sostanze chimiche e biochimiche. A questo proposito esistono diversi tipi di valori limite a seconda di quali criteri vengono utilizzati per la loro definizione:

- via di assunzione della sostanza nel corpo (inalatoria, percutanea, orale)
- sede della determinazione della sostanza (aria ambientale, materiale biologico)
- tipo di determinazione (misurazione diretta, calcolo indiretto)
- intensità dell'effetto (nessun effetto, effetto minimo)
- criterio di giudizio
- durata dell'esposizione
- vincoli (valori di riferimento, valori limite consigliati, valori limite vincolanti)

Nella tabella 1 sono elencate diverse definizioni di valore limite, le loro abbreviazioni e il Paese in cui questi valori limite sono in uso. Nei capitoli che seguono verranno discussi i più importanti valori limite in Svizzera dal punto di vista dell'igiene e della medicina del lavoro, ovvero i cosiddetti valori MAC e BAT.

Tabella 1 **Elenco di diverse definizioni di valori limite**

Abbreviazione	Significato	Paese
AGW	Arbeitsplatzgrenzwert (valore limite sul posto di lavoro)	Germania (AGS)
BAT	Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (valore di tolleranza delle sostanze di lavoro biologiche)	Svizzera Germania (DFG)
BOELV	Binding Occupational Exposure Limits	EU (SCOEL)
BEI	Biological Exposure Index	USA (ACGIH, NIOSH, OSHA)
BLV	Biological Limit Value	EU (SCOEL)
BGW	Biologischer Grenzwert (valore limite biologico)	Germania
DMEL	Derived Minimal Effect Level	EU (REACH)
DNEL	Derived No Effect Level	EU (REACH)
IDLH	Immediately Dangerous To Life or Health Concentration	USA (NIOSH)
IBE	Indicateurs Biologiques d'Exposition	Francia
IOELV	Indicative Occupational Exposure Limits	EU (SCOEL)
MAC	Maximale Arbeitsstoffkonzentration (concentrazione massima di una sostanza di lavoro)	Svizzera Germania (DFG) Austria
LOAEL	Low Observed Adverse Effect Level	Internazionale
NAEL	No Adverse Effect Level	Internazionale
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	Internazionale
OEL	Occupational Exposure Limit	Internazionale
PEL	Permissible Exposure Limit	OSHA (EU, USA)
RBG	Risikobasierter Grenzwert (valore limite basato sul rischio)	Svizzera Germania Austria
REL	Recommended Exposure Limits	USA (NIOSH)
TLV	Threshold Limit Value	USA (ACGIH)
TWA	Time Weighted Average	EU (SCOEL), USA (ACGIH)
VBT	Valeur Biologique Tolérable	Svizzera
VLB	Valeur Limite Biologique	Francia
VLE	Valeur Limite d'Exposition calculée sur une courte durée	Svizzera
VLEP	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle	Francia
VLCT	Valeur Limit Court Terme	Francia
VME	Valeur (Limite) Moyenne d'Exposition	Svizzera
STEL	Short-Term Exposure Limit	EU (SCOEL), USA (ACGIH)
TRK	Technische Richtkonzentration (concentrazione tecnica di riferimento)	Austria

ACGIH = American Conference of Governmental Industrial Hygienists

AGS = Ausschuss für Gefahrstoffe (Commissione per le sostanze pericolose)

DFG = Deutsche Forschungsgemeinschaft (Gruppo di ricerca tedesco)

NIOSH = National Institute for Occupational Safety and Health

OSHA = Occupational Safety and Health Administration

REACH = Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals

SCOEL = Scientific Committee for Occupational Exposure Limits to Chemical Agents

3.2. Definizione di valore MAC

La **concentrazione massima ammissibile sul posto di lavoro (valore MAC)** è la concentrazione media massima ammissibile di una sostanza di lavoro sotto forma di gas, vapore o polvere nell'aria che, secondo le conoscenze attuali, solitamente non danneggia la salute della stragrande maggioranza dei lavoratori sani sul posto di lavoro, quando esposti per un periodo di lavoro di 8 ore giornaliere e fino a 42 ore alla settimana anche per un lungo periodo di tempo.

Il valore MAC quindi è una media calcolata su 8 ore. In pratica, tuttavia, le concentrazioni variano continuamente. A seconda della sostanza e dell'intensità della concentrazione, anche per esposizioni di breve durata, si possono avere notevoli danni alla salute, per cui anche in questo caso dev'essere introdotta una limitazione dal punto di vista di intensità, durata e frequenza. Nella lista dei valori limite sono inseriti anche questi «valori limite di esposizione a breve termine». Per ragioni di praticità, un valore limite di esposizione a breve termine si riferisce a una durata di misurazione di 15 minuti. L'intervallo tra i quattro picchi di esposizione consentiti per ogni turno di lavoro deve essere di almeno un'ora. In ogni caso deve essere mantenuto il valore medio sulle 8 ore.

Per le sostanze localmente irritanti, il valore limite di esposizione a breve termine per un campionamento di 15 minuti corrisponde di regola al valore medio del turno di lavoro di 8 ore, cioè il valore MAC di queste sostanze non va superato anche per un periodo medio di 15 minuti.

Il valore MAC non rappresenta alcun limite sicuro tra ambito pericoloso e non pericoloso. Da un lato le concentrazioni di una sostanza al di sotto del valore MAC non garantiscono la salute di tutte le persone esposte. Persone particolarmente sensibili o con disturbi di salute possono risentire anche di concentrazioni più basse. D'altra parte un'esposizione per un breve periodo al di sopra del valore MAC non significa in ogni caso che compaiano problemi di salute in tutte le persone esposte. Tra le persone particolarmente sensibili rientrano anche quelle la cui cute o le cui vie respiratorie sviluppano una sensibilizzazione nei confronti di determinate sostanze di lavoro. In queste persone si possono manifestare reazioni allergiche (reazioni di ipersensibilità) provocate da numerose sostanze già a concentrazioni minime. In questo caso il rispetto dei valori MAC garantisce solo una sicurezza limitata.

Per molte sostanze che trovano utilizzo nell'industria non è pubblicato alcun valore MAC. Ciò non significa che queste sostanze siano innocue e la loro manipolazione non differisce in alcun modo da quelle per le quali esiste un valore MAC. Un'importante fonte di informazioni è la scheda di sicurezza abbinata a ogni sostanza. Oltre a ciò, le ditte con un'attività internazionale devono rispettare il regolamento REACH che obbliga a fornire un profilo tossicologico a tutte le sostanze commercializzate nell'ambito dell'Unione europea.

Per definizione i valori MAC valgono per l'esposizione a sostanze pure. Per la valutazione delle miscele gassose con possibili interazioni dei singoli componenti, delle sostanze polimerizzanti come gli isocianati, i valori MAC non sono sempre il parametro più adatto. Nella prassi aziendale si impiegano comunque dei modelli per valutare la qualità dell'aria sul luogo di lavoro. È possibile trovare maggiori dettagli nell'elenco svizzero dei valori limite.

Il valore MAC costituisce, assieme al valore BAT menzionato nel capitolo 5, una base di valutazione della pericolosità o dell'innocuità delle concentrazioni di sostanze pericolose sul luogo di lavoro. A seconda del risultato delle analisi vanno prese misure per la prevenzione delle malattie professionali. L'igiene del lavoro si dedica a ridurre l'esposizione esterna (ambiente di lavoro) secondo il principio STOP (sostituzione, misure tecniche, misure organizzative, misure personali). La prevenzione nel settore della medicina del lavoro si rivolge all'esposizione interna, cioè al lavoratore stesso, che viene valutato per mezzo di esami clinici e determinazione di parametri di laboratorio adeguati, per esempio nell'ambito del monitoraggio biologico (vedi capitolo 5).

I valori MAC vengono stabiliti in base alla documentazione scientifica più recente. Tuttavia, anche il concetto di valore MAC ha i suoi limiti. Le misurazioni delle sostanze di lavoro nell'aria ambientale forniscono informazioni sull'esposizione esterna, ma non su quella interna. Perciò, in determinate situazioni, la valutazione dell'effetto delle sostanze di lavoro va integrata da un monitoraggio biologico (vedere sezione 3.6). La definizione del valore MAC precisa che la stragrande maggioranza dei lavoratori sani non è messa in pericolo. Va tuttavia tenuta presente la particolare sensibilità di alcuni lavoratori verso sostanze di lavoro, come per esempio i lavoratori affetti da asma bronchiale o altre malattie delle vie aeree quando è presente un'esposizione a polveri o sostanze di lavoro irritanti per le vie aeree stesse.

3.3. Valutazione dei valori MAC nelle miscele di sostanze

Nella pratica il lavoratore non è esposto a sostanze pure ma a miscele di sostanze. I valori MAC, tuttavia, valgono per definizione nelle esposizioni a sostanze pure. Essi hanno soltanto una validità limitata per la valutazione di miscele di sostanze e prodotti tecnici che contengono associazioni di sostanze o impurità a maggiore tossicità. Esiste questo limite in quanto, in base alle conoscenze tecniche, è ancora incerta la valutazione tossicologica delle miscele i cui componenti possono sia aumentare sia ridurre gli effetti a vicenda. Ciononostante la qualità dell'aria dei posti di lavoro in cui sono presenti miscele di sostanze dannose deve poter essere valutata con criteri uniformi.

Se non sono presenti interazioni e gli organi bersaglio sono diversi, si può presumere che l'effetto delle sostanze sia indipendente. Se l'organo bersaglio è lo stesso, si ottiene un effetto additivo. Ciò corrisponde all'effetto tossico della concentrazione totale delle singole sostanze di lavoro o alla somma delle singole concentrazioni delle sostanze interessate. L'effetto additivo non si stabilisce quindi con una «somma degli effetti» ma con una «somma delle dosi».

Spesso, però, nelle esposizioni multiple a sostanze di lavoro sono presenti interazioni. In questo caso vengono influenzate le concentrazioni delle sostanze tossiche o dei loro metaboliti sull'organo bersaglio e i parametri del monitoraggio biologico si modificano. In generale si possono verificare interazioni a livello di assorbimento, distribuzione, biotrasformazione (attivazione delle sostanze di lavoro a metaboliti attivi o detossificazione a metaboliti inattivi) ed eliminazione. In questo caso si parla di interazioni tossicocinetiche. Le interazioni possono comparire anche in corrispondenza dell'organo bersaglio nella zona dei recettori delle sostanze di lavoro. Si tratta di interazioni tossicodinamiche.

Se la sostanza inibisce il metabolismo di un'altra sostanza di lavoro, il processo di detossificazione della sostanza attiva a metabolita inattivo viene rallentato. È anche nota l'inibizione

reciproca del metabolismo. In questa situazione, nell'effetto contemporaneo di queste sostanze, compaiono concentrazioni aumentate delle sostanze di lavoro tossiche nel sangue, con un effetto complessivo sovra o iper-additivo o addirittura moltiplicativo. L'eliminazione dei metaboliti inattivi nell'urina è rallentata e mostra un picco ridotto. Ciò può portare a interpretazioni erranee, in quanto si suppone che sia presente una ridotta esposizione interna del lavoratore a queste sostanze.

L'effetto di una sostanza di lavoro può essere anche ridotto da parte di un'altra sostanza (effetto infraditivo o antagonismo), per esempio a causa di un'accelerazione del metabolismo.

Nella prassi aziendale, per quanto riguarda le miscele che agiscono sullo stesso organo bersaglio e i cui componenti si rinforzano uno con l'altro nell'effetto in modo indipendente nel senso della sopracitata «somma di dosi» (per esempio le miscele di solventi), come base per la valutazione si suppone che:

$$C_1/MAC_1 + C_2/MAC_2 + C_3/MAC_3 + \dots + C_i/MAC_i$$

Se la somma dei valori MAC parziali delle singole componenti supera il valore di 1, la concentrazione totale deve essere ridotta con misure adeguate in modo che l'indice della somma scenda con certezza al di sotto di 1.

Se invece sono presenti miscele di sostanze che agiscono su diversi organi bersaglio o le cui componenti non si rinforzano a vicenda nell'effetto totale, per esempio i gas di scarico dei veicoli, ciascun quoziente deve essere di per sé <1.

In un'analisi del rischio si deve tener conto, oltre alle esposizioni multiple, anche di fattori extra-professionali come il consumo di alcolici, l'assunzione di farmaci o il tabagismo che possono interagire con le esposizioni professionali. Bisogna inoltre considerare le differenze di tossicocinetica o di emivita dei metaboliti delle sostanze di lavoro in questione. Nell'ambito della valutazione del rischio si deve anche considerare l'interazione tra rumore e sostanze di lavoro ototossiche.

3.4. Valutazione del rischio per le sostanze senza valore MAC (Control Banding)

Per determinare un valore MAC è necessaria la presenza di sufficiente esperienza tossicologica e/o di medicina del lavoro nella manipolazione della sostanza. Per molte sostanze di uso commerciale non esiste un valore MAC. Ma ciò non significa che queste sostanze siano innocue e la loro manipolazione non differisce in alcun modo da quelle che dispongono di un valore MAC. Anche per l'utilizzo di queste sostanze bisogna svolgere una valutazione del rischio per la salute che tenga conto delle peculiarità dell'azienda. Essa deve comprendere:

- l'analisi dei rischi
- la determinazione e la valutazione dell'esposizione
- la definizione delle misure
- una nuova valutazione dopo un certo tempo o se sono disponibili nuovi dati

Una fonte importante di informazioni per la valutazione del rischio per la salute è la scheda di sicurezza. Questo documento elenca le caratteristiche più importanti conosciute, le misure di

sicurezza e quelle di primo soccorso. La scheda di sicurezza è allegata a ogni prodotto o può essere richiesta al responsabile dell'immissione in commercio del prodotto.

Quando non è presente un valore MAC per una sostanza, in alcune circostanze è difficile effettuare una valutazione dell'esposizione e applicare misure adeguate. Nella pratica, per questa problematica si sono dimostrate valide le procedure descritte di seguito. Queste procedure presuppongono tuttavia conoscenze approfondite in materia di medicina del lavoro, tossicologia e igiene del lavoro.

Se sono presenti sufficienti dati tossicologici relativi alla ditta e/o l'effetto farmacologico è sufficientemente noto, può eventualmente essere determinato un valore che, se rispettato, non lascia presumere effetti dannosi per la salute (NOAEL). Conoscendo il NOAEL e considerando ulteriori fattori di sicurezza si possono stabilire valori indicativi individuali per queste sostanze. Questa procedura, per esempio, viene utilizzata nell'industria farmaceutica per ottenere valori indicativi per le sostanze prodotte dall'industria stessa. In questo caso, le misure vanno stabilite in modo da rispettare i valori indicativi.

Se non ci sono informazioni sufficienti per stabilire valori indicativi individuali, è tuttavia possibile classificare le sostanze in base alle conoscenze disponibili sulle loro qualità chimico-fisiche e in base a questo mettere in atto determinate misure. Per esempio si può utilizzare la procedura del «Control Banding». Con questo metodo vengono definiti gruppi o «bande» nelle quali sono classificate le sostanze con rischi sanitari simili in base alle caratteristiche delle sostanze stesse. Per ciascuna banda viene contemporaneamente definito un pacchetto di misure determinato sul livello di rischio di quella banda.

4. Note

Oltre al valore MAC, nell'elenco si trovano altre informazioni come il significato dell'assorbimento cutaneo (H), la frequenza delle allergie (S), l'influenza sulla fertilità (R_F), lo sviluppo del nascituro (R_D) e un possibile effetto cancerogeno (C) o mutageno (M). La formulazione delle notazioni CMR corrisponde dal 2016 a quella del regolamento CLP o al GSH, ma la classificazione di una sostanza in una classe CMR è indipendente dal regolamento CLP e può essere diversa da questo.

Le notazioni di CMR non consentono alcuna conclusione sulla potenza dell'effetto, si valuta solo se una sostanza è stata documentata nell'essere umano (o animale) cancerogena o mutageno o tossica per la riproduzione. Con la notazione CMR, non è possibile determinare quanto sia elevato il rischio di una malattia da esposizione sul luogo di lavoro; a questo scopo, il responsabile MSSL deve valutare la situazione sul posto e consultare la letteratura scientifica.

Di seguito, si illustrano brevemente le singole notazioni dell'elenco svizzero dei valori limite:

- **H** (possibile intossicazione da **assorbimento cutaneo**).

Per le sostanze che attraversano facilmente la cute, un ulteriore assorbimento cutaneo può aumentare notevolmente l'esposizione interna rispetto alla sola assunzione tramite le vie respiratorie. Con la misurazione della concentrazione aerea, per queste sostanze l'effettiva esposizione interna dell'organismo può essere sottostimata. Ad

esempio l'anilina, il nitrobenzene, il nitroglicolo, il fenolo e alcuni pesticidi possono causare intossicazioni pericolose anche soltanto per via transcutanea. In questi casi, per una valutazione del posto di lavoro è preferibile procedere anche al monitoraggio biologico.

- **S (sensibilizzatori)**

Le sostanze contrassegnate con la lettera **S** causano molto frequentemente reazioni di ipersensibilità (malattie allergiche) delle vie respiratorie e/o della cute. Anche il rispetto del valore MAC non può impedire in modo assoluto il verificarsi di queste reazioni (vedi capitolo 2.4.). Occorre sottolineare il rischio di sensibilizzazione, ad esempio da acrilati, polveri di farina di cereali (segale, grano) α -amilasi, colofonia e lattice. Questo deve indurre a una particolare attenzione nell'impiego di queste sostanze.

- **C (sostanze di lavoro cancerogene)**

- Categoria **C1** (in passato C₁ e C₂): categoria C1_A (in passato C₁): sostanze che sono notoriamente cancerogene negli esseri umani. La classificazione si basa soprattutto su prove negli esseri umani.

Categoria C1_B (in passato C₂): sostanze che sono probabilmente cancerogene negli esseri umani. La classificazione si basa soprattutto su test svolti sugli animali.

- Categoria **C2** (in passato C₃): si tratta di sostanze che potrebbero essere cancerogene negli esseri umani. La classificazione nella categoria 2 avviene sulla base di prove ricavate da studi sugli esseri umani e/o sugli animali, che giustificano un sospetto di un effetto cancerogeno, che tuttavia non sono sufficienti per una classificazione della sostanza nella categoria C1.
- **#**: le sostanze cancerogene C1 con valori soglia vengono inoltre contrassegnate con una notazione # (vedi spiegazione al capitolo 2.3.)

- **M (sostanze di lavoro mutagene delle cellule germinali)**

- Categoria **M1** (in passato M₁ e M₂): categoria M1_A (in passato M₁): sostanze che causano notoriamente mutazioni ereditabili nelle cellule germinali umane. La classificazione nella categoria M1_A si basa sui risultati positivi degli studi epidemiologici sull'uomo.

Categoria M1_B (in passato M₂): sostanze che causano probabilmente mutazioni ereditabili nelle cellule germinali umane e che devono essere considerate come se causassero mutazioni ereditabili. La classificazione nella categoria M1_B si basa sui risultati positivi dei test in vivo sulla mutagenicità ereditabile delle cellule germinali dei mammiferi, o sui risultati positivi dei test in vivo sulla mutagenicità delle cellule somatiche di mammiferi, correlati a segni di potenziale della sostanza di causare delle mutazioni nelle cellule germinali (ad esempio da test in vivo di mutagenicità/genotossicità nelle cellule germinali, che dimostrano la capacità della sostanza o dei suoi metaboliti di interagire con il materiale genetico delle cellule germinali), o su risultati positivi di test che mostrano effetti mutageni nelle cellule germinali degli esseri umani, ma senza prova della trasmissione alla prole (ad esempio, un aumento del tasso di aneuploidie negli spermatozoi di persone esposte).

- Categoria **M2** (in passato M₃): sostanze sospette per l'uomo, perché potrebbero causare mutazioni ereditabili nelle cellule germinali degli esseri umani. Una classificazione nella categoria M2 si basa sui risultati positivi dei test sui mammiferi e/o in

alcuni casi da test in vivo sulla mutagenicità delle cellule somatiche di mammiferi o altri test di genotossicità in vivo sulle cellule somatiche, che vengono sostenuti da prove di mutagenicità in vitro, ma che non giustificano una classificazione in M1.

- **R (sostanze di lavoro tossiche per la riproduzione)**

Il termine «tossicità riproduttiva» comprende da un lato la compromissione della fertilità e della funzione sessuale nell'uomo e nella donna, dall'altro i difetti dello sviluppo nella prole.

Tra le compromissioni della fertilità e della funzione sessuale si contano anche le alterazioni degli organi riproduttivi, i problemi nella formazione dei gameti e del trasporto di gameti, della regolarità del ciclo riproduttivo, del comportamento sessuale, della fertilità, del parto, della gravidanza, dell'inizio della pubertà, l'invecchiamento riproduttivo precoce o alterazioni di altre funzioni, che dipendono dall'integrità del sistema riproduttivo.

In senso lato, la compromissione dello sviluppo della prole comprende qualsiasi compromissione del normale sviluppo di un bambino, prima e dopo la nascita, come conseguenza di un'esposizione di uno dei genitori prima del concepimento o a causa di esposizione della prole nel corso dello sviluppo prenatale o dopo la nascita, fino al raggiungimento della maturità sessuale.

Anche le compromissioni della lattazione o gli effetti indesiderati conseguenti alla lattazione fanno parte della tossicità riproduttiva, ma vengono trattati a parte nel regolamento CLP ai fini della classificazione. Nell'elenco svizzero dei valori limite non viene riportata alcuna notazione riguardante le compromissioni della lattazione e i pericoli dovuti alla lattazione.

Un'altra etichettatura che si occupa del rischio del feto sono le classi SS (ibidem). Le classi SS descrivono se, pur rispettando il valore MAC, si rischia di danneggiare il feto oppure se non si prevedono compromissioni. Al contrario, la notazione R discussa in questo capitolo si riferisce alla sostanza stessa, senza dire se, rispettando il valore MAC, la sostanza sia dannosa per il bambino.

- Categoria **R1** (in passato R₁ e R₂): categoria R_{1A} (in passato R₁): sostanze che sono notoriamente tossiche per la riproduzione negli esseri umani. La classificazione si basa soprattutto sui dati ricavati nell'uomo. R_{1AF} (in passato R_{F1}) significa che la tossicità riproduttiva si riferisce alla fertilità o alla sessualità, R_{1AD} (in passato R_{E1}) significa che la tossicità riproduttiva si riferisce al bambino nel grembo materno. Categoria R_{1B} (in passato R₂): sostanze probabilmente tossiche per la riproduzione. La classificazione si basa soprattutto su dati ricavati dagli studi sugli animali. R_{1BF} (in passato R_{F2}) significa che la tossicità riproduttiva si riferisce alla fertilità o alla sessualità, bei R_{1BD} (in passato R_{E2}) riguarda la tossicità riproduttiva del bambino nel grembo materno.
- Categoria **R2** (in passato R₃): sostanze che potrebbero essere tossiche per la riproduzione negli esseri umani. Le sostanze vengono quindi classificate nella categoria R₂, se sono presenti riscontri che documentano una compromissione della funzione sessuale e della fertilità nell'uomo o negli animali da laboratorio (R_{2F}; in passato R_{F3}) o dello sviluppo (R_{2D}; in passato R_{E3}), ma queste prove non sono sufficientemente convincenti per una classificazione della sostanza nella categoria 1. La classificazione viene fatta dopo aver soppesato tutti i dati e consultato degli esperti.

- **SS (rapporto tra effetto teratogeno e valore MAC)**

I valori MAC valgono per le persone sane in età lavorativa. Gli studi epidemiologici e sperimentali dimostrano, tuttavia, che l'applicazione dei valori MAC per le donne sane in gravidanza è possibile non senza riserva, perché anche rispettandoli, non è sempre possibile garantire la protezione sicura del nascituro dagli effetti teratogeni delle sostanze.

Per l'occupazione delle lavoratrici in gravidanza e in allattamento al seno, si rimanda all'Ordinanza 1 del 10 maggio 2000 concernente la legge sul lavoro (OLL 1) e all'Ordinanza del DEFR del 20 marzo 2001 sui lavori pericolosi o gravosi durante la gravidanza e la maternità (Ordinanza sulla protezione della maternità).

Nell'elenco svizzero dei valori limite, le sostanze teratogene vengono suddivise nei seguenti tre gruppi:

Categoria **SS_A**: possibile danno al feto anche nel rispetto del valore MAC

Categoria **SS_B**: impossibile escludere un danno al feto anche nel rispetto del valore MAC

Categoria **SS_C**: nel rispetto del valore MAC non si deve temere un danno al feto

Questa classificazione si basa su considerazioni della DFG e la classificazione corrisponde in gran parte a quella della DFG. Al contrario della notazione R, questa classificazione descrive il rapporto della proprietà tossica per lo sviluppo di una sostanza in relazione al valore MAC; al contrario, la notazione R caratterizza la tossicità per lo sviluppo come una proprietà della sostanza stessa, senza riferimento al valore MAC. È possibile, quindi, che una sostanza sia stata etichettata con una RD, ma che non presenti alcuna notazione SS. In questo caso, non è noto a quale concentrazione compaia la proprietà tossica per la riproduzione. Al contrario, ci sono sostanze che presentano una notazione SS, ma senza notazione RD; il motivo di tutto questo è che le due notazioni sono state conferite da enti differenti e non sono state coordinate le une con le altre.

Le sostanze cancerogene senza soglia d'azione non vengono attribuite ad alcun gruppo SS. Bisogna evitare o ridurre al minimo l'esposizione a tali sostanze.

- **O^L (interazione tra rumore e sostanze ototossiche)**

Il rumore può danneggiare le cellule dell'orecchio interno, portando a una compromissione transitoria dell'udito, nel senso di un ottundimento o a una compromissione definitiva dell'udito con ipoacusia. Le sperimentazioni sugli animali e gli studi epidemiologici hanno dimostrato che alcune sostanze di lavoro sono in grado di causare una compromissione dell'udito e/o di potenziare l'effetto dannoso del rumore sull'udito. Per questo effetto si esaminano vari meccanismi, come ad esempio un'inibizione centrale del riflesso dell'orecchio medio o effetti tossici diretti sulle cellule ciliate esterne dell'organo del Corti dell'orecchio interno.

Nell'elenco svizzero dei valori limite, le sostanze ototossiche che potenziano l'effetto ototossico del rumore vengono etichettate con «O^L». Non vengono invece segnalate le sostanze ototossiche che sono sì dannose per l'udito, ma per le quali non è dimostrata con sufficiente evidenza un'interazione con il rumore.

L'assegnazione della notifica O^L si basa su studi di diverse istituzioni, quali il Nordic Expert Group (NEG) for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals, l'Eu-

ropean Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA), l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) o l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST).

Nell'ambito della valutazione del rischio bisogna considerare l'interazione tra rumore e sostanze di lavoro ototossiche etichettate con «O^L». In caso di rilevanti esposizioni a queste sostanze (in primo luogo, esposizioni al di sopra del valore MAC), si devono raccomandare, già con un'esposizione al rumore inferiore agli 85 dB(A), misure tecniche ed organizzative di riduzione del rumore e/o l'uso di protettori auricolari. Alla domanda se i valori limite per le citate sostanze di lavoro siano protettivi nei confronti dell'ototossicità o dell'interazione con il rumore si potrà rispondere con precisione solo in futuro alla luce di ulteriori studi.

- **KT (tossicità critica)**

Se una persona viene esposta a una sostanza, possono comparire effetti indesiderati specifici per la sostanza stessa (effetti avversi). La loro intensità dipende dalla concentrazione della sostanza nell'aria, dall'assorbimento tramite cute o tratto gastroenterico e dall'esercizio fisico con aumento del volume respiratorio al minuto. Effetti avversi frequenti sono, per esempio, irritazioni o perforazioni delle mucose delle alte e basse vie aeree o delle congiuntive, disturbi del ritmo cardiaco, alterazioni della funzione cerebrale, tossicità cronica con danni organici (polmoni, fegato, reni, cute, midollo osseo, scheletro, cervello, nervi, ecc.), o tumori maligni. Minore è la concentrazione della sostanza, minori saranno gli effetti avversi osservati. Al di sotto di una certa concentrazione non compaiono più effetti indesiderati. Resta da chiarire se esiste una tale soglia per le sostanze genotossiche dirette.

L'effetto indesiderato rilevante che viene preso in considerazione per il calcolo del valore MAC viene detto «tossicità critica». Di regola si tratta dell'effetto avverso che compare alla concentrazione minore.

La tossicità critica viene derivata da studi epidemiologici o sperimentali sugli animali. Per mezzo di fattori di estrapolazione e di sicurezza, oltre a riflessioni relative alla situazione, le concentrazioni della sostanza utilizzate in questi studi vengono convertite alle condizioni effettive del posto di lavoro e viene quindi stabilito il valore MAC. A volte, gli studi non sono in grado di identificare un singolo effetto avverso per la determinazione della tossicità critica. In questo caso per determinare il valore limite possono essere presi in considerazione diversi effetti indesiderati che compaiono a basse concentrazioni. Non è sempre chiaro quale reazione dell'organismo all'esposizione si possa definire «indesiderata» e quale effetto avverso sia sufficientemente «rilevante» per essere assunto come tossicità critica (per esempio le alterazioni di laboratorio subcliniche).

Nell'elenco svizzero dei valori limite la tossicità critica e/o alcuni degli effetti avversi importanti per la determinazione del valore MAC sono elencati in una colonna dedicata. Vengono citate le strutture anatomiche colpite (organi bersaglio) sulle quali la sostanza agisce in modo indesiderato oppure le alterazioni patologiche stesse (per esempio fibrosi polmonare, edema corneale).

Oltre alla tossicità critica nella colonna vengono sempre elencati altri effetti avversi che compaiono in caso di lievi superamenti del valore limite e possono essere significativi per il calcolo del valore MAC. Non si tratta, però, della tossicità critica in senso stretto. Va detto che questo non è un elenco di tutti gli effetti indesiderati importanti, ma soltanto di quelli importanti per la determinazione del valore limite; esso, quindi, non sostituisce la consultazione della letteratura specialistica.

- **«i» e «a» (frazione inalabile e alveolare)**

Nell'elenco dei valori limite si distinguono due frazioni:

- **i = frazione inalabile (in passato: polveri totali T; E e F: inhalable)**
Per frazione inalabile si intende la totalità delle particelle nell'aria inspirata che può essere inalata attraverso il naso e la bocca.
- **a = frazione alveolare (in passato: polveri fini F; E: respirable; F: alvéolaires)**
Per frazione alveolare si intende la totalità delle particelle nell'aria inspirata che può raggiungere gli alveoli polmonari.

5. Valore BAT e monitoraggio biologico

Il **valore BAT (valore di tolleranza biologica delle sostanze di lavoro)** descrive la concentrazione derivata con metodi tossicologici di medicina del lavoro di una sostanza di lavoro, dei suoi metaboliti o di un indicatore di carico nel materiale biologico, alla quale in generale la salute dei lavoratori, anche in caso di esposizione ripetuta e a lungo termine, non viene compromessa [32]. I valori BAT si basano su una relazione tra l'esposizione esterna e interna o tra l'esposizione interna e l'effetto della sostanza di lavoro in tal modo causato. Il valore BAT è considerato superato quando, dopo visite ripetute di un lavoratore, la concentrazione media del parametro si trova al di sopra del valore BAT stesso.

Le misurazioni con risultati superiori al valore BAT devono essere valutate dal punto di vista tossicologico e della medicina del lavoro. Di regola, dopo un unico superamento del valore BAT, non si può concludere che si sia verificato un danno alla salute. Per alcune sostanze di lavoro, tuttavia, in base alla situazione tossicologica il valore BAT indica il valore massimo in casi particolari; questo vale per esempio per gli inibitori della colinesterasi o per il monossido di carbonio. Queste sostanze vengono etichettate di conseguenza nell'elenco.

I valori BAT vengono calcolati preferibilmente con l'aiuto di studi sui lavoratori esposti in base alla correlazione tra i valori biologici misurati e le alterazioni della salute dei lavoratori esposti. Ciò è possibile, per esempio, per il calcolo del valore BAT di piombo, mercurio e cadmio. Per sostanze per le quali mancano questi studi, i valori BAT vengono calcolati indirettamente conoscendo la correlazione tra esposizione interna ed esterna in modo che il valore BAT e il valore MAC siano in rapporto reciproco. Si tiene conto, tra l'altro, di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione della sostanza oltre che delle influenze prodotte da altri parametri.

Attraverso il monitoraggio biologico si valuta l'esposizione interna da parte della sostanza oppure una sollecitazione come reazione dell'organismo alla sostanza stessa. Per quanto riguar-

da le sostanze con effetto tossico sistemico per valutare il rischio è importante principalmente l'esposizione interna, ovvero la quantità di sostanza assorbita. Questo permette di considerare tutte le vie di assorbimento della sostanza stessa, anche quella transcutanea e gastrointestinale. Vengono anche considerati il maggior assorbimento di una sostanza durante un'attività fisica per l'aumento del volume respiratorio al minuto e l'esposizione durante i lavori effettuati per hobby o attraverso l'ambiente. Un aumento dell'assorbimento della sostanza può anche aver luogo a causa di un'insufficiente igiene personale; anche questo viene tenuto presente per la valutazione dell'esposizione interna. Attraverso il monitoraggio biologico può anche essere valutato l'effetto delle misure di protezione, come la protezione delle vie aeree o della cute. Altri vantaggi del monitoraggio biologico comprendono la continuità della sorveglianza e (se un parametro biologico possiede un'emivita lunga) la valutazione dell'esposizione sul posto di lavoro durante un particolare lasso di tempo.

L'interpretazione dei risultati del monitoraggio biologico nei lavoratori deve tener conto del contesto dell'esposizione della popolazione non esposta per motivi professionali. Quindi, i valori di riferimento per la popolazione non professionalmente esposta (valori BAR secondo la DFG) vanno differenziati dai valori di tolleranza biologica delle sostanze di lavoro per la popolazione professionalmente esposta (valori BAT). I valori di riferimento per la popolazione sono specificati di regola come valore al 95° percentile, senza alcun riferimento agli effetti sulla salute.

In Svizzera vengono pubblicati anche valori BAT per le sostanze cancerogene con la classificazione C1A (sostanze che agiscono notoriamente come cancerogeni negli esseri umani) e C1B (sostanze che dovrebbero essere considerate cancerogene negli esseri umani), perché in molte situazioni il monitoraggio biologico è utile anche nell'esposizione alle sostanze di lavoro cancerogene. Tuttavia, i valori BAT per le sostanze di lavoro cancerogene sono soggetti ai medesimi limiti dei valori MAC delle sostanze cancerogene, in particolare per le sostanze cancerogene senza valore soglia, bisogna osservare il principio di minimizzazione. Anche l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists ACGIH pubblica gli indici di esposizione biologica (BEI) per le sostanze di lavoro cancerogene. Al contrario, la Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG non pubblica alcun vero valore BAT per sostanze di lavoro cancerogene, ma solo equivalenti di esposizione (EKA). Questi descrivono il rapporto tra la concentrazione delle sostanze nell'aria sul posto di lavoro e la concentrazione delle sostanze o dei metaboliti nel materiale biologico.

6. Definizione dei valori limite in Svizzera e distinzione da DNEL

6.1. Valori MAC della Suva

In Svizzera, in conformità all'art. 50 cpv. 3 dell'Ordinanza sulla prevenzione degli infortuni e delle malattie professionali (OPI), la Suva emana delle direttive sulle concentrazioni massime ammissibili e sui valori limite degli agenti fisici sul luogo di lavoro. I valori limite in discussione vengono valutati individualmente dagli specialisti della Suva, tenendo conto delle ultime scoperte nel campo della ricerca, in conformità con i metodi descritti nel capitolo 2. Inoltre, vengono anche discussi fattori tecnici di misurazione e di conversione.

I valori limite proposti dalla Suva vengono sottoposti alla Commissione per i valori limite di suissepro (Associazione Svizzera di Medicina, di Igiene e di Sicurezza sul lavoro) per un parere. Questa commissione è composta da ricercatori universitari, dalla Segreteria di Stato dell'economia SECO e da ispettori cantonali del lavoro, da medici pratici e altri specialisti della sicurezza sul lavoro (MSSL), e da esperti della Suva (medicina del lavoro, chimica, analitica). Il comitato decide sull'inclusione obbligatoria nell'elenco svizzero dei valori limite aggiornato annualmente (www.suva.ch/valore-limite).

6.2. Valori DNEL secondo REACH

I valori DNEL¹ vengono determinati dall'industria in correlazione alla registrazione delle sostanze chimiche nello Spazio economico europeo (SEE) ai sensi del regolamento REACH² CE n. 1907/2006 [42]. I produttori e gli importatori nel SEE sono tenuti, secondo questa ordinanza, a calcolare i valori per ogni sostanza prodotta o importata nel SEE in quantità ≥ 10 tonnellate/anno. Ciò interessa attualmente (2016) circa 30 000 sostanze, quindi molte più sostanze dei valori MAC.

I valori DNEL non vengono dedotti da un comitato scientifico, ma determinati dalla stessa azienda interessata, sulla base di una procedura sviluppata dall'ECHA³. Questo algoritmo è descritto in una direttiva ECHA⁴. I valori calcolati vengono pubblicati sul sito dell'ECHA. Per le sostanze estremamente problematiche (SVHC) soggette a omologazione e per alcune altre sostanze speciali, vengono elaborati dal Comitato per la valutazione dei rischi (Committee for Risk Assessment, RAC) dell'ECHA i cosiddetti valori di riferimento DNEL.

La rigorosa procedura per il calcolo dei valori DNEL consente di calcolare rapidamente i valori DNEL per il gran numero di prodotti chimici commercializzati. È possibile che, a seconda dei produttori, esistano diversi DNEL per una sostanza, perché questi calcolano diversamente i valori DNEL (diversi studi come base, altri fattori di estrapolazione, altra composizione ecc.). Anche i valori DNEL e i valori MAC ufficiali possono differire a volte di ordini di grandezza, perché la valutazione e la finalità nella determinazione sono differenti.

I valori MAC e DNEL vengono specificati sulla scheda di sicurezza della sostanza e devono essere rispettati in conformità con la legislazione sulle sostanze chimiche. Se per una sostan-

¹ DNEL = Derived No Effect Level

² REACH = Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

³ ECHA = European Chemicals Agency

⁴ Guidance on information requirements and chemical safety assessment; Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health

za esistono sia un valore MAC svizzero sia un valore DNEL, ai sensi della LAINF in Svizzera è decisivo il valore MAC per la tutela dei lavoratori, in altre parole questo è giuridicamente vincolante. Se il valore DNEL è più basso del valore MAC e non viene raggiunto con le misure di gestione del rischio dell'azienda, una direttiva UE raccomanda di rivolgersi al fornitore per la verifica del valore DNEL⁵. Se per una sostanza non esiste alcun valore MAC svizzero (come per la stragrande maggioranza delle sostanze), il datore di lavoro deve valutare il rischio da solo oppure rivolgersi a uno specialista MSSL. A questo scopo, si può ricorrere alla scheda di sicurezza con il valore DNEL (se disponibile), ai valori MAC di altri comitati e le loro giustificazioni, a studi, a ulteriori documenti ecc. Anche la specifica attività lavorativa va inclusa in questa valutazione.

⁵ Direttiva preliminare per gli ispettori del lavoro nazionali concernente l'applicazione dei valori limite di esposizione sul posto di lavoro (OEL), livelli di esposizione derivati senza compromissione (DNEL) e livelli di esposizione con compromissione minima (DMEL) nella valutazione dell'efficacia del monitoraggio e limitazione dell'esposizione alle sostanze chimiche sul posto di lavoro

7. Glossario

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
adverse	indesiderato
AGS	Ausschuss für Gefahrstoffe (Commissione per le sostanze pericolose)
MSSL	Medici del lavoro e altri specialisti della sicurezza sul lavoro
BAT	Biologischer Arbeitsstofftoleranzwert (valori limite biologici)
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Benchmark Dose Lower Bond
BMR	Benchmark Response
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft (Gruppo di ricerca tedesco)
DMEL	Derived Minimal Effect Level
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
CFSL	Eidgenössische Koordinationskommission für Arbeitssicherheit (Commissione federale di coordinamento per la sicurezza sul lavoro)
EU-OSHA	Occupational Safety and Health Administration der EU
Estrapolazione	Calcolo a partire dall'ambito noto
INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prevention des accidents du travail et des maladies professionnelles
IRSST	Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
LOAEL	Low Observed Adverse Effect Level
Low-Dose-Bereich	Ambito di bassa dose
MAC	Maximale Arbeitsplatzkonzentration (concentrazione massima ammissibile sul posto di lavoro)
NAEL	No Adverse Effect Level
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOGEL	No Observed Genotoxic Effect Level
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
POD	Point of Departure
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
SCOEL	Scientific Committee for Occupational Exposure Limits
T25	Dose che determina la comparsa di un tumore con una frequenza in eccesso del 25%

8. Bibliografia

1. Pesch B. et al.: Low-dose extrapolation in toxicology: an old controversy revisited; Arch Toxicol (2009); 83: 639-640
2. Suva: Grenzwerte am Arbeitsplatz, Bestellnummer 1903
3. AFSSET (ANSES: agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail): Document de référence pour la construction et la mesure de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel; mission permanent VLEP (mars 2010)
4. AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Bekanntmachung 901, Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten (April 2010)
5. Blome H. et al.: Von den Technischen Richtkonzentrationen zu den Arbeitsplatzgrenzwerten der neuen Gefahrstoffverordnung; Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft (2005); 65: 23-30
6. EPA (United States Environmental Protection Agency): Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry (October 1994)
7. INRS (Institut national de recherche et de sécurité): Principes de construction des valeurs limites d'exposition professionnelle françaises et comparaison avec la méthodologie adoptée au niveau européen, dossier médico-technique TC 133; Documents pour le Médecin du Travail, No 124 (4^e trimestre 2010): 399-412
8. SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits): Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits; Key Documentation (version 6) (2009)
9. WHO (World Health Organization): Principles For Modeling Dose-Response for the Risk Assessment of Chemicals (February 2004)
10. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, seventh edition (2008); Mc Graw Hill
11. Jayjock M. A.: Quantitative Level of Protection Offered to Workers by ACGIH Threshold Limit Values Occupational Exposure Limits; Am Indust Hyg Ass J (2001); 62: 4-11
12. Kalberlah F. und Schneider K.: Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren, Endbericht des Forschungsvorhabens Nr. 116 06 113 des Umweltbundesamtes; BAuA (1998)
13. ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals): Derivation of Assessment Factors for Human Healths Risk Assessment, Technical Report No. 86 (2003)
14. ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals): Guidance on Assessment Factors to Derive a DNEL, Technical Report No. 110 (2010)
15. Schenk L. und Johanson G.: Use of Uncertainty Factors by the SCOEL in their derivation of health-based Occupational Exposure Limits; Critical Reviews in Toxicology (2010); 40: 791-798
16. WHO (World Health Organization): IPCS (International Programme on Chemical Safety): Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-Based Exposure Limits; Environmental Health Criteria 170 (1994)
17. Rhomberg L. R.: Linear Low-Dose Extrapolation for Noncancer Responses Are Not Generally Appropriate; Environ Health Perspectives (2009); 117: A141-A142
18. APUG (Aktionsprogramm Gesundheit und Umwelt): Kalberlah F., Hassauer M.: Vergleich der Verfahren zur Ableitung gesundheitsbezogener Wirkungsschwellen (Benchmark - NOAEL), Abschlussbericht Forschungs- und Entwicklungsvorhaben KFZ 201 65 201/01, November 2003
19. EPA (United States Environmental Protection Agency): Benchmark Dose Software Tutorial, http://www.epa.gov/ncea/bmds/bmds_training/index.htm (consultato in data 26.07.2011)

20. AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz (2008)
21. AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Bekanntmachung 910: Risikowerte und Exposition-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen
22. Bender H. F.: Ergebnisse der Projektgruppe Risikoakzeptanz des AGS; Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft (2008); 68: 287-288
23. Bolt H. M.: Grenzwerte für krebserzeugende Stoffe am Arbeitsplatz; Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed (2008); 43: 485-493
24. Bolt H. M., Huci-Montagud A.: Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens; Arch Toxicol (2008); 82: 61-64
25. EPA (United States Environmental Protection Agency): Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (March 2005)
26. Kalberlah F. et al.: Toleranz- und Akzeptanzschwelle für Gesundheitsrisiken am Arbeitsplatz, Forschung Projekt F 2010; BAuA (2005)
27. Kalberlah F.: Quantitative Risikoabschätzung für krebserzeugende Stoffe am Arbeitsplatz - der Leitfaden des «Arbeitskreises Risikoableitung»; Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft (2008); 68: 295-298
28. Kalberlah F. et al.: Exzessrisiko oder verlorene Lebensjahre? Positionspapier zur Ableitung von Risikowerten für krebserzeugende Stoffe; Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed (2011); 46: 111-117
29. Wriedt H.: Das Risikoakzeptanzkonzept für krebserzeugende Gefahrstoffe, Zwischenbilanz und Ausblick; Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft (2010); 70: 351-355
30. Sanner T. et al.: A Simple Method for Quantitative Risk Assessment of Non-Threshold Carcinogens Based on the Dose Descriptor T25; Pharm Tox (2001); 88: 331-341
31. ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals): The Use of T25 Estimates and Alternative Methods in the Regulatory Risk Assessment of Non-threshold Carcinogens in the European Union, Technical Report No. 83 (2002)
32. Suva: Monitoraggio biologico e valori di tolleranza biologica delle sostanze da lavoro; Factsheet <https://www.suva.ch/it-CH/materiale/Documentazione/monitoraggio-biologico-e-valori-di-tolleranza-biologica-delle-sostanze-da-lavoro> (consultato in data 27.12.2011)
33. ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices
34. AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Bekanntmachung 900, Arbeitsplatzgrenzwerte
35. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire): VLEP: valeurs limites d'exposition professionnelle, <http://www.afsset.fr/index.php?pageid=828&parentid=523> (consultato in data 27.12.2011)
36. DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): MAK- und BAT-Wertliste. Verlag Wiley-VCH
37. INRS (Institut national de recherche et de sécurité): Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, <http://www.inrs.fr/accueil/produits/medias/medias/doc/publications.html?refINRS=ED%20984> (consultato in data 27.12.2011)
38. NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health): Recommended Exposure Limits REL, <http://www.cdc.gov/niosh/npg/> (consultato in data 27.12.2011)
39. OSHA US (Occupational Safety & Health Administration): Permissible Exposure Limits, <http://www.osha.gov/SLTC/pel/> (consultato in data 27.12.2011)
40. SER (The Social and Economic Council of the Netherlands): OEL database http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx (consultato in data 27.12.2011)
41. GESTIS International Limit Values: http://bgia-online.hvbg.de/LIMITVALUE/WebForm_gw.aspx (consultato in data 27.12.2011)

42. European Community Regulation on chemicals and their safe use: REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical Substances), EC 1907/2006 (June 2007)
43. ECHA (European Chemicals Agency): Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health; Version 2 (December 2010)
44. Suva: Factsheet «Sostanze cancerogene con valori soglia»; versione gennaio 2018