

Versione maggio 2018

Factsheet

Monitoraggio biologico e valori di tolleranza biologica delle sostanze di lavoro

Michael Koller, Claudia Pletscher

Per valutare l'esposizione dei lavoratori agli agenti chimici e il rischio loro associato vengono utilizzati due metodi complementari: la misurazione delle sostanze di lavoro nell'aria ambiente (airmonitoring), effettuata da un igienista del lavoro, e il monitoraggio biologico unito agli esami clinici preventivi da parte del medico del lavoro. L'importanza del monitoraggio biologico come strumento della medicina del lavoro è stata riconosciuta relativamente tardi, ossia negli anni '80 del secolo scorso. Al fine di valutare il monitoraggio biologico, nel 1994 la Suva ha pubblicato i primi valori di tolleranza biologica delle sostanze di lavoro (valori BAT). Nel corso degli anni. Il numero dei valori BAT riportati nell'elenco dei valori limite della Suva è continuamente aumentato, fino a raggiungere 93 registrazioni (stato: 2018).

Qui di seguito viene illustrato il motivo di interesse del monitoraggio biologico, come sono definiti e determinati i valori BAT, i problemi pratici posti dal monitoraggio biologico e le applicazioni di quest'ultimo nell'ambito della protezione della salute.

Cosa si intende per monitoraggio biologico?

Per monitoraggio biologico intendiamo la valutazione dell'esposizione dei lavoratori alle sostanze di lavoro mediante determinazione di un parametro biologico in un materiale biologico adeguato. Il parametro biologico può essere la sostanza di lavoro stessa, un suo metabolita o una sostanza propria dell'organismo che viene influenzata dalla sostanza di lavoro (per es. ALA, PCR), mentre il materiale biologico è costituito per lo più da urina o sangue.

Il monitoraggio biologico permette dunque di valutare il carico tossico interno causato da una sostanza di lavoro specifica o la conseguente reazione del lavoratore esposto a tale sostanza. La concentrazione nell'aria ambiente descrive il carico esterno, mentre l'effetto sull'organo bersaglio consiste in una sollecitazione o in un effetto avverso.

Il monitoraggio biologico consente di valutare:

- la quantità di una sostanza pericolosa assorbita (mediante inspirazione, penetrazione transcutanea o ingestione)
- gli effetti biologici di un'esposizione a una sostanza di lavoro
- le differenze di metabolismo individuali
- l'efficacia delle misure di protezione appena introdotte
- l'igiene nella manipolazione delle sostanze di lavoro

Vantaggi del monitoraggio biologico rispetto al monitoraggio dell'aria

Il monitoraggio biologico presenta diversi vantaggi rispetto alla misurazione dell'aria ambiente. La determinazione della sostanza o dei suoi metaboliti nel materiale biologico consente di valutare il carico interno. In linea di massima, per le sostanze tossiche sistemiche la valutazione del rischio è sempre basata sul carico interno, vale a dire sulla quantità di sostanza assorbita. Questo permette di considerare tutte le vie di assorbimento della sostanza, anche quella transcutanea e gastrointestinale. Si tiene altresì conto dell'assorbimento aggiuntivo della sostanza dovuto al maggiore volume respiratorio in caso di sforzo fisico, nonché delle esposizioni legate ai lavori svolti durante il tempo libero (hobby) o all'ambiente. Inoltre è possibile valutare nel singolo caso il maggiore assorbimento dovuto a mancanza di igiene personale, come pure l'effetto delle misure adottate per la protezione delle vie respiratorie e della pelle. Infine, tale valutazione comprende anche le interazioni e le diverse velocità di metabolizzazione. La continuità del monitoraggio risulta semplificata dal fatto che per determinati parametri si considera l'esposizione integrata sull'arco di un certo periodo di tempo. Mentre con il monitoraggio dell'aria viene rappresentata solo la situazione attuale (in genere qualche ora di misurazione), il monitoraggio biologico, grazie all'analisi dell'emivita dello specifico parametro biologico, consente di valutare il carico tossico acuto (per es. per i solventi organici nel sangue) o l'assorbimento e l'accumulo a lungo termine (per es. per i metalli nel sangue, il DDT o i PCB).

Condizionamento del carico interno

La relazione dose-effetto (rapporto fra la concentrazione di una sostanza nell'aria ambiente e l'effetto sull'organo bersaglio) può essere influenzata da diverse variabili (fig. 1).

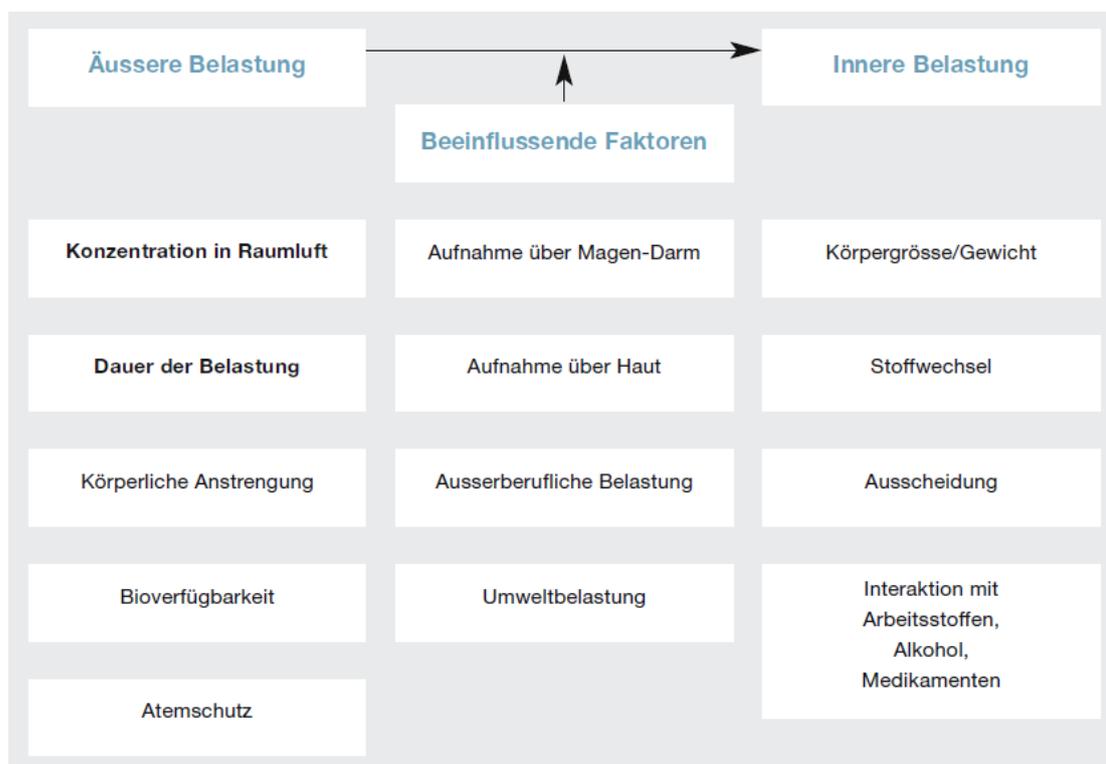


Figura 1: fattori di variabilità tra il carico esterno e quello interno

A livello di vie respiratorie, i fattori di variabilità sono l'entità del carico sull'organismo, la biodisponibilità e l'utilizzo di un dispositivo di protezione delle vie respiratorie. A questi si aggiunge l'assorbimento supplementare della sostanza nel tratto gastrointestinale e attraverso la pelle. Anche altri fattori, come esposizioni extraprofessionali ed esposizioni ambientali, fattori individuali (altezza, peso corporeo, differenze interindividuali a livello di metabolismo ed escrezione), nonché l'interazione con sostanze di lavoro, medicinali o alcol possono modificare la relazione tra il carico esterno e l'effetto sull'organo bersaglio.

Capacità di assorbimento della pelle

L'assorbimento percutaneo delle sostanze di lavoro riveste un'importanza particolare. Nel caso di sostanze facilmente assorbite dalla pelle con una bassa pressione di vapore e dunque un assorbimento relativamente basso attraverso le vie respiratorie, il rischio legato all'assorbimento percutaneo è nettamente superiore rispetto a quello legato all'inalazione di tali sostanze. Se vi sono lesioni dello strato corneo, per esempio in caso di eczema, l'assorbimento percutaneo può essere decisamente più elevato e addirittura più significativo di quello polmonare. Per aumentare significativamente l'esposizione alle sostanze pericolose bastano anche lesioni cutanee di minima entità.

Le sostanze per le quali l'assorbimento transcutaneo è fondamentale per l'insorgere di un'intossicazione sono ad esempio il fenolo, le ammine aromatiche, i nitroderivati, gli organofosfati alla base di molti prodotti fitosanitari, o la classe dei glicoleteri. I solventi organici, che di per sé non sono assorbiti facilmente dalla cute, possono penetrare attraverso la pelle una volta combinati con altre sostanze quali DMSO, DMF o composti glicolici (effetto carrier). Oltre alla penetrazione in seguito a contatto cutaneo diretto, l'assorbimento può avvenire anche attraverso indumenti contaminati o la fase gassosa o vaporosa di un solvente. Quest'ultima modalità ha potuto essere dimostrata per 2-metossietanolo, 2-etossietanolo, idrocarburi policiclici aromatici, DMF, solfuro di carbonio e n-metilpirrolidone.

Nell'elenco dei valori limite, le sostanze critiche sotto il profilo dell'assorbimento cutaneo sono contrassegnate con una H (in tedesco) o R (in francese). Attualmente si tratta di quasi 300 sostanze di lavoro (su un totale di 774 sostanze).

Interazioni e metabolismo

Un altro fattore che incide sulla relazione tra carico esterno ed effetto sull'organo bersaglio è costituito dalle interazioni, che vengono distinte in tossicocinetiche e tossicodinamiche. Le interazioni tossicocinetiche riguardano i processi di assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed escrezione. Le interazioni tossicodinamiche possono manifestarsi a livello dei recettori per le sostanze di lavoro.

In caso di inibizione della detossificazione, si riscontra da un lato una maggiore concentrazione sierica delle sostanze di lavoro e dall'altro una escrezione urinaria di metaboliti ritardata e associata a un picco inferiore, che può comportare false interpretazioni. Viceversa, il metabolismo può essere anche attivato, con conseguente riduzione del carico interno. In generale, l'effetto di una sostanza tossica può essere ridotto (antagonismo) o aumentato (sinergismo di potenziamento) da altre sostanze.

Sono state individuate interazioni significative di **sostanze di lavoro** con conseguente inibizione del metabolismo della seconda sostanza ad esempio per le seguenti coppie di sostanze: toluene/esano, tetracloroetene/tricloroetano, metiletilchetone/esano e metanolo/diclorometano. L'interazione tra due sostanze può manifestarsi anche sotto forma di inibi-

zione reciproca del metabolismo, come osservato ad esempio nelle coppie di sostanze toluene/xilene, toluene/stirene e toluene/benzene. Per contro, si assiste a un'accelerazione del metabolismo in caso di azione simultanea di toluene/etilacetato, xilene/butilacetato o acetone/stirene.

Fattori extraprofessionali possono a loro volta incidere sulla relazione tra carico esterno ed effetto sull'organo bersaglio e dunque influenzare i parametri del monitoraggio biologico. Il metabolismo di xilene, stirene, tricloroetano, metiletilchetone e toluene, ad esempio, può essere inibito da un effetto acuto dell'**alcol**, che si traduce in un aumento delle concentrazioni di tali sostanze nel sangue e in una diminuzione delle concentrazioni dei loro metaboliti nelle urine. A causa dell'influsso dell'alcol è stata osservata anche una ritardata escrezione di N-metilformammide nelle urine, che costituisce il parametro di esposizione alla dimetilformammide (DMF).

Nei **fumatori** si è evidenziata un'esposizione supplementare a sostanze come il monossido di carbonio, il cadmio, il nichel e gli idrocarburi policiclici; i fumatori presentano dunque concentrazioni superiori di tali sostanze nel sangue e nelle urine rispetto ai non fumatori. Carichi interni superiori nei fumatori possono derivare anche dalla contaminazione delle sigarette, ad esempio se si fuma nei posti di lavoro con esposizione al piombo.

Le interazioni tra **medicamenti** e sostanze di lavoro, rilevabili attraverso il monitoraggio biologico o in grado di modificarne i risultati, non sono state finora oggetto di esami sistematici. È noto ad esempio che medicinali a base di nitriti, nitroglicerina o sulfonamide possono indurre una metaemoglobinemia e rendere difficoltoso il monitoraggio biologico di sostanze che inducono la formazione di metaemoglobina.

La concentrazione di una sostanza di lavoro nell'organo bersaglio dipende anche dalla **variabilità genetica** degli enzimi metabolici. Esempi noti sono i polimorfismi degli isoenzimi CYP450, della glutatione-S-transferasi o della N-acetiltransferasi.

Valori di tolleranza biologica delle sostanze di lavoro

I risultati di laboratorio ottenuti mediante monitoraggio biologico vengono confrontati con i valori di tolleranza biologica delle sostanze di lavoro (valori BAT). Va ricordato che per valutare il carico esterno si misurano i valori delle concentrazioni nell'aria e poi li si confronta con i valori MAC¹.

Il valore BAT descrive, sotto il profilo medico-tossicologico, la concentrazione di una sostanza di lavoro, dei suoi metaboliti o di un indicatore di effetto nel materiale biologico corrispondente che in generale non mette in pericolo la salute del lavoratore anche in caso di esposizione ripetuta e prolungata.

I valori BAT si basano su una relazione tra l'esposizione esterna e interna o tra l'esposizione interna e il conseguente effetto provocato dalla sostanza. La determinazione del valore BAT si orienta alle esposizioni interne medie.

¹ Valore MAC (concentrazione massima sul posto di lavoro) = concentrazione media massima ammissibile di una sostanza di lavoro nell'aria che, di regola, nella stragrande maggioranza dei soggetti sani occupati sul posto di lavoro, non danneggia la salute con un'esposizione che si protragga per un tempo lavorativo di 8 ore al giorno e fino a 42 ore alla settimana per l'intera durata della vita lavorativa.

Il valore BAT è considerato superato quando la concentrazione media del parametro risulta superiore al valore BAT in occasione di più esami medici della persona. Un singolo superamento del valore BAT non può necessariamente far supporre un rischio per la salute (eccezioni sono date dalle sostanze con effetti tossici acuti, vedi oltre). Questo è dovuto al fatto che le analisi del rapporto tra carico esterno e interno sono in genere caratterizzate da una notevole dispersione dei valori dei parametri biologici, e i risultati di laboratorio del monitoraggio biologico mostrano una elevata variabilità (vedi oltre). Tenuto conto anche del fatto che il valore di tolleranza biologica è in genere determinato, sulla base degli studi, come valore medio e che non è possibile tracciare una chiara linea di confine tra esposizione pericolosa e non pericolosa, molte commissioni scientifiche non definiscono i valori di tolleranza biologica come valori massimi per il singolo lavoratore.

Valori BAT riferiti a un insieme di parametri

Quando il valore BAT si riferisce a un insieme di parametri biologici, va indicato unicamente in unità di massa, e una trasformazione in unità molari non è possibile. Fra i valori BAT che si riferiscono a un insieme di valori analitici sono compresi per esempio quello riferito alla somma di acido mandelico + acido fenilgliossilico nel monitoraggio di stirene o etilbenzene, oppure il valore BAT riferito alla somma di esano-2,5-dione + 4,5-diidrossi-2-esanone nel monitoraggio biologico dell'n-esano.

Valori di tolleranza biologica e valori limite in altri paesi

DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft	BAT	Biologischer Arbeitsplatz-Toleranzwert (valore di tolleranza biologica delle sostanze di lavoro)
		BLW	Biologischer Leitwert (valore guida biologico)
		EKA	Expositionsäquivalent für krebserzeugende Arbeitsstoffe (equivalente di esposizione per le sostanze di lavoro cancerogene)
AGS	Ausschuss für Gefahrstoffe	BGW	Biologische Grenzwerte (valori limite biologici, conformemente a TRGS 903) Äquivalenzwerte (valori equivalenti, conformemente alla comunicazione 910)
SCOEL	Scientific Committee on OELs of the European Union	BLV	Biological Limit Value
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists (USA)	BEI	Biological Exposure Indices
FIOOSH	Finnish Institute of Occupational Health	BAL	Biological Action Level
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (Francia)	VLB	Valeur Limite Biologique (valore limite biologico)

Valori di riferimento per la popolazione generale

I valori di riferimento per la popolazione generale vanno distinti dai valori BAT. Si tratta infatti di valori medi per la popolazione non esposta, e sono notevolmente più bassi dei valori limite per i lavoratori, perché la popolazione generale può risultare esposta fino a 24 h al giorno e comprende anche persone particolarmente sensibili quali i bambini, gli anziani o i malati. Nell'elenco dei valori MAC della Deutsche Forschungsgemeinschaft (Società tedesca per la ricerca) vengono inoltre pubblicati i cosiddetti valori di riferimento biologici per le sostanze di lavoro (BAR), che descrivono l'esposizione di fondo della popolazione generale in età lavorativa. In caso di un loro superamento non si manifestano necessariamente effetti avversi. La tabella seguente riporta alcuni noti valori di riferimento e di base.

DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft	BAR	Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (valori di riferimento biologici delle sostanze di lavoro)
UBA	Human-Biomonitoring-Kommission des Umweltbundesamts (Germania)		Valori di riferimento
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (Francia)	VBR	Valeurs Biologique de Référence (valori di riferimento biologici)
CDC	Centers of Disease Control (USA)	Valori di riferimento	National Health and Nutrition Examination Survey

Osservazioni

Per ogni valore BAT dell'elenco dei valori limite si trovano indicazioni riguardanti il materiale in cui deve essere determinato il parametro biologico, il momento del prelievo, la specificità del parametro biologico ecc.

Materiale biologico

L'effetto sull'organo bersaglio viene valutato mediante determinazione di un parametro biologico in un appropriato materiale biologico.

- Di regola si determina il parametro biologico nell'**urina**, vista la sua facilità di prelievo. L'urina è indicata soprattutto per il monitoraggio dei biomarcatori idrofili con basso peso molecolare. Nell'urina si può talvolta dimostrare la presenza della sostanza anche diverso tempo dopo il termine dell'esposizione, sebbene nel sangue non sia più rilevabile.
- Il miglior indicatore per il carico interno è la dimostrazione della sostanza originaria nel **sangue**, perché l'esposizione del corpo si riflette direttamente su questo materiale. Se la sostanza è a lungo rilevabile nel sangue, si deve supporre un suo accumulo nel corpo con lenta eliminazione dei depositi (per es. per i metalli pesanti). Per il lavoratore il prelievo di sangue è più spiacevole di quello di urina. Le sostanze possono essere analizzate nel sangue intero o, più raramente, nel siero o nel plasma. È possibile condurre gli esami anche nella frazione eritrocitaria, ma questa procedura è necessaria solo per poche sostanze (acetilcolinesterasi od ossido di propilene). Il sangue si dimostra parti-

colarmente indicato per la misurazione di addotti macromolecolari, diversi tipi di emoglobina, solventi scarsamente metabolizzati (per es. tetracloroetene).

- L'**aria espirata** viene analizzata in casi rari, soprattutto per i COV (composti organici volatili), che sono sostanze idrofobe, stabili e poco metabolizzate.
- Le **analisi dei capelli** sono affidabili in medicina del lavoro solo in casi eccezionali (esposizione a composti anorganici dell'arsenico, composti organici del piombo e metilmercurio).

Momento di prelievo dei campioni

Per ottenere risultati affidabili è assolutamente essenziale prelevare i campioni nel momento giusto. A questo scopo è importante conoscere l'emivita della sostanza. Esempi di emivite e informazioni sulla tossicocinetica si trovano tra l'altro nel *Patty's Industrial Hygiene* (Chapter 13), nella banca dati delle sostanze GESTIS (<http://gestis.itrust.de>), nella banca dati dei Länder sulle sostanze pericolose GDL (<https://www.gefahrstoff-info.de/igs/>) oppure nelle linee guida *Biological Indices Values* (Introduction) della ACGIH. Si distinguono sostanzialmente tre diversi momenti di prelievo dei campioni:

- per le sostanze con **emivita molto lunga** e un accumulo nell'organismo che si protrae per anni il momento di prelievo non conosce limitazioni. La cessione delle sostanze dai depositi è relativamente costante e non dipende dalla concentrazione ambientale, come per esempio per diversi metalli (alluminio, piombo, cadmio ecc.);
- per i parametri con **emivite brevi** il campione va prelevato di regola al termine dell'esposizione (al termine del turno o dopo diversi turni). La sostanza si può accumulare nel corso del turno, raggiungendo la concentrazione massima al suo termine;
- in casi eccezionali il prelievo dei campioni può avvenire anche prima del turno successivo, come si fa per la determinazione del mercurio anorganico nell'urina o del tetracloroetene nel sangue, entrambi con una lunga emivita nell'organismo.

Specificità del parametro biologico

- I **parametri aspecifici**, che vengono misurati anche in caso di esposizione ad altre sostanze, sono contrassegnati con una "N" e vanno eventualmente integrati con parametri specifici.
- I parametri **che subiscono variazioni di origine ambientale** sono contrassegnati con una "X", come ad esempio l'acido ippurico nelle urine, che viene utilizzato per misurare l'esposizione al toluene, ma varia anche in funzione dell'acido benzoico assunto attraverso l'alimentazione.

Parametri di difficile interpretazione

I parametri la cui interpretazione quantitativa risulta difficile sono contrassegnati con una "Q". L'analisi di questi parametri rappresenta un test di screening.

Sostanze con tossicità acuta

Le sostanze di lavoro con effetti tossici acuti sono contraddistinte da una "T", e il loro valore BAT rappresenta il valore massimo in ogni singolo caso e non deve essere superato. Tra queste sostanze vi sono gli organofosfati, l'anilina, il diclorometano e il monossido di carbonio.

Cancerogeni con valore soglia

I cancerogeni delle classi C1_A e C1_B con valore soglia (per es. il cadmio) sono contrassegnati con il simbolo "#", e il rispetto del corrispondente valore BAT non comporta un aumento del rischio tumorale. Dal punto di vista dell'igiene del lavoro i cancerogeni di classe C2 vengono trattati come sostanze non cancerogene.

Esecuzione del programma di monitoraggio biologico

Il monitoraggio biologico si articola in tre fasi:

- preanalisi: considerazioni su indicazione, strategia analitica, piano di analisi, materiale biologico, momento di prelievo dei campioni, conservazione e trasporto del materiale biologico.
- analisi: esecuzione degli esami sul materiale biologico in laboratorio nel rispetto dei principi per l'assicurazione qualità. I metodi analitici riconosciuti vengono indicati nell'elenco dei valori limite.
- postanalisi: interpretazione dei risultati.

Indicazione

Il monitoraggio biologico è uno strumento di prevenzione usato nella medicina del lavoro per accertare malattie professionali, valutare i posti di lavoro (a complemento delle misurazioni dell'aria ambiente) e documentare le esposizioni sul lungo periodo. Per poter porre l'indicazione di un programma di monitoraggio biologico va solitamente eseguita un'ispezione aziendale, eventualmente accompagnata da un igienista del lavoro. Il monitoraggio biologico presuppone il consenso del lavoratore, che deve essere informato in modo esaustivo sullo scopo dell'esame e sull'uso dei risultati ottenuti. Andranno valutati i processi di lavorazione, i cicli e i tempi di lavorazione, le sostanze pericolose e le possibilità di esposizione ad esse. L'esecuzione di un monitoraggio biologico è giustificata nelle situazioni seguenti:

- esposizione a sostanze pericolose con bassa tensione di vapore o con buon assorbimento cutaneo.
- circostanze in cui può essere rilevante la via di assorbimento orale delle sostanze pericolose (per es. per carente igiene personale sul posto di lavoro).
- esposizione a sostanze pericolose con lunga emivita biologica.
- sostanze con interazioni.
- situazioni in cui la misurazione dell'aria ambiente è difficile da eseguire o da interpretare, per es. per protezione delle vie respiratorie, lavori in locali angusti, esecuzione di riparazioni, servizi guasti, lavori all'aperto, concentrazioni estremamente variabili

nell'aria ambiente o esposizione intermittente per frequente abbandono del posto di lavoro.

- verifica dell'effetto di misure di protezione individuali e/o tecniche o in caso di variazioni significative dei cicli o dei metodi di lavorazione.
- valutazione individuale del rischio in caso di esposizione a sostanze cancerogene, mutagene o tossiche per la funzione riproduttiva.
- esposizione a sostanze pericolose che vengono modificate dal lavoro manuale pesante o da tempi di lavoro alternativi (>8 ore/giorno; >5 giorni/settimana).
- identificazione di settori o gruppi di lavoratori con esposizione a sostanze, soprattutto nell'ambito di accertamenti ambientali al manifestarsi di casi di malattia professionale o esposizioni accidentali.

Un programma di monitoraggio biologico dovrebbe soddisfare i criteri seguenti:

- specificità
- sensibilità
- minima variabilità intraindividuale
- presenza di un metodo analitico validato
- fattibilità delle analisi (costi, realizzabilità tecnica, minima invasività)
- buona correlazione tra dose interna e dose di esposizione esterna e/o tra dose interna ed effetto
- possibilità di valutazione quantitativa
- presenza di valori BAT o di altri valori di riferimento
- conoscenze sulle condizioni del posto di lavoro (ispezione aziendale)
- informazione dei lavoratori interessati e dei responsabili aziendali su oggetto e scopo degli esami
- presenza di un medico MSSL consultato dall'azienda

Pianificazione di un programma concreto

Se è presente una chiara indicazione per il monitoraggio biologico, va pianificato un programma concreto che stabilisca i parametri biologici, i materiali biologici, il momento dei prelievi, nonché la frequenza degli esami e i metodi di analisi. L'elenco dei valori limite fornisce informazioni su materiale biologico, momento di prelievo e metodo di analisi per ciascun parametro biologico. La frequenza delle analisi deve essere stabilita personalmente dal medico del lavoro. Suggestioni al riguardo si trovano nelle linee guida S1 della DGAUM (Società tedesca di medicina del lavoro e ambientale).

Riguardo al monitoraggio biologico, l'azienda e il medico del lavoro che conduce gli esami devono essere informati sui punti seguenti:

- sostanza pericolosa, rischio per la salute
- parametro biologico esaminato
- materiale biologico esaminato
- momento più opportuno per il prelievo dei campioni
- modalità di prelievo dei campioni
- modalità di conservazione e trasporto dei campioni
- frequenza standard dei monitoraggi e durata della campagna di monitoraggio biologico

- segreto professionale medico, perché i risultati del monitoraggio biologico ne sono soggetti. In caso di rilievi nei limiti di norma Suva non comunicherà i risultati. Se i valori sono elevati, sarà contattata in primo luogo la persona esaminata. I risultati potranno essere comunicati al datore di lavoro o agli incaricati della sicurezza solo previo consenso della persona esaminata. In mancanza di consenso i risultati potranno essere resi disponibili solo in forma anonimizzata. Questo è tuttavia importante quando si riscontrano ripetutamente valori elevati, per poter verificare tempestivamente le misure di igiene del lavoro e identificare le misure di protezione insufficienti.

Modalità di prelievo dei campioni

In generale il prelievo dei campioni va eseguito conformemente alle raccomandazioni del laboratorio incaricato. Altrimenti possono essere consultate direttive pubblicate quali per es. le linee guida S1 della DGAUM.

1. Per analisi di parametri nel sangue, nel plasma e negli eritrociti:
 - prelevare i campioni mediante venopuntura
 - detergere il sito della puntura con un disinfettante privo di solvente
 - prelevare in provette con aggiunta di un anticoagulante come l'EDTA (per es. Monovette o Vacutainer con EDTA)
 - il plasma va ottenuto (mediante centrifugazione) immediatamente dopo il prelievo del sangue, mentre invece gli eritrociti devono essere separati (fasi di lavaggio) entro poche ore dopo il prelievo di sangue
 - usare provette particolari per i composti organici volatili (per es. toluene, xilene, diclorometano, tetracloroetene): con una siringa monouso aggiungere ca. due millilitri di un campione di sangue fresco a un flaconcino con tappo perforabile per la conservazione e il trasporto
 - il campione può essere in genere conservato in frigorifero (4 °C) da diverse ore a 5 giorni al massimo
 - trasportare il più rapidamente possibile i campioni nel laboratorio di analisi.
2. Per analisi di parametri nell'urina vanno osservati i punti seguenti:
 - i campioni (di regola urina spontanea) devono essere prelevati dopo aver tolto gli indumenti di lavoro e aver lavato le mani
 - l'urina va raccolta direttamente nell'apposito contenitore (bicchieri a collo largo da 50-100 ml); eventualmente vanno usati bicchieri per urina sottoposti a pulizia speciale e conservati chiusi per evitare contaminazioni (per es. da alluminio)
 - eventualmente occorre travasare un'aliquota in Monovette per urina
 - usare provette particolari per i composti organici volatili (per es. acetone e metanolo, vedi oltre): con una siringa monouso aggiungere ca. due millilitri di un campione di urina spontanea a un flaconcino con tappo perforabile per la conservazione e il trasporto
 - il campione può essere in genere conservato in frigorifero (4 °C) fino a 5 giorni al massimo
 - trasportare il più rapidamente possibile i campioni nel laboratorio di analisi.

- i campioni devono essere contrassegnati in modo univoco (nome, data di nascita, tipo di materiale biologico, momento del prelievo). Attenzione: il plasma e gli eritrociti vanno ottenuti prima della congelazione.
3. Materiale biologico: nell'elenco dei valori limite è indicato il materiale biologico in cui deve essere determinato il parametro biologico.
 4. Momento del prelievo dei campioni: il momento del prelievo dei campioni è indicato nell'elenco svizzero dei valori limite.
 5. Invio dei campioni: in linea di principio i campioni devono essere inviati al laboratorio subito dopo il loro prelievo. In casi rari è possibile conservare i campioni prima dell'analisi (sempre in condizioni di refrigerazione).

Interpretazione dei risultati di laboratorio

Nella valutazione di un risultato di laboratorio interessa sapere prima di tutto se la concentrazione del parametro biologico supera il valore BAT. Se il valore BAT viene superato una sola volta, non può essere considerato patologico, dato che i risultati possono avere una grande variabilità. Le misure di intervento diventano necessarie solo se il superamento del valore BAT si ripete. I motivi della elevata **variabilità** inter- e intraindividuale dei risultati del monitoraggio biologico sono soprattutto i fattori seguenti:

- mancanza di specificità del parametro
- diversa solubilità nel sangue in funzione dell'assunzione o meno di un pasto
- Differente assorbimento transcutaneo a causa di condizioni della pelle, umidità, temperatura ecc.
- diversa distribuzione nel corpo in funzione della sua composizione
- diverso metabolismo dipendente da attività degli enzimi, interazioni (medicamenti, fumo di tabacco, alcol ecc.), circolazione sanguigna e legame con le proteine del sangue
- ventilazione polmonare e funzionalità cardiaca in caso di sostanze eliminate con la respirazione, filtrazione renale per le sostanze a escrezione renale
- carico di fondo e influssi ambientali: nella valutazione dei valori misurati è necessario distinguere tra valori di riferimento per la popolazione senza esposizione professionale e valori BAT. Mentre un superamento del valore di riferimento per la popolazione non esposta a livello professionale indica semplicemente un carico professionale aggiuntivo rispetto al carico ambientale, in caso di superamento del valore BAT, soprattutto se ripetuto, va chiarita la possibile insorgenza di effetti avversi
- imprecisione del momento di campionamento, che è invece di importanza fondamentale
- i valori di laboratorio nella determinazione dei **metalli** possono essere influenzati da fattori quali i minerali contenuti negli alimenti e nell'acqua potabile, l'età del lavoratore (la concentrazione aumenta con l'età), il fumo, la co-esposizione ad altri metalli con competizione per i siti di legame, il trattamento con chelanti quali EDTA, DMPS o DMSA ecc.

Risultati del monitoraggio biologico ripetutamente al di fuori della norma indicano che le condizioni di igiene del lavoro e le misure di protezione sono carenti. Di regola si rendono quindi necessarie misure appropriate.

Nel valutare i risultati di sostanze con effetti tossici acuti e sostanze cancerogene senza valore soglia valgono regole particolari:

- le sostanze con **effetti tossici acuti** per cui il valore BAT rappresenta un valore massimo e non va superato nemmeno in un singolo caso sono contrassegnate in modo particolare nell'elenco dei valori limite
- nel monitoraggio biologico delle **sostanze cancerogene senza valore soglia** delle categorie C1A e C1B va utilizzato il principio di minimizzazione.

Ulteriori punti da considerare nell'interpretazione

- Per determinare le sostanze di lavoro presenti nel sangue occorre considerare l'assorbimento percutaneo, in quanto i **valori venosi periferici misurati** da un prelievo nel braccio non corrispondono sempre al valore venoso misto.
- Il **periodo di esposizione** sul quale il parametro biologico fornisce indicazioni dipende dal tempo di dimezzamento del parametro. Per esempio, la neurotossicità dei solventi organici è correlata principalmente con la concentrazione attuale nel sangue, mentre la nefrotossicità del cadmio dipende dalla quantità di metallo accumulata, che a sua volta non dipende dal valore medio per turno di lavoro nell'aria, ma piuttosto dalla concentrazione nell'urina. La correlazione fra la concentrazione di un parametro biologico e l'esposizione subita nelle ultime ore, giorni, settimane o anni viene illustrata per esempio nella Tabella 1 del capitolo "Sources of variability in biological monitoring" delle linee guida *Biological Exposure Indices* (Introduction) dell'ACGIH.
- **Una forte concentrazione o diluizione delle urine** può a sua volta causare problemi di interpretazione. Quando si fissano i valori limite, la commissione responsabile chiarisce se, per la determinazione di metaboliti o di sostanze di lavoro nelle urine, sia necessario prevedere un fattore di correzione riferito alla creatinina (vedi allegato oltre "Correzione dei risultati di laboratorio in base alla creatinina"). Sarebbe anche possibile normalizzare i risultati riferendoli al peso specifico dell'urina, ma ciò non trova impiego per la determinazione dei valori BAT. Tale correzione è di regola indicata se i parametri biologici vengono eliminati prevalentemente per filtrazione glomerulare (per es. fenoli, glucuronidi, acidi organici ecc.). Se, invece, l'eliminazione avviene soprattutto per diffusione tubulare, i valori BAT vengono in linea di massima fissati senza la correzione relativa alla creatinina. Non va dimenticato che nel monitoraggio biologico anche questa correzione ha i suoi limiti. Perciò, in caso di urina molto concentrata (valori di creatinina superiori a 3 g/l) o molto diluita (valori di creatinina inferiori a 0,3 g/l) si raccomanda di rinunciare all'interpretazione dei valori misurati e di ripetere l'analisi. Attenzione: non è possibile distinguere un'aumentata diuresi da una diluizione con acqua.

Interpretazione dell'esposizione sulla base di misurazioni dell'aria e dati del monitoraggio biologico

Quando si effettuano sia misurazioni dell'aria ambiente che misurazioni biologiche, l'analisi dei risultati può evidenziare una delle quattro situazioni seguenti (Fig. 2): 1) rispetto del valore MAC e del valore BAT; 2) superamento del valore MAC e rispetto del valore BAT; 3) rispetto del valore MAC e superamento del valore BAT; 4) superamento di entrambi i valori limite. Mentre il rispetto o il superamento dei valori limite con entrambi i metodi non crea problemi di interpretazione, in caso di discrepanza è necessaria una valutazione specifica del valore MAC e del valore BAT.

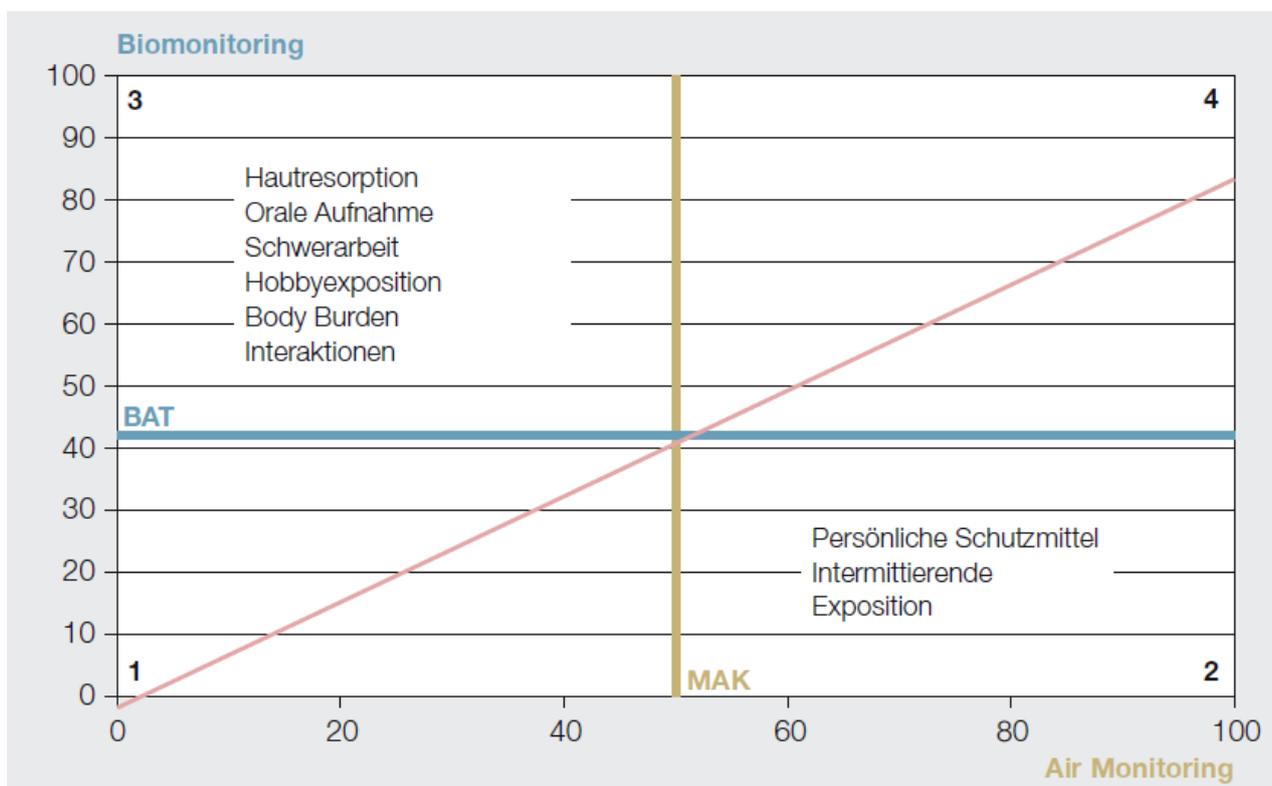


Figura 2: valutazione di una situazione di lavoro sulla base dei valori MAC e BAT.

Se viene superato soltanto il valore BAT mentre il valore MAC è rispettato, le possibili cause sono: assorbimento supplementare transcutaneo della sostanza di lavoro, assorbimento gastrointestinale, igiene personale insufficiente, maggiore assorbimento attraverso le vie respiratorie sotto sforzo fisico, esposizioni supplementari legate ai lavori svolti durante il tempo libero (hobby) o a fattori ambientali, oppure esposizioni precedenti alla sostanza di lavoro oltre i livelli consentiti se i lunghi tempi di dimezzamento dei parametri indicano un carico interno (body burden). Le interazioni con altre sostanze di lavoro o alcol possono a loro volta sfociare in questa costellazione.

Se invece viene superato il valore MAC, ma il valore BAT è rispettato, è possibile che l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale mantenga basso il carico interno nonostante un carico superiore ai limiti nell'aria ambiente. È anche possibile che un elevato carico esterno venga riscontrato soltanto ad intermittenza e non trovi perciò riscontro nei parametri biologici, che in determinate circostanze indicano un'esposizione a lungo termine.

L'approccio da usare dipende dall'interpretazione dei risultati. In caso di superamento isolato del valore BAT è necessario considerare con particolare attenzione i dispositivi di protezione individuale e l'igiene personale, nonché cercare ed escludere carichi extraprofessionali o interazioni supplementari. Se viene superato solo il valore MAC, va ponderato l'impiego di misure tecniche e organizzative.

Monitoraggio biologico di sostanze di lavoro senza valore BAT

Al momento attuale non è possibile fissare valori BAT per la maggior parte delle sostanze di lavoro, perché non si dispone di sufficienti dati tossicologici. Se non si trova un valore BAT svizzero, per valutare i risultati analitici del monitoraggio biologico si può fare riferimento a valori limite di altre commissioni (vedi per es. www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html, www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Biomonitoring/) oppure consultare la letteratura specialistica (per es. *Industrial Chemical Exposure. Guidelines for Biological Monitoring* di Lauwerys and Hoet), gli studi, i review o le metanalisi. Eventualmente si può anche effettuare un confronto con il percentile 90% delle misurazioni di aziende con condizioni ottimali [Cocker, HSE, 2016].

Oltre ai valori biologici limite sul posto di lavoro esistono talvolta valori di riferimento anche per la popolazione generale (vedi sopra). Questi ultimi possono essere utilizzati per esempio come valori di triage nello screening di dati del monitoraggio biologico o nella valutazione dell'efficacia delle misure di protezione implementate. Il superamento di un valore di riferimento non significa necessariamente che il lavoratore debba manifestare effetti avversi. In mancanza di valori BAT generalmente vale il principio secondo cui il monitoraggio biologico va attuato solo in modo restrittivo, perché senza valori limite non si può affermare con sicurezza se il valore di laboratorio rientra o meno in un intervallo pericoloso. Un monitoraggio biologico senza valore limite può per esempio essere utile quando sono state introdotte misure di protezione e si desidera valutarne l'impatto o quando si intende confrontare la situazione di un posto di lavoro con quella di altri.

Colinesterasi

Le colinesterasi vengono usate nell'ambito del monitoraggio biologico degli organofosfati. Si distingue tra colinesterasi specifica (= acetilcolinesterasi [AChE], colinesterasi I, colinesterasi eritrocitaria, colinesterasi vera e propria) e colinesterasi (ChE) aspecifiche (pseudocolinesterasi, colinesterasi II, colinesterasi sierica e plasmatica, benzoilcolinesterasi e butirrilcolinesterasi, acilcolina acilidrolasi). L'AChE degrada l'acetilcolina a livello di sinapsi e placca motrice terminale. Le colinesterasi (ChE) aspecifiche, presenti anche nel plasma e nel siero, non degradano solo l'acetilcolina, bensì tutte le acilcoline.

L'inibizione delle ChE è fisiologicamente insignificante, mentre l'inibizione della AChE causa una sindrome colinergica, poiché la mancata degradazione dell'acetilcolina nelle sinapsi e nelle placche motrici terminali ne determina l'accumulo. Quando si lavora con AChE-inibitori è quindi importante rilevare l'attività dell'AChE. Esempi di inibitori dell'acetilcolinesterasi sono gli insetticidi quali i carbammati e gli organofosfati (per es. parathion). I carbammati inibiscono le colinesterasi reversibilmente, mentre gli organofosfati in modo irreversibile.

Dal momento che non è possibile misurare l'attività dell'AChE nei neuroni, in alternativa si valuta l'AChE legata agli eritrociti. Per l'acetilcolinesterasi eritrocitaria esiste un valore BAT

che viene indicato in % dell'attività del valore originario (senza esposizione), per cui si parla di un valore individuale relativo. Se al momento del primo prelievo di campioni i lavoratori sono già esposti, non è nota l'attività enzimatica originaria in assenza di esposizione. In questi casi ci si avvale per approssimazione dei valori di riferimento del saggio utilizzato.

Informazioni su una possibile inibizione dell'AChE vengono fornite indirettamente anche dalla determinazione dell'attività della ChE (aspecifica) nel siero o nel plasma. Nonostante ciò, per la maggior parte delle commissioni questo parametro non riveste alcun valore diagnostico nella prevenzione in medicina del lavoro, ragion per cui non sono noti valori BAT a livello internazionale.

Sostanze cancerogene senza valore soglia

Un caso particolare di sostanze di lavoro senza valore BAT è rappresentato dalle sostanze cancerogene senza valore soglia (vedi il corrispondente factsheet Suva). Per quelle che rientrano nelle classi C1_A e C1_B va applicato per quanto possibile il principio di minimizzazione (ALARA = **as low as reasonably achievable**).

Per alcune sostanze cancerogene senza valore soglia si dispone tuttavia di un valore BAT, che in questi casi non è riferito alla protezione dal tumore, bensì:

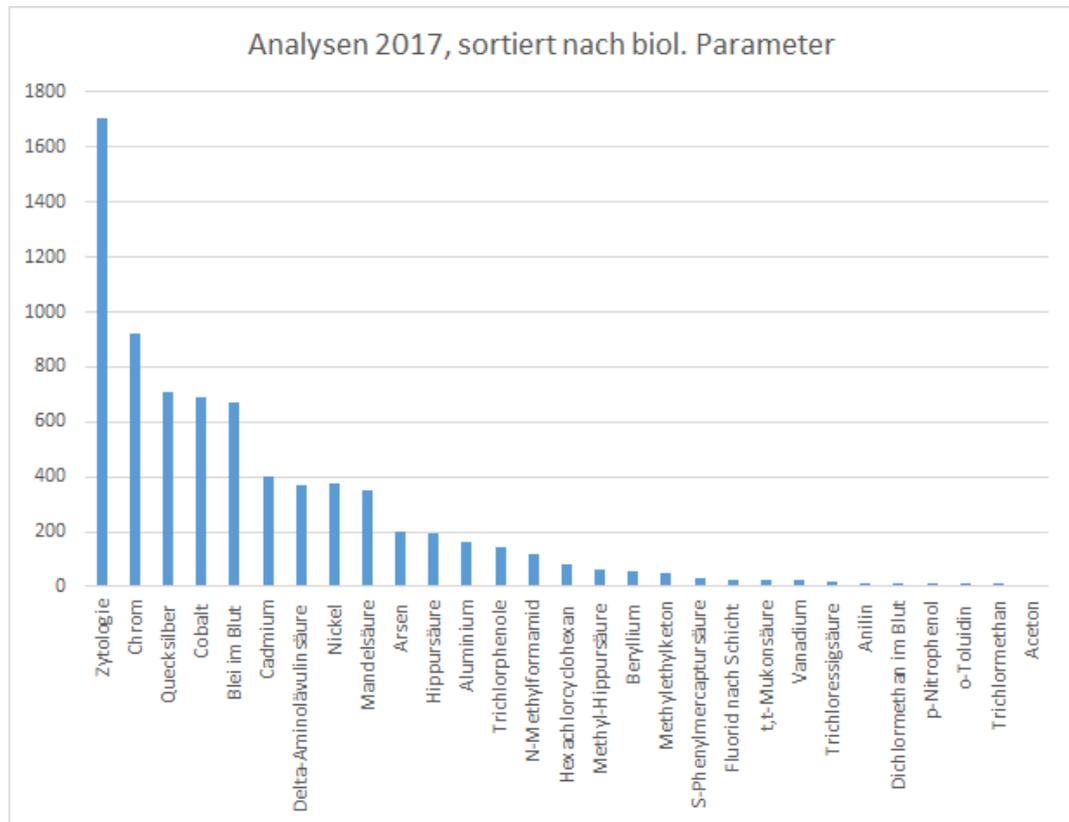
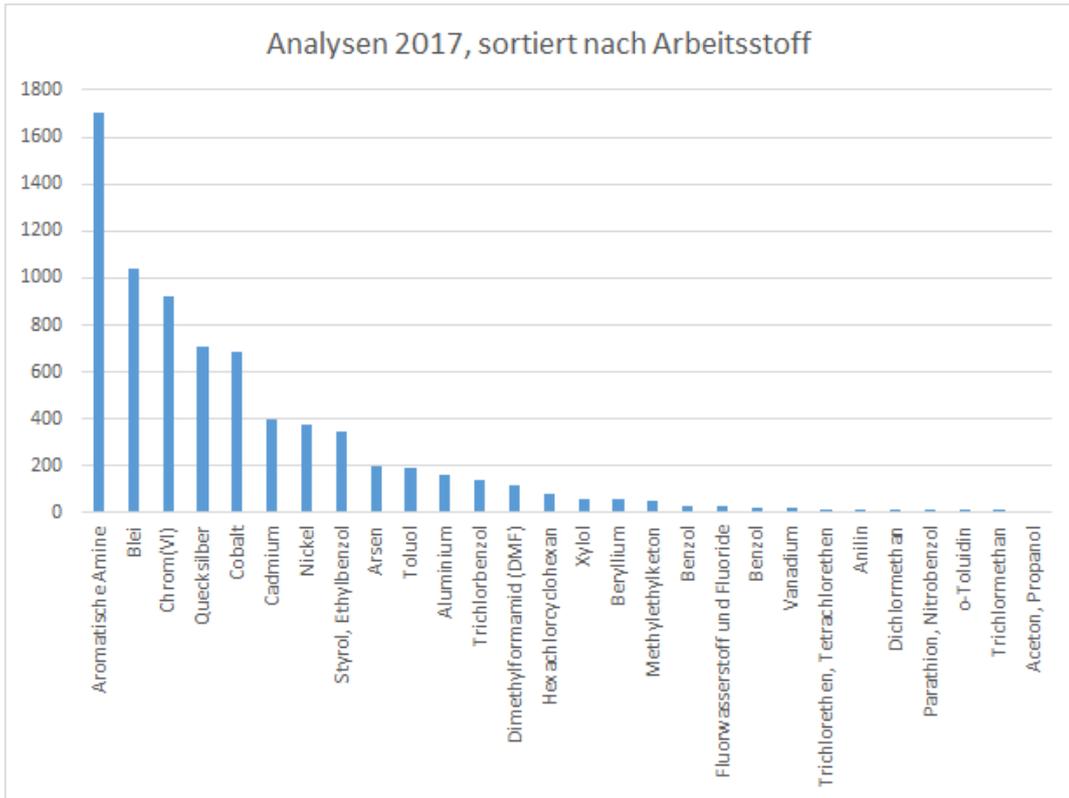
- riguarda l'effetto avverso non genotossico che si manifesta alla concentrazione minima,
- riflette il minimo valore raggiungibile nella pratica o
- corrisponde a quel valore EKA² della DFG che risulta equivalente al valore MAC svizzero.

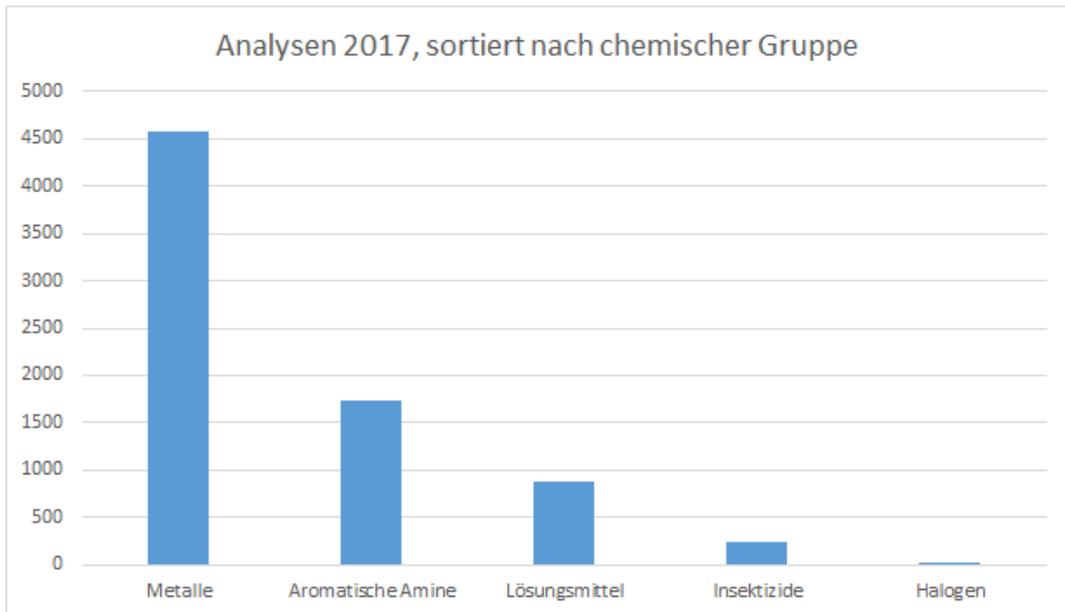
Attenzione: per le sostanze cancerogene con valore soglia si può indicare un valore BAT, il rispetto del quale non comporta un aumento del rischio tumorale. Tali sostanze sono contrassegnate con il simbolo "#" nell'elenco dei valori limite. I cancerogeni della classe C2 non vengono mai indicati con il simbolo "#", perché i dati disponibili non sono sufficienti a classificare tali sostanze tra i cancerogeni della classe C1, motivo per cui dal punto di vista dell'igiene del lavoro una sostanza C2 viene trattata come non cancerogena.

Informazioni sul monitoraggio biologico della Suva

Nell'ambito del programma di prevenzione in medicina del lavoro la Suva ha condotto nel 2017 approssimativamente 7500 esami per il monitoraggio biologico in circa 200 aziende:

² Valore EKA = equivalente di esposizione per le sostanze cancerogene che descrive la relazione tra la concentrazione della sostanza nell'aria e la concentrazione della sostanza e dei suoi metaboliti nel materiale biologico.





Riepilogo

La misurazione delle sostanze di lavoro nell'aria ambiente e il monitoraggio biologico sono due metodi complementari e non si escludono a vicenda. La sorveglianza biologica non dispensa dalla sorveglianza tramite misurazioni dell'aria ambiente. Il monitoraggio biologico deve essere preso in considerazione soprattutto quando un importante assorbimento transcutaneo, una notevole assunzione orale o un lavoro fisico pesante possono incidere notevolmente sulla relazione dose-effetto tra l'esposizione alle sostanze nell'aria ambiente e l'effetto biologico, quando si tratta di valutare l'esposizione a lungo termine di una sostanza con lunga emivita e accumulo, nonché quando il lavoro viene svolto in condizioni di notevole variabilità delle concentrazioni delle sostanze nell'aria ambiente. Nella medicina del lavoro, i programmi di monitoraggio biologico sono preziosi strumenti per la prevenzione individuale, perché consentono di individuare i carichi corporei eccessivi prima che si manifestino i sintomi clinici di un'intossicazione.

Bibliografia scelta

- www.suva.ch/valore-limite
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists ACGIH: Documentation of the threshold values for biological exposure indices. 7th Edition, ACGIH
- Ausschuss für Gefahrstoffe AGS: Technische Regel für Gefahrstoffe TRGS 710 "Biomonitoring", Ausgabe Februar 2000.
- Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin BAuA: Bekanntmachung von Arbeitsmedizinischen Regeln zu AMR 6.2 Biomonitoring; GMBI Nr. 5, 24. Februar 2014, S. 91ff.
- Cocker J. und Jones K.: Biological Monitoring Without Limits; Ann Work Exp Health (2017) 61; 4: 401-405
- Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG: MAK- und BAT-Werteliste, Verlag Wiley-VCH
- Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin DGAM: S1 Leitlinie „Biomonitoring“, AWMF-Register Nr. 002/027; 03/2013
- Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung DGUV: Grundsätze für arbeitsmedizinische Untersuchungen. 6. Auflage, Gentner Verlag
- Fabian D., Koller M. und Miedinger D.: Biomonitoring zur Beurteilung der beruflichen Metall-Exposition; Suva Medical 2015: 146-56
- Fabian D., Baumann M. und Koller M.: Sinn und Unsinn von Haaranalysen 2016; Swiss Medical Forum; 16(22): 466-71
- Hagmann M. et al.: Die betriebliche Umsetzung des Risikokonzepts für krebserzeugende Gefahrstoffe. Belastung durch PAK beim Recycling von Bahnschwellen und der Aufarbeitung kontaminierter Böden. ASU 2017; 52: 670-81
- Institut Nationale de Recherche et de Sécurité pour la Prévention des Accident du Travail et des Maladies Professionnelles INRS : Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Recommandations de bonne pratique. Références en Santé au Travail, No 146, Juin 2016 : 65-93
- Lauwerys R.R., Hoet P.: Industrial Chemical Exposure. Guidelines for Biological Monitoring. Third Edition, CRC Press 2001, ISBN 1-56670-545-2
- Patty's Industrial Hygiene: Biological Monitoring of Exposure to Industrial Chemicals. Sixth Edition, Wiley, 2011
- Scientific Committee on Occupational Exposure Limits SCOEL: Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits. Version 7, 2013
- Suva: Biologisches Monitoring und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Suva Medical 2009; 29-38

Appendice: correzione dei risultati di laboratorio in base alla creatinina

La creatinina è un sottoprodotto del metabolismo proteico che viene filtrata nel glomerulo renale e non è riassorbita nei tubuli. La produzione di creatinina è direttamente proporzionale alla massa muscolare e la sua eliminazione giornaliera è quindi costante. Tuttavia, le oscillazioni a breve termine entro le 24 ore sono tanto maggiori quanto più brevi sono gli intervalli fra le minzioni. I risultati migliori si ottengono valutando l'urina delle 24 ore, che però nella pratica del monitoraggio biologico non è generalmente realizzabile.

Oltre alla massa muscolare, i fattori di variabilità che incidono sull'eliminazione della creatinina sono il sesso, l'età, la razza e il consumo di carne.

Il contenuto di creatinina dovrebbe essere misurato in tutti i campioni di urina, perché così si possono escludere quelli molto diluiti o molto concentrati. La OMS raccomanda di considerare solo campioni di urina con una concentrazione di creatinina di

$>0,3 \text{ g/l di urina (= } 2,65 \text{ mmol/l di urina)} \text{ e } <3 \text{ g/l di urina (= } 26,5 \text{ mmol/l di urina)}$
--

Per la conversione da unità molari a unità di massa di creatinina per litro di urina si usa la formula con il fattore seguente:

$g \text{ creatinina/l urina} \times 8,8 = \text{mmol creatinina/l urina}$
--

Se la concentrazione di creatinina è molto bassa, non si tratta necessariamente di un'urina diluita, ma è anche possibile che il campione di urina sia stato manipolato (aggiunta di acqua, succhi di frutta o bevande con siero di latte). In medicina del lavoro si tratterebbe di un'eventualità rara, contrariamente a quanto avviene nei controlli antidoping o negli esami medici per l'idoneità alla guida.

Risultati di laboratorio riferiti alla creatinina

La concentrazione di una sostanza eliminata per filtrazione glomerulare (senza supplementare secrezione o riassorbimento tubulare) può essere riferita alla concentrazione di creatinina nel campione di urina (normata). Tale rapporto con la creatinina è scevro da influssi dovuti a urine diversamente concentrate, in grado di falsare la valutazione. In questo modo, i valori BAT per le sostanze con filtrazione glomerulare vengono indicati come rapporto con la creatinina. Per esempio, nel caso dell'alluminio il valore BAT è di 60 µg di alluminio/g di creatinina (= 0,25 µmol di alluminio/mmol di creatinina).

Nell'elenco dei valori limite, il valore BAT viene indicato sia in unità molari sia in unità di massa. Ciò consente di confrontare i valori di laboratorio con il corrispondente valore BAT indipendentemente dall'unità di misura usata, senza doverli convertire. Se però si desidera convertire il valore di laboratorio da una unità di concentrazione all'altra, occorre conoscere il peso molecolare (PM) del parametro biologico:

$g \text{ parametro/g creatinina} \times 113,1 \text{ g/PM parametro} = \text{mol parametro/mol creatinina}$
--

113,1 g/mol è il peso molecolare della creatinina. A guisa di esempio viene riportata la conversione delle unità di concentrazione dell'acido metilippurico, un parametro biologico dello

xilene. Il peso molecolare dell'acido metilippurico è 193,2 g/mol e il valore BAT, indicato in unità di massa, è 1,5 g/g creatinina. Convertito in unità molar si ottiene:

$$1,5 \text{ g/g creatinina} \times 113,1/193,2 = 0,87 \text{ mol/mol creatinina}$$

I pesi molecolari dei parametri biologici possono essere consultati in Wikipedia o su altri siti web quali <https://www.chemie.fu-berlin.de/cgi-bin/molform> o <http://de.webqc.org/mmcalc.php>. Anche le formule molecolari possono essere trovate in Wikipedia o per es. al sito web <http://www.commonchemistry.org/>.

Risultati di laboratorio non riferiti alla creatinina

Le sostanze il cui processo di eliminazione renale (per esempio a causa di riassorbimento tubulare) non consente un rapporto proporzionale con la concentrazione della creatinina non possono essere riferite a quest'ultima. Questo si verifica per la maggior parte delle sostanze estranee. Per convertire un valore di laboratorio da unità molar a unità di massa (e viceversa) è di nuovo necessario conoscere il peso molecolare (PM) del parametro biologico:

$$g \text{ parametro/l} = mol \text{ parametro/l} \times PM \text{ parametro}$$

Nell'elenco dei valori limite, i valori BAT sono indicati sia in unità di massa sia in unità molar, per cui di regola non è necessaria alcuna conversione dei risultati di laboratorio.