



# esposizione multipla alle sostanze chimiche

## stato dell'arte della valutazione del rischio

***Pietro Paris - ISPRA***

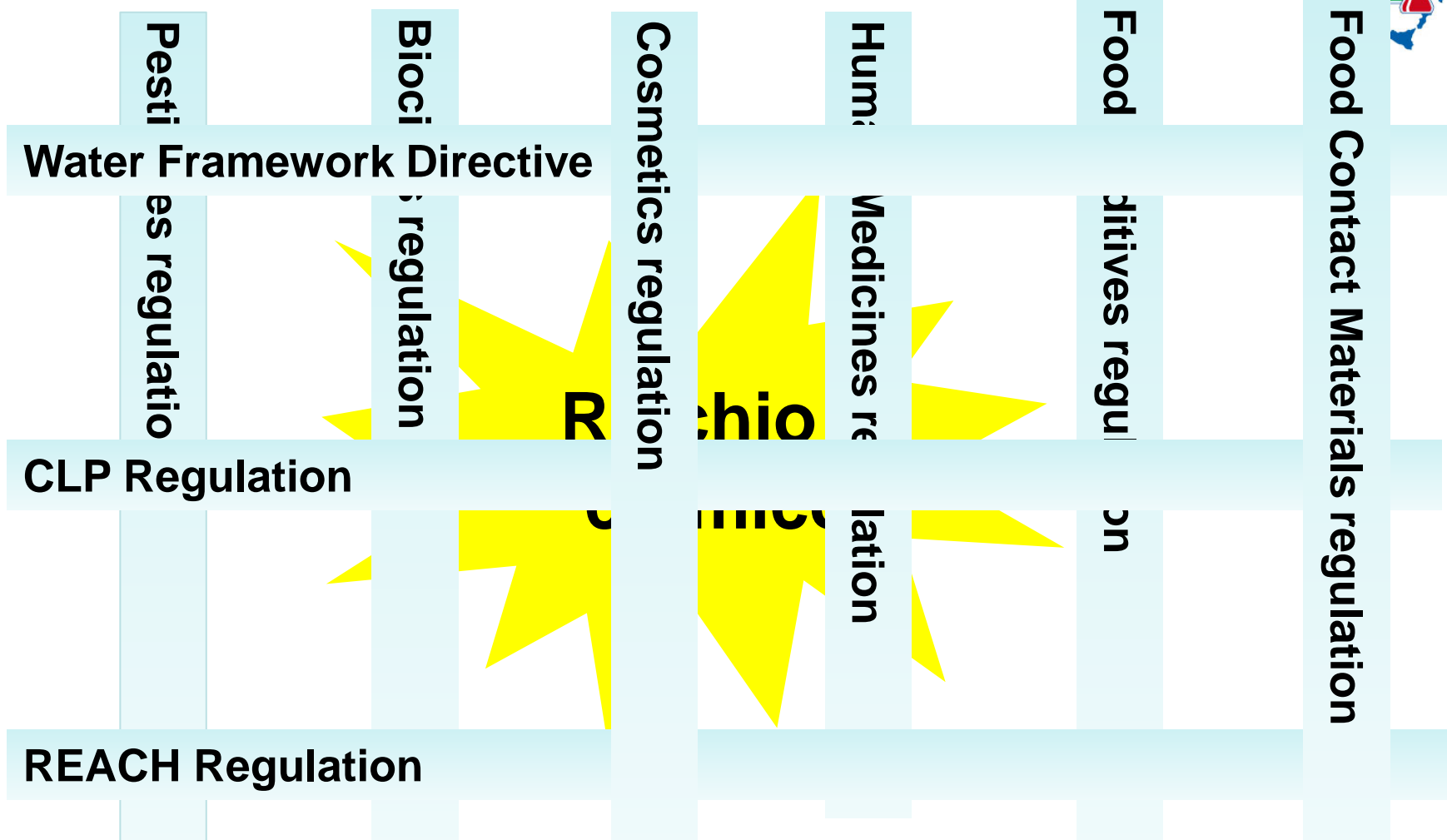
# le miscele chimiche



- oltre 100.000 sostanze chimiche presenti sul mercato EU
- tutte possono potenzialmente finire nell'ambiente
- l'uomo e gli altri organismi sono generalmente esposti a miscele di sostanze attraverso ambiente, cibo, prodotti di consumo

# gestione rischio chimico

## 21 Regolamenti /Direttive



# dov'è il problema?



- la normativa UE prevede generalmente la valutazione delle singole sostanze, non quella sistematica delle miscele
- le miscele sono valutate nei casi di prodotti chimici di composizione nota (miscele intenzionali) (es.: C&L)
- alcune miscele rilasciate nell'ambiente da fonte singola sono soggette a controlli (es.: limiti emissione direttiva IPPC)
- Reg. 1107/2009 (prod. fitosanitari). Sostanze autorizzate se “... *non hanno alcun effetto nocivo né sulla salute umana... o sulla salute animale, prendendo in considerazione gli effetti cumulativi e sinergici noti*”

# il problema !



- non è prevista una valutazione degli effetti miscela che tenga conto delle diverse vie di esposizione e dei diversi tipi di prodotti
- “s'ignora in quali luoghi, con che frequenza e in che misura l'uomo e l'ambiente siano esposti a determinate miscele chimiche e come l'esposizione possa mutare nel tempo”

**sono le miscele più preoccupanti perché  
meno suscettibili di valutazione**

# esempi: uomo



- esposizione dei bambini di due anni a miscele contenenti interferenti endocrini (Danish Ministry of the Environment, 2009)
  - attraverso catena alimentare, indoor, abiti e calzature, giocattoli, prodotti igiene, fasciatoi, tappetini da bagno
  - le quantità assorbite dai bambini costituiscono un rischio per il loro sviluppo sessuale
- presenza nel sangue di parlamentari EU di pesticidi e altre sostanze pericolose (WWF, 2003)
  - tutti contaminati da un cocktail di sostanze diverse
  - sostanze trovate: max 54; mediana: 41

## ... e ambiente



- USA: un terzo dei 139 corsi d'acqua controllati contiene 10 o più sostanze chimiche diverse (ormoni sintetici, farmaci, pesticidi, ritardanti di fiamma) (Kolpin et al., 2002)
- Svezia: monitoraggio ha rivelato la presenza di 57 pesticidi nei fiumi, spesso contemporanea (Adielsson et al., 2006)
- Italia: trovati 166 pesticidi nelle acque, spesso in miscela, fino a 23 sostanze in solo campione (ISPRA, 2013)

# cosa fanno le autorità EU ?



- Consiglio EU ha invitato la Commissione a valutare l'adeguatezza della normativa comunitaria rispetto ai rischi della poliesposizione a sostanze chimiche (Concl. Consiglio – dic. 2009)
- Comunicazione della Commissione – miscele chimiche [COM(2012) 252]
  - si basa sul parere comune dei comitati scientifici (SCHER, SCENIHR, SCCS) e sullo studio "State of the Art Report on Mixture Toxicity" finanziato dalla CE



# determinazione sperimentale della tossicità delle miscele



- è poco praticabile :
  - non si conosce la composizione delle miscele presenti nell'ambiente
  - i componenti della miscela hanno un diverso destino nei comparti ambientali, nei tessuti e negli organi che rende difficile determinare sperimentalmente gli effetti cronici

## le miscele si valutano in base alla tossicità dei singoli componenti (“Component based approach”)



- additività di dose/concentrazione : componenti con modalità d'azione simili hanno come effetto complessivo la somma della tossicità (normalizzata)
- azione indipendente: le modalità d'azione sono differenti e una sostanza non influenza la tossicità dell'altra
- interazione: effetto combinato di due o più sostanze qualora sia più forte (sinergia) o più debole (antagonismo) di quello additivo

## additività di dose/concentrazione

- anche se le singole sostanze sono presenti a livelli di non effetto, la miscela può avere un effetto



$$0+0+0 = 3 ?$$

può sovrastimare gli effetti

## azione indipendente

- sostanze diverse influiscono su uno stesso endpoint attraverso distinte catene di reazioni

$$1+1+1 < 3 ?$$

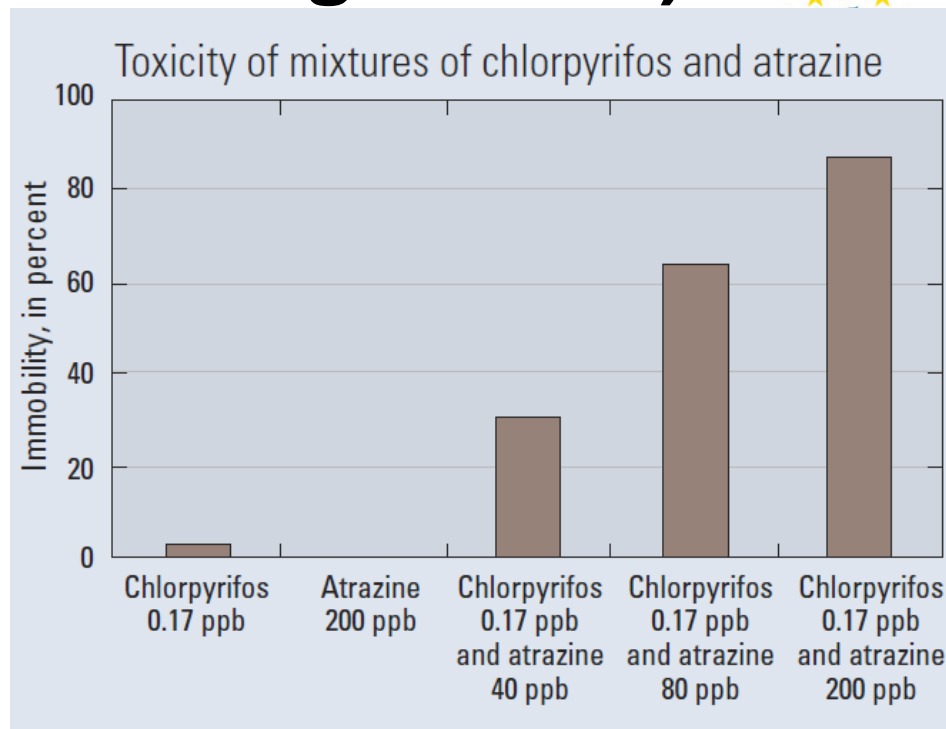
può sottostimare gli effetti

# e la sinergia (...o antagonismo)?



- interazioni tossicocinetiche possono aumentare o diminuire assorbimento, trasporto, metabolismo, escrezione
- la sinergia sembra poco frequente, ma esistono chiari casi

**1+1 >> 2 ?**



Fonte: The Quality of Our Nation's Waters - Pesticides in the Nation's Streams and Ground Water, 1992-2001. U.S. Geological Survey

- atrazina aumenta la tossicità del chlorpyrifos per gli invertebrati acquatici
- aumenta la produzione di enzimi ossidativi, determina un tasso di trasformazione maggiore in metaboliti più tossici (Belden and Lydy, 2000)

# conclusioni



- la valutazione di rischio delle singole sostanze non tiene conto degli effetti miscela
- la tossicità di una miscela è sempre più alta di quella del componente più tossico presente (Kortenkamp et al., 2009)
- ci sono metodologie per valutare le miscele, ma le lacune conoscitive (modalità azione, esposizione) limitano la possibilità di valutarle adeguatamente [Comun. CE-COM(2012)]
- quando si ignorano le modalità d'azione, è preferibile optare per **l'additività di dose/concentrazione** [Comun. CE-COM(2012) ]
- la **sinergia è poco frequente**, non è riconducibile a uno schema generale di valutazione e va trattata caso per caso

# cosa fare?



- le informazioni prodotte dal REACH, potranno contribuire a migliorare la conoscenza del comportamento delle miscele
- un approccio pragmatico per contenere il rischio miscele è di utilizzare solo una frazione della dose/concentrazione accettabile
  - **MAF = 10 per uomo**
  - **MAF = 100 per ambiente**

*Proposta del Nordic Council of Ministers 2012*

# bibliografia



- Conclusioni del Consiglio — Effetti combinati delle sostanze chimiche, 2988° sessione del Consiglio "Ambiente", Bruxelles, 22 dicembre 2009
- Comunicazione della Commissione al Consiglio. Effetti combinati delle sostanze chimiche. Miscele chimiche - COM(2012) 252 final
- *State of the Art Report on Mixture Toxicity*. Final Report. December 2009 (070307/2007/485103/ETU/D.1)
- Hazard and Risk Assessment of Chemical Mixtures under REACH - State of the Art, Gaps and Options for Improvement. Swedish Chemicals Agency, June 2010
- Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures – *Survey and Health Assessment of the exposure of 2 year olds to chemical substances in consumer products*, Ministero danese dell'ambiente, Agenzia per la tutela dell'ambiente, 2009
- Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER), Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENHIR) and Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Joint Opinion adopted on 14th December 2011
- The Quality of Our Nation's Waters - Pesticides in the Nation's Streams and Ground Water, 1992–2001. U.S. Geological Survey 2006
- Endocrine Disrupters - Combination effects. TemaNord 2011:537 - Nordic Council of Ministers, Copenhagen 2011
- Chemical cocktails – a serious matter of concern. ANP 2012:711 - Nordic Council of Ministers