

Roma, 14 Ottobre 2017
Giornata Romana di Medicina del Lavoro

Antiparassitari: evoluzione del mercato e compiti del medico del lavoro

Claudio Colosio



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Ospedale San Paolo
Polo Universitario

Sistema Socio Sanitario

Regione
Lombardia

ASST Santi Paolo e Carlo



WHO Collaborating
Centre
for Occupational Health

sommario

- **I pesticidi: alleati o nemici della salute?**
 - **La potenzialità lesiva**
 - **L'evidenza: la salute della popolazione agricola**
 - **Antiparassitari e cancro**
 - **L'evoluzione del mercato**
 - **Come è sviluppato un prodotto «nuovo»?**
 - **Dal pre-marketing al «post-marketing»**
 - **Come affrontare nuovi scenari?**
 - **Take home message**
-
-

I pesticidi: alleati o nemici della salute?

**SOSTANZE ATTIVE CONTRO LE VARIE SPECIE ANIMALI, I MICROORGANISMI E LE PIANTE CHE COSTITUISCONO FATTORI DI DANNO IN CAMPO AGRICOLO E CIVILE
(OMS, 1971)**

Caratteristiche peculiari quali contaminanti nell'ambiente

1. DELIBERATAMENTE IMMESSI NELL'AMBIENTE

2. ELEVATA TOSSICITÀ INTRINSECA

→ Organismi "indesiderabili"

3. LIMITATA SELETTIVITÀ DI SPECIE

→ Tossici per l'uomo e organismi non target

4. USO DIFFICILMENTE EVITABILE

→ Tutela della salute pubblica

→ Difesa della produzione alimentare

→ Difesa dell'ambiente dagli organismi migranti

Un po' di storia

- 1860s Poltiglia bordolese (rame e calce)
 - 1870s Sali di arsenico (materia prima seconda dalla metallurgia del rame elettrico)
 - DEET (Autan): colonizzazione tedesca
 - Zyklon A (HCN odorizzato) per fumigazione stive
 - 1940-60s: DDT; *boom* degli organo-clorurati
 - 1930-50: piretro e piretrine di sintesi
-
-

Impieghi

Agricoltura tradizionale:

Impiego limitato di sostanze facilmente reperite in natura

Salute pubblica:

Fumigazione con zolfo di stive, magazzini

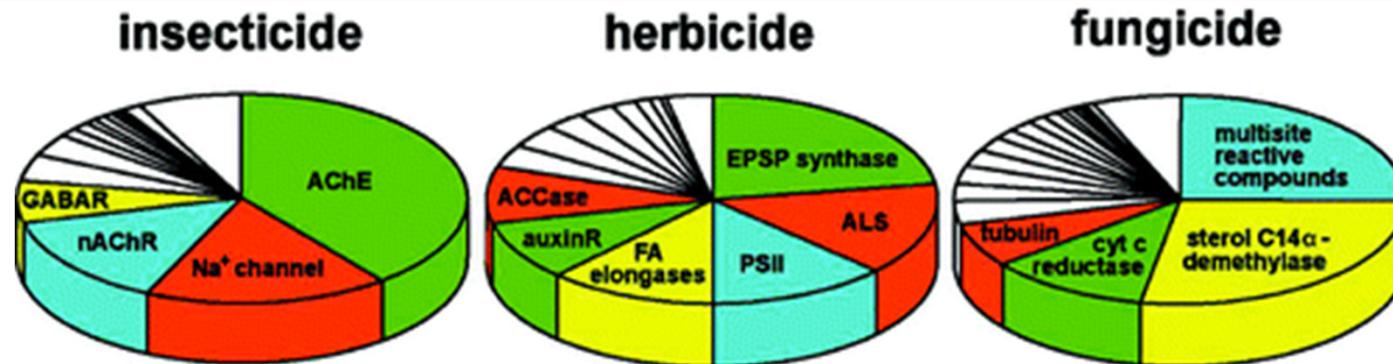
Sanificazione con calce di stalle e ambienti

Lotta integrata ante litteram:

Co-coltivazione di cipolla e aglio

Patata e tabacco

Effetti cronici e a lungo termine degli antiparassitari: possibili bersagli/effetti



- Neoplasie
- Sistema nervoso e effetti neurocomportamentali
- Sistema endocrino e tossicità riproduttiva
- Sistema immunitario
- Apparato respiratorio
- Cute

Pesticidi: classi eterogenee di composti chimici

- **Studi nelle specie animali da esperimento**
- Meccanismi eterogenei per la cancerogenesi
 - Genotossicità
 - Proliferazione cellulare
 - Stress ossidativo cellulare
 - Immuno-sorveglianza
- Meccanismi operanti nella specie umana
- Livelli di esposizione nel tempo nell'uomo compatibili con quelli considerati attivi *in vivo* negli animali da esperimento
- **Osservazione epidemiologica:**
 - Dei casi di malattia
 - Dell'effettiva esposizione – dei livelli di esposizione-tempo

Classificazioni USEPA, PMRA (CA) e IARC

Pesticide	Type	Cancer type(s) with exposure-response in the AHS cohort	Organization		
			U.S. EPA	PMRA	IARC
Alachlor (Lee et al. 2004b)	Herbicide	All LH	Likely (high doses)/not likely (low doses)	Not registered in Canada	Not evaluated
Aldicarb (Lee et al. 2007a)	Insecticide	Colon	Group E ^a	Not registered in Canada	Group 3 ^b
Carbaryl (Mahajan et al. 2007)	Insecticide	Melanoma	Likely	Under re-evaluation positive ^c	Group 3 ^b
Chlorpyrifos (Lee et al. 2004a , 2007b)	Insecticide	Lung, rectum	Group E ^a	Negative ^d	Not evaluated
Diazinon (Alavanja et al. 2004 ; Beane Freeman et al. 2005)	Insecticide	All cancers, all LH, leukemia, lung	Not likely	Negative ^d	Not evaluated
Dicamba (Alavanja et al. 2004 ; Samanic et al. 2006)	Herbicide	Colon, lung	Not likely	Negative ^d	Not evaluated
EPTC (Andreotti et al. 2009 ; van Bemmelen et al. 2008)	Herbicide	All cancers, colon, leukemia, pancreas	Not likely	Negative ^d	Not evaluated
Imazethapyr (Koutros et al. 2009)	Herbicide	Bladder, colon	Not likely	Under re-evaluation negative	Not evaluated
Metolachlor (Alavanja et al. 2004)	Herbicide	Lung	Group C ^e	Not registered in Canada	Not evaluated
Pendimethalin (Alavanja et al. 2004 ; Andreotti et al. 2009 ; Hou et al. 2006)	Herbicide	Lung, rectum, pancreas	Group C ^e	Positive ^c	Not evaluated
Permethrin (Rusiecki et al. 2006 , 2009)	Insecticide	Myeloma	Likely	Positive ^c	Group 3 ^b
Trifluralin (Kang et al. 2008)	Herbicide	Colon	Group C ^e	Positive ^c	Not evaluated

USEPA: US-Environmental Protection Agency
PMRA: Pest Management Regulation Agency – Canada
IARC: International Agency for the Research on Cancer

S.Weichental., C.Moase, P.Chan. A Review of Pesticide Exposure and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study Cohort. Environ Health Perspect. 2010 Aug; 118(8): 1117–1125. Reproduced with permission from EHP.

Antiparassitari classificati da IARC

Gruppo IARC	Composti
Gruppo 1 Certamente cancerogeno per l'uomo	Arsenico e molecole contenenti arsenico
Gruppo 2A Probabilmente cancerogeno per l'uomo	Captafol
	Dimethyl carbamyl chloride
	Ethylene bromide
	Applicazione spray di insetticidi
Gruppo 2B possibilmente cancerogeno per l'uomo	Aramite
	Chlordane/eptachlo
	Chlorofenoxy acid
	Chlorophenols
	Chlortalonil
	DDTe
	Dibromochloropropane
	Dichloropropene
	Dichlorvos
	Hexachlorobenzen
	Hexachlorocyclohexanes
	Mirex
	Orto-phenylphenate
	Toxaphene
Trifluralin	

Neoplasie e pesticidi : ultimi dati IARC (Marzo 2015)

- L'erbicida glyphosate e gli insetticidi malathion e diazinon sono stati classificati come probabilmente cancerogeni per l'uomo (Gruppo 2A).
- Gli insetticidi tetraclorvinfos e parathion sono stati classificati come probabilmente cancerogeni per l'uomo (Gruppo 2B).
- Per il glyphosate, è stata giudicata limitata l'evidenza di cancerogenicità per l'uomo (linfoma non-Hodgkin), con evidenza convincente di cancerogenicità per gli animali da esperimento

Insetticidi con meccanismo di azione neurotossico

- Organofosforici

- Carbammati

Inattivatori colinesterasi

- Piretroidi

- Alcuni organoclorurati

Agonista canali Na⁺

- Derivati morfolinici

Agonista nicotinic

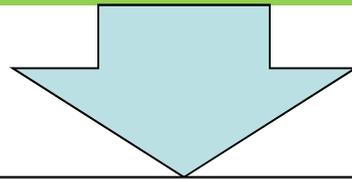
- Formamidinici

Inattivazione MAO

Agonista octopaminergico

Pesticidi e comportamento

- Comportamento UMANO: prodotto di diverse funzioni (sensitive, motorie, associative)
- Sostanze neurotossiche possono agire su funzioni sensitive o motorie o entrambi, alterare l'apprendimento e il comportamento



È difficile:

1. Prevedere la neurotossicità comportamentale nell'uomo delle sostanze chimiche da studi animali (anche sui primati)
2. Negli studi epidemiologici discriminare l'effetto di singole esposizioni chimiche dall'effetto generale dell'ambiente

Effetti endocrini

- Alcuni antiparassitari possono interferire, a diversi livelli, con il sistema endocrino (inibizione o stimolazione di funzioni)
- L'alterazione endocrina può causare neoplasie, neurotossicità, effetti riproduttivi o di sviluppo
- Effetti possibili: modifiche della qualità del liquido spermatico (DBCP), criptorchidismo, ipospadia, neoplasie di testicolo, seno, utero, ovaio, alterazioni della fertilità e del rapporto tra i sessi alla nascita (DDT), alterazioni tiroidee (EBDTC)
- *La forza complessiva dell'evidenza, le dosi necessarie a causare l'effetto e gli stessi meccanismi d'azione sono ancora incerti*

DBCP: dibromo-cloro-propano

DDT: dicloro-difenil-tricloroetano

EBDTC: etilenebis-ditio-carbammati

Pesticidi e Sistema immunitario

Un'alterazione del Sistema immunitario può causare:

- Immunosoppressione, con aumentata suscettibilità a infezioni e neoplasie
- Immunostimolazione (possibile evoluzione in allergia e autoimmunità)
- Qualche evidenza di effetti subclinici, di significato incerto, in studi epidemiologici esperimenti su animali da laboratorio
- Non attribuito ancora alcun significato prognostico alle alterazioni osservate

Oltre la potenzialità lesiva....

**Quali sono le evidenze
conclamate di effetti tossici da
antiparassitari?**

Evidence based medicine

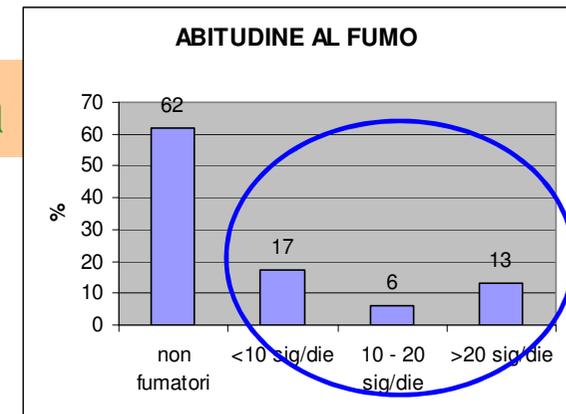


DATI EPIDEMIOLOGICI POPOLAZIONE AGRICOLA -

Tasso di mortalità complessivo basso rispetto alla popolazione generale

- Bassa mortalità cardiovascolare
- Bassa incidenza di tumori maligni di
 - esofago,
 - polmone,
 - vescica,
 - colon

Ridotta



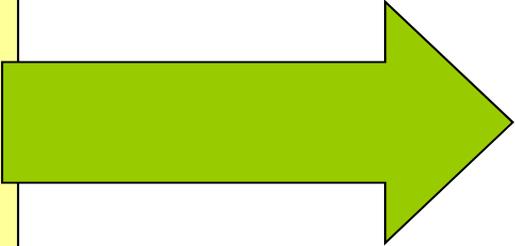
dieta

Attività fisica

DATI EPIDEMIOLOGICI POPOLAZIONE AGRICOLA -

- Alta incidenza di

- Malattia di Hodgkin,
- Linfoma non Hodgkin,
- Leucemia,
- Mieloma multiplo
- Carcinoma gastrico
- Adenocarcinoma prostata
- Melanoma
- Carcinoma spinocellulare
- Tessuto connettivo
- Cervello



No forte
associazione con
abitudine al fumo



In situazioni di
immunodeficienza

AGRICULTURAL HEALTH STUDY: ECESSO DI MORTALITA' PER ALCUNI TUMORI

Tumore	Possibile agente causale	Numero	Standardized incidence ratio SIR (IC 95%)
TUTTI		2587	0,88 (0,84-0,91)
Prostata	fumiganti	1046	1,26 (1,18-1,33)
Melanoma maligno	sole	67	1,64 (1,67-2,09)
Mieloma multiplo		43	1,34 (0,97-1,81)
Tiroide		29	1,29 (0,77-1,76)
Labbra	sole	25	1,43 (0,93-2,11)
Ovaio	triazinici	8	2,97 (1,28-5,85)
Vie biliari		8	2,26 (0,97-4,45)

(Alavanja et al, Scand J Work Environ Health 2005)

Dettagli dall'Agricultural Health Study

- ACETACHLOR:
- Aumentato rischio di neoplasia polmonare (RR 1.74; 95% CI: 1.07–2.84) in utilizzatori (acetachlor e miscele acetachlor/atrazina) (RR 2.33; 95% CI: 1.30–4.17),
- Neoplasie del colon-retto tra gli utilizzatori (RR 1.75; 95% CI: 1.08–2.83)
- Incremento borderline di melanoma (RR 1.61; 95% CI: 0.98–2.66) e neoplasia pancreatiche (RR 2.36; 95% CI: 0.98–5.65)
- Problema di fondo: associazioni suggestive, ma assenza di relazioni dose-risposta e piccolo numeri.
- Impossibile raggiungere conclusioni definitive (Lerro et al., 2015)

Dettagli dall'Agricultural Health Study (segue)

- Pesticidi di differenti classi chimiche e funzionali associati a rischio di Linfoma non Hodgkin
- Suggestiva per la prima volta associazione tra DDT, lindano, permethrin, diazinon e terbufos con diversi LNH) (*Alavanja et al., 2014*)
- Nessuna associazione tra uso di metolachlor e neoplasia (di qualsiasi tipo) (n = 5 701)
- Neoplasie epatiche: incrementi sporadici, non statisticamente significativi Alachlor?) (Silver et al, 2015)

Antiparassitari e cancro

Negli USA, l'Agricultural Health Study iniziò nel 1993 ... e continua ancora

Conclusione del simposio “*Agricultural exposures and cancer*”, Oxford, UK, November 2002

“.. to date the results of epidemiologic studies have been inconsistent.”

(Alexander et al., 2005)

ANTIPARASSITARI E CANCRO

- Assenza di una evidenza accettabile di incremento di rischio neoplastico (esclusi i “vecchi” cancerogeni noti quali ad esempio i derivati arsenicali)
- Mortalità per tutte le cause e per cancro inferiore all’atteso tra gli agricoltori (eccezioni: neoplasie di cute, labbra, prostata, linfomi Hodgkin e non Hodgkin, cervello, leucemie, mieloma multiplo)
- L’argomento non può essere definito “emergente”, ma....

Esposizioni in utero o in infanzia??

Vinson et al, 2011: Esposizione a pesticidi e rischio di neoplasie nell’infanzia: dati da meta-analisi (OEM 2011)

Mannetje et al, 2011: Essere cresciuto in una fattoria e rischio di neoplasie dell’apparato emolinfopoietico (OEM 2011)

Essere cresciuto in una azienda agricola e rischio di linfoma NH (HR, 1.51; 95% CI, 1.15–1.98) (Hofmann et al., 2015)

Pesticidi e sistema nervoso

Patologie associate all'esposizione a pesticidi:

- **Patologie del SNC (PD, *parkinsonismo*): paraquat; maneb; deltametrina**
- **Malattie del SNP: tutti i composti neurotossici**
- **Alterazioni neurocomportamentali: tutti i composti neurotossici**
- **Suicidi da alterazioni del comportamento: insetticidi neurotossici**

PD: malattia di Parkinson; SNC: sistema nervoso centrale
SNP: sistema nervoso periferico

Pesticidi e comportamento: qualche conclusione

- Non esiste evidenza convincente per esposizioni croniche e a basse dosi
- Sfumate evidenze per condizioni di esposizione assai elevate (“*sheep dipping*”)
- Forte evidenza per soggetti con pregressi episodi di intossicazione acuta (specificità?)
- Gli OP causano effetti biochimici e morfologici consistenti con l’ipotesi di tossicità neurocomportamentale
- Anche a livello sperimentale effetti osservati a dosi capaci di inibire AChE

OP: pesticidi organofosforici (esteri)
AChE: acetil-colinesterasi

LE MALATTIE PROFESSIONALI IN AGRICOLTURA OGGI: I «DATI UFFICIALI»

Tipo di malattia	2007	2008	2009	2010	2011	Δ % 10/11	Δ % 07/11
Malattie denunciate	1.650	1.832	3.926	6.389	7971	24,8	383,1
Malattie osteo-articolari e muscolo-tendinee	923	1.109	2.859	5.156	6585	27,7	613,4
Ipoacusia da rumore	277	265	359	565	615	8,8	122
Malattie respiratorie	154	156	215	240	254	5,8	64,9
Tumori	32	23	34	58	64	10,3	100
Malattie cutanee	25	33	43	43	32	25,6	28

E ora...

- Il mercato oggi: oltre 900 principi attivi in migliaia di diversi prodotti commerciali
- Alcuni PA introdotti in commercio da decenni
- Entro un breve volgere di tempo 300 principi attivi in Europa
- Molti nuovi
- Effetti tossici cronici e a lungo termine???
- MA.....

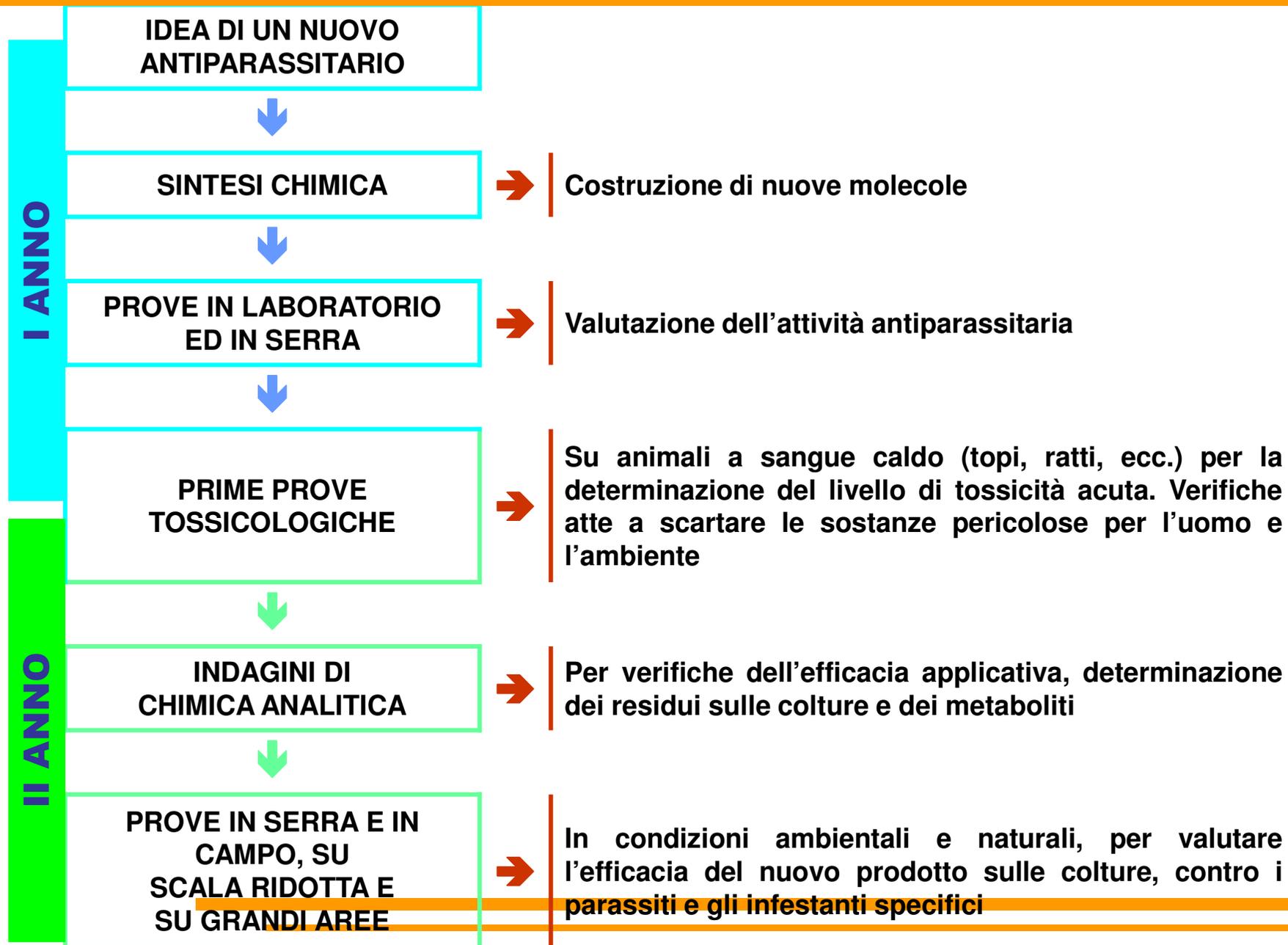
Che fare?.....

- Il sistema di autorizzazione fornisce dati assai utili:
 - Acceptable operator exposure level (AOEL)
 - Tasso di assorbimento cutaneo (quando non fornito, non rilevante per il rischio: default 100%)
 - Acute RfD
 - Toxicological Endpoints

La valutazione in fase di pre marketing

- Il PA è valutato con l'aiuto di modelli
- I modelli sono alimentati da DATI (ottenuti in studi sul campo condotti in condizioni controllate)
- L'esposizione è stimata in scenari di impiego definiti (colture alte/basse; mezzo di applicazione...)
- Almeno un USO SICURO è definito
- L'uso sicuro guida la definizione delle istruzioni per l'impiego indicate in etichetta

Ricerca & sviluppo di nuove molecole ...



... e l'autorizzazione all'uso

III ANNO

STUDIO DI PROCESSO

STUDIO DELLE FORMULAZIONI

Trasformazione delle nuove sostanze in prodotti applicabili con le normali tecniche agrarie (es.: polvere bagnabile, olio emulsionabile, granuli, ecc.)

STUDI TOSSICOLOGICI A MEDIO E LUNGO TERMINE

Su diverse specie di animali (fauna acquatica, pesci, insetti utili) con l'eliminazione delle sostanze che comportano rischi per l'uomo e l'ambiente. Queste prove sono del tutto simili, per durata e ampiezza, a quelle previste per i prodotti farmaceutici ad uso umano

PROVE IN CAMPO

Definizione dei livelli di dosi ottimali per combattere i diversi infestanti

IV ANNO

VERIFICA DELLA FATTIBILITÀ SU SCALA INDUSTRIALE

V-VI ANNO

ANALISI DEI POSSIBILI CONTAMINANTI DI PRODUZIONE E LORO ELIMINAZIONE

VII ANNO

PRODUZIONE INDUSTRIALE

AUTORIZZAZIONE ALLA VENDITA RILASCIATA DALLE AUTORITÀ

MESSA IN COMMERCIO

Lo scenario valutato come “sicuro”

- Le «buone pratiche agricole»
- Coerenza della pratica con le indicazioni di etichetta
- Adesione alle «Buone Pratiche Agricole» = rischio accettabile

L'esposizione ad AP in agricoltura...

- Campo aperto
- Instabilità delle condizioni ambientali
- Intermittenza delle applicazioni
- Miscele complesse a composizione variabile
- Cute: principale via di esposizione

...una specificità; gli applicatori professionali

- Outdoor (in genere)
- Quotidianamente
- Attrezzature specifiche, avanzate e costose (spesso)
- Agricoltura e salute pubblica

- Indoor
- Pochi e ben noti composti
- Condizioni stabili
- Prevalente assorbimento respiratorio
(complessivamente assimilabile all'industria chimica)

IL “CIRCOLO VIRTUOSO” DELLA SORVEGLIANZA SANITARIA



Un protocollo di base per l'esposizione ad AP

- Valutazione del rischio ottenuta da «profili» (diversi livelli di complessità di approccio)
- In linea di principio, visita annuale, funzionalità epatica e renale, PFR
- La Sorveglianza sanitaria condotta per affinare nel tempo i protocolli
- Monitoraggio Biologico: al momento non praticabile

“Take home messages”

- Evidenza effetti acuti chiara e indiscussa
 - Sottostima di casi lievi e di media entità?
 - Effetti cronici e a lungo termine: incertezze e dubbi, dati non univoci ma sufficienti a confermare la necessità di INTERVENTI PREVENTIVI
 - Gruppi vulnerabili
 - nuovi approcci per la valutazione e gestione del rischio attualmente in sviluppo
 - Vecchi prodotti «noti» sostituiti da nuovi prodotti
 - L'importanza della VdR in pre-marketing
 - Approccio «a gradini» del MC
-
-

GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE

