



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Parma

Distretto di Parma

Dipartimento di Sanità Pubblica
Servizio Igiene e Sanità Pubblica
Area Igiene del Territorio e
Ambiente Costruito

Il Direttore
Dr. Maurizio Impallomeni

OGGETTO: Progetto Sorveglianza Sanitaria PAIP (PSS-PAIP) -
Tavolo Tecnico Scientifico - Documento di acquisizione delle Osservazioni del Comitato Scientifico sul Rapporto:

PIANO OPERATIVO BIOMONITORAGGIO — Rapporto sui risultati della fase ante operam e della fase di esercizio provvisorio (anno 2013)

Osservazione a) - Parere Comitato Etico

Riguardo alla mancanza di un parere del Comitato Etico, si precisa che nel Piano Operativo del Biomonitoraggio si fa riferimento al "Regolamento per il trattamento dei dati sensibili e giudiziari di titolarità della Giunta Regionale e delle agenzie, istituti ed enti che fanno riferimento all'amministrazione regionale" (Reg. Regionale 24 aprile 2006, n.3, Bollettino Ufficiale, Regione Emilia Romagna) che tra i trattamenti dei dati sensibili per i quali non è necessario fornire ulteriore notifica al Garante comprende la "tutela di rischi infortunistici e sanitari connessi con gli ambienti di vita e di lavoro". Il progetto non è nato con finalità di ricerca sperimentale ma come monitoraggio dei dati di salute concordato con l'unità operativa salute negli istituti penitenziari dell'AUSL nell'ambito delle funzioni istituzionali del DSP dell'Azienda USL, anche con finalità educative e di promozione alla salute in collaborazione con la direzione degli Istituti Penitenziari. I dati sono raccolti e trattati in forma anonima, previo consenso informato, il campione raccolto non è di natura invasiva e i risultati vengono restituiti in forma aggregata. Qualora emergesse un obiettivo del progetto di natura sperimentale può essere rivalutato il coinvolgimento del Comitato Etico che, in molti casi, è chiamato a esprimersi anche a posteriori.

Osservazione b) – Documento di sintesi non divulgativa e obiettivi dell'indagine

Il focus principale è caratterizzato dal confronto pre-post eseguito sugli stessi soggetti presenti in entrambe le campagne più un'analisi dei dati sul totale dei soggetti presenti nelle singole campagne (l'equivoco è nato probabilmente da una poco chiara didascalia presente nel rapporto, che verrà migliorata).

Di conseguenza, pur consapevoli dell'assenza di un gruppo di controllo, il confronto longitudinale, obiettivo dello studio, tiene conto proprio del fatto che ci troviamo di fronte a un campione selezionato (come peraltro risulta dall'evidenza dei dati illustrati in questo rapporto) con difficoltà a reperire un gruppo comparabile di controllo. Ovviamente per poter trarre interpretazioni

sull'andamento dei valori ricercati, si dovranno aspettare le successive misurazioni e il loro completamento d'analisi.

Si provvederà ad inserire nel documento di sintesi non divulgativa la numerosità del campione e le caratteristiche principali nonché i motivi della scelta delle sostanze ricercate e la tabella con i periodi di accensione rispetto al campionamento. La popolazione fortemente selezionata non ha l'obiettivo, come dichiarato, di essere rappresentativa della popolazione generale di Parma.

Osservazione c) – Fase di esercizio provvisorio

Il presente rapporto ha lo scopo di descrivere i primi step del biomonitoraggio nella piena consapevolezza che per poter trarre interpretazioni sull'andamento dei valori ricercati, si dovranno aspettare le successive misurazioni e il loro completamento d'analisi. In realtà, la capacità di cogliere eventuali differenze riconducibili alle emissioni dell'impianto dipende dalla cinetica degli inquinanti, generalmente abbastanza breve e tale da consentire una valutazione dell'eventuale variazione del background.

Osservazione d) – Valori di riferimento

Verrà opportunamente chiarito nel rapporto che l'atteso, dopo esposizione, non è il superamento dei valori di riferimento ma la variazione pre-post dei parametri considerati. Riguardo alle osservazioni sull'utilizzo dei VR, il gruppo di lavoro ha tenuto conto di linee guida e analoghe esperienze di indagine quali quelle suggerite dal CS, anche se non esplicitamente menzionate nel rapporto. Il TTS sottolinea l'importanza del confronto con i valori di riferimento per caratterizzare al meglio la popolazione di partenza che si è effettivamente dimostrata molto diversa dalla popolazione generale (soprattutto per l'abitudine al fumo). Si chiarirà meglio la prevalenza dei valori anomali e come questi variano nel tempo, visto che la presenza di molti outlier può portare a un aumento della varianza e quindi ad un aumento del "rumore di fondo".

E' bene ribadire che il confronto con i valori di riferimento rappresenta una finalità della sorveglianza in atto, tesa ad individuare eventuali variazioni di concentrazioni urinarie di alcune sostanze tipiche di tre gruppi di popolazione e il loro andamento nel tempo, registrando contemporaneamente l'esposizione ai principali fattori individuali e ambientali associabili ad esse, tra cui la ricaduta delle emissioni del termovalorizzatore. Visti i bassi livelli di emissioni registrati in uscita dall'impianto, non ci si attende che tale esposizione sia in grado di per se di determinare un superamento dei valori di riferimento. Il protocollo prevede anche la restituzione del dato al singolo individuo che ne faccia richiesta ma l'esito analitico, avendo la natura di indicatore di esposizione e non di insorgenza di malattia, è giusto ribadirlo, non può dare informazioni nel singolo soggetto circa eventuali danni per la salute.

Per la valutazione di alcune sostanze nella tab. 2 del Rapporto sono stati considerati anche i Limiti Biologici di Esposizione (BEI- Biological Exposure Index- ACGIH, American Conference of Government Industrial Hygienist). Essi rappresentano i valori di concentrazione di un indicatore biologico corrispondenti al livello di esposizione ambientale all'agente chimico di riferimento in concentrazione equivalente ai TLV (Threshold Limit Values); essi riguardano quindi le esposizioni in ambiente di lavoro. In altre parole, i TLV indicano, per ogni sostanza chimica, le concentrazioni atmosferiche alle quali si ritiene che la quasi totalità di un gruppo di lavoratori possa rimanere esposta, ripetutamente, giorno dopo giorno, senza subire effetti dannosi alla salute. La valutazione del loro significato quindi non avviene a livello individuale ma di gruppi omogenei di lavoratori. Per i motivi suddetti il BEI, a differenza dei VR, rappresenta un indice di esposizione cui è possibile attribuire un significato di rischio sanitario. Il BEI è stato considerato in questo lavoro per vedere in quale posizione si collocano i valori rilevati nella nostra popolazione non professionalmente esposta rispetto ad un punto di riferimento che descrive l'esposizione a concentrazioni professionali, tipicamente molto più elevate .

Osservazione f) – Ipotesi di spiegazione delle differenze pre-post

Posto che le differenze (in riduzione) nelle concentrazioni prima-dopo sembrano rilevanti e non sembrano essere interamente spiegabili sulla base dei fattori di “confondimento”, si ricorda che esiste anche un problema di variabilità biologica intra-individuale. A questo proposito sarà valutato nel rapporto successivo, disponendo di una numerosità maggiore, attraverso un’analisi multivariata, l’insieme dei possibili confondenti (abitudini alimentari, esposizioni lavorative, attività fisica ecc.) già raccolti con la somministrazione dell’apposito questionario e descritti nel primo rapporto.

Si esclude invece la possibilità che queste differenze siano spiegabili con variazioni nella procedura analitica. Si precisa infatti che le tecniche analitiche utilizzate sono basate sulla spettrometria di massa adottando le procedure della GLP con controlli di qualità interni e, almeno per diversi elementi, anche esterni, in un laboratorio certificato.

Nelle relazioni fornite dal CERT al DSP sono presenti gli allegati che descrivono il Metodo GC-MS per analisi di inquinanti ambientali volatili, il metodo LC-MS/MS per analisi di metaboliti urinari e il metodo LC-MS/MS per analisi della cotinina più l’istruzione operativa per analisi multielementale dell’urina.

Per quanto riguarda il confronto con i risultati ottenuti dal progetto di Torino, l’impressione è che le metodiche analitiche utilizzate a Parma e Torino siano diverse e quindi i risultati non possono essere confrontati fra loro; la tecnica da noi utilizzata permette invece il confronto con i valori di riferimento. I dati di 1-OH-pirene dell’indagine citata sono effettivamente di un ordine di grandezza più bassi; la spiegazione metodologica risiede nel fatto che l’analisi in tandem liquido massa (LC-MS/MS) consente di analizzare il campione senza necessità di idrolizzarlo e di estrarre (procedure entrambe in grado di influenzare il recupero) e, inoltre, di confrontare il dato con lo standard non coniugato, non essendo disponibile in commercio uno standard solfato o coniugato. Il metodo usato è quello pubblicato per l’alfa-naftolo (Andreoli R, Manini P, Bergamaschi E, Mutti A, Franchini I, Niessen WM. Determination of naphthalene metabolites in human urine by liquid chromatography-mass spectrometry with electrospray ionization. J Chromatogr A. 1999; 847: 9-17). Si vedano anche i seguenti riferimenti: Huang HB, Chen GW, Wang CJ, Lin YY, Liou SH, Lai CH, Wang SL. Exposure to heavy metals and polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage in taiwanese traffic conductors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 Jan;22(1):102-8; Jongeneelen F, ten Berge W. Simulation of urinary excretion of 1-hydroxypyrene in various scenarios of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with a generic, cross-chemical predictive PBTK-model. Int Arch Occup Environ Health. 2012 Aug;85(6):689-702.

Il confronto più interessante è peraltro con i valori di riferimento tedeschi (Wilhelm M, Hardt J, Schulz C, Angerer J; Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency. New reference value and the background exposure for the PAH metabolites 1-hydroxypyrene and 1- and 2-naphthol in urine of the general population in Germany: basis for validation of human biomonitoring data in environmental medicine. Int J Hyg Environ Health. 2008; 211: 447-53) di cui si riportano alcuni passi:

Reference values

“Based on the data from the German Environmental Survey 1998 (GerES III) (95% confidence intervals for the 95th population percentiles of 0.42–0.57 µg/l urine or 0.27–0.35 µg/g creatinine for non-smokers) and from the pilot study for the German Environmental Survey on Children 2001/02 (GerES IV pilot study) (95% confidence intervals for the 95th population percentiles of 0.48–0.64 µg/l urine or 0.36–0.47 µg/g creatinine for non-smokers) the Human Biomonitoring Commission (2005b) derived the following reference value for 1-hydroxypyrene in urine: 0.5 µg/l (0.3 µg/g creatinine) for the non-smoking general population (aged 3–69 years). The data from the main study of GerES IV 2003/06 (95% confidence intervals for the 95th population percentiles of 0.40–0.48 µg/l urine or 0.36–0.42 µg/g creatinine) confirmed this reference value for 1-hydroxypyrene in urine for non-smoking children aged between 3 and 14 years. For smokers, levels of 1-hydroxypyrene in urine are approximately twice as high as those of non-smokers.

For assessment of the background exposure to naphthalene, 1- and 2-naphthol levels in urine from German studies and the literature were used. These are not representative of the German population; however, they provide at present the best available data basis for assessment of the background exposure. Therefore, the commission recommends the following upper margins of background exposures for adult non-smokers: 1-naphthol less than 30 µg/l, 2-naphthol less than 20 µg/l. For smokers, levels of 1- and 2-naphthol in urine are approximately five times higher compared with those of non-smokers.”

Osservazione g) – Selezione dei metaboliti degli IPA

Per quanto riguarda la scelta degli indicatori di esposizione ricercati, poiché a oggi non è noto un indicatore specifico di esposizione a fumi di inceneritore. Si è presa la decisione di determinare alcuni composti organici volatili, escreti nelle urine sia non modificati che sotto forma di metaboliti, che permettessero di caratterizzare l'esposizione sia agli inquinanti ambientali ubiquitari (es. alcuni composti organici volatili come benzene, toluene e xilene) che alle esposizioni associate ad abitudini voluttuarie (fumo di tabacco) o hobbies, oltre che a quella derivante dai fumi dell'inceneritore. In particolare per caratterizzare l'esposizione alla miscela complessa di idrocarburi policiclici aromatici (IPA), si è scelto di determinare le concentrazioni urinarie del naftolo (NOH), metabolita del naftalene, e dell'1-idrossipirene (1-OHP), metabolita del pirene, rispettivamente rappresentativi della frazione più basso- e alto-bollente degli IPA stessi. Un altro aspetto che ha motivato questa scelta è il basso numero di metaboliti principali (due per il naftalene e uno per il pirene) che ne semplificano la determinazione.

Inoltre, la quantificazione del naftolo piuttosto che quella di metaboliti di IPA a più alto peso molecolare e meno volatili, permette di caratterizzare meglio la frazione di IPA volatili riconducibile sia ad un'esposizione associabile a una sorgente posta a distanza come quella di un camino di un inceneritore, sia a quella associabile all'esposizione a fumo di sigaretta diretto (main stream inalato) che passivo (side stream).

Come per i composti organici volatili, anche per i metalli non esiste un tracciante specifico dell'esposizione a inceneritori, per cui è stato concordato con il CERT e con il laboratorio della AO Spedali Civili-Università degli Studi di Brescia (Prof Apostoli) di determinare quei metalli, come Cadmio, Tallio e Mercurio, per i quali esiste un limite specifico alle emissioni degli inceneritori, insieme ad altri metalli che, a dosi più o meno elevate, possono essere nocivi all'organismo umano, quali Al, Sb, Tl, U, Be, Mn, V. I dati del Mercurio, per motivi tecnico-organizzativi, saranno presentati nel successivo rapporto. Dati gli obiettivi dell'indagine e il budget disponibile si è ritenuto di non effettuare indagini a tappeto.

Per una maggior precisione e accuratezza della misura, sono stati definiti come non rilevabili quei campioni in cui la concentrazione urinaria del singolo analita risultava inferiore al limite di quantificazione del metodo analitico (LOQ, definiti come rapporto segnale/rumore >10) e non al limite di rivelabilità (LOD, S/N>3). Questo aspetto assume importanza ai fini dell'interpretazione dei risultati e soprattutto nell'eventuale confronto con i valori riportati in altri documenti o report riguardanti ricerche analoghe.

La scelta di selezionare un numero più limitato sia di metalli che di sostanze organiche riteniamo sia ragionevole sia dal punto di vista scientifico che dalla necessità di tenere conto delle risorse messe a disposizione.

Osservazione h) – Livelli di esposizione al fumo

Anche se la letteratura riporta delle suddivisioni di popolazioni in esposti e non esposti al fumo sulla base della concentrazione urinaria di cotinina, in questo caso sarebbe difficile effettuare una distinzione netta tra i due gruppi proprio per l'elevata persistenza e diffusione del fumo in tutti gli

ambienti penitenziari. In queste condizioni alcuni “fumatori moderati” potrebbero avere livelli di cotinina uguali o inferiori a soggetti altamente esposti al fumo passivo.

Osservazione i) – Metalli e PM10

Il set di metalli è stato concordato con il CERT e con il laboratorio della AO Spedali Civili-Università degli Studi di Brescia (Prof Apostoli); tenuto conto che non esiste un tracciante specifico dell'esposizione a inceneritori la gamma ricercata si ritiene adeguata a un'indagine biotossicologica di questo tipo comprendendo anche Cadmio, Tallio e Mercurio (metalli per i quali esiste un limite specifico alle emissioni degli inceneritori). I dati del Mercurio, per motivi tecnico-organizzativi, saranno presentati nel successivo rapporto. Dati gli obiettivi dell'indagine e il budget disponibile si è ritenuto di non effettuare indagini a tappeto.

È sicuramente interessante il confronto con indagini similari quali quella di Torino, per cui si propone una tabella di sintesi dei risultati.

Microgr/L	VR ISTISAN	VR Parma (CERT)	Risultato Torino Mediana - 95° p	Risultato PR Mediana - interq
Ni	0,06-1,74	0,1-2	0,89 – 3,05	1,45 – (1,04-1,96)
Pd	0,008-0,150 (3 studi)	Non noto	0,023 – 0,063	0 (n.d)
Tl	0,02-0,17	0,05-0,5	0,27 – (0,69)	0,39 (0,23-0,81)
As				Non ricercato
Cd	0,38-1,34	0,1-1,5	0,71 – 1,93	0,32 (0,23-0,46)
Co				Non ricercato
Cr	0,05-0,24	0,05-0,32	0,16 – 0,44	0,27 (nd-0,68)
Ir				Non ricercato
Ni	0,06-1,74	0,1-2	0,89 – 3,04	1,45 (1,04-1,96)

A questo proposito, partendo dall'osservazione di una frazione di campioni sotto soglia molto maggiore a Parma rispetto a Torino, si focalizza che a Parma si è utilizzato il LoQ (la più bassa concentrazione di analita che può essere quantificata con accuratezza e precisione) invece del LoD (soglia di rilevazione non necessariamente quantificabile).

Per i metalli ricercati e rilevati nelle urine non esistono sostanziali differenze dei valori mediani fra le due indagini se teniamo conto della particolarità della popolazione indagata a Parma.

Riguardo alle interessanti considerazioni sulle differenze rilevate, sia a Parma che a Torino, nella concentrazione di PM10 nel 2013 e 2014 si sottolinea ancora che abbiamo focalizzato l'indagine sulle esposizioni a breve periodo con questionario e analisi della qualità dell'aria nel sito degli istituti penitenziari limitati ai giorni precedenti il prelievo di urine (con valori di qualità dell'aria peggiori nella seconda campagna rispetto alla prima, in linea con i valori registrati in tutte le

stazioni di monitoraggio urbano e extraurbano). Inoltre si evidenzia che la diminuzione delle concentrazioni urinarie constatata nel nostro lavoro riguarda principalmente sostanze organiche e metaboliti mentre per i metalli, ove presente, è significativa solo in alcune rilevazioni e le variazioni presenti non sono omogenee tra i tre gruppi di soggetti indagati; tali variazioni sono peraltro all'interno dei valori di riferimento e possono essere considerate oscillazioni individuali attese. Riguardo agli outlier si rimanda all'osservazione d).

È opportuno aspettare gli esiti dei successivi prelievi per poter avere un confronto e una risposta rilevante.

Riportando nella tabella successiva i valori mensili di PM10 nei semestri precedenti ognuna delle due campagne possiamo rilevare che effettivamente le concentrazioni di PM10 delle varie stazioni sono inferiori nella seconda campagna (periodo primavera/estate) rispetto alla prima (periodo autunno/inverno). Tuttavia, come si è detto, i dati urinari non evidenziano per i metalli una sistematica riduzione del secondo periodo rispetto al primo; le uniche riduzioni statisticamente significative riguardano solo il gruppo dei detenuti per Stagno e Tallio.

Concentrazione media PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	ISTITUTI PENITENZIARI	CITTADELLA	MONTEBELLO	COLORNO SARAGAT	LANGHIRANO BADIA
Ottobre 2012		34	44	30	21
Novembre 2012		43	53	36	24
Dicembre 2012		40	55	37	21
Gennaio 2013		41	52	38	21
Febbraio 2013		42	46	39	25
Marzo 2013		30	33	26	17
Valore medio semestrale		38.3	47.2	34.3	21.5
Prima campagna (dal 20.03.13 al 08.04.13)	25	24	27	21	13
Maggio 2013		17	24	12	10
Giugno 2013		23	22	16	11
Luglio 2013		27	28	24	15
Agosto 2013		22	25	18	12
Settembre 2013		24	26	22	12
Ottobre 2013		37	49	36	24
Valore medio semestrale		25	29	21.3	14
Seconda campagna (dal 11.10.13 al 31.10.13)	43	41	55	40	26

Tabella 1. Media delle concentrazioni di PM10 relativa ai due periodi di campionamento nella stazione mobile degli I.P. e nelle stazioni fisse nonché media relativa ai sei mesi precedenti i due periodi di campionamento nelle stazioni fisse della città