

PROGETTO DI SORVEGLIANZA DEGLI EFFETTI SANITARI DIRETTI E INDIRETTI DELL'IMPIANTO DI TRATTAMENTO RIFIUTI (PAIP) DI PARMA –

PIANO OPERATIVO PER LA SORVEGLIANZA SUI SOGGETTI
ASMATICI

RAPPORTO SUI RISULTATI DELLE VISITE T0-T7 ANTE OPERAM E SECONDO POST OPERAM

AUTORI:

Responsabile scientifico

Dr. Maurizio Impallomeni

Collaboratori del Dipartimento di Sanità Pubblica

Dr.ssa Gaia Fallani

Dr.ssa Rosanna Giordano

Dr.ssa Elisa Mariani

Dr. Maurizio Impallomeni

Dr.ssa Marella Zatelli

Collaboratori del Tavolo Tecnico-Scientifico

Servizio Sanità Pubblica Regione Emilia-Romagna

CTR Ambiente-Salute Modena

Università degli Studi di Parma

Azienda Ospedaliero-universitaria di Parma

ARPAE Sezione di Parma

Servizio Interdip.le di Epidemiologia e Comunicazione AUSL di Reggio

OTTOBRE 2019

COMPENDIO

INTRODUZIONE

Una delle linee di indagine del Progetto di Sorveglianza sull'Inceneritore di Parma ha previsto l'arruolamento di una coorte di pazienti amatici residenti a Parma e provincia. Il presente Rapporto è dedicato ad illustrare la linea di sorveglianza su indicatori di salute potenzialmente influenzati dalle emissioni dell'inceneritore, riguardanti i soggetti asmatici e descrive caratteristiche e risultati delle visite del tempo T0, effettuate prima dell'accensione dell'inceneritore tra l'inizio del 2012 e l'aprile 2013 (ante-operam), fino al tempo T7, (post-operam, dall'agosto 2013 all'agosto 2017). Il piano operativo per la sorveglianza sui soggetti asmatici è disponibile sul sito dell'AUSL (www.ausl.pr.it nella sezione "Azienda"- "Progetti aziendali").

OBIETTIVI

L'obiettivo della Linea "Asmatici" è quello di valutare i cambiamenti nel tempo della funzionalità respiratoria (spirometria, oscillometria, concentrazione di ossido nitrico esalato) in due gruppi di soggetti, uno esposto e uno non esposto alle emissioni dell'inceneritore, a partire dal tempo 0, ossia prima dell'accensione del termovalorizzatore, evidenziando eventuali differenze ragionevolmente associabili alle emissioni dello stesso, entro i limiti consentiti dalla numerosità campionaria disponibile.

MATERIALI E METODI

Partendo da un modello di ricaduta delle emissioni dell'inceneritore di Parma si è identificato un gruppo di 92 soggetti asmatici distinti in esposti/non esposti in base alla soglia di 1 ng/m^3 di PM10, accoppiati sulla base di variabili personali, cliniche ed ambientali/territoriali. Gli asmatici sono estratti dal data-base dei pazienti dell'Ambulatorio dell'Asma della Clinica Pneumologica dell'Università di Parma presso la quale si svolgono le indagini cliniche previste dal protocollo e consistenti in visita medica, esecuzione di test funzionali, somministrazione di questionario sui fattori di esposizione diversi dall'emissione dell'inceneritore e raccolta di campione di urine a scopo di biomonitoraggio.

L'analisi dei dati raccolti consiste in un primo passaggio costituito da un approccio di tipo descrittivo che illustra l'andamento nel tempo dei valori degli indici clinico-funzionali, in esposti e non esposti. A questa fase descrittiva segue un'analisi dei dati cosiddetta *difference in differences* (DID) usata in contesti di tipo osservazionale quando non è possibile scegliere in modo casuale l'attribuzione di ogni soggetto ai gruppi in studio, come nel caso della nostra indagine. L'analisi effettuata confronta le variazioni fra T0 e tempi successivi in esposti e non esposti, del flusso di espirazione forzata a 1" (FEV1), l'indice di Tiffenau (FEV1/FVC) e l'oscillometria (R5-R20). Tramite modelli multivariati per misure ripetute si è testata l'interazione fra esposizione e tempo con due ipotesi: effetto cumulativo con relazione lineare fra tempo trascorso dall'accensione e *outcome* clinico-funzionale, e ipotesi qualitativa spento/acceso sempre rispetto all'*outcome* clinico-funzionale. Le stime sono aggiustate per patologie concomitanti di rilievo, pollini, picco influenzale e uso di farmaci specifici al momento di ogni visita, quali variabili importanti emerse nelle fasi precedenti dell'indagine.

RISULTATI

A T0 gli asmatici esposti avevano valori di FEV1 migliori (98% vs. 91%, $p=0.03$; Fig.1), di FEV1/FVC (78% vs. 72%, $p=0.0003$; Fig.2) e simili per oscillometria (0.073 vs. 0.101 KPa/(l/s), $p=0.44$; Fig.3). Nei modelli con esposizione qualitativa, gli esposti mostrano un declino significativo rispetto ai non esposti per FEV1 (coeff -2.1; 95%CI: -4.0, -0.2) e FEV1/FVC (coeff -1.0; 95%CI: -1.8, -0.2) e un miglioramento per l'R5-R20 (coeff -0.016 95%CI -0.031 -0.001); i modelli con effetto cumulativo mostrano un'interazione negativa fra esposizione e tempo trascorso dall'accensione per FEV1 ($p=0.097$), nessun effetto per FEV1/FVC ($p=0.94$) e una leggera interazione positiva per l'R5-R20 ($p=0.180$). Rispetto alla coerenza dei risultati sono da considerare due aspetti:

- Il primo riguarda il fatto che, mentre i tre indici spirometrici presentano valori in lieve peggioramento nel tempo più evidente negli esposti, per l'indice infiammatorio FeNO l'andamento è opposto tra i due gruppi
- Il secondo riguarda la differenza a sfavore degli esposti registrata per l'indice FEF25-75 che manifesta un'incoerenza interna dell'esito rispetto all'altro indicatore di impatto sulle piccole vie (R5-R20) che invece non mostra nessuna differenza tra i due gruppi di asmatici.

CONCLUSIONI

Il declino del FEV1 nel tempo è maggiore negli esposti, sia considerando il modello di esposizione acceso/spento che quello con accumulo nel tempo. Al contrario i dati di R5-R20 mostrano un lieve ma significativo miglioramento negli esposti. Gli esiti degli altri test funzionali non mostrano differenze nel tempo tra i due gruppi in osservazione. Le differenze riscontrate non hanno tuttavia rilevanza clinica, ovvero né il peggioramento del FEV1 né il miglioramento dell'R5-R20 osservati nei valori medi degli esposti sono di entità tale da cambiare la sintomatologia dei pazienti.

La disomogeneità dei risultati tra i diversi test rende poco plausibile che le differenze fra pre e post e fra esposti e non esposti siano dovute all'esposizione all'inceneritore.

Il monitoraggio proseguirà con la valutazione degli esiti delle successive visite fino al T10 anche con un approfondimento dei dati secondo le modalità di uno studio di coorte oggetto di specifico piano operativo.

Sommario

COMPENDIO	1
Premessa	4
Popolazione in studio e arruolamento dei soggetti (azione 2.1.2.3. del piano operativo).....	5
Popolazione in studio	5
Arruolamento esposti.....	7
Arruolamento non esposti.....	8
Criteri appaiamento.....	8
Raccolta di informazioni riguardanti i singoli casi clinici, con visita medica e per mezzo di questionari: prima visita e successive (tempi T ₀ -T ₁ -T ₂) (azioni 2.1.2.4, 2.1.2.5 e 2.1.2.6 del piano operativo).....	8
Piano e caratteristiche delle visite.....	8
Svolgimento della visita e significato dei test.....	9
Stato avanzamento visite	10
Trattamento dei dati (azione 2.1.2.7. del piano operativo).....	10
Variabili e trattamento dati.....	10
Risultati delle Visite T ₀ -T ₇ Ante Operam e Secondo Post Operam (azione 2.1.2.7. del piano operativo)	12
Obiettivi e metodi dell'analisi.....	12
1. Analisi descrittiva.....	13
1.a Andamento degli esiti funzionali nei tre tempi	13
2. Monitoraggio dei parametri clinico funzionali finalizzato all'analisi di associazione.....	14
2.a Analisi di associazione con l'esposizione	14
CONCLUSIONI	17

Premessa

Questo Rapporto costituisce la terza rendicontazione tecnico-scientifica dei risultati delle azioni previste nel “PIANO OPERATIVO PER LA SORVEGLIANZA SUI SOGGETTI ASMATICI”, quarto documento incluso nel “PROGETTO DI SORVEGLIANZA DEGLI EFFETTI SANITARI DIRETTI E INDIRETTI DELL’IMPIANTO DI TRATTAMENTO RIFIUTI (PAIP) DI PARMA – Progetto Sorveglianza Sanitaria PAIP (PSS-PAIP)”. Si rimanda al documento per una lettura completa del dettaglio delle azioni.

Di seguito si riportala sintesi delle azioni previste nel Piano Operativo.

AZIONI	SOGGETTI REFERENTI
2.1.2.1. Identificazione del dominio territoriale interessato alla sorveglianza delle ricadute dell’impianto PAIP	ARPAE/CTR Amb. Sal. Modena-DSP (AUSL PR)
2.1.2.2. Individuazione, all’interno del dominio, dei civici residenziali ed identificazione della coorte in osservazione	ARPAE/CTR AmbSal Modena – DSP - Comune di Parma
2.1.2.3. Individuazione, all’interno del dominio, di un adeguato numero di pazienti asmatici (non inferiore a 30 persone) in area di massima ricaduta delle emissioni ed individuazione di un gruppo di pazienti di pari numerosità e residenti in area di controllo	Dipartimento Assistenziale Integrato Emergenza Urgenza e Area Medica Generale e Specialistica Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Parma in collaborazione con DSP
2.1.2.4. Raccolta di informazioni riguardanti i singoli casi clinici selezionati, sia per mezzo di questionari che tramite visita medica da effettuarsi prima dell’attivazione del PAIP, secondo i piani di controllo routinari di questi pazienti	Dipartimento Assistenziale Integrato Emergenza Urgenza e Area Medica Generale e Specialistica Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Parma in collaborazione con DSP
2.1.2.5. Seconda visita medica e somministrazione dei questionari dopo l’accensione dell’impianto (fase di follow-up), secondo i piani di controllo routinari di questi pazienti	Dipartimento Assistenziale Integrato Emergenza Urgenza e Area Medica Generale e Specialistica Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Parma in collaborazione con DSP
2.1.2.6. Eventuali visite mediche successive alla seconda, secondo i piani di controllo routinari di questi pazienti	Dipartimento Assistenziale Integrato Emergenza Urgenza e Area Medica Generale e Specialistica Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Parma in collaborazione con DSP
2.1.2.7. Data management e presentazione dei risultati	DSP in collaborazione con l’Istituto di Igiene del Dipartimento di Scienze Biomediche, Biologiche e Traslazionali, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma e ARPAE/CTR Amb. Sal. Modena

La sequenza delle azioni è stata ripresa anche nel primo Rapporto sui risultati della fase ante-operam (marzo 2016) a cui si rimanda per i dettagli; tuttavia per consentire la migliore lettura di questo terzo Rapporto, riguardo alle azioni da 2.1.2.3 a 2.1.2.7, vengono riproposte le informazioni essenziali dei capitoli:

-caratteristiche della popolazione in studio e arruolamento (azione 2.1.2.3 del Piano operativo),

- piano delle visite e stato di avanzamento delle visite (azioni 2.1.2.4 -2.1.2.5 - 2.1.2.6); in questo capitolo viene illustrato anche il piano di sviluppo dello studio sugli asmatici in corso di definitiva messa a punto nel Gruppo Tecnico di collaboratori del Progetto

- trattamento dei dati (parte dell'azione 2.1.2.7)

Lo spazio più ampio di questo Rapporto viene dato alla descrizione dei risultati (parte dell'azione 2.1.2.7).

Si rammenta che la sequenza delle azioni impostate inizialmente nel Piano Operativo ha subito alcuni adattamenti in corso d'opera, anche in relazione alle attività svolte fino ad oggi dal gruppo di coordinamento del Progetto e dai collaboratori esterni al Dipartimento, con lo scopo di ottimizzare il lavoro e raccogliere suggerimenti avanzati dal Tavolo Tecnico-scientifico e dal Comitato Scientifico esterno.

Popolazione in studio e arruolamento dei soggetti (azione 2.1.2.3. del piano operativo)

Popolazione in studio

L'asma è una malattia che presenta una prevalenza nella popolazione italiana con trend crescente che va dal 3% del 2003 al 6,3% del 2011, con stime maggiori nelle donne (dal 3,3% nel 2003 al 6,8% nel 2011). L'analisi per fasce d'età mostra una relazione inversa all'invecchiamento per entrambi i sessi; l'asma nell'80% dei casi è provocata da allergia (fonte: The European House – Ambrosetti- SIMG, 7° Report HealthSearch, nov. 2012). La percentuale di soggetti asmatici senza trattamento farmacologico è aumentata nel tempo così come le forme gravi (fonte: Federfarma, 2013).

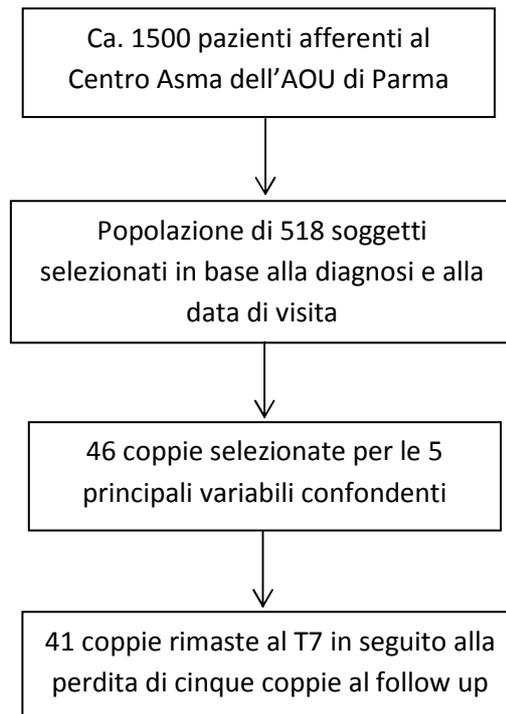
Il Centro Asma della Clinica Pneumologica dell'AOU di Parma è un centro di riferimento per la diagnosi e la terapia di tale patologia e raccoglie circa 1500 soggetti provenienti anche dalle zone limitrofe a Parma. Il Centro dispone di una base dati relativa alle visite di routine effettuate su pazienti con patologia respiratoria tra i quali vengono distinti i soggetti con diagnosi certa di asma sulla base di una valutazione clinico-funzionale mirata.

A partire da questo data-base sono stati identificati n. 518 soggetti con diagnosi certa di asma e con visite effettuate a partire dal 1° gennaio 2012 fino al 28 aprile 2013 (periodo scelto per inquadrare i soggetti prima dell'avvio dell'impianto di incenerimento).

Come atteso, la maggior parte dei 518 soggetti è di sesso femminile (62,3%), di età adulta (età media 46 anni) e leggermente sovrappeso (BMI medio 25,6). Il 72,8 % dei pazienti è atopico, solo il 12,3% è fumatore

mentre circa un quarto risulta essere ex-fumatore. L'esposizione è stata attribuita su base modellistica, per cui è stato possibile selezionare come esposti i soggetti per i quali, nel luogo di residenza/lavoro, è attribuibile un valore di immissione proveniente dall'inceneritore superiore a 1 ng/m^3 . Questo *cut-off* è stato scelto come valore che distingue all'incirca il primo quintile di esposizione corrispondente a circa 100 soggetti del data base complessivo del Centro Asma. Considerato un piccolo numero di rifiuti a partecipare e una più ampia proporzione di soggetti per i quali non è stato possibile individuare un asmatico "non esposto" da appaiare, il pool di soggetti esposti è costituito da 46 soggetti, ai quali è stato successivamente associato un "non esposto" secondo la procedura non randomizzata descritta successivamente nel paragrafo "Criteri di appaiamento".

Percorso di selezione dei pazienti:



Nel corso del tempo il gruppo indagato si è modificato pochissimo. Delle 5 coppie perse al follow-up quattro sono costituite da atopici e una no, inoltre 2 coppie da fumatori e 3 no; la variazione riguardante i non atopici e gli allergici a farmaci è ininfluente ai fini dell'analisi in quanto, nella stessa si è fatta una semplificazione distinguendo atopici da non atopici (gruppo comprendente gli allergici a farmaci). Analogamente per il fumo si è ridotta a fumatori (anche sporadici) e non fumatori.

La tabella successiva mostra il confronto dei valori delle variabili di appaiamento tra campione al T0 e popolazione di origine (per la quale era disponibile il valore di FEV1).

	Centro Asma (N°422)	Campione di pz accoppiati (N°92)	Esposti (N°46)	Non esposti (N°46)
Sesso (F%)	61	60	60	60
Età (anni)	43 (ds 16)	46 (ds 15)	46 (ds 15)	47 (ds 15)
BMI(Kg/m³)	25 (ds 5)	25 (ds 4)	25 (ds 4)	25 (ds 4)
Atopia (%)	75	79	79	80
Fumo (%)	14	9	9	9
FEV1%	94 (ds 17)	95 (ds 15)	98 (ds 13)	91 (ds 17)

Tab.1: Confronto del campione di pazienti arruolati (anche distinto in esposti e non esposti) con un campione di pazienti del centro asma, per quanto riguarda le cinque variabili di accoppiamento e il FEV1, uno dei principali esiti spirometrici considerati.

La coorte dei 92 soggetti appaiati nelle 46 coppie presenta caratteristiche pressoché sovrapponibili alla coorte dei 422 soggetti estratti dalla popolazione del centro asma in base alla disponibilità delle sei variabili considerate.

Si evidenzia solo come il valore del FEV1 sia più elevato nel gruppo di pazienti esposti rispetto ai non esposti e alla popolazione asmatica di riferimento (differenza già evidenziata nell'analisi della fase ante-operam: Tab.5 primo rapporto asmatici).

Oltre al campione di 46 coppie di asmatici esposti e non esposti appaiati, sono state raccolte informazioni cliniche su 16 coppie di asmatici esposti e non-esposti classificati sulla base della residenza in un raggio di 4 Km dal camino. Gli arruolati soltanto in base alla distanza lineare dal camino sono stati mantenuti all'interno del progetto e saranno reinseriti nel modello multivariato, che consenta di tenere sotto controllo più criteri di arruolamento e più confondenti contemporaneamente, previsto nello sviluppo del Piano Operativo asmatici.

Arruolamento esposti

L'interesse si è focalizzato su soggetti giovani-adulti di sesso sia maschile che femminile, presenti nella provincia di Parma per domiciliazione e/o lavoro, nell'arco temporale del campionamento ante-operam (quindi con diagnosi di asma precedente alla messa in esercizio del PAIP). Come già menzionato sono state arruolate 46 coppie di asmatici sulla base del modello di dispersione delle emissioni.

Si è voluto considerare anche il fatto che, prima dell'accensione definitiva dell'impianto (30 Agosto 2013) sono state fatte una serie di "accensioni-prova" della durata di qualche giorno. Abbiamo quindi deciso di non considerare adeguate le visite definite ante operam (T₀) che fossero avvenute in questi giorni e nei quindici giorni successivi alle "accensioni-prova". Di conseguenza sono stati scartati dai giorni di visita utilizzabili come T₀ i seguenti periodi:

- dal 30 Aprile al 7 Maggio 2013
- dal 30 Giugno al 29 Luglio 2013
- dal 30 Agosto in poi

Arruolamento non esposti

Criteri appaiamento

Per ciascun paziente esposto viene selezionato un paziente non-esposto scelto dal gruppo di circa 500 pazienti (data base Clinica Pneumologica). Per ciascun esposto è possibile avere più pazienti di controllo sulla base di sesso ed età, fino ad avere una lista fra i quali scegliere quello più opportuno per caratteristiche personali e cliniche e secondariamente per esposizione ambientale diversa dall'inceneritore. Di seguito i criteri di appaiamento utilizzati, in ordine di importanza:

1. Variabili cliniche e stili di vita:
 - sesso
 - età (± 5 anni)
 - fumo (fumatore&fumatore, mai fumato&mai fumato, mai fumato&ex-fumatore da almeno 10 anni).
 - atopia (atopico&atopico, non atopico&non atopico, non atopico&atopico solo per farmaci o metalli)
 - Indice di massa corporea – *BMI, Body Mass Index* (distinto delle seguenti classi: $BMI \leq 20$, $20 < BMI \leq 30$, $BMI > 30$).

Da notare che il BMI nella patologia asmatica assume un peso rilevante nei soggetti obesi ($BMI > 30$); abbiamo quindi calcolato la differenza dei BMI per ogni singola coppia messa a confronto e abbiamo osservato che la differenza era sempre inferiore ai 5 punti, quindi con una massa grassa molto simile indipendentemente dalla classe di BMI di appartenenza, con poche eccezioni.

2. Esposizione ad altre fonti di inquinamento ambientale
 - Una volta selezionati i potenziali controlli appaiabili sulla base del criterio di esposizione all'inceneritore e successivamente delle caratteristiche cliniche e stili di vita, si è aggiunto un ulteriore criterio di appaiamento basato sulle altre esposizioni ambientali. Quindi per ogni soggetto esposto è stata stilata la lista dei possibili controlli, ordinati in una scala gerarchica riguardante i cinque criteri di appaiamento, e la scelta finale è caduta sul soggetto della lista che presentava il migliore appaiamento per le altre esposizioni ambientali (per i dettagli si rimanda al capitolo "popolazione in studio e arruolamento dei soggetti" del rapporto ante operam).

Raccolta di informazioni riguardanti i singoli casi clinici, con visita medica e per mezzo di questionari: prima visita e successive (tempi T_0 - T_7) (azioni 2.1.2.4, 2.1.2.5 e 2.1.2.6 del piano operativo)

Piano e caratteristiche delle visite

La sorveglianza si sviluppa, per ogni soggetto asmatico in una sequenza di visite che vanno dal tempo zero (T_0), prima dell'avvio dell'inceneritore a una serie di visite successive (T_1 , T_2 , etc.) ogni 6 mesi (+/-1 mese). Gli asmatici, come avviene di regola, vengono visitati anche in seguito ad aggravamenti della sintomatologia, sia su presentazione degli stessi che su decisione del medico della Clinica Pneumologica.

Le visite T_0 dovevano essere necessariamente effettuate prima dell'accensione dell'impianto, ove possibile si è cercato di recuperare le informazioni necessarie direttamente dalle visite passate già inserite nell'archivio del Centro Asma della Clinica Pneumologica; questi sono i criteri seguiti per la loro scelta:

- non anteriore allo 01/01/2012
- il più vicina possibile ai 6 mesi dalla visita T₁ perché questa è la distanza temporale (± 1 mese) che si è deciso di tenere per ogni visita successiva.

Svolgimento della visita e significato dei test

1. Consegna del foglio informativo, della lettera al medico curante e del consenso informato firmato (una copia al paziente) durante la visita di arruolamento.
2. Consegna di un diario nel quale il paziente deve annotare le eventuali riacutizzazioni (sensazione di difficoltà respiratoria, comparsa di sibilo, uso di inalatore con broncodilatatore, specificando data, luogo e possibile motivazione) che dovessero intercorrere sino alla visita successiva.
3. Somministrazione di due questionari:
 - ACT (asma control test), test in cui il paziente valuta soggettivamente lo stato della sua patologia durante le 4 precedenti settimane rispondendo a cinque domande, ciascuna con un punteggio da uno a cinque. Un risultato finale uguale o inferiore a 19 indica uno scarso controllo dell'asma
 - Questionario riguardante stili di vita e confondenti individuali
4. Misurazione dell'ossido nitrico esalato (FeNO) quale indice di infiammazione delle alte vie aeree: valori nella norma <25 ppb.
5. Oscillometria ad impulsi per la misurazione delle resistenze (R5-R20) delle piccole vie aeree: valori nella norma <0,03 KPa/(L/s)¹.
6. Spirometria semplice per valutare lo stato di ostruzione delle vie aeree; valori nella norma: capacità vitale forzata (FVC) ≥ 80% del teorico, flusso espiratorio nel 1° secondo (FEV1) ≥ 80% del teorico, rapporto tra i due indici (FEV1/FVC, indice di Tiffenau) ≥ 70%, flussi delle sezioni periferiche dell'albero bronchiale (FEF25, FEF75, FEF25-75) ≥ 60% del teorico: si tratta dei flussi espiratori massimi misurati rispettivamente al 25%, al 75% e tra il 25% ed il 75% della FVC.
7. Obiettività toracica
8. Raccolta di un campione di urine estemporaneo, per la ricerca di sostanze chimiche e metaboliti, durante le visite programmate ogni 6 mesi e le eventuali visite richieste dal paziente per una riacutizzazione (la raccolta ha avuto inizio dal luglio 2013).
9. I pazienti vengono valutati sempre ogni sei mesi anche quando vengono effettuate visite intercorrenti per richiesta del pneumologo o per richiesta del paziente in caso di riacutizzazione.

NOTA: La gamma dei test è tale da saggiare i diversi possibili effetti di un'esposizione a sostanze aerodisperse (tra cui quelle associate alle emissioni del forno inceneritore), in grado di cogliere effetti sia a breve che a lungo termine. I test che saggiano le risposte infiammatorie dell'albero respiratorio come l'ossido nitrico esalato (FENO) e quelli che valutano le resistenze delle piccole vie (Oscillometria – R5-R20) sono da considerare a brevissimo termine (nell'arco di una giornata). L'Asma Control Test (ACT) è impostato per rilevare la condizione clinica dell'ultimo mese. I test spirometrici rendono conto di effetti funzionali di più lunga durata (giorni-settimane). Inoltre si deve precisare che gli indici hanno un diverso significato biologico-clinico per cui, benchè il vero indice di ostruzione sia il Tiffenau, il FEV1 resta il parametro più solido in quanto è una misura di riserva ventilatoria globale, pertanto il più

¹Alfieri V. et al RespiratoryResearch 2014 15:86.Pisi R., et al Allergyasthmaproc 2013, 34: e14-e20; Williamson PA, et al.Lung 2011;189:121-9

studiato e parametro per il quale esistono informazioni sul declino nel tempo sia di tipo fisiologico che legato alla presenza di fattori di rischio².

Stato avanzamento visite

Ad oggi sono terminate le visite relative al T10, si è quindi conclusa la raccolta dati della Linea asmatici del Progetto di Sorveglianza PAIP. Successivamente avverrà la stesura dell'ultimo Rapporto T0-T10.

Questo Rapporto illustra l'elaborazione dei dati relativi alle visite dal T₀ (46 coppie) al T₇ (41 coppie)

Trattamento dei dati (azione 2.1.2.7. del piano operativo)

Variabili e trattamento dati

Viene presentata l'analisi dei dati raccolti dal T₀ al T₇, considerando i soggetti come appaiati (41 coppie). Di seguito l'elenco delle variabili indipendenti e dipendenti:

1. **Costanti identificative dei soggetti:** sono rappresentate dal codice identificativo del soggetto asmatico e quello che contraddistingue la coppia.

2. **Variabili indipendenti:**
 - SESSO
 - ETÀ
 - ABITUDINE TABAGICA
 - ATOPIA
 - BMI
 - ACT
 - VARIABILI DA QUESTIONARIO
 - PRESENZA DI POLLINI NEL PERIODO DELLA VISITA
 - VISITA NEL "PICCO" DEL PERIODO INFLUENZALE
 - PARAMETRI INDICE DELLA QUALITÀ DELL'ARIA

Un attento riesame di queste variabili ha portato, rispetto ai precedenti rapporti, ad alcune piccole modifiche allo scopo di semplificarne l'analisi. La tabella che segue illustra le caratteristiche delle variabili raccolte tramite questionario oltre all'esposizione a pollini, al virus influenzale e agli inquinanti presenti in aria ambiente.

Variabile utilizzata nel modello	Metodo adottato per ricavare la variabile	Criteri di assegnazione del valore	
		0	1
traffico	Ottenuta dall'accorpamento di 4 variabili dicotomiche presenti nel questionario e riguardanti l'abitazione: <ul style="list-style-type: none"> • vicinanza di incroci e semafori , • vicinanza di linee autobus, • finestre che si affacciano su zone trafficate, 	Nessuna risposta affermativa oppure una sola risposta affermativa	Più di una risposta affermativa

²Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. BMJ 1977; 1:1645-48

	• davanzali di casa sporchi		
stagione visita	Ricavata dalla data della visita	-	
pollini	Ricavata dal bollettino dei pollini ARPAE relativamente al giorno della visita	Assenza di pollini oppure presenza di pollini non allergogeni per il paziente	Presenza di pollini allergogeni per il paziente
visita eseguita nel periodo di picco influenzale	Ricavata dal rapporto annuale del laboratorio subnazionale OMS, Rete Influnet - UNIPARMA	Visita eseguita negli altri periodi dell'anno	Visita eseguita durante il periodo di picco influenzale
uso di cortisonici	Ottenuta dal questionario (variabile dicotomica)	Non assunzione di cortisonici	Assunzione di cortisonici
PM10 ed NO2 stazione Cittadella	Ricavate dai bollettini di qualità dell'aria ARPAE relativamente al giorno della visita e ai Lag1-3	Variabile espressa in scala continua	

Tab.2: Caratteristiche delle variabili da questionario e ambientali

Note circa le variabili di esposizione ambientale:

La difficoltà ad effettuare nello stesso giorno le visite dei due soggetti appaiati ha indotto fin dalla visita T0 ad introdurre, nella raccolta dei dati, variabili correlate all'esito, che si modificano nel tempo, quali la stagione "influenzale", la concentrazione pollinica e la qualità dell'aria ambiente urbana registrata dalle stazioni di monitoraggio.

Si è deciso di considerare il periodo di picco della circolazione del virus dell'influenza nell'area di Parma, quello compreso tra la 1° settimana in cui il numero di virus isolati è risultato stabilmente superiore al 5% del totale dei virus isolati durante tutto il periodo di sorveglianza e l'ultima settimana in cui il numero di isolati è risultato superiore al 5% del totale dei virus isolati.

Ovviamente tale criterio non tiene conto dell'Intensità della stagione, ma solo dell'arco temporale di circolazione.

I dati sotto riportati (tab.3) sono stati forniti dalla Dott.ssa Paola Affanni responsabile scientifico del Centro di riferimento regionale per la sorveglianza virologica dell'Influenza (laboratorio subnazionale OMS, Rete Influnet) presso Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Plesso Biotechologico, Via Volturno 39, Università degli Studi di Parma.

Tab.3: Periodi di picco della circolazione virale dell'influenza nell'area di Parma

stagione	Settimana inizio	data	Settimana fine	data
2012/2013	4/2013	21/01	10/2013	10/3
2013/2014	4/2014	20/01	11/2014	16/03
2014/2015	2/2015	5/01	9/2015	29/02
2015/2016	4/2016	25/01	11/2016	20/03
2016/2017	49/2016	5/12	8/2017	27/02
2017/2018	52/2017	25/12	11/2018	12/03

Parametri di qualità dell'aria (QA): vista la disponibilità di dati validati da ARPAE, Sezione di Parma, estesi a tutto il periodo di osservazione, abbiamo considerato nell'elaborazione anche variabili di QA riferite al giorno della visita e altre giorni precedenti (Lag 0-3); sono state introdotte nel data base sia la media giornaliera del PM10 che il valore massimo orario dell'NO₂, misurati nella stazione Cittadella, rappresentativa del fondo urbano.

3. **Variabili dipendenti:** sono rappresentate dalle **variabili d'esito:**

- FEV1
- FEV1/FVC
- FEF25-75
- FeNO
- R5-R20

Nota sulle variabili d'esito

Si è deciso di ridurre gli indici spirometrici da monitorare come esiti funzionali mantenendo quelli di maggior rilevanza clinico-funzionale e più solidi nel descrivere lo stato del soggetto asmatico. Come detto in precedenza, il FEV1 è il parametro più solido in quanto è una misura di riserva ventilatoria globale, e, come tale, il più studiato e l'indice per il quale esistono informazioni sul declino nel tempo sia di tipo fisiologico che legato alla presenza di fattori di rischio. L'indice di Tiffenau (FEV1/FVC) è il classico indice di valutazione del grado di ostruzione bronchiale; il FEF25-75 è una misura indiretta dell'ostruzione delle piccole vie respiratorie, associato al valore oscillometrico (R5-R20) che è invece una misura diretta di tale ostruzione. Si ricorda che il FeNO dà informazioni sullo stato infiammatorio delle alte vie respiratorie.

Risultati delle Visite T0-T7 Ante Operam e Secondo Post Operam (azione 2.1.2.7. del piano operativo)

Obiettivi e metodi dell'analisi

L'obiettivo generale della Linea "Asmatici" è quello di esplorare nel dettaglio l'andamento temporale degli indici funzionali respiratori (spirometria, oscillometria, concentrazione di ossido nitrico) in un gruppo di asmatici esposti alle emissioni di un inceneritore di moderna concezione e di un gruppo di controllo (non esposti) evidenziando eventuali differenze ragionevolmente associabili alle emissioni dello stesso, entro i limiti consentiti dalla numerosità campionaria disponibile e dal modello di studio necessariamente adottato.

L'obiettivo si può realizzare attraverso un primo passaggio costituito da un approccio di tipo descrittivo che illustra l'andamento dei valori degli indici di effetto misurati (indici clinico-funzionali), sempre tra esposti e non esposti.

A questa fase descrittiva segue un'analisi dei dati effettuata con un disegno di *tipodifference in differences* (DID) che usa dati longitudinali di un gruppo di esposti in confronto a non esposti per arrivare ad una stima dell'effetto attraverso la comparazione nel tempo delle modifiche degli outcome tra i due gruppi.

Tale metodo si usa in contesti di tipo osservazionale allorché non è possibile essere sufficientemente certi della comparabilità dei due gruppi rispetto a tutte le variabili non identificabili. In altre parole si ammette la possibilità che esistano determinanti prognostici non egualmente distribuiti nei due gruppi. Si assume che tale differenza sia costante nel tempo. Dunque DID è una tecnica utile quando non è possibile scegliere in modo casuale (randomizzazione) l'attribuzione di ogni soggetto ai gruppi in studio, come nel caso della nostra indagine³.

Questo tipo di analisi richiede l'identificazione preliminare delle variabili indipendenti che possono modificarsi nel tempo in modo differente tra i due gruppi. L'analisi è stata quindi preceduta da una ricognizione sulle variabili da questionario e di quelle "ambientali" in grado di manifestare questo effetto e, come tali, da violare l'assunzione di comparabilità (*parallel trend assumption*).

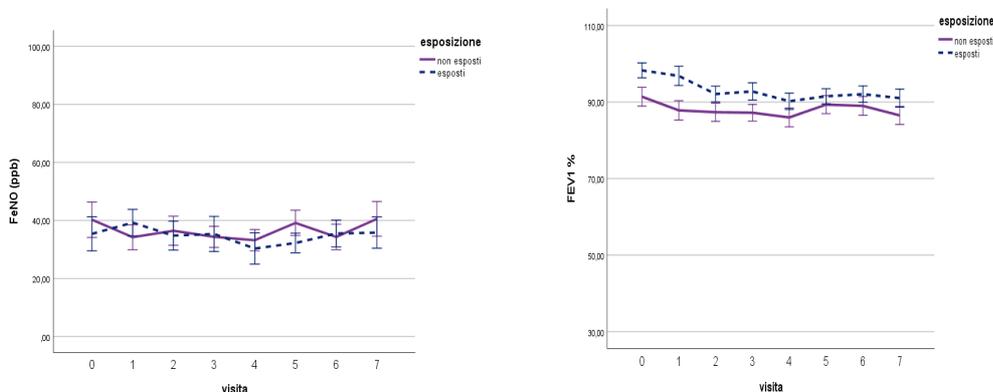
Le variabili che palesemente si modificano nel tempo in modo differenziato nei due gruppi possono essere tenute sotto controllo inserendole come covariate nella formula dell'analisi di regressione.

Per la presentazione complessiva dei risultati si ritiene quindi preferibile fornire un quadro descrittivo d'insieme nel quale il confronto dei valori rilevati degli esiti funzionali tra esposti e non esposti sia illustrato presentando non solo l'entità della significatività statistica delle eventuali differenze (risultato dell'analisi DID) ma anche altre "dimensioni" delle stesse che, in questa fase ancora preliminare di esame dei risultati, siano in grado di consentire un'interpretazione allargata agli aspetti clinico-funzionali e mettano in grado di rilevare o meno un quadro coerente dei fenomeni in atto. Si è quindi optato per l'uso di una tabella riassuntiva che punta proprio sulla coerenza globale dei risultati.

1. Analisi descrittiva

1.a Andamento degli esiti funzionali negli otto tempi

Richiamando le considerazioni fatte al paragrafo "Svolgimento della visita e significato dei test", si illustra l'andamento nelle 8 visite da T0 a T7 degli indici funzionali di effetto, presentati in forma grafica.



³Tratto da Difference-in-Difference Estimation | Columbia University Mailman School of Public Health nelsito: <https://www.mailman.columbia.edu/research/population-health-methods/difference-difference-estimation>

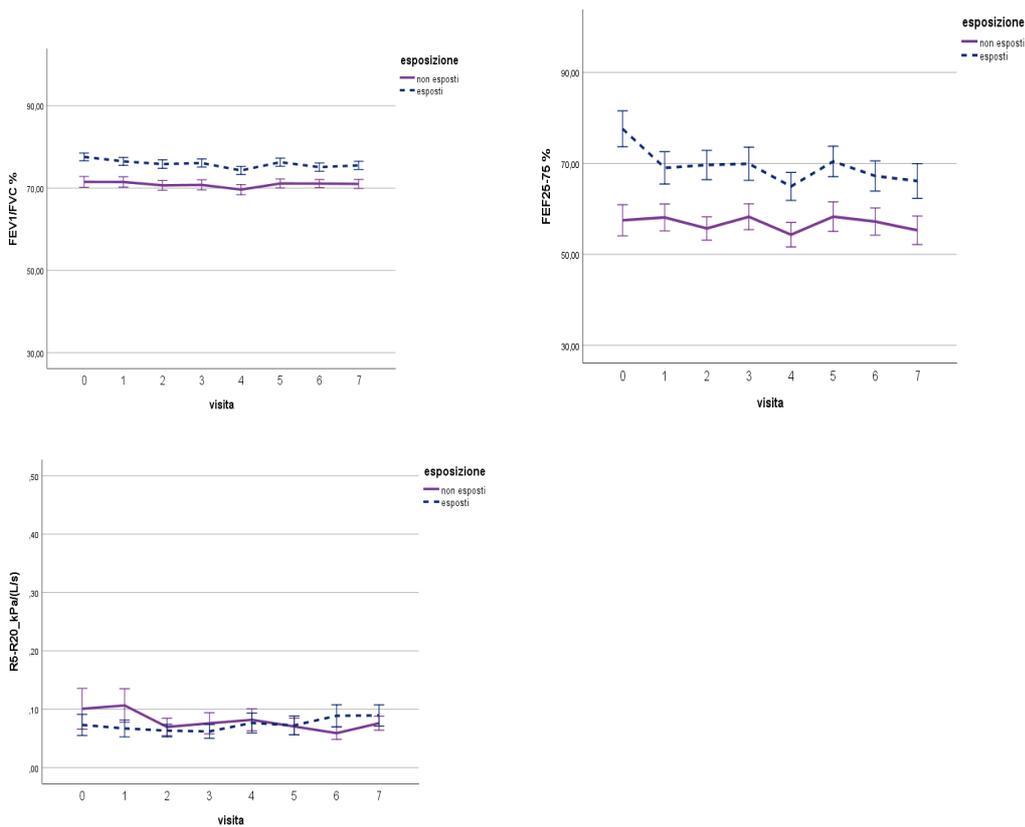


Fig.1: Grafici inerenti l'andamento degli indici funzionali nelle otto visite da T0 a T7 divisi fra esposti e non esposti

Per quanto riguarda l'andamento degli indici funzionali, i valori spirometrici nel passaggio da T0 a T2 mostrano una tendenza a una riduzione nel tempo, per poi stabilizzarsi fino al T7. Gli altri due test (facendo attenzione al fatto che l'andamento dei valori ha un significato opposto a quello dei test spirometrici, cioè una riduzione vuol dire miglioramento) si presentano come incoerenti rispetto ai primi. Questi aspetti saranno ripresi e approfonditi nel capitolo successivo che illustra l'analisi dei dati.

2. Monitoraggio dei parametri clinico funzionali finalizzato all'analisi di associazione

2.a Analisi di associazione con l'esposizione

Si presenta un'analisi *difference-in-differences* che confronta le variazioni fra t0 e tempi successivi in esposti e non esposti del flusso di espirazione forzata a 1'' (FEV1), l'indice di Tiffenau (FEV1/FVC), Flusso espiratorio forzato al 25-75% (FEF25-75), l'oscillometria (R5-R20) e l'ossido nitrico esalato (FeNO). Tramite modelli multivariati per misure ripetute si è testata l'interazione fra esposizione e tempo con due ipotesi: effetto cumulativo con relazione lineare fra tempo trascorso dall'accensione e outcome, e ipotesi qualitativa

spento/acceso (si considerano solo i valori dei T0 e T7). Le stime sono aggiustate per patologie concomitanti che possono influenzare gli esiti (gastro-enteriche, endocrine, psichiche, cardiologiche e autoimmuni), pollini, picco influenzale, uso di farmaci specifici al momento di ogni visita.

Di seguito verranno discussi i risultati delle analisi di tipo qualitativa, indicativa principalmente degli effetti a breve termine, e cumulativa (risultati riportati anche in forma tabellare) che valuta l'andamento degli esiti sanitari rispetto al tempo di esposizione dall'accensione dell'inceneritore.

La tabella seguente offre il quadro di sintesi delle differenze emerse tra esposti e non esposti nei valori di ognuno dei test funzionali selezionati, rispetto all'ipotesi di effetto cumulativo dell'esposizione. Si vuole cioè offrire una panoramica dei risultati che completa l'analisi statistica effettuata con la *Differences In Differences* - DID - introducendo altre dimensioni, più qualitative, per consentire di mettere in luce il grado di coerenza dei risultati e dunque la plausibilità che eventuali differenze siano dovute all'esposizione.

La tabella utilizza i seguenti criteri per valutare la plausibilità di un nesso causale fra esposizione all'inceneritore e differenze osservate fra esposti e non esposti:

- media delle differenze prima-dopo (T0-T7) di ogni soggetto (ipotesi qualitativa spento/acceso): il segno negativo indica una riduzione dell'esito clinico-funzionale per i test spirometrici, cioè un loro peggioramento, e un miglioramento per il FeNO e l'R5-R20. Questi valori mostrano solo la variazione da prima dell'accensione a circa tre anni dopo l'accensione. Data la cronicità della patologia è atteso un peggioramento nel tempo nei valori medi della coorte, a prescindere dall'effetto di qualsiasi fattore ambientale.
- Δ esposti - Δ non esposti: differenza delle variazioni temporali da T0 a T7 tra i due gruppi. Questa differenza delle differenze mostra se la variazione nel tempo è stata più o meno forte negli esposti o nei non esposti. Il confronto dovrebbe ridurre l'influenza delle differenze pre-esistenti fra i due gruppi, in quanto misura la variazione dal tempo 0 e non confronta semplicemente i valori finali.
- p : valore del test statistico associato all'analisi DID. Indica la probabilità che si osservi la differenza registrata nelle variazioni tra T0 e T7 fra esposti e non esposti nell'ipotesi che le due popolazioni non differiscano per caratteristiche ed esposizione. Più il valore è piccolo più è dunque improbabile che le due popolazioni siano uguali per caratteristiche ed esposizione.
- In tabella abbiamo riportato anche il Δ tra esposti e non esposti relativo a T0-T2 per una comparazione con il periodo T0-T7.
- Analisi dell'interazione fra esposizione e tempo nell'associazione con gli esiti spirometrici: questa analisi permette di vedere se l'andamento nel tempo dei parametri presi in considerazione è differente negli esposti e nei non esposti, in questo caso però non si confronta solo il periodo post con il periodo pre-accensione, ma si vede se nel tempo, a partire dall'accensione, vi sia stata una differente velocità nella variazione dei parametri fra i due gruppi. L'analisi assume che la variazione nel tempo sia lineare. Si riporta solo una sintesi qualitativa dell'associazione, classificata come: presente (forte-debole) – assente.
- Significato clinico della differenza: da un punto di vista clinico individuale un calo intorno al 10% del FEV1 e del FEV1/FVC e del 30% per il FEF25-75 è ritenuto di interesse clinico, ovvero può considerarsi una variazione tale da evidenziare una sintomatologia del paziente.
- coerenza tra gli esiti: giudizio globale su andamento e significato degli esiti indagati (C=coerenza I=incoerenza) costituito dalla coerenza di ogni indicatore con quelli che descrivono lo stesso aspetto fisiopatologico della patologia asmatica:

- R5-R20 con FEF25-75, indicatori relativi al funzionamento delle piccole vie
- FEV1 con FEV1/FVC, principali indicatori spirometrici di ostruzione bronchiale
- FeNO, indicatore di infiammazione eosinofila delle alte vie respiratorie, con gli esiti spirometrici.

INDICE		T7-T ₀ (media delle differenze)	$\Delta_{\text{esposti}} - \Delta_{\text{non esposti}}$ T0-T7 (p)		Interazione esposizione tempo sull'esito	$\Delta_{\text{esposti}} - \Delta_{\text{non esposti}}$ (T0-T2)		Significato clinico della differenza	Coerenza tra gli esiti
FEV1%	esposti	-7.12	0.75 (0.097)	A favore dei non esposti	Debole interazione	1,02	A favore dei non esposti	nessuno	I
	non esposti	-6.37							
FEV1/ FVC%	esposti	-1.86	0.7 (0.94)	Nessuna differenza	Debole interazione	0,96	Nessuna differenza	nessuno	I
	non esposti	-1.16							
FEF25-75%	esposti	-7.84	4.01	A favore dei non esposti	Nessuna interazione	5,72	Nessuna differenza	nessuno	I*
	non esposti	-3.33							
FeNO (ppb)	esposti	3.37	5.84	A favore degli esposti	Nessuna interazione	0,86	Nessuna differenza	nessuno	I**
	non esposti	9.21							
R5-R20 kPa/(L/s)	esposti	0.01	0.02 (0.180)	A favore degli esposti	Debole interazione	0,004	A favore degli esposti	nessuno	I*
	non esposti	0.03							

Tab.4: Tabella di sintesi delle differenze emerse tra esposti e non esposti nei valori di ognuno dei test funzionali selezionati nelle visite da T0 a T7

In generale i risultati mostrano alcune incongruenze e i piccoli segnali di differenza fra i due gruppi non sono coerenti fra loro. In particolare:

- *FEF25-75 peggiora meno nei non esposti rispetto agli esposti, mentre R5-R20, che dovrebbe misurare la stessa funzionalità, peggiora di più nei non esposti rispetto agli esposti, dunque i due risultati non sono coerenti, cosa che suggerisce che le differenze osservate siano dovute al caso o alla variabilità delle misurazioni.
- ** Il valore in aumento del test, a differenza della spirometria, significa peggioramento quindi la differenza indicata mostra, diversamente del test spirometrico, un miglioramento negli esposti rispetto ai non esposti ed è quindi incoerente rispetto a quanto osservato per il FEV1.
- I modelli con effetto cumulativo mostrano un'interazione negativa (cioè gli esposti sono peggiorati più velocemente) fra esposizione e tempo trascorso dall'accensione per FEV1 (p=0.097), nessun effetto per FEV1/FVC (p=0.94) e una leggera interazione positiva (gli esposti sono peggiorati meno velocemente) per l'R5-R20 (p=0.180).
- Nei modelli con esposizione qualitativa, gli esposti mostrano una differenza di velocità nel peggioramento significativa rispetto ai non esposti per FEV1 (coeff -2.1; 95% CI: -4.0, -.2) e FEV1/FVC (coeff -1.0; 95%CI: -1.8, -.2) e una minore velocità negli esposti per l'R5-R20 (coeff -.016 95%CI -.031 -.001).

Il confronto tra il periodo T0 e il T7 mostra che la differenza tra i due gruppi è in gran parte attribuibile al peggioramento degli esiti osservato nel passaggio fra T0 e T2. E' bene ricordare che le visite relative al T0 sono state inevitabilmente condizionate dalla necessità di acquisire dati sugli esposti nel tempo immediatamente antecedente l'attivazione dell'impianto, di conseguenza gli esposti hanno effettuato le visite in un periodo più ristretto; questo ha di fatto comportato l'inevitabile conseguenza di una relativa differenza nella stagionalità delle visite e potenzialmente negli operatori preposti nonché nella prevalenza di sintomatologia acuta fra i due gruppi al T0. In effetti dalla ricognizione dei dati raccolti emerge una leggera prevalenza di visite in condizione di instabilità clinica nel gruppo dei non esposti in associazione con una maggior presenza di condizioni di picco influenzale nel giorno della visita; tra i non esposti "instabili" si rileva anche una maggior presenza di patologie croniche concomitanti. Questi fattori potrebbero aver causato una differenza nei parametri spirometrici nelle visite al T0 con valori migliori per gli esposti. Differenza che si è ridotta o quasi azzerata, con un fenomeno di *regression to the mean*, nelle visite successive dove la coordinazione cronologica delle visite tra le coppie è maggiore.

Rispetto all'obiettivo primario dell'indagine, il confronto tra esposti e non esposti non mette in evidenza, con i dati attualmente disponibili, differenze plausibilmente dovute all'esposizione all'inceneritore: le differenze che si osservano sono infatti piccole, talvolta mostrano uno svantaggio negli esposti e talvolta nei non esposti, sono compatibili con fluttuazioni casuali, non coerenti fra differenti modelli adottati, non coerenti nel confronto degli andamenti fra differenti outcome con significati clinici simili.

CONCLUSIONI

Il declino del FEV1 nel tempo è maggiore negli esposti, sia considerando il modello di esposizione acceso/spento che quello con accumulo nel tempo. Al contrario i dati di R5-R20 mostrano un lieve ma significativo miglioramento negli esposti. Gli esiti degli altri test funzionali non mostrano differenze nel tempo tra i due gruppi in osservazione. Le differenze riscontrate non hanno tuttavia rilevanza clinica, ovvero né il peggioramento del FEV1 né il miglioramento dell'R5-R20 osservati nei valori medi degli esposti sono di entità tale da cambiare la sintomatologia dei pazienti.

La disomogeneità dei risultati tra i diversi test rende poco plausibile che le differenze fra pre e post e fra esposti e non esposti siano dovute all'esposizione all'inceneritore.

Il monitoraggio proseguirà con la valutazione degli esiti delle successive visite fino al T10 anche con un approfondimento dei dati secondo le modalità di uno studio di coorte oggetto di specifico piano operativo.

