

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 PRIME TRE VISITE

-ANTE OPERAM E PRIMO POST OPERAM-

SINTESI PER UNA LETTURA DIVULGATIVA

AUTORI:

Responsabile scientifico

Dr. Maurizio Impallomeni

Collaboratori del Dipartimento di Sanità Pubblica

Dr.ssa Elisa Mariani

Dr.ssa Gaia Fallani

Dr.ssa Rosanna Giordano

Dr.ssa Alessandra Rampini

Collaboratori del Tavolo Tecnico-Scientifico

Servizio Sanità Pubblica Regione Emilia-Romagna

CTR Ambiente-Salute, ARPAE Emilia Romagna

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 2017

INTRODUZIONE

L'indagine sui soggetti asmatici è una delle linee attivate nell'ambito del Progetto di sorveglianza sanitaria dell'inceneritore di Parma. Il Progetto ha i caratteri di un piano di sorveglianza di sanità pubblica nato, su proposta dell'AUSL, per integrare il monitoraggio ambientale ante e post-operam previsto dalla normativa che regola la valutazione di impatto ambientale (VIA) di nuovi impianti.

L'obiettivo primario dell'indagine di sorveglianza dell'impianto di incenerimento di Parma (PAIP) è dunque quello di formulare ragionevoli ipotesi di associazione tra le emissioni dello stesso e indicatori di esposizione e/o di effetto specifici per ogni linea. Viene esercitato il maggior controllo possibile su altri fattori di rischio (fattori di confondimento) concorrenziali all'esposizione all'inceneritore, avviando l'osservazione di indicatori più o meno direttamente legati alla salute umana, per sorvegliarne eventuali variazioni nel tempo, a partire da un punto ante-operam.

Questo Rapporto costituisce la seconda rendicontazione tecnico-scientifica dei risultati delle azioni previste nel "PIANO OPERATIVO PER LA SORVEGLIANZA SUI SOGGETTI ASMATICI", che fa parte del documento generale del PROGETTO DI SORVEGLIANZA, cui si rimanda per una lettura completa del dettaglio delle azioni.

Il presente Rapporto 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), e delle due visite successive (T1 e T2), avvenute dopo l'accensione dell'inceneritore dall'agosto 2013 al gennaio 2015 (prima valutazione post-operam).

Per una lettura dettagliata delle caratteristiche della popolazione in studio, delle modalità di arruolamento, del piano delle visite e modalità di trattamento dati si rimanda al Primo Rapporto pubblicato nel sito dell'AUSL nella sezione Progetti aziendali.

Il secondo Rapporto dà più ampio spazio alla descrizione dei risultati e raccoglie i suggerimenti avanzati sia dal Tavolo Tecnico Scientifico che dal Comitato Scientifico esterno.

METODI

Popolazione in studio, descrizione del campione e attribuzione dell'esposizione

Come illustrato nel Piano operativo della Linea "Asmatici" e negli appositi paragrafi del Rapporto sui risultati della fase ante-operam, a pag 8 e pag.10, si è proceduto a selezionare una popolazione con campione estratto con criterio di convenienza gestionale, dalla popolazione di pazienti afferenti al Centro Asma dell'AOU di Parma, con diagnosi certa e visita ante-operam fatta fra Gennaio 2012 e Aprile 2013, reclutati con consenso informato.

Più precisamente il campionamento è basato su un registro di circa 500 asmatici ai quali è stata attribuita l'esposizione sulla base del modello di ricaduta delle emissioni del forno inceneritore e che ha portato a reclutare tutti i soggetti classificati come esposti che è stato possibile visitare nel tempo disponibile prima dell'avvio dell'impianto.

Ogni esposto è stato appaiato ad un asmatico non esposto sulla base del migliore appaiamento possibile di cinque variabili clinico-personali concordanti, che influenzano fortemente la patologia asmatica: sesso, età, fumo, suscettibilità allergica, peso corporeo. Nell'appaiamento sono state considerate anche alcune caratteristiche dell'ambiente di vita e di lavoro che possono influenzare i risultati, raccolte tramite un questionario (in una versione semplificata ma di struttura analoga a quella già validata in altre indagini) che ha consentito di esplorare variabili legate agli stili di vita e alle esposizioni ambientali e/o lavorative come l'uso di sostanze chimiche, il tempo passato all'aperto, il consumo di cibi affumicati, il domicilio in zona residenziale o industriale, la distanza da una via trafficata ecc.

Il Piano di indagine prevede visite a periodicità semestrale con controlli aggiuntivi in caso di riacutizzazione dei sintomi asmatici.

Per ogni soggetto, l'esposizione alle emissioni dell'inceneritore è stata calcolata mediante un modello di dispersione (ADMS URBAN) delle polveri sottili (PM10) che simula il movimento delle emissioni dal camino in atmosfera sulla base della situazione meteo-climatica e dei valori di emissione previsti nell'Autorizzazione Integrata Ambientale (AIA).

I soggetti sono stati quindi caratterizzati in base al valore di esposizione stimato sia nel luogo di residenza che in quello di lavoro (esposizione ripartita secondo il rapporto 2:1, generalmente usato in questi casi) con una soglia che divide gli esposti dai non esposti, posta a $1\text{ng}/\text{m}^3$.

In base a questo valore, sono stati identificati inizialmente circa 100 soggetti esposti. Il limitato tempo di reclutamento (vista l'imminenza dell'accensione del forno) e un certo –seppur limitato- numero di rifiuti a partecipare, ha consentito di attestarci su 46 soggetti reclutati. A tali soggetti categorizzati come "esposti" alle emissioni sono stati appaiati 46 soggetti considerabili come "non esposti", secondo le modalità prima descritte.

Le caratteristiche dei soggetti appaiati, aggiornate alla terza visita (T2), sono illustrate nella tabella seguente

	T0	T1	T2
N° coppie	46	45	44
ID dei pazienti usciti dal programma		460* 177**	1265* 738**
Età (media)	46.52 (d.s. 14.75)	47.32 (d.s. 14.81)	47.84 (d.s. 14,98)
BMI (media)	24.85 (d.s. 3.87)	24.86 (d.s. 4.02)	24.88 (d.s. 3.97)
Sesso (N°: m/f)	36/56	36/54	34/54
Fumo (N°: mai/ex/sporadico/fumatore)	64/18/2/8	62/18/2/8	60/18/2/8
Atopia (N°: no/perenne/stagionale/stagionale e perenne/solo a farmaci)	16/15/10/48/3	14/14/10/47/5	13/15/10/44/6

Tab.1: Descrizione del campione, in base alle cinque variabili di accoppiamento, al T0 e al T2 in seguito alla perdita di due coppie al follow up.

*Pazienti usciti dal programma in seguito al cambio della loro attività lavorativa che li ha portati ad esercitare in una localizzazione tale per cui non possono più essere classificati come potenzialmente esposti all'inceneritore.

**Pazienti usciti dal programma di conseguenza all'uscita dei loro relativi appaiati *

Legenda:

-BMI (body mass index) = indice di massa corporea, rileva la condizione di sovrappeso-obesità)

-Atopia = termine usato per indicare genericamente un gruppo di condizioni morbose (asma bronchiale, pollinosi, alcuni eczemi infantili, allergia gastrointestinale), spesso a carattere familiare ma a base genetica ancora indeterminata, inquadrabili nell'ambito delle allergopatie e presumibilmente connesse con una condizione immunologica di tipo particolare (quale potrebbe essere un'abnorme produzione di immunoglobine E o reagine).

-d.s. = deviazione standard che indica l'ampiezza della dispersione dei valori intorno al valore medio

Come si vede, nel corso del tempo il gruppo indagato si è modificato pochissimo. Sono state perse 2 coppie appartenenti ai non fumatori e agli atopici.

Nel confronto tra le caratteristiche del campione (92 soggetti appaiati nelle 46 coppie) e quelle della popolazione di asmatici del centro asma (422 soggetti), relativo al momento della visita iniziale, non emergono sostanziali differenze anagrafiche e nei fattori di appaiamento.

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 (come già evidenziato nel primo rapporto della fase ante-operam). Questo aspetto, che rileva una migliore condizione respiratoria di partenza del gruppo degli esposti, verrà ripreso successivamente nel paragrafo dell'analisi dei risultati.

Obiettivi e metodi di analisi dei dati

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.

Gli indici indagati sono:

- 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.
- indice di Tiffenau (FEV1/FVC): è il classico indice di valutazione del grado di ostruzione bronchiale;
- 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.
- FeNO (frazione espirata dell'ossido nitrico): dà informazioni sullo stato infiammatorio delle alte vie respiratorie.

Nell'analisi dei dati si è optato per una metodologia che prevede un primo passaggio costituito da un approccio di tipo descrittivo che, da una parte, illustra le variazioni di indicatori rappresentativi dell'esposizione all'inceneritore (volume di rifiuti inceneriti) durante il periodo in cui sono state effettuate le visite da T0 a T2 e dall'altra mostra l'andamento dei valori degli indici clinico-funzionali.

A questa fase descrittiva segue un'analisi dei dati che, in considerazione dell'ancora scarsa numerosità degli stessi (prime tre visite) e del funzionamento parziale e discontinuo dell'impianto nel corso del 2013 e 2014, difficilmente può essere in grado di individuare possibili nessi causali. Per questo si è scelto di inserire un disegno di analisi, cosiddetto *difference in differences* (DID), con una rappresentazione delle eventuali differenze rilevate che presenta anche aspetti qualitativi privilegiando la rappresentazione della "coerenza" dei fenomeni in atto.

Il test DID viene usato 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.

In questa metodica, la comparabilità fra esposti e non esposti presuppone che i confondenti che si presentino non ugualmente distribuiti fra i due gruppi, si mantengano comunque costanti nel tempo; quindi occorre che essi siano identificati preliminarmente all'analisi; essa è stata quindi preceduta da una ricognizione sulle variabili da questionario e di quelle "ambientali" in grado di manifestare questo effetto. Le variabili che palesemente si modificano nel tempo in modo differenziato nei due gruppi possono essere tenute sotto controllo inserendole come fattori nella formula della DID per l'analisi di associazione fra gli esiti e l'esposizione.

RISULTATI

Analisi descrittiva

La figura sottostante illustra il posizionamento delle visite dei soggetti asmatici rispetto al funzionamento del forno inceneritore prendendo in considerazione i volumi di rifiuto inceneriti in T/mese.

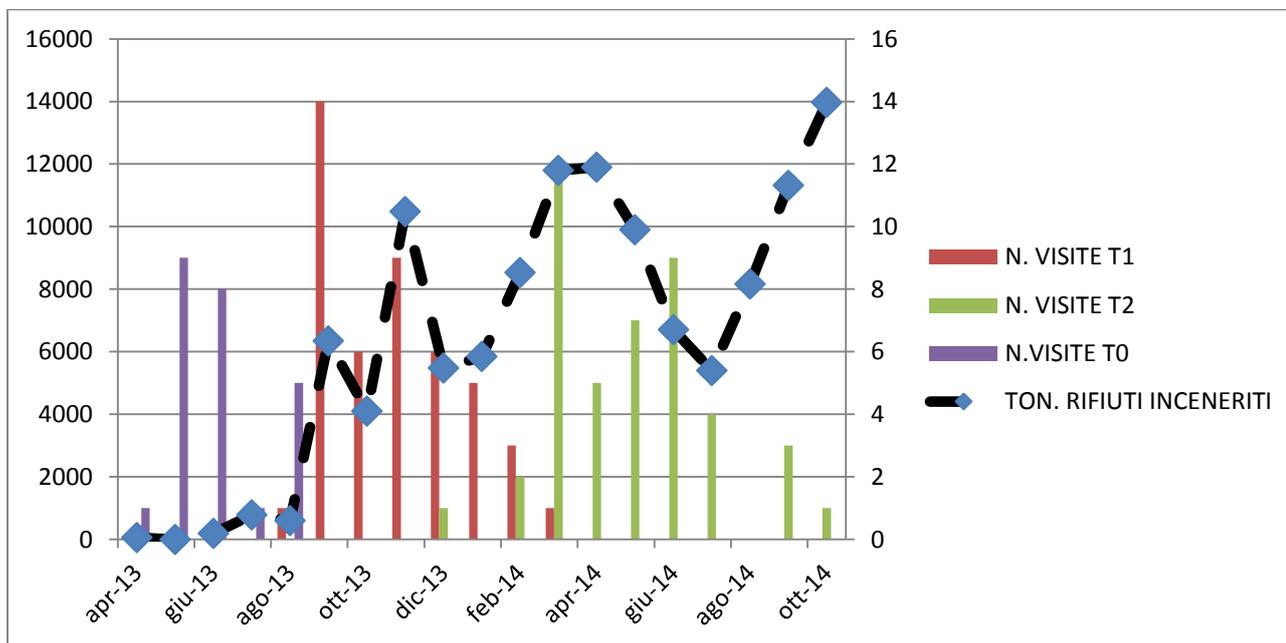


Fig.1: Volume rifiuti inceneriti e numero visite dall'avvio dell'impianto.

Nota: la metà delle visite T0 sono state svolte nel periodo fra febbraio 2012 e marzo 2013 e non compaiono nella figura

La prima parte di esercizio provvisorio, aprile-agosto 2013, è caratterizzata dalla combustione di quantitativi molto limitati di rifiuto in una fase di prove tecniche. Dal settembre 2013 all'aprile 2014, seconda fase di esercizio provvisorio, i quantitativi aumentano presentando valori medi che si avvicinano a quelli della fase di esercizio definitivo (valori medi mensili intorno alle 10000-12000 ton., considerando un volume autorizzato annuo di 130000 ton.).

Le visite considerate in ante operam sono state effettuate, metà prima dell'aprile 2013 e metà nella prima fase di esercizio provvisorio che è tuttavia caratterizzata da volumi trascurabili di rifiuto incenerito; comunque, a garanzia di un'attribuzione di esposizione zero, propria di questo gruppo di visite, le stesse sono state effettuate solo dopo un intervallo temporale di due/tre settimane dai momenti di accensione, che sono stati episodici. Quindi da questo punto di vista possiamo concludere che il livello di esposizione nell'ante operam (visite al T0) era prossimo allo zero.

Inoltre possiamo affermare che le visite post-operam (T1-T2) sono avvenute in condizioni di esposizione abbastanza simili visto che i volumi medi di rifiuto inceneriti sono confrontabili. Considerato che c'è una parziale sovrapposizione delle visite T0 e T1, l'analisi principale che verrà condotta si basa sul confronto T0-T2 che si può considerare il più discriminante in termini di esposizione e di collocazione temporale della visita.

Per quanto riguarda, invece, l'andamento nelle tre visite da T0 a T2, gli indici funzionali di effetto, presentati come media ed errore standard nelle tre visite, sono illustrati nelle figure seguenti.

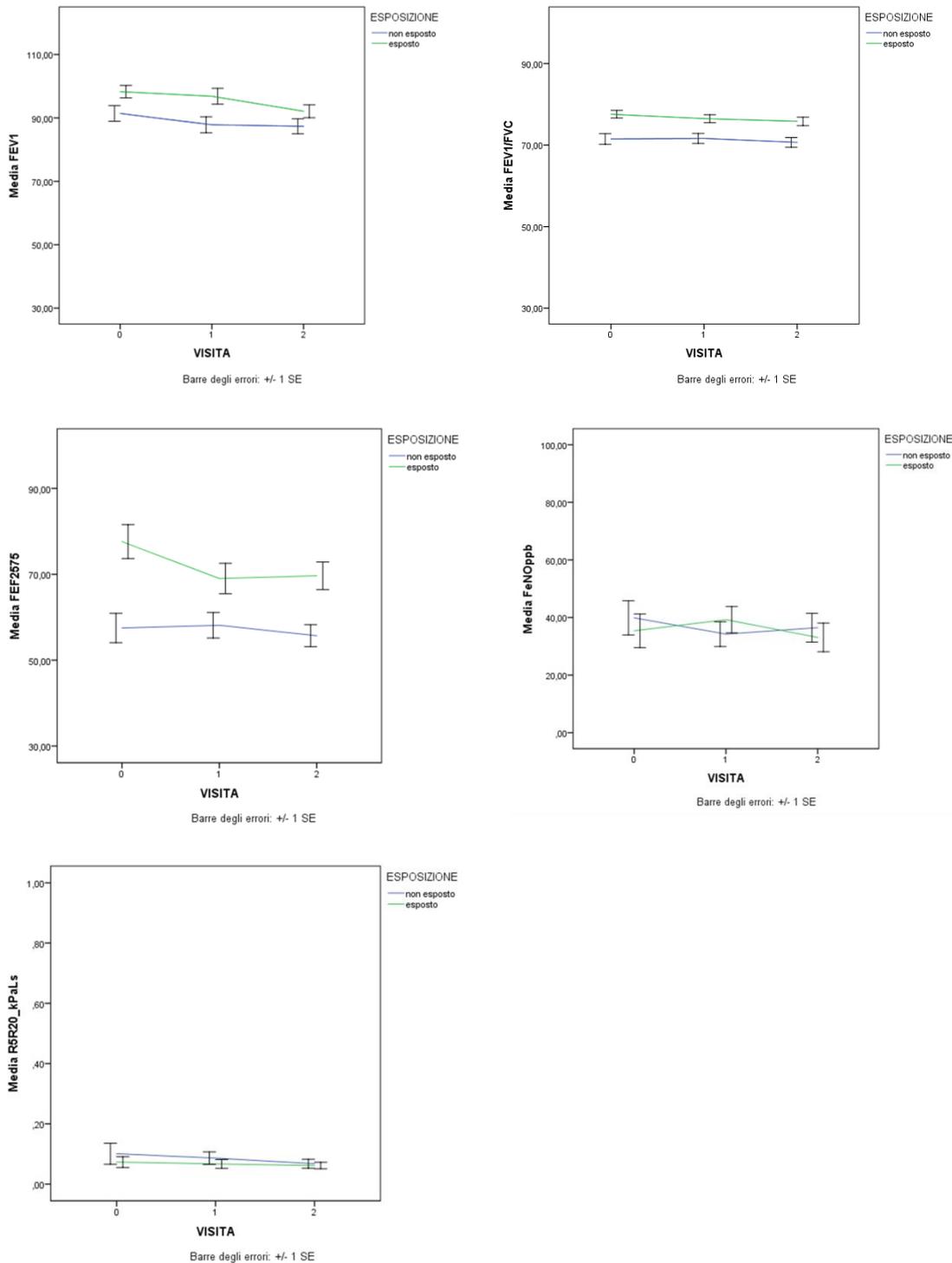


Fig.2: Grafici inerenti l'andamento degli indici funzionali nelle tre visite da T0 a T2 divisi fra esposti e non esposti

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 con differenze tra i due gruppi di asmatici e con differenti andamenti nei due periodi considerati (T0-T1 e T1-T2) dai quali però non si può trarre, al momento, alcuna indicazione. 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.

Monitoraggio dei parametri clinico funzionali finalizzato all'analisi di associazione

Identificazione dei possibili confondenti e impatto sugli esiti

L'obiettivo di questa analisi è quello di individuare se ci siano e quali siano le variabili di confondimento che sono in grado di influenzare gli esiti funzionali oggetto di indagine attraverso un appropriato test statistico, sull'intera popolazione in esame (non distinta fra esposti e non esposti). Le variabili prese in considerazione sono quelle raccolte tramite questionario (rielaborate in modo sintetico) oltre alla "stagione della visita" e ad altre esposizioni ambientali (pollini, corrispondenza della visita con il picco influenzale e parametri di qualità dell'aria rilevati nella stazione urbana Cittadella della rete di monitoraggio di ARPAE che misura la concentrazione di fondo).

Dai risultati del test emerge che l'unico potenziale confondente (peraltro con debole forza di associazione dal punto di vista statistico) è la "stagione di effettuazione della visita", la quale viene scelta per la successiva valutazione delle eventuali differenze tra esposti e non esposti in ognuno dei tre tempi di visita, inserita nell'analisi DID.

Questo tipo di scelta è relativo alla fase dell'indagine attuale ma può essere riconsiderato nelle fasi successive disponendo di un maggior numero di dati derivanti dalle visite effettuate sugli stessi soggetti, a partire dal T3.

A questo punto, per quest'unica variabile emersa "stagione della visita", si è verificato se esiste una differenza nella distribuzione tra esposti e non esposti al T0 e nei tempi successivi analizzati singolarmente (analisi con un appropriato test statistico).

L'analisi mostra che in effetti c'è una differenza di distribuzione stagionale tra le visite degli esposti e quelle dei non esposti, più evidente al T1 e T2. E' possibile che, dati i numeri esigui, sia sufficiente l'anticipazione o lo slittamento di pochi giorni di visite a cavallo del limite stagionale per spiegare almeno parzialmente questa evidenza.

È interessante l'osservazione che la diversa distribuzione stagionale degli esposti rispetto ai non esposti passando dal T0 al T1 e T2, in modo particolare per il sottogruppo più numeroso (visitato inizialmente in primavera), sebbene l'entità di queste differenze non sia molto rilevante, giustifica la scelta di considerare la variabile stagione come possibile fattore confondente nella successiva analisi DID.

Analisi di associazione con l'esposizione

Per la presentazione di questi risultati si ritiene 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 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.

La tabella seguente offre il quadro di sintesi delle differenze emerse tra esposti e non esposti nei valori di ognuno dei test funzionali selezionati.

La tabella utilizza i seguenti criteri per quali-quantificare le differenze fra esposti e non esposti:

- media delle differenze: media delle differenze prima-dopo (T0-T2) di ogni soggetto; il segno negativo indica una riduzione dell'esito clinico-funzionale per i test spirometrici e un miglioramento per il FeNO e l'R5-R20.
- Δ esposti - Δ non esposti: valore assoluto della differenza tra i due gruppi nell'andamento da T0 a T2
- p (esposizione): valore del test statistico associato all'analisi DID relativa alla variazione delle differenze esposti/non esposti nel tempo
- Associazione tra esiti ed esposizione basata sul confronto esposti e non esposti: associazione presente (forte-debole)- associazione 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, tanto più se ci si trova al di sotto del limite di normalità. Dal punto di vista epidemiologico questa soglia si riduce in proporzione alla numerosità campionaria; il giudizio qualitativo è stato espresso tenendone conto.
- coerenza tra gli esiti: giudizio globale su andamento e significato clinico degli esiti indagati (C=coerenza I=incoerenza)

INDICE		T ₂ -T ₀ (media delle differenze)	$\Delta_{\text{esposti}} - \Delta_{\text{non esposti}}$	p (esposizione)	Associazione fra esiti ed esposizione	significato clinico della differenza	coerenza tra gli esiti
FEV1%	esposti	-5,9886	1,02	0,655	Associazione assente	nessuno	C
	non esposti	-4,9705					
FEV1/FVC %	esposti	-1,9491	0,96	0,313	Associazione assente	nessuno	C
	non esposti	-0,9939					
FEF25-75%	esposti	-8,3093	5,72	0,147	Debole associazione (ma compatibile con fluttuazione casuale)	nessuno	I con R5-R20 (come indicatore di impatto sulle piccole vie)
	non esposti	-2,5845					
FeNO (ppb)	esposti	0,2647	0,86	0,743	Associazione assente	nessuno	C
	non esposti	1,1290					
R5R20 kPa/(L/s)	esposti	-0,0140	0,004	0,962	Associazione assente	nessuno	I con FEF25-75 (come indicatore di impatto sulle piccole vie)
	non esposti	-0,0180					

Tab.2: Tabella di sintesi delle differenze emerse tra esposti e non esposti nei valori di ognuno dei test funzionali selezionati nelle visite da T0 a T2

Rispetto all'obiettivo primario dell'indagine, il confronto tra esposti e non esposti non mette in evidenza, con i dati attualmente disponibili, un'associazione con le emissioni dell'inceneritore, confermata sia dai valori del test statistico, utilizzato nell'analisi delle differenze nel tempo (DID), sia riguardo all'entità delle modificazioni tra i due gruppi di soggetti valutate dal punto di vista del significato clinico.

La coerenza globale dei dati, dalla quale emerge al momento l'assenza di un nesso causale, è rafforzata da due ulteriori 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, oltre a non rappresentare una rilevanza clinica, 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. L'andamento di questo indice spirometrico verrà comunque tenuto sotto osservazione nei tempi successivi.

Richiamato il fatto che i valori spirometrici rilevati sia negli esposti che nei non esposti sono mediamente sempre al di sopra del limite di normalità clinica, è innegabile che i valori dei test spirometrici al tempo T0 siano sostanzialmente migliori dell'atteso. Non siamo in grado al momento di fornire spiegazioni sull'andamento in lieve riduzione dei test spirometrici (che comunque riguardano sia esposti che non esposti). La scelta dell'analisi DID consente di non tener conto di questo fenomeno in quanto mira a mettere in evidenza eventuali differenze nei due

gruppi a prescindere dalla presenza o meno di tali differenze al T0. In ogni caso nello sviluppo dell'indagine è previsto un approfondimento sull'indice FEV1 considerato che le conoscenze scientifiche disponibili consentono anche di stimarne il declino fisiologico con l'età.

In conclusione un quadro di questo tipo non consente di cogliere elementi di relazione tra effetti sugli asmatici ed esposizione al forno inceneritore di Parma nel periodo considerato relativo alle prime due visite post-operam.

Il monitoraggio proseguirà con la valutazione degli esiti delle successive visite che a partire dal T3 saranno oggetto dei prossimi rapporti.