

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



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-

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.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

COMPENDIO

INTRODUZIONE

Una delle linee di indagine del Progetto di Sorveglianza sull'Inceneritore di Parma ha previsto l'arruolamento di una coorte di pazienti asmatici residenti a Parma e provincia. Il presente Rapporto è dedicato ad illustrare la linea di sorveglianza su indicatori di salute 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), e dei tempi T1 e T2, che sono le prime due visite avvenute dopo l'accensione dell'inceneritore (primo post-operam dall'agosto 2013 al gennaio 2015).

OBIETTIVI

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.

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 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. Si descrive inoltre l'andamento dei valori degli indici clinico-funzionali, sempre tra 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. Tale metodo utilizza i dati di un gruppo di esposti e li confronta con quelli di un gruppo di non esposti, per arrivare ad una stima dell'effetto (esposizione all'inceneritore) attraverso la comparazione nel tempo delle modifiche degli indici clinico-funzionali tra i due gruppi. La comparabilità fra esposti e non esposti presuppone che i confondenti, non ugualmente distribuiti fra i due gruppi, si mantengano comunque costanti nel tempo; l'analisi 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; nel nostro caso l'unica variabile di interesse è risultata la stagionalità della visita.

RISULTATI

L'analisi descrittiva mostra che:

- Rispetto alla relazione visite-volumi di rifiuto, 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, per cui il confronto T0-T2 si può considerare il più discriminante in termini di esposizione e di collocazione temporale della visita.
- 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 nei due periodi considerati (T0-T1 e T1-T2) dai quali però non si può trarre al momento alcuna indicazione. Gli altri due test si presentano come incoerenti rispetto ai primi.

L'analisi di associazione mostra che:

- Nella verifica di quali siano le variabili in grado di influenzare gli esiti, a prescindere dall'esposizione, l'unico potenziale confondente è la stagione di effettuazione della visita
- L'analisi con test di Fisher mostra che, per quest'unica variabile emersa, "stagione della visita", c'è una differenza di distribuzione stagionale tra le visite degli esposti e quelle dei non esposti, che giustifica la scelta di considerarla come possibile fattore confondente nella successiva analisi DID.
- Attraverso l'analisi DID, il confronto tra esposti e non esposti non mette in evidenza, con i dati attualmente disponibili, un'associazione con le emissioni dell'inceneritore. In una fase di esame di dati numericamente ancora non rilevanti (prime tre visite) si è optato per una rappresentazione dei risultati usando criteri quali-quantitativi raccolti in una tabella di sintesi. Il quadro che emerge da questa sintesi, confermato 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 valutata da un punto di vista del significato clinico, rileva una coerenza globale dalla quale emerge al momento l'assenza di un nesso causale.

CONCLUSIONI

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.

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.....	8
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)	9
Piano e caratteristiche delle visite.....	9
Svolgimento della visita e significato dei test.....	9
Stato avanzamento visite, adattamenti del piano di sorveglianza e sviluppo del Piano Operativo	10
Ipotesi di sviluppo del piano operativo riguardante la coorte di asmatici	10
Trattamento dei dati (azione 2.1.2.7. del piano operativo)	11
Variabili e trattamento dati	11
Risultati della fase ante-operam e della prima fase post-operam (azione 2.1.2.7. del piano operativo).....	15
Obiettivi e metodi dell'analisi.....	15
1. Analisi descrittiva.....	16
1.a Descrizione dell'esposizione a inceneritore nei tempi T ₀ -T ₂	16
1.b Andamento degli esiti funzionali nei tre tempi	17
2. Monitoraggio dei parametri clinico funzionali finalizzato all'analisi di associazione	18
2.a Identificazione dei possibili confondenti e impatto sugli outcome	18
2.b Analisi di associazione con l'esposizione	22
CONCLUSIONI	24

Premessa

Questo Rapporto costituisce la seconda 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 Amb Sal 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 secondo 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 Health Search, nov. 2012). La percentuale di soggetti asmatici senza trattamento farmacologico è aumentata nel tempo così come le forme gravi (fonte: Federfarma, 2013).

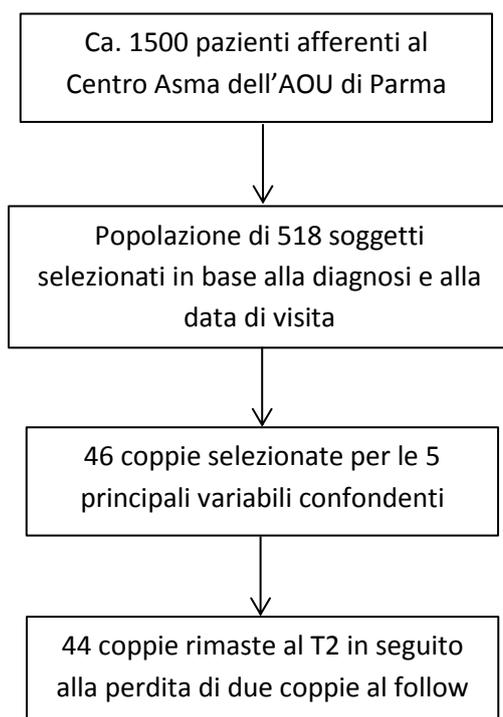
Il Centro Asma della Clinica Pneumologica dell'AOU di Parma è un centro di riferimento per la diagnosi e la terapia di tale patologia e raccoglie circa 1500 soggetti provenienti anche dalle zone limitrofe a Parma. Il Centro dispone di una base dati relativa alle visite di routine effettuate su pazienti 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/m³. 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:



Le caratteristiche dei soggetti appaiati sono illustrate nella tabella 1

	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 **

Nel corso del tempo il gruppo indagato si è modificato pochissimo. Sono state perse 2 coppie appartenenti ai non fumatori e agli atopici; 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.2: 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). Questo aspetto verrà ripreso successivamente nel paragrafo dell'analisi dei risultati.

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 presi in considerazione in un'analisi preliminare non riportata nella relazione e verranno mantenuti all'interno del progetto per poter essere eventualmente reinseriti in un modello multivariato, che consenta di tenere sotto controllo più criteri di arruolamento e più confondenti contemporaneamente. Poiché i dati collezionati ad oggi non consentono l'applicazione di statistiche multivariate, per motivi di semplicità e

coerenza i risultati descritti di seguito si riferiranno soltanto al campione dei soggetti arruolati in base al modello di dispersione.

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 (T_0) 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 T_0 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. 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 T₀-T₁-T₂) (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 (T₀), prima dell'avvio dell'inceneritore a una serie di visite successive (T₁, T₂, 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 T₀ 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 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. 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
6. Obiettività toracica

¹ Alfieri V. et al Respiratory Research 2014 15:86. Pisi R., et al Allergy asthma proc 2013, 34: e14-e20; Williamson PA, et al.Lung 2011;189:121-9

7. 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).
8. I pazienti vengono valutati sempre ogni sei mesi anche quando vengono effettuate visite intercorrenti per richiesta dello 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 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, adattamenti del piano di sorveglianza e sviluppo del Piano Operativo

Al 31 Agosto 2017 sono state ultimate le visite fino al T₇; per quanto riguarda il completamento del T₈ mancano 21 visite e sono state effettuate solo 2 visite per il T₉. Dal momento che in corso d'opera i pazienti possono uscire dalla sorveglianza, cambiare residenza/lavoro o abitudine al fumo, modificare il loro BMI o il loro stato atopico, l'accoppiamento iniziale può non essere più valido quindi portare all'eliminazione dell'intera coppia. Allo stato attuale sono rimaste nell'indagine 41 coppie delle 46 iniziali, tuttavia, per conoscere con esattezza il numero definitivo delle coppie a ciascun T, occorre aspettare l'esatta valutazione dell'esposizione in base ai cambi di lavoro/residenza, che non è ancora disponibile. La corte iniziale, che abbiamo considerato "chiusa", sarà monitorata fino al T10 o fino all'eventuale riduzione ad un minimo di 30 coppie.

Questo Rapporto illustra l'elaborazione dei dati relativi alle visite del T₀ (46 coppie) T₁ (45 coppie) e T₂ (44 coppie).

Ipotesi di sviluppo del piano operativo riguardante la corte di asmatici

Il confronto all'interno del gruppo di lavoro del Tavolo T-S, che sostiene il Piano Operativo Asmatici, ha portato alla scelta di proseguire lo studio sui soggetti asmatici, oggetto del presente Rapporto avviando in parallelo un **Piano Operativo consistente in uno studio di corte longitudinale che sarà oggetto di uno specifico documento.**

L'obiettivo è quello di osservare associazioni tra vari tipi di esposizione individuale ed esiti funzionali delle piccole vie respiratorie concentrando l'attenzione sugli effetti a breve termine per stimarne la quota attribuibile all'inceneritore, mentre la linea di indagine sui soggetti appaiati continuerà a monitorare l'andamento degli esiti clinico-funzionali sul lungo periodo.

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

A questo scopo l'esposizione all'inceneritore viene stimata nei tre giorni precedenti la visita (lag 0-3 gg), con modello LAPMOD-CALMET su dati reali di emissione a camino e meteo-climatici; viene mantenuto il questionario che saggia le altre esposizioni individuali mentre le altre esposizioni ambientali vengono attribuite ai soggetti utilizzando la metodologia applicata nel Progetto SUPERSITO.

Gli esiti clinico-funzionali sono gli stessi dello studio sugli asmatici appaiati. La popolazione in studio è quella dei 120 asmatici (da cui sono state estratte le 46 coppie), diversamente esposti all'inceneritore; i soggetti sono seguiti anche in questo studio con visite semestrali da T_1 a T_n .

Un approccio di questo tipo consente di valutare gli effetti a breve termine delle emissioni da inceneritore sulla funzionalità respiratoria che viene misurata nelle singole visite, ed eventualmente sugli *outcome* più gravi (riacutizzazioni) che vengono rilevati durante tutto il follow up (il gruppo di lavoro sta valutando questa possibilità); oltre a mantenere un buon controllo dei confondenti ambientali e dei modificatori d'effetto individuali dell'asma (sesso, età, fumo, BMI e atopia).

Lo sviluppo della linea asmatici prevede anche l'analisi dei campioni di urina raccolti a partire dal T_1 come prosecuzione della linea di biomonitoraggio che in accordo con il Tavolo Tecnico Scientifico, verrà sospeso nei soggetti appartenenti ai gruppi presenti negli Istituti Penitenziari di Parma. Il Gruppo Tecnico asmatici insieme a quello biomonitoraggio si impegnano a sostenere il Dipartimento di Sanità Pubblica nella stesura di un Piano operativo, come addendum al Piano Asmatici.

Trattamento dei dati (azione 2.1.2.7. del piano operativo)

Variabili e trattamento dati

Viene presentata l'analisi dei dati raccolti al T_0 , T_1 e T_2 , considerando i soggetti come appaiati (44 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 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, • davanzali di casa sporchi 	Nessuna risposta affermativa oppure una sola risposta affermativa	Più di una risposta affermativa
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.3: 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 virale 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.4) 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.

Stagione	Settimana inizio picco	Data inizio	Settimana fine picco	Data fine
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

Tab.4: Periodi di picco della circolazione virale dell'influenza nell'area di Parma

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 ai tre 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.

Nota circa le variabili da questionario

Poiché nell'analisi dei dati raccolti al T0 la maggior parte delle variabili espositive raccolte con questionario non ha rivelato relazioni con gli esiti funzionali indipendentemente dall'esposizione, a partire dalla presente analisi che riguarda anche T1 e T2, è stata fatta una selezione, centrando l'attenzione essenzialmente su due variabili: utilizzo di farmaco ad azione cortisonica ed esposizione a traffico.

La variabile "presenza di patologie di rilievo" che nell'analisi descrittiva del primo rapporto aveva dimostrato una certa influenza sugli esiti nel gruppo totale di asmatici, è stata tralasciata in quanto si assume che eventuali differenze fra esposti e non esposti, per loro natura (patologia cronica) si mantengano costanti nel tempo e quindi non influiscano nell'analisi che utilizza il metodo D-ID (differences in differences) illustrata successivamente.

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.

4. Variabili tossicologiche

In seguito all'accordo con il C.E.R.T. (Laboratorio di tossicologia dell'ISPESL, partner del Progetto di Sorveglianza) si è concordato in seno al Gruppo Tecnico di inserire nella linea di sorveglianza dei soggetti asmatici anche una ricerca di completamento orientata a misurare 27 parametri analitici biotossicologici nelle urine. Il rationale è descritto nel Piano Operativo del Biomonitoraggio, parte integrante del Progetto di Sorveglianza del PAIP.

La raccolta avviene durante le visite programmate ogni 6 mesi ma anche durante le eventuali visite richieste dal paziente per una riacutizzazione (la raccolta ha avuto inizio dal luglio 2013).

Nota sulle variabili tossicologiche

Le valutazioni sulle concentrazioni urinarie dei marcatori non sono state introdotte nel presente Rapporto ma saranno considerate come variabile d'esito in un disegno a misure ripetute che ne suggerirà l'interazione con l'esposizione all'inceneritore (si rimanda al paragrafo **"Sviluppo del Piano operativo Asmatici, addendum biomonitoraggio"**).

Risultati della fase ante-operam e della prima fase 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.

L'obiettivo si può realizzare attraverso un primo passaggio costituito da un approccio di tipo descrittivo che 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 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 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. Ciononostante abbiamo optato per un disegno di analisi cosiddetto *difference 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 allorchè 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,

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

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 Descrizione dell'esposizione a inceneritore nei tempi T0-T2

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.

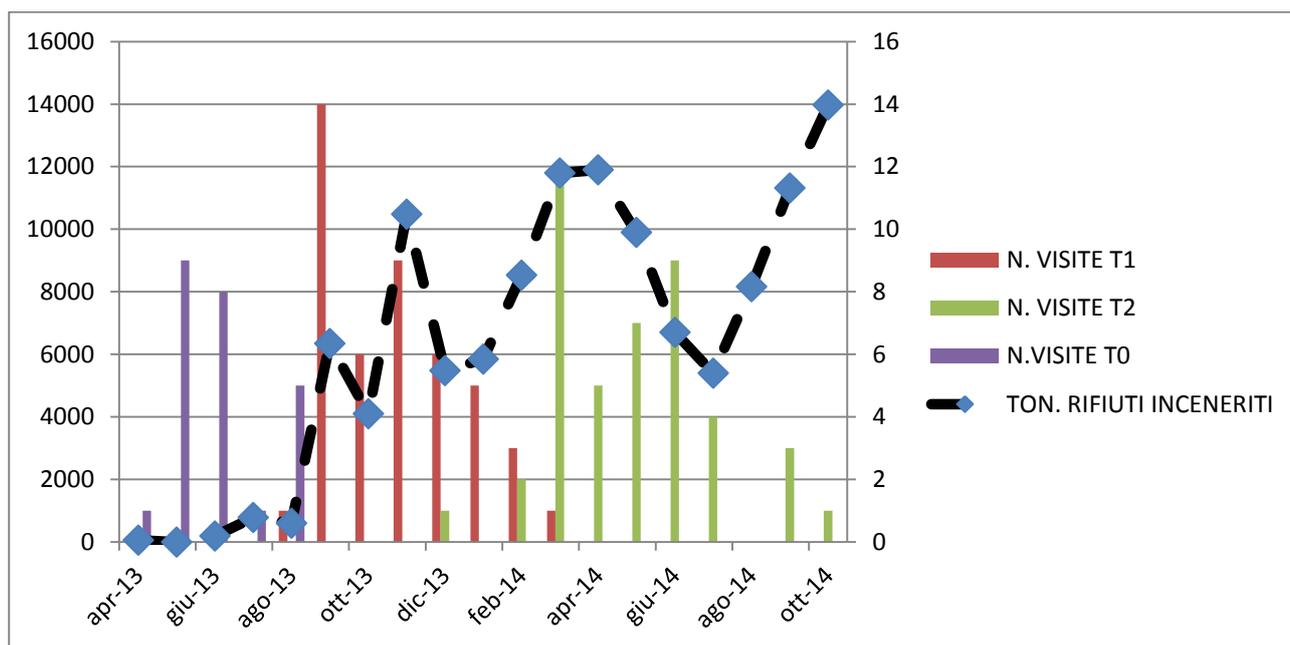


Fig.1: Volume rifiuti inceneriti e numero visite dall'avvio dell'impianto.

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

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.

1.b Andamento degli esiti funzionali nei tre tempi

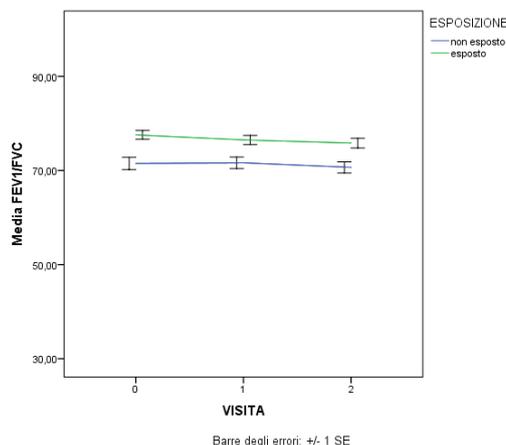
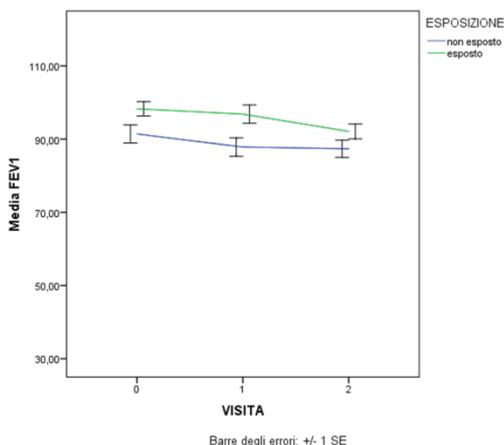
Richiamando le considerazioni fatte al paragrafo "Svolgimento della visita e significato dei test", si illustra l'andamento nelle tre visite da T0 a T2 degli indici funzionali di effetto, presentati come media ed errore standard nelle tre visite.

		T0		T1		T2	
		Media	Errore std.	Media	Errore std.	Media	Errore std.
FEV1-%	non esposti	92,3205	2,39124	88,8114	2,37301	87,3500	2,37487
	Esposti	98,0932	2,02766	96,7705	2,56105	92,1045	2,05257
	campione totale	95,2068	1,58898	92,7909	1,78733	89,7273	1,58111
Tiffenau-%	non esposti	71,6489	1,36996	71,7225	1,26144	70,6550	1,17900
	Esposti	77,7755	0,95472	76,4339	0,99441	75,8264	1,03983
	campione totale	74,7122	0,89270	74,0782	0,83749	73,2407	0,82920
FEF2575-%	non esposti	58,2800	3,52930	58,8273	2,94796	55,6955	2,56276
	Esposti	78,1000	4,11703	68,6000	3,60440	69,6545	3,22548
	campione totale	68,0761	2,89533	63,7136	2,37333	62,6750	2,18037
FeNO-ppb	non esposti	39,0882	6,13374	33,6806	4,37304	36,4595	5,00924
	Esposti	35,6154	6,01175	39,5122	4,69030	33,0789	4,96322
	campione totale	37,2329	4,27358	36,7857	3,22397	34,7467	3,50732
R5R20-kPa/(L/s)	non esposti	0,1080	0,03766	0,0871	0,02131	0,0675	0,01497
	Esposti	0,0762	0,01875	0,0683	0,01483	0,0614	0,01088
	campione totale	0,0875	0,01795	0,0776	0,01289	0,0645	0,00920

Tab.5: Media ed errore standard degli indici funzionali nelle tre visite T0, T1, T2

Nota: i valori degli indici funzionali riportati in questa tabella riguardanti il T0 sono leggermente diversi da quelli riportati nel primo report riguardanti tali visite, in quanto l'attuale analisi è effettuata solo sulle coppie che si sono mantenute nei tre tempi (cioè 44 rispetto alle 46 iniziali).

I valori della tabella vengono riportati anche in forma grafica tralasciando i valori del campione totale.



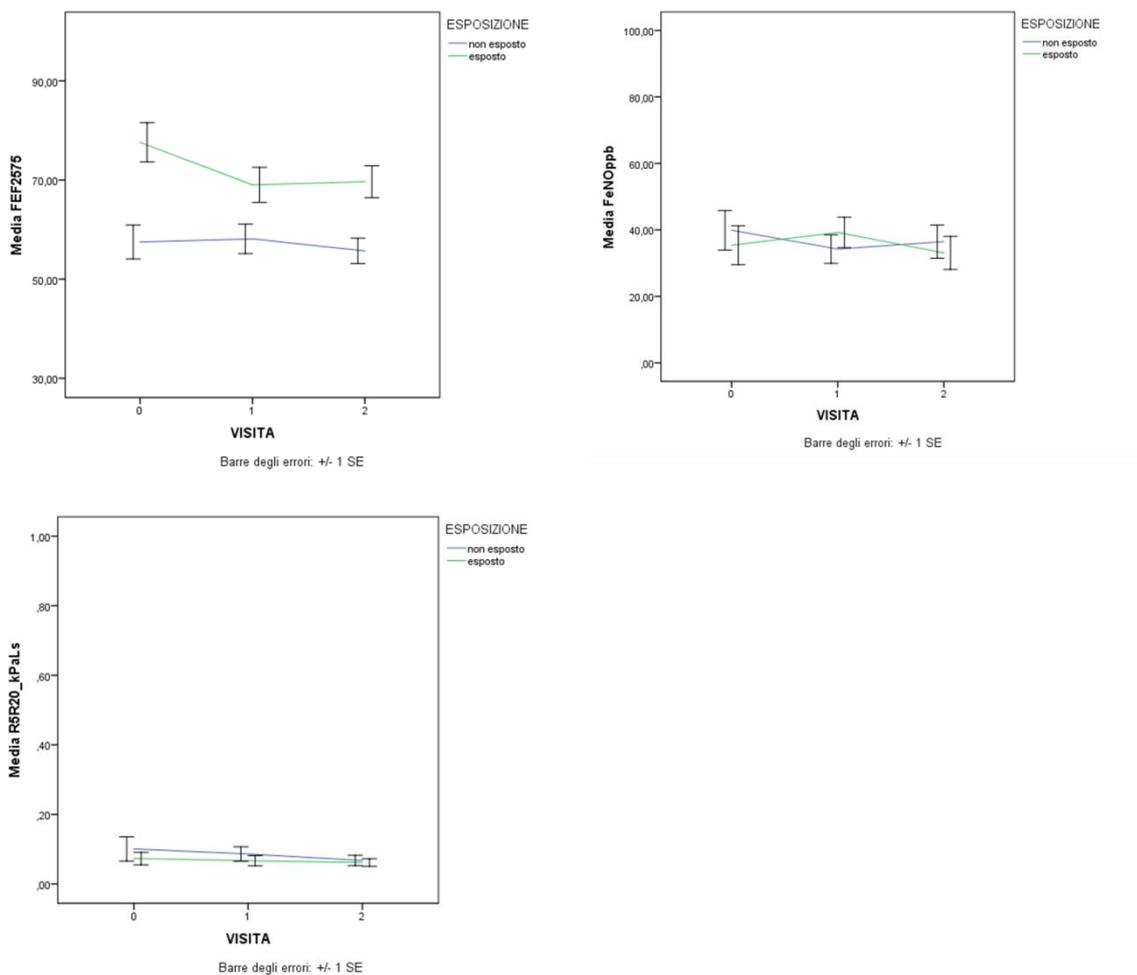


Fig.2: Grafici inerenti l'andamento degli indici funzionali nelle tre visite da T0 a T2 divisi fra esposti e non esposti

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.

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

2.a Identificazione dei possibili confondenti e impatto sugli outcome

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 test ANOVA per analisi ripetute a più fattori, sull'intera popolazione in esame (non distinta fra esposti e non esposti), che sviluppa il test ANOVA ad una via riportato nel primo rapporto per selezionare le variabili di interesse. Per ciascun esito si valuta l'effetto di ogni confondente preso singolarmente correggendo per quelle variabili che è noto influenzano l'asma (età, sesso, BMI...) scelte a seconda dell'esito considerato:

- Esiti spirometrici (**FEV1%, FEV1/FVC%, FEF25-75%**) corretti per atopìa e fumo dal momento che lo strumento restituisce un valore percentuale su un teorico costruito su età, sesso e BMI
- **FeNO e Oscillometria** corretti per sesso, BMI, fumo e atopìa

La scelta delle variabili da individuare quali confondenti ambientali è basata su dati di letteratura e sui risultati dell'analisi del T0 (primo report); le variabili sono quelle illustrate nel paragrafo "variabili e trattamento dati". Si è optato per una scelta "conservativa" della significatività statistica nella selezione delle variabili potenzialmente associate ($p < 0,2-0,3$).

I risultati del test sono riprodotti in sintesi nella tabella successiva (tab. 6) dalla quale emerge che l'unico potenziale confondente (peraltro con debole forza di associazione all'esito) è la stagione di effettuazione della visita. Il termine ridondante si riferisce al fatto che il contributo del confondente è già compreso in una o più variabili di appaiamento e come tale può essere tralasciato. In altre parole si è operata una selezione delle variabili incrociando il criterio della significatività statistica con quello della rilevanza dell'informazione portata dal confondente.

possibile confondente	variabile d'esito	contributo del confondente al modello/valore di p
Traffico	FEV1	Ridondante
	FEV1/FVC	Ridondante
	FEF2575	Ridondante
	FeNO	Ridondante
	R5R20	Ridondante
stagione visita	FEV1	0,259
	FEV1/FVC	0,386
	FEF2575	0,689
	FeNO	0,510
	R5R20	Ridondante
Pollini	FEV1	0,547
	FEV1/FVC	Ridondante
	FEF2575	Ridondante
	FeNO	0,966
	R5R20	Ridondante
visita eseguita nel periodo di picco influenzale	FEV1	0,395
	FEV1/FVC	0,565
	FEF2575	0,581
	FeNO	0,453
	R5R20	Ridondante
uso di cortisonici	FEV1	Ridondante
	FEV1/FVC	0,609
	FEF2575	Ridondante
	FeNO	Ridondante
	R5R20	Ridondante

PM10 Lag3	FEV1	0,593
	FEV1/FVC	0,590
	FEF2575	0,690
	FeNO	Ridondante
	R5R20	Ridondante
PM10 Lag2	FEV1	0,566
	FEV1/FVC	0,646
	FEF2575	0,660
	FeNO	Ridondante
	R5R20	Ridondante
PM10 Lag1	FEV1	Ridondante
	FEV1/FVC	Ridondante
	FEF2575	Ridondante
	FeNO	Ridondante
	R5R20	Ridondante
PM10 del giorno	FEV1	Ridondante
	FEV1/FVC	Ridondante
	FEF2575	0,728
	FeNO	0,827
	R5R20	0,713
NO2 Lag3	FEV1	0,587
	FEV1/FVC	0,614
	FEF2575	Ridondante
	FeNO	Ridondante
	R5R20	Ridondante
NO2 Lag2	FEV1	Ridondante
	FEV1/FVC	0,626
	FEF2575	Ridondante
	FeNO	Ridondante
	R5R20	Ridondante
NO2 Lag1	FEV1	0,554
	FEV1/FVC	0,651
	FEF2575	0,629
	FeNO	0,569
	R5R20	Ridondante
NO2 del giorno	FEV1	0,590
	FEV1/FVC	0,642
	FEF2575	Ridondante
	FeNO	Ridondante
	R5R20	Ridondante

Tab.6: Risultati del test ANOVA per analisi ripetute a più fattori, sull'intera popolazione in esame. Il valore di p esprime l'effetto di ogni confondente preso singolarmente correggendo per quelle variabili che è noto influenzano l'asma scelte a seconda dell'esito considerato.

Come si vede, emerge solo il contributo della "stagione 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 come covariata nell'analisi DID. Non essendo le altre variabili in grado di influenzare gli esiti sotto osservazione è propria la scelta di non considerarli nella successiva analisi DID indipendentemente da un eventuale diverso andamento nel gruppo degli esposti e in quello dei non esposti.

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", nello step successivo si è verificato se esiste una differenza nella distribuzione tra esposti e non esposti al T0 e nei tempi successivi analizzati singolarmente (analisi con test di Fisher).

	livelli della variabile	stagione visita			
		primavera	estate	autunno	inverno
T0 (test esatto di Fisher: p=0,347)	non esposto	Conteggio 20 45,5%	5 11,4%	7 15,9%	12 27,3%
	esposto	Conteggio 25 56,8%	4 9,1%	2 4,5%	13 29,5%
	Totale	Conteggio 45 51,1%	9 10,2%	9 10,2%	25 28,4%
T1 (test esatto di Fisher: p=0.027)	non esposto	Conteggio 4 9,1%	3 6,8%	29 65,9%	8 18,2%
	esposto	Conteggio 1 2,3%	13 29,5%	23 52,3%	7 15,9%
	Totale	Conteggio 5 5,7%	16 18,2%	52 59,1%	15 17,0%
T2 (test esatto di Fisher: p=0.036)	non esposto	Conteggio 27 61,4%	7 15,9%	7 15,9%	3 6,8%
	esposto	Conteggio 23 52,3%	7 15,9%	2 4,5%	12 27,3%
	Totale	Conteggio 50 56,8%	14 15,9%	9 10,2%	15 17,0%

Tab.7: Distribuzione della variabile "stagione" nelle tre visite. Viene calcolata la probabilità esatta di osservare una distribuzione uguale o più "estrema" rispetto quella osservata (test esatto di Fisher).

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.

I dati non sembrano sostenere l'ipotesi iniziale di una forte "concentrazione" di visite primaverili degli esposti al T0, formulata nella discussione del gruppo, come possibile spiegazione delle migliori performances degli stessi nella prima visita.

2.b Analisi di associazione con l'esposizione

La tabella seguente offre il quadro di sintesi delle differenze emerse tra esposti e non esposti nei valori di ognuno dei test funzionali selezionati. Si vuole cioè offrire una panoramica dei risultati che completa l'analisi statistica effettuata con la Differences In Differences - DID - (valore di p) introducendo altre dimensioni, più qualitative, per consentire di mettere in luce il grado di coerenza tra le stesse. Sono state valutate le differenze totali T2-T0 per i motivi già espressi.

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 cut-off 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.8: 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, sia riguardo all'entità delle modificazioni tra i due gruppi di soggetti, valutate da un punto di vista del significato clinico.

La coerenza globale dei dati nel fornire questa indicazione 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 (descritti nella tab.5) sono mediamente sempre al di sopra del cut-off 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 di stimare il declino fisiologico con l'età.

È tuttavia utile osservare che il posizionamento di molti valori spirometrici al di sopra del valore atteso teorico del 100% potrebbe essere dovuto al fatto che questo standard è costruito su studi di riferimento piuttosto datati (anni 80) quando le caratteristiche generali delle popolazioni in studio erano sostanzialmente diverse rispetto alla popolazione su cui sarebbero costruiti gli indici odierni; limite oggettivo al quale non si può ovviare.

CONCLUSIONI

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.