

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 VISITE T0-T10 **SINTESI PER UNA LETTURA DIVULGATIVA**

AUTORI:

Responsabile scientifico

Dr.ssa Natalia Sodano

Collaboratori del Dipartimento di Sanità Pubblica

Dr.ssa Gaia Fallani

Dr.ssa Rosanna Giordano

Dr.ssa Elisa Mariani

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 di Epidemiologia e Comunicazione del Rischio AUSL-IRCCS di Reggio

Dr. Maurizio Impallomeni, già Direttore Area Igiene Ambientale AUSL Parma

OTTOBRE 2019

Sommario

| | |
|--|----|
| 1. Introduzione..... | 2 |
| 2. Metodi..... | 2 |
| 3. Obiettivi e analisi dei dati..... | 3 |
| 4. Risultati..... | 4 |
| 4.1 Analisi descrittiva..... | 4 |
| 4.2 Analisi soggetti “appaiati” | 6 |
| 4.2.1 Esposizione spento/acceso..... | 6 |
| 4.2.2 Esposizione con effetto cumulativo..... | 6 |
| 4.3 Analisi della “coorte” di soggetti asmatici..... | 7 |
| 4.4 Analisi biomonitoraggio..... | 7 |
| 5. Conclusioni..... | 10 |

1. Introduzione

Questo Rapporto costituisce la quarta ed ultima rendicontazione tecnico-scientifica dei risultati delle azioni previste nel "PIANO OPERATIVO PER LA SORVEGLIANZA SUI SOGGETTI ASMATICI" del dicembre 2013 e nel "PIANO OPERATIVO COORTE ASMATICI E ADDENDUM BIOMONITORAGGIO" del novembre 2017 che integra il precedente piano. Entrambi i Piani sono inclusi nel "PROGETTO DI SORVEGLIANZA DEGLI EFFETTI SANITARI DIRETTI E INDIRETTI DELL'IMPIANTO DI TRATTAMENTO RIFIUTI (PAIP) DI PARMA - Progetto Sorveglianza Sanitaria PAIP (PSS-PAIP-2013)". Si rimanda al documento per una lettura completa delle azioni, degli obiettivi e dei metodi.

Come nei precedenti tre Rapporti, la presentazione e la discussione dei risultati è comunque preceduta da un riassunto delle azioni previste, della popolazione in studio e dell'arruolamento dei soggetti indagati, dei modelli di esposizione utilizzati, delle modalità di raccolta e trattamento dati.

In questo Rapporto viene riproposto il disegno dello studio per facilitare l'interpretazione di un'indagine che si è sviluppata nell'arco di otto anni e ha visto, lungo il percorso, alcuni adattamenti ed arricchimenti che hanno l'obiettivo di dare maggiore consistenza ai risultati ottenuti e rilevarne la coerenza.

2. Metodi

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. La visita prevede l'esecuzione di test spirometrici per la misurazione dei classici indici di funzionalità respiratoria (FEV1, FEV1/FVC...), misurazione dell'ossido nitrico esalato (quale indice di infiammazione delle alte vie respiratorie), l'esecuzione dell'oscillometria ad impulsi (per valutare lo stato di ostruzione delle piccole vie aeree), un questionario individuale e la raccolta di un campione di urine per la ricerca di biomarcatori di esposizione; quest'ultimo passaggio rientra all'interno del piano operativo dell'Addendum Biomonitoraggio.

Inizialmente 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 dai quali è stato ricavato il campione costituito da 46 coppie.

Successivamente il disegno è stato integrato, con uno studio di coorte, considerando tutti gli asmatici arruolati nei sette anni in studio (128 soggetti che comprendono anche gli individui usciti dallo studio per diversi motivi nel corso dei sette anni) e classificandoli sulla base dell'esposizione con un valore puntuale individuale attribuendo ad ognuno il valore di esposizione predetto dal modello di ricaduta nel giorno della visita, ricavato dai dati reali delle emissioni. Per riuscire a valutare l'esposizione della popolazione, si è scelto di simulare la dispersione delle sostanze in atmosfera attraverso l'utilizzo di un modello matematico, di tipo lagrangiano, chiamato Lapmod. Il modello Lapmod è integrato con il modello meteorologico diagnostico Calmet, che fornisce tutte le necessarie informazioni riguardo la velocità e la direzione del vento e i parametri turbolenti.

Nel confronto tra le caratteristiche del campione 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 tenuto in considerazione nell'analisi dei risultati.

3. Obiettivi e 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.

Per quanto riguarda il biomonitoraggio, sono state determinate le concentrazioni urinarie di Benzene, Toluene, Etilbenzene e Xileni (BTEX), stirene e Metil-tert-butiletere (MTBE), i loro metaboliti e alcuni metalli.

Nell'analisi dei dati si è optato per una metodologia che prevede un primo passaggio costituito da un approccio di tipo descrittivo che mostra l'andamento dei valori degli indici clinico-funzionali.

A questa fase descrittiva segue, per quanto riguarda lo studio "appaiati", un'analisi dei dati cosiddetta *difference in differences* (DID), usato in contesti osservazionali quando non è possibile scegliere in modo casuale l'attribuzione di ogni soggetto al gruppo esposto o non esposto. In questa metodica, la comparabilità fra esposti e non esposti presuppone che tutti i fattori, diversi dalle emissioni del forno, che possono influenzare gli esiti clinici oggetto di studio (cosiddetti "fattori di confondimento"), se diversamente distribuiti fra i due gruppi, si mantengano comunque costanti nel tempo. Occorre quindi che essi siano identificati preliminarmente all'analisi dei dati attraverso l'utilizzo di un questionario e di dati ambientali. Da

questa valutazione, nei nostri gruppi, le variabili che hanno mostrato un andamento differenziato sono: patologie di rilievo concomitanti all'asma (gastro-enteriche, endocrine, psichiche, cardiologiche e autoimmuni), presenza dei pollini nel giorno della visita, identificazione del periodo di picco influenzale, uso di farmaci specifici al momento di ogni visita. Tramite modelli multivariati per misure ripetute (le misure effettuate sullo stesso soggetto in tutte le visite) si è testata l'interazione fra esposizione e tempo con due ipotesi: effetto cumulativo con relazione lineare fra tempo trascorso dall'accensione e esito clinico-funzionale, e ipotesi qualitativa spento/acceso sempre rispetto all'esito clinico-funzionale.

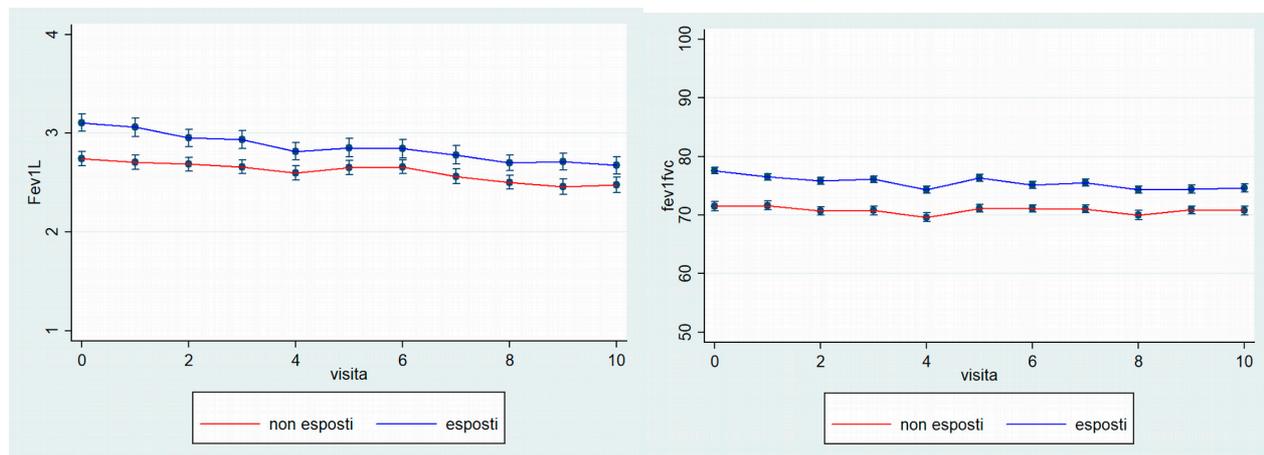
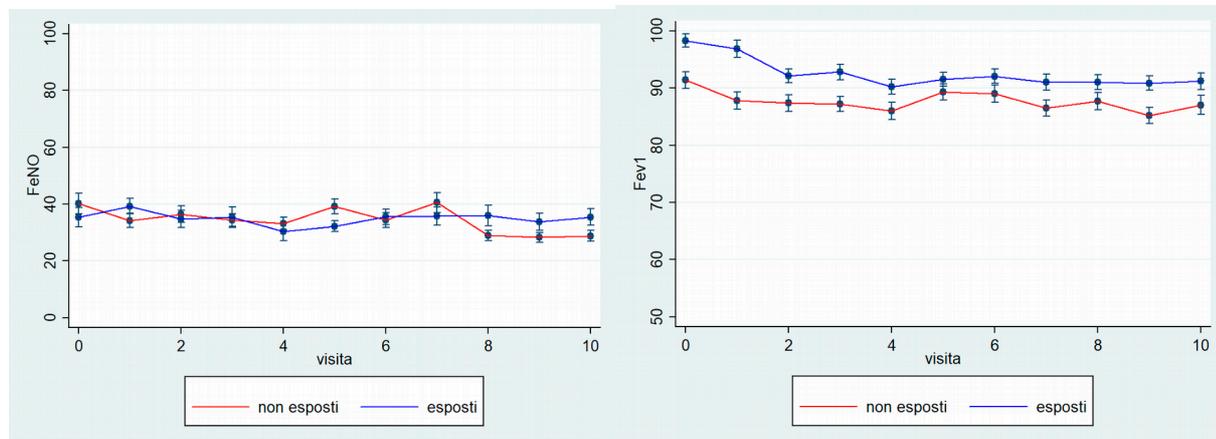
Per l'analisi della coorte si è optato per modelli lineari generalizzati aggiustati per variabili di confondimento (PM2,5, periodo dell'anno, età, sesso e BMI). Questa analisi testando l'associazione fra esposizione individuale ed effetto può cogliere gli eventuali effetti a breve termine delle esposizioni giornaliere sui parametri di funzionalità polmonare.

Anche per quanto riguarda il biomonitoraggio è stata effettuata inizialmente un'analisi descrittiva dei risultati delle analisi. La presenza di eventuali differenze nei singoli tempi è stata valutata confrontando il totale delle misurazioni effettuate nei due gruppi esposti/non esposti. L'analisi delle misurazioni effettuate su ogni soggetto in ogni visita per tutta la durata della sorveglianza, è stata effettuata invece valutando l'andamento nel tempo (trend) della concentrazione mediana di ogni analita.

4. Risultati

4.1 Analisi descrittiva

Di seguito si illustra l'andamento nelle 11 visite da T0 a T10 degli indici funzionali di effetto, presentati in forma grafica.



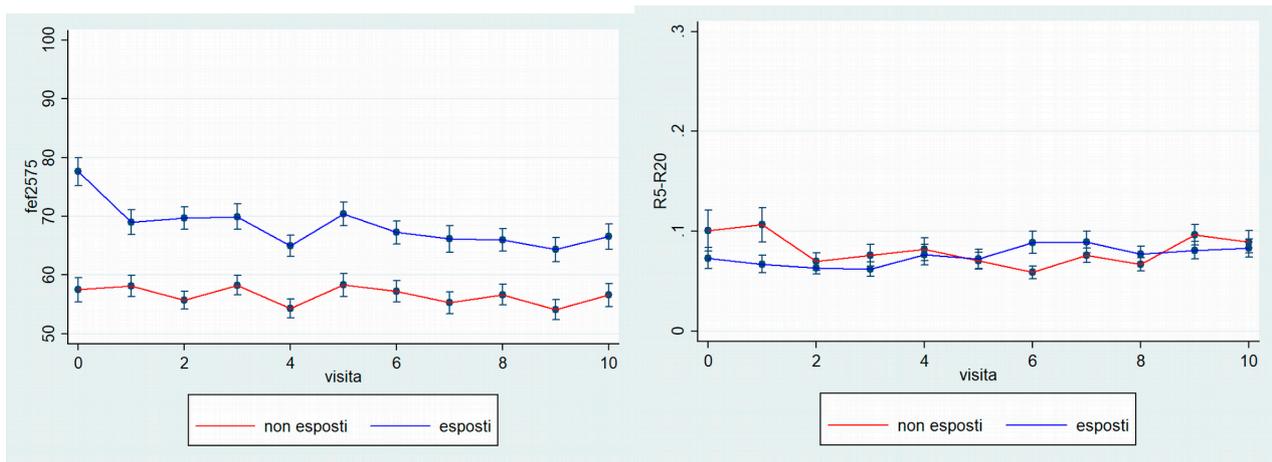


Fig 1: Andamento degli esiti funzionali nei dieci tempi di osservazione

La differenza tra i due gruppi è in gran parte attribuibile al peggioramento degli esiti osservato nel passaggio fra T0 e T2. Le visite relative al T0 sono state inevitabilmente condizionate dalla necessità di acquisire dati sugli esposti in un periodo limitato di tempo prima dell'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 negli operatori preposti nonché nella differenza di sintomatologia acuta fra i due gruppi al T0: cioè gli esposti sono stati visitati tutti su appuntamento prefissato con invito attivo, mentre i non esposti al T0 sono stati visitati in un periodo di tempo più ampio, sfruttando sia le visite programmate, ma potendo includere anche visite che pur ricadendo in un intorno della visita programmata, erano di fatto state stimulate da una riacutizzazione della sintomatologia.

In effetti un'analisi mirata dei dati raccolti mostra una prevalenza leggermente maggiore di visite in condizione di instabilità clinica nel gruppo dei non esposti e 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. Per condizioni di instabilità si intende o la presenza di una riacutizzazione o un peggioramento complessivo della situazione clinica rispetto a quella osservata nelle visite precedenti. 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 nelle visite successive dove la coordinazione cronologica delle visite tra le coppie è maggiore.

Si è proceduto ad effettuare un'analisi esplorativa per i tre indici spirometrici che al T0 hanno mostrato un divario significativo fra i due gruppi di soggetti "appaiati" (esposti e non esposti). Togliendo dalla nostra analisi i soggetti in fase di instabilità al momento della visita T0, si è annullata la differenza fra i due gruppi come evidenziano le tabelle successive che mostrano una significatività statistica(*) solo considerando tutti i soggetti compresi gli instabili. Quindi l'analisi presentata successivamente mostrerà i risultati sia in presenza che in assenza dei soggetti instabili al T0.

| FEV1 | osservazioni | media | Sign. Stat. |
|---------------------------|--------------|-------|-------------|
| non esp | 46 | 91.41 | 0.0310* |
| esp | 46 | 98.29 | |
| Escludendo gli instabili: | | | |
| non esp | 17 | 97.37 | 0.7624 |
| esp | 17 | 95.64 | |

Tab 1: FEV1 - confronto coppie totali / coppie clinicamente stabili

| FEV1/FVC | osservazioni | media | Sign. Stat. |
|---------------------------|--------------|-------|-------------|
| non esp | 46 | 71.50 | 0.0003* |
| Esp | 46 | 77.57 | |
| Escludendo gli instabili: | | | |
| non esp | 17 | 72.13 | 0.1070 |
| Esp | 17 | 75.48 | |

Tab 2: FEV1/FVC - confronto coppie totali / coppie clinicamente stabili

| FEF 25 75 | osservazioni | media | Sign. Stat. |
|---------------------------|--------------|-------|-------------|
| non esp | 46 | 57.49 | 0.0002* |
| Esp | 45 | 77.60 | |
| Escludendo gli instabili: | | | |
| non esp | 17 | 60.01 | 0.1645 |
| Esp | 17 | 69.48 | |

Tab 3: FEF2575 - confronto coppie totali / coppie clinicamente stabili

4.2 Analisi soggetti "appaiati"

4.2.1 Esposizione spento/accesso

Il confronto delle variazioni dei vari esiti fra T0 e T10 in esposti e non esposti è condotto sia sul totale dei soggetti appaiati sia escludendo gli "instabili", come spiegato in precedenza.

L'analisi su tutte le coppie ha evidenziato come il peggioramento sia maggiore negli esposti rispetto ai non esposti per FEV1, FEV1/FVC e FEF25-75. Tuttavia, escludendo gli instabili, l'unico peggioramento che si conferma è per l'indicatore del FEF25-75. Per questa ragione l'indice FEF25-75 è oggetto di un'attenta analisi nel successivo modello cumulativo.

4.2.2 Esposizione con effetto cumulativo

In questo modello si conferma il peggioramento del FEF25-75 sul totale dei soggetti, se si valuta l'effetto della sola esposizione all'inceneritore. L'interazione esposizione-tempo segnala un leggero peggioramento maggiore negli esposti per FEV1, FEV1/FVC e FEF2575. Se si limita l'analisi ai soggetti clinicamente stabili non si rileva alcun peggioramento significativo del FEF25-75 né nel FEV1 e nel FEV1/FVC a conferma di quanto abbiano pesato le misure spirometriche eseguite all'inizio dell'indagine e confermando l'assenza di un effetto cumulativo nel tempo dell'esposizione all'impianto di incenerimento

Si manifesta un valore positivo dell'indice R5R20, quando si valuta l'interazione tempo-esposizione che indicherebbe un aumento della resistenza delle piccole vie aeree rispetto al T0 nel corso del tempo per gli

esposti, ovvero gli esposti peggiorano più dei non esposti nel corso delle visite. L'effetto, oltre ad essere ai limiti della significatività statistica, però è soprattutto dovuto ad un brusco miglioramento dei non esposti fra il tempo 0 e il tempo 2. Infatti se si escludono i primi due tempi, il modello non evidenzia associazioni fra esposizione ed R5-R20, confermando che non è possibile parlare di effetto cumulativo nel tempo, in quanto a partire dal T3 l'andamento dell'indice si mantiene stabile.

4.3 Analisi della “coorte” di soggetti asmatici

L'analisi ricerca possibili effetti delle concentrazioni orarie di particolato nei tre giorni precedenti la visita a livello di civico residenziale e lavorativo (che contribuiscono all'esposizione totale rispettivamente per 2/3 e 1/3), attribuibili alle ricadute delle emissioni del forno inceneritore PAIP.

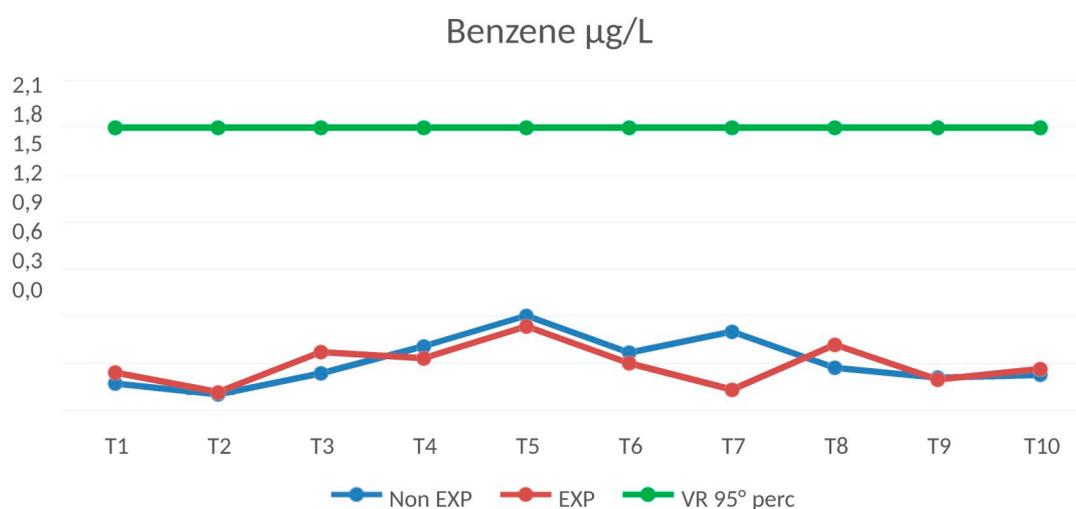
I dati ambientali, riferiti ai giorni delle visite, sono relativi alle ricadute dell'inceneritore e ai valori di PM2.5 rilevati nella centralina di fondo urbano di Parma.

L'analisi non rileva nessun peggioramento significativo di nessun indice di funzionalità polmonare né alcuna tendenza ad un peggioramento con l'esposizione alle emissioni dell'inceneritore.

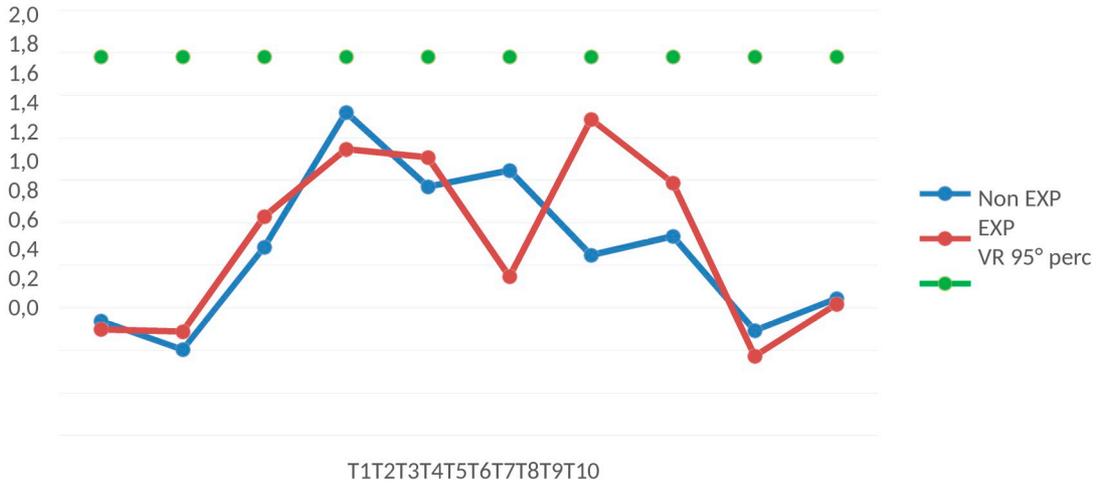
Anche l'esposizione al PM2,5 urbano, non evidenzia una associazione con gli esiti, se non per FEV1 per cui si osserva una debole correlazione nella fascia di esposizione a concentrazione più elevata.

4.4 Analisi biomonitoraggio

Nell'analisi del biomonitoraggio per nessun composto si osserva un andamento temporale crescente, ma solo aumenti di singoli tempi attribuibili più ad andamenti casuali e puntuali che a trend associabili all'esposizione costante e progressiva ai fumi dell'inceneritore. Le differenze fra i singoli tempi sono state osservate per alcuni composti e/o tempi nel solo sottogruppo dei “non esposti” e per altri nel solo sottogruppo degli “esposti” a conferma dell'andamento casuale di tali differenze. Di seguito vengono riportati i grafici dell'andamento temporale dei principali analiti indagati: benzene, toluene, etil-benzene, xileni e i metalli cadmio (Cd), cromo (Cr) e mercurio (Hg).



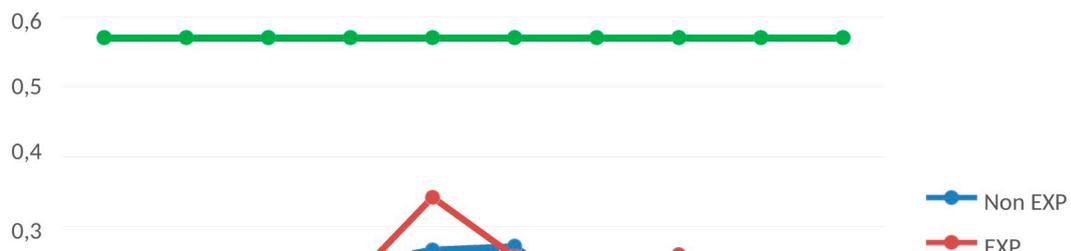
Toluene µg/L

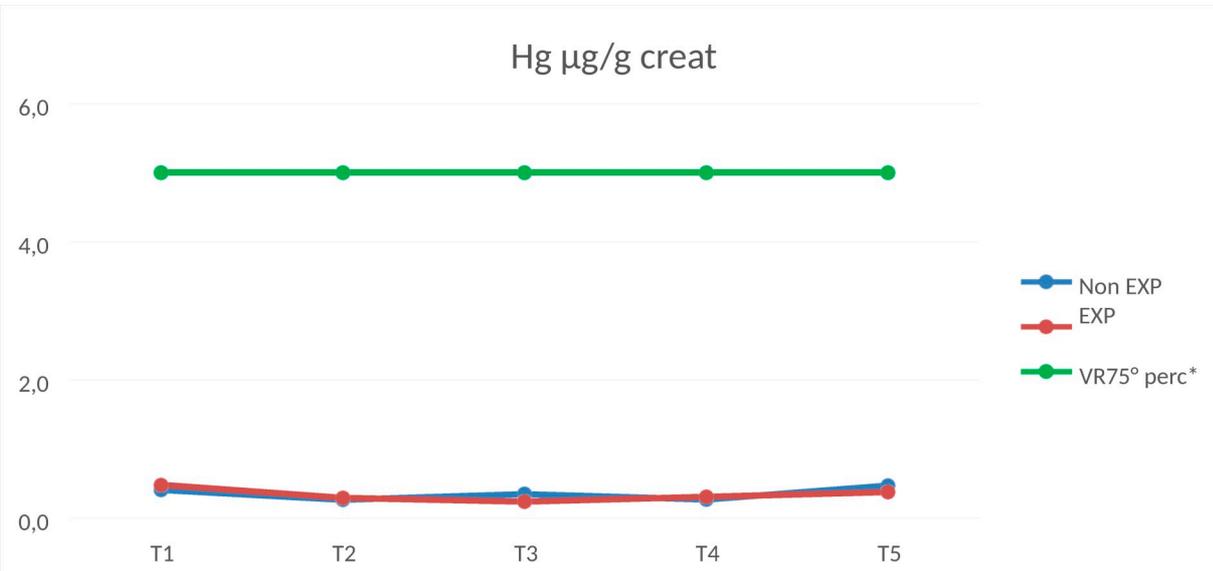
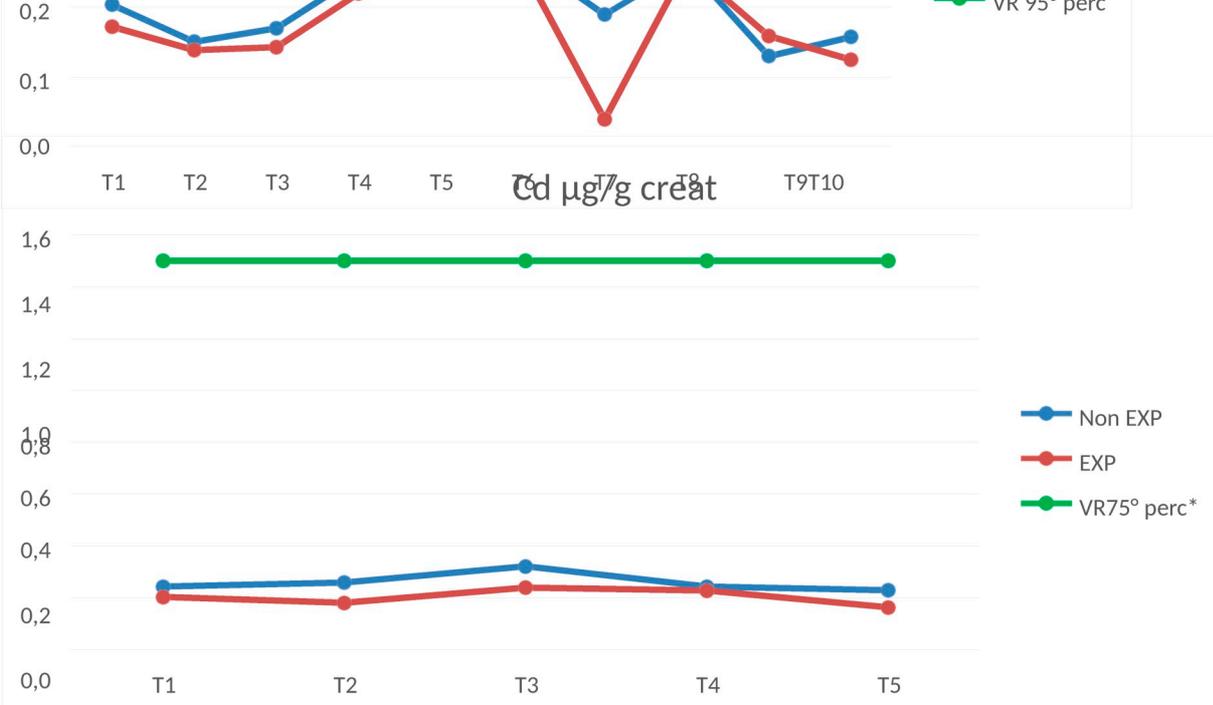


Etilbenzene µg/L



Xileni µg/L





5. Conclusioni

Nelle conclusioni del precedente **Terzo Rapporto Asmatici** si rilevava che:

- 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 modelli e analisi rende poco plausibile che le differenze fra pre e post accensione e fra esposti e non esposti siano dovute all'esposizione all'inceneritore.

La valutazione conclusiva sui dati globali degli accertamenti clinico-funzionali condotti sui soggetti asmatici seguiti dal Centro Asma dell'AOU in collaborazione con il DSP dell'AUSL di Parma consente di evidenziare in questo ultimo Rapporto i seguenti risultati:

- Gli approfondimenti condotti sui dati riguardanti i soggetti appaiati fino all'ultima visita (T10) hanno consentito di attribuire l'osservazione di un peggioramento del FEV1 negli esposti, rilevato fino al T7, alle diverse condizioni in cui sono state effettuate le visite iniziali nei due gruppi, dovute alla necessità di concentrare in tempi più ristretti le visite negli esposti prima dell'accensione del forno. Ciò ha comportato che sugli esiti del gruppo non esposto, maggiormente spalmato nel tempo, abbiano agito fattori in grado di dare instabilità clinica nell'asmatico, quale la stagione pollinica e quella influenzale. Può aver avuto un ruolo anche una maggior presenza di patologie croniche concomitanti in questo gruppo. Sta di fatto che, escludendo gli instabili, sia nel modello acceso/spento che in quello cumulativo, non si rileva alcuna differenza del FEV1 tra i due gruppi.
- L'analisi *difference in differences*, sia con il modello acceso/spento che in quello cumulativo che valuta tutti i tempi di visita nei sette anni, evidenzia un peggioramento del FEF25-75 tra gli esposti in relazione all'esposizione all'inceneritore, corretta solo per concomitanti patologie croniche e pollinosi. Questo peggioramento dell'indice però tende a scomparire nel modello cumulativo utilizzato quando si valuta l'interazione esposizione-tempo, suggerendo che l'effetto si sia osservato solo nella differenza fra valore iniziale e successivi e che non ci sia un effetto cumulato. L'esclusione dei soggetti instabili nel modello cumulativo, anche in questo caso, annulla la differenza tra esposti e non esposti.
- Nel modello cumulativo che esclude gli instabili emerge un lieve aumento della resistenza delle piccole vie aeree (indice R5R20) rispetto al T0 nel corso del tempo per gli esposti; ovvero gli esposti peggiorano più dei non esposti nel corso delle visite. Tuttavia l'effetto, oltre ad essere ai limiti della significatività statistica, è soprattutto dovuto ad un brusco miglioramento dei non esposti fra il tempo 0 e il tempo 2. Infatti se si escludono i primi due tempi, il modello non evidenzia associazioni fra esposizione ed R5-R20, confermando che non è possibile parlare di effetto cumulativo dell'esposizione a partire dal T3.
- L'analisi dei dati effettuata sulla coorte, attribuendo all'intero campione di asmatici l'esposizione individuale stimata nel giorno della visita e nei tre giorni precedenti, permette di

valutare gli effetti a breve termine. Tale stima tiene inoltre in considerazione tutti quei fattori che, nelle analisi precedenti, hanno mostrato un possibile ruolo nel modificare la funzionalità polmonare, indipendentemente dall'esposizione al forno inceneritore; in particolare i valori di PM_{2,5} cui sono esposti gli asmatici nel periodo della visita. Non si rileva nessun peggioramento significativo di nessun indice di funzionalità polmonare né alcuna tendenza ad un peggioramento con l'esposizione alle emissioni dell'inceneritore.

- Introducendo l'esposizione al PM_{2,5} urbano, urbano, non si evidenzia una associazione con gli esiti, se non per il FEV₁ per il quale si osserva una debole correlazione nella fascia di esposizione a concentrazione più elevata.

- La ricerca nelle urine di sostanze e metaboliti influenzati dall'esposizione alle emissioni dell'inceneritore, condotta sull'intera coorte di 128 asmatici ha evidenziato che la maggior parte dei composti analizzati è risultato essere presente nei campioni urinari in concentrazioni inferiori ai valori di riferimento della popolazione generale, non professionalmente esposta a tali sostanze. Le poche variazioni riscontrate nei diversi tempi non differenziano il sottogruppo dei non esposti da quello degli esposti né mostrano un andamento crescente con il perdurare dell'esposizione.