

Valutazione degli effetti a lungo termine sulla salute dei dipendenti di un'azienda chimica che ha prodotto intermedi per l'industria agro-alimentare, l'industria farmaceutica e derivati perfluorurati (PFOA, PFOS).

20 marzo 2017

dr. Paolo Girardi
dr. Enzo Merler

Valutazione della
mortalità dei
lavoratori
dell'azienda
RIMAR/MITENI.

Indice

1. Premessa; 5

2. Valutazione dell'esposizione a sostanze chimiche perfluorurate; 7

3. Valutazione delle concentrazioni di PFOA negli addetti all'impianto di produzione; 11

4. Studio di mortalità; 13

4.1 Attività di ricostruzione della coorte e della storia di esposizione; 13

4.2 Ricostruzione dello stato in vita e della causa di morte; 13

4.3 Analisi della mortalità totale e per causa; 14

4.4 Risultati; 15

5. Discussione e conclusioni; 19

Bibliografia; 23

1. Premessa

Nel luglio 2016 il Direttore dell'Area generale Sanità e Sociale, dr. D. Mantoan, ha richiesto di svolgere una valutazione retrospettiva della mortalità e dell'incidenza di patologie tra i dipendenti della ditta RIMAR/MITENI incaricando del suo svolgimento il Registro regionale dei casi di mesotelioma, afferente al Sistema Epidemiologico Regionale.

Le acque potabili che servono la popolazione generale di un'ampia area territoriale, utilizzate in alcune province del Veneto, erano risultate infatti inquinate da concentrazioni elevate di sostanze perfluorurate e le valutazioni su questo inquinamento suggerivano di ritenerlo associato ad un sito industriale che, insediato a Trissino (Vicenza), risultava averle prodotte industrialmente dal 1968 in avanti.

Gli effetti possibili sulla salute dell'uomo determinati dall'esposizione e assorbimento di queste sostanze sono in discussione.

Gli atti di un approfondimento su questo inquinamento ambientale prodotti da una Commissione Parlamentare di inchiesta (*Commissione Parlamentare di inchiesta, 2017, pag. 34*) sintetizzano quanto noto in questi termini: *“Si è ampiamente riportata in questa relazione la esistenza di possibili (e, in alcuni casi molto probabili) correlazioni tra esposizione a queste sostanze perfluoroalchiliche (PFOA e PFOS in particolare) e l'insorgenza di numerose patologie in seguito ad esposizioni prolungate. Tra queste si possono qui brevemente ricordare: ipercolesterolemia, colite ulcerosa, malattie tiroidee, tumori del testicolo e del rene, ipertensione indotta dalla gravidanza e preeclampsia, nonché associazioni con varie patologie cardiovascolari come arteriosclerosi, ischemie cerebrali e cardiache, infarto miocardico acuto e diabete.*

Queste considerazioni diventano tanto più gravi se si guarda ad alcuni studi che indicano anche dati quantitativi nell'associazione tra insorgenza delle patologie e le concentrazioni di esposizione. Ad esempio, studi epidemiologici sull'uomo, e in particolare sugli operai esposti a composti perfluoroorganici, non mostrano correlazioni con epatotossicità solo per concentrazioni di PFOS al di sotto di 6 microgrammi/l (pari a 6.000 nanogrammi/l) (Olsen GW 1999)”.

Relativamente al rischio cancerogeno, la più recente ed autorevole sintesi delle conoscenze è quella pubblicata dal Gruppo di Lavoro convocato dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (International Agency for Research on Cancer, IARC) di Lione, nell'ambito del programma delle “Monografie sul rischio cancerogeno per l'uomo” riguarda il solo acido perfluorooctanoico (PFOA) (IARC, 2017).

Per valutare le conclusioni occorre fare riferimento ai criteri di classificazione utilizzati che sono descritti in premessa nella Monografia.

Il Gruppo di Lavoro ritiene che la letteratura scientifica disponibile e pubblicata suggerisca di ritenere, come valutazione complessiva, l'acido perfluorooctanoico (PFOA) un “*possibile cancerogeno per l'uomo*” (Gruppo 2B), sulla base di queste conclusioni:

“Cancro nell'uomo. Vi è limitata evidenza nell'uomo per la cancerogenicità dell'acido perfluorooctanoico (PFOA). E' stata osservata una positiva associazione per i tumori del testicolo e rene.

Cancro negli animali da esperimento: Vi è limitata evidenza negli animali da esperimento per la cancerogenicità dell'acido perfluorooctanoico (PFOA)” (traduzione nostra, ndr)

Il testo della Monografia motiva analiticamente le conclusioni. Si tratta, evidentemente, di una conclusione interlocutoria, nel senso che i dati disponibili non consentono una classificazione della cancerogenicità per l'uomo di più elevata certezza.

In conclusione, una valutazione sugli effetti per la salute tra i dipendenti appariva opportuna in relazione sia agli alti livelli di PFOA e PFOS rilevati nel siero degli addetti sottoposti a

sorveglianza sanitaria svolta dall'azienda, attraverso il medico competente (Costa G et al., 2009), sia all'assenza di informazioni sugli effetti sulla salute per questi addetti, sia, infine, al rinnovato interesse a valutare gli effetti sull'uomo, in relazione al grave inquinamento ambientale dell'area e alla conseguente esposizione della popolazione generale.

L'azienda RIMAR (acronimo di Ricerche Marzotto) nasce nel 1965 a Trissino (VI) in provincia di Vicenza. L'azienda nasce come punto di ricerca e sviluppo dell'azienda tessile Marzotto con l'obiettivo di produrre in proprio sostanze perfluorurate in grado di rendere tessuti e prodotti in cuoio idro e olio repellenti. In seguito, sfruttando conoscenze e capacità produttive in ambito chimico, l'azienda si è impegnata nella produzione di intermedi fluorurati per applicazioni e prodotti farmaceutici intermedi e prodotti finali per applicazioni agro-chimiche (comprehensive di utilizzazioni per erbicidi, fungicidi e insetticidi).

Nel 1988 ENICHEM e Mitsubishi, riconoscendo la rilevanza della capacità produttiva e del centro ricerche e dello stabilimento, lo acquisiscono attraverso una *joint venture* che dà avvio all'azienda denominata MitEni (MITENI; acronimo di Mitsubishi ed Enichem).

Nel 1996 Mitsubishi Corporation ne rileva tutte le quote divenendone unica proprietaria.

A sua volta, nel febbraio 2009, International Chemical Investors Group rileva interamente MITENI che entra a far parte di un gruppo industriale composto da 16 aziende chimiche, operanti in tutto il mondo nel campo della chimica di base, chimica fine e polimeri.

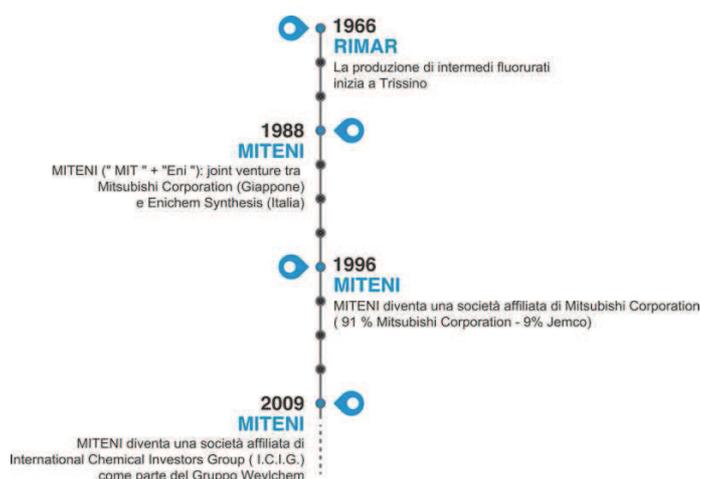


Figura 1. Linea temporale dell'evoluzione dello stabilimento di Trissino (fonte: <http://www.miteninforma.it>)

L'azienda ha prodotto e produce un vasto numero di sostanze chimiche, che immette sul mercato come prodotti intermedi e finali, attraverso tre diversi reparti o impianti produttivi tra loro strutturalmente separati, ma presenti nell'unico sito di produzione (come risulta dall'allegato A al Decreto n.59 del 30 Luglio 2014 della Regione Veneto):

- impianto per la produzione di perfluorurati;
- impianto per la produzione di fluoroaromatici;
- impianto per la produzione di benzotrifluoruri e derivati.

Ai tre impianti se ne aggiunge un quarto denominato "impianto pilota", dove si svolgono produzioni mirate all'innovazione tecnologica e alla sperimentazione di nuovi composti.

Si tratta in conclusione di un'azienda chimica di medie dimensioni, nella quale sono oggi occupati circa 130 dipendenti.

La tecnologia di produzione di PF ha utilizzato e utilizza fluorurazione elettrochimica effettuata attraverso celle (26 quelle attualmente presenti, a cui vanno aggiunte quelle presenti nell'impianto pilota).

Sia attualmente che in precedenza gli addetti sono costituiti da operai, di diversa qualificazione, addetti alle attività produttive e attività di supporto a queste (reparti di produzione e impianti di supporto a questi ad es. centrale termica, magazzino), alla manutenzione ordinaria degli impianti ma anche da tecnici specializzati in attività di ricerca e sviluppo, e, infine, da impiegati amministrativi. Il personale femminile presente, di numerosità molto modesta rispetto agli addetti di genere maschile, è costituito quasi esclusivamente da addette ad attività amministrative.

2. Valutazione dell'esposizione a sostanze chimiche perfluorurate

In un primo periodo, dal 1968 fino al 1971 circa, gli impianti della ditta RIMAR sono stati utilizzati per produrre sostanze perfluorurate (PF), tuttavia con capacità produttiva ridotta.

Negli anni successivi, in relazione alla capacità degli impianti di poter produrre anche altri composti e all'interesse crescente di diversificare la produzione, l'azienda ha avviato lavorazioni e linee produttive diverse, col risultato di produrre intermedi e agenti da utilizzare nel campo agrochimico e per l'industria farmaceutica.

Le sostanze e i composti utilizzati prodotti sono, in maniera più o meno compiutamente nota, ritenuti potere causare effetti avversi anche nell'uomo, come conseguenza del loro assorbimento, che può avvenire per contatto e per via respiratoria.

Mentre è stato comunicato quali siano le diverse linee di produzione relative al periodo MITENI e quali agenti o sostanze siano utilizzate, è insufficientemente noto quando siano state avviate ed eventualmente sospese le produzioni che hanno caratterizzato il periodo RIMAR e RIMAR CHIMICA. E' inoltre solo parzialmente noto, per essere stato parzialmente comunicato, quali quantità delle sostanze o agenti utilizzati siano acquistate o prodotte.

Le sostanze introdotte nei cicli di lavoro o prodotte sono nel complesso alcune centinaia.

Ad eccezione delle sostanze perfluorurate per nessuna delle altre possibili esposizioni potenzialmente derivanti dall'utilizzo o produzione di agenti o sostanze chimiche sono state comunicate informazioni sulle concentrazioni ambientali o misurazioni della concentrazione nelle persone al lavoro nello stabilimento.

Per quanto riguarda alcune sostanze perfluorurate, a partire dagli anni 1989-2000, sono state svolte annualmente misurazioni della concentrazione ambientale nel solo reparto di produzione: da parte nostra è stato ritenuto che il risultato delle misurazioni effettuate, in relazione ai metodi e ai risultati, non siano utilizzabili per valutazioni sull'intensità di esposizione.

A partire dal 2000, inizialmente nel solo gruppo degli addetti alla loro produzione, e con una qualche estensione nel tempo agli addetti che, rimasti in azienda, sono stati spostati ad altri reparti di produzione o attività, sono state eseguite valutazioni della concentrazione sierica di PFOA e PFOS utilizzando per gli anni 2000-2004, il laboratorio Tandem Labs, Salt Lake City, USA, dal 2004 al 2016 il laboratorio Medizinisches Labor, Bremen, Germania (i valori del 2003 sono stati analizzati in cieco da entrambi i laboratori risultandone "un indice di correlazione eguale a 0,90") (Costa G et al., 2009).

Queste determinazioni rappresentano una misura diretta ed accurata della dose interna per soggetti per i quali si voglia considerare l'esposizione e l'assorbimento. Entrambi i laboratori hanno determinato i livelli utilizzando HPLC-Electrospray-Tandem Mass Spectrometry (Costa G et al., 2009). Alla data attuale non disponiamo dei risultati delle concentrazioni sieriche di PFOA del 2016 e di PFOS dal 2002 al 2010.

Il primo laboratorio con sede negli Stati Uniti non era in grado di valutare concentrazioni superiori a 45,5 µg/ml (mg/L), valore che risultava superiore, e quindi non misurabile con un risultato puntuale, in alcuni soggetti analizzati.

Questo limite non è presente per il laboratorio tedesco, ed i risultati delle concentrazioni più elevate, hanno portato ad individuare concentrazioni sieriche fino a 91,9 mg/L (limite di rilevazione superiore per il laboratorio tedesco).

Le Tabelle 1, 2 e 3 illustrano il risultato di queste analisi. I dati presentati conseguono ad una nostra elaborazione dei risultati delle singole analisi trasmesse. Sono stati analizzati soltanto i dati relativi

al PFOA in quanto di questa sostanza disponevamo della serie temporale più lunga e ininterrotta dal 2000 al 2015.

A partire dal 2011 la produzione di PFOA a catena lunga (8 atomi di carbonio) è stata sospesa, pur essendo continuata attraverso lavorazioni terminali di trasformazione, mentre è stata avviata la produzione di PFAS a catena corta (4 atomi di carbonio); le concentrazioni misurate, tuttavia, si riferiscono, successivamente alla interruzione della produzione di PFAS a catena lunga, solamente a questi.

Il valore sierico di PFOA raggiunge i valori più alti tra i lavoratori prevalentemente addetti agli impianti chimici con un valore mediano pari a 5.45 mg/L (*range* 0.06-91.9 mg/L). Si rilevano valori di una consistente entità (mediana >1 mg/L) nel gruppo dei tecnici di turno, nei tecnici di laboratorio, negli addetti alla manutenzione degli impianti e nei magazzinieri.

Tabella 1. Valore medio di PFOA (mg/L) misurato nel siero, età al 2016, % di esposti a PFOA accorpati per settore lavorativo prevalente*.

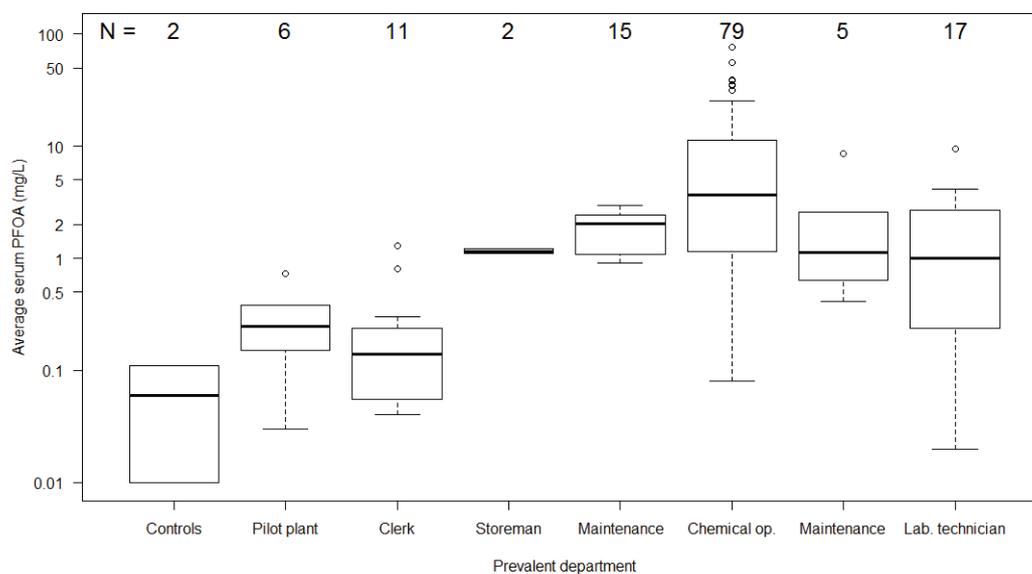
		Contr.	Imp. Pil.	Imp.	Mag.	Man.	Op. Chim.	Tdt	Tec. Lab.
	N	2	6	11	2	15	79	5	17
PFOA	min	0,01	0,01	0,01	0,74	0,54	0,06	0,37	0,02
	1° quartile	0,01	0,15	0,06	0,92	1,26	2,10	0,44	0,47
	mediana	0,06	0,30	0,19	1,11	2,00	5,45	1,01	1,78
	3° quartile	0,11	0,43	0,29	1,39	2,44	13,78	1,53	3,21
	max	0,11	0,80	1,86	1,68	3,71	91,90	15,79	17,32
	media	0,06	0,34	0,31	1,17	1,93	10,89	1,82	2,38
	Dev Std	0,07	0,25	0,44	0,47	0,75	13,70	3,21	2,73
Età al 2016	media	65,45	34,34	51,08	61,62	52,14	52,81	54,11	52,19
	Dev Std	4,87	10,62	12,47	1,60	7,27	9,54	4,65	9,11
PFOA	esp %	0,00	0,00	0,00	0,00	40,00	68,35	40,00	23,53

*(Contr.=controlli, Imp. Pil.=impianto pilota, Imp.=impiegato, Mag.=magazziniere, Man.=manutentore, Op. Chim.=operatore chimico, Tdt=tecnico di turno, Tec. Lab.=tecnico di laboratorio).

Le misurazioni nei controlli ha riguardato due persone (il medico competente dell'azienda Prof. G. Costa e un collega medico esterno alla ditta). Le misurazioni tra i controlli, anche se basati su pochi numeri, riportano valori più bassi rispetto ai valori rilevati tra gli impiegati.

In tutti i settori lavorativi si raggiungono concentrazioni (medie o mediane) maggiori rispetto a concentrazioni sieriche in popolazioni con esposizioni non occupazionali, come i 0,070 mg/L tra alcuni residenti della ex ULSS5 (*Senato della Repubblica, Atto n. 4-05711, Pubblicato il 27 aprile 2016, nella seduta n. 615*) o 0,0165 mg/L di una popolazione con esposizione non occupazionale in Ohio negli Stati Uniti (*Lyndsey A et al., 2016*).

Figura 2. Boxplot del valore sierico medio di PFOA (mg/L) per settore lavorativo prevalente (scala logaritmica).



Suddividendo gli operatori agli impianti chimici per impianto di produzione, gli addetti al lavoro all'impianto dei perfluorurati riportano i valori più elevati (mediana 8,42 mg/L, media 13,49 mg/L). Valori elevati di PFOA nel serio sono stati rilevati tra gli addetti ai fluoroaromatici (mediana 1,61 mg/L, media 6,42 mg/L), ma il risultato è spiegabile da un pregresso lavoro agli impianti dei perfluorurati svolto da quasi la metà dei soggetti inclusi (45,83%).

Gli addetti prevalentemente occupati nella produzione di benzotrifluoruri e derivati mostra concentrazioni sieriche minori rispetto a tutti gli altri operatori chimici; il 29,41% risulta essere stato impiegato in precedenza nell'impianto dei perfluorurati.

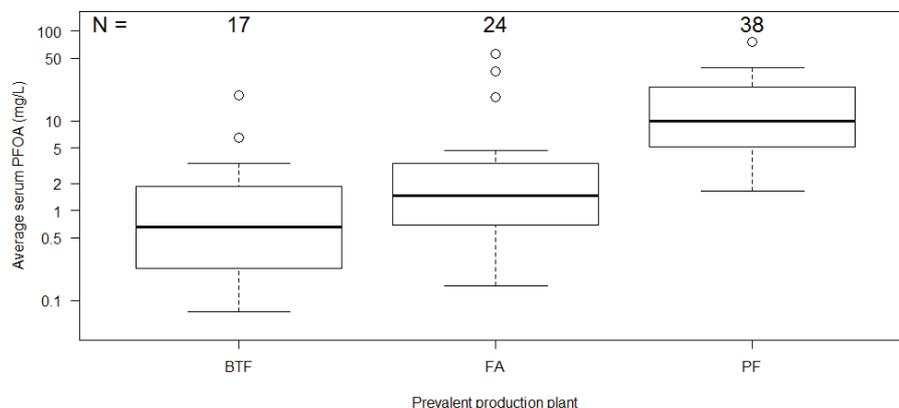
Dalla Figura 3 è possibile notare come il prevalente lavoro all'impianto dei perfluorurati ha come risultato un'alta concentrazione di PFOA nel siero degli addetti a questa produzione, con valori di almeno un ordine di grandezza maggiore rispetto agli addetti nei restanti due impianti (BTF e FA).

Tabella 2. Valore medio di PFOA (mg/L) misurato nel siero, età al 2016, % di esposti a PFOA tra operatori agli impianti accorpate per impianto produttivo prevalente*

		BTF	FA	PF	
		N	17	24	38
PFOA	min	0,06	0,10	0,34	
	1° quartile	0,30	0,84	4,22	
	mediana	1,20	1,61	8,42	
	3° quartile	5,37	4,17	17,04	
	max	48,20	77,50	91,90	
	media	5,18	6,42	13,49	
	Dev Std	9,86	12,52	14,00	
Età al 2016	media	48,89	53,89	53,88	
	Dev Std	6,46	9,74	10,28	
PFOA esp %		29,41	45,83	100,00	

*BTF=benzotrifluoruri e derivati, FA=fluoroaromatici, PF=perfluorurati.

Figura 3. Boxplot del valore sierico medio di PFOA (mg/L) per impianto di produzione prevalente (scala logaritmica).



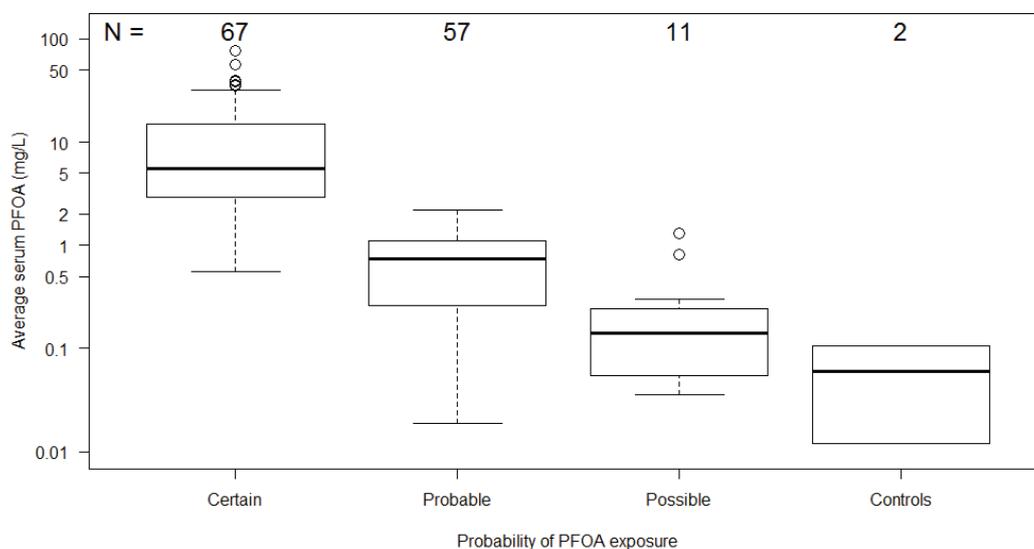
In conclusione, i dati disponibili (quantità prodotte, modalità di lavoro, concentrazioni ambientali, concentrazione sierica negli addetti in azienda) non consentono, al momento attuale, di attribuire ai singoli soggetti compresi nello studio di coorte una stima dell'esposizione cumulativa a PFOA o PFOS; tale impossibilità è dovuta alla mancanza di qualsiasi misura o dato oggettivo in periodi antecedenti al 2000, e non risulta quindi possibile estrapolare informazioni sulla quantità e durata delle esposizioni a PFOA per il periodo dal 1967 al 1999.

Le concentrazioni sieriche di PFOA rilevate in ogni dipendente esaminato risultano più elevate di quelle rilevate in popolazioni non esposte, che sono nell'ordine del 0,003-4 mg/L (*Ingelido AM et al., 2010*), risultato che conferma la presenza di un'esposizione a PFOA anche per gli impiegati o gli addetti esterni alle zone di produzione.

I dati disponibili (periodi svolti dai singoli soggetti per mansione e reparto; concentrazione sierica di PFOA e PFOS) consentono, piuttosto, comunque di disaggregare gli addetti inclusi nello studio di coorte per probabilità di esposizione a PFOA in tre categorie e precisamente:

1. soggetti con esposizione lavorativa certa a PFOA: include i soggetti in cui la ricostruzione della storia lavorativa ha comportato, per loro, un'esposizione certa a PFOA in quanto addetti alla loro produzione; soggetti certamente esposti perché addetti al laboratorio di ricerca e sviluppo; soggetti addetti alla manutenzione ordinaria con attività che comportavano la presenza nel reparto di produzione a PFOA; soggetti con concentrazioni sieriche di PFOA con concentrazioni di livello paragonabile a quelle rilevate negli addetti alla loro produzione (>2 mg/L);
2. soggetti con esposizione probabile a PFOA: include gli addetti agli impianti per la produzione di benzotrifluoruri o fluoroaromatici che non risultano aver mai lavorato nell'impianto di PF. Dalla ricostruzione storica basata su interviste e testimonianze dei lavoratori è possibile che gli addetti eseguissero turni di lavoro in altri impianti, compresi i perfluorurati, di cui però non abbiamo riscontro oggettivo;
3. soggetti con esposizione possibile a PFOA: include i dipendenti che hanno svolto solo mansione da impiegati amministrativi e gli addetti che svolgevano attività esterne agli uffici (portineria, addetti alle pulizie degli uffici, disegnatori, etc.) per i quali non è stata ricostruita nessuna occasione di esposizione a PFAS, ma per i quali tuttavia è possibile una esposizione a PFOA in seguito a verifiche o controlli agli impianti e/o agli addetti.

Figura 4. Boxplot del valore sierico medio di PFOA (mg/L) per probabilità di esposizione (scala logaritmica).



Questa categorizzazione è quella utilizzata nelle valutazioni dei risultati dello studio di coorte. Dalla categorizzazione utilizzata risulta una netta differenziazione tra le concentrazioni di PFOA rilevate tra gli esposti certi, gli esposti probabili, quelli possibili (Figura 4). L'analisi della mortalità è stata effettuata considerando questa disaggregazione per intensità di esposizione.

3. Valutazione delle concentrazioni di PFOA negli addetti all'impianto di produzione

Le concentrazioni sieriche rilevate si riferiscono a misure determinate in diversi momenti temporali, mentre i dati presentati finora si riferiscono all'insieme delle misure.

Non si dispone di valutazioni che, per ciascuno dei dipendenti inclusi nelle analisi, coprano l'intero arco temporale (2000-2015) e non sono state eseguite valutazioni precedenti a questa negli addetti al lavoro all'impianto nello stesso anno delle misurazioni della concentrazione di PFOA.

L'incrocio tra misurazioni nei diversi istanti temporali e la ricostruzione della presenza lavorativa all'impianto PF, ricavata dalle fonti aziendali, ha permesso di selezionare le misurazioni che per ogni anno riguardavano i lavoratori effettivamente coinvolti e presenti all'impianto PF.

Una rappresentazione grafica delle concentrazioni è riportata in Figura 5, mentre i dati di sintesi delle misurazioni sono presenti in Tabella 3. Le concentrazioni sieriche di PFOA nei lavoratori addetti all'impianto mostrano che i valori più alti sono relativi agli anni tra il 2000 ed il 2004. Successivamente al 2004 è presente un calo delle concentrazioni sieriche di PFOA, calo conseguente, almeno in parte, all'adozione di un impianto con ciclo di produzione chiuso che consentiva una minore esposizione lavorativa.

Le misurazioni delle concentrazioni di PFOA dal 2004 al 2015 sono state effettuate dal laboratorio tedesco. Il numero di misurazioni di PFOA varia dai 32 ai 21 lavoratori per ogni istante temporale, tranne che a settembre 2004 (Lab. USA) e a dicembre 2008, quando la misurazione non ha riguardato tutti lavoratori (n.=4 e n.=14), per cause a noi non comunicate. Dal 2004 fino al 2012 le concentrazioni nel siero di PFOA nei lavoratori addetti agli impianti PF sono rimaste costanti con valori mediani compresi tra il 7 ed il 10 mg/L. Per valutare la presenza di andamenti temporali è stato applicato alle concentrazioni di PFOA un modello statistico lineare ad effetti misti (necessario in presenza di misure ripetute) e non si evidenzia un calo della concentrazione negli anni tra 2004 e 2012, ultimo anno di produzione di PF a catena lunga. Solamente negli anni successivi al 2013, si evidenzia un calo delle concentrazioni mediane di PFOA che si attestano attorno al valore di 5 mg/L.

Figura 5. Boxplot del valore sierico medio di PFOA (mg/L) in lavoratori agli impianti perfluorurati per singola rilevazione (scala logaritmica).

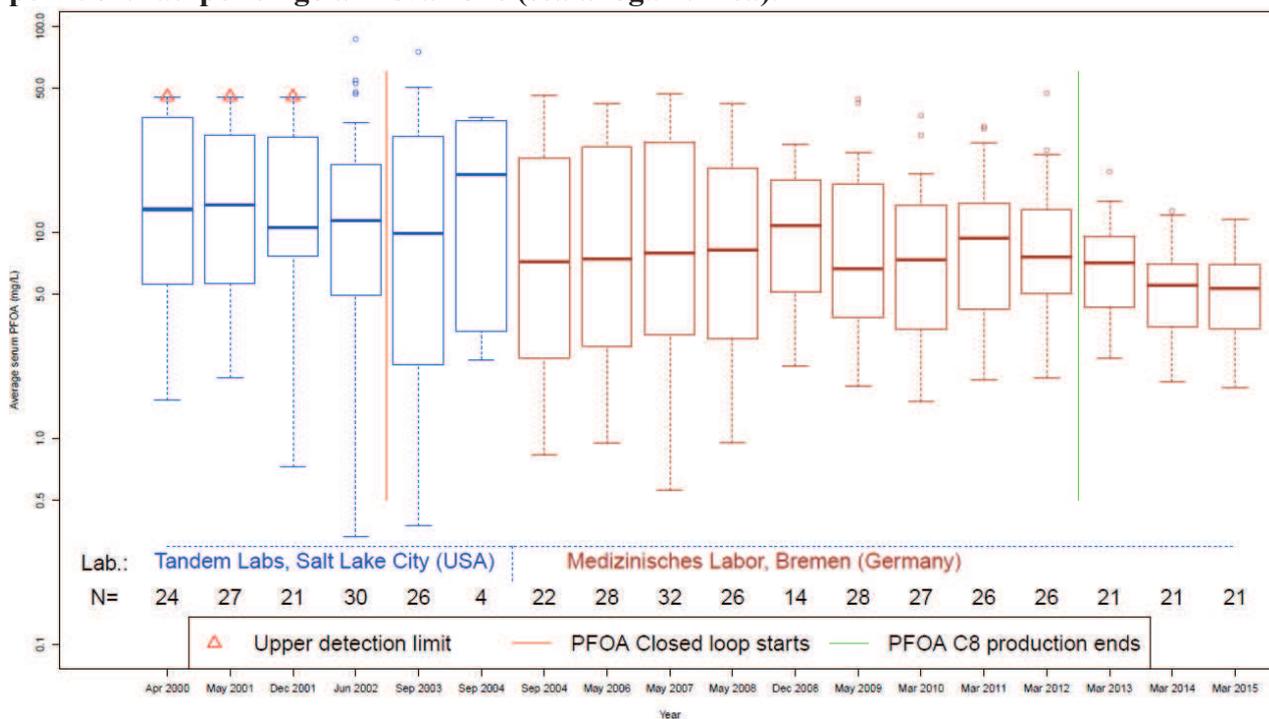


Tabella 3. Valori di PFOA (mg/L) misurato nel siero in lavoratori agli impianti perfluorurati per singola rilevazione.

	Apr 2000	Mag 2001	Dic 2001	Giu 2002	Set 2003	Set 2004	Set 2004	Mag 2006	Mag 2007
Numero di misurazioni	24	27	21	30	26	4	22	28	32
PFOA									
min	1,54	1,98	0,73	0,34	0,38	2,42	0,83	0,95	0,56
1° quartile	5,61	5,63	7,70	4,97	2,29	3,32	2,45	2,80	3,21
Mediana	12,94	13,62	10,61	11,45	9,92	19,01	7,17	7,45	7,94
3° quartile	36,00	29,66	28,92	21,30	29,30	34,95	22,96	26,01	27,31
Max	45,50	45,50	45,50	86,30	74,70	36,10	46,34	41,88	47,03
Media	19,08	18,61	18,63	18,90	17,40	19,13	13,93	14,34	14,91
Dev Std	16,01	15,85	15,72	20,58	19,46	18,30	13,84	13,33	14,89
	Mag 2008	Dic 2008	May 2009	Mar 2010	Mar 2011	Mar 2012	Mar 2013	Mar 2014	Mar 2015
Numero di misurazioni	26	14	28	27	26	26	21	21	21
PFOA									
min	0,96	2,24	1,78	1,51	1,93	1,97	2,47	1,89	1,77
1° quartile	3,08	5,14	3,85	3,38	4,25	5,09	4,34	3,50	3,41
Mediana	8,20	10,81	6,67	7,34	9,37	7,61	7,11	5,56	5,37
3° quartile	20,43	17,96	17,11	13,57	13,83	12,82	9,56	7,06	6,98
Max	41,98	26,76	44,51	36,88	32,52	47,16	19,77	12,76	11,53
Media	12,34	11,94	12,02	9,90	10,75	10,59	7,87	6,19	5,74
Dev Std	11,32	7,74	11,12	8,82	8,57	9,55	4,40	3,21	2,84

Studio di mortalità

3.1 Attività di ricostruzione della coorte e della storia di esposizione

Per ricostruire una lista nominativa dei dipendenti che hanno lavorato nello stabilimento di Trissino nell'azienda RIMAR, RIMAR CHIMICA e MITENI, sono stati utilizzati:

- il Libro-Matricola della ditta MITENI in cui risultano elencati i dipendenti regolarmente assunti e presenti in azienda dal 1.1.1988 al 30.6.2016;
- dati informatizzati di fonte INPS (Istituto Nazionale di Previdenza Sociale) che hanno permesso di identificare le persone per le quali la ditta RIMAR e successivamente MITENI hanno versato contributi previdenziali dal 1.1.1974 al 30.7.2016;
- la documentazione relativa agli accertamenti sanitari svolti all'insieme dei dipendenti visitati dal medico competente in relazione a visite di assunzione o per accertamenti sanitari periodici.

Inoltre è stata essenziale l'attività di contatto di alcuni referenti qualificati (il Consiglio di Fabbrica, quadri aziendali) che, da noi interpellati, si sono dichiarati disponibili ad una verifica di alcune informazioni raccolte.

In dettaglio:

- Libro Matricola MITENI: i dati contenuti nel libro matricola riportano i dati anagrafici di ogni nuovo dipendente, oltre alle date di inizio e fine lavoro e la qualifica all'assunzione in azienda specificando se operaio, impiegato o dirigente. Il Libro-Matricola MITENI ha fornito informazioni su 363 dipendenti;
- Dataset INPS: il dataset ha fornito i dati memorizzati relativi ai dipendenti per i quali la RIMAR RIMAR CHIMICA e MITENI, hanno versato contributi previdenziali dall'1.1.1974.
- Il dataset fornito dall'INPS ha fornito informazioni su 445 dipendenti.
- Visite Mediche MITENI: il Prof. G. Costa è il medico competente della ditta *MITENI* e ha svolto visite di assunzione e la sorveglianza sanitaria sui dipendenti dal 1978. Il Prof. G. Costa ha messo a disposizione i seguenti dataset:
 - dataset A: soggetti sottoposti a sorveglianza sanitaria con indicazione sommaria del reparto prevalente e della mansione prevalente. Sono relativi ad un totale di 363 dipendenti.
 - dataset B: i soggetti sottoposti a sorveglianza sanitaria con dettaglio del tipo di reparto e mansione svolta per ogni anno di lavoro dal 1991 al 2015. L'elenco contiene 255 dipendenti.

Il principale limite di fonte di dati è l'impossibilità di verificare se le visite mediche siano state estese a tutto il personale a rischio, in modo particolare nei periodi meno recenti.

In conclusione le fonti citate hanno permesso di identificare 609 persone che sono state assunte dalla ditta RIMAR, RIMAR CHIMICA e/o MITENI.

3.2 Ricostruzione dello stato in vita e della causa di morte

Per definire alla data del 30.6.2016 lo stato in vita di ciascuno dei 609 soggetti identificati si sono cercate per ciascuno informazioni consultando l'anagrafe sanitaria regionale, l'anagrafe tributaria nazionale e/o inviando richieste al Comune di ultima residenza e/o di decesso.

Per i soggetti risultati deceduti si è ricercata la causa di decesso attraverso *linkage* con il Registro Veneto di Mortalità, presente presso il Sistema Epidemiologico Regionale, ottenendo quindi la codifica della causa di decesso secondo la classificazione ICD IX o ICD X; oppure richiedendo copia della Scheda di Morte ISTAT presso l'Azienda Sanitaria di competenza per i soggetti deceduti dopo il 1994; infine, richiedendo copia della certificazione di decesso o la trascrizione della causa di decesso al Comune di decesso per i decessi avvenuti prima del 1995.

In quest'ultimo caso la codifica della causa iniziale è stata da noi effettuata, seguendo le regole previste per la classificazione delle cause di morte.

Non si è ottenuta l'informazione sulla causa di decesso per alcuni soggetti trasferitisi e deceduti all'estero.

Tabella 4. Ricostruzione dello stato in vita per i 609 dipendenti.

Stato	N	%
In vita	501	82,3
Deceduto	88	14,4
Trasferito	11	1,8
Irrecuperabile*	9	1,5
Totale	609	100,0

*i dati anagrafici o di residenza non hanno permesso di risalire allo stato in vita

3.3 Analisi della mortalità totale e per causa

La mortalità per causa è stata codificata attribuendo il decesso alla causa iniziale seguendo le procedure previste e codificando i decessi secondo la IX Classificazione delle Malattie e Cause di Decesso (IX ICD).

Per i decessi avvenuti prima del periodo a partire dal quale le Aziende sanitarie hanno ricevuto copia delle Schede di Morte Istat (indicativamente prima del 1995) la causa di morte è stata ricevuta dalle strutture competenti dei singoli Comuni dove è avvenuta la sepoltura. La causa di morte è stata codificata da noi, e verificata, quando ritenuto opportuno, da codificatori esperti per ricevere da loro la decisione finale sulla codifica.

I decessi avvenuti successivamente, relativi a residenti in regione Veneto, sono stati centralizzati dal Servizio Epidemiologico Regionale e da questi codificati, e la codifica assegnata è stata assunta tal quale.

Per i decessi avvenuti fuori regione, copia della Scheda di Morte ISTAT è stata richiesta alla AULSS di competenza e la codifica riportata assunta tal quale o, in assenza, codificata da noi, come indicato in precedenza.

Per le codifiche della causa di decesso che fossero svolte e da noi ricevute utilizzando la ICD Xsi è operata la conversione da X a IX, seguendo le conversioni indicate nei manuali già predisposti.

L'utilizzo della IX ICD era necessario dato che i tassi di mortalità della popolazione di riferimento utilizzati sono stati predisposti seguendo questa classificazione.

Per i soggetti per i quali non è stato possibile risalire allo stato di vita sono stati considerati viventi fino all'ultima informazione disponibile (data di trasferimento o data di dimissione dal lavoro).

I soggetti in studio sono stati seguiti in uno studio di *follow-up* fino al 30 giugno 2016. Il calcolo della mortalità è stato svolto rapportando i decessi con le persone-anno calcolate dalla data di inizio del lavoro in azienda fino al termine del periodo di osservazione (30.6.2016), o al decesso se avvenuto prima. Per le persone che si sono trasferite fuori dalla Regione del Veneto è stato considerato il giorno di trasferimento di residenza come ultima data di *follow-up* quella del trasferimento della residenza.

Nello studio di coorte sono stati esclusi i dipendenti RIMAR/MITENI per i quali:

- non è risultato possibile ricostruire lo stato in vita (n.=9);
- sono risultati aver lavorato esclusivamente presso l'ufficio commerciale dell'azienda RIMAR/MITENI di Milano (n.=36);
- sono risultati assunti dalla RIMAR/MITENI, ma in realtà hanno lavorato esclusivamente presso ditta RIMAR MECCANICA, ditta metalmeccanica, con sede a Valdagno, poi divenuta SPEROTTO con sede a Malo (VI) (n.=15);
- sono stati al lavoro in azienda per un periodo totale inferiore a 12 mesi (n.=48);
- sono stati assunti dopo l'anno 2005 (n.=33);
- erano di genere femminile (n.=58).

In conclusione, sono stati inclusi nello studio di coorte relativo all'analisi di mortalità 415 soggetti.

L'esclusione dei dipendenti assunti dopo il 2005 è motivata dall'interesse a valutare patologie che necessitano di un periodo di latenza per potersi manifestare, e quindi dalla opportunità di una latenza minima (è assunto un *lag* di 10 anni). Si è inoltre ritenuto opportuno includere i soggetti che avessero lavorato in azienda per almeno 12 mesi. Questi criteri di selezione sono, per altro, analoghi a quelli di altri studi di mortalità in coorti di esposti a sostanze perfluoroalchiliche (Steenland et al, 2015).

La valutazione della mortalità è stata svolta calcolando Rapporti Standardizzati di Mortalità (RSM) assumendo per i casi osservati una distribuzione di Poisson, come rapporto tra eventi osservati e attesi, utilizzando tassi di mortalità standardizzati con stima dell'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%), usando il metodo di Rothman/Greenland.

Per il calcolo degli attesi, i tassi di mortalità di riferimento sono stati ricavati dalle statistiche di mortalità prodotte dall'ISTAT, utilizzando i tassi regionali dal 1970 al 2012. I tassi dell'ultimo triennio 2010-2012, ultimo periodo temporale disponibile, sono stati estesi fino all'anno 2016.

Le analisi sono state condotte utilizzando il programma statistico STATA 14.0 e R 3.3.

3.4 Risultati

La Tabella 5 illustra alcune caratteristiche dei soggetti inclusi nello studio di mortalità. La coorte di lavoratori transitati nella ditta RIMAR/MITENI è formata da soggetti relativamente giovani, nella quale si sono registrati un limitato numero di decessi (79 decessi, il 19% sul totale della coorte).

Tabella 5. Caratteristiche principali soggetti inclusi nello studio (n=415).

Caratteristiche principali	
Anno di nascita (media, S.D.)	1954,1 (13,8)
Decessi al 30 giugno 2016 (n (%))	79 (19,0)
Anno di assunzione (n (%))	
<1975	118 (28,4)
1975-1990	172 (41,5)
>1990	125 (30,1)
Mansione prevalente (n (%))	
Impiegato	49 (11,8)
Magazziniere	14 (3,4)
Manuntentore	41 (9,9)
Operatore impianti	206 (49,6)
Tecnico laboratorio	28 (6,8)
Altro	29 (7,0)
Mansione mancante	48 (11,6)
Esposizione a PFOA (n (%))	
Certa	80 (19,2)
Probabile	239 (57,6)
Possibile	48 (11,6)
Mancante	48 (11,6)

Un'importante frazione degli assunti (il 30,1%) è entrata in azienda in anni recenti, successivamente al 1990, mentre la maggior parte dei presenti nella coorte è stata assunta tra il 1975 ed il 1990 (41,5%). La numerosità degli impiegati, specie se sommata a quella dei tecnici di laboratorio, è consistente, aspetto che sottolinea le caratteristiche produttive dell'azienda, cioè di caratterizzarsi per una componente rilevante di addetti di alta qualificazione (e quindi di condizione socio-economica abbiente).

I dati raccolti non hanno reso possibile assegnare a 48 soggetti (11,6%) una classe di esposizione a causa della mancanza di informazioni su mansione, reparto lavorativo e misurazioni di concentrazioni sierica di PFOA.

La Tabella 6 illustra la mortalità dei soggetti in studio, in relazione alla causa iniziale. Si sono contati 30 decessi causati da tumori maligni (di questi 6 sono per tumore del fegato e 5 per tumore di bronchi e polmoni); 24 da cause cardio-circolatorie (8 decessi sono stati determinati da

cardiopatía ischemica, 6 dei quali per infarto acuto del miocardio) e 6 da cause violente (di cui 4 per suicidio). Infine, 4 decessi sono stati determinati da diabete mellito (di tipo II) e 5 decessi da cirrosi epatica.

Tabella 6. Caratteristiche principali soggetti inclusi nello studio (n=415).

IX ICD	Causa di decesso	n
0-999	Tutte le cause	79
0-139	Malattie infettive e parassitarie	-
140-208	Tumori maligni	30
146	<i>Tumore maligno della laringe</i>	1
150	<i>Tumore maligno dell'esofago</i>	1
151	<i>Tumore maligno dello stomaco</i>	4
153	<i>Tumore maligno del colon</i>	3
155	<i>Tumore del fegato e dei dotti biliari</i>	6
157	<i>Tumore maligno del pancreas</i>	1
161	<i>Tumore della laringe</i>	1
162	<i>Tumore maligno di trachea, bronchi e polmoni</i>	5
164	<i>Tumore in altri sedi intratoraciche (timo)</i>	1
188	<i>Tumore della vescica</i>	2
189	<i>Tumore del rene</i>	2
202	<i>Linfoma non Hodgkin</i>	2
206	<i>Leucemia</i>	1
240-279	Malattie endocrine, nutrizionali, metaboliche e disturbi immunitari	4
250	<i>Diabete</i>	4
290-319	Disturbi psichici	1
320-389	Malattie del sistema nervoso e organi di senso	1
390-459	Malattie del sistema circolatorio	24
401-405	<i>Iperensione</i>	2
410-414	<i>Cardiopatía ischemica</i>	8
410	<i>Infarto Miocardio</i>	6
430-439	<i>Malattie cardio-vascolari</i>	5
460-519	Malattie del sistema respiratorio	5
491	<i>Bronchite cronica</i>	2
520-579	Malattie dell'apparato digerente	5
571	<i>Cirrosi epatica</i>	5
580-629	Malattie dell'apparato genito-urinario	1
780-799	Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	1
800-998	Traumatismi e avvelenamenti	6
	<i>Suicidi</i>	4
	Causa non definita	1

L'insieme degli addetti che sono stati occupati presso questa ditta presenta una mortalità per tutte le cause di dimensioni simili a quella presente nella popolazione generale della Regione Veneto, di genere maschile e di uguale età e periodo, da noi utilizzata come confronto (RSM: 1,07; IC 95%: 0,86-1,34; Tabella 7).

Quando la mortalità totale è suddivisa per raggruppamenti di cause o cause specifiche, solamente i decessi per tumori di bronchi e polmoni presentano una mortalità inferiore a quella attesa (RSM: 0,57; IC 95%: 0,24-1,69), mentre diversi raggruppamenti e singole cause di decesso risultano avere frequenza superiore rispetto al numero atteso, pur se le stime sono basate su modeste numerosità. Per quanto riguarda i tumori maligni, emerge un aumentato numero di decessi per tumore dello stomaco e tumore del fegato (quest'ultimo, statisticamente significativo), per tumore della vescica, e tumore del rene (entrambi basati su 2 decessi osservati). Non sono registrati decessi per tumore del testicolo.

Per quanto riguarda le altre cause di morte, è osservato un moderato aumento della mortalità per diabete di tipo II (4 osservati, 1,51 attesi) e per cirrosi epatica (5 osservati, 2,68 attesi).

Tabella 7. Mortalità per causa (con almeno 2 decessi) in tutta la coorte (n=415, 12448 persone-anno). Decessi osservati, decessi attesi, RSM e IC 95%. Anno 1975-2016

	Osservati	Attesi	RSM	CI 95%
Tutti i decessi	79	73,5	1,07	0,86-1,34
Malattie cardio-vascolari	24	20,1	1,19	0,80-1,78
• <i>Cardiopatia ischemica</i>	8	9,3	0,86	0,43-1,73
• <i>Ipertensione arteriosa</i>	2	1,34	1,49	0,37-5,96
Tumori maligni	30	29,8	1,01	0,70-1,44
• <i>Colon</i>	3	2,03	1,48	0,48-4,57
• <i>Stomaco</i>	4	1,62	2,47	0,93-6,59
• <i>Fegato</i>	6	2,16	2,77	1,24-6,17
• <i>Polmone</i>	5	8,80	0,57	0,24-1,69
• <i>Vescica</i>	2	0,74	2,69	0,67-10,77
• <i>Rene</i>	2	0,90	2,22	0,55-8,87
• <i>Linfoma non Hodgkin e leucemie</i>	3	2,23	1,34	0,43-4,18
Diabete	4	1,51	2,65	0,99-7,06
Malattie del sistema respiratorio	5	3,07	1,63	0,70-4,63
Malattie dell'apparato digerente				
<i>Cirrosi epatica</i>	5	2,68	1,87	0,78-4,49
Traumatismi e avvelenamenti	6	6,51	0,92	0,44-2,05
• <i>Suicidi</i>	4	1,75	2,29	0,62-5,02

La Tabella 8 descrive la mortalità osservata ed attesa per tutte le cause e singole cause di morte in relazione alla probabilità dei soggetti di una esposizione a PFOA.

La mortalità per tutte le cause, malattie cardio-vascolari, tumori maligni, diabete mellito e cirrosi epatica è più elevata negli esposti certi a PFOA rispetto a quella presente nei soggetti con più bassa probabilità di esposizione. L'aumento è statisticamente significativo per diabete mellito e vicino alla significatività statistica per la mortalità generale e per la cirrosi epatica.

Tra gli esposti probabili a PFOA (cioè tra i lavoratori addetti agli impianti o esternamente agli uffici, ma non coinvolti nell'impianto PF) si registra un aumento statisticamente significativo di decessi per tumore del fegato.

Tabella 8. Mortalità per causa in tutta la coorte per categoria di esposizione a PFOA. Decessi osservati e attesi, RSM e Intervallo di Confidenza al 95%. Anno 1975-2016

		Esposizione a PFOA		
		Certa (n=80)	Probabile (n=239)	Possibile (n=48)
Tutte le cause	Oss/Att	22/14,8	34/36,7	10/10,3
	RSM (IC 95%)	1,48 (0,98-2,25)	0,93 (0,66-1,30)	0,98 (0,52-1,81)
Malattie cardiovascolari	Oss/Att	7/4,3	9/9,7	3/2,9
	RSM (IC 95%)	1,65 (0,79-3,45)	0,93 (0,48-1,79)	1,01 (0,33-3,14)
Tumori maligni	Oss/Att	8/5,9	14/15,1	4/4,1
	RSM (IC 95%)	1,37 (0,68-2,73)	0,93 (0,68-1,57)	0,98 (0,37-2,61)
Tumore del Fegato	Oss/Att	1/0,4	4/1,1	0
	RSM (IC 95%)	2,40 (0,34-17,07)	3,62 (1,36-9,65)	--
Diabete	Oss/Att	2/0,3	1/0,8	0
	RSM (IC 95%)	6,75 (1,68-26,98)	1,33 (0,19-9,44)	--
Cirrosi epatica	Oss/Att	2/0,6	2/1,3	0
	RSM (IC 95%)	3,63 (0,91-14,50)	1,50 (0,38-6,01)	--

La Tabella 9 presenta la mortalità generale (basata su 22 decessi) e per causa osservata ed attesa tra i soggetti che sono ritenuti aver avuto una esposizione certa a PFOA (n=80). Tra le disaggregazioni per raggruppamenti e singole cause (Tabella 9) solamente i decessi per malattia ischemica del cuore risultano inferiori a quelli decessi attesi (1 decesso osservato contro 1,93 attesi), mentre altre cause di decesso risultano aumentate: tra queste l'aumento risulta statisticamente significativo per i decessi dovuti a ipertensione arteriosa (2 decessi osservati, 0,29 attesi) e diabete mellito (2 decessi

osservati, 0.30 attesi). E' osservato un decesso per tumore del timo, neoplasia estremamente rara, tanto da risultare in un RSM molto elevato.

Tabella 9. Mortalità per addetti con esposizione certa a PFOA (n=80, 2351 persone-anno). Decessi osservati, decessi attesi, RSM e IC 95%. Anno 1975-2016

	Osservati	Attesi	RSM	IC 95%
Tutti i decessi	22	14,8	1,45	0,98-2,25
Malattie cardio-vascolari	7	4,25	1,65	0,79-3,45
- <i>Malattie ischemiche del cuore</i>	1	1,93	0,52	0,07-3,69
- <i>Ipertensione arteriosa</i>	2	0,28	7,21	1,80-28,85
Tumori maligni	8	5,85	1,37	0,68-2,73
Dettaglio per sede				
- <i>Tumore della laringe</i>	1	0,16	6,18	0,87-43,87
- <i>Tumore del fegato e vie biliari</i>	1	0,42	2,40	0,34-17,07
- <i>Tumore del pancreas</i>	1	0,33	2,99	0,42-21,23
- <i>Tumore di bronchi e polmone</i>	2	1,75	1,14	0,29-4,58
- <i>Timoma</i>	1	0,01	297,7	41,9-2113,3
- <i>Tumore del rene</i>	1	0,17	5,97	0,84-42,42
- <i>Linfoma non Hodgkin e leucemie</i>	1	0,43	2,33	0,43-16,57
Malattie respiratorie	2	0,67	2,97	0,74-11,88
Cirrosi epatica	2	0,55	3,63	0,91-14,50
Diabete mellito	2	0,30	6,75	1,69-26,99
Traumatismi e avvelenamenti	1	1,26	0,79	0,11-5,62

Tabella 10. Mortalità per tutte le cause in addetti al lavoro all'impianto di produzione PFOA (n=72, 2116 persone-anno) per classe di durata lavorativa all'impianto. Decessi osservati, decessi attesi, RSM e IC 95%. Anno 1975-2016

Durata lavorativa all'impianto PF	Osservati	Attesi	RSM	IC 95%
≤ 3 anni	3	3,90	0,77	0,24-2,38
3-10 anni	7	2,63	2,65	1,27-5,58
11-20 anni	8	5,95	1,34	0,67-2,69
> 20 anni	4	1,87	2,13	0,80-5,69

Si è valutata la mortalità in relazione alla durata del lavoro negli addetti con esposizione certa a PFOA (72 soggetti; Tabella 10). I risultati mostrano che una presenza inferiore o uguale a 3 anni di lavoro all'impianto PF non si associa ad un aumento del rapporto osservati/attesi, mentre tutte le durate di lavoro superiori esitano in un aumento della mortalità.

E' stata effettuata un'ulteriore analisi in relazione al *lag* temporale. Se la coorte dei dipendenti inclusi nello studio è analizzata con un *lag* temporale di 20 anni invece che di 10 (quindi includendo nell'analisi i dipendenti assunti prima del 1996, 342 soggetti), la mortalità per tutte le cause risulta aumentata rispetto all'atteso (RSM: 1,10; IC 95%: 0,88-1,37) mentre la mortalità per tutte le cause nei soggetti con esposizione certa a PFOA risulta aumentata in maniera statisticamente significativa (RSM: 1,52 IC 95%: 1,00-2,31).

Discussione e conclusioni

E' stata esaminata la mortalità generale e per causa dei dipendenti di un'azienda chimica dove si è svolta, a partire dal 1968, la produzione di un ampio numero di sostanze chimiche; l'azienda è stata la più grande produttrice di composti perfluorurati della Comunità Europea.

La produzione di composti perfluorurati nel periodo 1968-2011 ha riguardato PFAS composti "a catena lunga" cioè contenenti 8 atomi di carbonio (PFOA); dal 2011 ad oggi la produzione di composti a catena lunga è cessata, rivolgendosi piuttosto a PFAS "a catena corta" composti cioè da un numero inferiore a 8 di atomi di carbonio. Pur tuttavia, nel periodo 2011 ad oggi, i sistemi di filtraggio delle acque hanno permesso il recupero di quantità di un qualche rilievo di PFAS, tanto da essere ancora prodotti e commercializzati.

La disponibilità di informazioni sull'intensità di esposizione dovuta alle diverse lavorazioni è conosciuta solamente per il periodo dal 2000 in avanti e soltanto relativamente a PFOA e PFOS, grazie alla loro determinazioni nel siero degli addetti alla loro produzione (rispetto ai dati raccolti, comunicata in maniera esaustiva solamente per PFOA). I valori mediani di PFOA registrati negli addetti risultano più elevati di quelli mediani indagati per gli stessi periodi e con strumentazioni simili negli addetti di altre aziende dove avvenivano produzioni simili per tecnologia (elettrofluorurazione) o in addetti dove la produzione avveniva attraverso telomerizzazione.

In aggiunta, negli addetti di questa azienda, sono stati registrati valori di picco superiori a quelli registrati negli addetti alle stesse produzioni di altri paesi (*Barry V et al., 2013*).

La valutazione della mortalità generale e per causa in questo preciso gruppo lavorativo, addetto alla produzione di sostanze chimiche e tra queste a PF, è di interesse in relazione all'assenza di informazioni sul profilo di salute degli addetti a distanza di tempo dall'avvio delle attività produttive e, dall'altro, per l'interesse a valutare se l'esposizione nell'uomo a PF, in particolare a PFOA e PFOS, possa essere causa di effetti avversi sulla salute.

Un primo commento riguarda la completezza dello studio svolto. Per quanto riguarda la ricostruzione nominativa degli addetti, l'assenza tra le fonti di dati del Libro Matricola relativo alla ditta RIMAR e RIMAR CHIMICA potrebbe, in teoria, aver comportato la perdita di informazioni per persone assunte nel periodo 1967-1974 e che in questo stesso periodo avessero terminato (per licenziamento o altro) l'attività lavorativa presso l'azienda. L'entità di questa perdita, se presente, non è determinabile ed è attenuata dalle verifiche svolte attraverso i contatti avuti con diversi addetti che hanno rivestito ruoli dirigenziali o di interesse.

Altri aspetti relativi alla completezza risultano soddisfacenti: la perdita di informazioni conseguente a soggetti con dati incompleti è modesta, mentre l'acquisizione di informazioni sulle cause di morte è elevata pur essendo stati individuati decessi per i quali non è stato possibile recuperare la causa (si tratta di soggetti deceduti all'estero).

La classificazione dei lavoratori per probabilità di esposizione a PFAS si è basata su un dato oggettivo (concentrazioni sieriche di PFOA) ma limitato ai valori registrati per i dipendenti al lavoro dal 2000 e coinvolti nella specifica produzione. Per i dipendenti assunti precedentemente a quella data, in assenza di misurazioni sieriche, il giudizio di probabilità è stato espresso in relazione alla ricostruzione della storia lavorativa.

Per circa l'11% dei dipendenti inclusi nello studio di coorte non è stata possibile una valutazione della probabilità di esposizione a PFOS/PFOA.

La mortalità osservata va valutata avendo presente alcune considerazioni preliminari. Le attività produttive svolte in questa azienda non consentono valutazioni, almeno al momento attuale, sui rischi per esposizione alle sostanze utilizzate nei diversi cicli lavorativi, non essendo note le quantità prodotte nel tempo e l'intensità dell'esposizione.

Le sole informazioni disponibili riguardano l'intensità di esposizione a PFOA e PFOS, indagata attraverso misure della loro concentrazione sierica nei soli addetti che sono stati addetti alla loro produzione in anni relativamente recenti, dal 2000 ad oggi.

Si tratta di informazioni parziali, per ora giudicate insufficienti per ricostruire, anche solo per gli addetti alla produzione a PF in quest'azienda, l'intensità complessiva di esposizione.

I valori di concentrazione sierica registrati sono mediamente elevati, e, nel confronto con altri esposti alle stesse produzioni, si caratterizzano per essere maggiori sia come valori medi, sia come valori di picco (*Barry V et al., 2013*).

La numerosità dei soggetti che sono stati dipendenti della ditta è modesta, e il tempo trascorso dall'inizio dell'esposizione per l'insieme e per i singoli soggetti, impedisce di disporre di una dimensione dello studio adeguata a risposte di accettabile potenza statistica. Lo studio, infatti, si basa su un numero modesto di persone-anno di osservazione e il numero assoluto di decessi avvenuti nei soggetti in studio non è elevato.

Rispetto ad altri studi già svolti, sia studi su singole aziende sia raggruppando addetti di diverse fabbriche, quello da noi svolto risulta il più piccolo per dimensioni.

I criteri di inclusione nello studio di coorte da noi svolto – ristretto ai soli soggetti di genere maschile, ed a coloro che vi sono stati addetti per almeno un anno, entrati al lavoro prima del 2005, con analisi della mortalità successiva al 1975 restringono comunque la possibilità di analisi: è ben chiaro che ad esempio un'analisi, come quella svolta, su soggetti di solo genere maschile, impedisce di poter considerare, se ipotizzabili o di interesse, effetti avversi che caratterizzino specificamente il genere femminile.

Infine, analizzare la mortalità comporta il limite non superabile che vi è interesse a considerare la possibile associazione causale tra esposizione a PFAS e patologie che possono non esitare in un decesso o possono presentare un'elevata sopravvivenza, così da rendere l'indicatore mortalità non adatto o non sufficientemente adatto a valutazioni di frequenza.

Il confronto sulla mortalità è stato svolto utilizzando la mortalità di uguale età e periodo, della popolazione generale della Regione Veneto. Di conseguenza, le variabili utilizzate nel confronto sono l'età e il periodo. Si desidera sottolineare che la numerosità del gruppo in studio e la numerosità degli eventi (sia i decessi totali, che per causa) impediscono di svolgere analisi per confronti interni, che, in ogni caso, al momento attuale, non hanno potuto considerare la possibile presenza di fattori confondenti. Per valutare in particolare la mortalità degli esposti a PFAS, è stato identificato il sottogruppo a maggiore probabile esposizione.

Pur con questi limiti, il risultato dell'analisi svolta presenta alcuni risultati da considerare:

1. a differenza di quanto atteso, il gruppo in studio non presenta una mortalità inferiore alla popolazione utilizzata come confronto, risultato che contrasta con i seguenti aspetti: il gruppo in studio è composto da soggetti attivi (tanto da essere reclutati per il lavoro) e, tra questi, un numero consistente è composto da soggetti di elevata scolarità e quindi buona condizione socio-economica; il gruppo in studio è stato sottoposto all'ingresso e nel tempo a controlli sanitari, che è noto esitare in una probabile selezione, non presente per la popolazione generale; in questo luogo di lavoro, al di fuori di spazi ristretti e specifici, è proibito fumare, in relazione al rischio di esplosione, e alla probabile conseguente più ridotta frequenza di fumatori dovrebbe conseguire in un profilo di mortalità migliore.

Invece, nonostante questi fattori favorevoli, il gruppo in studio non mostra un vantaggio in termini di mortalità generale, mentre mostra un vantaggio evidente almeno per i tumori polmonari, per i quali, come noto, l'influenza negativa del fumo è ben documentata.

Per converso, il gruppo in studio, presenta aumenti della mortalità per diverse patologie, sia neoplastiche che non neoplastiche. Tra quelle neoplastiche, emerge un netto aumento di tumori epatici.

Tra le patologie non neoplastiche emerge un netto aumento di mortalità per cirrosi epatiche, cause violente determinate in larga parte da suicidi, e per alcune patologie cronicodegenerative (ipertensione arteriosa e diabete mellito).

La Tabella 11 mostra quale sia la mortalità generale emersa in tutti gli studi di coorte svolti in Italia su addetti di industrie chimiche, quindi in addetti in qualche misura sovrapponibili a quelli in studio (Nota: le citazioni bibliografiche della tabella non sono riportate nella bibliografia). Emerge chiaramente come tutti gli studi pubblicati indichino che gli addetti di industrie chimiche analizzati in Italia per la mortalità mostrino sempre un profilo generale migliore rispetto alle popolazioni utilizzate come confronto (popolazione generale italiana o popolazione generale regionale), aspetto che contrasta quindi con i risultati emersi in questa analisi.

Tabella 11. Studi su coorti lavorative italiane di addetti all'industria chimica e mortalità stimata.

Studio Autore, anno	Produzione	Persone-anno	Decessi	Tassi per confronto	RSM (IC 95%)
Bertazzi, 1981	Vernici e diluenti	5800	46	Nazionale	0,99
Bertazzi, 1986	Resine	27000	112	Regionale	0,92 (0,76-1,11)
Bernardinelli, 1987	Gomma	69000	140	Locale (provincia)	0,85 (0,72-1,01)
Bertazzi, 1989	Raffineria	29000	213	Regionale	0,80 (0,69-0,91)
Negri, 1989	Gomma	133000	978	Regionale	0,91 (0,84-0,94)
Piratsu, 1991	Cloruro di vinile	99603	247	Nazionale	0,63 (0,57-0,70)
Pirastu, 2003	Cloruro di vinile (coorte di Porto Marghera)	41000	248	Regionale	0,75 (0,68-0,83)
Pasetto, 2012	Petrolchimico	178000	563	Regionale	0,72 (0,67-0,77)
Mirabelli, 2012	Produzione di pneumatici	224500	891	Regionale	0,93 (0,86-0,99)
Bena, 2016	Industria chimica	44500	421	Regionale	0,89 (0,82-0,97)

Tabella 12. Studi su coorti lavorative in produzioni di perfluorurati e mortalità stimata

Studio Autore, anno	Produzione	Decessi	Tassi per confronto	RSM (IC 95%)
Raleigh K, 2014	3M aziende produttrici di PFOA a) Cottage Grove b) Saint Paul	1125 1829	Singolo stato Singolo stato	0,85 (0,80-0,90) 0,98 (0,94-1,03)
Consonni D, 2013	6 aziende produttrici di tetrafluoetilene (TFE)	635	Nazionale	0,77 (0,71-0,84)
Steenland K, 2012 (updates Leonard 2008; Sark, 2009)	Produzione di PFOA	1084	Nazionale	0,70 (0,66-0,74)
Lundin JI, 2009 (updates Alexander BH, 2003; Gilliland FD, 1993)	Produzione di PFOA	807	Regionale	0,88 (0,68-1,12)
Leonard RC, 2008	Produzione di polimeri	806	Regionale	0,59 (0,55-0,63)
Alexander BH, 2003	Produzione di fluoruri	145	Regionale	0,63 (0,53-0,74)
Gilliland FD, 1993	Produzione di PFOA	148	Regionale	0,86 (0,72-1,01)

- La domanda relativa a possibili aspetti avversi dell'esposizione a PFAS è stata da noi affrontata, effettuando un'analisi della mortalità per gli addetti che sono con certezza stati coinvolti nella produzione o nell'esposizione a queste sostanze. L'analisi su questo sottogruppo aumenta l'incertezza statistica dei risultati, per come già indicato in precedenza, a causa della più limitata numerosità di anni-persona e di eventi.

Il risultato dell'analisi della mortalità in questo sottogruppo, gli esposti a PFOA e PFAS, mostra un profilo della mortalità generale peggiore di quello osservato nell'insieme degli addetti in esame. Emerge una mortalità per causa aumentata per malattie cardiovascolari,

tumori maligni e malattie respiratorie. L'aumento risulta statisticamente significativo per due cause di decesso: ipertensione arteriosa e diabete mellito di tipo II. Tra gli esposti ai PFAS vi è un singolo caso di tumore del timo, che in relazione alla sua rarità, determina un eccesso statisticamente particolarmente elevato (pur se difficilmente interpretabile).

Nella letteratura scientifica sono stati pubblicati alcuni studi che hanno riguardato esposti a PFOA, relativi a soggetti della popolazione generale (per i quali l'assorbimento è avvenuto per via alimentare) o ad addetti alla loro produzione (per quali l'assorbimento è stato piuttosto per via aerea o cutanea). In aggiunta ai risultati di singoli studi, sono state pubblicate diverse sintesi critiche sulle valutazioni di possibili effetti avversi.

Va notato che, per quanto riguarda la mortalità generale, tutti gli studi finora svolti (Tabella 12) indicano che gli addetti alla produzione di PFAS presentavano una mortalità diversa rispetto a quella della popolazione generale usata come confronto, nettamente minore, quasi sempre in maniera statisticamente significativa. Questo non si è verificato nel gruppo lavorativo esposto a PFAS oggetto di questa analisi, che, all'opposto, presenta una mortalità generale aumentata, al limite della significatività statistica.

Per quanto di specifico interesse, il gruppo in studio non mostra aumenti della mortalità per tumore del testicolo: si deve considerare che si tratta di una neoplasia a bassa mortalità e a lunga sopravvivenza, non quindi adeguatamente indagabile in uno studio di mortalità.

Considerazioni analoghe valgono per i decessi per tumore del rene, neoplasia causa di un decesso.

Una riflessione specifica deve riguardare l'aumento di mortalità osservato per ipertensione arteriosa e diabete mellito. Si tratta di patologie che, nella certificazione di decesso possono essere riportate insieme ad altre cause concomitanti, rendendo difficile l'interpretazione della mortalità causale-specifica. Lo studio svolto, per le sue dimensioni e caratteristiche, non permette di esprimere valutazioni sulla possibile associazione causale tra l'aumento osservato di questi decessi (ipertensione arteriosa, diabete mellito) e l'esposizione a PFOA e PFOS. Lo studio suggerisce che vi siano indicazioni di una possibile associazione causale, dato che l'aumento nella mortalità generale riguarda specificamente gli addetti con esposizione certa a PFAS, la relazione causale è stata osservata in studi svolti sull'uomo ed è biologicamente plausibile.

Deve inoltre essere considerato che tra gli addetti di questa specifica azienda esposti a PFAS, il medico competente ha rilevato e pubblicato per il periodo 2000-2007 (*Costa G et al., 2009*) la presenza di una "*significativa interferenza con i lipidi (colesterolo)*" ematici, nel senso di un loro aumento nei soggetti considerati esposti, mentre non risultava rilevata una differenza dei livelli glicemici tra dipendenti considerati esposti rispetto a controlli costituiti da altri dipendenti.

Al fine di ottenere una maggiore potenza e di migliorare le modalità di approfondimento è in svolgimento una valutazione sull'incidenza di patologie nel gruppo ora analizzato: i risultati potranno aggiungere elementi di riflessione.

dr. Paolo Girardi



dr. Enzo Merler



Bibliografia

- Alexander BH, Olsen GW, Burriss JM, Mandel JH, Mandel JS. Mortality of employees of a perfluorooctanesulphonyl fluoride manufacturing facility. *Occup Environ Med*. 60(10):722-729, 2003.
- Barry V, Winquist A, Steenland K. Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ Health Perspect*. 121(11-12):1313-8, 2013.
- Carli G, Cosma E, Domenico A, Macrì A, Young CP. Pollution by halogenated aromatic compounds at Trissino: A case study of groundwater contamination and rehabilitation. *Disasters*. 7(4):266-75, 1983.
- Commissione parlamentare di inchiesta sulle attività illecite connesse al ciclo dei rifiuti e su illeciti ambientali ad esse correlate. Bollettino delle Giunte e delle Commissioni parlamentari. Camera dei Deputati, XVII legislatura. Mercoledì 8 Febbraio 2017.
- Consonni D, Straif K, Symons JM, Tomenson JA, van Amelsvoort LG, Sleuwenhoek A, Cherrie JW, Bonetti P, Colombo I, Farrar DG, Bertazzi PA. Cancer risk among tetrafluoroethylene synthesis and polymerization workers. *Am J Epidemiol*. 178(3):350-8, 2013.
- Costa G, Sartori S, Consonni D. Thirty years of medical surveillance in perfluorooctanoic acid production workers. *J Occup Environ Med*. 51(3):364-372, 2009.
- Gilliland FD, Mandel JS. Mortality among employees of a perfluorooctanoic acid production plant. *J Occup Med*. 35(9):950-954, 1993.
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Chemicals Used as Solvents and in Polymer Manufacture. Volume 110, 2016 (sito web: monographs.iarc.fr).
- Ingelido AM, Marra V, Abballe A, Valentini S, Iacovella N, Barbieri P, Porpora MG, Domenico Ad, De Felip E. Perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoic acid exposures of the Italian general population. *Chemosphere*. 80(10):1125-30, 2010.
- Karnes C, Winquist A, Steenland K. Incidence of type II diabetes in a cohort with substantial exposure to perfluorooctanoic acid. *Environ Res*. 128:78-83, 2014.
- Lava R, Aimo E, Menegus L, Pojana G, Marcomini A. Determination of benzotrifluoride derivative compounds in groundwater. *Anal Chim Acta*. 804:126-34, 2013.
- Leonard RC, Kreckmann KH, Sakr CJ, Symons JM. Retrospective cohort mortality study of workers in a polymer production plant including a reference population of regional workers. *Ann Epidemiol*. 18(1):15-22, 2008.
- Lundin JI, Alexander BH, Olsen GW, Church TR. Ammonium perfluorooctanoate production and occupational mortality. *Epidemiology*. 20(6):921-928, 2009
- Lyndsey A, Groth A, Winquist A, Shin HM, Bartell SM, Steenland K. Modeled Perfluorooctanoic Acid (PFOA) Exposure and Liver Function in a Mid-Ohio Valley Community. *Environ Health Perspect*. 124(8):1227–1233, 2016.
- Olsen GW, Burriss JM, Mandel JH, Zobel LR. Serum perfluorooctane sulfonate and hepatic and lipid clinical chemistry tests in fluorochemical production employees. *J Occup Environ Med*. 1999 41(9):799-806, 1999.
- Olsen GW. PFAS biomonitoring in higher exposed populations. In: JC De Witt (ed). *Toxicological effects of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances*. Springer International Publishing, Switzerland, pp 77-125, 2015.
- Raleigh KK, Alexander BH, Olsen GW, Ramachandran G, Morey SZ, Church TR, Logan PW, Scott LL, Allen EM. Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Occup Environ Med*. 71(7):500-506, 2014.

- Sakr CJ, Symons JM, Kreckmann KH, Leonard RC. Ischaemic heart disease mortality study among workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. *Occup Environ Med.* 66(10):699-703, 2009.
- Steenland K, Woskie S. Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *Am J Epidemiol.* 15;176(10):909-917, 2012.
- Steenland K, Zhao L, Winquist A. A cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA). *Occup Environ Med.* 72(5):373-380, 2015.

Ringraziamenti

Si ringraziano per la collaborazione la dr.ssa Vittoria Bressan (Registro Regionale dei casi di mesotelioma - ULSS 6 Euganea) ed il dr. Andrea Nigri (Registro Regionale dei casi di mesotelioma - Servizio Epidemiologico Regionale); il dr. Adolfo Fiorio e la dr.ssa Eugenia Priante (SPISAL ex AULSS 5).