

# **La concentrazione di sostanze perfluorurate nel sangue dei dipendenti ed ex dipendenti delle ditte RIMAR e MITENI (Trissino, Vicenza)**



A cura di:

**dr. Paolo Girardi <sup>1</sup>, dr.ssa Anna Rosina <sup>2</sup>, dr. Enzo Merler <sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Servizio Epidemiologico Regionale, Azienda Zero, Padova

<sup>2</sup> Servizio di Prevenzione, ULSS8, Berica, Vicenza

<sup>3</sup> Direzione Prevenzione, sicurezza alimentare, veterinaria, Regione del Veneto, Venezia

Padova, 27 dicembre 2018

Per corrispondenza:

Paolo Girardi

Via Ospedale civile 22

35128 Padova

Tel. 049.8214330

Mail: [paolo.girardi@aulss.veneto.it](mailto:paolo.girardi@aulss.veneto.it)

## Premessa

Vengono riferiti i risultati relativi al progetto *“Valutazione della biopersistenza e dell’associazione con indicatori dello stato di salute di sostanze fluorurate (benzotrifloruri, perfluorurati, fluoro ammine) in addetti alla loro produzione”* deliberato dalla Giunta regionale (BUR n. 79 del 14 agosto 2017).

Del progetto è stato incaricato l’epidemiologo dr. Enzo Merler, come coordinatore e responsabile scientifico, in collaborazione con il dr. Paolo Girardi, biostatistico. Nel periodo maggio-settembre 2018 è stata coinvolta nell’analisi dei dati raccolti, attraverso un contratto di collaborazione occasionale, la dr.ssa Anna Rosina, statistica.

Il progetto approvato rappresenta un’estensione di un primo mandato, relativo ad attività già svolte a partire dall’anno precedente, che avevano riguardato: l’identificazione degli addetti della ditta RIMAR/MITENI; la raccolta di informazioni sulle sostanze utilizzate e prodotte in questa azienda; la valutazione sull’intensità delle esposizioni lavorative; la valutazione della mortalità degli addetti; la raccolta dei dati potenzialmente utili ad una valutazione sull’incidenza di patologie tra gli addetti.

I risultati di questa parte dell’attività sono già stati comunicati e non saranno ripresi in questa sede.

I risultati dei valori di concentrazione sierica di PFOA e PFOS rilevati annualmente nel periodo 2000-2017 nell’ambito della sorveglianza sanitaria aziendale dei dipendenti sono stati trasmessi dall’azienda a maggio 2018, insieme ai risultati delle concentrazioni sieriche di PFAS (PFOA e PFOS) determinate nei dipendenti a inizio 2018.

Per raggiungere l’obiettivo del progetto regionale BIO-PFAS di un maggiore dettaglio delle caratteristiche dell’esposizione a perfluorurati, a gennaio 2018 per tutti i dipendenti al lavoro si è proceduto a una determinazione dei valori di 12 PFAS, svolto a cura del Servizio Sanitario Regionale, secondo il protocollo seguito per la popolazione generale dell’area “rossa”, cioè dell’area caratterizzata dalla presenza di una maggiore concentrazione di PFAS nell’acqua potabile e quindi nella popolazione esposta.

In aggiunta, tutti gli ex dipendenti delle aziende RIMAR e MITENI attualmente viventi (403 soggetti, comprensivi di soggetti residenti fuori Regione) sono stati invitati a partecipare all’attività di controllo delle condizioni di salute previste per i residenti dell’area “rossa”, con l’obiettivo di disporre di valutazioni sullo stato di salute e di una misura della concentrazione sierica di una serie

di PFAS, estendendo così ai dipendenti e agli ex-dipendenti i controlli effettuati per la popolazione dell'area "rossa".

Le valutazioni che seguono si basano, in conclusione, sui risultati delle determinazioni della concentrazione ematica di alcuni perfluorurati in coloro che sono stati dipendenti ed ex dipendenti in questo sito produttivo.

La presenza di questi composti nel sangue è la conseguenza dell'esposizione che le lavorazioni hanno determinato nei dipendenti addetti. Le caratteristiche degli impianti di produzione non sono note agli estensori di queste note: non è noto in particolare quali siano state nel tempo le misure di protezione adottate in azienda per evitare le esposizioni o limitarne l'intensità, costituite da come sono strutturati gli impianti o dall'utilizzo di dispositivi di protezione personale forniti agli addetti.

## **Indice generale**

|                                                                                                                                                                                                                                                           |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Introduzione .....</b>                                                                                                                                                                                                                                 | <b>pagina 5</b>  |
| <b>Capitolo 1 Le quantità di sostanze chimiche prodotte dall'azienda MITENI nel periodo 2001-2016 e, in particolare, di perfluorurati (PF) .....</b>                                                                                                      | <b>pagina 6</b>  |
| <b>Capitolo 2 La concentrazione di PFOA e PFOS nel siero degli addetti: aspetti generali .....</b>                                                                                                                                                        | <b>pagina 8</b>  |
| <b>Capitolo 3 La concentrazione sierica di PFAS nei dipendenti addetti alla produzione di PF e il suo andamento nel periodo 2000-2018 .....</b>                                                                                                           | <b>pagina 27</b> |
| <b>Capitolo 4 Produzione di PFAS nel periodo 2000-2018 e la concentrazione sierica di PFOA e PFOS negli addetti .....</b>                                                                                                                                 | <b>pagina 37</b> |
| <b>Capitolo 5 Ricostruzione retrospettiva della concentrazione sierica di PFOA nel periodo 1968-1999, precedente le misure di concentrazione sierica, per i soggetti inclusi nello studio di coorte sulla mortalità dei dipendenti RIMAR/MITENI .....</b> | <b>pagina 42</b> |
| <b>Capitolo 6 La concentrazione sierica di 12 PF misurata nel 2018 in soggetti ancora al lavoro e in ex dipendenti RIMAR/MITENI .....</b>                                                                                                                 | <b>pagina 49</b> |
| <b>Capitolo 7 La concentrazione sierica di C6O4 e nei dipendenti MITENI .....</b>                                                                                                                                                                         | <b>pagina 55</b> |
| <b>Capitolo 8 La stima dell'emivita nell'organismo umano per PFOA e PFOS .....</b>                                                                                                                                                                        | <b>pagina 59</b> |
| <b>Capitolo 9 Gli ex-dipendenti Rimar/Miteni al 2018 .....</b>                                                                                                                                                                                            | <b>pagina 66</b> |
| <b>Conclusioni generali .....</b>                                                                                                                                                                                                                         | <b>pagina 74</b> |
| <b>Bibliografia .....</b>                                                                                                                                                                                                                                 | <b>pagina 76</b> |
| <b>Appendice .....</b>                                                                                                                                                                                                                                    | <b>pagina 78</b> |

## Introduzione

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 prodotti farmaceutici intermedi e prodotti finali per applicazioni agro-chimiche (comprendenti di erbicidi, fungicidi e insetticidi). Nel 1988 ENICHEM e Mitsubishi, riconoscendo la rilevanza della capacità produttiva e del centro ricerche 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, l'International Chemical Investors Group rileva interamente MITENI che entra a far parte di un gruppo industriale composto da aziende chimiche, operanti in tutto il mondo nel campo della chimica di base, chimica fine e polimeri.

L'azienda ha prodotto 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:

- 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.

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. A novembre 2018 l'azienda ha presentato al Prefetto un piano per programmare la chiusura delle attività produttive entro i mesi successivi.

## Capitolo 1

### Le quantità di sostanze chimiche prodotte dall'azienda MITENI nel periodo 2001-2016 e, in particolare, di perfluorurati (PF)

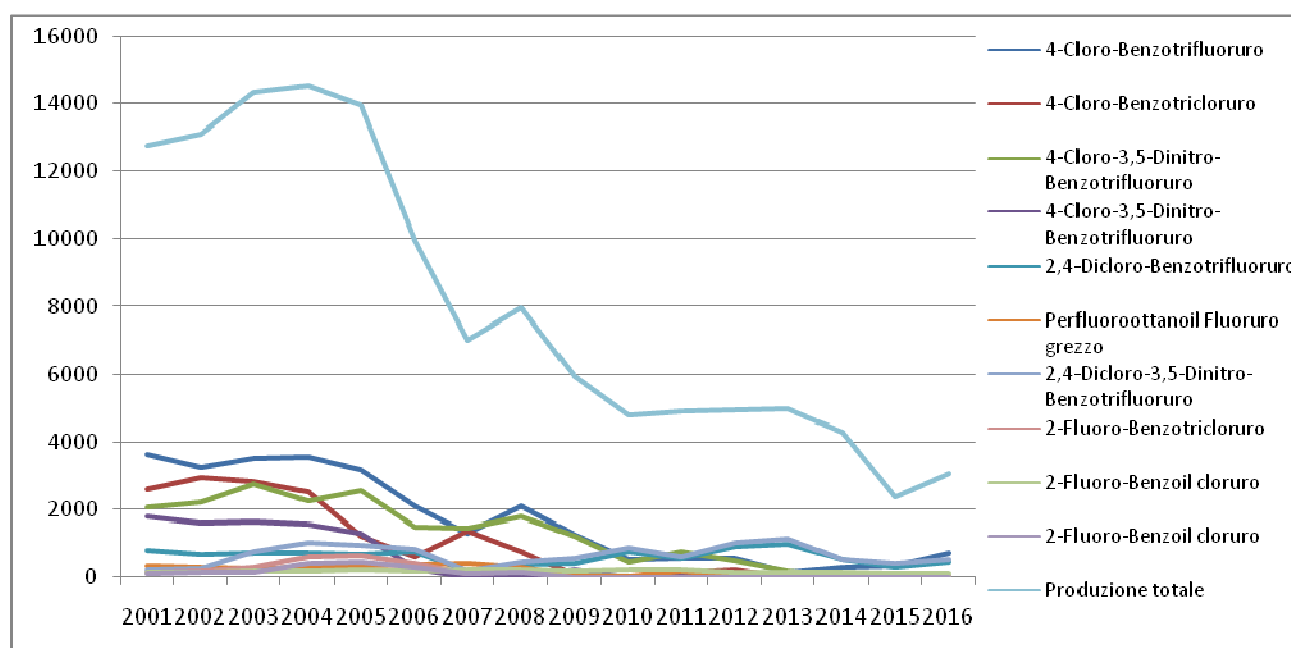
L'azienda ha iniziato l'attività produttiva nel 1968, con una produzione di importante rilievo fin dagli anni '90. Per converso i dati sulla produzione di cui è stato possibile disporre sono quelli resi disponibili dall'azienda MITENI e riguardano solamente gli anni 2001-2016.

In Figura 1.1 è rappresentata la produzione in tonnellate delle 10 principali sostanze prodotte dall'azienda per gli anni dal 2001 al 2016. Risulta una produzione totale in crescita nel periodo 2001-2003, e un successivo rapido decremento, con presenza di alcune fluttuazioni: negli anni 2007-2008 la produzione torna relativamente ad aumentare, raggiungendo 8.000 tonnellate, per decrescere successivamente, attestandosi attorno alle 5.000 tonnellate tra il 2010 e il 2014.

La produzione tocca il valore più basso negli ultimi due anni analizzabili (2015 e 2016), con quantità annuali intorno alle 2-3.000 tonnellate.

I prodotti principali dell'azienda nel periodo 2001-2016 risultano essere benzotrifloruri e benzotricloruri (nella figura sono indicati con le desinenze 4-Cloro- e 2,4-Dicloro-).

**Figura 1.1. Produzione totale dell'azienda e produzione dei 10 principali composti negli anni 2001- 2016, in tonnellate**

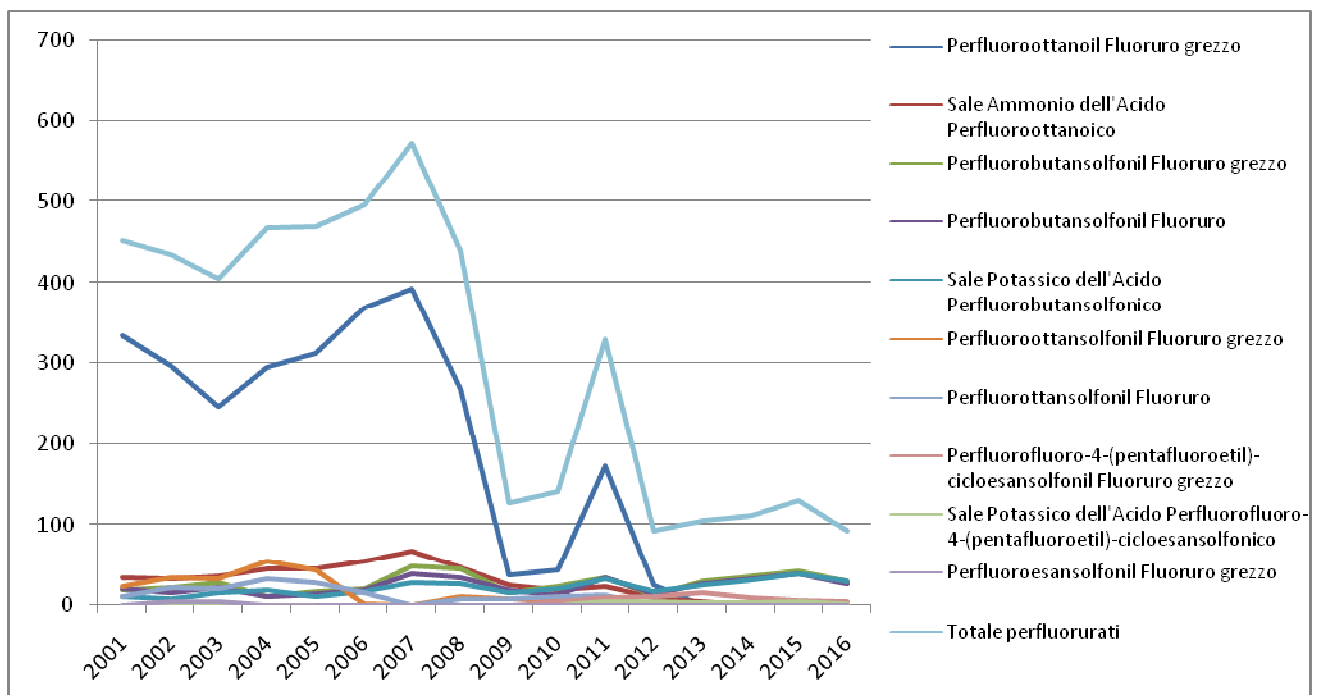


L'acido perfluorooottanoico grezzo (PFOA), come prodotto liquido, è solamente il sesto per volume della produzione totale (Figura 1.1). Concentrando l'attenzione alla produzione totale di PFAS (Figura 1.2), essa mostra un picco tra 2001 e 2007, a cui segue un marcato calo nel 2008 ed una ripresa nel 2011. Nel periodo 1968 – 2011 la produzione di PFAS ha riguardato PFAS a catena lunga, ovvero con 8 o più atomi di carbonio, principalmente PFOA e PFOS.

Nel 2012 l'azienda interrompe l'attività di sintesi del principale perfluorurato prodotto, PFOA, sia come prodotto grezzo, quindi liquido, sia sotto forma di sale ammonio. Ne continua, tuttavia, la produzione fino al 2013, grazie al recupero da prodotti di scarto con 29,8 tonnellate nel 2012 e 8,25 tonnellate nel 2013. Nel periodo 2013-2016 la produzione di PFAS riguarda composti a catena corta, con 5 o 6 atomi di carbonio, con una produzione totale di 100 tonnellate, un quinto dei livelli che erano raggiunti nel periodo di maggiore produzione di PFAS.

Nel periodo considerato la produzione di PFOS, come somma dei composti di acido liquido (perfluorottansolfonil fluoruro) o suo sale potassico (sale potassico dell'acido perfluorottansolfonico), è stata minore rispetto alla produzione di PFOA, con una media di 36,6 tonnellate prodotte all'anno nel periodo 2001-2011 e con un picco di produzione di 88 tonnellate nel 2004. La produzione di acido perfluorooottansulfonico (PFOS) è stata ufficialmente sospesa nel 2004, ma l'azienda ne ha comunque prodotto circa 10 tonnellate all'anno fino al 2011.

**Figura 1.2. Produzione totale e dei principali 10 composti PFAS dal 2001 al 2016, in tonnellate**



## Capitolo 2

### La concentrazione di PFOA e PFOS nel siero degli addetti: aspetti generali

La valutazione dei livelli di esposizione a PF conseguente alla loro produzione potrebbe derivare da misure della loro concentrazione nell'aria e da misure della loro concentrazione nel sangue degli addetti. In realtà misure periodiche della concentrazione di PF nell'aria sono state commissionate dall'azienda ad alcuni laboratori di analisi dal 1989 nel solo reparto di produzione PF. Non si è ritenuto che i risultati potessero essere utili per valutazioni sull'intensità dell'esposizione (differenti laboratori impiegati, metodi di analisi, limiti di rilevabilità, altro).

Questa relazione si basa, quindi, esclusivamente sui risultati delle misure della concentrazione sierica di:

- PFOA e PFOS nei dipendenti al lavoro in azienda nel periodo dal 2000 al 2018, svolte sotto la supervisione del medico aziendale per quanto riguarda la raccolta dei campioni e analizzate da laboratori esterni, scelti dall'azienda;
- C6O4 svolte nel 2013-2017 ai dipendenti della ditta sotto la supervisione del medico aziendale;
- 12 PF (comprensivi di valori di PFOA e PFOS) svolte nel 2018 ai dipendenti al lavoro a cura del Servizio sanitario regionale;
- 12 PF (comprensivi di valori di PFOA e PFOS) svolte nel 2018 agli ex dipendenti della ditta che hanno accettato l'invito a sottoporsi ad accertamenti a cura del Servizio sanitario regionale;

Queste determinazioni rappresentano una misura diretta e accurata della dose interna per soggetti per i quali si voglia considerare l'esposizione e l'assorbimento (*DeWitt, 2015*).

In presenza di un'esposizione a PFOA e PFOS che determini l'assorbimento per via aerea o cutanea si osserva nel soggetto esposto un rapido incremento della loro concentrazione ematica.

Sono invece necessari tempi molto lunghi perché si realizzi una diminuzione di queste concentrazioni nel sangue: PFOA e PFOS hanno tempi di dimezzamento (emivita) molto elevati.

La loro determinazione consente inoltre di effettuare confronti tra quanto rilevato tra i dipendenti RIMAR e MITENI e quanto rilevato tra i dipendenti di altre ditte di produzione o utilizzo di queste sostanze e quanto rilevato nelle persone esposte ad inquinamenti ambientali e nella popolazione non esposta.

Sia i dati sulla produzione che le determinazioni sieriche di PF sono relativi ad un periodo temporale che non copre l'intero periodo di produzione dell'azienda di questi composti.

In totale sono disponibili analisi della concentrazione nel sangue per 292 dipendenti dell'azienda RIMAR/MITENI, di cui 175 al lavoro al momento della rilevazione presso lo stabilimento di Trissino (Vicenza). Interessa riferire come è stata ricostruita l'identificazione di tutti i dipendenti e l'attività da loro svolta.

L'identificazione dei dipendenti delle due ditte (RIMAR e MITENI) è stata da noi svolta consultando i Libri Matricola. In totale risultano essere stati assunti, nel periodo 1968-2018, 705 dipendenti. L'approfondimento sui dati raccolti - comprensivi di quelli dei Libri Matricola, dei fascicoli sanitari personali, e delle validazioni derivanti da approfondimenti con alcuni dipendenti che svolgevano ruoli chiave - ha consentito di essere certi che 72 assunti non avessero svolto alcuna attività nel sito di Trissino, perché occupati negli uffici amministrativi di Milano o perché registrati nel Libro Matricola RIMAR, ma dipendenti di un'azienda limitrofa della stessa proprietà che produceva macchine tessili denominata RIMAR SPEROTTO.

In conclusione hanno lavorato presso il sito produttivo di Trissino, in qualunque ruolo lavorativo, nel periodo 1968-2018, 633 dipendenti.

Solamente per 292 di questi sono disponibili analisi della concentrazione di PFOA e PFOS o di altri PF, mentre 341 dipendenti (54%) non hanno avuto determinazioni sieriche di PFOA o PFOS.

Le analisi del livello sierico di PFOA e PFOS coprono un periodo temporale di 18 anni. Il numero complessivo di misurazioni della concentrazione sierica di PFOA è pari a 1.402, quello di valori di PFOS è di 1.329. Nel corso di questi anni, il campione di lavoratori sottoposti dall'azienda ad analisi ha subito variazioni: all'inizio sono stati inclusi solamente addetti al reparto di produzione di PF, e, in anni successivi, le analisi si sono estese a dipendenti al lavoro in altri reparti o attività.

Nel corso degli anni le analisi hanno coinvolto nuovi assunti, entrati progressivamente al lavoro.

Per questa ragione le analisi svolte annualmente hanno diversa numerosità.

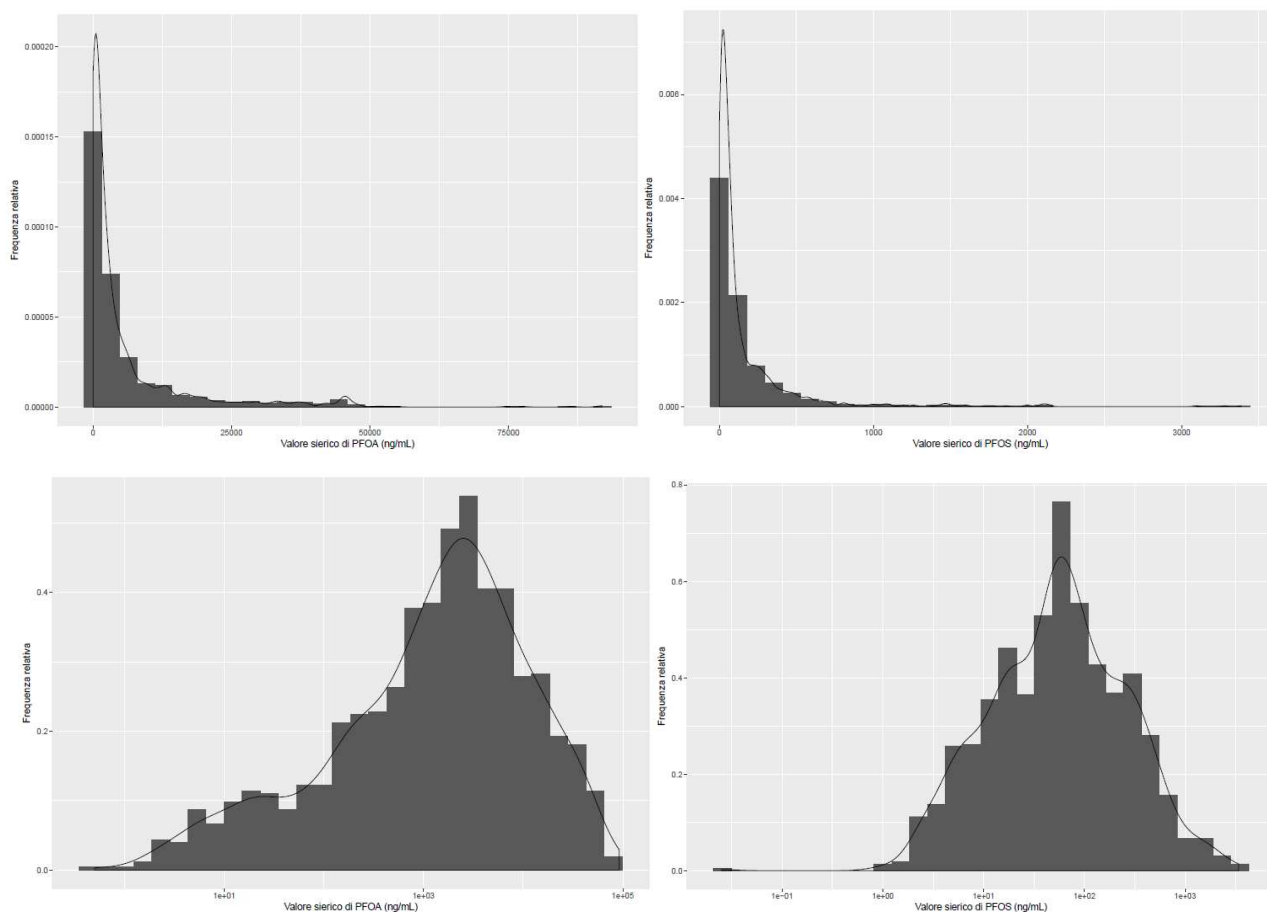
In conseguenza dell'elevata bio-persistenza dei PF, il risultato di un'analisi svolta su una persona già al lavoro e già esposta condiziona il risultato rilevato alla successiva determinazione e cioè il nuovo risultato è correlato al valore registrato in precedenza.

## **2.1 I valori di concentrazione di PFOA e PFOS nei dipendenti**

In totale sono state effettuate 1402 misurazioni di PFOA e 1329 misurazioni di PFOS nel periodo dal 2000 al 2018 tra i lavoratori ed ex-lavoratori. Di queste, 1.253 e 1.180 sono misurazioni

rispettivamente di PFOA e PFOS relative all'attività di sorveglianza sanitaria svolta dal medico competente della ditta MITENI. Un totale di 149 misurazioni sia di PFOA che di PFOS sono state determinate tra gli ex-lavoratori nell'ambito del progetto BIO-PFAS. La distribuzione dei valori delle singole misurazioni di PFOA è fortemente asimmetrica in maniera positiva, come conseguenza di alcuni valori estremamente elevati (test per la normalità distributiva, test di Shapiro-Wilk, p-value: <0,001).

**Figura 2.1. Valori della concentrazione sierica di PFOA e PFOS (ng/mL) nelle singole misurazioni, Scala reale e scala logaritmica**



Per la successiva analisi descrittiva e inferenziale si è ricorso ad una trasformazione logaritmica, che tuttavia non ha normalizzato la distribuzione delle concentrazioni ematiche di PFOA e PFOS (p-value <0.001). Il *range* dei valori di concentrazione sierica di PFOA varia tra 0,5 e 91.900 ng/mL (mediana 1.763,5 ng/mL, media geometrica 1.125,94 ng/mL), mentre i valori di PFOS variano tra 0,9 e 3.386 ng/mL (mediana 56,3 ng/mL, media geometrica 53,9 ng/mL)

La determinazione di PFOA e PFOS nel siero ha interessato complessivamente 292 lavoratori o ex-lavoratori; tuttavia non è estesa temporalmente nello stesso modo ed il numero di misure disponibili per singolo lavoratore non è uguale: circa il 43% dei soggetti esaminati (127 per PFOA e per PFOS) dispone di una sola misura (Tabella 2.1).

Un numero elevato di determinazioni individuali (> 10 misurazioni) è raggiunto da 37 dipendenti per quanto riguarda i PFOA e PFOS (12.7%), mentre un numero esiguo di lavoratori, 4 in totale, ha avuto 20 misurazioni PFOA; un solo soggetto raggiunge, invece, 19 misurazioni di PFOS.

**Tabella 2.1. Frequenze assolute del numero di misurazioni per lavoratore per PFOA e PFOS**

| <b>Frequenza<br/>Di misurazioni</b> | <b>PFOA</b> | <b>PFOS</b> | <b>Frequenza<br/>di misurazioni</b> | <b>PFOA</b> | <b>PFOS</b> |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------------------------------|-------------|-------------|
| <b>1</b>                            | 127         | 127         | <b>11</b>                           | 4           | 2           |
| <b>2</b>                            | 11          | 11          | <b>12</b>                           | 3           | 3           |
| <b>3</b>                            | 41          | 40          | <b>13</b>                           | 2           | 4           |
| <b>4</b>                            | 6           | 7           | <b>14</b>                           | 3           | 4           |
| <b>5</b>                            | 11          | 11          | <b>15</b>                           | 4           | 6           |
| <b>6</b>                            | 13          | 16          | <b>16</b>                           | 6           | 3           |
| <b>7</b>                            | 14          | 15          | <b>17</b>                           | 3           | 6           |
| <b>8</b>                            | 8           | 6           | <b>18</b>                           | 4           | 3           |
| <b>9</b>                            | 12          | 21          | <b>19</b>                           | 4           | 1           |
| <b>10</b>                           | 12          | 6           | <b>20</b>                           | 4           | 0           |
| <b>Totale</b>                       |             |             |                                     | <b>292</b>  | <b>292</b>  |

La Tabella 2.2 suddivide le analisi della concentrazione sierica di PFOA e PFOS per data di effettuazione e attività lavorativa prevalente dei soggetti esaminati.

La classificazione per attività dei lavoratori coinvolti è stata da noi effettuata in base al reparto in cui ciascun addetto ha lavorato in prevalenza nel corso della storia lavorativa in azienda (vedi metodi in Appendice). Le determinazioni sono state svolte in genere una volta all'anno, più frequentemente nel mese di marzo. Nel 2005 non sono state svolte analisi della concentrazione sierica né di PFOA né di PFOS. Nel 2008 e nel 2009 non sono state effettuate analisi della concentrazione sierica di PFOS.

**Tabella 2.2. Numero di concentrazioni sieriche di PFOA e PFOS (indicato tra parentesi nel caso di numerosità diversa) per data dell'analisi e per attività lavorativa prevalente**

| <b>Data - Laboratorio</b> | <b>operatore</b> | <b>manutentore</b> | <b>tecnico lab.</b> | <b>magazziniere</b> | <b>impiegato</b> | <b>altro*</b> |
|---------------------------|------------------|--------------------|---------------------|---------------------|------------------|---------------|
| Apr 2000 - USA            | 24               | 0                  | 0                   | 0                   | 5                | 2             |
| Mag 2001- USA             | 35               | 1                  | 1                   | 2                   | 5                | 2             |
| Dic 2001 - USA            | 22 (21)          | 0                  | 0                   | 0                   | 0                | 1             |
| Giu 2002 - USA            | 39               | 0                  | 2                   | 0                   | 1                | 3             |
| Set 2003 - USA            | 38 (37)          | 0                  | 2                   | 0                   | 2                | 2             |
| Set 2004 - USA            | 4                | 0                  | 0                   | 0                   | 1                | 0             |
| Set 2004 - GER            | 31 (30)          | 0                  | 1                   | 0                   | 1                | 2             |
| Mag 2006 - GER            | 39               | 0                  | 7                   | 1                   | 6                | 4             |
| Mag 2007 - GER            | 44               | 0                  | 3                   | 0                   | 1                | 2             |
| Mag 2008 - GER            | 36               | 1                  | 2                   | 0                   | 3 (1)            | 2             |
| Dic 2008 - GER            | 14 (0)           | 0                  | 0                   | 0                   | 1 (0)            | 0             |
| Mag 2009 - GER            | 43 (0)           | 9 (0)              | 2 (0)               | 0                   | 1 (0)            | 3 (0)         |
| Mar 2010 - GER            | 43 (44)          | 12 (11)            | 10                  | 0                   | 0                | 3             |
| Mar 2011 - GER            | 41               | 11                 | 11                  | 0                   | 0 (1)            | 3             |
| Mar 2012 - GER            | 45               | 12 (11)            | 10                  | 0                   | 1 (2)            | 5 (6)         |
| Mar 2013 - GER            | 52               | 10                 | 11                  | 0                   | 1                | 5             |
| Mar 2014 - GER            | 52 (53)          | 14                 | 11                  | 0                   | 0                | 9             |
| Mar 2015 - GER            | 51               | 15                 | 11                  | 0                   | 1                | 9             |
| Mar 2016 - GER            | 59 (60)          | 14 (15)            | 15                  | 5                   | 19               | 10            |
| Mar 2017 - GER            | 55               | 13                 | 13                  | 5                   | 19               | 11            |
| Gen 2018 - GER            | 47               | 10                 | 12                  | 3                   | 20               | 11            |
| Feb 2018 - ARPAV          | 68               | 15                 | 18                  | 4                   | 34               | 10            |

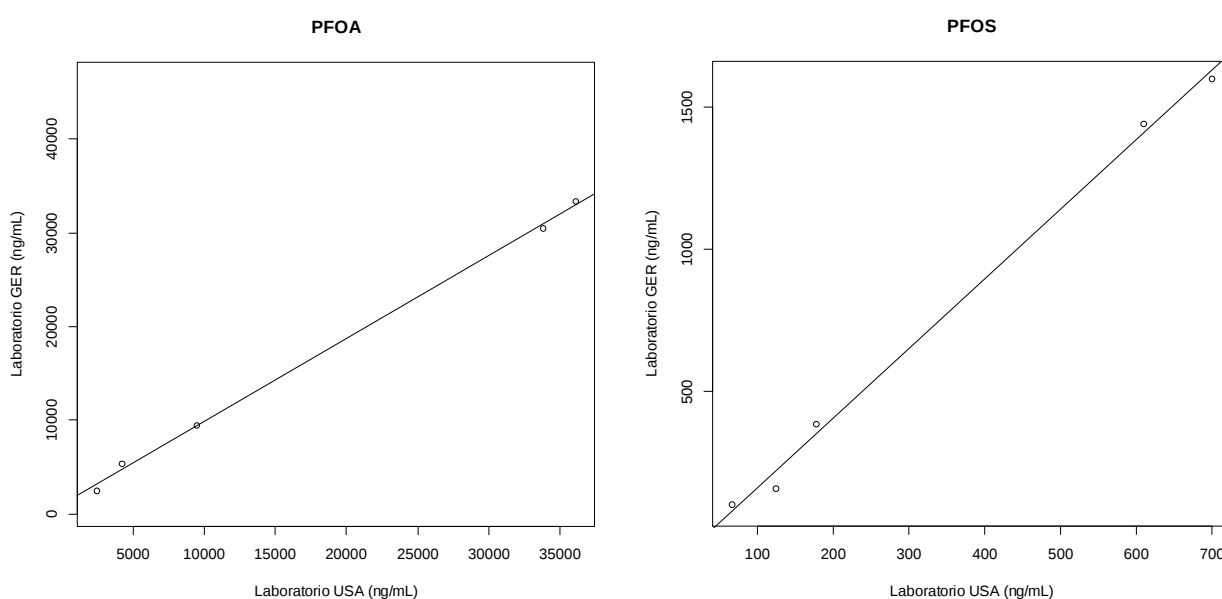
*\*nella categoria altro: impianto pilota; impianto di depurazione e neutralizzazione, tecnici e responsabili tecnici di turno, RSPP (Responsabile del Servizio Prevenzione e Protezione), operatori in tutti i settori.*

Il siero dei primi sei campionamenti, svolti fino a fine settembre 2004, è stato analizzato dal laboratorio americano Tandem Labs di Salt Lake City, Utah, USA. Questo laboratorio aveva un limite inferiore di rilevabilità di 1.9 ng/mL (*Olsen 2005*) e non poteva misurare concentrazioni superiori a 45.500 ng/mL di PFOA, valore raggiunto in alcune determinazioni. Di conseguenza, il valore massimo 45.500 ng/mL indicato per alcune determinazioni indica che era superata la concentrazione massima rilevabile. Per i PFOS, il limite inferiore di rilevabilità è lo stesso dei PFOA, mentre il limite superiore non è stato quantificato e comunque non risulta di interesse essendo le concentrazioni misurate di PFOS nettamente inferiori a quelle di PFOA.

A partire dal 2004 le analisi sono state effettuate dal laboratorio tedesco Medizisches Labor di Bremen, Germania, laboratorio che non aveva un limite superiore della concentrazione misurabile (vedi pg. 63) e aveva un limite minimo di rilevabilità pari a 0,05 ng/mL. Per la rilevazione del settembre 2004, il siero di alcuni soggetti è stato analizzato simultaneamente da entrambi i laboratori e ne è risultato un indice di correlazione pari a 0,90 (*Costa et al 2009*). La verifica sui dati conferma il risultato (indice di correlazione = 0,99) sia per PFOA (5 misurazioni) che per PFOS (5 misurazioni).

Mentre per i PFOA sembra esserci una concordanza anche sui valori assoluti, per i PFOS le concentrazioni misurate dal laboratorio tedesco sono circa il doppio rispetto al laboratorio USA.

**Figura 2.2. Correlazione lineare tra le misurazioni di PFOA e PFOS del settembre 2004 effettuate nei due laboratori**



Le misurazioni negli ex esposti del 2018 sono state svolte dall'ARPAV di Verona. Lo strumento utilizzato dai tre laboratori per la determinazione della concentrazione di PFOA e PFOS è l'HPLC-Electrospray Tandem Mass Spectrometry.

Le analisi hanno riguardato in maggioranza addetti alla produzione (gli operatori chimici), in misura inferiore, gli occupati in altri reparti. Come evidenziato in Tabella 2.3, le analisi hanno sempre incluso gli addetti alla produzione, e in particolare gli addetti alla produzione di sostanze perfluorate, cioè il gruppo ritenuto più esposto in quanto al lavoro nel reparto della loro produzione. Solo con il procedere del tempo le analisi hanno coinvolto addetti di altri reparti e, per la prima volta solamente nel 2016, hanno coinvolto tutti i dipendenti occupati in azienda. L'ampliamento delle analisi a soggetti diversi dagli addetti alla produzione dei PF ha proceduto con alcuni passaggi.

Un primo ampliamento è conseguente alla prosecuzione delle determinazioni per soggetti che, dapprima analizzati perché al reparto di produzione dei PF, sono in seguito stati spostati ad altri reparti, mentre alla produzione dei PF venivano avviati lavoratori di altri reparti o nuovi assunti.

Tra le ragioni dello spostamento vi è quella di aver rilevato alte concentrazioni di PFOA nel sangue, tali da giustificare un allontanamento dall'esposizione.

L'allargamento delle analisi ai soggetti che hanno lavorato in prevalenza ad altri reparti ha confermato un'esposizione che è risultata, per alcuni reparti, dello stesso ordine di grandezza di quella degli addetti al reparto di produzione dei PF.

Solamente a partire dal 2009 risultano inclusi nelle analisi addetti alla manutenzione, aspetto che merita un commento. Le attività di manutenzione sono suddivisibili in attività che possono essere programmate e in attività che dipendono da urgenze conseguenti a disfunzionamenti che hanno necessità di interventi rapidi e non programmabili. In particolare questi ultimi possono determinare di dover operare in condizioni di particolare rischio ed esposizione. Nello stabilimento di Trissino hanno sempre operato, in aggiunta ai dipendenti delle ditte RIMAR/MITENI, addetti di ditte esterne incaricate della manutenzione straordinaria agli impianti, e della costruzione e messa in opera di nuovi impianti e tecnologie.

Costituiscono una presenza costante e operano in maniera stabile nel perimetro aziendale. La loro presenza e numerosità dipende dai piani di attività ed è in genere maggiore nei periodi estivi, in cui si concentrano attività di manutenzione straordinaria degli impianti. Gli addetti di queste ditte esterne operano nelle stesse condizioni degli addetti dell'azienda.

**Tabella 2.3. Numero di misure della concentrazione sierica di PFOA e PFOS (tra parentesi nel caso di numerosità diversa) per data dell'analisi e reparto produttivo\***

| <b>Data - Laboratorio</b> | <b>PF</b> | <b>BTF</b> | <b>FA</b> |
|---------------------------|-----------|------------|-----------|
| Apr 2000 - USA            | 23        | 0          | 1         |
| Mag 2001- USA             | 29        | 2          | 4         |
| Dic 2001 - USA            | 21 (20)   | 1          | 0         |
| Giu 2002 - USA            | 31        | 2          | 6         |
| Set 2003 - USA            | 31 (30)   | 2          | 5         |
| Set 2004 - USA            | 4         | 0          | 0         |
| Set 2004 - GER            | 25 (24)   | 1          | 5         |
| Mag 2006 - GER            | 31        | 2          | 6         |
| Mag 2007 - GER            | 29        | 6          | 9         |
| Mag 2008 - GER            | 23 (22)   | 4 (5)      | 9         |
| Dic 2008 - GER            | 13 (0)    | 0 (0)      | 1 (0)     |
| Mag 2009 - GER            | 26 (0)    | 5 (0)      | 12 (0)    |
| Mar 2010 - GER            | 26        | 5 (6)      | 12        |
| Mar 2011 - GER            | 24        | 4 (5)      | 13        |
| Mar 2012 - GER            | 25        | 5          | 15        |
| Mar 2013 - GER            | 24        | 11         | 17        |
| Mar 2014 - GER            | 24        | 11         | 17 (18)   |
| Mar 2015 - GER            | 24        | 11         | 16        |
| Mar 2016 - GER            | 21 (22)   | 21         | 17        |
| Mar 2017 - GER            | 20        | 21         | 14        |
| Gen 2018 - GER            | 16        | 18         | 13        |
| Feb 2018 - ARPAV          | 23        | 31         | 14        |

*\*PF = reparto produttivo dei perfluorurati; BTF = reparto produttivo dei benzotrifloruri e derivati; FA = reparto produttivo dei fluoroaromatici.*

Pur essendo stati rilevati valori di concentrazione sierica di particolare impegno in diversi addetti alla manutenzione dipendenti della ditta MITENI da quando questi sono stati svolti, non risulta che gli addetti di ditte esterne, neppure di quelli con presenza di fatto costante nello stabilimento, sia stato oggetto di valutazione della concentrazione sierica di PFOA e PFOS. La loro sorveglianza sanitaria è stata demandata ai propri responsabili aziendali, ma non si è esplicitata anche attraverso valutazioni della concentrazione sierica. Questo aspetto sarà ripreso nel commento ai risultati della concentrazione sierica sugli ex-dipendenti effettuata a febbraio 2018 (Capitolo 9). L'allargamento delle analisi per gli addetti all'impianto pilota è avvenuto nel 2012.

A partire dal 2016 le determinazioni sieriche sono state rivolte anche ad addetti che svolgevano attività come magazzinieri e impiegati, includendo i dirigenti, formalmente rientranti nel settore amministrativo, ma comunque presenti in più zone dell'azienda in quanto responsabili.

Le Tabella 2.2 e 2.3 non includono:

- i valori misurati in 2 controlli, misurazioni effettuate sul medico competente della ditta MITENI ed un collega medico;
- le misurazioni effettuate in 31 neoassunti del 2017 e 2018.

In Tabella 2.4 vengono riportate le principali statistiche di sintesi per ogni data di campionamento. Sono indicati, espressi in ng/mL, i valori sierici di PFOA e di PFOS rilevati, riportando media, deviazione standard (DS), mediana, primo/terzo quartile e range di variazione.

Per quanto riguarda il PFOA, i valori medi più elevati si registrano nel periodo tra 2000 e 2008: il valore medio di marzo 2010 risulta la metà di quello rilevato nel Maggio 2007. Il valore mediano - meno sensibile a valori estremi non rilevabili per i primi anni quando l'analisi non poteva rilevare concentrazioni superiori a 45.000 ng/mL - mostra, rispetto al valore medio, un'anticipazione della diminuzione che inizia a partire dal 2002.

Per tutti questi anni i valori sono quelli registrati in addetti a diverse attività, includono cioè i valori degli addetti ai PF (i più esposti) insieme ai valori di addetti ad altre attività (meno esposti). Infatti, se si osservano i valori mediani del dicembre 2008 in cui su 15 determinazioni 13 hanno riguardato addetti ai PF, si può notare che il valore mediano è nettamente più elevato e il valore registrato interrompe la tendenza alla diminuzione nel tempo.

Figura 2.3. Concentrazioni di PFOA (ng/mL) per data (mese, anno), Laboratorio (Usa, Germania, Arpav). Scala originale e logaritmica

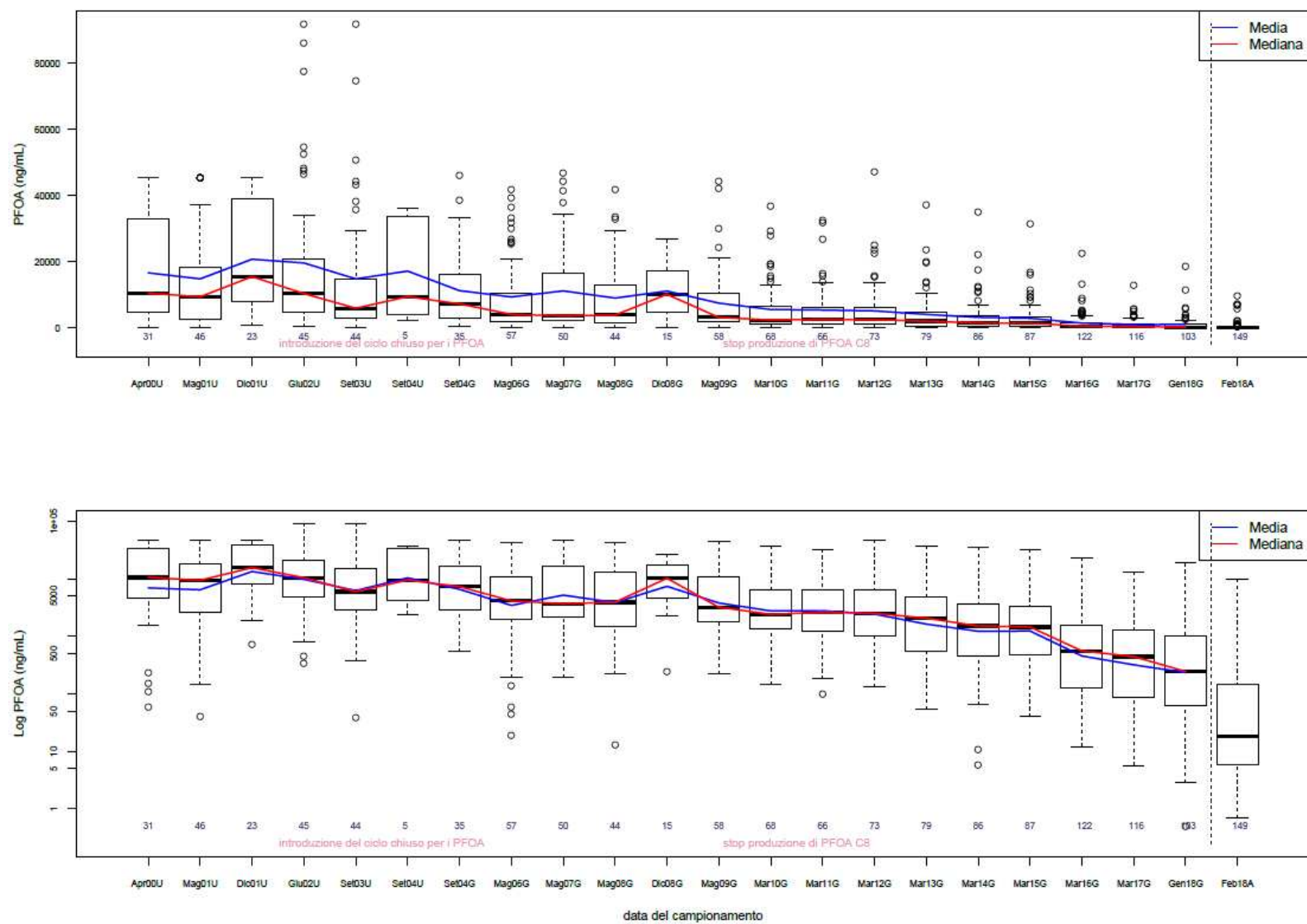
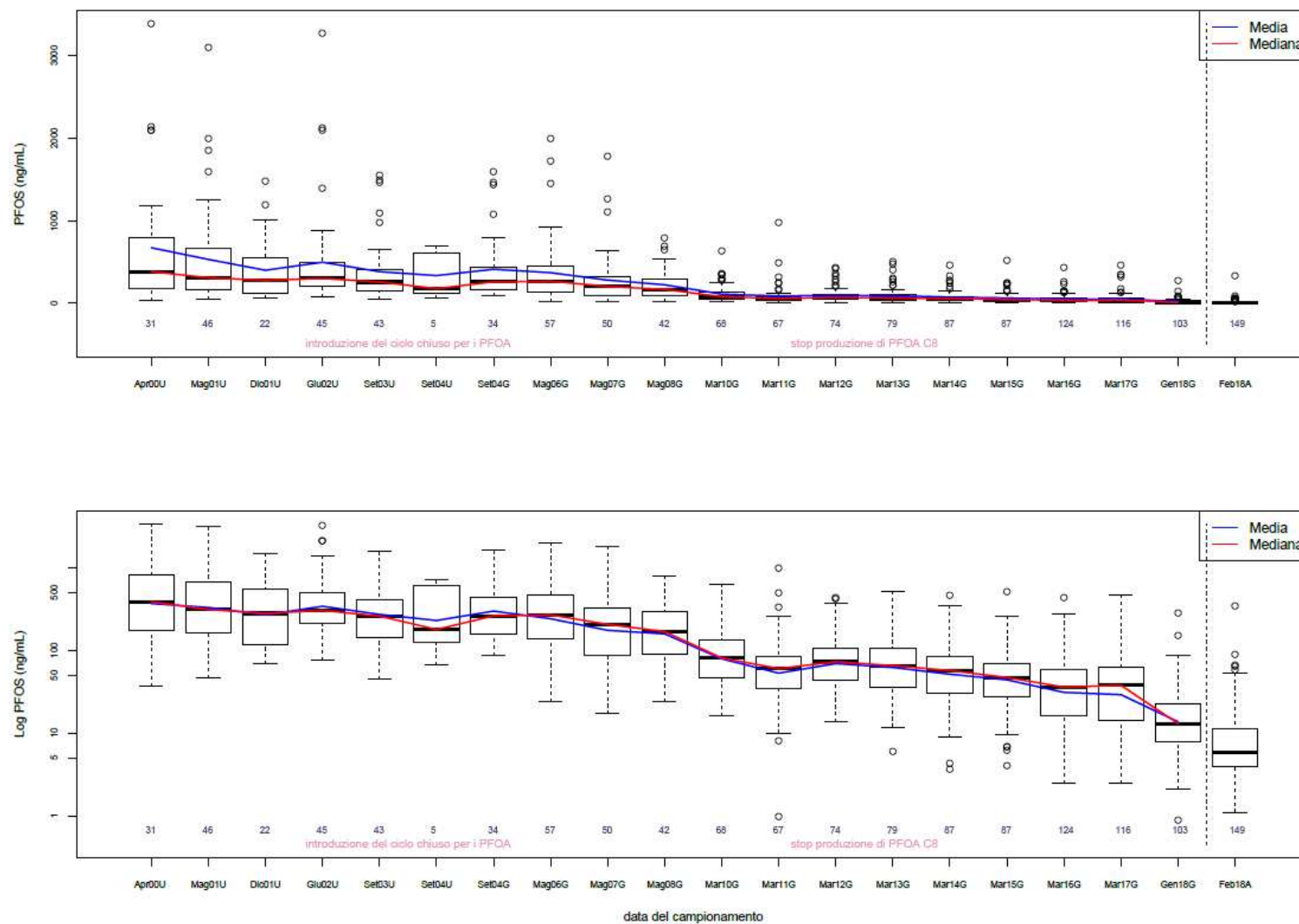


Figura 2.4. Concentrazioni di PFOS (ng/mL) per data (mese, anno), Laboratorio (Usa, Germania, Arpav). Scala originale e logaritmica



L'andamento dei valori massimi mostra negli anni una diminuzione, con l'eccezione dei valori rilevati nel campionamento di marzo 2012 che includono un valore di picco di 47.157 ng/mL; per quanto riguarda i valori minimi, questi non risultano avere un andamento definito, pur se quelli degli ultimi anni risultano inferiori a quelli degli anni centrali, tra il 2001 e il 2011. In questi anni le analisi hanno incluso impiegati, col risultato di ridurre il valore minimo e medio, mentre i valori massimi si sono mantenuti elevati, indicando la marcata esposizione presente per gli addetti alla produzione.

La produzione di PFOA a catena lunga si interrompe nel 2012. A partire dal 2013 si osserva una diminuzione della concentrazione sierica dei valori minimi e massimo di PFOA negli addetti.

La produzione di PFOS si è interrotta nel 2004 continuando con una produzione residuale fino al 2011. Non sono state determinate concentrazioni sieriche di PFOS a dicembre 2008 e a maggio 2009. I valori minimi e massimi delle misurazioni di PFOS presentano valori molto elevati fino a questa data, e mostrano, a partire dal 2006, una diminuzione netta, di un ordine di grandezza. Il valore medio del 2006-2007 risulta la metà del valore medio registrato al 2000. I valori mediani sono costantemente inferiori del valore medio, indicando un'asimmetria nella distribuzione dei valori. L'andamento medio dei valori sierici riflette l'andamento della produzione di PFOA e PFOS. Nel valutare la correlazione tra entità della produzione e concentrazioni sieriche occorre tuttavia valutare, oltre ai dati sulla produzione, la composizione per mansione dei dipendenti analizzati che è mutata notevolmente nel tempo condizionando il risultato generale, aspetto che sarà considerato in seguito.

**Tabella 2.4. Valori sierici di PFOA e PFOS (ng/mL) rilevati nei 292 dipendenti ed ex dipendenti disaggregati per campionamento**

| Data - Lab.              | Valori sierici di PFOA (ng/mL) |                |                 |         |        | Valori sierici di PFOS (ng/mL) |              |              |         |       |
|--------------------------|--------------------------------|----------------|-----------------|---------|--------|--------------------------------|--------------|--------------|---------|-------|
|                          | N                              | Min – max      | 1° q – 3° q     | Mediana | Media  | N                              | Min – max    | 1° q – 3° q  | Mediana | Media |
| <b>Apr 2000 – USA</b>    | 31                             | 60 – 45500     | 4686,5 – 33039  | 10519   | 16665  | 31                             | 37 – 3386    | 174,5 – 801  | 384     | 672,9 |
| <b>Mag 2001 – USA</b>    | 46                             | 41 – 45500     | 2792,8 – 18440  | 9420    | 14844  | 46                             | 46 – 3096    | 162 – 646,5  | 310     | 531,5 |
| <b>Dic 2001 – USA</b>    | 23                             | 729,9 – 45500  | 8025,9 – 39166  | 15510,9 | 20776  | 22                             | 68 – 3096    | 118 – 522,3  | 278     | 400,4 |
| <b>Giu 2002 – USA</b>    | 45                             | 335 – 91900    | 4920 – 20800    | 10400   | 19660  | 45                             | 76 – 3096    | 210 – 496    | 302     | 497,2 |
| <b>Set 2003 – USA</b>    | 44                             | 39 – 91900     | 3107,5 – 14550  | 5960    | 14836  | 43                             | 45 – 3096    | 144 – 406    | 258     | 383,6 |
| <b>Set 2004 – USA</b>    | 5                              | 2420,0 – 36100 | 4220 – 33800    | 9470    | 17202  | 5                              | 66 – 800     | 124 – 610    | 178     | 335,6 |
| <b>Set 2004 – GER</b>    | 35                             | 536 – 46338    | 2920,5 – 14550  | 7282    | 11282  | 34                             | 87 – 1600    | 166 – 430    | 260     | 412,4 |
| <b>Mag 2006 – GER</b>    | 57                             | 19 – 41876     | 1959 – 10652    | 4107    | 9389,4 | 57                             | 24 – 2000    | 139 – 457    | 267     | 370,9 |
| <b>Mag 2007 – GER</b>    | 50                             | 196 – 47030    | 2129 – 16324    | 3680,5  | 11206  | 50                             | 17 – 1777    | 88,5 – 318   | 205     | 280,9 |
| <b>Mag 2008 – GER</b>    | 44                             | 13 – 41982     | 1488,8 – 12757  | 3910,5  | 9034,2 | 42                             | 24 – 794     | 93 – 295     | 168     | 224,4 |
| <b>Dic 2008 – GER</b>    | 15                             | 242 – 26763    | 4718 – 17355,5  | 10160   | 11162  | -                              | -            | -            | -       | -     |
| <b>Mag 2009 – GER</b>    | 58                             | 221,1 – 44508  | 1838,9 – 9610,6 | 3198,8  | 7506,6 | -                              | -            | -            | -       | -     |
| <b>Mar 2010 – GER</b>    | 68                             | 144 – 36885    | 1370,8 – 6353   | 2404    | 5586   | 68                             | 16,2 – 634   | 46,8 – 132,5 | 80,5    | 111,8 |
| <b>Mar 2011 – GER</b>    | 66                             | 102 – 32525    | 1302,5 – 6047,8 | 2618    | 5427,3 | 67                             | 1 – 978      | 35 – 85      | 60      | 88,4  |
| <b>Mar 2012 – GER</b>    | 73                             | 131 – 47157    | 1011 – 6311     | 2499    | 5158,8 | 74                             | 13,6 – 437,9 | 43,5 – 106   | 72,4    | 96,1  |
| <b>Mar 2013 – GER</b>    | 79                             | 54 – 37351     | 546,5 – 4873    | 2062    | 4103   | 79                             | 6,0 – 507,6  | 35,9 – 105   | 65,1    | 92,7  |
| <b>Mar 2014 – GER</b>    | 86                             | 6,0 – 35052    | 472,3 – 3578,3  | 1509,5  | 3216,2 | 87                             | 3,7 – 463,9  | 30,3 – 84    | 56,8    | 74,8  |
| <b>Mar 2015 – GER</b>    | 87                             | 40,0 – 31447   | 473,0 – 3340,5  | 1449    | 2922,4 | 87                             | 4,1 – 521,1  | 27,3 – 68,5  | 46,8    | 64,3  |
| <b>Mar 2016 – GER</b>    | 122                            | 12,1 – 2273    | 131,9 – 1568,3  | 556,6   | 1474,7 | 124                            | 2,5 – 432,6  | 16,3 – 58,5  | 35,8    | 48,4  |
| <b>Mar 2017 – GER</b>    | 116                            | 5,7 – 12858    | 85,8 – 1237,7   | 444     | 1042,5 | 116                            | 2,5 – 463,3  | 14,0 – 62    | 37,7    | 52,2  |
| <b>Gen 2018 – GER</b>    | 103                            | 0,5 – 18533    | 61,4 – 1029     | 244     | 1066,9 | 103                            | 0,9 – 283    | 7,75 – 22    | 13,0    | 21,9  |
| <b>Feb 2018 - ARPAV*</b> | 98                             | 0,7 – 9713,3   | 5,8 – 145       | 18,1    | 526,4  | 149                            | 1,1 – 343    | 3,9 – 11,4   | 5,9     | 12,9  |

\*misurazioni condotte nell'ambito del progetto "BIO-PFAS" (Direzione Prevenzione Regione Veneto).

L'andamento temporale della concentrazione sierica media di PFOA e PFOS è presentato nelle Figure 2.3 e 2.4 su scala originale e su scala logaritmica. Dal confronto tra le due scale emerge l'asimmetria delle distribuzioni su scala originale e la correzione distributiva apportata dalla trasformazione logaritmica grazie alla quale la media, indicata dalla linea continua, si avvicina molto alla mediana, indicata dalla tratteggiata. La determinazione delle concentrazioni sieriche svolte tra il 2000 e il 2018 ha riguardato 292 soggetti, 175 dipendenti dei quali sono riportate caratteristiche anagrafiche e lavorative (Tabella 2.4).

I 175 dipendenti esposti al momento della misurazione sono stati estrapolati dai 292 lavoratori complessivi analizzati finora. Dei 175 lavoratori, 17 erano di genere femminile, la maggioranza occupata in attività amministrative, e solo alcune occupate presso l'impianto pilota.

L'età mediana, calcolata al 2018 sulla base dell'anno di nascita, si aggira intorno a 51 anni per gli addetti al reparto BF, sui 60 anni per i lavoratori classificati in "Altro", mentre l'età mediana degli addetti all'impianto pilota scende a 37 anni. Gli addetti che hanno lavorato prevalentemente al reparto PF (38 soggetti) insieme a quelli del reparto BTF (26 soggetti) e ai classificati in "Altro" (7 soggetti), presentano anzianità maggiore, avendo come data di prima assunzione gli anni tra il 1968 e il 1970, mentre gli addetti all'impianto sono soggetti entrati al lavoro a partire dal 1994.

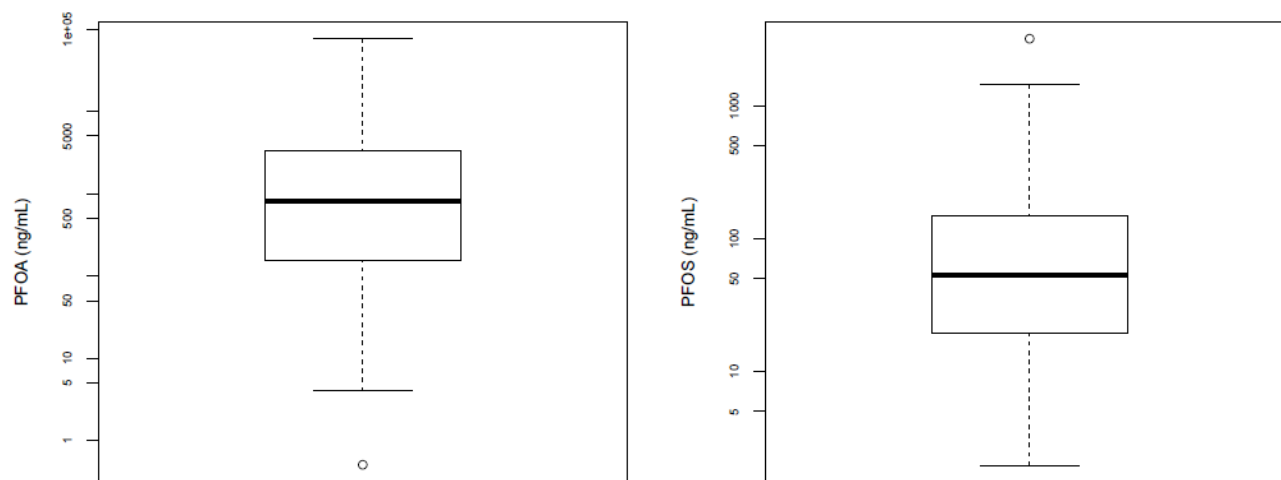
L'anno medio di inizio del lavoro degli addetti ai vari settori è complessivamente omogeneo, aggirandosi tra il 1990 e il 1996, ad eccezione dei magazzinieri che hanno inizio del lavoro nel 1983, e degli addetti all'impianto pilota con inizio del lavoro nel 2005. Di conseguenza gli addetti all'impianto pilota presentano la minore durata di lavoro in azienda, mentre gli addetti in "Altro", i magazzinieri e i manutentori mostrano maggiore anzianità di lavoro, tra 19 e 22 anni.

**Tabella 2.4. Caratteristiche dei dipendenti MITENI al lavoro e con almeno 1 misura di PFOA/PFOS nel periodo 2000-2018 per settore lavorativo prevalente\***

| Settore                   | Totale              | PF                  | BTF                 | FA                  | LAB                 | MAN                 | MAG                 | UFF                 | PIL                 | ALTRO               |
|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| (n)                       | (175)               | (38)                | (26)                | (26)                | (20)                | (17)                | (6)                 | (29)                | (6)                 | (7)                 |
| <b>Sesso, n (%)</b>       |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Donne                     | 17 (9.7)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)             | 0 (0.0)             | 5 (25.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)             | 12 (41.4)           | 0 (0.0)             | 0 (0.0)             |
| Uomini                    | 158 (90.3)          | 38 (100.0)          | 26 (100.0)          | 26 (100.0)          | 15 (75.0)           | 17 (100.0)          | 6 (100.0)           | 17 (58.6)           | 6 (100.0)           | 7 (100.0)           |
| <b>Nascita,</b>           |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Mediana (Min-Max)         | 1965<br>(1943-1995) | 1966<br>(1944-1981) | 1966<br>(1944-1978) | 1962<br>(1948-1986) | 1968<br>(1950-1978) | 1963<br>(1954-1980) | 1961<br>(1954-1972) | 1962<br>(1943-1986) | 1982<br>(1962-1995) | 1956<br>(1951-1967) |
| <b>Assunzione,</b>        |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Mediana (Min-Max)         | 1993<br>(1968-2016) | 1993<br>(1968-2005) | 1995<br>(1970-2004) | 1989<br>(1974-2006) | 1991<br>(1974-2008) | 1995<br>(1974-2004) | 1982<br>(1972-1995) | 1997<br>(1975-2016) | 2003<br>(1994-2014) | 1979<br>(1969-1999) |
| <b>Durata lavorativa,</b> |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Mediana (Min-Max)         | 23.3<br>(0.5-43.5)  | 23.4<br>(9.5-40.8)  | 23.1<br>(3.2-39.6)  | 25.4<br>(12.0-42.9) | 27.0<br>(5.4-42.3)  | 23.0<br>(12.7-43.5) | 35.0<br>(23.0-43.0) | 16.5<br>(0.5-40.8)  | 15.3<br>(1.5-24.3)  | 39.0<br>(18.8-42.4) |

\*PF:perfluorurati, BTF:benzotrifluoruri, FA:fluoroaromatici, LAB:laboratorio, MAN:manutentori, MAG:magazzino, UFF:uffici, PIL:impianto pilota.

**Figura 2.5. Distribuzione del valore sierico di medio di PFOA e PFOS (ng/mL) per i 175 lavoratori. Scala logaritmica**



La concentrazione sierica dei valori registrati tra 2000 e 2018 nei 175 addetti analizzati è stata suddivisa in quartili (per cui ciascun raggruppamento include il 25% delle osservazioni) costituiti da valori progressivamente crescenti. Per quanto riguarda la concentrazione di PFAS, il primo quartile, che raggruppa i soggetti con valori sierici inferiori, risulta composto principalmente da addetti al reparto BTF, tecnici di laboratorio e impiegati. Valori medi più elevati risultano tra gli operatori del reparto PF e FA (secondo quartile), mentre nel terzo e quarto quartile si concentrano gli operatori del reparto BTF. I soggetti che presentano valori medi di PFOA più elevati hanno iniziato a lavorare tra il 1968 e il 1969, gli anni di inizio dell'attività produttiva, fino al 2004-2005, prima rispetto alle persone che hanno valori che li collocano nel primo e secondo quartile, mentre i lavoratori con i valori più bassi risultano entrati al lavoro successivamente.

Lo stesso vale anche per la concentrazione sierica di PFOS: i lavoratori con i valori più elevati sono quelli che sono stati al lavoro dal 1968 al 2000, mentre i soggetti che si collocano nei primi tre quartili risultano aver iniziato l'attività successivamente al 1974.

Per valutare l'andamento nel tempo della concentrazione sierica delle sostanze misurate, di ciascun singolo soggetto è stato considerato il valore medio di PFOA e PFOS come media delle misurazioni rilevate.

Di questi valori sierici medi sono riportati media, mediana, e *range* di variazione, disaggregando per attività lavorativa prevalente.

I lavoratori addetti alla produzione di PF presentano valori medi e mediani di PFOA maggiori di oltre 10 volte quelli di tutti gli altri addetti.

La media di 13.347 ng/mL rilevata nel siero degli addetti alla produzione di PF è circa 3 volte il valore medio registrato tra gli addetti ai FA (5.251 ng/mL) e oltre 10 volte il valore tra gli addetti ai BTF. Seguono i valori medi degli addetti all'impianto pilota, alla manutenzione e in "Altro".

L'attività di impiegato amministrativo determina una concentrazione media di 220,6 ng/mL, indicativa di una esposizione indiretta da queste sostanze.

Medesima tendenza si riscontra nei valori del PFOS, con valore medio di 402,2 ng/mL per gli addetti al reparto PF, 4 volte maggiore del valore medio degli addetti alla produzione di FA (156,0 ng/mL) e quasi 10 volte il valore degli addetti occupati in "Altro".

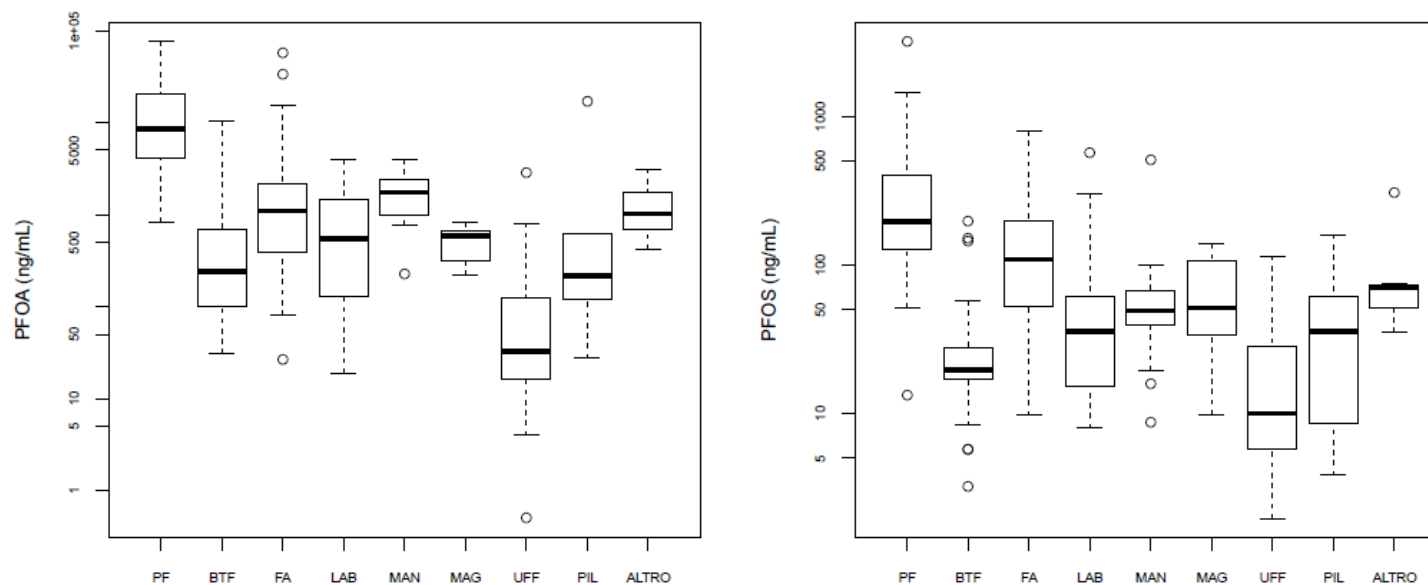
**Tabella 2.5. Caratteristiche dei lavoratori e per quartili del valore sierico medio di PFOA e PFOS (ng/mL)**

|                                      | Quartili del valore medio di PFOA |                     |                     |                     | Quartili del valore medio di PFOS |                     |                     |                     |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                      | [0,5-154]                         | (154-817]           | (817-3.300]         | (3.300-76.400]      | [1,97-19,5]                       | (19,5-53,1]         | (53,1-147]          | (147-3.188]         |
|                                      | (44)                              | (44)                | (43)                | (44)                | (44)                              | (44)                | (43)                | (44)                |
| <b>Settore prevalente, n (%)</b>     |                                   |                     |                     |                     |                                   |                     |                     |                     |
| PF                                   | -                                 | -                   | 5 (11,6)            | 33 (75,0)           | 1 (2,3)                           | 1 (2,3)             | 11 (25,6)           | 25 (56,8)           |
| BTF                                  | 9 (20,5)                          | 11 (25,0)           | 4 (9,3)             | 2 (4,5)             | 11 (25,0)                         | 11 (25,0)           | 2 (4,7)             | 2 (4,5)             |
| FA                                   | 3 (6,8)                           | 9 (20,5)            | 9 (20,9)            | 5 (11,4)            | 3 (6,8)                           | 4 (9,1)             | 8 (18,6)            | 11 (25,0)           |
| LAB                                  | 6 (13,6)                          | 6 (13,6)            | 6 (14,0)            | 2 (4,5)             | 6 (13,6)                          | 7 (15,9)            | 4 (9,3)             | 3 (6,8)             |
| MAN                                  | -                                 | 4 (9,1)             | 12 (27,9)           | 1 (2,3)             | 3 (6,8)                           | 6 (13,6)            | 7 (16,3)            | 1 (2,3)             |
| MAG                                  | -                                 | 5 (11,4)            | 1 (2,3)             | -                   | 1 (2,3)                           | 2 (4,5)             | 3 (7,0)             | -                   |
| UFF                                  | 23 (52,3)                         | 5 (11,4)            | 1 (2,3)             | -                   | 17 (38,6)                         | 9 (20,5)            | 3 (7,0)             | -                   |
| PIL                                  | 3 (6,8)                           | 2 (4,5)             | -                   | 1 (2,3)             | 2 (4,5)                           | 2 (4,5)             | 1 (2,3)             | 1 (2,3)             |
| ALTRO                                | -                                 | 2 (4,5)             | 5 (11,6)            | -                   | -                                 | 2 (4,5)             | 4 (9,3)             | 1 (2,3)             |
| <b>Sesso, n (%)</b>                  |                                   |                     |                     |                     |                                   |                     |                     |                     |
| Donne                                | 13 (29,5)                         | 2 (4,5)             | 2 (4,7)             | -                   | 15 (34,1)                         | 1 (2,3)             | 1 (2,3)             | -                   |
| Uomini                               | 31 (70,5)                         | 42 (95,5)           | 41 (95,3)           | 44 (100,0)          | 29 (65,9)                         | 43 (97,7)           | 42 (97,7)           | 44 (100,0)          |
| <b>Nascita, Mediana (Min-Max)</b>    |                                   |                     |                     |                     |                                   |                     |                     |                     |
|                                      | 1967<br>(1955-1995)               | 1967<br>(1943-1985) | 1960<br>(1944-1981) | 1963<br>(1944-1981) | 1970<br>(1954-1995)               | 1966<br>(1949-1985) | 1965<br>(1943-1981) | 1960<br>(1944-1978) |
| <b>Assunzione, Mediana (Min-Max)</b> |                                   |                     |                     |                     |                                   |                     |                     |                     |
|                                      | 1997<br>(1975-2016)               | 1995<br>(1974-2011) | 1992<br>(1969-2005) | 1990<br>(1968-2004) | 1995<br>(1974-2016)               | 1998<br>(1974-2011) | 1992<br>(1972-2005) | 1989<br>(1968-2001) |
| <b>Durata Lav, Mediana (Min-Max)</b> |                                   |                     |                     |                     |                                   |                     |                     |                     |
|                                      | 18,5<br>(0,5-40,8)                | 23,0<br>(5,3-43,0)  | 23,5<br>(3,2-43,5)  | 26,3<br>(9,5-41,9)  | 20,1<br>(0,5-43,0)                | 17,0<br>(4,8-43,5)  | 25,3<br>(12,7-41,9) | 26,8<br>(9,5-42,9)  |

**Tabella 2.6. Valore medio di PFOA e PFOS (ng/mL) dei 175 lavoratori sottoposti alla sorveglianza sanitaria e reparto lavorativo**

| Reparto (n)        | Totale (175) | PF (38)       | BTF (26)    | FA (26)     | LAB (20)    | MAN (17)    | MAG (6)     | UFF (29)    | PIL (6)     | ALTRO (7)    |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>PFOA, Media</b> | 4424         | 13747         | 1084        | 5251        | 1058        | 1736        | 531         | 191         | 3010        | 1366         |
| (SD)               | (9788)       | (14424)       | (2242)      | (12508)     | (1264)      | (941)       | (229)       | (534)       | (6758)      | (952)        |
| Mediana            | 817          | 8631          | 239         | 1099        | 588         | 1751        | 583         | 32          | 243         | 1020         |
| (Min-Max)          | (0-76433)    | (837-76433)   | (31-10373)  | (26-56167)  | (19-3902)   | (226-3941)  | (219-824)   | (0-2835)    | (27-16798)  | (426-3111)   |
| <b>PFOS, Media</b> | 138,7        | 378,9         | 37,5        | 152,7       | 81,5        | 77,9        | 66,4        | 21,3        | 51,0        | 93,8         |
| (SD)               | (305,7)      | (564,7)       | (48,5)      | (164,4)     | (134,5)     | (112,3)     | (49,0)      | (24,6)      | (57,3)      | (92,7)       |
| Mediana            | 53,1         | 193,7         | 19,7        | 108,9       | 36,3        | 49,0        | 55,7        | 10,0        | 36,2        | 70,0         |
| (Min-Max)          | (2,0-3188,0) | (13,3-3188,0) | (3,2-196,2) | (9,7-792,7) | (8,0-570,2) | (8,7-501,8) | (9,9-137,7) | (2,0-114,3) | (3,8-159,5) | (35,2-301,5) |

**Figura 2.6. Valore medio di PFOA e PFOS (ng/mL) dei 175 lavoratori sottoposti alla sorveglianza sanitaria e reparto lavorativo. Scala logaritmica**



La visualizzazione in scala logaritmica rende più facile apprezzare la diversa distribuzione dei valori tra addetti suddivisi per reparto: gli addetti alla produzione di PF (n=38), BTF (n=20), FA (n=20) e alla manutenzione presentano i valori mediani e massimi più elevati (Figura 2.5).

Suddividendo gli addetti alla produzione per impianto produttivo si osservano (Tabella 2.6 e Figura 2.6) differenze rilevanti: gli addetti all'impianto PF mostrano valori più elevati come media (13.747 ng/mL) e mediana (8.631 ng/mL) rispetto agli addetti al reparto FA e ai manutentori, che mostrano comunque valori consistenti, maggiori di 1.500 ng/mL in media. Questi valori di concentrazione sono la conseguenza della pregressa attività effettuata presso la produzione di PF: infatti il 57,7% di chi ha lavorato prevalentemente nel reparto FA, ha svolto periodi (pur se di più breve durata) alla produzione di PF (Tabella 2.7).

I manutentori svolgono attività che sono caratterizzate da circostanza di esposizione a perfluorurati che possono essere di breve durata ma di notevole intensità. Valori medi maggiori di 1.000 ng/mL sono rilevati anche tra i tecnici di laboratorio, gli operatori all'impianto dei BTF e coloro che si dedicavano prevalentemente all'impianto pilota. Concentrazioni inferiori a 1.000 ng/mL sono state misurate tra i magazzinieri (media 531 ng/mL, mediana 583 ng/mL) e infine tra gli impiegati (media 191 ng/mL, mediana 32 ng/mL). Il logaritmo delle medie della concentrazione sierica di PFOA fra i lavoratori in produzione per reparto lavorativo (PF, FA e BTF) risultano tra loro statisticamente differenti (test ANOVA, p-value <0,001) e gli addetti alla produzione dei PF risultano quindi quelli che, tra tutti gli addetti alla produzione, presentano valori di PFOA medi e mediani significativamente più elevati. Lo stesso risultato emerge considerando la concentrazione sierica di PFOS.

**Tabella 2.7. Percentuale di lavoratori che hanno lavorato al reparto PF tra i 175 lavoratori sottoposti alla sorveglianza sanitaria per reparto lavorativo**

| Lavoro al<br>reparto PF | Totale<br>(175) | PF<br>(38) | BTF<br>(26) | FA<br>(26) | LAB<br>(20) | MAN<br>(17) | MAG<br>(6) | UFF<br>(29) | PIL<br>(6) | ALTRO<br>(7) |
|-------------------------|-----------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|--------------|
| Si, n                   | 64              | 38         | 5           | 15         | 1           | 2           | 0          | 1           | 1          | 1            |
| (%)                     | (36,6)          | (100,0)    | (19,2)      | (57,7)     | (5,0)       | (11,8)      | (0,0)      | (3,4)       | (16,7)     | (14,3)       |

### Capitolo 3

#### La concentrazione sierica di PFAS nei dipendenti addetti alla produzione di PF e il suo andamento nel periodo 2000-2018

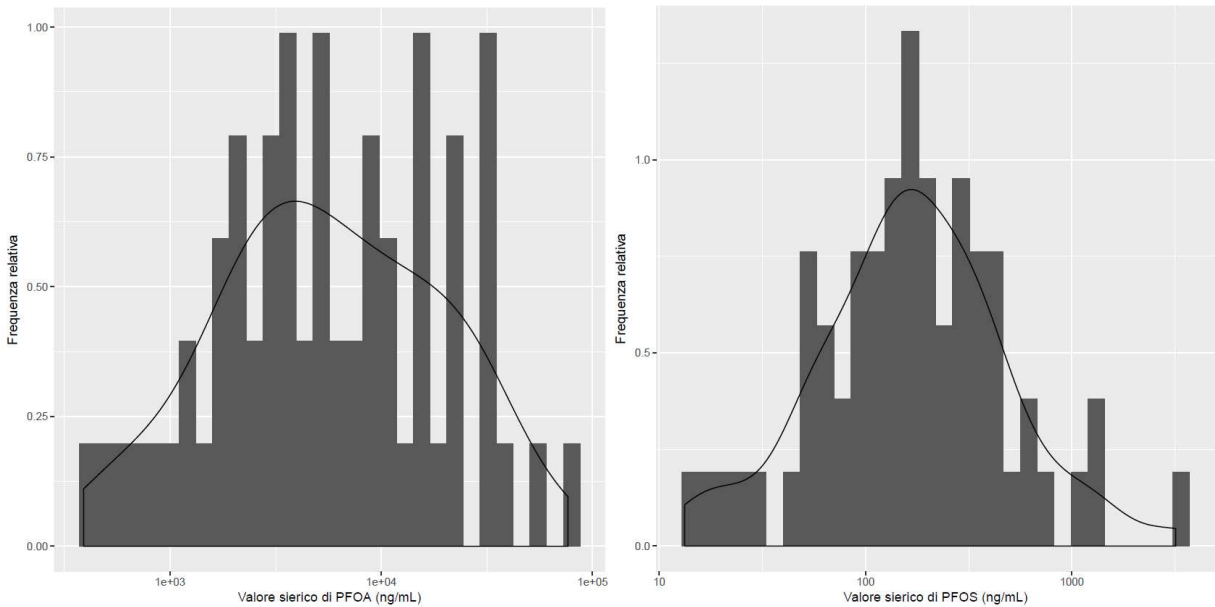
Dal capitolo precedente è emerso come gli addetti alla produzione nel reparto PF siano i lavoratori con la maggiore concentrazione di PFOA e PFOS. E' di interesse valutare l'andamento nel tempo dei valori sierici di PFOA e PFOS negli addetti alla produzione di PF. Dal punto di vista temporale i lavoratori al reparto PF sono stati monitorati fin dal 2000, quindi con un profilo temporale più ampio, e quindi con maggiore numerosità di determinazioni. Rispetto all'analisi precedente, in cui si considerava il settore lavorativo prevalente, si considerano ora tutti i soggetti che hanno svolto attività lavorativa presso il reparto PF: risultano essere 64 dipendenti per un totale di 734 misurazioni di PFOA e 677 misurazioni di PFOS (in media 11,48 e 10,58 misurazioni per soggetto di PFOA e PFOS rispettivamente). La distribuzione delle misure per soggetto è riportata in Tabella 3.1.

**Tabella 3.1. Numero di misure delle concentrazioni di PFOA e PFOS tra gli operatori che hanno lavorato almeno un periodo di 6 mesi al reparto PF**

| Frequenza<br>di misurazioni | PFOA | PFOS | Frequenza<br>di misurazioni | PFOA | PFOS |
|-----------------------------|------|------|-----------------------------|------|------|
| 1                           | 2    | 2    | 11                          | 4    | 0    |
| 2                           | 0    | 1    | 12                          | 1    | 3    |
| 3                           | 4    | 3    | 13                          | 2    | 4    |
| 4                           | 1    | 1    | 14                          | 3    | 4    |
| 5                           | 5    | 4    | 15                          | 4    | 5    |
| 6                           | 2    | 4    | 16                          | 5    | 3    |
| 7                           | 4    | 5    | 17                          | 3    | 6    |
| 8                           | 2    | 1    | 18                          | 4    | 3    |
| 9                           | 7    | 9    | 19                          | 4    | 1    |
| 10                          | 3    | 5    | 20                          | 4    | 0    |
| Totale                      |      |      |                             | 64   | 264  |

Dalle misurazioni individuali è calcolata la concentrazione media di PFOA e PFOS per singolo lavoratore la cui distribuzione di frequenza è riportata in Figura 3.1.

**Figura 3.1. Concentrazioni sieriche medie di PFOA e del PFOS (ng/mL) per i dipendenti che hanno lavorato al reparto di produzione dei PF per almeno 6 mesi. Scala logaritmica**



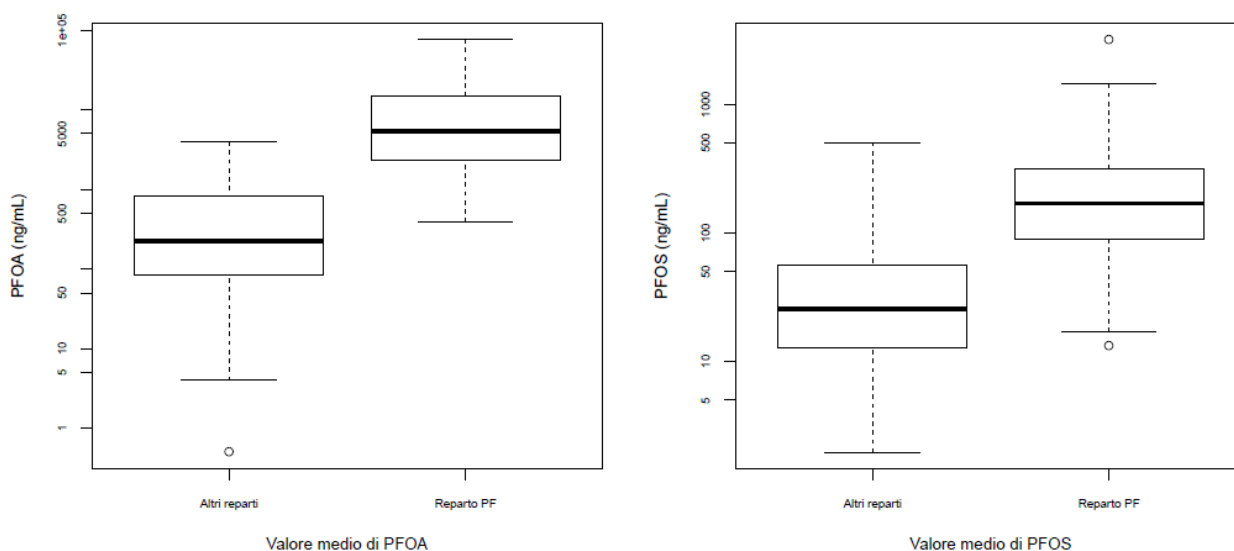
La selezione di 64 su 175 lavoratori che hanno sperimentato almeno un periodo in azienda presso il reparto PF, fa emergere una porzione di lavoratori (per differenza 111) che non sono mai stati presenti al lavoro presso il reparto dei perfluorurati. Le differenze delle misure di PFOA e PFOS sono riportate in Tabella 3.2.

**Tabella 3.2. Concentrazione media di PFOA e PFOS (ng/mL) nel siero dei dipendenti che hanno lavorato al reparto PF e di quelli che non hanno lavorato al reparto PF**

|                          | Totale           | Reparto PF         | Altri reparti (non PF) |
|--------------------------|------------------|--------------------|------------------------|
|                          | (n = 175)        | (n = 64)           | (n = 111)              |
| <b>PFOA</b> , Media (SD) | 4.424 (9.788)    | 11.011 (13.924)    | 625 (834)              |
| Mediana (Min-Max)        | 817 (0-76.433)   | 5.341 (390-76.433) | 226 (0-3.941)          |
| <b>PFOS</b> , Media (SD) | 138,7 (305,7)    | 297,9 (458,4)      | 47,0 (65,1)            |
| Mediana (Min-Max)        | 53,1 (2,0-3.188) | 168.9 (13,3-3.188) | 25,4 (2.0-501,8)       |

La Tabella 3.2 confronta la concentrazione media, mediana, i valori minimi e massimi di PFOA e PFOS tra gli addetti alla produzione di PF rispetto a coloro che non hanno mai lavorato nel reparto di produzione dei PF (n=111) e riporta i valori rilevati nell'insieme degli altri addetti. I valori di PFOA e PFOS negli addetti che sono stati almeno un periodo alla produzione di PF risultano marcatamente più elevati di oltre un ordine di grandezza; la differenza più marcata è relativa alla concentrazione sierica di PFOA. La rappresentazione grafica è presente nella Figura 3.2.

**Figura 3.2. Valore sierico medio di PFOA e PFOS (ng/mL) nei dipendenti differenziati per presenza lavorativa al reparto PF. Scala logaritmica**

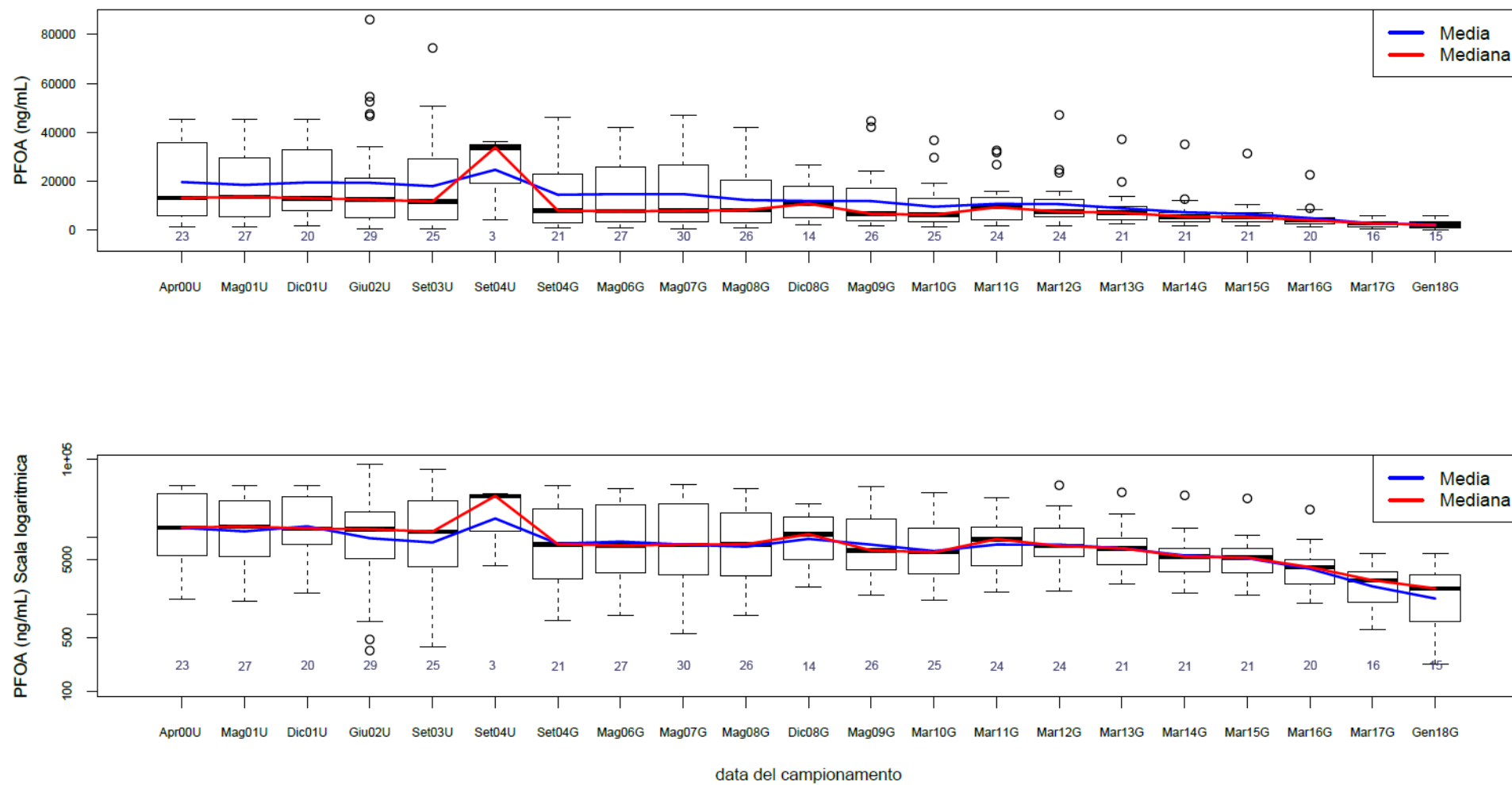


Un'ulteriore selezione è l'andamento nel tempo della concentrazione sierica di PFOA e PFOS in coloro che sono stati addetti alla loro produzione, svolta selezionando solamente coloro che hanno avuto una misura di PFOA e PFOS mentre erano al lavoro presso il reparto PF. Questo ulteriore approfondimento è stato ottenuto incrociando le misurazioni di PFOA e PFOS nel corso della sorveglianza con i singoli periodi di lavoro al reparto PF. La numerosità per ogni campionamento con misure in addetti alla produzione di PFOA è riportata in Tabella 3.3. In totale sono stati ottenuti valori ematici in 49 operatori chimici operanti al reparto PF che si sono susseguiti nei vari anni, con un totale di 458 misurazioni di PFOA e 415 di PFOS. Le concentrazioni appaiono più elevate nel primo periodo.

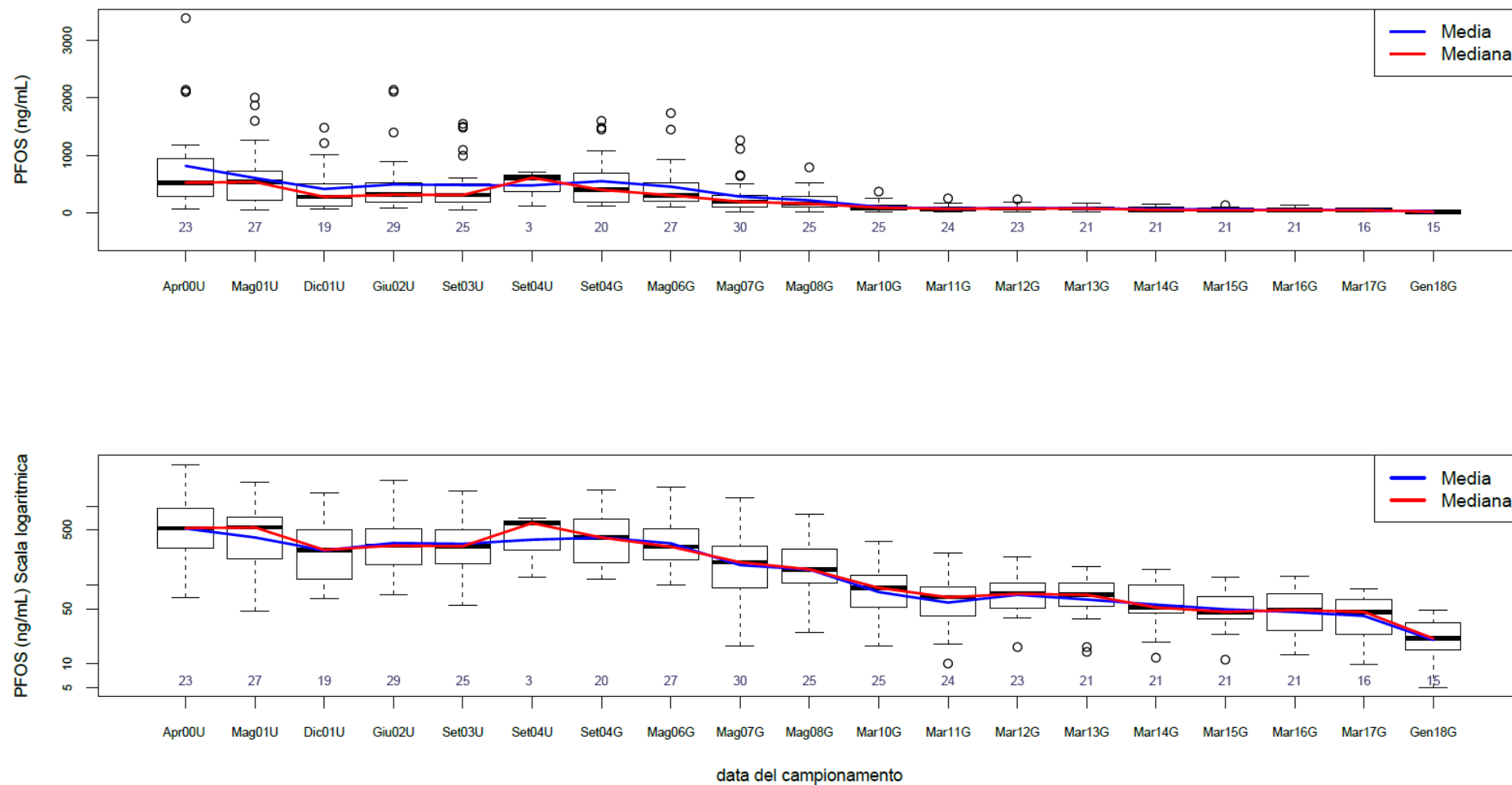
**Tabella 3.3. Valori di sintesi di PFOA e PFOS (ng/mL) negli operatori al lavoro ai PF per data di campionamento**

| Data - Lab<br>(n)                  | PFOA          |                       |                  | PFOS          |                         |
|------------------------------------|---------------|-----------------------|------------------|---------------|-------------------------|
|                                    | Media (SD)    | Mediana<br>(Min-Max)  | (n)              | Media (SD)    | Mediana<br>(Min-Max)    |
| <b>Totale<br/>(n = 458)</b>        | 12632 (13441) | 6732<br>(226-86300)   | <b>(n = 415)</b> | 291,5 (423,7) | 123,8<br>(5,0-3386,0)   |
| <b>Apr 2000 – USA<br/>(n = 23)</b> | 19672 (16098) | 13141<br>(1542-45500) | <b>(n = 23)</b>  | 816,8 (841,5) | 527,0<br>(70,0-3386,0)  |
| <b>Mag 2001 – USA<br/>(n = 27)</b> | 18526 (15942) | 13615<br>(1457-45500) | <b>n = 27)</b>   | 606,1 (534,9) | 537,0<br>(47,0-1996,0)  |
| <b>Dic 2001 – USA<br/>(n = 20)</b> | 19520 (15569) | 13061<br>(1877-45500) | <b>(n = 19)</b>  | 415,4 (403,4) | 279,0<br>(68,0-1478,0)  |
| <b>Giu 2002 – USA<br/>(n = 29)</b> | 19380 (20770) | 12500<br>(335-86300)  | <b>(n = 29)</b>  | 494,4 (528,8) | 316,0<br>(76,0-2130,0)  |
| <b>Set 2003 – USA<br/>(n = 25)</b> | 18003 (19607) | 11700<br>(379-74700)  | <b>(n = 25)</b>  | 483,3 (458,0) | 311,0<br>(55,0-1550,0)  |
| <b>Set 2004 – USA<br/>(n = 3)</b>  | 24707 (17779) | 33800<br>(4220-36100) | <b>(n = 3)</b>   | 478,0 (309,9) | 610,0<br>(124,0-700,0)  |
| <b>Set 2004 – GER<br/>(n = 21)</b> | 14476 (13935) | 7991<br>(828-46338)   | <b>(n = 20)</b>  | 550,6 (474,3) | 400,0<br>(119,0-1600,0) |
| <b>Mag 2006 – GER<br/>(n = 27)</b> | 14784 (13376) | 7735<br>(948-41876)   | <b>(n = 27)</b>  | 456,0 (404,4) | 306,0<br>(100,0-1723,0) |
| <b>Mag 2007 – GER<br/>(n = 30)</b> | 14755 (14823) | 7938<br>(563-47030)   | <b>(n = 30)</b>  | 282,1 (295,9) | 194,5<br>(17,0-1264,0)  |
| <b>Mag 2008 – GER<br/>(n = 26)</b> | 12341 (11322) | 8198<br>(957-41982)   | <b>(n = 25)</b>  | 217,0 (181,0) | 158,0<br>(25,0-794,0)   |
| <b>Dic 2008 – GER<br/>(n = 14)</b> | 11942 (7740)  | 10808<br>(2242-26763) | <b>(n = 0)</b>   | --            | --                      |
| <b>Mag 2009 – GER<br/>(n = 26)</b> | 11888 (11349) | 6674<br>(1784-44508)  | <b>(n = 0)</b>   | --            | --                      |
| <b>Mar 2010 – GER<br/>(n = 25)</b> | 9599 (8981)   | 6310<br>(1514-36885)  | <b>(n = 25)</b>  | 103,7 (77,2)  | 92,0<br>(16,6-360,0)    |
| <b>Mar 2011 – GER<br/>(n = 24)</b> | 10770 (8768)  | 9370<br>(1927-32525)  | <b>(n = 24)</b>  | 74,3 (51,6)   | 70,0<br>(10,0-253,0)    |
| <b>Mar 2012 – GER<br/>(n = 24)</b> | 10648 (9809)  | 7606<br>(1972-47157)  | <b>(n = 23)</b>  | 86,7 (48,1)   | 77,1<br>(16,2-226,2)    |
| <b>Mar 2013 – GER<br/>(n = 21)</b> | 8976 (7713)   | 7111<br>(2474-37351)  | <b>(n = 21)</b>  | 77,5 (42,0)   | 75,1<br>(14,0-169,1)    |
| <b>Mar 2014 – GER<br/>(n = 21)</b> | 7337 (7029)   | 5563<br>(1889-35052)  | <b>(n = 21)</b>  | 67,0 (37,8)   | 51,9<br>(12,0-156,8)    |
| <b>Mar 2015 – GER<br/>(n = 21)</b> | 6684 (6203)   | 5372<br>(1768-31447)  | <b>(n = 21)</b>  | 56,1 (28,0)   | 45,7<br>(11,2-123,8)    |
| <b>Mar 2016 – GER<br/>(n = 20)</b> | 4948 (4672)   | 4053<br>(1385-22731)  | <b>(n = 21)</b>  | 54,6 (32,0)   | 48,0<br>(12,9-130,0)    |
| <b>Mar 2017 – GER<br/>(n = 16)</b> | 2737 (1523)   | 2741<br>(636-6018)    | <b>(n = 16)</b>  | 48,5 (26,4)   | 46,0<br>(9,8-89,8)      |
| <b>Gen 2018 – GER<br/>(n = 15)</b> | 2244 (1658)   | 2150<br>(226-6030)    | <b>(n = 15)</b>  | 23,4 (12,0)   | 21,0<br>(5,0-48,0)      |

**Figura 3.3. Distribuzione della concentrazione sierica di PFOA (ng/mL) negli operatori al lavoro ai PF per data di campionamento**



**Figura 3.4. Distribuzione della concentrazione sierica di PFOS (ng/mL) negli operatori al lavoro ai PF per data di campionamento**



Nel primo periodo (2000-2006), le concentrazioni sieriche mediane e medie sono maggiori di circa 10.000 ng/mL per PFOA e di 500 ng/mL per PFOS. Dal 2007 per i PFOS si assiste ad una progressiva diminuzione che diventa marcata nei gli anni successivi. Le concentrazioni di PFOA permangono elevate fino al 2012, anno a partire dal quale si assiste ad un progressivo calo, che avviene però in tempi diversi per PFOA e PFOS. Il campionamento del Gennaio 2018 è quello che fa emergere i valori più bassi.

Per comprendere l'andamento delle concentrazioni sieriche al variare dell'anno di campionamento, l'orizzonte temporale 2000-2018 è suddiviso in 4 periodi (2000-2004; 2005-2008; 2009-2013; 2014-2018). La concentrazione media e mediana di PFOA presenta una diminuzione dal primo al secondo periodo, risulta costante nel secondo e nel terzo, diminuisce nell'ultimo periodo. La concentrazione di PFOS appare in calo nei 4 periodi; il calo è più evidente dal 2° al 3° periodo.

**Tabella 3.4. Differenze nella concentrazione (media e mediana) di PFOA rilevata nel singolo soggetto per analisi svolte in momenti successivi**

|             | <b>Totale</b>    | <b>[2000-2004]</b> | <b>(2004-2008]</b> | <b>(2008-2013]</b> | <b>(2013-2018]</b> |
|-------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>PFOA</b> | <b>(n = 458)</b> | <b>(n = 124)</b>   | <b>(n = 81)</b>    | <b>(n = 139)</b>   | <b>(n = 114)</b>   |
| Media (SD)  | 12632 (13441)    | 18993 (17639)      | 15061 (14067)      | 11160 (9799)       | 5784 (5999)        |
| Mediana     | 6732             | 12458              | 7991               | 7423               | 4334               |
| (Min-Max)   | (226-86300)      | (335-86300)        | (563-47030)        | (957-47157)        | (226-37351)        |
| <b>PFOS</b> | <b>(n = 415)</b> | <b>(n = 123)</b>   | <b>(n = 80)</b>    | <b>(n = 97)</b>    | <b>(n = 115)</b>   |
| Media (SD)  | 291,5 (423,7)    | 564,8 (580,1)      | 415,3 (393,2)      | 121,6 (119,0)      | 56,4 (35,3)        |
| Mediana     | 123,8            | 331,0              | 266,5              | 90,0               | 48,0               |
| (Min-Max)   | (5,0-3386,0)     | (47,0-3386,0)      | (17,0-1723,0)      | (10,0-794,0)       | (5,0-169,1)        |

I 64 addetti che hanno avuto un periodo al lavoro nei PF di almeno 6 mesi però possono aver avuto nella loro vita lavorativa un differente reparto prevalente. E' quindi utile valutare come la loro concentrazione di PFOA e PFOS si divida a seconda della loro attività prevalente. In Tabella 3.5 è riportata la loro suddivisione indicando la distribuzione per attività prevalentemente svolta in relazione ai valori di PFOA e PFOS suddivisi per quartile (gli intervalli dei quartili sono gli stessi usati per la suddivisione tutta la popolazione lavorativa). Nessuno si colloca nel primo quartile per quanto riguarda il PFOA, indicando che anche un breve periodo di lavoro al reparto PF provoca un'immediata differenziazione.

**Tabella 3.5. Distribuzione dei dipendenti che hanno lavorato alla produzione dei PF per almeno sei mesi per quartile della concentrazione sierica media per PFOA e PFOS (ng/mL)**

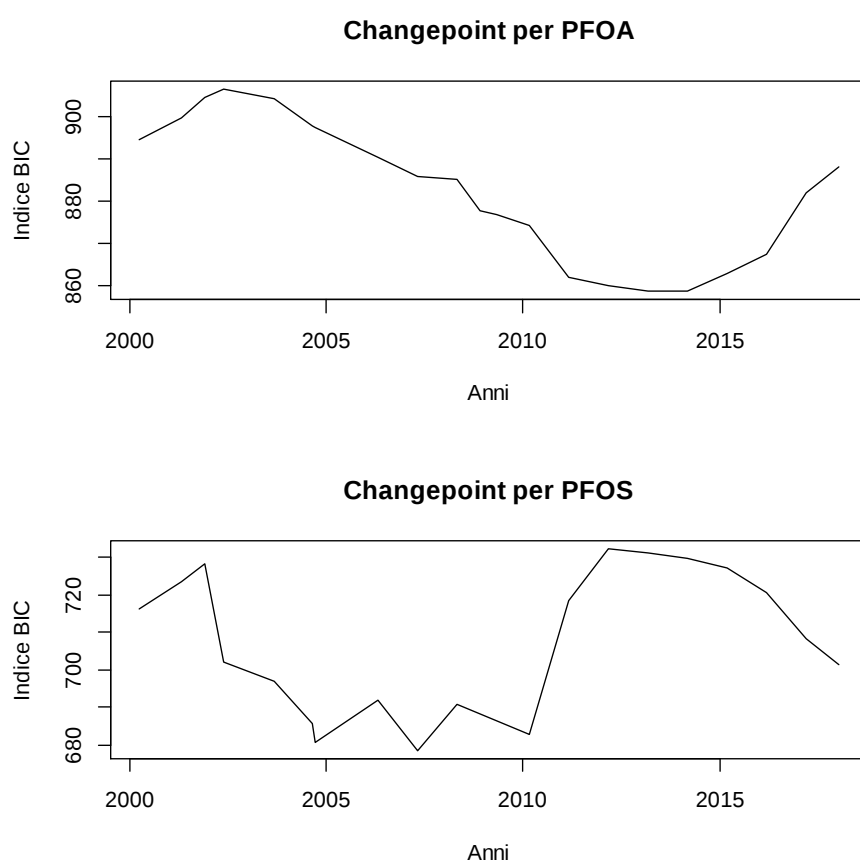
| Quartili del valore medio complessivo (ng/mL) |             |             |             |                |
|-----------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|----------------|
| PFOA                                          | [0,5-154]   | (154-817]   | (817-3.300] | (3.300-76.400] |
| n (%)                                         | (0)         | (4)         | (18)        | (42)           |
| PF                                            | -           | -           | 5 (27,8)    | 33 (78,6)      |
| BTF                                           | -           | 1 (25,0)    | 2 (11,1)    | 2 (4,8)        |
| FA                                            | -           | 3 (75,0)    | 7 (38,9)    | 5 (11,9)       |
| LAB                                           | -           | -           | -           | 1 (2,4)        |
| MAN                                           | -           | -           | 2 (11,1)    | -              |
| MAG                                           | -           | -           | -           | -              |
| UFF                                           | -           | -           | 1 (5,6)     | -              |
| PIL                                           | -           | -           | -           | 1 (2,4)        |
| ALTRO                                         | -           | -           | 1 (5,6)     | -              |
| PFOS                                          | [1,97-19,5] | (19,5-53,1] | (53,1-147]  | (147-3.188]    |
| n (%)                                         | (3)         | (6)         | (19)        | (36)           |
| PF                                            | 1 (33,3)    | 1 (16,7)    | 11 (57,9)   | 25 (69,4)      |
| BTF                                           | 2 (66,7)    | 1 (16,7)    | 1 (5,3)     | 1 (2,8)        |
| FA                                            | -           | 2 (33,3)    | 6 (31,6)    | 7 (19,4)       |
| LAB                                           | -           | -           | -           | 1 (2,8)        |
| MAN                                           | -           | 2 (33,3)    | -           | -              |
| MAG                                           | -           | -           | -           | -              |
| UFF                                           | -           | -           | 1 (5,3)     | -              |
| PIL                                           | -           | -           | -           | 1 (2,8)        |
| ALTRO                                         | -           | -           | -           | 1 (2,8)        |

Invece si collocano nel secondo e terzo quartile coloro che sono stati impiegati al reparto PF, ma hanno lavorato prevalentemente al reparto FA (2° quartile 75% e 3° quartile 38,9%). Nell'ultimo quartile la maggior parte del campione ha come reparto prevalente quello dei PF (78,6%), seguita dagli operatori al reparto FA (11,9%).

Una distribuzione simile si verifica per il valore sierico medio di PFOS. Inoltre è da segnalare la presenza nell'ultimo quartile di concentrazione di PFOS e PFOA di addetti che hanno avuto come prevalente il lavoro all'impianto pilota o al reparto BTF.

Le analisi precedenti non permettono di tenere conto dell'influenza determinata dal valore della concentrazione registrata in precedenza, né di definire quando sia iniziato un cambiamento del valore. Per determinare il momento del cambiamento si è utilizzato il metodo di analisi statistica chiamato "*changepoint analysis*", tecnica che permette di verificare se in un modello di regressione (in questo caso un modello di regressione lineare che tenga conto delle misure ripetute, cioè modello di regressione lineare ad effetti misti) si assista ad un cambiamento, ossia un punto in cui la variabile di interesse mostra una variazione nella sua media o più in genere nel suo comportamento temporale. La procedura stima un modello di regressione per ogni possibile punto di cambiamento in maniera da minimizzare un indice di bontà del modello.

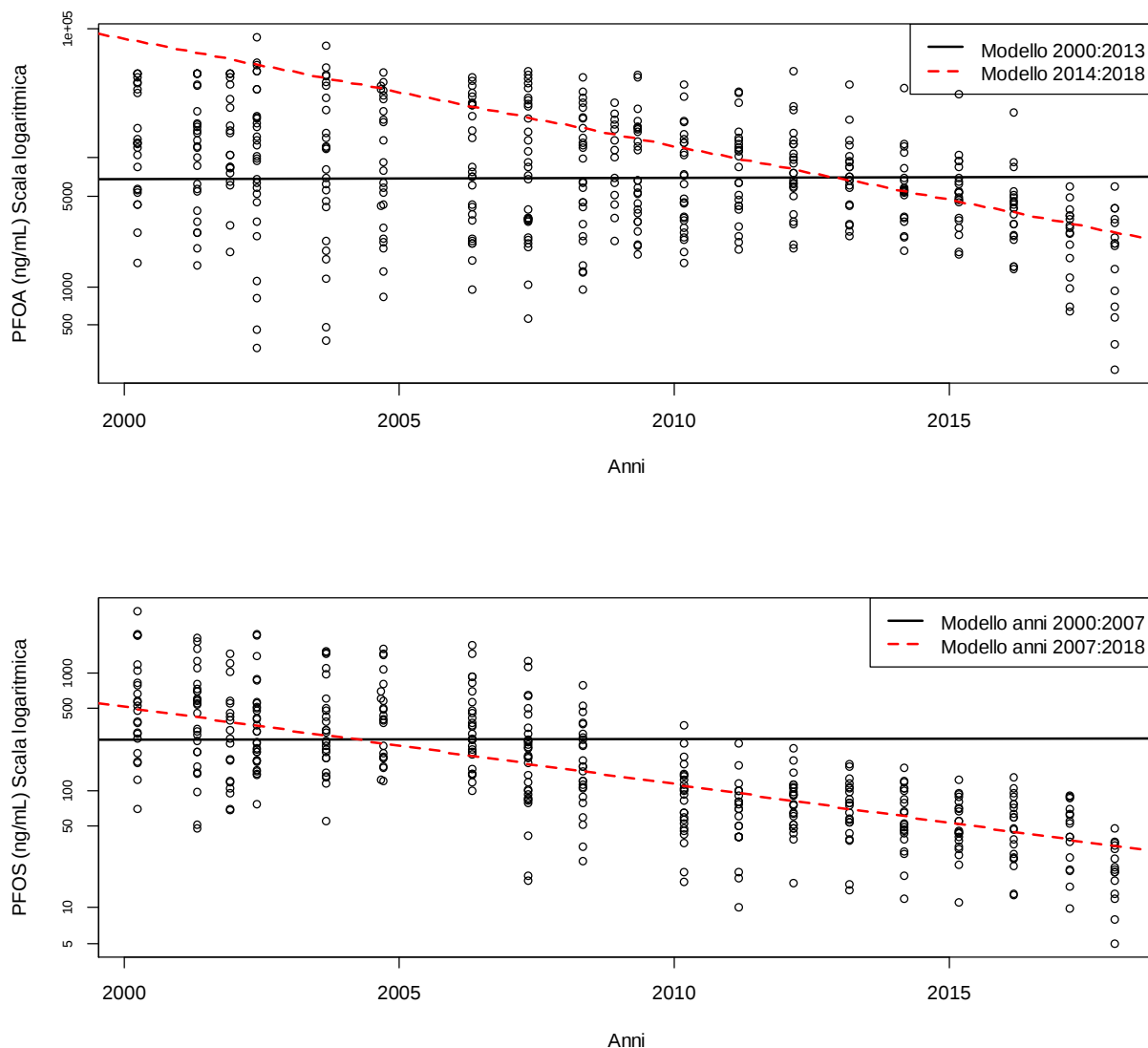
**Figura 3.5. Valori dell'indice BIC al variare del changepoint per PFOA e PFOS**



L'indice utilizzato per valutare la bontà del modello è il Bayesian Informative Criterion (BIC), calcolato per ogni stima del modello di regressione variando l'anno presunto di changepoint e scegliendo il modello che lo minimizza. E' stato considerato solamente un punto di cambio, pur essendo possibile testarne un numero maggiore.

Di seguito sono riportati i risultati della changepoint analysis per PFOA e PFOS. Il momento del cambiamento è tra gli anni 2013 e 2014 (changepoint individuato per l'anno 2014) per la concentrazione sierica di PFOA, nel 2007 per quanto riguarda il PFOS (Figura 3.5). I risultati dei modelli confermano che soltanto a causa della diminuzione di produzione di PFOA e PFOS vi è stata una diminuzione dei valori ematici tra i lavoratori addetti alla loro produzione. I risultati della stima dei modelli sono riportati in Figura 3.6.

**Figura 3.6. Distribuzione delle concentrazioni di PFOA e PFOS al variare dell'anno e modelli stimati con *changepoint analysis***

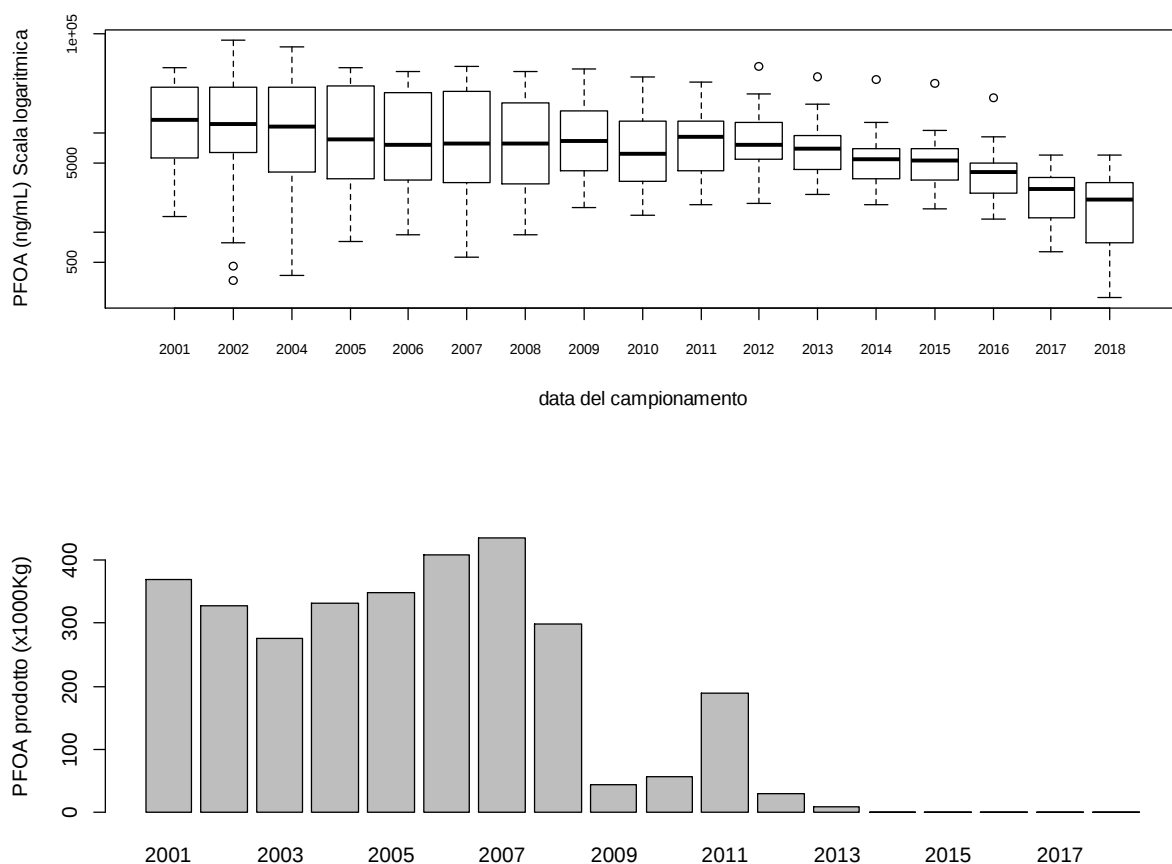


## Capitolo 4

### Produzione di PFAS nel periodo 2000-2018 e la concentrazione sierica di PFOA e PFOS negli addetti

Come evidenziato nel Capitolo 1, la produzione di PFOS e PFOA ha rivestito un ruolo importante nella produzione, essendo stata (Tabella 4.1) di alcune le centinaia di tonnellate per anno per i PFOA (434 tonn. nel 2007), più ridotta per i PFOS (88 tonn. nel 2004), ma è stata interrotta, la prima nel 2012, la seconda nel 2004. Questo capitolo ha l'obiettivo di valutare se la variazione delle concentrazioni ematiche nei lavoratori addetti alla produzione di PFOA e negli altri reparti sia stata influenzata dalle quantità prodotte di PFOA e PFOS.

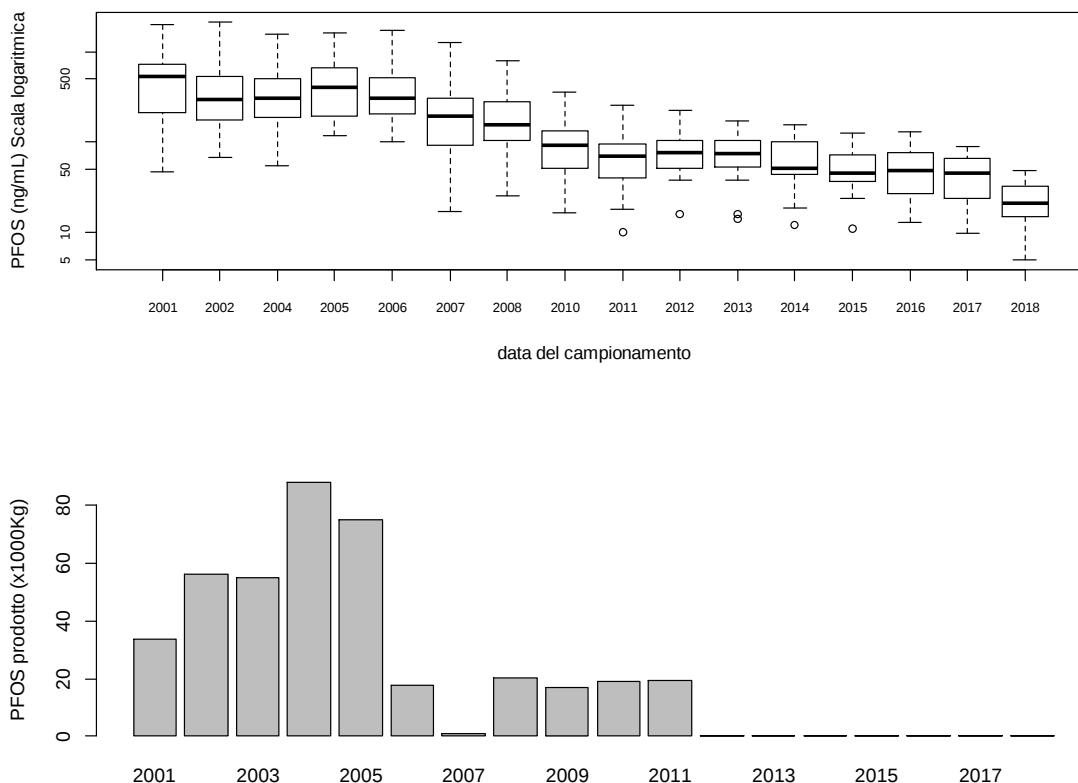
**Figura 4.1. Concentrazioni sieriche di PFOA (ng/mL) negli addetti alla produzione di PF e produzione di PFOA per anno di riferimento (tons). Per i valori di PFOA la scala è logaritmica**



**Tabella 4.1. Produzione (Kg) di PFOA e PFOS per tipologia di composto e anno di riferimento (dati aziendali)**

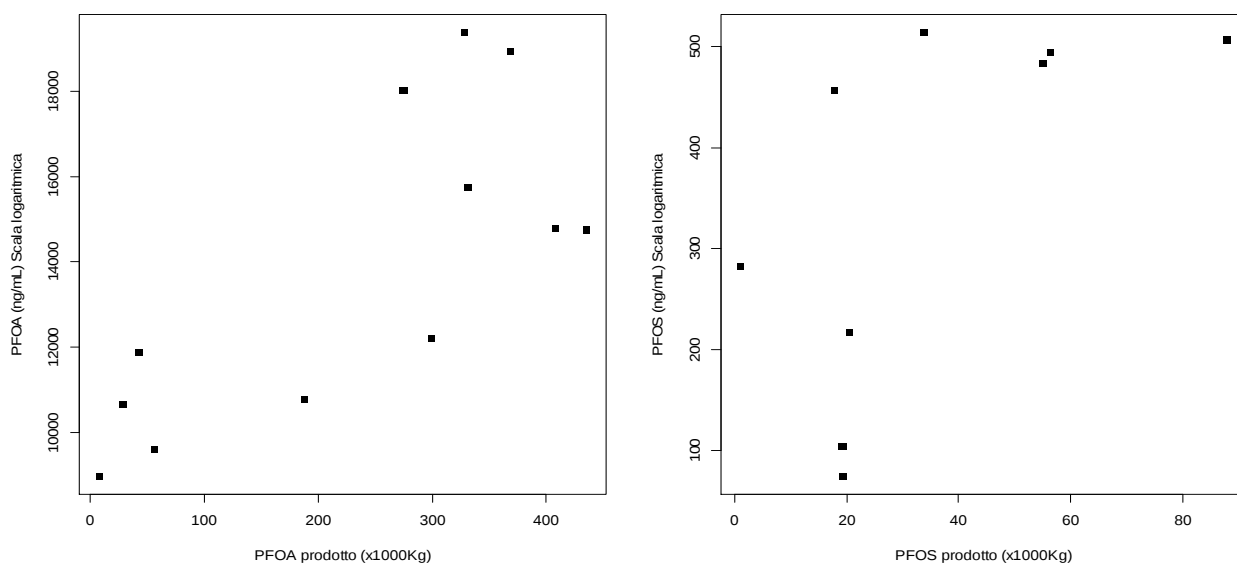
| Codice       | Quantità PFOA          | 2001   | 2002   | 2003   | 2004   | 2005   | 2006   | 2007   | 2008   | 2009  | 2010  | 2011   | 2012  | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|--------------|------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|-------|------|------|------|------|
| 380020SF     | Perfluoroottanoil      | 333522 | 296110 | 245495 | 294955 | 311314 | 368542 | 391685 | 267556 | 36914 | 43507 | 172442 | 24457 | 0    | 0    | 0    | 0    |
|              | Fluoruro grezzo        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |       |      |      |      |      |
| 480400FFG057 | Sale Ammonio           | 24565  | 22380  | 21008  | 29549  | 26327  | 28670  | 29494  | 19026  | 4794  | 1458  | 0      | 5346  | 584  | 0    | 0    | 0    |
|              | dell'Acido             |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |       |      |      |      |      |
|              | Perfluoroottanoico     |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |       |      |      |      |      |
| 480600FFG057 | Sale Ammonio           | 9219   | 8408   | 7380   | 6280   | 8539   | 10132  | 10849  | 10923  | 942   | 7753  | 15782  | 0     | 0    | 0    | 0    | 0    |
|              | dell'Acido             |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |       |      |      |      |      |
|              | Perfluoroottanoico     |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |       |      |      |      |      |
| 480800FFG057 | Sale Ammonio           | 392    | 709    | 407    | 1044   | 758    | 366    | 1506   | 436    | 850   | 3700  | 0      | 0     | 4115 | 0    | 0    | 0    |
|              | dell'Acido             |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |       |      |      |      |      |
|              | Perfluoroottanoico     |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |       |      |      |      |      |
| 480200FKR036 | Acido                  | 922    | 553    | 763    | 0      | 1182   | 0      | 1275   | 875    | 0     | 0     | 0      | 0     | 3550 | 0    | 0    | 0    |
|              | Perfluoroottanoico     |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |       |      |      |      |      |
|              | Totale PFOA            | 368620 | 328160 | 275053 | 331828 | 348120 | 407710 | 434809 | 298816 | 43500 | 56418 | 188224 | 29803 | 8249 | 0    | 0    | 0    |
| Codice       | Quantità PFOS          | 2001   | 2002   | 2003   | 2004   | 2005   | 2006   | 2007   | 2008   | 2009  | 2010  | 2011   | 2012  | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
| 381270SF     | Perfluorottansolfonil  | 22787  | 33995  | 33354  | 54905  | 44142  | 1159   | 0      | 11166  | 7177  | 7756  | 6948   | 0     | 0    | 0    | 0    | 0    |
|              | Fluoruro grezzo        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |       |      |      |      |      |
| 481300FFO060 | Perfluorottansolfonil  | 11054  | 22382  | 19836  | 33109  | 28504  | 16218  | 0      | 7529   | 8525  | 11410 | 12370  | 0     | 0    | 0    | 0    |      |
|              | Fluoruro               |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |       |      |      |      |      |
| 481400FFG057 | Sale Potassico         | 0      | 0      | 1907   | 0      | 2300   | 562    | 981    | 1775   | 1153  | 0     | 0      | 0     | 0    | 0    | 0    |      |
|              | dell'Acido             |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |       |      |      |      |      |
|              | Perfluorottansolfonico |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |       |      |      |      |      |
|              | Totale PFOS            | 33841  | 56377  | 55097  | 88014  | 74946  | 17939  | 981    | 20470  | 16855 | 19166 | 19318  | 0     | 0    | 0    | 0    | 0    |

**Figura 4.2. Concentrazioni sieriche di PFOS (ng/mL) negli addetti alla produzione di PF e produzione di PFOS per anno di riferimento (tons). Per i valori di PFOS la scala è logaritmica**



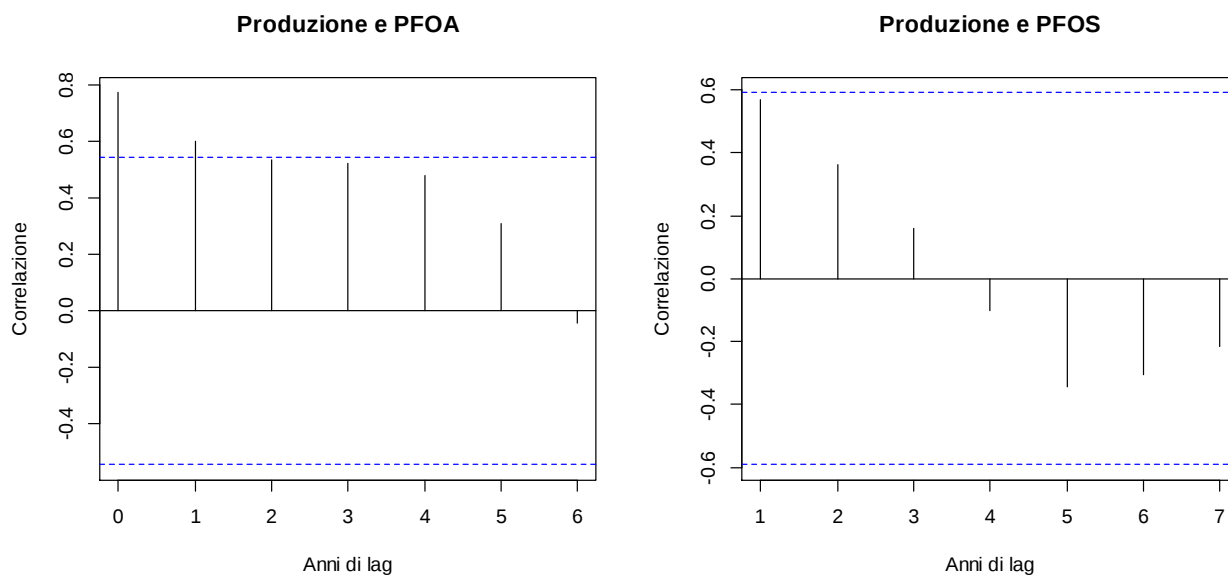
In Figura 4.1 e Figura 4.2 sono riportate le produzioni annuali di PFOA e PFOS e i rispettivi valori misurati negli addetti alla produzione al reparto PF. E' importante ricordare che le misurazioni per ogni anno sono eseguite su un campione diverso di soggetti, in funzione del turn-over di personale avvenuto negli anni. Nella Figura 4.1 la concentrazione sierica di PFOA negli addetti al reparto PF rimane elevata a 2011-2012 (mediana intorno ai 10.000 ng/mL) e scende a valori via via più bassi negli anni successivi; la produzione di PFOA accusa un primo stop nel 2008, riprende nei successivi 2 anni e cessa negli anni successivi. Sembrerebbe quindi presente una correlazione tra concentrazione ematica di PFOA e i quantitativi prodotti. Lo stesso andamento, ma in tempi diversi, appare evidente nelle concentrazioni sieriche di PFOS: la produzione dopo il 2005 risulta ridotta ed è dopo questo anno che le concentrazioni ematiche (che nel periodo 2001-2005 erano circa di 500 ng/mL) subiscono un progressivo calo, più evidente dopo il 2012, anno in cui la produzione di PFOS cessa.

**Figura 4.3. Diagramma di dispersione tra i valori medi di PFOA e PFOS (ng/mL) con le rispettive produzioni in tonnellate (tons)**



Il diagramma di dispersione in Figura 4.3 dimostra l'esistenza di una relazione positiva tra produzione di PFOA e le concentrazioni sieriche rilevate nei dipendenti nello stesso anno (sia di produzione di PFOA che di rilevazione della sostanza nel sangue). Per entrambe le rappresentazioni esiste una correlazione positiva, maggiore per PFOA rispetto a PFOS.

**Figura 4.4. Correlazione incrociata (*cross correlation function*) tra livelli medi di PFOA e PFOS nel sangue dei lavoratori e produzione di PFOA e PFOS con lag temporale da 0 a 6 anni. Sono indicati gli intervalli di confidenza al 95 % della stima (linea tratteggiata in blu).**



Il valore della funzione di correlazione incrociata calcola l'indice di correlazione di Pearson tra produzione e concentrazione ematica a diversi valori di *lag* (distanza) temporale: viene quindi valutato se la produzione al tempo  $t$  influenzi la concentrazione ematica dei valori negli addetti al reparto PF al tempo  $t+k$ , essendo  $k$  il ritardo temporale in anni. La valutazione svolta è relativa ad una distanza in anni tra 0 e 6.

Con ritardo pari a 0, quindi produzione e concentrazione sierica dello stesso anno, le concentrazioni di PFOA o PFOS risultano fortemente correlate alla produzione (correlazione che ha valore di circa 0,8 per PFOA; di 0,6 per PFOS). In aggiunta, per quanto riguarda il PFOA, la concentrazione nel sangue risulta dipendere in misura significativa dal livello di produzione dell'anno precedente. La correlazione risulta inferiore man mano che il calcolo utilizza i valori di produzione antecedenti, più distanti temporalmente. Questa valutazione è tuttavia limitata dalla scarsità campionaria, essendo il confronto svolto solamente per 12 coppie di valori.

## Capitolo 5

### **Ricostruzione retrospettiva della concentrazione sierica di PFOA nel periodo 1968-1999, precedente le misure di concentrazione sierica, per i soggetti inclusi nello studio di coorte sulla mortalità dei dipendenti RIMAR/MITENI**

E' stata svolta una valutazione della mortalità dei dipendenti RIMAR/MITENI di genere maschile che hanno lavorato nel sito di Trissino dall'avvio delle attività; ha riguardato i dipendenti che sono stati al lavoro per almeno un anno entro il 2005 nello stabilimento di Trissino, considerando la mortalità avvenuta nel periodo da inizio gennaio 1968 a luglio 2016.

Obiettivo dello studio era valutare se l'esposizione a PFAS a causa del lavoro abbia determinato nei dipendenti una mortalità totale e per causa migliore, uguale o peggiore rispetto a quella di altri soggetti utilizzati come confronto, costituiti il primo dalla popolazione generale del Veneto, di uguale genere, età e periodo; il secondo dalle persone che hanno lavorato presso l'Officina Grandi Riparazioni di Vicenza (ora Trenitalia, in precedenza Ferrovie dello Stato), scegliendo quelle che presentassero caratteristiche (genere, anno di nascita, assunzione, periodo di lavoro) simili ai dipendenti RIMAR/MITENI in studio.

I risultati della valutazione della mortalità sono documentati nel sito della Regione Veneto (<https://www.regione.veneto.it/web/sanita/informazione-e-comunicazione>) nella sezione Documenti e relazioni, Sostanze perfluoroalchiliche (PFAS), "Contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche (PFASs) nelle acque ad uso umano". Aggiornamento al 31/12/2017: P. Girardi, E. Merler: "Valutazione della mortalità di addetti alla produzione di fluorurati di sintesi, comprensivi di PFOA e PFOS".

La valutazione della mortalità è stata svolta suddividendo i dipendenti RIMAR/MITENI in relazione alla probabilità dell'esposizione a PFOA (certa, probabile, possibile).

Più di recente, è stata da noi svolta un'ulteriore elaborazione, assegnando a ciascun soggetto incluso nello studio di coorte, in relazione al periodo di lavoro svolto e alla mansione da lui svolta, un valore cumulativo di esposizione a PFOA, ricavato dai valori sierici effettivamente registrati nel periodo 2000-2016 e, per il periodo precedente (1970-1999), stimando la concentrazione sierica di PFOA sulla base delle quantità prodotte, essendo note le capacità produttive degli impianti. L'obiettivo di stimare una dose cumulativa sierica di PFOA per i soggetti analizzati in relazione alla mortalità, è quello di valutare l'effetto sulla salute di intensità diverse di esposizione e assorbimento. Poter disporre per ciascun soggetto in studio di un valore stimato consente di

estendere ai soggetti privi di valori di concentrazione sierica un'intensità di esposizione e accumulo per tutto il periodo di esposizione a PFOA conseguente all'effettivo periodo di lavoro svolto e alle effettive mansioni in cui è stato impiegato in azienda, ricostruite con la massima precisione possibile sulla base dei dati raccolti. Di seguito vengono presentati e commentati i risultati di questa valutazione. Il modello utilizzato per la stima retrospettiva è comparabile a quello utilizzato da Wolskie et al. (*Wolskie et al. 2012; Paustenbach et al. 2007*) nello studio di coorte su mortalità e incidenza di patologie nei lavoratori esposti a PFAS dell'azienda chimica Dupont, Ohio, USA. La ricostruzione della storia lavorativa e dei compiti svolti nelle due aziende (RIMAR e MITENI) e le misure di concentrazione sierica di PFOA hanno permesso di classificare ciascun lavoratore in studio in 3 raggruppamenti basati su diversi livelli di esposizione cumulativa a PFOA mutuamente esclusivi:

- "*Ever PFOA*" (stima basata su 497 misure di concentrazione sierica relative a 55 lavoratori): operatori chimici presso l'impianto PF e quelli che sono stati successivamente spostati in altre produzioni (PFOA: mediana 6.882 ng/mL; min-max 335-91.900 ng/mL);
- "*Never PFOA*" (stima basata su 177 misure relative a 60 lavoratori): lavoratori non impegnati nel reparto di produzione PF ma coinvolti in altre produzioni e attività chimiche: operatori in reparti benzotrifluoruro o fluoroaromatici, magazzinieri, tecnici di laboratorio, manutentori, operatori all'impianto pilota (PFOA: mediana 1.113 ng/mL; min-max 19-15.786 ng/mL);
- "*Uffici*" (stima basata su 19 misure relative a 8 lavoratori): soggetti che hanno svolto compiti amministrativi: impiegati, progettisti, addetti alla portineria, addetti alle pulizie di uffici (PFOA: mediana 190 ng/mL; min-max 39-804 ng/mL).

Sono stati stimati modelli separati per ciascuna categoria di esposizione. Le covariate che miglioravano l'adattamento del modello, che quindi avevano qualità predittive (Tabella 5.1), sono presentate di seguito. Per il modello "*Ever PFOA*":

- il numero cumulativo di anni trascorsi al lavoro nel reparto di produzione del PF;
- il numero cumulativo di anni trascorsi al lavoro in dipartimenti diversi dai PF e uffici;
- la produzione annuale di PFOA (in tonnellate);
- il tempo (in anni) da quando il soggetto aveva lasciato il reparto PF.

Per il modello "*Never PFOA*":

- il numero cumulativo di anni trascorsi al lavoro in dipartimenti diversi da PF e uffici;
- la produzione annuale di PFOA (in tonnellate);

- il lavoro occasionale presso il reparto PF;
- il lavoro come manutentore.

Per il modello "Uffici" l'unica covariata statisticamente significativa è il numero cumulativo degli anni di lavoro in ufficio.

Per stimare i coefficienti del modello, tenendo conto di misure ripetute di PFOA per singolo lavoratore, è stata utilizzata una procedura basata sui modelli di regressione lineare ad effetti casuali con una struttura di covarianza a misure ripetute. In ogni modello è stata utilizzata una funzione di lisciamento "spline" cubica che tenesse conto dei cambiamenti produttivi nel periodo 2000 e 2013.

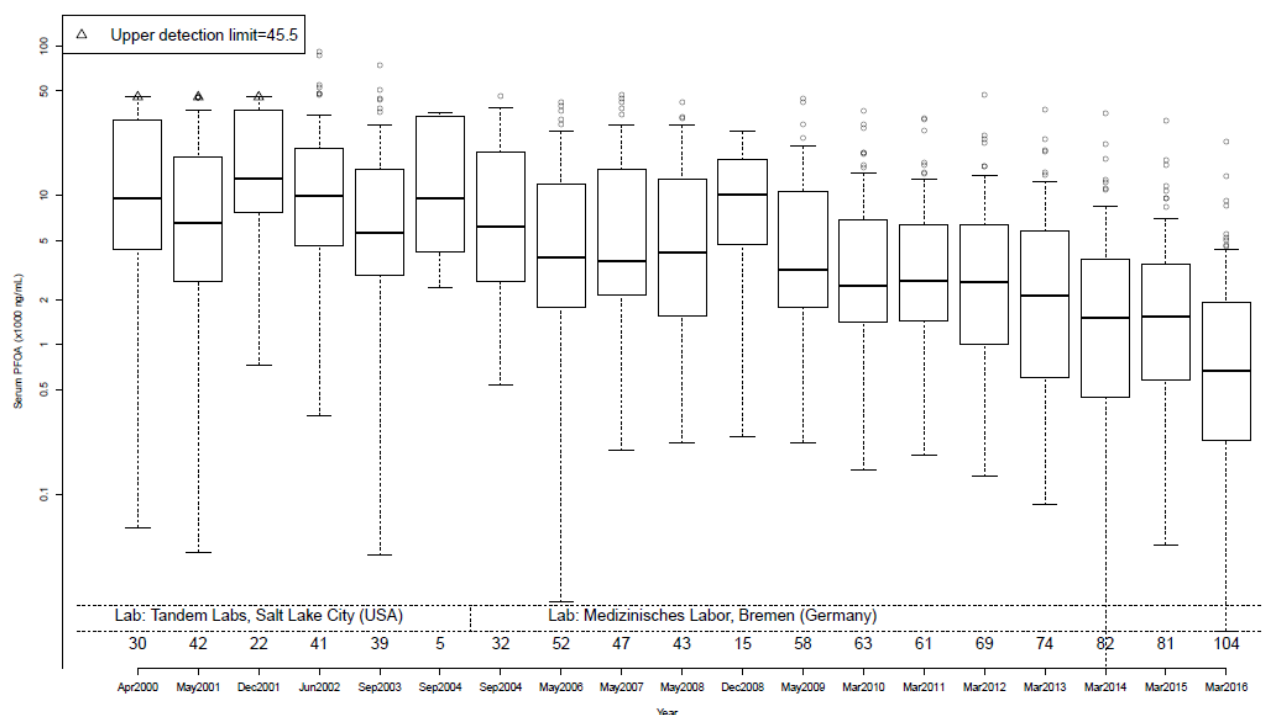
**Tabella 5.1. Stime dei modelli usati per la ricostruzione della passata concentrazione di PFOA**

|                                                     | Modello 1 (Ever PF) |        |         | Modello 2 (Never PF) |        |         | Modello 3 (Uffici) |       |         |
|-----------------------------------------------------|---------------------|--------|---------|----------------------|--------|---------|--------------------|-------|---------|
|                                                     | Beta                | s.e    | P-value | Beta                 | s.e    | P-value | Beta               | s.e   | P-value |
| Intercetta                                          | 7,719               | 0,329  | <0,001  | 5,058                | 0,291  | <0,001  | 3,655              | 0,579 | <0,001  |
| Coeff. Splines 1*                                   | 0,507               | 0,225  | 0,024   | 1,239                | 0,211  | <0,001  | 0,911              | 0,477 | 0,056   |
| Coeff. Splines 2*                                   | 0,570               | 0,195  | 0,003   | 0,018                | 0,353  | 0,960   | 2,738              | 0,602 | <0,001  |
| Coeff. Splines 3*                                   | -0,115              | 0,260  | 0,660   | 0,488                | 0,158  | 0,002   | -3,386             | 0,851 | <0,001  |
| Coeff. Splines 4*                                   | 0,131               | 0,138  | 0,342   | -0,021               | 0,081  | 0,795   | 4,095              | 1,178 | <0,001  |
| Coeff. Splines 5*                                   |                     |        |         |                      |        |         | -1,376             | 0,861 | 0,110   |
| Durata lavorativa al reparto PF (anni)              | 0,070               | 0,014  | <0,001  |                      |        |         |                    |       |         |
| Produzione di PFOA annuale (x 100 tons)             | 0,049               | 0,019  | 0,008   | 0,057                | 0,018  | 0,001   |                    |       |         |
| Durata lavorativa non al reparto PF o uffici (anni) | 0,044               | 0,019  | 0,021   | 0,043                | 0,013  | 0,001   |                    |       |         |
| Tempo dall'ultimo lavoro ai PF (anni)               | -0,115              | 0,020  | <0,001  |                      |        |         |                    |       |         |
| Manutentore (0/1: sì 1)                             |                     |        |         | 1,270                | 0,288  | <0,001  |                    |       |         |
| Lavoro occasionale al reparto PF (0/1: sì 1)        |                     |        |         | 0,772                | 0,288  | 0,007   |                    |       |         |
| Durata lavorativa presso l'ufficio (anni)           |                     |        |         |                      |        |         | 0,104              | 0,035 | 0,003   |
| Lavoratori/misure (n)                               |                     | 55/497 |         |                      | 60/177 |         |                    | 8/19  |         |
| R <sup>2</sup>                                      |                     | 0,884  |         |                      | 0,976  |         |                    | 0,982 |         |

\*coefficienti di spline relativi al numero di anni dopo il 2000 in cui sono stati prelevati campioni di siero, I nodi sono stati posizionati a: 1,33, 7,33 e 12,17 anni per il modello 1; 6,33, 11,17 e 13,17 anni per il modello 2; 0,25, 1,33, 6,33 e 9,61 anni per il modello 3.

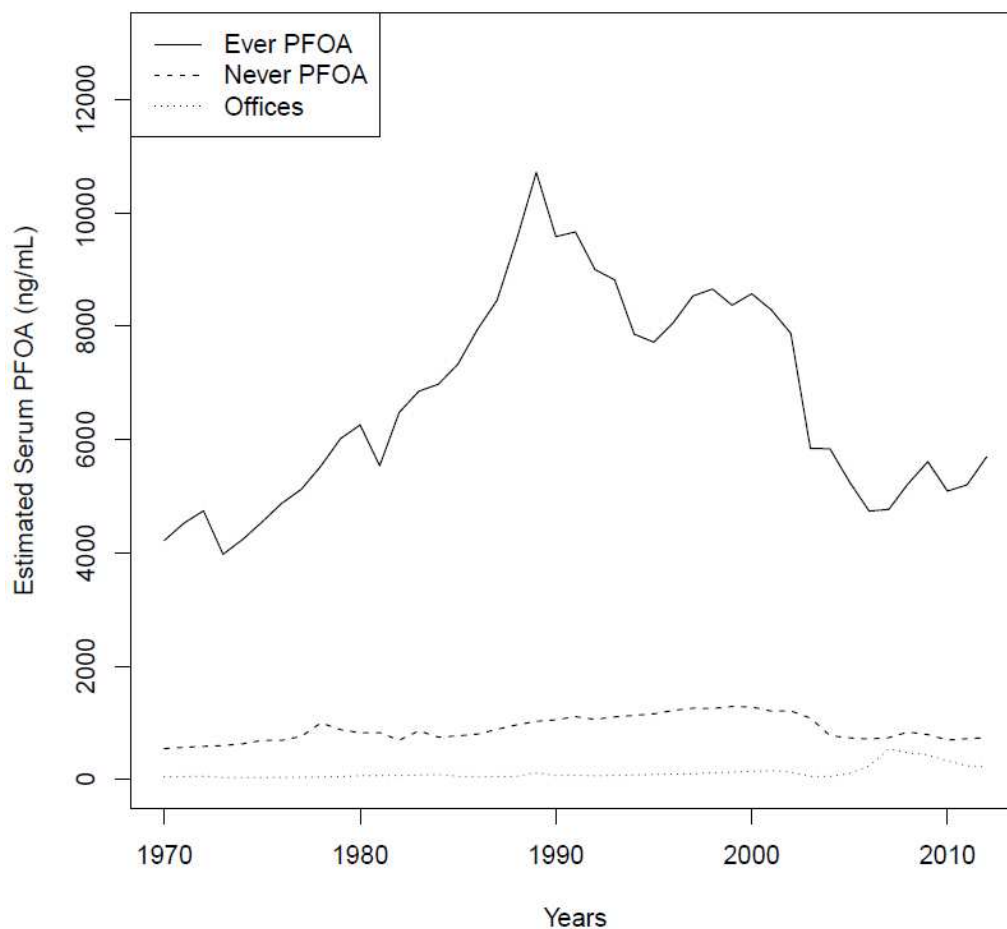
Il numero di nodi e le posizioni dei nodi (Tabella 5.2) sono stati scelti sulla base di quanto suggerito da Harrell (*Harrell 2001*) riducendo al minimo un indice di bontà del modello denominato AIK (*Akaike Information Criterion*). Il risultato mostra un alto coefficiente di determinazione ( $R^2$  per "Ever PFOA": 88,4%; per "Never PFOA": 97,6%; per "Uffici": 98,2%), suggerendo un buon accordo tra i valori osservati e previsti. Si è quindi proceduto a stimare la concentrazione di PFOA sierico per ciascun anno dal 1970 al 2013 e per ciascun membro della coorte. Questa operazione ha richiesto un calcolo iterativo delle covariate dipendenti dal tempo incluse in ciascun modello. Per gli anni prima del 2000 supponendo, in modo conservativo, che non vi siano cambiamenti del processo produttivo precedenti tale data, l'anno di calendario per le *spline* è stato fissato al 2001. Dato che la concentrazione di PFOA nel siero presenta una distribuzione asimmetrica è stata applicata nei modelli di regressione una trasformazione logaritmica.

**Figura 5.1. Boxplot delle concentrazioni sieriche di PFOA tra i lavoratori selezionati per data di campionamento e laboratorio di analisi (è riportato il numero di campioni misurati).**



Risulta che gli addetti alla produzione di PFOA dello stabilimento RIMAR/MITENI presentano una concentrazione sierica con mediana di 9.319 ng/mL e media geometrica di 8.862 ng/mL.

**Figura 5.2. Livelli sierici mediani di PFOA (ng/mL) stimati dai modelli per ciascuna categoria di esposizione (ever pfoa, never pfoa, uffici) nel periodo 1970-2013.**



E' possibile esprimere un confronto tra quanto rilevato in questa specifica situazione produttiva e quanto documentato in altre aziende di produzione o utilizzo di PFOA sulla base dell'insieme dei dati presentati fino a questo punto, ovvero il periodo relativo alle misure della concentrazione sierica di PFOA rilevate negli addetti, i valori rilevati per gli addetti alle diverse mansioni, i valori rilevati negli addetti alla reparto di produzione di PF, l'andamento nel tempo e la stima delle concentrazioni nei periodi precedenti le misure.

Il confronto è possibile sulla base dei dati riportati in pubblicazioni scientifiche, scritte dai ricercatori delle strutture sanitarie aziendali di queste ditte o da ricercatori che hanno avuto accesso alle informazioni raccolte (*Olsen 2007, De Witt 2015, Steenland e Woskie 2012, Raleigh 2014*).

E' di interesse conoscere, come riporta il sito web della MITENI (<https://www.miteninforma.it/chiamo/la-storia.html>), che l'azienda partecipava dal 1995 all'Association of Plastics Manufacturers

in Europe - oggi Plastic Europe) (APME) e che il medico competente dell'azienda era inserito nelle attività di valutazione tossicologica di questa associazione di produttori sulle sostanze prodotte (al punto che i dati sulla concentrazione sierica ed ematologici dei dipendenti erano inviati ai consulenti medici del gruppo).

Nello stabilimento di Cottage Grove, USA, della 3M Company si è effettuata la produzione di APFO (sale ammonico di acido perfluorooctanoico) dal 1947, attraverso fluorurazione elettrochimica, la stessa tecnologia usata da RIMAR e MITENI. Nel 2002 l'azienda annuncia l'eliminazione della produzione dei perfluorooctanyl related materials (e quindi di PFOA). Nel periodo 1980-1993, oltre a misure ambientali e con rilevatori personali, è effettuata la determinazione nel siero degli addetti attraverso la determinazione dei composti organici fluorurati (*total organic fluorine*, TOF), non ritenuta in seguito sufficientemente specifica per la determinazione di PFOA e sostituita, da questa data, dalla speciazione di PFOA attraverso High performance liquid chromatography mass spectrometry.

L'azienda americana Dupont è stata invece un'azienda utilizzatrice di PF, che ha prodotto dal 1951 come fluoropolimeri; ha utilizzato PFOS e PFOA prodotti dalla ditta 3M (come polvere o liquido in soluzione).

**Tabella 5.2. Confronto tra valori della concentrazione sierica di PFOA di lavoratori indirettamente e direttamente esposti in ditte di loro produzione o utilizzo**

| Ditta<br>(n. soggetti<br>esaminati) | Tipo<br>di<br>esposizione | Esposizione<br>indiretta:<br>concentrazione<br>sierica<br>(ng/mL) | Esposizione<br>diretta:<br>concentrazione<br>sierica<br>(ng/mL) | Indicatore          | Referenza<br>bibliografica     |
|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| DuPont (1.308)                      | Utilizzo                  | 160                                                               | 2.880                                                           | Mediana             | Steenland and Woskie<br>(2012) |
| 3M (110)                            | Produzione                | 282                                                               | 2.538                                                           | Media<br>Geometrica | Raleigh et al. (2014)          |
| MITENI (175)                        | Produzione                | 226                                                               | 5.341                                                           | Mediana             | questo lavoro (2018)           |

Il valore rilevato negli esposti diretti a PFOA della MITENI (i 64 operatori che hanno lavorato almeno un periodo al reparto PF) è pari a una mediana di 5.341 ng/mL; un valore ancora maggiore (8.631 ng/mL) risulta presente tra gli operatori che hanno lavorato prevalentemente al reparto PF.

Si tratta di valori nettamente più elevati, sia come valore mediano che medio, di quelli degli esposti diretti tra i dipendenti delle due aziende statunitensi citate (Tabella 5.2).

Risultano, invece, valori paragonabili tra le tre aziende per quanto riguarda la concentrazione sierica rilevata tra gli esposti “indiretti”.

## Capitolo 6

### La concentrazione sierica di 12 PF misurata nel 2018 in soggetti ancora al lavoro e in ex dipendenti RIMAR/MITENI

Nei dipendenti MITENI le determinazioni sieriche svolte nell'ambito della sorveglianza sanitaria organizzata dalla ditta hanno riguardato PFOA e PFOS nel periodo dal 2000 al 2018, e la determinazione sierica di C6O4 per gli anni dal 2013 al 2017.

Come è stato documentato all'inizio (Tabella 6.1) per quanto riguarda l'azienda MITENI, altri perfluorurati sono stati prodotti, ma la loro concentrazione nel sangue dei dipendenti (o l'intensità della loro esposizione sul lavoro) non risulta essere mai stata valutata.

Nel 2018, per la prima volta, è stata effettuata a cura del Servizio sanitario regionale una determinazione della concentrazione sierica di diversi PFAS (oltre a PFOA e PFOS), sia tra i dipendenti al lavoro che tra gli ex-dipendenti che hanno lasciato l'azienda e che hanno aderito all'invito a sottoporsi ad accertamenti. Dato che entrambi risultano risiedenti al di fuori dalla zona rifornita da falde contaminate, la concentrazione nel sangue eventualmente rilevata può essere considerata come esclusivamente lavorativa, dovuta all'attività svolta in MITENI.

I PF analizzati nel sangue sono quelli determinati nell'ambito della sorveglianza regionale rivolta alla popolazione generale della zona inquinata e la loro concentrazione è stata determinata dallo stesso laboratorio.

Oltre a PFOA e PFOS, sono stati dosati 12 composti e precisamente:

- **PFBA** (*PerfluoroButyric Acid*), **PFBS** (*PerfluoroButane Sulfonate*), PF a 4 atomi di carbonio;
- **PFPeA** (*PerfluoroPentanoic Acid*), PF a 5 atomi di carbonio;
- **PFHxS** (*PerfluoroHexane Sulfonate*), **PFHxA** (*PerfluoroHexanoic Acid*), PF a 6 atomi di carbonio;
- **PFHpA** (*PerfluoroHeptanoic Acid*), PF a 7 atomi di carbonio;
- **PFOA** (*PerfluoroOctanoic Acid*), **PFOS** (*PerfluoroOctane Sulfonate*), PF a 8 atomi di carbonio;
- **PFNA** (*PerfluoroNonanoic Acid*), PF a 9 atomi di carbonio;
- **PFDeA** (*PerfluoroDecanoic Acid*), PF a 10 atomi di carbonio;
- **PFUnA** (*PerfluoroUndecanoic Acid*), PF a 11 atomi di carbonio;
- **PFDoA** (*PerfluoroDodecanoic Acid*), PF a 12 atomi di carbonio.

In Tabella 6.2 sono presentati i valori della concentrazione sierica svolta a gennaio e febbraio 2018 per lavoratori ed ex-lavoratori rispettivamente.

**Tabella 6.1. Quantità (in kg) di PFAS diversi da PFOA e PFOS prodotte in MITENI dal 2001 al 2016**

| <b>Codice</b> | <b>Altri PFAS</b>                                                                           | <b>2001</b> | <b>2002</b> | <b>2003</b> | <b>2004</b> | <b>2005</b> | <b>2006</b> | <b>2007</b> | <b>2008</b> | <b>2009</b> | <b>2010</b> | <b>2011</b> | <b>2012</b> | <b>2013</b> | <b>2014</b> | <b>2015</b> | <b>2016</b> |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 381050SF      | Perfluorobutansolfonil<br>Fluoruro grezzo                                                   | 19258       | 21200       | 28412       | 10782       | 16455       | 19707       | 48507       | 44660       | 15946       | 22876       | 33692       | 12514       | 29743       | 36146       | 42053       | 30159       |
| 481100FFO060  | Perfluorobutansolfonil<br>Fluoruro                                                          | 19618       | 15254       | 21860       | 10473       | 14375       | 18966       | 38628       | 35206       | 18388       | 11335       | 35096       | 13313       | 27276       | 32166       | 39300       | 26804       |
| 481200FFG042  | Sale Potassico dell'Acido<br>Perfluorobutansolfonico                                        | 10775       | 7725        | 14825       | 18009       | 10049       | 16955       | 26925       | 26391       | 14858       | 19706       | 32025       | 17350       | 23875       | 30365       | 38383       | 29515       |
| 481800FKR036  | Sale Potassico dell'Acido<br>Perfluorofluoro-4-<br>(pentafluoroetil)-<br>cicloesansolfonico |             |             |             |             |             |             |             |             |             | 370         | 3435        | 3099        | 2927        | 2380        | 3540        | 720         |
| 381790SF      | Perfluorofluoro-4-<br>(pentafluoroetil)-<br>cicloesansolfonil Fluoruro<br>grezzo            |             |             |             |             |             |             |             |             |             | 4066        | 9881        | 11241       | 15382       | 9690        | 5410        | 4344        |
| 381150SF      | Perfluoroesansolfonil<br>Fluoruro grezzo                                                    | 0           | 4611        | 5049        | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |             | 0           | 0           | 0           | 0           |
| 481250FFO060  | Perfluoroesansolfonil<br>Fluoruro                                                           | 0           | 3184        | 3995        | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |             | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |             |
| 481260FFG042  | Sale Potassico dell'Acido<br>Perfluoroesansolfonico                                         | 0           | 1254        | 1138        | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |             |             |             | 0           | 0           | 0           |             |
|               | <b>Totale</b>                                                                               | 49651       | 53228       | 75279       | 39264       | 40879       | 55628       | 114060      | 106257      | 49192       | 58353       | 114129      | 57517       | 99203       | 110747      | 128686      | 91542       |

Alcuni composti a catena corta - PFBA (4 atomi di carbonio), PFPeA (5 atomi di carbonio) e PFHxS (6 atomi di carbonio) - sono risultati presenti nel siero dei dipendenti al lavoro in MITENI al 2018: questo indica che le attività produttive svolte nello stabilimento sono state causa di esposizione e assorbimento di questi composti. Il fatto che questi stessi composti non siano, nel contempo, stati rilevati nel siero degli ex-dipendenti conferma che siano stati prodotti in anni recenti (Tabella 6.1). Dalle informazioni relative alla produzione aziendali, due composti a catena lunga - PFNA (9 atomi di carbonio) e PFDaA (12 atomi di carbonio) - sono stati prodotti per un breve periodo, ma dismessi in breve termine; altri due composti a catena lunga, PFUnA (11 atomi di carbonio) e il PFDeA (10 atomi di carbonio), sono stati sintetizzati tramite processi terminali di lavorazione, ma hanno avuto una produzione marginale. Tuttavia non risultano inclusi nella lista dei prodotti sintetizzati dal 2000 fornita dalla ditta MITENI e non è quindi possibile indicare l'entità dell'eventuale produzione.

**Tabella 6.2. Numero delle determinazioni con valori superiori al limite di rilevabilità (LLQ), media, mediana e range di variazione, per 10, diversi da PFOA e PFOS, determinati nel 2018 nel siero di 103 dipendenti e 149 ex dipendenti MITENI**

| <b>Dipendenti MITENI (Gennaio 2018)</b>   |       |       |          |       |        |       |       |       |       |       |
|-------------------------------------------|-------|-------|----------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                           | PFBA  | PFPeA | PFBS     | PFHxA | PFHpA  | PFHxS | PFNA  | PFDeA | PFUnA | PFDaA |
| <b>N &gt; LLQ</b>                         | 49    | 42    | 100      | 44    | 52     | 100   | 87    | 55    | 42    | 42    |
| <b>Media</b>                              | 4,4   | 5     | 50,5     | 4,9   | 5,0    | 37,1  | 3,0   | 4,0   | 5     | 5     |
| <b>Mediana</b>                            | 5     | 5     | 8,1      | 5     | 5      | 12,4  | 3,4   | 5     | 5     | 5     |
| <b>Range</b>                              | 0,6-5 | 5-5   | 0,6-762  | 0,6-5 | 0,6-47 | 1-572 | 0,6-5 | 0,6-5 | 5-5   | 5-5   |
| <b>Ex-Dipendenti 2018 (Febbraio 2018)</b> |       |       |          |       |        |       |       |       |       |       |
| <b>N &gt; LLQ</b>                         | -     | -     | 4        | -     | 4      | 121   | 52    | 12    | 3     | 1     |
| <b>Media</b>                              |       |       | 20,6     |       | 3,9    | 23,2  | 1,65  | 1,66  | 1,1   | 2,1   |
| <b>Mediana</b>                            |       |       | 4,8      |       | 1,6    | 3,4   | 1,5   | 1,3   | 1     | 2,1   |
| <b>Range</b>                              |       |       | 3,9-68,8 |       | 1-11,3 | 1-598 | 1-5   | 1-3,8 | 1-1,4 | 2,1   |

Si riscontrano valori sierici di rilievo per PFBS (4 atomi di carbonio) e il PFHxS (6 atomi di carbonio), prodotti dall'azienda già dal 2001 (Tabella 6.1) sia nel siero dei dipendenti che, in misura minore, negli ex-dipendenti. In 100 su 104 dipendenti al lavoro nel 2018 si rileva la presenza di valori elevati di PFBS e PFHxS.

Gli altri composti sono rilevati, con concentrazioni inferiori, in una porzione inferiore di soggetti. Tra gli ex dipendenti, i valori più elevati sono quelli di PFHxS, rilevati in ben 121 lavoratori su 149. Solo su 4 lavoratori si presentano concentrazioni di PFBS con valori tuttavia abbastanza elevati e paragonabili a quelli rilevati negli attuali dipendenti: ne consegue che si tratti di lavoratori usciti da poco dall'attività in MITENI.

Infine tra gli ex lavoratori si rilevano concentrazioni presenti, pur se non elevate, di PFNA e PFDeA, mentre altri PFAS vengono rilevati in maniera sporadica.

Il confronto tra valori registrati nel 2018 tra soggetti al lavoro ed ex dipendenti è di particolare interesse. Si consideri, in primo luogo, che la determinazione delle concentrazioni al 2018 ha permesso, per la prima volta, di disporre di informazioni sulle concentrazioni presenti nei soggetti di genere femminile che sono al lavoro o hanno lavorato in azienda, pur se a distanza di anni dalla fine della loro produzione in azienda.

**Tabella 6.3. Concentrazione sierica media di PFOA e PFOS (ng/mL) al 2018 e reparto lavorativo in dipendenti ed ex dipendenti di genere femminile**

| <b>Sorveglianza Sanitaria</b> | <b>Valori sierici di PFOA</b> |                     | <b>Valori sierici di PFOS</b> |                   |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------|
| <b>Dipendenti MITENI 2018</b> | <b>(ng/mL)</b>                |                     | <b>(ng/mL)</b>                |                   |
| Reparto                       | Media (SD)                    | Mediana (Min-Max)   | Media (SD)                    | Mediana (Min-Max) |
| Totale (14)                   | 202,2 (351,9)                 | 24,2 (0,5-1220,0)   | 7,6 (7,3)                     | 5,25 (2,10-31,00) |
| LAB (4)                       | 537,3 (536,0)                 | 447,2 (34,7-1220,0) | 14,6 (11,0)                   | 9,85 (7,80-31,00) |
| UFF (10)                      | 68,2 (115,1)                  | 16,6 (0,5-325,0)    | 4,8 (2,5)                     | 4,60 (2,10-10,40) |
| <b>Ex-dipendenti 2018</b>     |                               |                     |                               |                   |
| Reparto                       | Media (SD)                    | Mediana (Min-Max)   | Media (SD)                    | Mediana (Min-Max) |
| Totale (29)                   | 15,7 (53,1)                   | 3,30 (0,70-289,70)  | 4,23 (3,10)                   | 4,00 (1,10-18,00) |
| FA (1)                        | 3,7 (-)                       | 3,70 (-)            | 2,80 (-)                      | 2,80 (-)          |
| LAB (5)                       | 61,1 (127,8)                  | 4,80 (1,60-289,70)  | 3,26 (1,15)                   | 3,50 (1,90-4,70)  |
| MAN (1)                       | 5,5 (-)                       | 5,50 (-)            | 4,00 (-)                      | 4,00 (-)          |
| UFF (22)                      | 6,4 (7,5)                     | 2,85 (0,70-27,20)   | 4,53 (3,48)                   | 4,35 (1,10-18,00) |

Le lavoratrici al lavoro nel 2018, come lavoro prevalente, risultano in maggioranza impiegate (10 su 14) e in minoranza tecniche di laboratorio (4 su 14). La concentrazione di PFOA e PFOS è marcatamente più elevata nelle donne occupate come tecniche (mediana PFOA: 537,3 ng/mL, PFOS: 14,6 ng/mL) rispetto alle donne occupate come impiegate (mediana PFOA: 68,2 ng/mL,

PFOS: 4,8 ng/mL). Anche tra le donne ex-dipendenti (29 in totale) le concentrazioni maggiori sono rilevate a carico delle tecniche di laboratorio (n=5), pur se presentano valori decisamente inferiori rispetto a quelle tuttora al lavoro (media PFOA: 61,1 ng/mL, PFOS: 3,26 ng/mL). Due lavoratrici risultano aver lavorato al reparto di produzione dei fluoroaromatici e come manutentori, ma per un brevissimo periodo e mostrano concentrazioni sieriche basse, paragonabili a quelle rilevabili nella popolazione generale (circa 4 ng/mL) (Tabella 6.3).

**Tabella 6.4. Concentrazione sierica media al 2018 di PFOA e PFOS (ng/mL) e reparto lavorativo prevalente in dipendenti ed ex dipendenti di genere maschile**

| <b>Sorveglianza Sanitaria</b> | <b>Valori sierici di PFOA</b> |                    | <b>Valori sierici di PFOS</b> |                   |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------|
| <b>Dipendenti MITENI 2018</b> | <b>(ng/mL)</b>                |                    | <b>(ng/mL)</b>                |                   |
| Reparto                       | Media (SD)                    | Mediana (Min-Max)  | Media (SD)                    | Mediana (Min-Max) |
| Totale (89)                   | 1203 (2507)                   | 361 (3-18533)      | 24,1 (35,2)                   | 17,0 (0,9-283,0)  |
| PF (16)                       | 3321 (2538)                   | 2363 (699-11633)   | 23,7 (11,7)                   | 21,0 (5,0-48,0)   |
| BTF (18)                      | 286 (493)                     | 136 (39-2150)      | 10,9 (5,1)                    | 10,1 (4,7-23,0)   |
| FA (13)                       | 2300 (5108)                   | 567 (10-18533)     | 51,2 (41,3)                   | 35,6 (7,7-152,0)  |
| LAB (8)                       | 144 (170)                     | 109 (3-542)        | 16,5 (11,3)                   | 18,0 (3,8-34,7)   |
| MAN (10)                      | 801 (501)                     | 809 (19-1467)      | 42,2 (84,9)                   | 14,5 (7,6-283,0)  |
| MAG (3)                       | 403 (159)                     | 427 (233-549)      | 22,2 (11,0)                   | 20,6 (12,1-34,0)  |
| UFF (10)                      | 108 (232)                     | 18 (4-760)         | 7,7 (5,3)                     | 6,4 (0,9-18,0)    |
| PIL (5)                       | 672 (1095)                    | 278 (42-2617)      | 16,3 (5,6)                    | 17,9 (9,0-21,7)   |
| ALTRO (6)                     | 679 (504)                     | 625 (33-1360)      | 21,2 (6,9)                    | 21,5 (12,4-30,0)  |
| <b>Ex-dipendenti 2018</b>     |                               |                    |                               |                   |
| Reparto                       | Media (SD)                    | Mediana (Min-Max)  | Media (SD)                    | Mediana (Min-Max) |
| Totale (120)                  | 514 (1531)                    | 28,3 (2,5-9713,3)  | 15,0 (33,6)                   | 6,6 (1,8-343,0)   |
| PF (23)                       | 1876 (3075)                   | 318,3 (4,3-9713,3) | 20,1 (21,3)                   | 11,4 (1,9-65,8)   |
| BTF (31)                      | 37 (49)                       | 11,5 (2,8-177,3)   | 7,4 (5,3)                     | 5,7 (1,8-20,1)    |
| FA (13)                       | 269 (384)                     | 50,9 (4,3-964,3)   | 12,1 (11,6)                   | 6,0 (2,5-33,3)    |
| LAB (13)                      | 299 (507)                     | 56,0 (5,0-1710,0)  | 10,2 (5,9)                    | 9,3 (3,9-25,6)    |
| MAN (14)                      | 601 (833)                     | 103,0 (5,9-2306,7) | 18,6 (23,2)                   | 12,3 (2,4-88,9)   |
| MAG (4)                       | 58 (76)                       | 31,3 (2,7-166,7)   | 8,2 (6,6)                     | 5,9 (3,1-17,8)    |
| UFF (12)                      | 84 (137)                      | 18,8 (2,5-482,3)   | 34,6 (97,2)                   | 6,0 (2,9-343,0)   |
| PIL (6)                       | 40 (54)                       | 24,0 (2,6-146,7)   | 6,5 (3,4)                     | 5,7 (3,0-10,6)    |
| ALTRO (4)                     | 13 (9)                        | 11,1 (4,9-24,6)    | 18,0 (23,6)                   | 6,3 (5,9-53,4)    |

In Tabella 6.4 è possibile valutare le concentrazioni di PFOA e PFOS al 2018 tra dipendenti ed ex dipendenti di genere maschile.

Il valore mediano tende ad essere inferiore al valore medio a causa della distribuzione asimmetrica delle concentrazioni di queste sostanze.

Tra i dipendenti uomini (89 in totale) il valore medio più basso dei PFOA è rilevato tra gli impiegati (media 108 ng/mL; mediana 18 ng/mL), mentre le concentrazioni più elevate sono rilevate tra gli addetti ai PF (media 3.321 ng/mL; mediana 2.363 ng/mL), i manutentori (media 801 ng/mL; mediana 809 ng/mL) e tra gli addetti al reparto FA (media 2.300 ng/mL; mediana 561 ng/mL). Va rimarcato che ancora al 2018 sono registrate concentrazioni sieriche di PFOA superiori a 10.000 ng/mL in addetti alla produzione di FA (valore massimo 18.533 ng/mL) e in addetti alla produzione di PF (valore massimo 11.633 ng/mL).

Per quanto riguarda il PFOS i valori mediani e medi sono meno divaricati. Il valore medio e mediano più elevato è rilevato tra gli addetti alla produzione di FA e alla manutenzione; tra questi ultimi sono presenti i valori di picco più elevati (valore massimo 283 ng/mL).

Per quanto riguarda il PFOA, le concentrazioni medie e mediane sono sensibilmente maggiori di quelle attese in una popolazione generale non inquinata da queste sostanze (circa 4 ng/mL). Diversi gruppi hanno valori medi vicini o superiori a 300 ng/mL: i tecnici di laboratorio (media 299 ng/mL; mediana 56 ng/mL), gli addetti alla manutenzione (media 601 ng/mL; mediana 103 ng/mL), gli addetti ai PF (media 1.876 ng/mL; mediana 318,3 ng/mL). In questi ultimi si rilevano i valori di picco maggiori (valore massimo 9.713,3 ng/mL), ma un valore rilevante è registrato in manutentori (valore massimo 2.306,7 ng/mL).

Le concentrazioni ematiche di PFOS nel siero degli ex dipendenti al 2018 richiedono un commento. Le concentrazioni più elevate, per media e mediana, sono rilevate tra ex-dipendenti con prevalente attività lavorativa ai perfluorurati, manutentori e tecnici di laboratorio, ma valori elevati sono presenti per impiegati (343 ng/mL, ex-impiegato tecnico) e manutentori (88,9 ng/mL). I valori rilevati negli ex-dipendenti maschi, sia per PFOA che per PFOS, sono in genere inferiori rispetto ai colleghi ancora dipendenti al 2018. L'analisi dei valori minimi rilevati tra gli ex-esposti indicano che tra chi ha svolto mansioni diverse vi è una percentuale di lavoratori ha oggi concentrazioni confrontabili con quelle della popolazione generale, avendo svolto attività lavorativa di breve durata in azienda, mentre i dipendenti al lavoro ai PF presentano tuttora concentrazioni sieriche, specialmente di PFOA, elevate.

## Capitolo 7

### La concentrazione sierica di C6O4 e nei dipendenti MITENI

A partire dal 2010 è stata avviata in azienda la produzione di un nuovo perfluorurato, il C6O4 (sia sale di potassio che sale amminico), un composto a 6 atomi di carbonio con caratteristiche chimiche e fisiche simili ai PFOA e altri perfluorurati sintetizzato dalla ditta MITENI, ricavandolo da prodotti di scarto provenienti da un'industria chimica italiana.

La produzione rilevata dal 2010 è riportata in Tabella 7.1.

La produzione iniziata con 132 Kg nel 2010 ha raggiunto le 54 tonnellate nel 2015. In totale si sono prodotte circa 189 tonnellate di prodotti riconducibili al C6O4 o cC6O4.

L'azienda MITENI risulta aver effettuato la registrazione presso l'European Chemical Agency (ECHA) per la produzione di due diversi prodotti chimici:

- un composto, entrato in produzione nel 2011, C6HF9O6 (CAS 1190931-41-9), nome commerciale cC6O4, 2,2-difluoro-2-[[2,2,4,5-tetrafluoro-5-(trifluorometoxy)-1,3-dioxolan-4-yl]oxy}acetic acid;
- un composto, entrato in produzione nel 2012, C6O4 (CAS 1190931-27-1) nome commerciale C6O4, acetic acid 2,2-difluoro-2-[[2,2,4,5-tetrafluoro-5-(trifluorometoxy)-1,3-dioxolan-4-yl]oxy]- ammonium salt.

**Tabella 7.1. Produzione di sostanze collegate al cC6O4 e C6O4 in Kg.**

| Sostanza prodotta                                                                                                   | 2010 | 2011   | 2012   | 2013   | 2014   | 2015   | 2016   | Totale  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|
| Sale Ammonico dell'acido<br>2,2,4,5-Tetrafluoro-5-<br>trifluorometossi-1,3-<br>diossolan<br>-4-oxadifluoroacetico   | 132  | 2.888  | 7.436  | 14.935 | 22.636 | 35.704 | 31.434 | 115.165 |
| Estere metilico dell'acido<br>2,2,4,5-Tetrafluoro-5-<br>trifluorometossi-1,3-<br>diossolan<br>-4-oxadifluoroacetico | 0    | 10.772 | 6.994  | 10.403 | 11.545 | 11.415 | 16.170 | 67.299  |
| Sale Ammonico dell'Acido<br>2,3,3,3-Tetrafluoro-2-<br>Eptafluoropropossi<br>Propanoico                              | 0    | 0      | 0      | 0      | 0      | 6.996  | 0      | 6.996   |
|                                                                                                                     | 132  | 13.660 | 14.430 | 25.338 | 34.181 | 54.115 | 47.604 | 189.460 |

La produzione rilevata dal 2010 è riportata in Tabella 7.1. La produzione iniziata con 132 Kg nel 2010 ha raggiunto le 54 tonnellate nel 2015. In totale si sono prodotte circa 189 tonnellate di prodotti riconducibili al C6O4 o cC6O4.

In entrambi i casi si tratta di composti che fanno parte delle produzioni sostitutive delle molecole a maggior numero di atomi di carbonio.

Nell'azienda MITENI la lavorazione di C6O4 ha coinvolto pesantemente l'impianto pilota, in cui una sezione del reparto è stata direttamente dedicata alla sua produzione.

A partire dal 2013 annualmente l'azienda MITENI ha determinato negli addetti la sua concentrazione sierica.

Come era avvenuto per la determinazione sierica di PFOA e PFOS, la determinazione di C6O4 è stata effettuata inizialmente su un gruppo di 79 dipendenti, estendendo in seguito l'ampiezza dei soggetti coinvolti, fino ad includere tutti i dipendenti presenti nel sito produttivo (116 al 2017). La Tabella 7.2 riporta il numero delle determinazioni sieriche svolte agli addetti e statistiche di sintesi, suddividendo gli addetti in funzione dell'attività svolta in azienda.

**Tabella 7.1. Numerosità delle determinazioni annue della concentrazione sierica di C6O4.**

| <b>Reparto</b> | <b>2013</b> | <b>2014</b> | <b>2015</b> | <b>2016</b> | <b>2017</b> |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <i>PF</i>      | 24          | 24          | 24          | 22          | 20          |
| <i>BTF</i>     | 11          | 12          | 11          | 21          | 21          |
| <i>FA</i>      | 16          | 16          | 15          | 17          | 14          |
| <i>LAB</i>     | 11          | 11          | 11          | 15          | 13          |
| <i>MAG</i>     | 10          | 14          | 15          | 14          | 13          |
| <i>MAN</i>     | -           | -           | -           | 5           | 5           |
| <i>UFF</i>     | 2           | 1           | 2           | 19          | 19          |
| <i>PIL</i>     | 4           | 6           | 6           | 4           | 5           |
| <i>Altro</i>   | 1           | 3           | 3           | 6           | 6           |
| <i>Totale</i>  | 79          | 87          | 87          | 123         | 116         |

In Tabella 7.3 si riporta un aumento dei valori di media e mediana per gli anni 2013-2015, seguito da un decremento che fa convergere i valori sierici verso i valori registrati nel primo anno.

**Tabella 7.3. Valori di C6O4 rilevati nelle determinazioni sieriche nel periodo 2013-2017**

|                    | <b>2013</b> | <b>2014</b> | <b>2015</b> | <b>2016</b> | <b>2017</b> |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>N° campioni</b> | 79          | 87          | 87          | 123         | 116         |
| <b>Media</b>       | 16,67       | 30,83       | 39,01       | 20,60       | 15,19       |
| <b>Mediana</b>     | 0,5         | 2,7         | 6,7         | 2,4         | 1,2         |
| <b>Range</b>       | 0,5 - 864,9 | 0,5 - 850,8 | 0,5 - 932,1 | 0,5 - 354,3 | 0,5 - 244,4 |

Il range della concentrazione tra valori minimi e massimi è ampio, con valori massimi che appaiono in aumento fino al 2015, per poi decrescere. Risultano, come già emerso per altri PFAS, *range* di concentrazioni marcatamente differenti, con valori differenziati per i dipendenti occupati in prevalenza nelle diverse attività. Gli addetti ai PF, FA e PIL sono quelli in cui si registrano i valori di media e mediana più elevati, con i valori maggiori registrati tra gli addetti all'impianto pilota.

Lo spostamento ad altre attività di alcuni addetti nei quali erano registrati i valori più elevati di concentrazione sierica (come avvenuto ad esempio per allontanamento dall'impianto pilota al reparto FA) ha comportato di elevare i valori degli addetti ai reparti in cui sono confluiti e di ridurre, per converso, i valori di concentrazione degli addetti ai reparti a cui erano in precedenza assegnati. Tuttavia, i valori mediani, meno sensibili a valori estremi positivi o negativi, evidenziano che i dipendenti all'impianto pilota evidenziano le concentrazioni nel sangue più alte di queste sostanze (60,77 ng/mL, Tabella 7.4).

In Tabella 7.5 sono state calcolate le statistiche di sintesi di C6O4 sia per anno di campionamento che per reparto prevalente. Questo dettaglio offre la possibilità di valutare gli aspetti temporali, che indicano come le concentrazioni ematiche di C6O4 siano aumentate in tutti i reparti fino al 2015-2016 a cui è seguito un calo nel 2017. La presenza nel sangue di questo diverso composto si somma alla contemporanea presenza di altri PFAS.

**Tabella 7.4. Concentrazione sierica di C6O4 nei dipendenti MITENI suddivisi per attività lavorativa prevalente.**

|                    | <b>PF</b> | <b>BTF</b> | <b>FA</b> | <b>LAB</b> | <b>MAN</b> | <b>MAG</b> | <b>UFF*</b> | <b>PIL</b> | <b>Altro</b> |
|--------------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|------------|-------------|------------|--------------|
| <b>N° campioni</b> | 24        | 21         | 20        | 17         | 15         | 5          | 20          | 6          | 6            |
| <b>Media</b>       | 39,08     | 6,12       | 40,36     | 7,72       | 5,53       | 2,62       | 2,05        | 56,8       | 1,22         |
| <b>Mediana</b>     | 23,87     | 0,85       | 3,09      | 1,6        | 2,6        | 2,2        | 0,5         | 60,77      | 1,15         |
| <b>Range</b>       | 0,5-133,3 | 0,5-68,6   | 0,5-548,7 | 0,5-31,9   | 0,92-4,6   | 0,8-5,3    | 0,5-26,8    | 3,4-95,6   | 0,5-2,3      |

*\*tra gli addetti agli "Uffici" alcuni avevano svolto una precedente attività: 1 ai PF, 1 al PIL, 1 al LAB.*

**Tabella 7.5. Media, mediana e range dei valori medi di C6O4 rilevati dal 2013 al 2017 nei dipendenti MITENI suddivisi per attività.**

|             |                | <i>PF</i>   | <i>BTF</i>  | <i>FA</i>   | <i>LAB</i>  | <i>PIL</i>  | <i>MAG</i> | <i>MAN</i> | <i>UFF</i> | <i>Altro</i> | <i>Totale</i> |
|-------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|--------------|---------------|
| <b>2013</b> | <b>Media</b>   | 9,25        | 0,65        | 59,82       | 5,57        | 14,22       | 1,02       | --         | 1,05       | 0,5          | 16,67         |
|             | <b>Mediana</b> | 1,95        | 0,5         | 1,15        | 0,5         | 0,8         | 0,5        | --         | 1,05       | 0,5          | 0,5           |
|             | <b>range</b>   | 0,5 - 99,6  | 0,5 - 2,2   | 0,5 - 864,9 | 0,5 - 51,4  | 0,5 - 54,8  | 0,5 - 4,9  | --         | 0,5 - 1,6  |              | 0,5 - 864,9   |
| <b>2014</b> | <b>Media</b>   | 50,43       | 0,98        | 66,72       | 18,32       | 24,67       | 2,62       | --         | 2          | 1,43         | 30,83         |
|             | <b>Mediana</b> | 14,1        | 0,5         | 3,6         | 3,5         | 23,3        | 2,05       | --         | 2          | 1,4          | 2,7           |
|             | <b>range</b>   | 0,5 - 178,6 | 0,5 - 3,3   | 0,5 - 850,8 | 0,5 - 102,6 | 1,6 - 52,3  | 0,5 - 6,7  | --         |            | 0,5 - 2,4    | 0,5 - 850,8   |
| <b>2015</b> | <b>Media</b>   | 48,41       | 16,76       | 100,95      | 10,42       | 51,15       | 6,95       | --         | 1,7        | 1,33         | 39,01         |
|             | <b>Mediana</b> | 13,35       | 1,8         | 6           | 2,9         | 47,85       | 3,7        | --         | 1,7        | 0,5          | 6,7           |
|             | <b>range</b>   | 0,5 - 353,5 | 0,5 - 122   | 0,5 - 932,1 | 0,5 - 46    | 8,7 - 99,4  | 0,5 - 21,3 | --         | 0,5 - 2,9  | 0,5 - 3      | 0,5 - 932,1   |
| <b>2016</b> | <b>Media</b>   | 59,46       | 14,08       | 14,71       | 6,89        | 98,15       | 7,01       | 3,62       | 3,11       | 1,5          | 20,6          |
|             | <b>Mediana</b> | 19,4        | 1,2         | 3,8         | 1,3         | 67,75       | 2,8        | 3,7        | 0,5        | 1,8          | 2,4           |
|             | <b>range</b>   | 1,6 - 354,3 | 0,5 - 179,1 | 0,5 - 77,1  | 0,5 - 37,1  | 2 - 255,1   | 0,5 - 46,1 | 1 - 7,7    | 0,5 - 42,4 | 0,5 - 2,4    | 0,5 - 354,3   |
| <b>2017</b> | <b>Media</b>   | 35,65       | 5,43        | 14,58       | 6,18        | 94,94       | 10,81      | 1,62       | 1,21       | 0,75         | 15,19         |
|             | <b>Mediana</b> | 14,4        | 0,5         | 4,65        | 0,5         | 46,8        | 1,5        | 0,5        | 0,5        | 0,5          | 1,2           |
|             | <b>range</b>   | 0,5 - 244,4 | 0,5 - 58,4  | 0,5 - 71,6  | 0,5 - 62,3  | 1,4 - 211,3 | 0,5 - 104  | 0,5 - 3,8  | 0,5 - 11,2 | 0,5 - 1,5    | 0,5 - 244,4   |

## Capitolo 8.

### La stima dell'emivita nell'organismo umano per PFOA e PFOS

Si intende per emivita il tempo richiesto perché si riduca del 50% la concentrazione nel plasma o nel siero di una sostanza, e quindi la biodisponibilità. L'interesse a stimare l'emivita deriva dalle seguenti ragioni. E' ben noto che nell'uomo le sostanze perfluorurate si accumulano nel sangue, non vengono trasformate o eliminate dall'organismo, con la conseguenza di un continuo potenziale effetto tossico di lungo termine, e il possibile accumulo in organi e apparati. Valutare l'emivita può consentire di stimare il tempo necessario perché, in assenza di ulteriori esposizioni e accumuli, una concentrazione iniziale tale da causare effetti tossici si riduca nel tempo, fino alla completa eliminazione, o si riduca entro livelli ritenuti privi di rischi.

Poiché nei dipendenti RIMAR/MITENI le concentrazioni rilevate nel siero sono risultate tra le più elevate finora documentate in popolazioni umane, è opportuno che la valutazione sull'emivita riguardi questi livelli di concentrazione e venga verificato se l'emivita calcolata in soggetti così fortemente esposti sia comparabile a quella calcolata in soggetti in cui sono state rilevate concentrazioni inferiori, come sono quelle calcolate per assorbimento attraverso acqua e cibi.

Per altro, l'emivita calcolata nei lavoratori RIMAR/MITENI può essere utile da conoscere per ricavare informazioni sull'emivita nei soggetti che vivono nell'area con acque inquinate da PFAS, per i quali non è ancora possibile effettuare una stima, dato che per loro mancano misure ripetute nel tempo.

La lunga emivita (mesi o anni) della maggioranza delle sostanze perfluorurate è caratteristica della specie umana: negli animali infatti varia marcatamente da specie a specie, ma sempre nel limite dei giorni o addirittura delle ore.

La maggiore emivita nell'uomo è determinata dalla più elevata percentuale di riassorbimento tubulare renale, attuata dai trasportatori di anioni organici (*OATs*, *Lau et al 2007*), che nell'uomo, è prossima al 99%. La differente emivita nell'uomo rispetto ad altre specie è confermata dalle più recenti rassegne (*Zhang 2013*).

In premessa va indicato che è stato possibile da parte nostra stimare l'emivita solamente per PFOA e PFOS, i due soli composti che sono stati analizzati nel siero dei dipendenti.

Viene di seguito calcolata l'emivita per PFOA e PFOS utilizzando le concentrazioni sieriche ed il risultato è confrontato con quanto osservato in studi precedenti.

## 8.1 I dati disponibili

L'analisi del tempo di emivita riguarda i soggetti di genere maschile che sono stati al lavoro presso l'azienda MITENI e hanno almeno due misurazioni sieriche di PFOA o di PFOS, per le quali fosse nota la data di effettuazione del prelievo, e una almeno fosse stata effettuata successivamente al termine del lavoro in azienda, essendo quindi cessata l'esposizione.

L'analisi è stata ristretta agli uomini, escludendo i valori analizzabili per una singola lavoratrice, essendo stato osservato che i due generi differiscono tra loro quanto a emivita (*Li et al. 2017*).

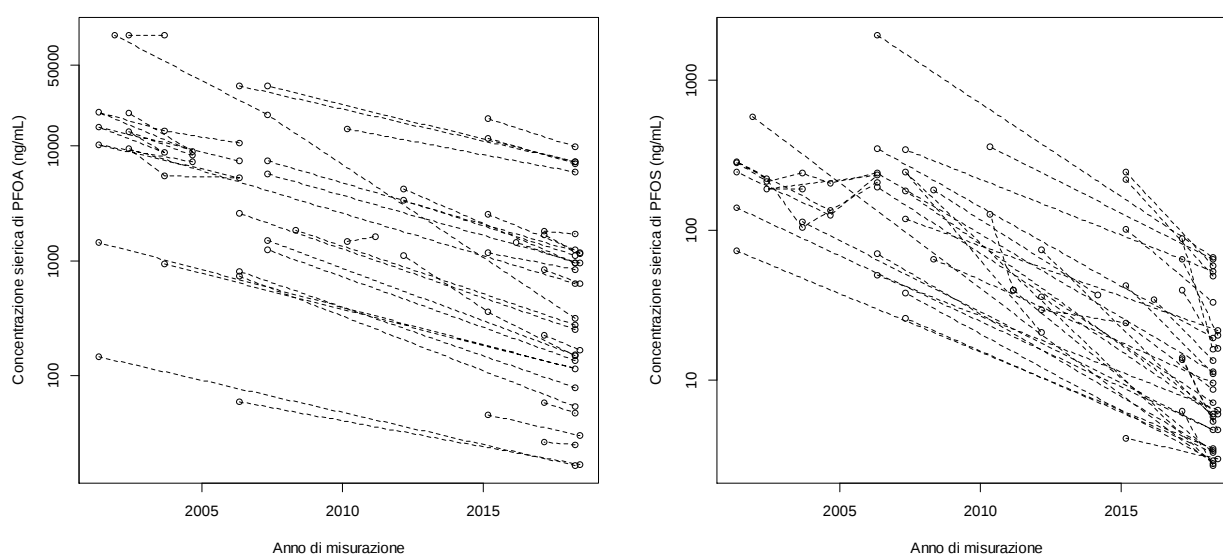
L'analisi è relativa alle concentrazioni sieriche rilevate in 35 soggetti e riguardano 81 misurazioni di PFOA e 85 misurazioni di PFOS.

Alla prima misurazione valida per il calcolo dell'emivita i soggetti avevano età compresa tra i 21,9 e 62,5 anni. I lavoratori sono stati assunti tra il 1968 e il 2002, mentre sono usciti dal lavoro tra il 1996 ed il 2017.

L'ultima misurazione utile per il calcolo dell'emivita è stata determinata a distanza di un periodo variabile tra 3 mesi e 20 anni dalla fine del lavoro (media 3,35 anni).

La maggior parte dei soggetti (20; 57,1%) avevano lavorato per almeno 6 mesi al reparto di produzione di perfluorurati.

**Figura 8.1** Concentrazioni sierica di PFOA e PFOS per anno di misurazione in ng/mL (scala logaritmica)



Come si evidenzia dal grafico in Figura 8.1, la prima determinazione utilizzabile per il calcolo dell'emivita è relativa a concentrazioni sieriche rilevate tra il 2000 e il 2017; la maggior parte delle

determinazioni dopo la fine del lavoro in azienda sono relative al 2018, svolte grazie al progetto BIO-PFAS. Le spezzate si riferiscono alle concentrazioni rilevate nei singoli soggetti. La maggior parte dei soggetti presenta una spezzata con inclinazione negativa, e fa rilevare quindi la presenza di un decremento dei valori sierici di PFOA e PFOS in chi ha lasciato l'azienda. I valori di PFOS risultano di almeno un ordine di grandezza inferiori rispetto ai valori di PFOA.

## 8.2 Metodi statistici

Per stimare l'emivita sia di PFOA che di PFOS si è utilizzato un modello lineare ad effetti misti, come già proposto da altri autori (*Olsen et al, 2007*). Il modello assume che vi sia linearità tra le concentrazioni ematiche e il tempo e una normalità distributiva della variabile risposta; per questo motivo è stata utilizzata la trasformata logaritmica dei valori PFOA/PFOS che mostra un buon adattamento alla distribuzione normale.

Il modello a effetti misti è stato stimato su programma statistico R utilizzando la libreria lme4 (*Bates e Maechler, 2014*). Per ogni unità lavoratore si è fissato al valore zero la data di uscita dal lavoro dalla ditta e calcolato il tempo trascorso in anni fino ad una nuova misurazione.

Definita  $Y_{ij}$  la concentrazione sierica di PFOA/PFOS per l' $i$ -esimo lavoratore,  $i=1,...,34$ , misurata al tempo  $t_j$ , il modello presenta la seguente struttura:

$$\log Y_{ij} = \beta_0 + \alpha_i + \beta_1 t_j + \varepsilon_{ij},$$

dove  $\beta_0$ , è il *baseline*, ossia il livello medio del logaritmo della concentrazione da stimare,  $\beta_1$  è il parametro associato al tempo  $t_j$ , ovvero il tempo trascorso dall'ultima esposizione;  $\beta_1$  è fisso per ogni soggetto, quindi  $\beta_0$  e  $\beta_1$  sono effetti fissi, intercetta e coefficiente angolare rispettivamente a livello di popolazione. Il parametro  $\alpha_i$  è l'effetto individuale casuale del soggetto  $i$ -esimo che si assume segua una distribuzione normale  $\alpha_i \sim N(0, \sigma_\alpha^2)$ ;  $\varepsilon_{ij}$  sono gli errori casuali legati a ogni misurazione, per i quali si assume una distribuzione normale ( $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$ ).

L'emivita presenta una variabilità individuale.

Per tenerne conto, si è stimata l'emivita con un modello più flessibile, considerando un modello a effetti misti con intercetta e coefficiente angolare casuale, che consente di stimare l'andamento medio dello smaltimento del PFOA e PFOS nel sangue tenendo conto della diversità della concentrazione di partenza, ma anche della pendenza della retta che interpola le misurazioni del singolo soggetto.

Il modello con l'aggiunta del coefficiente angolare ha la seguente struttura, già presentata nel modello per la stima dell'andamento della concentrazione nel tempo:

$$\log Y_{ij} = \beta_0 + a_i + (\beta_1 + b_i)t_j + \varepsilon_{ij},$$

dove ora il parametro  $b_i \sim N_d(0, \sigma_b^2)$  a media zero tiene conto delle possibili diverse emivita tra soggetti. E' possibile stimare l'emivita grazie alle stime del parametro  $\beta_1$  e ai valori della deviazione standard associati alla stima.

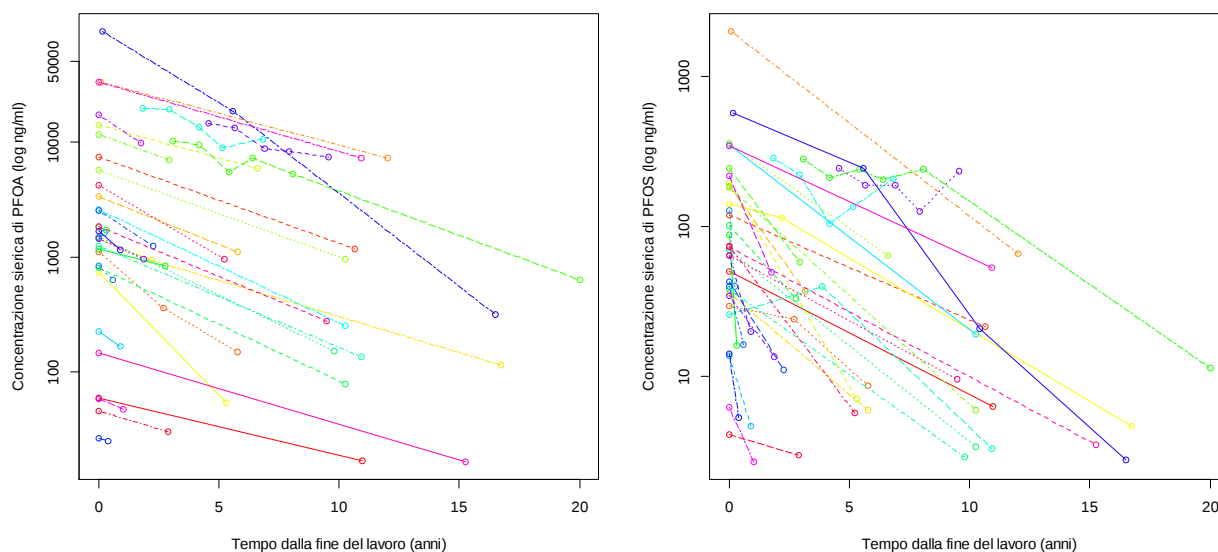
### 8.3 Risultati

I valori della concentrazione di PFOA al variare del tempo dalla fine dell'esposizione sono riportati in Figura 6.1. Le concentrazioni sieriche calano in tutti i soggetti.

La presenza di linee che si intersecano denota tra i soggetti tassi differenziati di riduzione nel tempo, giustificando la scelta di utilizzare un modello ad effetti misti con coefficiente angolare casuale.

I valori iniziali di PFOA al tempo zero (uscita dal lavoro) risultavano compresi tra 26,8 e 91.900 ng/mL (media aritmetica 8.324 ng/mL; media geometrica 1.489 ng/mL). I valori finali sono compresi tra 16,6 e 91.900 ng/mL (media aritmetica 4.626 ng/mL, media geometrica 597 ng/mL).

**Figura 8.2 Concentrazioni di PFOA e PFOS e tempo dalla fine del lavoro (scala logaritmica)**



Come è possibile notare, tra i soggetti inclusi nella valutazione ne è presente uno in cui è stato rilevata una concentrazione di 91.900 ng/mL di PFOA, che, non modificandosi a distanza di un anno, fa ritenere che questo valore rappresenti la soglia massima di misura della strumentazione.

Non disponendo per questo soggetto di ulteriori successive valutazioni delle concentrazioni ematiche e non potendo misurare il calo di concentrazione, questo soggetto è stato escluso dalle analisi dell'emivita, che si basa in conclusione sui valori determinati in 34 soggetti e su 81 misurazioni.

I valori iniziali di PFOS sono compresi tra 4,1 e 2.000 ng/mL, scendendo a 2,7 e 233 ng/mL nei valori finali (media 30,1 ng/mL; media geometrica 13,1 ng/mL). Non sono stati esclusi soggetti dall'analisi e pertanto la stima dell'emivita per il PFOS include 35 soggetti e 83 misurazioni.

**Tabella 8.1. Stime del modello ad effetti misti per il calcolo dell'emivita per PFOA e PFOS**

| log(PFOA)                                    |               |             |          | log(PFOS)                                    |               |             |          |
|----------------------------------------------|---------------|-------------|----------|----------------------------------------------|---------------|-------------|----------|
|                                              | <i>B</i>      | <i>s.e.</i> | <i>P</i> |                                              | <i>B</i>      | <i>s.e.</i> | <i>p</i> |
| <b>Effetti fissi</b>                         |               |             |          | <b>Effetti fissi</b>                         |               |             |          |
| (Intercetta)                                 | 7,625         | 0,352       | <.001    | (Intercetta)                                 | 4,399         | 0,243       | <.001    |
| Tempo                                        | -0,207        | 0,017       | <.001    | Tempo                                        | -0,245        | 0,018       | <.001    |
| <b>Effetti casuali</b>                       |               |             |          | <b>Effetti casuali</b>                       |               |             |          |
| N <sub>id</sub>                              | 34            |             |          | N <sub>id</sub>                              | 35            |             |          |
| Osservazioni                                 | 81            |             |          | Osservazioni                                 | 83            |             |          |
| R <sup>2</sup> / Ω <sub>0</sub> <sup>2</sup> | 0,999 / 0,999 |             |          | R <sup>2</sup> / Ω <sub>0</sub> <sup>2</sup> | 0,930 / 0,926 |             |          |

Nel modello che calcola l'emivita per il PFOA mostrano elevata significatività statistica sia il valore stimato dell'intercetta che quello del coefficiente legato al tempo all'uscita del lavoro. Il valore stimato per l'intercetta rappresenta la concentrazione iniziale media all'uscita dal lavoro, pesato per i contributi di ogni soggetto, e risulta pari a  $e^{7,625} = 2.049$  ng/mL.

Il coefficiente angolare rappresenta il decremento annuale medio del logaritmo del PFOA sierico: risulta che per ogni singolo anno il logaritmo delle concentrazioni di PFOA cala mediamente di 0,207. Con un procedimento inverso ( $\log(0.5) / \beta_1$ ), può essere calcolato il valore dell'emivita che risulta essere quindi di 3,35 anni, con Intervallo di Confidenza al 95% di 2,89-3,99 anni.

Per i PFOS il modello mostra un'elevata significatività statistica, pur se il valore di  $R^2$  risulta leggermente inferiore a quello del modello per il PFOA, mostrando comunque un soddisfacente, adattamento ai dati.

Il valore medio iniziale della concentrazione sierica è pari a  $e^{4,399} = 84$  ng/mL. L'emivita di PFOS risulta quindi pari 2,82 anni, con Intervallo di Confidenza al 95% di 2,48-3,28 anni.

#### 8.4 Conclusioni

Le valutazioni sull'emivita di PFOA e PFOS e di alcuni altri PF nell'uomo hanno potuto essere svolte in prevalenza su piccole numerosità di soggetti. Hanno potuto essere espresse analizzando soggetti della popolazione generale che facevano parte di aree inquinate, in questo caso con valutazioni sull'emivita di diversi PF, e su soggetti esposti a causa del lavoro, con valutazioni ristrette quasi sempre solamente a PFOA e PFOS.

Nel nostro studio la concentrazione sierica di PFOA ha un'emivita media è pari a 3.35 anni (IC 95%: 2,89-3,99). Valori simili sono stati rilevati in letteratura: 2,3 anni (IC 95% 2,1-2,4) (*Bartell et al. 2010*); 2,4 anni (*Gomis et al. 2016*), 2,7 anni (*Li et al. 2017*); 3,26 anni (*Brede et al. 2010*), 3,4 anni (*Olsen et al. 2007*), quest'ultimo unico studio che valuta l'emivita ematica dei PFAS per esposti sul lavoro, con valori di alcuni ordini di grandezza rispetto a quelli rilevati nella popolazione generale colpita.

Per quanto riguarda il PFOS, l'emivita media stimata dallo studio è pari a 2,82 anni (IC 95%: 2,48-3,28), un valore più basso rispetto a quello calcolato negli esposti professionali (5,4 anni; IC 95%: 3,9-6,9) (*Olsen et al. 2007*) e negli studi che hanno riguardato la popolazione generale (3,4 anni; *Li et al. 2017*), 3,3 anni (*Worley et al. 2017*), ma in linea con le recenti pubblicazioni (2,67; *Li et al., 2018*).

Un unico studio ha calcolato l'emivita in soggetti esposti a causa del lavoro, per i quali i valori di concentrazione ematica erano marcatamente più elevati di quelli di popolazioni generali inquinate. Si tratta dello studio su 24 ex dipendenti dell'azienda 3M, con sede in Alabama, USA, produttrice di PF, per la quale è stata stimata un'emivita media pari a 5,4 anni per i PFOS, 3,8 anni per i PFOA, 8,5 anni per i PFHS, PFAS a catena corta con 6 atomi di carbonio (*Olsen 2007*).

**Tabella 8.2. Risultati dell'emivita media stimata per PFOA e PFOS in altri studi pubblicati.**

| <b>Autore</b>    | <b>Soggetti<br/>in studio</b>           | <b>Popolazione<br/>esposta</b> | <b>Emivita PFOA<br/>anni (IC 95%)</b> | <b>Emivita PFOS<br/>anni (IC 95%)</b> | <b>Emivita PFHS<br/>anni (IC 95%)</b> |
|------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Bartell,<br>2010 | 200<br>(50% maschi)                     | Ohio,<br>USA, (C8 Panel)       | 2,3 (2,1-2,4)                         | --                                    | 5,3 (4,6-6,0)                         |
| Brede,<br>2010   | 138 (45 bambini,<br>46 madri,47 uomini) | Arnsberg,<br>Germania          | 3,26<br>(range 1,03-14,67)            | --                                    | --                                    |
| Li,<br>2018      | 106<br>(47% maschi)                     | Ronneby,<br>Svezia             | 2,67 (2,5-2,9)                        | 2,7 (2,5- 2,9)                        | 5,3 (4,6-6,0)                         |
| Olsen,<br>2007   | 24 lavoratori<br>(22 maschi)            | Minnesota, USA<br>(Azienda 3M) | 3,8 (3,1-4,4)                         | 5,4 (3,9-6,9)                         | 8,5 (6,4-10,6)                        |

Per tradurre in un esempio concreto quanto deriva dalle stime sull'emivita ora presentate, è indicata (Tabella 8.3) la diminuzione attesa nel tempo rispetto al valore di PFOA registrato a Gennaio 2018 nel siero dei dipendenti MITENI che lavoravano al reparto PF se fossero usciti dal lavoro in quel momento. Il calcolo è una previsione sul valore medio e non tiene conto dei livelli di incertezza della stima individuale.

**Tabella 8.3. Decremento dei valori sierico medio di PFOA in ng/mL atteso negli anni in relazione ai valori rilevati a gennaio 2018 nei dipendenti MITENI al lavoro nel reparto di produzione dei PF nel 2018.**

|                       | <b>Valore</b>       |                                       |                                       |                                       |                                        |
|-----------------------|---------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
|                       | <b>Rilevato</b>     | <b>Stimato</b>                        | <b>Stimato</b>                        | <b>Stimato</b>                        | <b>Stimato</b>                         |
|                       | <b>Gennaio 2018</b> | <b>Gennaio 2021<br/>(dopo 3 anni)</b> | <b>Gennaio 2024<br/>(dopo 6 anni)</b> | <b>Gennaio 2027<br/>(dopo 9 anni)</b> | <b>Gennaio 2030<br/>(dopo 12 anni)</b> |
| <b>Media (IC 95%)</b> | 3321                | 1785 (1617-1971)                      | 959 (787-1169)                        | 516 (383-694)                         | 277 (187-412)                          |

L'esemplificazione riguarda appositamente il gruppo di lavoratori con le misure più alte di PFOA al 2018. Se si considera la media del valore nel siero rilevato a gennaio 2018 in questi dipendenti ci si deve attendere che solamente a gennaio 2030 la concentrazione sierica raggiungerà per loro un valore medio inferiore ai 300 ng/mL. La concentrazione sierica di PFOS è più bassa di quella di PFOA, ma presenta un'emivita analoga. Per alcuni soggetti con valori molto elevati, i livelli di concentrazione ematica nel siero di PFOS scenderanno a valori di "popolazione" solo dopo alcuni decenni.

## Capitolo 9

### Gli ex-dipendenti Rimar/Miteni al 2018

Nell'ambito del progetto BIO-PFAS, l'Azienda Sanitaria AULSS 8 ha contattato gli ex-lavoratori in vita per poter somministrare loro un questionario e avere informazioni sul loro stato di salute.

**Tabella 9.1. Caratteristiche del campione degli ex-lavoratori RIMAR/MITENI al 2018**

|                                             | <b>Totale (n = 149)</b> | <b>Donne (n = 29)</b> | <b>Uomini (n = 120)</b> |
|---------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| <b>Età al prelievo</b> (anni), Media (DS)   | 59,7 (11,1)             | 55,4 (11,8)           | 60,7 (10,8)             |
| Mediana (Min-Max)                           | 62,1 (24,9-84,7)        | 58,9 (34,1-70,3)      | 62,7 (24,9-84,7)        |
| <b>TDFL*</b> (anni), Media (DS)             | 23,6 (15,3)             | 26,0 (16,4)           | 23,1 (15,1)             |
| Mediana (Min-Max)                           | 20,7 (0,3-47,9)         | 24,2 (1,8-47,9)       | 19,9 (0,3-47,7)         |
| <b>Assunzione</b> (anno), Media (SD)        | 1984 (12)               | 1986 (15)             | 1983 (11)               |
| Mediana (Min-Max)                           | 1979 (1965-2014)        | 1981 (1967-2013)      | 1979 (1965-2014)        |
| <b>Dimissione</b> (anno), Media (SD)        | 1995 (15)               | 1992 (16)             | 1995 (15)               |
| Mediana (Min-Max)                           | 1997 (1970-2018)        | 1994 (1970-2016)      | 1998 (1970-2018)        |
| <b>Durata lavorativa</b> (anni), Media (SD) | 10,7 (12,1)             | 6,5 (8,7)             | 11,8 (12,5)             |
| Mediana (Min-Max)                           | 5,38 (0,08-43,49)       | 3,58 (0,16-42,33)     | 5,82 (0,08-43,49)       |
| <b>Misure PFAS precedenti</b> , SI n (%)    | 32 (21,5)               | 1 (3,4)               | 31 (25,8)               |
| <b>STL*</b> , n (%)                         |                         |                       |                         |
| PF                                          | 23 (15,4)               | -                     | 23 (19,2)               |
| BTF                                         | 31 (20,8)               | -                     | 31 (25,8)               |
| FA                                          | 14 (9,4)                | 1 (3,4)               | 13 (10,8)               |
| LAB                                         | 18 (12,1)               | 5 (17,2)              | 13 (10,8)               |
| MAN                                         | 15 (10,1)               | 1 (3,4)               | 14 (11,7)               |
| MAG                                         | 4 (2,7)                 | -                     | 4 (3,3)                 |
| UFF                                         | 34 (22,8)               | 22 (75,9)             | 12 (10,0)               |
| PIL                                         | 6 (4,0)                 | -                     | 6 (5,0)                 |
| ALTRO                                       | 4 (2,7)                 | -                     | 4 (3,3)                 |

\*TDFL=Tempo Da Fine Lavoro, SLP: Settore Lavorativo Prevalente (PF: Perfluorurati; BTF: Benzotrifluoruri; FA: Fluoroaromatici; Lab: Laboratorio; Man: Manutenzione; Mag: Magazzino; PIL: Impianto Pilota; UFF: Uffici).

Il progetto ha permesso di rilevare all'anno 2018 la concentrazione ematica di 12 PFAS e di altre sostanze legate allo stato di salute con una procedura di analisi e somministrazione similare allo studio di popolazione esposta a PFAS. Il campione a disposizione è solo una parte del totale degli ex-lavoratori segnalati (403 contattati, circa il 37%). Come visto in precedenza, si dispone delle misurazioni di PFOA e PFOS in 149 ex dipendenti della ditta RIMAR/MITENI. Le caratteristiche principali sono riportate in Tabella 9.1.

I lavoratori maschi sono maggiormente rappresentati (120, 80.3%) rispetto le donne (29) che tuttavia, in questo campione hanno una numerosità discreta, rispetto alle precedenti analisi, ristrette soprattutto agli uomini. L'età media al prelievo è di 59,7 anni; gli uomini presentano un'età leggermente superiore alle donne. Dal punto di vista lavorativo risultano trascorsi in media 23.6 anni dalla fine dell'attività lavorativa alle dipendenze della ditta RIMAR/MITENI con un range che varia però da 47.9 anni a 0.3 anni, indicando che nel campione vi è la presenza di persone che hanno smesso da decenni le loro attività in ditta come pure di assunti fino in epoca recente. L'anno di assunzione medio (1984) e mediano (1979) e l'anno di dimissione medio (1995) e mediano (1997) indicano che si tratta di un campione formato da ex-lavoratori che hanno lavorato per una discreta durata in azienda (10.7 anni in media) e da lungo tempo hanno smesso l'attività lavorativa in questa ditta, terminando l'esposizione occupazionale a queste sostanze. Gli uomini presentano una durata lavorativa quasi doppia rispetto alle donne. Non vi è differenza sostanziale tra uomini e donne analizzando le date di assunzioni e dimissione. La sorveglianza sanitaria in azienda ha cominciato a misurare PFOA/PFOS a partire dall'anno 2001 e per questo motivo solo una quota minoritaria degli ex-lavoratori esaminati al 2018 (32 in totale; 21,5%) risulta avere una precedente misura dei livelli di PFOA e PFOS; solamente una delle 29 donne del campione (3,4%) aveva avuto una determinazione sierica mentre era al lavoro. Il settore lavorativo prevalente è quello agli impianti chimici (45,6%, di cui 20,8% di operatori all'impianto BTF) seguito dagli uffici (22,8%) e laboratorio (12,1%). Vi è una forte differenza nel settore lavorativo prevalente tra uomini e donne: la maggior parte delle lavoratrici sono state occupate come impiegate (75,9%) e addette al laboratorio chimico (17,2%), mentre gli uomini hanno svolto attività nei diversi reparti lavorativi, con prevalenza per gli impianti chimici. Ne consegue che le concentrazioni ematiche di PFOA e PFOS rispecchiano le pregresse caratteristiche lavorative del campione sia considerando la durata lavorativa che la tipologia di impiego all'interno dall'azienda.

Le concentrazioni nel siero di PFOA e PFOS presentano valori inferiori nelle donne (media PFOA: 15,7 ng/mL; media PFOS 4,2 ng/mL), rispetto agli uomini (media PFOA: 513,7 ng/mL; media PFOS 15 ng/mL), differenza che appare più accentuata nei valori massimi presenti tra uomini (PFOA: 9.713,3 ng/mL; PFOS 343 ng/mL) e donne (PFOA: 289,7 ng/mL; PFOS 18 ng/mL).

**Tabella 9.2. Concentrazioni nel siero di PFOA e PFOS degli ex-lavoratori RIMAR/MITENI con una misurazione di PFOA/PFOS al 2018**

|                          | <b>Totale (n = 149)</b> | <b>Donne (n = 29)</b> | <b>Uomini (n = 120)</b> |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| PFOA (ng/mL), Media (SD) | 416,8 (1.387)           | 15,7 (53,1)           | 513,8 (1.530,8)         |
| Mediana (Min-Max)        | 18,1 (0,7-9.713,3)      | 3,3 (0,7-289,7)       | 28,3 (2,5-9.713,3)      |
| PFOS (ng/mL), Media (SD) | 12,9 (30,4)             | 4,2 (3,1)             | 15,0 (33,6)             |
| Mediana (Min-Max)        | 5,90 (1,10-343)         | 4,00 (1,10-18)        | 6,65 (1,80-343)         |

Le caratteristiche lavorative che potrebbero aver maggiormente influito sulle concentrazioni ematiche al 2018 negli ex-lavoratori nel siero di PFOA e PFOS sono:

- reparto lavorativo prevalente;
- durata lavorativa;
- periodo dall'ultima esposizione.

**Tabella 9.3. Concentrazioni nel siero di PFOA e PFOS degli ex-lavoratori RIMAR/MITENI al 2018 per reparto lavorativo prevalente.**

| <b>Reparto lav. prevalente</b> | <b>PFOA</b>       |                          | <b>PFOS</b>       |                          |
|--------------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
|                                | <b>Media (SD)</b> | <b>Mediana (Min-Max)</b> | <b>Media (SD)</b> | <b>Mediana (Min-Max)</b> |
| PF (n = 23)                    | 1876 (3075)       | 318,3 (4,3-9713,3)       | 20,1 (21,3)       | 11,4 (1,9-65,8)          |
| BTF (n = 31)                   | 37 (49)           | 11,5 (2,8-177,3)         | 7,4 (5,3)         | 5,7 (1,8-20,1)           |
| FA (n = 14)                    | 250 (376)         | 40,1 (3,7-964,3)         | 11,4 (11,4)       | 6,0 (2,5-33,3)           |
| LAB (n = 18)                   | 233 (444)         | 28,5 (1,6-1710,0)        | 8,3 (5,9)         | 6,2 (1,9-25,6)           |
| MAN (n = 15)                   | 561 (818)         | 75,9 (5,5-2306,7)        | 17,6 (22,6)       | 11,0 (2,4-88,9)          |
| MAG (n = 4)                    | 58 (76)           | 31,3 (2,7-166,7)         | 8,2 (6,6)         | 5,9 (3,1-17,8)           |
| UFF (n = 34)                   | 34 (88)           | 5,8 (0,7-482,3)          | 15,1 (58,1)       | 4,6 (1,1-343,0)          |
| PIL (n = 6)                    | 40 (54)           | 24,0 (2,6-146,7)         | 6,5 (3,4)         | 5,7 (3,0-10,6)           |
| ALTRO (n = 4)                  | 13 (9)            | 11,1 (4,9-24,6)          | 18,0 (23,6)       | 6,3 (5,9-53,4)           |

Per analizzare questi tre dettagli, in Tabella 9.3 sono riportate le concentrazioni sieriche di PFOA e PFOS per reparto lavorativo prevalente. Sia per PFOA e PFOS le concentrazioni maggiori (per media, mediana e concentrazione massima), sono presenti negli ex lavoratori che erano stati prevalentemente occupati al reparto PF. Il reparto di produzione dei fluoroaromatici, i manutentori, i tecnici di laboratorio presentano valori medi elevati di PFOA (>200 ng/mL), mentre gli ex-addetti ai BTF, pur essendo un reparto di produzione, presentano concentrazioni ematiche tra le più basse. Sorprende invece rilevare concentrazioni elevate di PFOA e PFOS in alcune persone addette in precedenza agli uffici (massimo PFOA: 482,3 ng/mL; massimo PFOS 343 ng/mL), aspetto che suggerisce la presenza di fattori non noti che potrebbero aver avuto influito sulla concentrazione ematica. Andando ad analizzare quindi l'associazione tra valori di PFOA e durata lavorativa (Figura 9.1) risulta che chi ha lavorato in azienda per una durata superiore a 5 anni mostra i valori maggiori, un trend che riguarda persino gli impiegati, nei quali si osservano concentrazioni sieriche di PFOA elevate (>100 ng/mL) come conseguenza di durate lavorative intorno ai 20 anni. Nella consistente percentuale di durate lavorative inferiori ai 5 anni (riguardano 72 lavoratori, il 48,3%) la concentrazione sierica è in prevalenza inferiore ai 50 ng/mL.

Lo stesso trend, anche se più attenuato, è osservabile nella relazione tra le concentrazioni di PFOS e durata lavorativa.

Nel capitolo 9 si è valutato come l'emivita sierica di PFOA e PFOS sia elevata (3,35 e 2,82 anni rispettivamente), si dimezzi quindi ogni 3 anni circa dalla fine dell'esposizione lavorativa.

Il valore della concentrazione di PFOA e PFOS all'aumentare del tempo dalla fine del lavoro è raffigurato in Figura 9.2.

Per i PFOA si evidenzia che i valori più elevati sono riportati in coloro che hanno smesso di lavorare in azienda negli ultimi 10 anni e la tendenza è ad una loro diminuzione man mano che il tempo dalla fine del lavoro aumenta. Alcuni valori elevati di PFOA sono presenti in persone con più di 40 anni dall'ultima esposizione; questa sembra una anomalia che va valutata individualmente. Per i PFOS si osservano due andamenti:

1. il primo è un calo delle concentrazioni nel sangue all'aumentare del tempo dove quest'ultime passano da circa 25 ng/mL a meno di 5 ng/mL per durate di 30 anni dal licenziamento;
2. in un gruppo di lavoratori che hanno lasciato il lavoro da circa 40 anni si evidenziano dei valori relativamente elevati e superiori a 10 ng/mL.

Questo differente andamento (presente parzialmente anche nelle concentrazioni di PFOA) potrebbe riflettere le elevate esposizioni a queste sostanze avvenute 40 anni fa (quindi intorno al 1978) e che hanno lasciato una traccia nelle concentrazioni attualmente rilevate.

Attraverso un'analisi della varianza (ANOVA) si sono ricercate le caratteristiche della vita lavorativa degli ex-lavoratori che potrebbero aver influito sulle concentrazioni ematiche di PFOA e PFOS rilevate al 2018 (Tabella 9.4).

**Tabella 9.4. Risultati dell'Analisi della Varianza (ANOVA) per rilevare i fattori più influenti sulla concentrazione di PFOA e PFOS.**

| Fattori              | PFOA |          |              |                 | PFOS |          |              |                 |
|----------------------|------|----------|--------------|-----------------|------|----------|--------------|-----------------|
|                      | Gdl  | Devianza | Statistica F | p-value         | Gdl  | Devianza | Statistica F | p-value         |
| TDFL*                | 1    | 157,29   | 115,18       | <b>&lt;0,01</b> | 1    | 2,97     | 4,89         | <b>0,03</b>     |
| SLP*                 | 8    | 184,97   | 16,93        | <b>&lt;0,01</b> | 8    | 15,40    | 3,17         | <b>&lt;0,01</b> |
| Durata lavorativa    | 1    | 113,22   | 82,91        | <b>&lt;0,01</b> | 1    | 10,86    | 17,88        | <b>&lt;0,01</b> |
| Assunzione < 1980    | 1    | 0,22     | 0,16         | 0,69            | 1    | 3,99     | 6,57         | <b>0,01</b>     |
| Sesso                | 1    | 34,98    | 25,61        | <b>&lt;0,01</b> | 1    | 9,17     | 15,10        | <b>&lt;0,01</b> |
| Interazione TDFL*SLP | 8    | 33,73    | 3,09         | <b>&lt;0,01</b> | 8    | 6,19     | 1,27         | 0,26            |
| Devianza Residua     | 128  | 174,80   |              |                 | 128  | 77,73    |              |                 |

\*TDFL=Tempo Da Fine Lavoro, SLP: Settore Lavorativo Prevalente.

I fattori statisticamente significativi (p-value <0,05) sono risultati il tempo dalla fine del lavoro, il settore lavorativo prevalente, la durata lavorativa, il genere. Soltanto per i PFOA vi è una interazione tra tempo dalla fine del lavoro e settore lavorativo prevalente che fa supporre che vi sia un diverso calo delle concentrazioni ematiche a seconda al passare del tempo dal lavoro al variare del settore lavorativo; questo risultato può essere visto alla luce delle differenti circostanze di esposizione a PFOA per settore lavorativo che comporta di osservare un maggior calo in termini assoluti nei più esposti (anche recenti, come si è visto). Per i PFOS non è statisticamente significativa quest'ultima interazione, tuttavia come precedentemente riportato, l'essere stati assunti prima del 1980 risulta un fattore statisticamente significativo (p=0.01).

Figura 9.1. Concentrazioni nel siero di PFOA e PFOS (ng/mL) e durata lavorativa (anni). PFOA e PFOS in scala logaritmica.

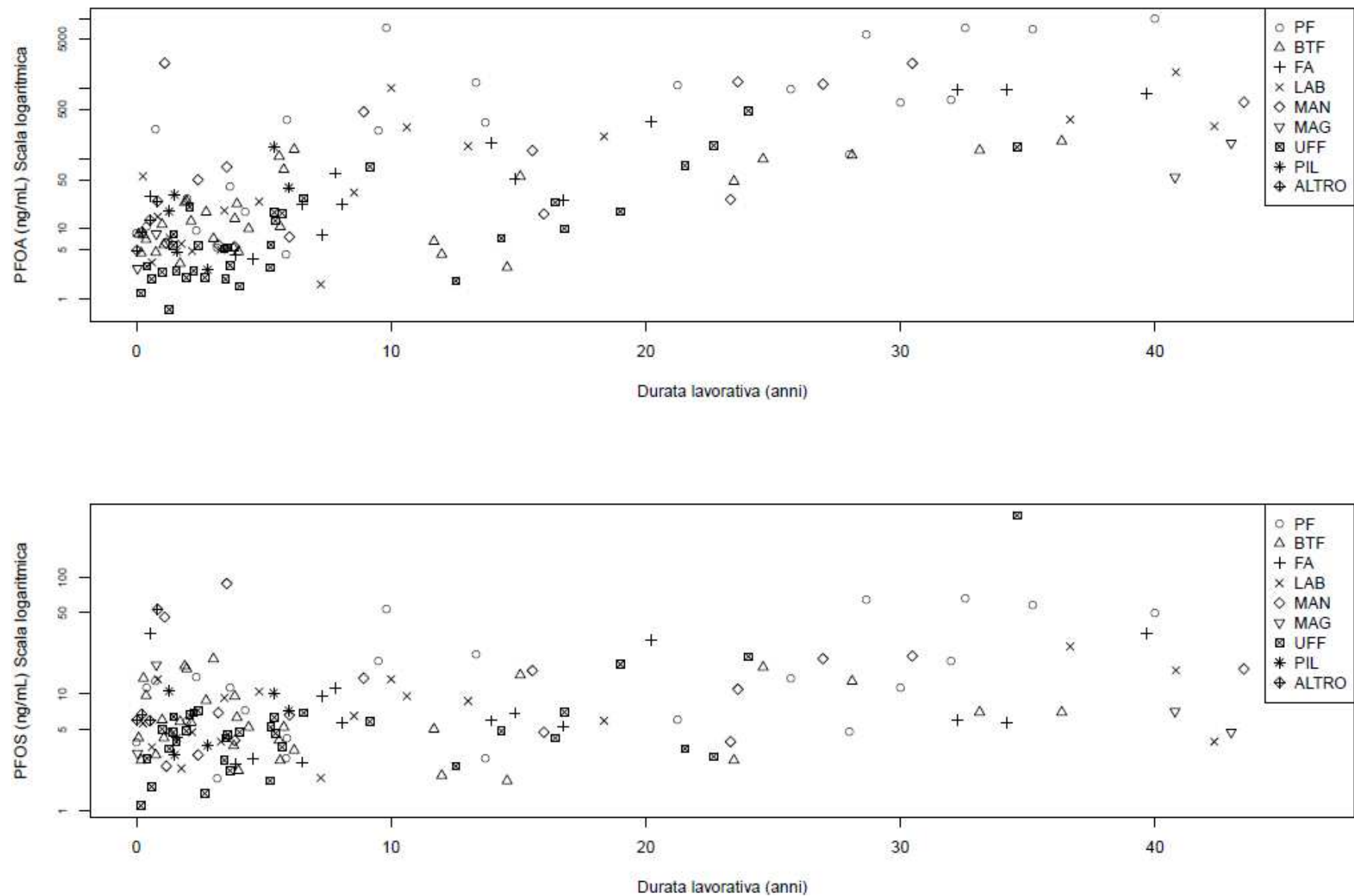
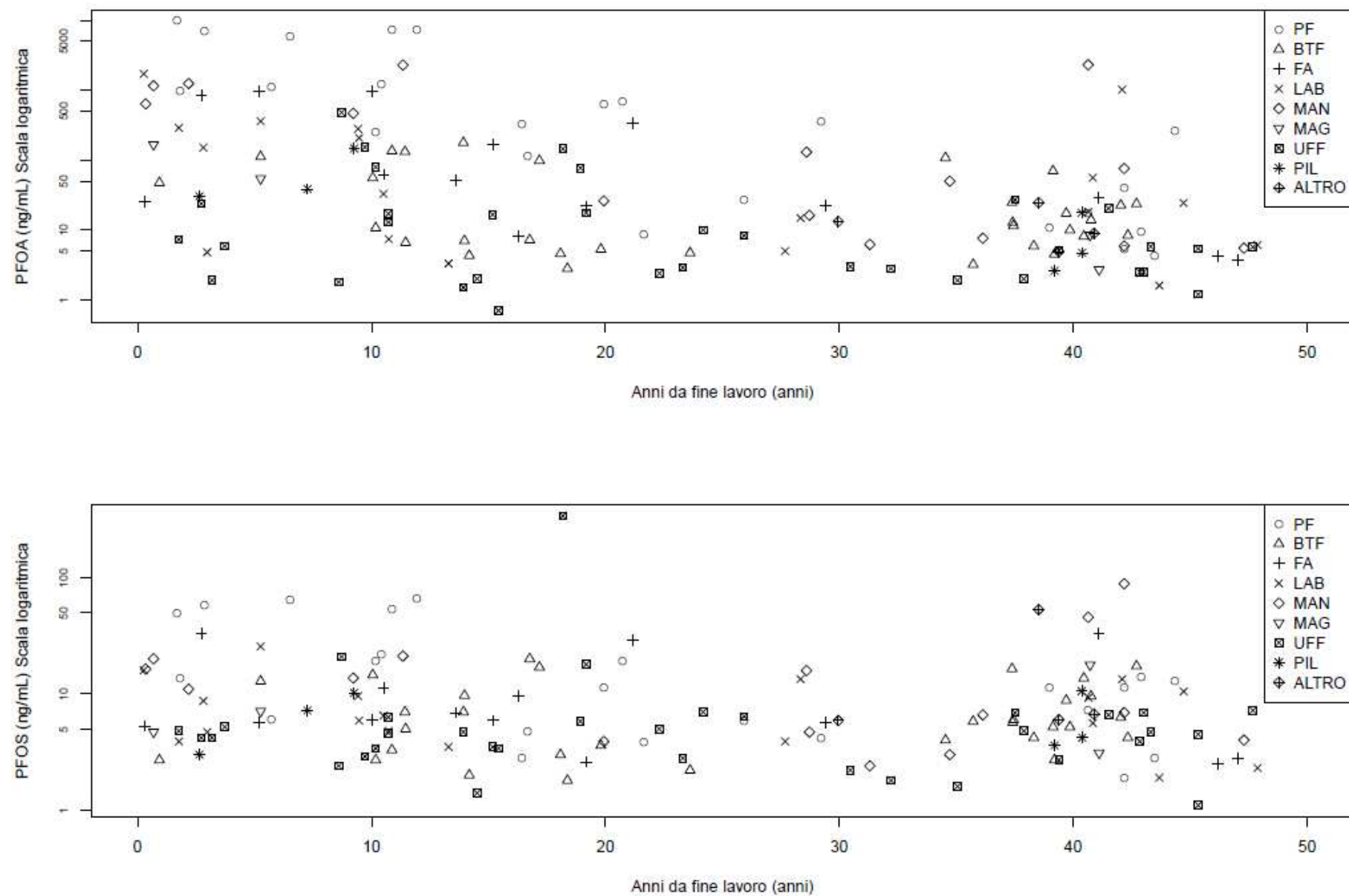


Figura 9.2. Concentrazioni nel siero di PFOA e PFOS (ng/mL) e tempo dalla fine del lavoro in azienda (anni). PFOA e PFOS in scala logaritmica.



Considerando il modello di regressione alla base dell'analisi ANOVA precedente, è possibile effettuare un'analisi dei residui alla fine di evidenziare le osservazioni anomale, ossia i soggetti che hanno concentrazioni di PFOA e PFOS distanti da quelle previste considerando le variabili dell'ANOVA. Si individua la presenza di osservazioni "anomale" (outlier) relative a 4 soggetti, le cui caratteristiche sono riportate in Tabella 9.5.

**Tabella 9.5. Caratteristiche di 4 soggetti che hanno concentrazioni anomale di PFOA e PFOS rispetto ai valori dei fattori analizzati durante l'analisi ANOVA.**

| Soggetto<br>(ID) | PFOA<br>(ng/mL) | PFOS<br>(ng/mL) | TDFL<br>(anni) | SLP<br>(anni) | Durata lavorativa<br>(anni) | Assunzione<br>(anno) | Genere | Eta<br>(anni) |
|------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------|-----------------------------|----------------------|--------|---------------|
| 18               | 145,0           | 343,0           | 18,17          | UFF           | 34,58                       | 1965,4               | M      | 75,0          |
| 567              | 75,9            | 88,9            | 42,17          | MAN           | 3,54                        | 1972,5               | M      | 69,4          |
| 569              | 2.306,7         | 45,8            | 40,64          | MAN           | 1,10                        | 1976,4               | M      | 63,7          |
| 699              | 259,0           | 12,8            | 44,34          | PF            | 0,75                        | 1973,1               | M      | 66,8          |

Il primo soggetto (ID 18) si caratterizza per valori di PFOS e di PFAS superiori a 100 ng/mL nonostante sia terminato da molto tempo il suo impiego in azienda svolto come impiegato, durato 34 anni a partire dal 1965. Il secondo soggetto (ID 567) presenta al 2018 concentrazioni ematiche di PFOA e PFOS di una certa entità nonostante sia stato assunto per un periodo limitato (3,6 anni) e abbia terminato il lavoro da molti anni (42,2 anni). Nel soggetto con ID 569 si registrano valori marcatamente elevati di PFOA (2.306,7 ng/mL) con durata lavorativa di poco più di un anno: un approfondimento diretto è servito a comprendere che, dopo aver svolto attività di manutentore alle dipendenze RIMAR, ha lavorato in una ditta in appalto continuando l'attività di manutenzione degli impianti fino ai primi anni del 2000, esposto quindi fino ad anni più recenti rispetto a quanto noto. Il suo caso interroga sulle esposizioni degli altri lavoratori che hanno svolto lavori di manutenzione per conto di ditte esterne.

L'ultimo lavoratore considerato (ID 699) presenta una concentrazione sierica di PFOA di 259 ng/mL, nonostante abbia terminato l'attività lavorativa in ditta da circa 44 anni.

## Conclusioni generali

Un insieme di circa 700 soggetti, nominativamente identificati, ha lavorato in un'industria chimica vicentina nel periodo 1968-2018 dove si sono prodotte un largo numero di sostanze fluorurate attraverso processi di sintesi dedicati. Di questi addetti circa 450 vi hanno lavorato la durata di almeno un anno entro il 2005.

L'azienda ha trattato un vasto insieme di sostanze chimiche, per molte delle quali non sono al momento noti e con evidenze sufficienti i possibili effetti sulla salute che la loro esposizione può comportare. Tra le sostanze prodotte figurano fin dall'inizio della produzione diversi perfluorurati a catena lunga (PFOA e PFOS), la cui produzione è iniziata dagli anni '70 e si è interrotta intorno al 2010, ed altri a catena corta, la cui produzione è stata presente in anni successivi a questa data.

La concentrazione sierica di tre composti (PFOA, PFOS e C6O4) è stata determinata in una frazione degli addetti per PFOA e PFOS nel periodo 2000-2018, mentre per C6O4 solamente negli anni 2013-2018, quindi per un periodo, quello più recente, che non ha incluso l'intero periodo di esposizione determinato dalle lavorazioni.

Il presente rapporto analizza e commenta la concentrazione sierica rilevata ed, in aggiunta, presenta una stima negli addetti dei valori di concentrazione sierica per i periodi antecedenti le misure di concentrazione, e stima l'emivita di PFOS e PFOA.

Con lo scopo di estendere le valutazioni a sostanze prodotte in azienda, ma non misurate nel siero in precedenza, nell'ambito del Progetto BIOPFAS, nel 2018 è stata svolta la determinazione nel siero di 12 perfluorurati di maggiore interesse sia negli addetti al lavoro tramite le attività di sorveglianza sanitaria aziendale e nelle persone che avevano terminato il rapporto di lavoro con l'azienda. Questi ultimi ex-lavoratori hanno aderito all'invito a sottoporsi ad un controllo sanitario a cura del Servizio Sanitario Regionale: in tal modo è stato possibile conoscere la concentrazione sierica delle persone che non avevano avuto misure e avevano cessato l'esposizione lavorativa. Risulta, tra l'altro, che i valori di concentrazione sierica tra i dipendenti ed ex-dipendenti sono nettamente più elevati di quelli documentati in altri studi relativi a lavoratori esposti a queste sostanze all'interno di aziende che producevano o utilizzavano questi prodotti.

Lo studio ha permesso di confermare che i tempi di dimezzamento (emivita) di PFOA e PFOS sono elevati (misurabili in anni) e che concentrazioni sieriche consistenti rimarranno presenti in questi esposti per diversi anni a venire.

Quanto presentato in questo rapporto aggiunge informazioni sulla porzione di soggetti che mostrano concentrazioni molto elevate di sostanze perfluorurate a causa di un'esposizione professionale. Infatti l'insieme di esposti a PFAS è ben più vasto e include i residenti di un'ampia area territoriale, che presentano concentrazioni sieriche anomale di perfluorurati come conseguenza però di un assorbimento attraverso acqua ed alimenti determinato da un inquinamento di origine industriale delle acque potabili derivanti dalla stessa azienda.

## Bibliografia

Bartell SM, Calafat AM, Lyu C, Kato K, Ryan PB, Steenland K. (2010). Rate of decline in serum PFOA concentrations after granular activated carbon filtration at two public water systems in Ohio and West Virginia. *Environmental Health Perspectives*, 118.2: 222-228.

Bates D, Mächler M, Bolker B, & Walker S (2014). Fitting linear mixed-effects models using lme4. arXiv preprint arXiv:1406.5823.

Brede E, Wilhelm M, Göen T, Müller J, Rauchfuss K, Kraft M, Hölzer J. (2010). Two-year follow-up biomonitoring pilot study of residents' and controls' PFC plasma levels after PFOA reduction in public water system in Arnsberg, Germany. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 213(3):217-223.

Costa G, Sartori S, Consonni D. (2009). Thirty years of medical surveillance in perfluooctanoic acid production workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 51(3):364-372.

DeWitt, J. C. (Ed.). 2015. *Toxicological effects of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances*. Springer International Publishing, Switzerland

Girardi P, Merler E. Long-term effects among the employees of a chemical factory producing intermediates for crop protection chemicals, pharmaceutical products, perfluorinated derivatives (PFAS, PFOA): On going activities. In: "Designing an epidemiological study on PFAS exposed population in Veneto Region". Venice 22-23 February 2017

Girardi P, Merler E. Mortalità di addetti alla produzione di PFOA e PFAS e altri fluorurati di sintesi. LXI Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia (25-27 ottobre 2017, Mantova (abstract in: [www.epidemiologia.it/xli-convegno-aie-2017/](http://www.epidemiologia.it/xli-convegno-aie-2017/)).

Girardi P, Merler E. Mortality study of a cohort of chemical workers producing perfluorinated derivatives and other chemicals. (abstract in: *Occupational and Environmental Medicine* 2017 74: A12 doi: 10.1136/oemed-2017-104636.31)

Girardi P, Merler E. Valutazione della mortalità degli addetti alla produzione di PFAS di un'azienda veneta. InterCinD Annual Meeting, Venezia 1 Giugno 2018

Girardi P, Merler E. Valutazione della mortalità di addetti alla produzione di fluorurati di sintesi, comprensivi di PFOA e PFOS. Corvara (testo in: <https://www.regione.veneto.it/web/sanita/informazione-e-comunicazione>)

Gomis MI, Vestergren R, Nilsson H, & Cousins IT (2016). Contribution of direct and indirect exposure to human serum concentrations of perfluorooctanoic acid in an occupationally exposed group of ski waxers. *Environmental Science & Technology*, 50(13), 7037-7046.

Harrell FE. 2001. Regression modeling strategies. New York, NY: Springer-Verlag.

Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D, Pfahles-Hutchens A, Seed J. 2007. Perfluoroalkylacids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicological sciences*, 99.2: 366-394.

Li Y, Fletcher T, Mucs D, Scott K, Lindh CH, Tallving P, Jakobsson K. (2018). Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occupational and Environmental Medicine*, 75.1: 46-51.

Lundin JI, Alexander BH, Olsen GW, Church TR. (2009). Ammonium perfluorooctanoate production and occupational mortality. *Epidemiology*, 20(6):921-928.

Olsen, GW, Huang, HY, Helzlsouer, KJ, Hansen, KJ, Butenhoff, JL, & Mandel, JH (2005). Historical comparison of perfluorooctanesulfonate, perfluorooctanoate, and other fluorochemicals in human blood. *Environmental health perspectives*, 113(5), 539.

Olsen, GW, Burris, JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, & Zobel L R (2007). Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environmental Health Perspectives*, 115(9): 1298- 1305.

Olsen GW. PFAS biomonitoring in higher exposed populations. In: De Witt JC (2015). *Toxicological effects of perfluoro alkyl and pelyfluoroalkyl substances*. Springer International Publishing, Switzerland, pp 77-125.

Paustenbach DJ, Panko JM, Scott PK, Unice KM. (2007). A methodology for estimating human exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA): a retrospective exposure assessment of a community (1951-2003). *Journal of Toxicology and Environmental Health A*, 70(1):28-57.

Raleigh KK, Alexander BH, Olsen GW, Ramachandran G, Morey SZ, Church TR, Logan PW, Scott LL, Allen EM. (2014). Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 71(7):500 506.

Steenland K, Woskie S. (2012). Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *American Journal of Epidemiology*, 15;176(10):909 917.

Worley RR, Moore SM, Tierney BC, Ye X, Calafat AM, Campbell S, Woudneh MB, Fisher J. (2017). Per-and polyfluoroalkyl substances in human serum and urine samples from a residentially exposed community. *Environment International*, 106: 135-143.

Woskie S R, Gore R, Steenland K. (2012). Retrospective exposure assessment of perfluorooctanoic acid serum concentrations at a fluoropolymer manufacturing plant. *Annals of Occupational Hygiene*, 56(9): 1025 1037.

Zhang Y, Beesoon S, Zhu L, Martin JW (2013). Biomonitoring of perfluoroalkylacids in human urine and estimates of biological half-life. *Environmental Science & Technology*, 47 (18): 10619-10627.

## **Appendice**

### **Fonti di dati**

La ditta MITENI ha fornito allo SPISAL dell'AULSS 8, su richiesta:

- l'elenco dei dipendenti, comprensivo dei dati anagrafici e della data di assunzione e, se presente, di dimissione nel periodo della propria gestione;
- il risultato di tutte le misure di concentrazione sierica di PFOA, PFOS, C6O4 svolte sugli addetti. Si tratta delle misure effettuate dal 2000 al 2018;
- la descrizione della mansione e del reparto di lavoro al momento della determinazione per tutti i soggetti con misurazione della concentrazione sierica di PFOA e PFOS;
- le quantità delle sostanze chimiche utilizzate o prodotte per gli anni 2000-2016.

Inoltre si è presa visione dell'attività lavorativa registrata (mansione e reparto di lavoro) per tutti i soggetti per i quali risultava presente in azienda, presso l'infermeria, un dossier individuale relativo alle visite mediche eseguite dal medico di azienda.

La ditta ha affermato di non essere in grado di fornire in anni precedenti al 1999, neppure per gli anni della propria gestione (1988-1999) per ciascun anno di calendario, le quantità delle sostanze chimiche utilizzate o prodotte.

Per i soggetti ex dipendenti che hanno aderito all'invito ad un accertamento sanitario è stato compilato un questionario che richiedeva inoltre risposte sull'attività svolta in azienda.

### **I reparti lavorativi**

Le fonti di dati hanno permesso di definire il reparto, ma tuttavia per molti dipendenti risulta difficile codificarne la mansione; per tutti i lavoratori considerati è stato possibile indicare il reparto in cui hanno maggiormente lavorato. Il reparto lavorativo "Altro" raccoglie un insieme di ruoli altamente specializzati che proprio per il loro alto grado di specializzazione si sono ritrovati nel corso del tempo a lavorare estendendo il loro impiego in differenti reparti, per scopi di controllo dei processi produttivi, di sorveglianza del lavoro, di coordinamento del lavoro di squadre. In questa categoria sono inseriti anche impiegati nel reparto Ricerca e Sviluppo (RISV), ingegneri (ING) e addetti al reparto "Neutralizzazione", ovvero componenti della squadra formata per il controllo dei processi di smaltimento dei rifiuti di lavorazione. In alcune analisi tra i lavoratori classificati in "altro" (se non specificato diversamente) sono stati inseriti l'RSPP (Responsabile del servizio di Prevenzione e Protezione), e gli addetti alla produzione all'impianto pilota, dedicato all'innovazione tecnologica dell'attività produttiva e alla sperimentazione di nuovi composti.