

Studio sugli esiti materni e neonatali in relazione alla contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche (Pfas) – aggiornamento febbraio 2018

A cura del Registro Nascita – Coordinamento Malattie Rare Regione Veneto

Premessa

In data 5 dicembre 2018, il Direttore della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria, dr.ssa Francesca Russo, ha richiesto a codesto Registro l'aggiornamento delle valutazioni epidemiologiche relative alla popolazione veneta esposta a sostanze perfluoroalchiliche (Pfas) per via idro-potabile, alla luce delle modifiche apportate alle aree di impatto con DGR 691 del 21 maggio 2018 e del lasso di tempo trascorso.

Tale Deliberazione della Giunta ha operato una nuova suddivisione dei Comuni del Veneto interessati dall'approfondimento sugli esiti di salute dell'inquinamento da Pfas, suddividendoli secondo 4 aree che si riportano in tabella.

AREE	Definizione	N° Comuni
AREA ROSSA	Area di maggior impatto sanitario, nella quale la popolazione è stata maggiormente esposta ai Pfas prima dei filtri	30
AREA ARANCIONE	Area delle captazioni autonome ad uso potabile con rilievo di superamenti di Pfas nelle captazioni censite	12
AREA GIALLA	Area di attenzione	45
AREA VERDE	Area di approfondimento	27

Obiettivo

Aggiornare i dati sugli esiti materno-infantili, interessanti cioè gravide, partorienti e nati, della popolazione residente in aree interessate dall'inquinamento Pfas nel territorio regionale veneto, alla luce delle modifiche apportate dai recenti provvedimenti regionali alle aree e del lasso di tempo trascorso.

Materiale e Metodi

Le fonti informative utilizzate sono state il flusso del Certificato di assistenza al parto (Cedap), che registra tutti i parti e le nascite avvenuti in Veneto, dal quale sono stati estratti tutti i parti di donne residenti nei comuni interessati; le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), che registrano tutte le dimissioni avvenute negli ospedali del territorio regionale, dalle quali sono stati estratti i ricoveri in gravidanza, per parto e per nascita di interesse per lo studio; il Registro Malformazioni della Regione Veneto, che raccoglie tutti i nati affetti da anomalie congenite maggiori (secondo la classificazione EUROCAT) rilevate alla nascita o entro l'anno di vita, secondo un approccio multifonte utilizzando, tramite procedure di record linkage, i dati sui nati provenienti da Cedap, SDO, Registro Malattie Rare Regione Veneto e segnalazioni spontanee dei servizi sanitari regionali. Solo per l'anno 2016 sono raccolti anche i casi provenienti dal flusso delle interruzioni volontarie di gravidanza (IVG). Il periodo considerato riguarda gli anni 2003 – I° semestre 2018 per le SDO, 2003 – 2018 per il Cedap (i dati riferiti all'anno 2018 sono da intendersi provvisori) e gli anni 2012-2016 per il Registro Malformazioni.

Poiché in un lavoro preliminare confrontando gli indicatori di fertilità, salute della donna in gravidanza, salute del nato, sono risultati esiti significativi la pre-eclampsia e il diabete gravidico per la donna gravida; il basso

peso alla nascita per età gestazionale (Small for Gestational Age, SGA, al 3^a percentile di peso) e alcuni gruppi di anomalie congenite per quanto riguarda il nato, abbiamo aggiornato i dati relativamente a tali outcome.

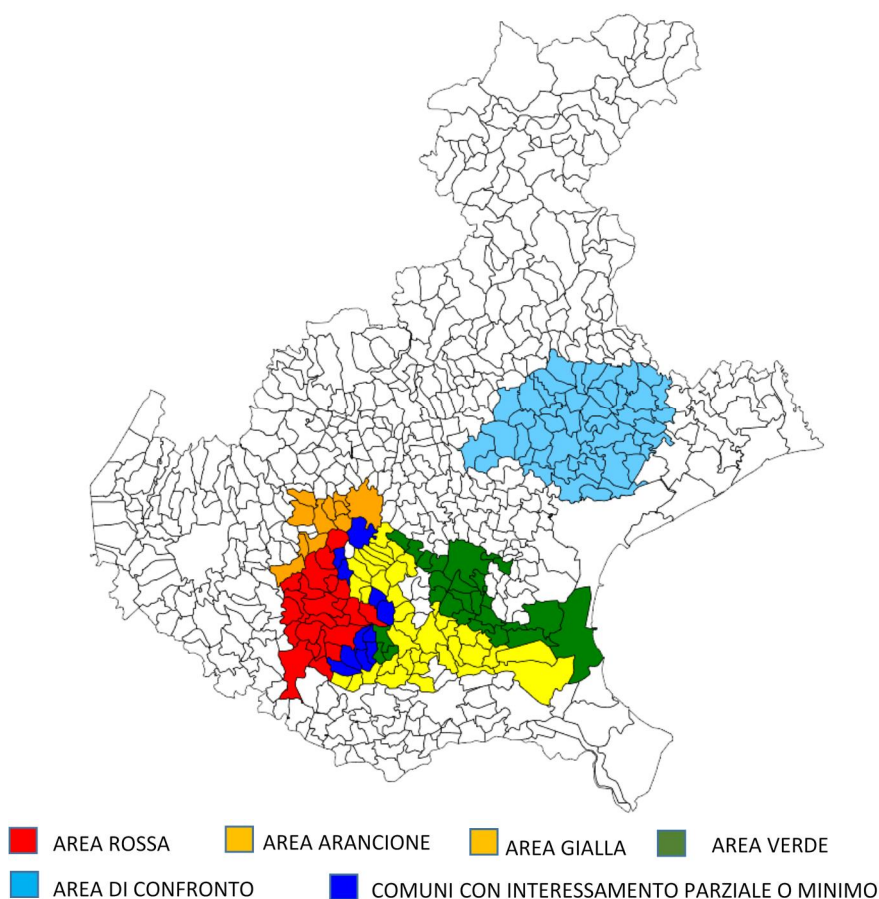
E' stato effettuato uno studio di tipo ecologico che utilizza come proxy dell'esposizione all'inquinante la residenza della donna, registrata nel flusso Cedap, nelle aree di interesse.

Tale studio confronta aree diverse di esposizione di seguito descritte e raffigurate nella cartina sottostante:

- AREA ROSSA: ricomprende i 23 comuni di maggior impatto sanitario con interessamento totale del territorio comunale (dei 30 comuni dell'area rossa nella DGR 691/18 non sono stati considerati 7 comuni con interessamento parziale del territorio comunale);
- AREA ARANCIONE: ricomprende 11 dei 12 comuni considerati nella DGR 691/18 (un comune è stato escluso perché ricompreso in parte anche in area gialla);
- AREA GIALLA: ricomprende 38 dei 45 comuni considerati nella DGR 691/18 (sono stati esclusi 7 comuni con copertura non totale);
- AREA VERDE: ricomprende i 27 comuni della DGR 691/18.

Come nella precedente relazione, oltre alle aree definite dalla DGR 691/18, è stata considerata un'ulteriore area di controllo con 50 comuni contigui (che abbiamo denominato "Area azzurra"), lontana dalle aree di impatto e non esposta alla stessa fonte di contaminazione ai PFAS delle aree studiate.

Sono state calcolate per ciascun outcome, stratificando per area, le frequenze assolute, le frequenze percentuali, i rischi relativi grezzi (RR) e gli Odds Ratio aggiustati (OR) ottenuti mediante analisi multivariata di regressione logistica step-wise. Per quanto riguarda le anomalie congenite, poiché se suddivise nei vari sottogruppi nosologici rappresentano eventi rari, prima di condurre l'analisi multivariata, si è proceduto ad un campionamento casuale semplice dei nati senza anomalia congenita in modo da ottenere un campione di controlli con numerosità doppia rispetto ai casi.



RISULTATI

Esiti materni

- **Pre-eclampsia**

Indagando attraverso le SDO i ricoveri in gravidanza per pre-eclampsia si osserva una prevalenza maggiore (4,71% vs 3,97%) in area rossa rispetto all'area di controllo (Tabella 1). Emerge per quest'area un rischio relativo grezzo aumentato del 19% e statisticamente significativo. Anche per l'area gialla e verde emergono rischi relativi aumentati. Questi dati vengono confermati anche dagli Odds Ratio (OR) aggiustati attraverso l'analisi multivariata e quindi al netto delle covariate considerate (età della madre, nazionalità, anno del parto, primipare, diabete, parto plurimo). In particolare per l'area Rossa la probabilità di pre-eclampsia nelle donne è aumentata del 27% rispetto all'area di confronto, per l'area gialla del 21% e per l'area verde del 15%. Diversamente da queste aree, non risultano significativi per l'area arancione né il rischio relativo, né l'OR aggiustato.

Tabella 1. Distribuzione parti per presenza di pre-eclampsia in gravidanza. Numeri assoluti, percentuali, RR, OR e relativi intervalli di Confidenza. Anni 2003-I° semestre 2018.

AREE	preclampsia		Totale	%	RR	95%IC	OR ADJ*	95%IC
	Sì	No						
AREA ROSSA	865	17.507	18.372	4,71	1,19	(1,10;1,28)	1,27	(1,18;1,37)
AREA ARANCIONE	1.410	32.236	33.646	4,19	1,06	(0,99;1,12)	1,04	(0,97;1,11)
AREA GIALLA	950	19.626	20.576	4,62	1,16	(1,08;1,25)	1,21	(1,12;1,30)
AREA VERDE	2.651	54.065	56.716	4,67	1,18	(1,12;1,24)	1,15	(1,09;1,21)
AREA AZZURRA	3.405	82.433	85.838	3,97	1		Rif.	

*predittori: età materna, nazionalità, area, anno parto, primipare, diabete, parto plurimo

- **Diabete gravidico**

Anche per il diabete gravidico, rilevato attraverso l'analisi delle diagnosi dei ricoveri effettuati in gravidanza e al parto, si osserva una maggiore prevalenza in area rossa (4,23%), arancione (4,85%) e gialla (3,44%) rispetto all'area di controllo (2,78%). Si evidenziano rischi relativi grezzi aumentati e statisticamente significativi per tutte queste stesse aree, in particolare in Area Rossa il rischio di avere diabete in gravidanza è maggiore del 52% rispetto all'area azzurra. Anche dopo gli aggiustamenti operati mediante l'analisi multivariata di regressione logistica, che consente di valutare il contributo della residenza materna nelle diverse aree nel determinare il diabete gravidico al netto di altri confondenti, si è ottenuto che tale probabilità è del 44% più alta in area rossa rispetto all'area di controllo. Non si osservano, invece, rischi aumentati sia grezzi che aggiustati per l'area verde.

Tabella 2. Distribuzione parti per presenza di diabete in gravidanza. Numeri assoluti, percentuali, RR, OR e relativi intervalli di Confidenza. Anni 2003-I° semestre 2018.

AREE	Diabete		Totale	%	RR	95%IC	OR ADJ*	95%IC
	Sì	No						
AREA ROSSA	778	17.594	18.372	4,23	1,52	(1,41;1,65)	1,44	(1,32;1,56)
AREA ARANCIONE	1.631	32.015	33.646	4,85	1,74	(1,64;1,85)	1,47	(1,38;1,58)
AREA GIALLA	708	19.868	20.576	3,44	1,24	(1,14;1,34)	1,34	(1,23;1,46)
AREA VERDE	1.422	55.294	56.716	2,51	0,90	(0,84;0,96)	0,86	(0,80;0,92)
AREA AZZURRA	2.388	83.450	85.838	2,78	1,00			

*predittori: età materna, nazionalità, area, anno parto

Esiti neonatali

- **Pesi bassi per età gestazionale (SGA al 3^a percentile di peso)**

Considerando solo la coorte di nati vivi singoli, si osserva nell'intero periodo di studio (2003-2018) una prevalenza di SGA del 3,4% in area rossa rispetto al 2,7% nell'area di controllo (Tabella 3). Passando dall'area arancione all'area verde si nota via via un abbassamento della prevalenza di SGA. Lo stesso trend spaziale emerge anche dal confronto dei Rischi Relativi grezzi: più alti per l'area rossa e via via più bassi allontanandosi dalla stessa. In particolare i nati singoli in area rossa presentano un rischio relativo maggiore del 29% rispetto all'area di confronto, statisticamente significativo e che permane anche dopo l'aggiustamento operato attraverso l'analisi multivariata (covariate considerate: età della madre, nazionalità, area, primipare, sesso del nato, fumo, esito negativo in gravidanze precedenti, titolo di studio, stato civile e gestosi). Non si osservano rischi significativi né per l'area gialla né per l'area verde.

Tabella 3. Distribuzione nati vivi singoli per SGA e area. Numeri assoluti, percentuali, RR, OR e relativi intervalli di Confidenza. Anni 2003- 2018.

AREA	SGA 3° cent.			Tot	% SGA	RR	95%IC	OR ADJ*	95%IC
	Non noto	Sì	No						
AREA ROSSA	88	637	17.879	18.604	3,44	1,29	(1,18;1,40)	1,27	(1,16;1,39)
AREA ARANCIONE	435	1.045	32.434	33.914	3,12	1,17	(1,09;1,25)	1,05	(0,97;1,14)
AREA GIALLA	231	585	19.974	20.790	2,85	1,06	(0,97;1,16)	1,05	(0,95;1,15)
AREA VERDE	701	1.560	54.901	57.162	2,76	1,03	(0,97;1,10)	0,98	(0,92;1,05)
AREA AZZURRA	467	2.301	83.742	86.510	2,67	1,00			

*predittori: età della madre, nazionalità, area, primipare, sesso del nato, fumo, esito negativo in gravidanze precedenti, titolo di studio, stato civile e gestosi

Nella tabella 4 sono riportate ulteriori elaborazioni effettuate suddividendo il periodo temporale 2003-2018 in tre diversi sotto-periodi: 2003-2013, 2014-2016, 2017-2018, con l'obiettivo di analizzare l'eventuale effetto dell'applicazione dei filtri nell'evitare esiti di salute da Pfas.

E' possibile osservare una perdita di significatività dei RR, sia crudi che aggiustati, nel passaggio dal periodo 2003-2013 al periodo 2014-2016. Nel periodo 2017-2018 solo il RR e l'OR aggiustato dell'area rossa riacquista significatività. Questa analisi, seppur suggestiva, necessita di un arco temporale di valutazione più esteso per giungere a più sicure affermazioni.

Tabella 4. Distribuzione nati vivi singoli per SGA, intervallo temporale e area. Numeri assoluti, percentuali, RR, OR e relativi intervalli di Confidenza. Anni 2003- 2018.

AREA	ANNO																									
	2003-2013										2014-2016					2017-2018										
	SGA 3° cent.			Tot	% SGA	RR	95%IC	OR ADJ*	95%IC	SGA 3° cent.		Tot	% SGA	RR	95%IC	OR ADJ*	95%IC	SGA 3° cent.			Tot	% SGA	RR	95%IC	OR ADJ*	95%IC
	ni	SI	No							SI	No							ni	SI	No						
AREA ROSSA	85	464	12.991	13.540	3,45	1,34	(1,21;1,49)	1,31	(1,18;1,46)	97	3.040	3.137	3,09	1,02	(0,82;1,27)	0,99	(0,79;1,24)	3	76	1.848	1.927	3,95	1,38	(1,07;1,77)	1,42	(1,09;1,85)
AREA ARANCIONE	395	746	23.696	24.837	3,05	1,19	(1,09;1,29)	1,05	(0,96;1,15)	190	5.439	5.629	3,38	1,12	(0,94;1,32)	1,02	(0,85;1,22)	40	109	3.299	3.448	3,20	1,12	(0,90;1,39)	1,16	(0,91;1,47)
AREA GIALLA	196	402	14.735	15.333	2,66	1,03	(0,93;1,15)	1,02	(0,91;1,14)	121	3.334	3.455	3,50	1,16	(0,95;1,41)	1,14	(0,93;1,40)	35	62	1.905	2.002	3,15	1,10	(0,84;1,45)	1,12	(0,84;1,48)
AREA VERDE	686	1.145	39.836	41.667	2,79	1,09	(1,01;1,17)	1,03	(0,95;1,11)	266	9.308	9.574	2,78	0,92	(0,79;1,07)	0,89	(0,76;1,05)	15	149	5.757	5.921	2,52	0,88	(0,72;1,08)	0,86	(0,70;1,06)
AREA AZZURRA	442	1.616	61.305	63.363	2,57	1,00		Rif.		434	13.923	14.357	3,02	1,00		Rif.		25	251	8.514	8.790	2,86	1,00		Rif.	

- **Anomalie congenite**

Nelle tabelle 5 e 6 sono riportati i tassi di prevalenza (x100 nati), i rischi relativi grezzi con i corrispondenti intervalli di confidenza per ciascun gruppo di anomalia congenita e per le diverse aree. Le anomalie più frequenti in area rossa rispetto all'area di controllo sono i difetti cardiaci congeniti (1,73% vs 0,84%), seguiti dalle malformazioni al sistema nervoso (0,36% vs 0,14%). Per gli stessi gruppi di anomalie i rischi relativi risultano aumentati e statisticamente significativi rispetto all'area di controllo (difetti cardiaci congeniti: RR=2,07 95%IC 1,63;2,63; anomalie del sistema nervoso: RR=2,59 95%IC 1,50;4,48). Anche gli OR aggiustati ottenuti mediante analisi multivariata di regressione logistica confermano una maggior probabilità di difetti congeniti al cuore e di anomalie al sistema nervoso per le aree rossa e arancione (Tabelle 7 e 8), anche aggiustando per fattori di rischio noti quali ad esempio l'età materna, il parto plurimo ed il sesso del nato.

Tabella 5. Nati per anomalia e area di residenza. Anni 2012-2016

ANOMALIES	AREA ROSSA		AREA ARANCIONE		AREA GIALLA		AREA VERDE		AREA AZZURRA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
01_NERVOUS SYSTEM	20	0,36	34	0,34	13	0,21	26	0,15	36	0,14
02_EYE	5	0,09	11	0,11	2	0,03	11	0,06	17	0,07
03_EAR,FACE AND NECK	3	0,05	2	0,02	1	0,02	5	0,03	4	0,02
04_CONGENITAL HEART DEFECTS	97	1,73	181	1,80	75	1,19	169	0,97	219	0,84
05_RESPIRATORY	7	0,13	10	0,10	3	0,05	24	0,14	12	0,05
06_ORO-FACIAL CLECFCTS	7	0,13	15	0,15	4	0,06	23	0,13	27	0,10
07_DIGESTIVE SYSTEM	18	0,32	33	0,33	16	0,25	66	0,38	49	0,19
08_ABDOMINAL WALL DEFECTS	1	0,02	4	0,04	2	0,03	3	0,02	3	0,01
09_URINARY	15	0,27	37	0,37	21	0,33	70	0,40	58	0,22
10_GENITAL	16	0,29	43	0,43	25	0,40	60	0,35	73	0,28
11_LIMB	15	0,27	41	0,41	6	0,10	25	0,14	35	0,13
12_CHROMOSOMAL	15	0,27	29	0,29	15	0,24	40	0,23	54	0,21
12_OTHER	38	0,68	58	0,58	40	0,63	91	0,52	97	0,37

Tabella 6. Rischi Relativi e intervalli di confidenza. Anni 2012-2016

ANOMALIES	AREA ROSSA			AREA ARANCIONE			AREA GIALLA			AREA VERDE						
	RR	95%IC	p	RR	95%IC	p	RR	95%IC	p	RR	95%IC	p				
01_NERVOUS SYSTEM	2,59	1,50	4,48	0,000	2,45	1,53	3,91	0,000	1,49	0,79	2,82	0,211	1,09	0,66	1,80	0,741
02_EYE	1,37	0,51	3,72	0,531	1,68	0,79	3,58	0,177	0,49	0,11	2,11	0,325	0,98	0,46	2,08	0,949
03_EAR,FACE AND NECK	3,50	0,78	15,64	0,080	1,30	0,24	7,07	0,764	1,03	0,12	9,26	0,976	1,88	0,51	7,02	0,337
04_CONGENITAL HEART DEFECTS	2,07	1,63	2,63	0,000	2,14	1,76	2,60	0,000	1,42	1,09	1,84	0,009	1,16	0,95	1,42	0,138
05_RESPIRATORY	2,72	1,07	6,91	0,028	2,16	0,93	5,00	0,065	1,03	0,29	3,67	0,958	3,01	1,51	6,03	0,001
06_ORO-FACIAL CLECFCTS	1,21	0,53	2,78	0,652	1,44	0,77	2,71	0,255	0,61	0,21	1,75	0,356	1,28	0,74	2,24	0,377
07_DIGESTIVE SYSTEM	1,71	1,00	2,94	0,047	1,75	1,12	2,71	0,012	1,35	0,77	2,37	0,293	2,03	1,40	2,94	0,000
08_ABDOMINAL WALL DEFECTS	1,56	0,16	14,96	0,699	3,46	0,77	15,44	0,084	2,76	0,46	16,51	0,246	1,51	0,30	7,47	0,613
09_URINARY	1,21	0,68	2,13	0,514	1,65	1,10	2,50	0,016	1,50	0,91	2,47	0,110	1,82	1,29	2,58	0,001
10_GENITAL	1,02	0,60	1,76	0,934	1,53	1,05	2,22	0,026	1,42	0,90	2,23	0,130	1,24	0,88	1,74	0,217
11_LIMB	2,00	1,09	3,66	0,022	3,04	1,93	4,76	0,000	0,71	0,30	1,69	0,435	1,08	0,64	1,80	0,778
12_CHROMOSOMAL	1,30	0,73	2,30	0,371	1,39	0,89	2,18	0,149	1,15	0,65	2,04	0,632	1,12	0,74	1,68	0,597
12_OTHER	1,83	1,26	2,66	0,001	1,55	1,12	2,14	0,008	1,71	1,18	2,46	0,004	1,41	1,06	1,88	0,017

Tabella 7. Analisi di regressione logistica stepwise (n=2.031). Variabile di risposta: difetti congeniti del cuore

AREA	OR*	95%		p
AREA ROSSA	2,16	1,55	2,99	<.0001
AREA ARANCIONE	1,99	1,52	2,61	<.0001
AREA GIALLA	1,76	1,25	2,47	0,0012
AREA VERDE	1,20	0,93	1,54	0,1614
AREA AZZURRA	RIF.			

*covariate presenti nel modello: età della madre, genere del parto, sesso del nato, nazionalità, SGA

Tabella 8. Analisi di regressione logistica stepwise (n=333). Variabile di risposta: anomalie al sistema nervoso

AREA	OR*	95%		p
AREA ROSSA	2,33	1,07	5,07	0,0324
AREA ARANCIONE	2,82	1,43	5,54	0,0027
AREA GIALLA	2,13	0,90	5,02	0,085
AREA VERDE	0,80	0,40	1,59	0,5162
AREA AZZURRA	RIF.			

*covariate presenti nel modello: età della madre, genere del parto, sesso del nato, SGA

CONCLUSIONI

Lo studio effettuato è di tipo ecologico, pertanto non permette di definire un nesso causale diretto tra esposizione a Pfas e outcome di salute in quanto non dispone del dato di contaminazione individuale, ma utilizza come *proxy* di esposizione la residenza materna nelle diverse aree. Nel contempo, è uno studio che utilizza dati di popolazione con copertura pressoché totale delle donne che hanno avuto un parto residenti nelle aree considerate e dei rispettivi nati.

Per quanto riguarda i risultati ottenuti si confermano i dati del rapporto precedente, ossia un incremento di pre-eclampsia, diabete gravidico, di nati con basso peso alla nascita per età gestazionale (SGA), di anomalie al sistema nervoso e di difetti congeniti al cuore, sia in termini di rischi relativi grezzi, sia utilizzando analisi multivariate che permettono di valutare il peso dell'area di residenza nel determinare gli esiti sfavorevoli al netto di altri fattori noti. Per gli SGA, inoltre, è presente un apparente gradiente di rischio che si riduce progressivamente allontanandosi dall'area rossa.

Le patologie quali pre-eclampsia e diabete sono state determinate sulla base dei ricoveri ospedalieri e potrebbero risentire di una diversa propensione al ricovero e/o alla registrazione delle diagnosi nelle SDO da parte degli ospedali. Per quanto riguarda in particolare il diabete, analizzando il trend dei tassi di prevalenza per area, abbiamo rilevato una crescita rilevante per l'area rossa rispetto all'area azzurra a partire dall'anno 2011. Ciò potrebbe essere dovuto all'applicazione di screening diversi nel tempo o all'utilizzo di cut-off differenti per la diagnosi di diabete. Pertanto riteniamo sia necessario un approfondimento ulteriore di tali dati utilizzando anche database clinici. Inoltre, per le anomalie congenite, è necessario disporre di trend temporali più lunghi poiché si tratta di eventi rari che sono sensibili a possibili fluttuazioni casuali.

Dall'analisi effettuata emergono quindi indicazioni che suggeriscono la necessità di ulteriori approfondimenti.

Lo studio condotto mette in evidenza una possibile associazione tra alcuni outcome di salute e la residenza in aree esposte, per confermare l'esistenza di un nesso causa-effetto è necessario disporre dei dati di biomonitoraggio e di esposizione sui singoli individui.