

**ALLEGATO A Dgr n.****del**

pag. 1/10

Progetto di ricerca**Valutazione della biopersistenza e dell'associazione con indicatori dello stato di salute di sostanze fluorurate (benzotrifluoruri, perfluorurati, fluoroammine) in addetti alla loro produzione****Acronimo**

BIO-PFAS

Coordinatore e Responsabile scientifico del progetto

Dott. Enzo Merler

Durata del progetto

12 mesi (agosto 2017- settembre 2018)

Descrizione del progetto con indicazione degli obiettivi***Premessa***

Come risultato di un incarico di ricerca affidato dall'ex Azienda ULSS 4 della Regione Veneto al dr. E. Merler - che è stato affiancato dal dr. Paolo Girardi, statistico, in carico al Sistema Epidemiologico Regionale (SER) della Regione Veneto - è stata effettuata una valutazione della mortalità generale e per causa dei dipendenti della ditta chimica RIMAR, successivamente MITENI (di seguito: RIMAR/MITENI).

L'azienda è insediata a Trissino (Vicenza), è attiva dal 1968 ed è stata tra le più importanti produttrici a livello mondiale di sostanze fluoroalchiliche.

La valutazione della mortalità dei dipendenti RIMAR/MITENI è parte della sorveglianza epidemiologica ritenuta necessaria dalla Regione Veneto per conoscere lo stato di salute della popolazione che ha subito un'esposizione ed assorbimento a sostanze fluoroalchiliche (acido perfluorottansolfonico, PFOS; acido perfluorottano sulfonato, PFAS), essendo queste risultate presenti, come conseguenza di inquinamento delle acque superficiali e di falda, nelle acque potabili che servono una popolazione di circa 130.000 persone, residenti in comuni delle province di Vicenza, Verona e Padova.

La sorveglianza epidemiologica avviata come conseguenza di questo inquinamento dalla Regione Veneto (*WHO 2017*) ha già compreso la determinazione sierica di PFOS e di 12 isomeri di PFAS in un campione della popolazione generale di età tra 14 e 64 anni e in un campione di allevatori delle aree inquinate, osservando concentrazioni superiori a quelli ritenuti oggi presenti in popolazioni non esposte.

Come indicato di seguito, la concentrazione sierica di PFOA e PFOS già rilevata nei lavoratori dell'azienda RIMAR/MITENI addetti alla loro produzione è risultata maggiore di alcuni ordini di grandezza rispetto ai valori rilevati nella popolazione servita dalla rete acquedottistica risultata inquinata ed è stato quindi ritenuto opportuno effettuare una identificazione e valutazione dei possibili effetti sulla salute a lungo termine in questo specifico gruppo di esposti.



Gli effetti sulla salute umana dell'assorbimento di composti perfluoroalchilici non sono completamente noti, e gli studi sulle popolazioni più esposte, costituiti dagli addetti alla loro produzione, non hanno portato ad un quadro di facile lettura degli effetti, sia per quanto riguarda la possibile associazione per patologie immunologiche e metaboliche, sia per quanto riguarda il rischio neoplastico.

Dalla letteratura scientifica si ritiene presente un'associazione tra assorbimento di PFOA e PFOS e aumento nell'uomo del colesterolo, aumento di enzimi epatici, ridotta risposta del sistema immunitario, disordini della tiroide, ipertensione gravidica e pre-eclampsia, colite ulcerosa. Per quanto riguarda il rischio neoplastico, l'esposizione a PFOA è stata ritenuta comportare un possibile rischio neoplastico per l'uomo (gruppo 2B) da parte dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (*IARC 2016*) ed alcuni studi epidemiologici hanno rilevato una possibile associazione con un aumentato rischio di tumori del testicolo e del rene.

Nell'uomo all'assorbimento consegue una capacità marcatamente modesta di metabolizzazione, tanto che l'emivita per quanto riguarda PFOA è stimata intorno a 3 anni, quella di PFOS ancora maggiore, intorno a 5 anni (*WHO 2017*).

Lo studio di mortalità sui dipendenti della ditta RIMAR/MITENI è stato svolto dopo aver ricercato, acquisito e organizzato un primo insieme di informazioni.

Deve essere rimarcato che l'incarico di ricerca relativo di dipendenti RIMAR/MITENI ha già comportato l'identificazione, acquisizione, raccolta e fruizione delle informazioni che hanno riguardato produzione, identificazione degli addetti e caratteristiche dell'attività lavorativa svolta, assorbimento negli addetti, loro stato in vita e, per i deceduti, identificazione della causa di decesso, informazioni che non erano in precedenza state raccolte o non erano nella disponibilità del Servizio sanitario regionale.

In estrema sintesi, dallo studio di mortalità da noi svolto, benché condizionato dalla modesta numerosità del gruppo in studio, risulta che i soggetti di genere maschile, che sono stati al lavoro presso lo stabilimento per almeno un anno nel periodo 1965-2005 (circa 400 persone), mostrano una mortalità per tutte le cause non diversa da quella della popolazione generale del Veneto, utilizzata come confronto. Contrariamente a quanto si è invece constatato, in una coorte lavorativa come quella studiata è sempre presente un effetto "lavoratore sano" che determina una mortalità inferiore a quella della popolazione generale. La coorte lavorativa RIMAR/MITENI presenta, inoltre, una mortalità in eccesso, statisticamente significativo, per alcune cause non neoplastiche (cirrosi epatica) e neoplastiche, in particolare, ma non esclusivamente, tumori epatici.

E' stato possibile selezionare i dipendenti di questa azienda che hanno lavorato alla produzione delle sostanze perfluoroalchiliche ossia coloro che sono stati da noi ritenuti più esposti. Questo sottoinsieme presenta una netta sovrarmortalità generale, statisticamente significativa, e mostra un profilo per causa in parte differente: è presente un eccesso di mortalità per malattie cardiovascolari (statisticamente significativo per diabete mellito e ipertensione), mentre non è presente un eccesso di mortalità per cirrosi epatiche e tumori epatici, anche se è presente una sovrarmortalità, non statisticamente significativa, per tutti i tumori maligni.

La sovrarmortalità per diabete e ipertensione è stata rilevata, seppur non consistentemente, in precedenti studi di coorti lavorative esposte a PFOS e PFAS e potrebbe trovare sostegno negli eventi meccanicistici che l'esposizione a PFOA determina nell'uomo.

Non sono stati rilevati in questa coorte eccessi di mortalità per tumore renale e tumore del testicolo, osservati invece con più elevata consistenza, in coorti più ampie di soggetti esposti.

I risultati di questa valutazione sono stati presentati al Convegno, organizzato dalla Regione Veneto, svoltosi a Venezia nel 2017 (*Girardi 2017*), sono leggibili in una relazione estesa trasmessa alla Direzione regionale per la Prevenzione e resa pubblica sul sito della Regione Veneto (<https://www.regione.veneto.it>) e saranno oggetto di una presentazione al 26th International



Symposium on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH 2017, 28-31 August, Edinburgh, UK).

La tabella, presente nel testo citato, riassume l'esperienza di mortalità osservata nella coorte degli addetti RIMAR/MITENI osservata calcolando il Rapporto Standardizzato di Mortalità (RSM), e differenziando gli addetti per probabilità di esposizione a PFOA (certa: lavoratori addetti alla produzione di PFOA; probabile: operatori e addetti agli impianti; possibile: impiegati e addetti alla portineria).

Tabella 1. Mortalità per causa nella coorte RIMAR/MITENI suddivisa per probabilità di esposizione a PFOA. Decessi osservati e decessi attesi, RSM e Intervallo di Confidenza al 95%. Anni di osservazione: 1975-2016

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

Gli approfondimenti finora svolti suggeriscono l'opportunità di un progetto di ricerca che modifichi ed estenda il primo mandato.

Si tratta di attività che non possono essere volte se non con un investimento specifico e aggiuntivo rispetto al primo mandato finora svolto e che presuppongono l'identificazione, acquisizione e fruizione di ulteriori informazioni rispetto a quelle finora raccolte e analizzate.

**Obiettivi del progetto di ricerca**

Gli obiettivi che il progetto intende raggiungere sono i seguenti.

Estensione della valutazione del rischio degli addetti della ditta RIMAR/MITENI ad esposizioni a sostanze derivanti dalla produzione di sostanze perfluorurate.

Nell'azienda RIMAR/MITENI sono state attive diverse linee produttive, che hanno comportato l'utilizzo e la produzione di un ampio numero e un ampio utilizzo di composti chimici.

Si ritiene rilevante valutare se gli eccessi di mortalità, in particolare per cirrosi epatica e tumori epatici rilevati tra gli addetti a produzioni diverse da PFOA e PFOS, possano trovare un nesso causale con l'esposizione alle sostanze chimiche diverse da PFAS e PFOS, manipolate o utilizzate in azienda.

La questione ha una ricaduta per la valutazione sugli effetti per la salute dell'inquinamento delle acque potabili, dato che la popolazione generale interessata dall'inquinamento idrico a PFAS ha contemporaneamente assorbito altre sostanze chimiche, come documenta la presenza di benzotrifluoruri (BTF) rilevati presenti nelle acque potabili sia nell'inquinamento della rete acquedottistica del 1977 che in anni recenti, sostanze per le quali è di interesse valutare il profilo tossicologico (*WHO 1980; Lava 2013*).

Le informazioni già raccolte sulle diverse sostanze chimiche utilizzate o prodotte dall'azienda devono essere ampliate: attualmente sono note le singole sostanze chimiche che annualmente sono state acquistate o le quantità prodotte dall'azienda per il periodo 2000-2016.

La produzione più importante è stata quella di BTF, che è arrivata a toccare le 4.000 tonnellate nel 2001. In considerazione della rilevanza di questa produzione è necessario approfondire la valutazione dell'esposizione, quantitativa e qualitativa, che questa produzione può avere determinato negli addetti.

Come ulteriore esempio, l'azienda ha utilizzato e prodotto, pur se con un ciclo chiuso, ortotolidina (per quantità fino a 390 tonnellate nel 2004) e anilina (per quantità fino a 80 tonnellate nel 2001), sostanze classificate come cancerogene certe per l'uomo dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) e dalle autorità europee.

Per poter valutare retrospettivamente l'esposizione a diverse sostanze di interesse tossicologico si deve verificare la possibilità di raccogliere e disporre: 1) almeno per gli anni dal 1988, periodo relativo alla proprietà MITENI, della stessa informazione già raccolta per il periodo 2000-2016; 2) delle determinazioni ambientali che risultano essere state svolte, alcune con periodicità annuale, per valutare la concentrazione presente negli ambienti di lavoro, in modo da considerare per quali sostanze ed in quali periodi siano state effettuate misurazioni della concentrazione ambientale e i valutare i risultati.

Inoltre, le informazioni già raccolte esaminando le cartelle sanitarie presenti in azienda per i dipendenti sottoposti a controlli sanitari e che hanno aiutato nella definizione del reparto e della mansione svolta, dovranno essere migliorate attraverso la compilazione da parte degli ex dipendenti e dei dipendenti attivi di un questionario mirato ad una più precisa definizione delle attività svolte in azienda.



Le azioni proposte per il raggiungimento di questo obiettivo saranno finalizzate a:

1. la raccolta di informazioni relative alle sostanze chimiche acquistate e prodotte dall'azienda MITENI per il periodo 1988-2000 e il loro profilo tossicologico;
2. la ricerca, raccolta e analisi delle determinazioni ambientali, se presenti, svolte in azienda;
3. la caratterizzazione per i singoli dipendenti del reparto e della mansione svolta, in modo da poter pervenire a stime (qualitative e quantitative) delle caratteristiche e stime dell'esposizione attraverso una matrice di esposizione, integrando le informazioni già raccolte con quelle che deriveranno dalla somministrazione di un questionario postale ai lavoratori viventi (sia dipendenti che ex dipendenti).

2. Ottenere un maggiore dettaglio delle caratteristiche dell'esposizione a perfluorurati.

La produzione di PFAS a catena lunga (cioè con numero di atomi di carbonio superiore a 8), iniziata dall'azienda nel 1968, sarebbe stata interrotta nel 2012, avviando piuttosto la produzione di PFAS a catena corta (a 4 e 6 atomi di carbonio).

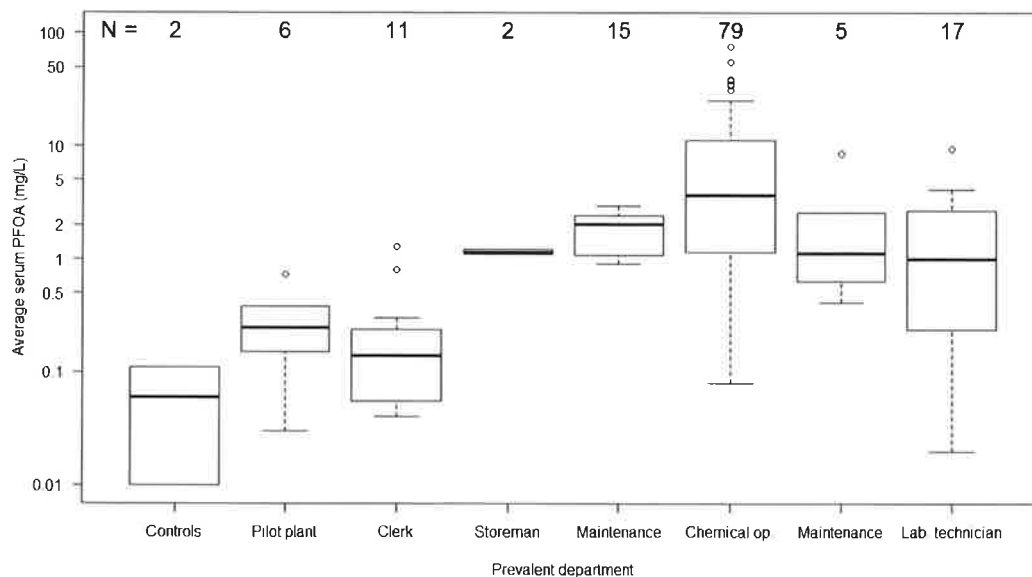
Si è riferito che la sorveglianza sanitaria effettuata in azienda ha incluso per il solo periodo 2000-2016 misure annuali della concentrazione sierica di PFOA e PFOS, senza alcuna caratterizzazione dei diversi isomeri, per i soli addetti alla produzione e, solamente per l'anno 2016, per tutti gli addetti alla produzione.

Il risultato delle determinazioni è stato acquisito, memorizzato e oggetto di una prima autonoma valutazione, diversa rispetto a quella comunicata dal medico competente alle strutture competenti dell'AULSS.

Il risultato di alcune nostre elaborazioni è presente nella relazione già citata (sito web <http://repository.regione.veneto.it/public/ee9ba54d89c499264600f8c1bff85a83.php>).

Gli operatori agli impianti industriali presentano concentrazioni di PFOA maggiori rispetto agli altri reparti (Figura 1); gli addetti alla manutenzione e i tecnici di laboratorio mostrano concentrazioni sieriche più elevate di quelle rilevate negli addetti ad altre attività e mansioni.

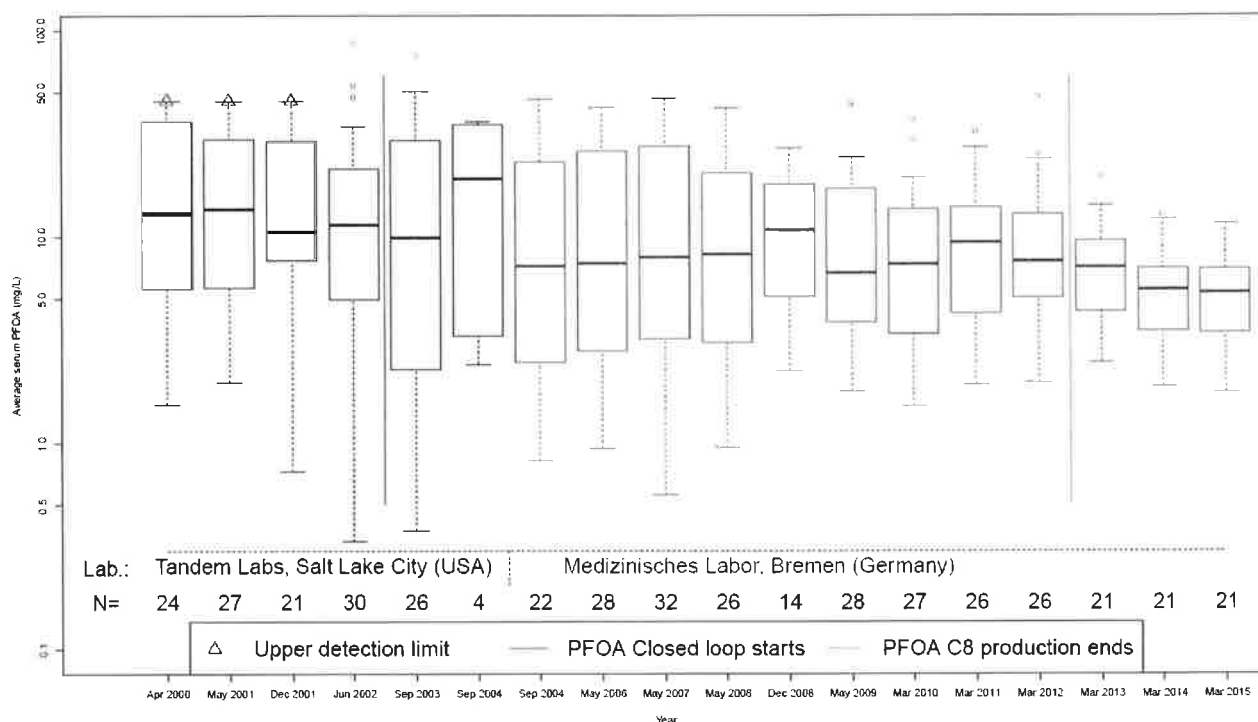
Figura 1. Boxplot del valore sierico medio di PFOA (mg/L) per settore lavorativo prevalente (scala logaritmica).





Negli addetti all'impianto di produzione dei perfluorurati sono rilevate le concentrazioni sieriche maggiori, con un andamento temporale che mostra una flessione solamente a partire dal 2004, una stabilizzazione fino al 2012 (anno in cui è terminata la produzione di PFOA), una ulteriore diminuzione per gli anni più recenti.

Figura 2. Boxplot del valore sierico medio di PFOA (mg/L) in lavoratori agli impianti perfluorurati per singola rilevazione (scala logaritmica)



E' degno di nota ricordare che tra tutti i valori di concentrazione di PFAS nel sangue di addetti alla produzione di PFAS pubblicati in letteratura, quelli rilevati negli addetti i questa azienda sono i più elevati come valore medio osservato (*De Witt 2015*).

La caratterizzazione nel siero dei dipendenti, a differenza di quella svolta dall'Istituto Superiore di Sanità sulla popolazione generale dell'area che riguarda la determinazione di 12 biomarcatori per 12 singoli PFAS, ha finora riguardato solamente la determinazione di PFOA e dei PFOS.

Risulta quindi di assoluto rilievo disporre di informazioni sulla caratterizzazione sierica dei diversi biomarcatori che consentano di conoscere quali siano i livelli di assorbimento dei diversi PFAS a catena lunga e corta negli addetti alla produzione. Si tratta di informazioni necessarie anche per il confronto tra valori degli addetti e valori nella popolazione generale dell'area inquinata.

E' quindi necessario effettuare nuove determinazioni sieriche, che comprendano la caratterizzazione dei diversi isomeri sia per i dipendenti al lavoro che per gli ex dipendenti, in modo che si disponga di valutazioni sulle concentrazioni che si sovrappongono a quelle analizzate nel programma di sorveglianza sanitaria della popolazione generale dell'area esposta all'inquinamento idrico deciso dalla Regione Veneto in accordo con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Le azioni svolte per il raggiungimento dell'obiettivo saranno la collaborazione con la Regione Veneto e l'ISS ai fini della caratterizzazione dei biomarcatori necessari per la valutazione dell'esposizione a PFAS e l'analisi dei dati per ottenere un profilo di esposizione più dettagliato per quanto riguarda i dipendenti dell'azienda RIMAR/MITENI.



3. Identificazione e verifica del rischio di esposizione ed assorbimento a sostanze perfluorurate in persone esposte a causa del lavoro e finora non considerate

Altri lavoratori, non assunti direttamente dall'azienda, possono essere stati esposti alle sostanze perfluorurate e ad altre di quelle prodotte dall'azienda.

Si tratta in primo luogo:

- 1) dei dipendenti di ditte esterne incaricate di attività continuative di intervento all'interno dell'azienda RIMAR/MITENI per svolgere attività di manutenzione straordinaria e specialistica (definendone attività, periodi di lavoro, identificazione nominativa);
- 2) dei dipendenti delle due aziende produttive che da molti anni sono insediate a fianco della ditta di interesse; questa attività deve prevedere di effettuare una valutazione, su un campione opportunamente scelto, della concentrazione serica di PFOA e PFAS, secondo il protocollo definito per la popolazione generale esposta, al fine di valutare la rilevanza della loro identificazione ed il possibile dell'inserimento di programmi di follow-up.

Per identificare i dipendenti di ditte esterne è possibile ricostruire le informazioni sulle ditte incaricate di attività con una presenza continuativa presso la MITENI, grazie alla registrazione delle attività di manutenzione straordinaria presso lo stabilimento e alla registrazione degli ingressi.

Per identificare i dipendenti delle ditte ubicate in prossimità dell'azienda RIMAR/MITENI è necessario stabilire un contatto con le due aziende.

Al fine di perseguire l'obiettivo possono essere messe in opera le seguenti azioni:

- 1) identificare i soggetti esterni all'azienda RIMAR/MITENI, ma potenzialmente esposti a PFAS per le attività lavorative svolte presso il sito di Trissino;
- 2) adesione a raccolta su base volontaria di un campione ematico sulla base della sorveglianza sanitaria già predisposta dalla Regione Veneto nell'area con determinazione dei livelli sierici dei 12 biomarcatori come per la popolazione seguita dal ISS;
- 3) analisi dei risultati e confronto con i dati ottenuti dai dipendenti della ditta RIMAR/MITENI al fine della loro inclusione nella coorte di esposti alle sostanze perfluoroalchiliche.

4. Effettuare una valutazione sui tempi di riduzione nell'organismo di PFAS.

In presenza di un'esposizione a PFAS e PFOS che determini un assorbimento per via aerea o cutanea si osserva nella persona esposta un rapido incremento della loro concentrazione ematica. Sono invece necessari tempi molto prolungati perché si realizzi una diminuzione della concentrazione ematica all'allontanarsi della persona dall'esposizione e assorbimento: la concentrazione ematica di PFAS e PFOS ha tempi di dimezzamento (emivita) elevati.

Questa lunga emivita è caratteristica della specie umana ed è determinata dalla più elevata percentuale di riassorbimento tubulare renale, che, nell'uomo, è prossima al 99%.

La differente emivita nell'uomo rispetto ad altre specie è confermata dalle più recenti rassegne (Zhang 2013).

Gli studi sull'emivita nell'uomo sono di piccola numerosità: come esempio di valutazioni sull'emivita in popolazioni generali inquinate, in un campione della popolazione esposta a PFAS a causa della contaminazione delle acque potabili determinata dall'azienda Du Pont nel Mid Ohio, USA è stata osservata un'emivita ematica mediana per i soli PFOA pari a 2,3 anni; in una popolazione generale esposta in Germania l'emivita mediana misurata è stata calcolata in 3,26 anni (Brede 2010).

Tra i lavoratori addetti alla produzione di PFAS sono stati affermati valori di emivita ematica più elevati ed è presente un miglior dettaglio sui singoli PFAS rispetto agli studi sulla popolazione



generale: in una coorte di ex dipendenti di una ditta simile alla RIMAR/MITENI (3M Company, Decatur, Alabama, USA) si è stimata un'emivita media pari a 5,4 anni per i PFOS, 3,8 per i PFOA e 8.5 anni per i PFHS, ossia uno dei cosiddetti PFAS a catena corta a 6 atomi di carbonio (*Olsen 2007; Olsen 2009*). Lo studio si è basato sulle concentrazioni sieriche raccolte nel tempo su meno di 30 soggetti.

Tuttavia questo è l'unico studio in cui si è valutata l'emivita ematica degli PFAS per valori che caratterizzano gli esposti sul lavoro, cioè per valori che sono di alcuni ordini di grandezza rispetto a quelli presenti nelle popolazioni generali risultate inquinate.

Il set di dati relativo ai dipendenti RIMAR/MITENI può costituire senza dubbio una rilevante occasione di approfondimento.

Attraverso l'analisi delle concentrazioni sieriche già raccolte sui dipendenti nell'ambito della sorveglianza sanitaria aziendale e di quelle già programmate nell'ambito dell'attività di sorveglianza sanitaria sugli addetti che hanno lasciato il lavoro sarà possibile effettuare un'analisi originale sull'emivita di queste sostanze nell'uomo.

L'approfondimento si avvantaggerà delle informazioni (vedi il punto 2) che saranno raccolte per i dipendenti relativamente al periodo di lavoro svolto in azienda, mansione e attività lavorative, mansione svolta al momento della determinazione sierica di PFOA e PFAS. Sarà necessaria quindi l'identificazione, il più possibile approfondita, dei percorsi lavorativi di ciascun addetto dell'azienda, con l'obiettivo di pervenire ad una categorizzazione almeno semiquantitativa dell'esposizione a PFAS utile per effettuare stime dell'esposizione cumulativa.

La raccolta e analisi delle informazioni riguarderà anche le persone di genere femminile assunte dall'azienda.

Ricercatori coinvolti

Il progetto per essere svolto necessita, oltre all'attività del coordinatore/responsabile scientifico del progetto, della consulenza di uno statistico medico specializzato.

Per la realizzazione del progetto saranno opportune collaborazioni con:

- il dr. A. Fiorio, Direttore dello SPISAL dell'AULSS 6, per i rapporti con l'azienda e le attività di sorveglianza sanitaria;
- la dr.ssa E. De Felip, Dipartimento Ambiente e connessa prevenzione primaria, Reparto di Chimica Tossicologica, Istituto Superiore di Sanità, che è incaricata delle determinazioni sieriche dei diversi isomeri perfluoroalchilici nella popolazione dell'area inquinata e nei diversi sottogruppi, compresi gli addetti alla produzione attuali e pregressi;
- il prof. T. Fletcher, London School of Hygiene, London (UK), già coinvolto come consulente dalla Regione Veneto nelle valutazioni sugli effetti delle sostanze per fluorurate.

Descrizione e tempistica delle singole attività della ricerca

La tabella descrive in maniera schematica gli obiettivi e le relative attività in cui il progetto è organizzato individuando, per ognuna di esse, gli obiettivi e gli indicatori in termini di risultati attesi.

Obiettivo	Obiettivi Attività	Risultati attesi	Mese e anno di inizio	Mese e anno di fine
Obiettivo 1	<i>Estensione della valutazione del</i>	Preparazione di un	Agosto	Marzo



	<i>rischio degli addetti della ditta RIMAR/MITENI ad esposizioni di sostanze derivanti dalla produzione di sostanze per fluorurate</i>	manoscritto e invio per la pubblicazione su rivista	2017	2018
Obiettivo 2	<i>Ottenere un maggiore dettaglio delle caratteristiche dell'esposizione a per fluorurati</i>	Redazione di un report	Agosto 2017	Aprile 2018
Obiettivo 3	<i>Identificazione e verifica del rischio di esposizione ed assorbimento a sostanze perfluorurate in persone esposte a causa del lavoro e finora non considerate</i>	Redazione di un report	Marzo 2018	Giugno 2018
Obiettivo 4	<i>Effettuare una valutazione sui tempi di riduzione nell'organismo di PFAS</i>	Preparazione di un manoscritto e invio per la pubblicazione su rivista	Marzo 2018	Settembre 2018

Descrizione delle azioni previste dai singoli obiettivi ricerca

	Obiettivo 1	Obiettivo 2	Obiettivo 3	Obiettivo 4
Richiesta, raccolta e memorizzazione dei dati	Settembre 2017	Settembre 2017	Marzo 2018	Marzo 2018
Creazione e somministrazione del questionario	Ottobre 2017			
Attività di data entry	Dicembre 2017			Aprile 2018
Analisi dei dati	Gennaio 2017	Gennaio 2017	Maggio 2017	Luglio 2018
Redazione Report		Aprile 2018	Giugno 2018	
Redazione Articolo su rivista	Marzo 2018			Settembre 2018

Le tempistiche dipendono dalla data di approvazione del progetto e quindi dall'effettivo inizio delle attività riportate. La durata complessiva del progetto è di 12 mesi.

Piano finanziario

Composizione dei costi del progetto di ricerca	Costi in euro	Costi in % sul totale del costo complessivo
Coordinamento del progetto	30.000 €	50%
Consulenza statistica	15.000 €	25%
Spese di data entry, questionario postale	6.000 €	10%
Spese per la diffusione ed il trasferimento dei risultati	3.000 €	5%
Materiali di consumo	2.000 €	3%
Trasferte e missioni	4.000 €	7%
Totale	60.000 €	

**Comitato Etico**

Se necessario, la richiesta e l'acquisizione di dati sensibili sarà subordinata all'approvazione del Comitato Etico competente.

Sede di svolgimento delle attività

Si mantiene come sede operativa, in continuazione con il precedente progetto e le attività già in precedenza svolte, lo SPISAL dell'AULSS 6 Euganea, Padova.

Firma del coordinatore dello studio

F.to Dott. Enzo Merler

Bibliografia

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

DeWitt JC, ed. Toxicological effects of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances. Humana press, USA, 2015

Girardi P, Merler E. Valutazione della mortalità dei lavoratori dell'azienda RIMAR/MITENI. Atti del Convegno "Designing an epidemiological study on PFAS exposed population in Veneto Region. Venice 22-23 February 2017" (<https://www.regione.veneto.it/web/sanita/tutela-acque-destinate-al-consumo-umano>)

IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some chemicals used as solvents and in polymer manufacture, Lyon, IARC 2016

Lava R, Aimo E, Menegus L, Pojana G, Marcomini A. Determination of benzotrifluoride derivative compounds in groundwater. *Anal Chim Acta* 804: 126-34, 2013

Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, Zobel LR. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect* 115(9): 1298-305, 2007

Olsen GW, Chang SC, Noker PE, Gorman GS, Ehresman DJ, Lieder PH, Butenhoff JL. A comparison of the pharmacokinetics of perfluorobutanesulfonate (PFBS) in rats, monkeys, and humans. *Toxicology* 256(1-2): 65-74., 2009

World Health Organization. Toxicological appraisal of halogenated aromatic compounds following groundwater pollution. Report on a WHO Working Group. WHO 1980

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