

2023: il Medico di Medicina Generale, il Pediatra di Libera Scelta ed i PFAS

Screening dei problemi di salute correlati all'esposizione a PFAS: il ruolo del MMG e del PLS

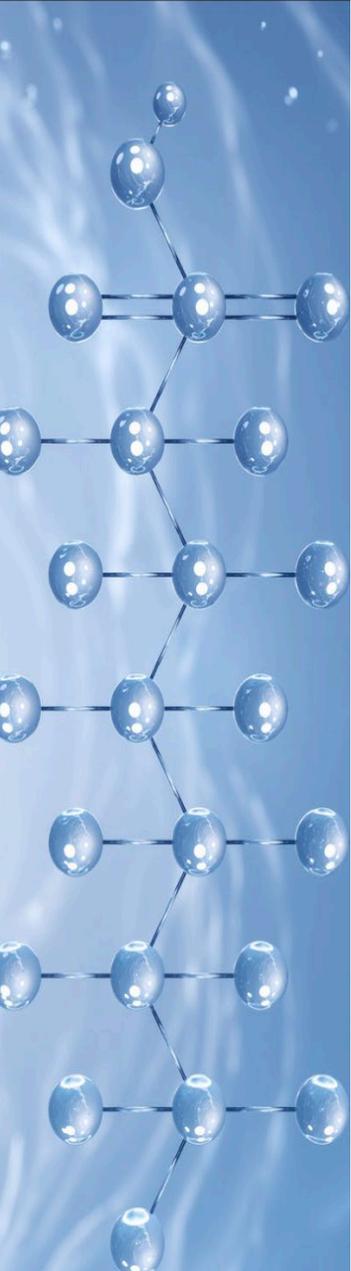
Dr. Enrico Ioverno

*Commissione Ambiente
Ordine dei Medici di Vicenza*

DISCLOSURE

In qualità di RELATORE, ai sensi dell'art.76 sul Conflitto di Interessi dell'Accordo Stato-Regioni del 2 febbraio 2017, dichiaro che negli ultimi due anni non ho avuto rapporti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

Dichiaro, inoltre, che i contenuti formativi esposti sono indipendenti da interessi commerciali.



I rischi variano in base al **livello di esposizione**, alla **fase della vita** e alla **presenza o meno di altri fattori di rischio** dei pazienti per lo sviluppo di un effetto sulla salute.
Queste incertezze rendono impossibile determinare i test di screening ottimali e la loro frequenza.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2022. Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/26156>.

TABELLA 3-1 Specie PFAS attualmente incluse nel *rapporto nazionale dei Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) sull'esposizione umana alle sostanze chimiche ambientali*

Nome abbreviato	Nome e cognome	Registro CAS n.
MeFOSAA	Acido metilperfluorottano sulfonammidoacetico	2355-31-9
PFHxS	Acido perfluoroesansolfonico Acido perfluoroesansolfonico	355-46-4
n-PFOA (isomero lineare), Sb- PFOA (isomeri ramificati)	Acido perfluorooctanoico	335-67-1*
PFDA	Acido perfluorodecanoico	335-76-2
PFUnDA	Acido perfluoroundecanoico	2058-94-8
n-PFOS (isomero lineare), Sm-PFOS (isomeri ramificati)	Acido perfluorooctansolfonico	1763-23-1*
PFNA	Acido perfluorononanoico	375-95-1

NOTE: CAS = Chemical Abstracts Service. * = Il numero CAS si riferisce solo all'isomero lineare. Secondo Patrick, gli anni precedenti dell'indagine hanno incluso anche l'acido perfluorobutano solfonico (PFBS), l'acido perfluoropentanoico (PFpA), l'acido perfluorododecanoico (PFDoDA), la perfluorottano sulfamidico (FOSA) e il 2-(N-etil-perfluorottano sulfonammido)acetato (EtFOSAA). Presentazione di N. Breysse alla commissione il 4 febbraio 2021.

Il comitato si è concentrato sulle revisioni autorevoli prodotte da agenzie governative o altri organismi che pubblicano determinazioni sulla forza delle prove attraverso un processo che include la revisione tra pari.

- Rapporti **C-8 Science Panel** (ultimo rapporto pubblicato nel 2012)
- Autorità europea per la sicurezza alimentare (**EFSA**) (ricerca completa: 2013)
- Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (**OCSE**) (pubblicato nel 2013)
- Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (**IARC**) (ricerca completata: 2014)
- US Environmental Protection Agency (**EPA**) (ricerca completata: 2015)
- Programma Nazionale di Tossicologia (**NTP**) (ricerca completa: 2016)
- Agenzia per le sostanze tossiche e il registro delle malattie (**ATSDR**) (ricerca completata: 2018)

SINTESI DELLE PROVE

1. Prova sufficiente di un'associazione
2. Prove limitate o suggestive di un'associazione
3. Prove inadeguate o insufficienti per determinare un'associazione
4. Prove limitate o suggestive di assenza di associazione

Il comitato ha trovato prove sufficienti di un aumento del rischio per i seguenti esiti sanitari con l'esposizione a PFAS:

- riduzioni del peso alla nascita
- dislipidemia nei bambini e negli adulti
- cancro al rene negli adulti
- diminuzione della risposta anticorpale nei bambini e negli adulti, ma con prove insufficienti di un aumento del rischio o della gravità dell'infezione o di differenze nell'efficacia del vaccino

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2022. Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/26156>.

Il comitato ha trovato prove limitate e suggestive di un aumento del rischio per i seguenti esiti sanitari con l'esposizione a PFAS:

- cancro al seno negli adulti
- ipertensione indotta dalla gravidanza (ipertensione gestazionale e preeclampsia)
- aumento degli enzimi epatici (nei bambini e negli adulti)
- cancro ai testicoli (negli adulti)
- disfunzione tiroidea (negli adulti)
- colite ulcerosa (negli adulti)

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2022. Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/26156>.

Il comitato ha trovato prove inadeguate o insufficienti di un aumento del rischio per i seguenti esiti sanitari con l'esposizione a PFAS:

- diabete di tipo 1 e gestazionale
- malattia cardiovascolare
- sindrome metabolica
- obesità
- sterilità; effetti riproduttivi maschili e femminili; livelli di ormoni riproduttivi
- tumori diversi da quelli del rene, della mammella e dei testicoli

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2022. Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/26156>.

Monitoraggio consigliato dal Medical Panel C8 per la popolazione esposta nel Mid-Ohio

SCREENING BY AGE

< 15 years	<ul style="list-style-type: none">– High cholesterol– Thyroid disease (at parents' discretion)– Testicular cancer (exam not part of Program, but done as regular care)
15-18 years	<ul style="list-style-type: none">– High cholesterol– Thyroid disease (at parents' discretion)– Ulcerative colitis– Testicular cancer
18-19 years	<ul style="list-style-type: none">– High cholesterol– Thyroid disease– Ulcerative colitis– Testicular cancer
20 or older years	<ul style="list-style-type: none">– High cholesterol– Thyroid disease– Ulcerative colitis– Testicular cancer– Kidney cancer
Pregnant Females	<ul style="list-style-type: none">– Blood pressure & urine protein should be measured at each prenatal visit – these tests are part of standard prenatal care and may not be reimbursed by the Program. Pregnant women may receive blood pressure monitoring devices provided by the Program.

Dislipidemia

USA 2013: C8 Medical Panel (ricorrenti Class-Action)	Profilo lipidico oltre i 2 anni
Veneto 2016 Piano di Sorveglianza della popolazione esposta a PFAS (14+, poi esteso a 10-14 anni) DGRV 2133/2016	Colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi
USA 2022: Linee guida della National Academies of Science, Engineering and Medicine	profilo lipidico a 9+ anni e una volta ogni 4-6 anni oltre i 20 anni (PFAS: 2-20 ng/mL) profilo lipidico a 2+ anni (PFAS: 20+ ng/mL) 
USA 2023: Linee guida del progetto PFAS-REACH	Colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi 

Evidenza sufficiente di causalità



Evidenza suggestiva di causalità



Iperensione arteriosa

USA 2013: C8 Medical Panel (ricorrenti Class-Action)	Non inclusa fra i «probable link»
Veneto 2016 Piano di Sorveglianza della popolazione esposta a PFAS (14+, poi esteso a 10-14 anni) DGRV 2133/2016	Misurazione PAO
USA 2022: Linee guida della National Academies of Science, Engineering and Medicine	Patologie per cui non vi è sufficiente o probabile evidenza di causalità
USA 2023: Linee guida del progetto PFAS-REACH	Patologie per cui non vi è sufficiente o probabile evidenza di causalità

Evidenza sufficiente di causalità



Evidenza suggestiva di causalità



Diabete mellito

**USA 2013:
C8 Medical Panel
(ricorrenti Class-Action)**

Non inclusa fra i «probable link»

Veneto 2016
 Piano di Sorveglianza della popolazione esposta
 a PFAS (14+, poi esteso a 10-14 anni)
 DGRV 2133/2016

Glicemia, emoglobina glicata

USA 2022: Linee guida della National Academies
 of Science, Engineering and Medicine

Patologie per cui non vi è sufficiente o probabile evidenza di causalità

USA 2023:
 Linee guida del progetto PFAS-REACH

Patologie per cui non vi è sufficiente o probabile evidenza di causalità

Evidenza sufficiente di causalità



Evidenza suggestiva di causalità



Iperuricemia

**USA 2013:
C8 Medical Panel
(ricorrenti Class-Action)**

Non inclusa fra i «probable link»

Veneto 2016
 Piano di Sorveglianza della popolazione esposta
 a PFAS (14+, poi esteso a 10-14 anni)
 DGRV 2133/2016

Acido urico

USA 2022: Linee guida della National Academies
 of Science, Engineering and Medicine

Patologie per cui non vi è sufficiente o probabile
 evidenza di causalità

USA 2023:
 Linee guida del progetto PFAS-REACH

Patologie per cui non vi è sufficiente o probabile
 evidenza di causalità

Evidenza sufficiente di causalità



Evidenza suggestiva di causalità



Disfunzione tiroidea

USA 2013: C8 Medical Panel (ricorrenti Class-Action)	Screening TSH a 18+ anni, altrimenti screening basato su segni e sintomi di disfunzione tiroidea
Veneto 2016 Piano di Sorveglianza della popolazione esposta a PFAS (14+, poi esteso a 10-14 anni) DGRV 2133/2016	TSH Proposta ecografia tiroidea su base volontaria per donne in età fertile (ULSS 8) - abbandonata
USA 2022: Linee guida della National Academies of Science, Engineering and Medicine	TSH 
USA 2023: Linee guida del progetto PFAS-REACH	TSH con o senza fT4 

Evidenza sufficiente di causalità



Evidenza suggestiva di causalità



Alterazione degli enzimi epatici

<p>USA 2013: C8 Medical Panel (ricorrenti Class-Action)</p>	<p>Nessuno screening raccomandato</p>
<p>Veneto 2016 Piano di Sorveglianza della popolazione esposta a PFAS (14+, poi esteso a 10-14 anni) DGRV 2133/2016</p>	<p>AST ALT</p>
<p>USA 2022: Linee guida della National Academies of Science, Engineering and Medicine</p>	<p>Cura routinaria</p> <p style="text-align: right;"></p>
<p>USA 2023: Linee guida del progetto PFAS-REACH</p>	<p>AST. ALT. GGT</p> <p style="text-align: right;"></p>

Evidenza sufficiente di causalità



Evidenza suggestiva di causalità



Ridotta funzionalità renale

USA 2013: C8 Medical Panel (ricorrenti Class-Action)	Cura routinaria
Veneto 2016 Piano di Sorveglianza della popolazione esposta a PFAS (14+, poi esteso a 10-14 anni) DGRV 2133/2016	Creatinina, filtrato glomerulare
USA 2022: Linee guida della National Academies of Science, Engineering and Medicine	patologia per cui non vi è sufficiente o probabile evidenza di causalità
USA 2023: Linee guida del progetto PFAS-REACH	Creatininemia esame urine (proteinuria, albuminuria) 

Evidenza sufficiente di causalità



Evidenza suggestiva di causalità



Ipertensione in gravidanza e pre eclampsia

<p>USA 2013: C8 Medical Panel (ricorrenti Class-Action)</p>	<p>Cura routinaria (rilevazione PAO e proteinuria ad ogni visita di controllo). Le gravide possono richiedere e ricevere dei dispositivi di misurazione della pressione.</p>
<p>Veneto 2016 Piano di Sorveglianza della popolazione esposta a PFAS (14+, poi esteso a 10-14 anni) DGRV 2133/2016</p>	<p>Cura routinaria</p>
<p>USA 2022: Linee guida della National Academies of Science, Engineering and Medicine</p>	<p>Effettuare lo screening dell'ipertensione e della preeclampsia nelle donne gravide.</p> 
<p>USA 2023: Linee guida del progetto PFAS-REACH</p>	<p>Cura routinaria. Incoraggiare il controllo domiciliare nelle persone con elevata esposizione</p> 

Evidenza sufficiente di causalità



Evidenza suggestiva di causalità



Colite ulcerosa

USA 2013: C8 Medical Panel (ricorrenti Class-Action)	Questionario sui sintomi oltre i a 15+ anni
<p>Veneto 2016 Piano di Sorveglianza della popolazione esposta a PFAS (14+, poi esteso a 10-14 anni) DGRV 2133/2016</p>	<p><i>Patologia non considerata</i></p>
<p>USA 2022: Linee guida della National Academies of Science, Engineering and Medicine</p>	<p>Valutare segni e sintomi della colite ulcerosa nei pazienti di 15+ anni</p> 
<p>USA 2023: Linee guida del progetto PFAS-REACH</p>	<p>Anamnesi ed esame clinico</p> 

Evidenza sufficiente di causalità



Evidenza suggestiva di causalità



Cancro del rene

USA 2013:
C8 Medical Panel
(ricorrenti Class-Action)

Adulti di 20-39 anni:
Questionario sui sintomi ed esame urine per ematuria se sono presenti sintomi
Adulti di 40+ anni:
Questionario sui sintomi, E.O. dell'addome ed esame urine per ematuria.
Sulla base del questionario e del test il medico può prescrivere ulteriori esami (Ecografia renale, TAC, RMN)

Veneto 2016
Piano di Sorveglianza della popolazione esposta a PFAS (14+, poi esteso a 10-14 anni)
DGRV 2133/2016

Patologia considerata soltanto per i lavoratori MITENI: Ecografia renale (DGRV 1495/2019)

USA 2022: Linee guida della National Academies of Science, Engineering and Medicine

Valutare segni e sintomi del cancro del rene comprensivi di un esame urine per ematuria nei pazienti di 45+anni



USA 2023:
Linee guida del progetto PFAS-REACH

Anamnesi ed esame clinico
Esame urine (microematuria)



Evidenza sufficiente di causalità



Evidenza suggestiva di causalità



Cancro della mammella

USA 2013: C8 Medical Panel (ricorrenti Class-Action)	Non inclusa fra i probabile links
Veneto 2016 Piano di Sorveglianza della popolazione esposta a PFAS (14+, poi esteso a 10-14 anni) DGRV 2133/2016	Patologia non considerata
USA 2022: Linee guida della National Academies of Science, Engeneering and Medicine	Adesione allo screening mammografico (raccomandazioni per la popolazione generale) 
USA 2023: Linee guida del progetto PFAS-REACH	Adesione allo screening mammografico (raccomandazioni per la popolazione generale e per la popolazione con altri fattori di rischio) 

Evidenza sufficiente di causalità



Evidenza suggestiva di causalità



Cancro della mammella

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 11 agosto 2022

Quesito 2 *Dovrebbe lo screening mammografico organizzato vs nessuno screening mammografico essere utilizzato per la diagnosi precoce del cancro della mammella nelle donne di età compresa tra 45 e 49 anni?*

Raccomandazione: per le donne asintomatiche di età compresa tra 45 e 49 anni, il panel italiano raccomanda la mammografia di screening vs. no mammografia di screening, nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione debole, bassa certezza dell'evidenza). La raccomandazione si applica alle donne appartenenti alla popolazione generale ad eccezione delle donne con un accertato aumento del rischio eredo-familiare per tumore della mammella ($RR \geq 2$) e per il quale è auspicabile istituire uno specifico percorso di sorveglianza. **Conditional recommendation for the intervention.**

Cancro del testicolo

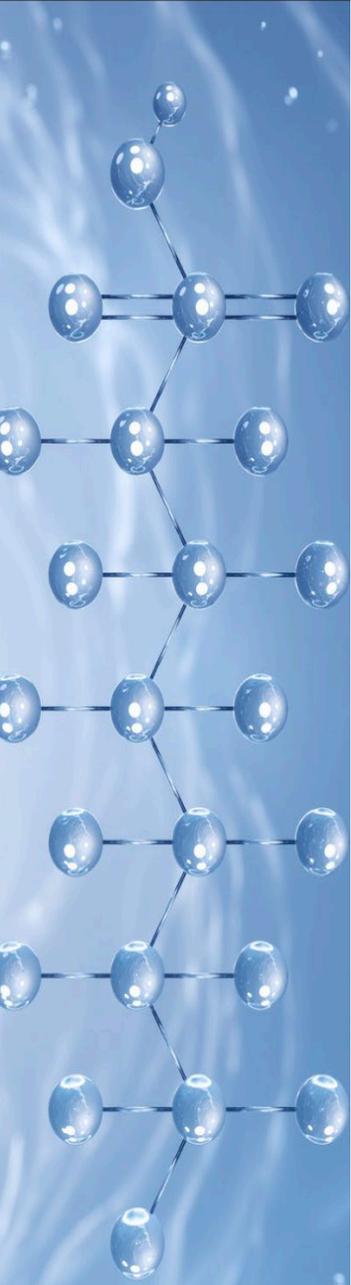
USA 2013: C8 Medical Panel (ricorrenti Class-Action)	Questionario sui sintomi ed esame obiettivo nei maschi di 15+ anni; sulla base dei risultati il medico può prescrivere ulteriori esami (ecografia testicolare). Al di sotto dei 15 anni fa parte della routine di cura
Veneto 2016 Piano di Sorveglianza della popolazione esposta a PFAS (14+, poi esteso a 10-14 anni) DGRV 2133/2016	Patologia considerata soltanto per i lavoratori MITENI: Ecografia testicolare (DGRV 1495/2019)
USA 2022: Linee guida della National Academies of Science, Engineering and Medicine	Valutare segni e sintomi del cancro del testicolo nei pazienti di 15+anni 
USA 2023: Linee guida del progetto PFAS-REACH	Anamnesi ed esame clinico annuale per segni e sintomi del cancro del testicolo nei pazienti di 15+anni 

Evidenza sufficiente di causalità



Evidenza suggestiva di causalità

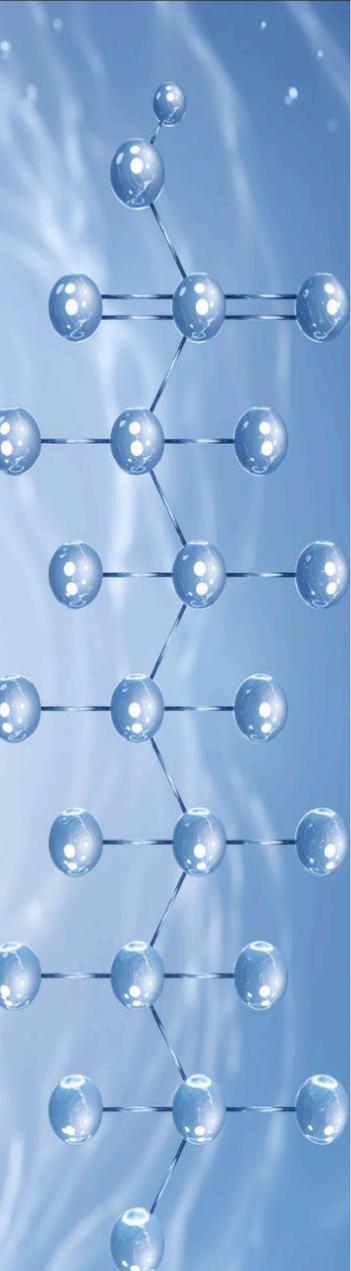




Tumore del testicolo

Fattori di rischio

- **Progresso criptorchidismo**
- **Ipotrofia (< 12 ml) o atrofia del testicolo**
- **Sindrome di Klinefelter**
- **Tumore controlaterale**
- **Infertilità**
- **Influenza genetica (parenti di primo grado affetti da neoplasia testicolare)**
- **Somministrazione di estrogeni in gravidanza**



RACCOMANDAZIONI PER IL FOLLOW-UP DEL PAZIENTE

Ripetizione esami sierologici per PFAS

USA 2013: C8 Medical Panel (ricorrenti Class-Action)	Non previsto
Veneto 2016 Piano di Sorveglianza della popolazione esposta a PFAS (14+, poi esteso a 10-14 anni) DGRV 2133/2016	Prevista ripetizione ogni 2 anni circa
USA 2022: Linee guida della National Academies of Science, Engineering and Medicine	Coerente con emivita dei congeneri di interesse (es. 2-3 anni per PFOA, PFHxS, PFNA) fino a riallineamento dei risultati con quelli della popolazione non esposta. 
USA 2023: Linee guida del progetto PFAS-REACH	Coerente con emivita dei congeneri di interesse (es. 2-3 anni per PFOA, PFHxS, PFNA) fino a riallineamento dei risultati con quelli della popolazione non esposta. 

Evidenza sufficiente di causalità



Evidenza suggestiva di causalità



Ripetizione screening clinico

<p>USA 2013: C8 Medical Panel (ricorrenti Class-Action)</p>	<p>Non previsto</p>
<p>Veneto 2016 Piano di Sorveglianza della popolazione esposta a PFAS (14+, poi esteso a 10-14 anni) DGRV 2133/2016</p>	<p>Prevista ripetizione ogni 2 anni circa</p>
<p>USA 2022: Linee guida della National Academies of Science, Engineering and Medicine</p>	<p>Sulla base dei livelli di PFAS: < 2 ng/ml 2-20 ng/ml > 20ng/ml</p> 
<p>USA 2023: Linee guida del progetto PFAS-REACH</p>	<p>Rescreening indicativamente annuale fintanto che il livello serico PFAS > popolazione non esposta</p> 

Evidenza sufficiente di causalità



Evidenza suggestiva di causalità



2-<20 (ng/mL) PFAS*

Encourage PFAS exposure reduction if a source has been identified, especially for pregnant persons.

Within the usual standard of care clinicians should:

- Prioritize screening for dyslipidemia with a lipid panel (once between 9 and 11 years of age, and once every 4 to 6 years over age 20) as recommended by the AAP and AHA.
- Screen for hypertensive disorders of pregnancy at all prenatal visits per the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).
- Screen for breast cancer based on clinical practice guidelines based on age and other risk factors such as those recommended by U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF).

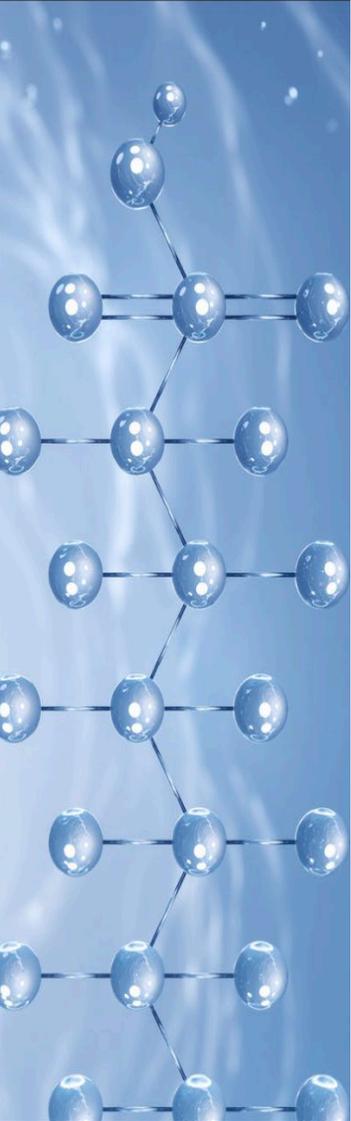
Guidance on PFAS Exposure,
Testing, and Clinical Follow-Up

≥20 (ng/mL) PFAS*

Encourage PFAS exposure reduction if a source of exposure is identified, especially for pregnant persons.

In addition to the usual standard of care, clinicians should:

- Prioritize screening for dyslipidemia with a lipid panel (for patients over age 2) following American Academy of Pediatrics (AAP) recommendations for high-risk children and American Heart Association (AHA) guidance for high-risk adults.
- At all well visits:
 - Conduct thyroid function testing (for patients over age 18) with serum thyroid stimulating hormone (TSH),
 - Assess for signs and symptoms of kidney cancer (for patients over age 45), including with urinalysis, and
 - For patients over age 15, assess for signs and symptoms of testicular cancer and ulcerative colitis.



Dangerous

PFAS

Perfluoroalkyl
and
Polyfluoroalkyl
Substances

Toxic
and

Carcinogenic

Forever
Chemicals

Environmental
Contamination

Hazardous

Health



.....grazie per l'attenzione!