

BUSYLAB

**VALUTAZIONE EPIDEMIOLOGICA
riguardante i RESIDENTI nelle AREE CIRCOSTANTI
l'impianto di TRATTAMENTO dei RIFIUTI SOLIDI URBANI del**



MATERIALI E METODI

capitolo 2

2.1. Premessa

2.2. **Fase 1. Indagine epidemiologica descrittiva su base comunale**

2.2.1. Indicatori epidemiologici utilizzati

2.3. **Fase 2. Indagine epidemiologica spaziale nell'area dei 4 chilometri attorno al Cosmari**

2.3.1. Studio descrittivo su base di sezione censuaria

2.3.2. Studi analitici

2.3.2.1. Studio di associazione tra esposizione/evento sanitario
(Risk analysis)

2.3.2.2. Studio di coorte

2.4. Software utilizzati

Bibliografia

2. MATERIALI E METODI

2.1. PREMESSA

Lo studio si articola in due parti, di cui una prima fase descrittiva (**Fase 1**) con lo scopo di rappresentare spazialmente, nei cinque comuni intorno al COSMARI, il fenomeno della mortalità e dei primi ricoveri ospedalieri verificatisi nel periodo in esame per le patologie che in letteratura sono associate ad un'esposizione delle emissioni degli impianti di incenerimento, e la fase successiva (**Fase 2**) incentrata sui 4 chilometri di raggio intorno all'impianto, che si compone di una prima parte descrittiva e una seconda parte di tipo analitico che tenta di rispondere al quesito che riguarda l'ipotetico rapporto di causa ed effetto tra evento sanitario (decesso/ricovero) ed esposizione ambientale.

La prima fase si propone, attraverso uno studio epidemiologico osservazionale descrittivo, effettuato con il metodo del Progetto SENTIERI (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e Insediamenti Esposti a Rischio di Inquinamento) (Pirastu et al. 2011), di studiare la frequenza degli eventi sanitari nei residenti dei comuni prossimi all'impianto e di confrontarla con il riferimento regionale. Le aree e le popolazioni oggetto di studio sono individuate nei comuni afferenti all'Area Vasta n. 3 dell'ASUR di Corridonia, Macerata, Pollenza, Tolentino e Urbisaglia.

Nella seconda fase, è stata dapprima effettuata un'analisi epidemiologica spaziale su base di sezione di censimento, nell'area compresa nei 4 chilometri intorno all'impianto del COSMARI, al fine di studiare l'incidenza degli eventi sanitari nelle aree sub-comunali intorno all'impianto nel confronto con l'intera area e di descrivere spazialmente il fenomeno della mortalità e dei ricoveri verificatisi nel periodo in esame per le patologie che in letteratura sono associate ad un'esposizione delle emissioni degli impianti di incenerimento. Le cause di decesso e di ricovero ospedaliero indagate sono state selezionate alla luce dei risultati del progetto sul monitoraggio degli inceneritori nel territorio dell'Emilia Romagna - MONITER (ARPA Emilia Romagna, 2010), che ha valutato gli effetti ambientali e sanitari a breve e a lungo termine degli inceneritori di rifiuti urbani, presenti nella regione, nei residenti in un'area di 4 km di raggio intorno ad ogni inceneritore.

Successivamente, è stato realizzato uno studio a livello individuale dell'associazione tra l'esposizione al particolato atmosferico e l'evento sanitario (di seguito indicato come risk-analysis) nei residenti nell'area di 4 km intorno all'impianto di incenerimento.

Infine, l'ultima sezione propone i risultati di un più approfondito studio di coorte di popolazione osservazionale retrospettivo, basato sulla storia residenziale dei soggetti residenti nell'area suddetta.

2.2. INDAGINE EPIDEMIOLOGICA DESCRITTIVA SU BASE COMUNALE

L'insieme dei dati utilizzati deriva dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) fornite dall'Agenzia Regionale Sanitaria della Regione Marche per il periodo che va dal 2006 al 2012 e dall'archivio ISTAT delle cause di morte messo a disposizione dalla P.F. Sistemi statistici e di

controllo di gestione della Giunta della Regione Marche nell'ambito del macroprogramma (aggiornamento ottobre 2014) del Programma Statistico Nazionale "Elaborazioni su dati di mortalità, ricovero e esiti dei concepimenti per finalità di supporto alla programmazione regionale e locale" (PSN MAR-0006). Da questo ultimo archivio sono stati selezionati i decessi dei residenti nei 5 comuni compresi nell'area di studio verificatisi nel periodo 2006-2011.

Sono stati analizzati, per gli individui di genere maschile e femminile di tutte le età, i ricoveri ospedalieri incidenti e tutti i ricoveri, ordinari e day hospital, dei soggetti residenti nei comuni di Corridonia, Macerata, Pollenza, Tolentino e Urbisaglia nel periodo in studio, selezionati sulla base della diagnosi principale della SDO, codificata secondo la IX revisione della classificazione internazionale delle malattie (ICD-IX-CM). Le cause indagate inerenti tutti i ricoveri di ogni soggetto sono riportate in tabella 2.1.; alcune cause specifiche elencate in tabella 2.2. per il generale decorso cronico delle stesse, e quindi per evitare di contare ricoveri ripetuti per lo stesso evento patologico, sono state analizzate inserendo solo il primo ricovero della patologia o gruppo di patologie di ogni soggetto nel periodo in studio.

Sono stati altresì indagati, per gli individui di entrambi i generi di tutte le età, i decessi dei soggetti residenti nei comuni presi in esame indicanti nella causa di morte le cause elencate in tabella 2.3., codificate secondo la X revisione della classificazione internazionale delle malattie (ICD-X).

Le stesse tabelle sono state integrate con l'elenco delle cause che si sono potute indagare a seguito dei risultati dei processi di record-linkage, della sufficiente numerosità statistica degli osservati nelle analisi descrittive e analitiche sui residenti nei 4 km dal Cosmari e della permanenza minima di 6 mesi per lo studio di coorte, come più dettagliatamente spiegato nella descrizione dei singoli studi.

Nelle tabelle suddette è rappresentata anche la forza dell'associazione dell'esposizione agli inceneritori con le cause degli eventi sanitari come rilevato dalla revisione bibliografica effettuata nello studio Sentieri (Pirastu et al. 2011; Porta et al. 2009).

La popolazione residente dei cinque comuni in studio è stata descritta attraverso statistiche quali la media e la deviazione standard per la variabile età, la frequenza assoluta e percentuale per le variabili genere e indice di deprivazione socio-economico.

Ai fini di una descrizione più accurata dello stato di salute dei comuni in studio, è stata effettuata un'analisi sui dati aggregati a livello comunale nell'intero periodo in studio (2006-2012 per quanto riguarda le dimissioni ospedaliere, 2006-2011 per i decessi), utilizzando i seguenti indicatori epidemiologici:

1. rapporto di incidenza standardizzato (SIR) per genere, classi di età quinquennali e indice di deprivazione (Caranci et al. 2010), con il relativo intervallo di confidenza al 90% di probabilità;
2. rapporto di incidenza bayesiano (BIR) con il relativo intervallo di credibilità al 90% controllato per genere, classi di età quinquennali e indice di deprivazione (Caranci et al. 2010).

In questa indagine i rapporti standardizzati di incidenza (SIR, BIR) sono stati calcolati adottando come popolazione di riferimento quella della regione Marche.

L'indice di deprivazione (SES) è un indicatore di sviluppo socio-economico calcolato su base territoriale (comunale o su sezione di censimento). Il SES deriva dall'analisi fattoriale di 4 variabili censuarie (istruzione, occupazione, condizione abitativa e composizione della famiglia), combinando

indicatori algebrici e pesi specifici per calcolare un indicatore composito finalizzato a rappresentare la posizione socioeconomica dei residenti in un territorio.

La categorizzazione finale del SES è basata sulla distribuzione dell'indicatore nei quintili della popolazione.

Per la regione Marche e per i cinque comuni considerati nello studio, sono stati inoltre analizzati i trend temporali dei tassi standardizzati nell'intero periodo (per i ricoveri dal 1997 al 2012; per i decessi dal 2006 al 2011) e sono stati riportati i relativi grafici a dispersione con le rette di regressione dei gruppi che mostrano, su tutti gli anni considerati, un valore del tasso sempre diverso da zero; laddove almeno un tasso della serie storica risultava pari a zero non è stato possibile calcolare la statistica trend (trend n.c.=non calcolabile) e nel relativo grafico non sono state mostrate le rette di regressione. Le serie temporali dei tassi sono state analizzate con il metodo di regressione Joinpoint, che individua i punti dove si verificano i cambiamenti nel tempo, statisticamente significativi, del coefficiente angolare della funzione lineare che identifica il trend; i test di significatività sono basati sul metodo di permutazione di Monte Carlo (Kim et al. 2000) al livello di significatività di 0,05.

Al fine di localizzare aggregazioni di comuni che presentano eccessi statisticamente significativi di mortalità e di ricovero per causa, è stata applicata la metodologia del *cluster detection* basata sulla statistica Scan di Kulldorff (Kulldorff 1997; Kulldorff et al. 2006). I cluster statisticamente significativi (p -value<0,05) sono stati rappresentati graficamente su mappe di variazione del rischio (*choropleth*).

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate considerando i soggetti residenti di tutte le età.

L'analisi degli indicatori epidemiologici è stata effettuata utilizzando i software SAS System v.9.4 e PATED v.4.2 (Procedura per l'analisi territoriale di epidemiologia descrittiva) (De Maria 2006), mentre l'analisi dei trend temporali è stata realizzata con il software Joinpoint v.3.5.3 prodotto da US National Cancer Institute.

Tabella 2.1. Cause di morte analizzate

Descrizione della causa di morte	ICD-X	Evidenza associazione	Studio descrittivo 5 comuni	Studio descrittivo su 4 km	Risk-analysis	Studio di coorte
Tutte le cause (escluse cause violente)	A00-R99		X	X	X	X
Tutti i tumori ^a	C00-D48	I - L		X	X	X
Tumori maligni ^b	C00-C97		X			
Tumori maligni dello stomaco	C16	L	X	X		
Tumori maligni del colon ^b	C18	I - L	X			
Tumori maligni del retto, della giunzione retto sigmoidea e dell'ano ^c	C19-C21	I - L	X	X (C18-C21)	X (C18-C21)	
Tumori maligni del fegato, dei dotti biliari intraepatici, non specificato	C22	L	X	X		
Tumori maligni del pancreas	C25		X	X		
Tumori maligni della laringe	C32	I	X	X		
Tumori maligni della trachea, dei bronchi e dei polmoni	C33-C34	L	X	X	X	
Tumori maligni della mammella	C50	I	X	X		
Tumori maligni del corpo dell'utero	C54		X	X		
Tumori maligni dell'ovaio e degli altri annessi uterini	C56-C57		X	X		
Tumori maligni della prostata	C61		X	X		
Tumori maligni della vescica	C67	I	X	X		
Tumori maligni della tiroide	C73		X	X		
Linfoma non Hodgkin (Altri e non specificati tipi di linfomi non Hodgkin) ^d	C82, C85	L	X	X (C82-C85, C96)		
Mieloma multiplo e tumori immunoproliferativi ^e	C88, C90		X	X (C90)		
Leucemie	C91-C95		X	X		
Diabete mellito	E10-E14		X	X	X	X
Malattie dell'apparato circolatorio	I00-I99		X	X	X	X
Malattie ischemiche cardiache	I20-I25		X	X	X	X
Infezioni respiratorie acute, delle basse vie respiratorie, polmonite e influenza ^f	J00-J06, J10-J18, J20-J22	I	X	X (J00-J06, J10-J18)		
Malattie polmonari croniche ostruttive	J41-J44, J47	I	X	X		
Asma ^g	J45		X	X (J45-J46)		
Nefriti, sindrome nefrosica, e altre nefrosi	N00-N12		X	X (N00-N08, N17-N19, N25-N27)		

Da Monitor¹:

^a Cause analizzate esclusivamente per l'analisi epidemiologica spaziale nell'area dei 4 chilometri intorno al Cosmari.

^b Cause analizzate esclusivamente per l'analisi epidemiologica descrittiva su base comunale

^c Tumori maligni del colon, del retto, della giunzione retto sigmoidea e dell'ano – C18-C21

^d Linfoma non Hodgkin (Linfosarcoma, reticolo sarcoma, altri tumori maligni del tessuto linfatico e istiocitario, altro e non specificato tumore maligno del tessuto linfoide, ematopoietico e tessuti correlati) – C82-C85, C96

^e Mieloma multiplo e tumori plasmacellulari maligni – C90

^f Infezioni respiratorie acute, polmonite e influenza – J00-J06, J10-J18

^g Asma e stato di male asmatico – J45-J46

^h Nefriti, sindrome nefrosica, e altre nefrosi, insufficienza renale acuta e cronica, disturbi del rene – N00-N08, N17-N19, N25-N27

Studio Sentieri – Porta: Evidenze di associazioni tra eventi sanitari ed esposizione a inceneritori



Evidenza **S**ufficiente per inferire la presenza di un'associazione casuale

Evidenza **L**imitata ma non sufficiente per inferire la presenza di un'associazione casuale

Evidenza **I**nadeguata per inferire la presenza di un'associazione casuale

¹ ARPA Emilia Romagna (ARPA ER). Monitoraggio degli inceneritori nel territorio dell'Emilia Romagna. [Online]; 2010 [cited 2015 10 30. Available from: http://www.arpa.emr.it/pubblicazioni/moniter/generale_619.asp

Tabella 2.2. Cause di ricovero analizzate – primi ricoveri

Descrizione della causa di ricovero	ICD-IX-CM	Evidenza associazione	Studio descrittivo 5 comuni	Studio descrittivo su 4 km	Risk-analysis	Studio di coorte
Tutte le cause ^a	001-799			X		
Tutti i tumori ^a	140-239	I - L		X	X	X
Tumori maligni dello stomaco	151	L	X	X		
Tumori maligni del colon-retto	153-154	I - L	X	X	X (C18-C21)	X (C18-C21)
Tumore fegato e dotti biliari	155	L	X	X		
Tumori maligni del pancreas	157		X	X		
Tumori maligni della laringe	161	I	X	X		
Tumori maligni della trachea, dei bronchi e dei polmoni	162	L	X	X	X	
Tumori maligni della mammella nelle donne	174	I	X	X	X	X
Tumori maligni del corpo dell'utero	182		X	X		
Tumori maligni dell'ovaio e degli altri annessi uterini	183		X	X		
Tumore della prostata	185		X	X		
Tumori maligni della vescica	188		X	X	X	X
Tumori maligni della tiroide	193		X	X		
Linfoma non Hodgkin	200, 202	L	X	X		
Mieloma multiplo e tumori immunoproliferativi	203		X	X		
Leucemie	204-208		X	X		
Diabete mellito	250		X	X	X	
Malattie dell'apparato circolatorio	390-459		X	X	X	X
Nefriti, sindrome nefrosica, e altre nefrosi	580-589		X	X	X	X
Malattie polmonari croniche ostruttive (COPD)	490-492, 494, 496	I	X	X	X	X
Malformazioni congenite	740-759	I	X	X	X	X

Da Moniter (vedasi nota 1) :

^a Cause analizzate esclusivamente per l'analisi epidemiologica spaziale nell'area dei 4 chilometri intorno al Cosmari

Tabella 2.3. Cause di ricovero analizzate – tutti i ricoveri

Descrizione della causa di ricovero	ICD-IX-CM	Evidenza associazione	Studio descrittivo 5 comuni	Studio descrittivo su 4 km	Risk-analysis	Studio di coorte
Tutte le cause ^a (escl. cataratta, IVG, parto, trattamenti e violente)	000-365, 367-634, 636-649, 655-659, 670-799		x	x (001-799)	x (001-799)	x (001-799)
Malattie ischemiche del cuore	410-414		x	x	x	x
Malattie acute delle prime vie aeree ^b	460-466	I	x	x (460-466, 480-487)	x (460-466, 480-487)	x (460-466, 480-487)
Asma	493		x	x		
Aborto spontaneo ^c	634		x	x (630, 632, 634)	x (630, 632, 634)	x (630, 632, 634)

Da Monitor (vedasi nota 1) :

^a Tutte le cause – 001-799

^b Infezioni respiratorie acute, polmonite e influenza – 460-466, 480-487

^c Aborto spontaneo – 630, 632, 634

2.2.1. Indicatori epidemiologici utilizzati

Tassi Standardizzati

Il confronto fra tassi grezzi (casi/popolazione*100.000) può portare ad una interpretazione fuorviante a causa delle differenze tra le strutture per età, genere e/o altre variabili di confondimento delle popolazioni in esame. Nel confronto fra la popolazione di due comuni, ad esempio, laddove una sia mediamente più anziana e l'altra mediamente più giovane, i tassi di mortalità possono differire sia per le caratteristiche intrinseche del comune e sia per un effetto dovuto alla struttura per età. Per poter operare dei confronti accurati si utilizzano, pertanto, i tassi standardizzati (di mortalità o di morbosità) che esprimono il fenomeno della mortalità/morbosità al netto dell'effetto della composizione per età, genere e altre variabili confondenti (Pagano e Gauvreau 1993).

Rapporti Standardizzati di Incidenza (SIR)

L'indicatore epidemiologico SIR è una misura sintetica che stima il rischio relativo di incidenza di una patologia in un'area in studio. Il SIR è dato dal rapporto percentuale tra il numero di eventi osservati e il numero di eventi attesi nel comune ed esprime l'eccesso (SIR maggiore di 100) o il difetto (SIR minore di 100) di mortalità/morbosità esistente tra il comune e la popolazione presa come riferimento (in questo caso quella regionale nel suo complesso), al netto delle variabili di confondimento considerate.

Essendo uno stimatore basato su un rapporto, il SIR assume dei valori estremamente alti in presenza di eventi attesi molto bassi (vicino allo zero), anche con eventi osservati pari a uno o di poco superiori; di conseguenza, in presenza di un numero esiguo di eventi e/o di una popolazione a rischio piccola, la mappa dei SIR può fornire una rappresentazione del rischio di incidenza nell'area in studio lontana dalla situazione reale.








Per superare i problemi di instabilità di questo stimatore sono stati proposti, tra gli altri, metodi di stima bayesiani (Lawson 2001).

Stimatori Bayesiani (BIR)

Le stime bayesiane del rischio relativo di incidenza di una patologia (BIR) sono determinate con metodi iterativi tenendo in considerazione contemporaneamente sia la frequenza degli eventi nelle aree limitrofe al singolo comune, sia la frequenza degli eventi nell'intera regione di riferimento; in questo modo i BIR mostrano una minore variabilità poiché i valori estremi dei SIR tendono a scomparire rendendo la mappa più correttamente interpretabile (Lawson 2001).

Infine, avvalendosi dell'utilizzo di "emoticons", si sono intese semplificare le modalità di lettura ed interpretazione dei dati, associando alla presentazione dei valori numerici anche una rappresentazione grafica come esplicitata in tabella 2.4.

Tabella 2.4. Modalità di rappresentazione dei risultati (Livelli di attenzione)

Emoticons	Livello di attenzione/preoccupazione
	0 - Difetti significativi. Nessuna azione da intraprendere. 1 - Nessuna azione da intraprendere.
	2 - Nessuna preoccupazione. Ricontrollare nel tempo.
	3 - Necessaria attenzione. Sorvegliare nel tempo.
	4 - Sicuro / molto probabile eccesso. Sorvegliare nel tempo e nello spazio.
	5 - Eccesso in evoluzione o d'interesse d'area. Necessitano approfondimenti.
	6 - Eccesso conclamato. Necessitano approfondimenti e sorveglianza.
	7 - Parametri contrastanti. Necessitano eventuali accertamenti

2.3. FASE 2. INDAGINE EPIDEMIOLOGICA SPAZIALE NELL'AREA DEI 4 CHILOMETRI INTORNO AL COSMARI

Le analisi statistiche riguardano i soggetti residenti nei comuni di Corridonia, Macerata, Pollenza, Tolentino e Urbisaglia i cui indirizzi di residenza dal 2006 al 2012 ricadono nell'area circostante l'impianto del Cosmari avente un raggio di 4 km da questo; le georeferenziazioni degli indirizzi di residenza e del punto centrale dell'impianto del Cosmari sono stati effettuati attraverso l'uso del sistema Geographic Information System (GIS) e della cartografia disponibile a livello dei diversi comuni. Le informazioni anagrafiche e residenziali (nome, cognome, codice fiscale, data di nascita, genere, comune di nascita, indirizzo di residenza attuale, data e indirizzo delle variazioni di residenza dal 2006 al 2012) sono state reperite dagli archivi dell'anagrafe sanitaria della Azienda Sanitaria Unica Regionale (ASUR) - Area Vasta n. 3. L'archivio anagrafico è stato sottoposto ad una procedura di controllo di qualità al fine di eliminare/correggere le residenze/variazioni doppie registrate nello stesso giorno e successivamente elaborato al fine di normalizzare tutti gli indirizzi.

Dati anagrafici, sanitari ed esiti in studio

Gli indirizzi di residenza degli abitanti dal 1/1/2006 al 31/12/2012, comprese tutte le variazioni di residenza nel periodo e l'indicazione sullo stato anagrafico (vivente, deceduto, emigrato, sospeso, irreperibile), sono stati estratti dall'anagrafe sanitaria dell'Area Vasta 3.

Tutti i numeri civici all'interno dei 4 km di raggio a partire dal centro del COSMARI sono stati georeferenziati. In particolare, i comuni di Tolentino e Corridonia hanno fornito una toponomastica informatizzata con la identificazione dei civici all'interno del buffer dei 4 km. I civici degli altri comuni sono stati georeferenziati manualmente con GPS Garmin GPSMAP 60CS; le rispettive coordinate, insieme a quelle dei comuni di Tolentino e Corridonia, sono state riportate e controllate con l'applicazione Google Earth Pro. Le misure acquisite manualmente sono state ricontrollate e corrette qualora in eccessiva distanza dall'abitazione. I numeri civici sono stati attribuiti ai diversi comuni nel buffer di 4 km mediante la cartografia fornita dai comuni stessi; gli stessi sono stati attribuiti alle sezioni di censimento utilizzando la cartografia censuaria ISTAT.

Le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) sono state fornite dall'Agenzia Regionale Sanitaria della Regione Marche per il periodo che va dal 2006 al 2012 nell'ambito del macroprogramma (aggiornamento ottobre 2014) del Programma Statistico Nazionale "Elaborazioni su dati di mortalità, ricovero e esiti dei concepimenti per finalità di supporto alla programmazione regionale e locale" (PSN MAR-0006); i dati relativi alle Schede di Morte, con la relativa codifica della causa iniziale di decesso in ICD-X, sono stati forniti dall'Azienda Sanitaria Unica Regionale - Area Vasta n.3 - nell'ambito della collaborazione del presente progetto.

Sono stati analizzati, per i residenti nell'area in studio di genere maschile e femminile e di tutte le età, gli esiti sanitari e le cause come riportato nelle rispettive colonne delle tabelle 2.1., 2.2. e 2.3.

Gli archivi anagrafici e sanitari sono stati sottoposti ad una procedura di controllo di qualità dei dati nella quale è stata verificata l'esistenza di codici identificativi univoci di ciascun soggetto, la qualità delle chiavi di collegamento tra gli archivi sanitari e anagrafici, la corrispondenza tra la tipologia di variabile (numerica, alfanumerica) e il formato dei dati, la standardizzazione delle informazioni (anagrafiche e residenziali) e la rimozione di duplicazioni di record.

L'archivio delle informazioni anagrafiche delle Schede di Dimissioni Ospedaliere e delle Schede di Morte dei residenti nei cinque comuni in studio sono state collegate all'archivio dell'anagrafe sanitaria al fine di recuperare l'indirizzo di residenza e identificare, tramite procedure di georeferenziazione, i residenti nell'area circostante l'impianto del Cosmari per un raggio di 4 km. Il collegamento tra i due archivi, privati delle informazioni sanitarie, è stato effettuato tramite una procedura di record-linkage di tipo deterministico, utilizzando il codice fiscale come chiave primaria di linkage, poi immediatamente rianonimizzato nel rispetto delle procedure e delle normative a tutela della protezione dei dati personali².

Per ciascun esito e gruppo di cause è stato individuato il numero di eventi verificatisi nel periodo ed è stata riportata l'età media con la deviazione standard (DS) e la frequenza assoluta e percentuale della ripartizione per genere. Ai sensi delle indicazioni sulla protezione dei dati personali, il numero di eventi per gruppo di cause e/o per genere, che per la loro esiguità avrebbero potuto anche indirettamente ricondurre all'identificazione dei soggetti interessati, sono stati oscurati ed indicati con la menzione "< 5" (inferiore a 5).

L'incidenza della mortalità per tutte le cause non violente (ICD-X A00-R99) e la frequenza delle ospedalizzazioni per tutti i ricoveri (ICD-IX-CM 001-799), osservata nei 4 km dal Cosmari, sono state confrontate con i relativi indicatori riferiti a tutta la popolazione della regione Marche attraverso la standardizzazione indiretta dei tassi grezzi aggiustati per genere, classi di età quinquennali e indice di deprivazione socio-economica (Rapporto Standardizzato di mortalità e ospedalizzazione con il relativo intervallo di confidenza al 95%); tenendo conto che il risultato del record-linkage può portare a stime di indicatori epidemiologici anche molto lontane dai valori reali (Cislaghi et al. 2012), i rapporti standardizzati di mortalità e di ospedalizzazione sono stati riportati solo in presenza di una percentuale di record-linkage tra gli archivi sanitari e quelli anagrafici superiore al 90%.

2.3.1. Studio descrittivo su base di sezione censuaria

Lo studio epidemiologico spaziale descrittivo si basa sulla ripartizione del territorio in aree sub-comunali (sezioni censuarie); di ciascun evento sanitario è stata identificata la residenza al momento dell'evento sanitario (decesso, ricovero) individuata temporalmente dalla data di decesso e da quella del ricovero nel periodo in studio. La popolazione di riferimento, derivante dal Censimento della Popolazione e delle Abitazioni del 2011 operato dall'ISTAT, è stratificata per genere, classi di

² L'attività di analisi epidemiologica rientra tra i compiti istituzionali e routinari dell'ARPAM come indicato all'articolo 5 comma m bis) della legge regionale n. 60 1997 "*m bis*) effettuare attività di sorveglianza epidemiologica della popolazione anche collaborando alla realizzazione e all'alimentazione dei flussi informativi mediante l'accesso e il trattamento integrato dei dati geografici, demografici e sanitari".

età quinquennali e indice di deprivazione (ID) nazionale 2001 a livello aggregato di sezione censuaria e classificato in 5 categorie (Caranci et al. 2010); tale popolazione individuata nell'area dei 4 km è stata descritta attraverso statistiche quali la media e la deviazione standard per la variabile età, e la frequenza assoluta e percentuale per le variabili genere e indice di deprivazione socio-economico.

Con l'utilizzo di metodiche GIS di overlapping è stata stimata la popolazione totale nelle sezioni censuarie posizionate nell'area dei 4 km di raggio intorno al Cosmari; nello specifico, la popolazione delle sezioni è stata determinata in proporzione al rapporto tra la superficie dell'unità spaziale compresa nell'area dei 4 km e il totale della superficie di riferimento (area dei 4 km) e corrette se la popolazione risultava nulla in presenza di eventi sanitari in una determinata sezione e classe di età.

Sono stati calcolati i rapporti standardizzati di mortalità e morbosità (SMR) a livello sub-comunale, con i relativi intervalli di confidenza al 95% di probabilità, standardizzati per genere, classi di età quinquennali e indice di deprivazione, nell'ipotesi che i casi osservati siano distribuiti secondo una variabile casuale di Poisson. Un valore percentuale di SMR, statisticamente significativo (s.s.), superiore (inferiore) a 100 indica che la mortalità/morbosità osservata nella sezione è superiore (inferiore) a quella media dell'area dei 4 km di raggio dal Cosmari, in maniera non casuale e al netto dell'effetto dovuto alla composizione dell'età, genere e indice di deprivazione. Gli SMR delle patologie/gruppi di patologie che presentavano almeno una sezione censuaria con un eccesso statisticamente significativo sono stati rappresentati graficamente su mappe di variazione del rischio (choropleth).

Per valutare se gli SMR/SIR avessero una tendenza ad aggregarsi spazialmente nell'area in studio, è stata applicata la metodologia del cluster detection basata sulla statistica spaziale Scan di Kulldorff, che permette di localizzare aggregazioni di sezioni che presentano eccessi di mortalità/incidenza statisticamente significativi (Kulldorff 1997; Kulldorff et al. 2006; Kulldorff 1999). L'analisi è retrospettiva e scansiona aree geografiche caratterizzate da alti tassi di incidenza/mortalità con finestre di ricerca di forma circolare, ellittica ed isotonica, assumendo che il numero dei casi osservati in ogni sezione si distribuisca secondo un processo puntuale di Poisson non omogeneo e che i casi e la popolazione di riferimento di ogni sezione siano attribuiti alle coordinate geografiche del centroide della sezione stessa. Ogni cluster è costituito dall'insieme delle sezioni i cui centroidi ricadono entro i limiti geografici delimitati dal cerchio o dall'ellissi determinata, mentre la dimensione del cluster include al massimo il 50% della popolazione a rischio.

Il cluster di forma circolare è definito geometricamente da un baricentro, che coincide con il centroide della sezione, e da un raggio espresso in metri. Il cluster di forma ellittica è individuato da un baricentro, da un semiasse maggiore e un semiasse minore espressi in metri e da un angolo misurato tra la linea orizzontale e il semiasse minore. Il cluster di forma circolare isotonica è costituito da una serie di cerchi concentrici posti ad una distanza crescente (raggio) dal centroide; ogni corona rappresenta un cluster di sezioni con un rischio che decresce monotonicamente dalla corona più interna a quelle più esterne. La partizione del cluster circolare in elementi che hanno un diverso gradiente di rischio consente di individuare sotto-aree del cluster che presentano valori di SMR più alti.

Un valore-p associato alla statistica scan inferiore a 0,05 indica un risultato statisticamente significativo, ovvero che nell'area territoriale costituita dalle sezioni del cluster il fenomeno della mortalità/morbosità, rappresentato dal valore di SMR del cluster, è superiore a quello medio dell'area dei 4 km di raggio dal Cosmari non per effetto del caso.

La metodologia del cluster detection è stata applicata nell'area in studio con le seguenti modalità:

- localizzando aggregazioni di forma circolare ed ellittica a prescindere dalla posizione del Cosmari;
- localizzando aggregazioni di forma circolare, ellittica e circolare isotonica considerando come punto focale le coordinate cartesiane del Cosmari.

2.3.2. Studi analitici

Nel presente lavoro sono stati effettuati due studi di tipo analitico; il primo è uno studio dell'associazione tra l'esposizione al particolato atmosferico e l'evento sanitario (di seguito indicato come risk-analysis) e il secondo è uno studio di coorte di popolazione osservazionale retrospettivo (Mataloni et al. 2012; Ranzi et al. 2011; ARPA Piemonte 2015). Entrambi si basano sulla storia residenziale dei soggetti residenti nell'area dei 4 km di raggio dall'inceneritore Cosmari, che include porzioni dei comuni di Corridonia, Macerata, Pollenza, Tolentino e Urbisaglia, ricostruita utilizzando i dati forniti dall'anagrafe sanitaria relativamente agli indirizzi di residenza degli abitanti nei 5 comuni dal 1/1/2006 al 31/12/2012, comprese le variazioni residenziali.

Ciascun indirizzo è stato georeferenziato al fine di individuare i soggetti che costituivano la popolazione a rischio e i fattori relativi al contesto ambientale, come l'esposizione al particolato, determinata in base alla modellazione analitica della diffusione del particolato in atmosfera, e le variabili considerate dei potenziali fattori confondenti l'associazione esposizione/esito sanitario, come l'indice di deprivazione relativo alla sezione di censimento dell'indirizzo di residenza e la distanza dalla Strada Statale 77.

Per valutare la distribuzione nell'ambiente delle specie inquinanti considerate è stato utilizzato un approccio che prevede l'utilizzo di modelli matematici per la descrizione dei principali fenomeni di trasporto e diffusione degli inquinanti. Per il presente studio è stata utilizzata la cartografia della diffusione media annua del PM₁₀ fornita dal COSMARI tramite le ditte S.E.A. Sas di Tolentino e in formato informatico dalla Maind Srl di Milano utilizzata per la procedura di AIA 2010.

Questa cartografia è stata realizzata utilizzando il codice di calcolo per la dispersione atmosferica degli inquinanti dato dal modello gaussiano WinDimula 3.0 (WD3); lo studio delle ricadute mediante l'utilizzo delle simulazioni di breve periodo (short term) ha permesso di stimare le concentrazioni massime di ricaduta in funzione delle diverse condizioni meteorologiche come media oraria, giornaliera o annuale, a seconda del tipo di inquinante, e le relative curve di isoconcentrazione.

L'area geografica considerata nello studio di modellizzazione è stata rappresentata da un dominio di 10 km di lato con centro sull'impianto del Cosmari.

I dati di input sono sintetizzabili in:

- dati meteorologici: serie oraria annuale di dati di superficie rappresentativi dell'intera area di calcolo;
- dati geofisici: dati orografici e di rugosità del suolo all'interno del dominio di calcolo;
- recettori particolari: posizione geografica di eventuali punti di particolare interesse per la valutazione delle concentrazioni degli inquinanti;
- dati emissivi: dati strutturali delle sorgenti emmissive e loro fattori di emissione.

Nel valutare i rischi di decesso e di ospedalizzazione connessi all'attività dell'impianto, nell'analisi statistica, quale proxy di esposizione, sono state inserite le concentrazioni derivate dalla modellizzazione delle ricadute del PM₁₀. Questa scelta è stata guidata dal fatto che negli studi di exposure assessment per ogni sorgente di inquinamento viene selezionato un contaminante che funge da marcatore di inquinamento; per gli inceneritori viene ad assumere questa funzione il particolato con diametro aerodinamico inferiore ai 10 µm (PM₁₀) (Ancona C, 2015).

A tal riguardo, tuttavia, occorre fin d'ora sottolineare che, da quanto si apprende dalla documentazione fornita dalla SEA, i risultati ottenuti relativi sia alle concentrazioni in aria che alla deposizione al suolo dei contaminanti, hanno tenuto conto del solo contributo dello stabilimento nell'ipotesi che le concentrazioni di fondo degli inquinanti generate dalle infrastrutture stradali o altre potenziali sorgenti antropiche siano nulle.

Nella figura seguente (fig. 2.1.) si mostrano le aree di ricaduta del PM₁₀ quali medie annue utilizzate nella valutazione delle esposizioni.

Per entrambi gli studi analitici e per ciascun soggetto è stata attribuita una categoria di esposizione al particolato dovuto alle emissioni dell'inceneritore in base ai valori di concentrazione di PM₁₀ stimato dalla modellistica delle ricadute in corrispondenza dell'indirizzo di residenza; nell'analisi principale è stata confrontata la categoria che presentava un valore di PM₁₀ positivo (0,015-0,075) con quella, considerata di riferimento, avente un PM₁₀ pari a zero. In aggiunta sono state effettuate due analisi di sensibilità per le seguenti categorie di PM₁₀:

Analisi di sensibilità 1:

- PM₁₀ = 0,025-0,075 versus PM₁₀ = 0-0,015 (categoria di riferimento)

Analisi di sensibilità 2:

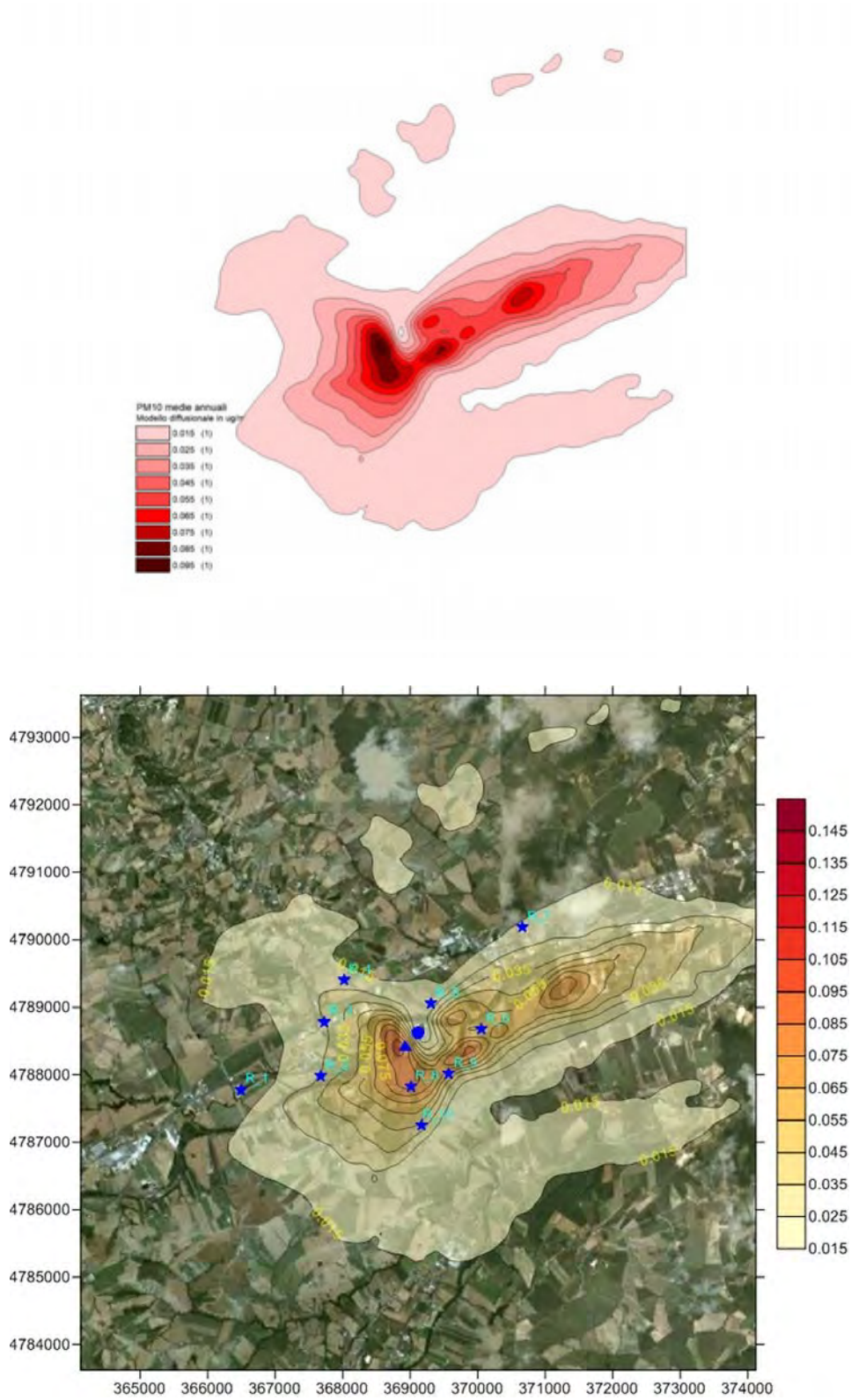
- PM₁₀ = 0,015-0,025 versus PM₁₀ = 0 (categoria di riferimento)
- PM₁₀ = 0,035-0,075 versus PM₁₀ = 0 (categoria di riferimento)

In tutte le analisi statistiche sono stati considerati come fattori di aggiustamento il genere (nel gruppo maschi e femmine insieme), l'età, l'indice di deprivazione socioeconomica attribuita in base alla sezione di censimento dell'indirizzo di residenza e la distanza di almeno 200 metri dalla Strada Statale 77. Per entrambi gli studi analitici sono state calcolate le statistiche descrittive delle caratteristiche della popolazione in studio dal 2006 al 2012; in particolare è stata determinata la media e la deviazione standard per la variabile età, la frequenza assoluta e la frequenza percentuale per il genere, l'indice di deprivazione socio-economico e la distanza di 200 metri dalla SS 77.

Al fine di ottenere stime del rischio più affidabili, sono state analizzate le cause che presentavano un numero di eventi pari almeno a 10 (Peduzzi et al. 1995, Peduzzi et al. 1996) e non sono state inserite nei modelli le covariate, per esito e gruppo di patologie specifico, per le quali i casi si distribuivano in una sola categoria.

Nello studio di coorte, a differenza della risk-analysis, la stima del rischio relativo viene effettuata tenendo conto del periodo di esposizione calcolato in maniera esatta dal giorno dell'arruolamento alla data dell'evento/fine follow-up; nello studio di coorte, inoltre, si è tenuto conto di un periodo minimo di esposizione (sei mesi) considerando nell'analisi gli eventi e la popolazione a rischio che presentavano un periodo di esposizione superiore a sei mesi (ARPA Piemonte 2015).

Figura 2.1. Modellizzazione delle ricadute di PM₁₀ (media annua)



2.3.2.1. Studio di associazione tra esposizione / evento sanitario (*risk analysis*)

La disponibilità dei dati residenziali di tutti i residenti nell'area dei 4 km ha consentito di effettuare una ulteriore indagine, di maggior dettaglio rispetto a quanto originariamente programmato.

Si è quindi ritenuto di poter superare lo studio analitico a livello di sezione di censimento, che prevedeva di attribuire a tutti i residenti l'esposizione rilevabile nel centroide della sezione di appartenenza, e di utilizzare genericamente la popolazione censuaria (o proporzione di questa in base alla superficie ricadente nel buffer dei 4 km).

E' stato effettuato quindi uno studio, di seguito indicato come *risk-analysis*, dell'associazione tra l'esposizione al particolato atmosferico e l'evento sanitario. Rispetto allo studio di *risk-analysis* definito nel progetto originario dell'indagine, nel presente studio la popolazione a rischio è stata definita in maniera più accurata; è stata individuata la reale residenza nella quale ciascun soggetto ha risieduto per più tempo nell'arco temporale 2006-2011, per lo studio di mortalità, e nel periodo 2006-2012, per quello di morbosità, anziché utilizzare la popolazione riferita alla sezione di censimento rilevata dall'ISTAT e riferita all'anno 2011.

Per ciascun evento sanitario è stata considerata la residenza del soggetto al momento dell'evento. La scelta della residenza nella quale il soggetto ha risieduto per più tempo è stata effettuata al fine di ipotizzare una esposizione di tipo permanente, in modo da interpretare in termini di causalità la misura statistica che esprime la forza dell'associazione tra esposizione ed evento (*odds ratio*); l'ipotesi di stabilità della residenza concorre a rafforzare una relazione di tipo causa-effetto tra esposizione ed evento sanitario, seppur in maniera meno affidabile rispetto ad uno studio di coorte.

Per ciascun esito e gruppo di patologie, sono stati riportati il numero di casi e la popolazione a rischio.

L'associazione tra i diversi livelli di esposizione e occorrenza degli eventi di mortalità/morbosità è stata valutata attraverso un modello di regressione logistica ed espressa come *Odds Ratio* (con il relativo intervallo di confidenza al 95%), che rappresenta una stima indiretta del rischio relativo. Per l'analisi dei decessi e del primo ricovero ospedaliero le stime dei rischi sono state stimate con il metodo della massima verosimiglianza; per l'analisi di tutti i ricoveri ospedalieri dello stesso soggetto, per gruppi di patologie (Tabella 2.3.), le stime dei rischi sono state determinate tenendo conto della correlazione tra i ricoveri dello stesso soggetto attraverso un modello marginale di regressione logistica basato sulle equazioni di stime generalizzate.

Il modello di analisi per ciascun evento è stato analizzato sia in analisi univariata che multivariata, considerato l'aggiustamento per genere, età, indice di deprivazione e distanza dalla strada, nel gruppo dei maschi e femmine insieme.

Sono state effettuate analisi di sensibilità senza considerare il fattore confondente dell'indice di deprivazione.

2.3.2.2. Studio di coorte

Lo studio è stato condotto con un approccio di coorte di popolazione osservazionale retrospettivo basato sulla storia residenziale dei soggetti residenti nell'area dei 4 km di raggio dall'inceneritore Cosmari. La coorte è stata costituita dai soggetti residenti al 1 gennaio 2006 e da tutti quelli che sono successivamente entrati come residenti nell'area in studio per nascita, immigrazione o trasferimento di residenza; ogni residente è stato seguito nel tempo fino alla data di morte, emigrazione/trasferimento di residenza fuori dall'area in studio o fino al 31 dicembre 2011, per lo studio di mortalità, oppure fino al 31 dicembre 2012 per quello di morbosità.

Assumendo l'ipotesi che sia necessaria un'esposizione di almeno 6 mesi per osservare effetti sanitari imputabili all'esposizione di particolato sottile, sono stati analizzati i soggetti che hanno risieduto sempre nella stessa residenza a partire dall'ingresso nella coorte e per tutto il follow-up con un periodo minimo di sei mesi.

Per ciascun esito e gruppo di patologie, sono stati riportati il numero di casi, la popolazione a rischio e gli anni-persona.

Il rischio relativo di incorrere in un evento sanitario dovuto all'esposizione di particolato atmosferico è stato stimato con il modello di regressione di Cox a rischi proporzionali (Hazard Ratio con intervallo di confidenza al 95%), per il gruppo dei maschi, delle femmine e per entrambi i generi considerati congiuntamente. Per l'analisi dei decessi e del primo ricovero ospedaliero le stime dei rischi sono state calcolate con il metodo della massima verosimiglianza; per l'analisi di tutti i ricoveri ospedalieri dello stesso soggetto, per gruppi di patologie (Tabella 2.3.), è stato utilizzato il modello di regressione di Cox condizionale per eventi ricorrenti utilizzando lo stimatore Sandwich.

Il modello di analisi per ciascun evento è stato analizzato sia in analisi univariata che multivariata considerato l'aggiustamento per genere, età, indice di deprivazione e distanza dalla strada, nel gruppo dei maschi, delle femmine e di entrambi i generi insieme. Sono state effettuate analisi di sensibilità senza considerare il fattore confondente dell'indice di deprivazione.

Tutti i test di significatività sono a due code e valori $p < 0,05$ sono considerati statisticamente significativi.

2.4. SOFTWARE UTILIZZATI

Le analisi sono state effettuate utilizzando i software SAS System v.9.4 e per gli indicatori epidemiologici relativi alla prima fase PATED v.4.2 (Procedura per l'analisi territoriale di epidemiologia descrittiva) (De Maria 2006); l'analisi dei trend temporali è stata realizzata con il software Joinpoint v.3.5.3 prodotto da US National Cancer Institute, mentre l'analisi dei cluster con SaTScan v.9.1.0.

BIBLIOGRAFIA

- ARPA Emilia Romagna (ARPA ER). Monitoraggio degli inceneritori nel territorio dell'Emilia Romagna. [Online]; 2010 [cited 2015 10 30. Available from: http://www.arpa.emr.it/pubblicazioni/moniter/generale_619.asp
- ARPA Piemonte. Valutazione epidemiologica degli effetti sulla salute dei soggetti residenti intorno all'inceneritore per rifiuti solidi urbani di Vercelli. <http://www.arpa.piemonte.it/arpa-comunica/file-notizie/2015/studio-epidemiologico-vercelli1.pdf>, *Epidemiologia e Salute Ambientale*; 2015.
- Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. L'indice di deprivazione italiano a livello di sezione di censimento: definizione, descrizione e associazione con la mortalità 167-176. *Epidemiol Prev.* 2010 luglio-agosto; 34 (4)(167-176).
- Cislaghi C, Zocchetti C, Russo A. Errori nell'identificativo personale e conseguenze sulle stime di prevalenza con record linkage. *Epidemiol Prev.* 2012 marzo-aprile; 36(2): p. 126-128.
- De Maria M. Appendice B: PATED, Una procedura per la produzione di indicatori epidemiologici descrittivi - In: Minelli G et al. La mortalità in Italia nell'anno 2006. ISTISAN 10/26. Roma: Istituto Superiore di Sanita; 2006.
- Kim H, Fay M, Feuer E, Midthune D. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2000; 19(335-51).
- Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics: Theory and Methods.* 1997; 26(1481-1496).
- Kulldorff M. An isotonic spatial scan statistic for geographical disease surveillance. *Journal of the National Institute of Public Health.* 1999; 48: p. 94-101.
- Kulldorff M, Huang L, Pickle L, Duczmal L. An elliptic spatial scan statistics. *Statistics in Medicine.* 2006; 25(3929-3943).
- Lawson A. *Statistical methods in spatial epidemiology*: John Wiley&Sons; 2001.
- Mataloni F, Stafoggia M, Alessandrini E, Triassi M, Biggeri A, Forastiere F. Studio di coorte sulla mortalità e morbosità nell'area di Taranto. *Epidemiologia&Prevenzione.* 2012 settembre-ottobre; 36(5).
- P P, Concato J, Feinstein A, et a. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. accuracy and precision of regression estimates. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1995; 48(1503-10).
- Pagano M, Gauvreau K. *Principle of biostatistics*: Duxbury Press; 1993.
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et a. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1996; 49(1373-9).
- Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Comba P. SENTIERI -Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento: mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri. *Epidemiologia & Prevenzione.* 2011 Settembre-dicembre; 35(5-6).
- Porta D, Milani S, Lazzarino A, Perucci C, Forastiere F. Systematic review of epidemiological studies on health effects associated with management of solid waste. *Environ Health.* 2009 Dec; 23(8(60)).
- Ranzi A, Fano V, Erspamer L, Lauriola P, Perucci CA, Forastiere F. Mortality and morbidity among people living close to incinerators: a cohort study based on dispersion modeling for exposure assessment. *Environmental Health.* 2011; 10(22).