

IL REFERTO EPIDEMIOLOGICO: UNA IPOTESI OPERATIVA

MAURO MARIOTTINI, MARCO BALDINI, SILVIA BARTOLACCI, KATIUSCIA DI BIAGIO, THOMAS VALERIO SIMEONI

ARPA MARCHE, SERVIZIO EPIDEMIOLOGIA AMBIENTALE/OSSERVATORIO EPIDEMIOLOGICO AMBIENTALE



Febbraio 2018

SOMMARIO

ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	4
2. IL REFERTO EPIDEMIOLOGICO	4
2.1 Definizione	4
2.2 Finalità	4
2.3 L'esperienza di ARPA Marche in fatto di refertazione epidemiologica	5
2.4 Il nuovo progetto di referto epidemiologico	10
3. MATERIALI E METODI	11
3.1 Produzione indicatori epidemiologici e grafica	11
3.1.1 Indicatori epidemiologici utilizzati	17
3.2 Realizzazione applicativo web	19
4. RISULTATI	21
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	26
RINGRAZIAMENTI	27
BIBLIOGRAFIA	28

ABSTRACT

Introduzione ed obiettivi

Nella XVII legislatura appena conclusa la Camera dei deputati ha approvato un disegno di legge con oggetto “Istituzione e disciplina della Rete nazionale dei registri dei tumori e dei sistemi di sorveglianza e del referto epidemiologico per il controllo sanitario della popolazione” che, passato al Senato per l'approvazione definitiva, non è tuttavia stato discusso prima dello scioglimento delle Camere.

Le finalità generali e le caratteristiche indicate nel disegno di legge, prevedevano, per la prima volta in Italia, la **pubblicazione del referto epidemiologico** sui siti web di determinati soggetti pubblici ed istituzionali.

Il Servizio di Epidemiologia Ambientale dell'ARPA Marche (SEA)/Osservatorio Epidemiologico Ambientale delle Marche, che ha da tempo sviluppato un atlante sulla distribuzione dei principali eventi sanitari nel territorio marchigiano, ha ritenuto utile rivedere i contenuti e la struttura della propria reportistica, offrendo in particolar modo ai sindaci dei comuni marchigiani uno strumento utile a rilevare informazioni sullo stato di salute della popolazione residente.

Risultati

Il progetto, allo stato attuale, ha prodotto un prototipo funzionante di referto epidemiologico aperto anche all'inserimento di nuovi indicatori (es. report del registro tumori, delle malformazioni congenite, degli esiti della gravidanza, delle visite specialistiche, del consumo di farmaci, dei dati demografici, ecc.), che permetterà alle amministrazioni locali ed agli operatori sanitari di conoscere nel miglior dettaglio possibile la distribuzione dei principali eventi sanitari nel loro territorio.

Conclusioni

La disponibilità di strumenti che permettono un semplice e veloce accesso alle informazioni epidemiologiche sullo stato di salute della popolazione è di vitale importanza sia per gli operatori sanitari che per gli Enti Locali responsabili a livello territoriale della sanità pubblica. Lo strumento messo a punto dal SEA, nella sua auspicabile evoluzione, sembra in grado di rispondere agli obiettivi posti nel disegno di legge sulla rete dei registri dei tumori, ed inoltre di assicurare la piena accessibilità all'informazione ambientale garantita dal d.lgs. 195/2005, cui i dati sullo stato di salute della popolazione fanno pienamente parte.

KEYWORDS : (VERDANA; 10; GRASSETTO; MAIUSCOLETTA)

Referto epidemiologico, epidemiologia descrittiva, stato di salute

1. INTRODUZIONE

Nella XVII legislatura appena conclusa la Camera dei deputati ha approvato un disegno di legge con oggetto "Istituzione e disciplina della Rete nazionale dei registri dei tumori e dei sistemi di sorveglianza e del referto epidemiologico per il controllo sanitario della popolazione".

Il disegno di legge è passato poi al Senato per l'approvazione definitiva ed è stato assegnato alla XII commissione in sede referente. In detta commissione, terminate le audizioni senza particolari opposizioni e visto l'approssimarsi del termine ordinario della legislatura, è stato richiesto il passaggio in sede deliberante del disegno di legge n. [2869](#) (rete dei registri dei tumori).

In data 21/12/2017 il Presidente della XII commissione "rilevava che non risultava ancora sciolta la riserva del senatore Gaetti in ordine ai prospettati trasferimenti in sede deliberante dei disegni di legge n. 438 e connessi (disturbi alimentari), n. 499 e connessi (farmaci veterinari), n. [1534](#) e connessi (disposizioni corpo e tessuti) e n. [2869](#) (rete dei registri dei tumori)" e chiudeva quindi l'ultima seduta utile per l'approvazione del provvedimento.

2. IL REFERTO EPIDEMIOLOGICO

2.1 DEFINIZIONE

Il comma 2 dell'art. 4 del disegno di legge n. 2869 suddetto definiva:

"2. Ai fini della presente legge, per «referto epidemiologico» si intende il dato aggregato o macrodato corrispondente alla valutazione dello stato di salute complessivo di una comunità che si ottiene da un esame epidemiologico delle principali informazioni relative a tutti i malati e a tutti gli eventi sanitari di una popolazione in uno specifico ambito temporale e in un ambito territoriale circoscritto o a livello nazionale, attraverso la valutazione dell'incidenza delle malattie, del numero e delle cause dei decessi, come rilevabili dalle schede di dimissione ospedaliera e dalle cartelle cliniche, al fine di individuare la diffusione e l'andamento di specifiche patologie e identificare eventuali criticità di origine ambientale, professionale o sociosanitaria."

2.2 FINALITÀ

Nel medesimo disegno di legge, all'art. 4 comma 1, venivano indicate le finalità generali del referto epidemiologico e alcune caratteristiche dello stesso, rimandandone la definizione di dettaglio ad un successivo decreto attuativo del Ministero della Salute:

"1. Al fine di garantire un controllo permanente dello stato di salute della popolazione, anche nell'ambito dei sistemi di sorveglianza, dei registri di mortalità, dei tumori e di altre

patologie [...] il Ministro della Salute [...] emana un decreto per [...] la pubblicazione, con cadenza annuale, del referto epidemiologico, in particolare per quanto riguarda i dati relativi all'incidenza e alla prevalenza delle patologie che costituiscono più frequentemente causa di morte, nei siti internet dei soggetti individuati con il predetto decreto."

2.3 L'ESPERIENZA DI ARPA MARCHE IN FATTO DI REFERTAZIONE EPIDEMIOLOGICA

Il Servizio di Epidemiologia Ambientale dell'ARPA delle Marche (SEA) fin dai primi anni 2000, credendo nell'utilità per le amministrazioni locali e per gli operatori sanitari di conoscere nel miglior dettaglio possibile la distribuzione dei principali eventi sanitari nel loro territorio, ha realizzato un atlante di epidemiologia ambientale aggiornato regolarmente sulla base della disponibilità dei dati sanitari.

Il primo strumento di divulgazione dei report epidemiologici è stato un applicativo sviluppato in house con Microsoft Access nell'anno 2007 e distribuito a tutti i Dipartimenti di prevenzione della regione su supporto CD o pendrive. L'applicativo permetteva la rapida consultazione degli atlanti epidemiologici, il confronto degli indicatori epidemiologici tra i comuni della regione e una stampa di report sintetici sulle problematiche più rilevanti a livello comunale (vedi figure da 1 a 5).

Figura 1. Frontespizio Atlanti (MS Access)

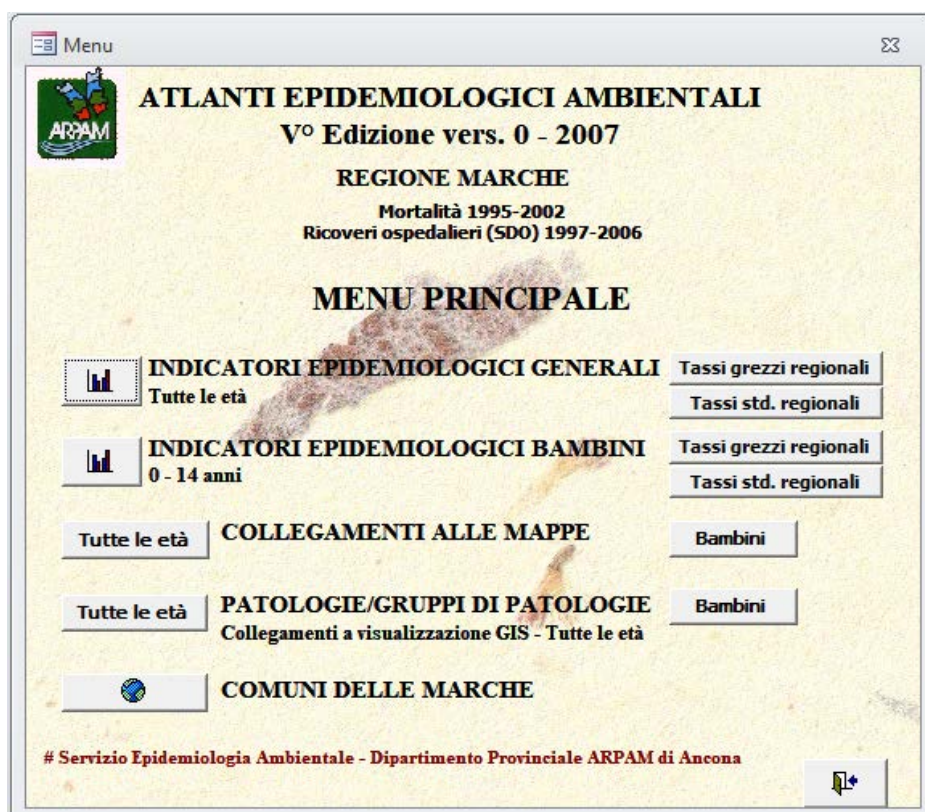


Figura 2. Prospetto indicatori epidemiologici comunali

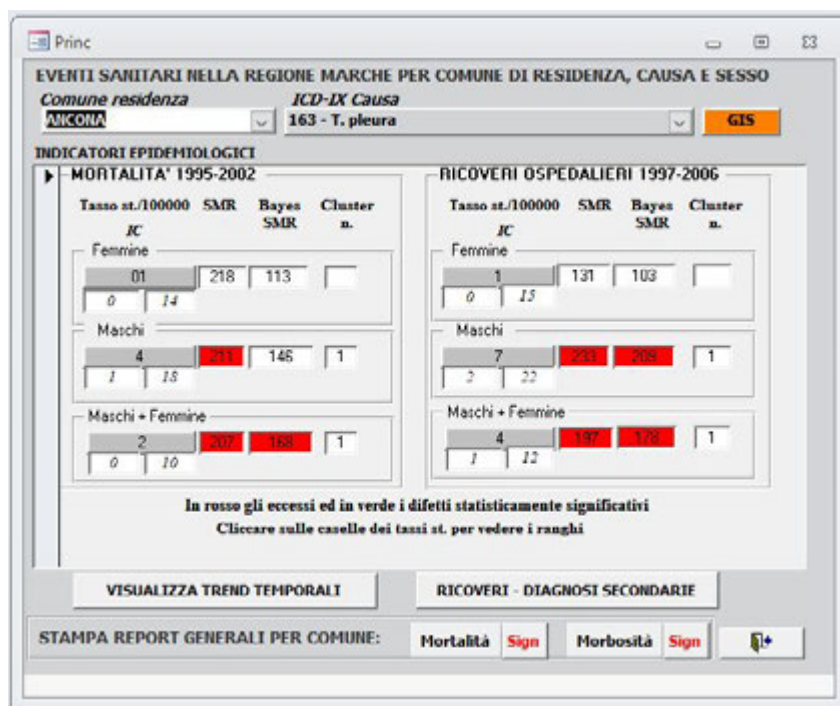


Figura 3. Trend temporali dei tassi standardizzati

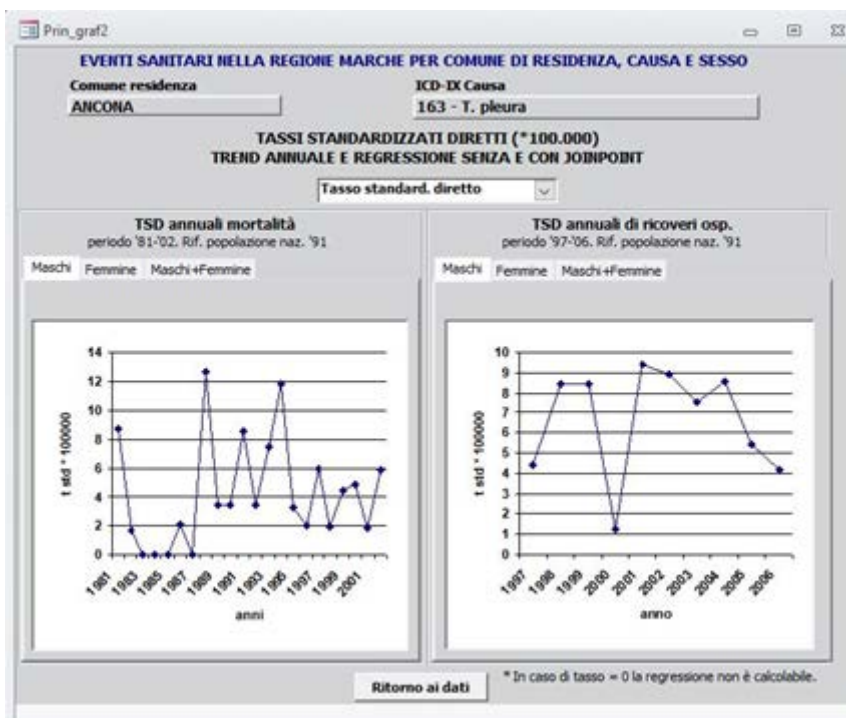


Figura 4. Report sintetico

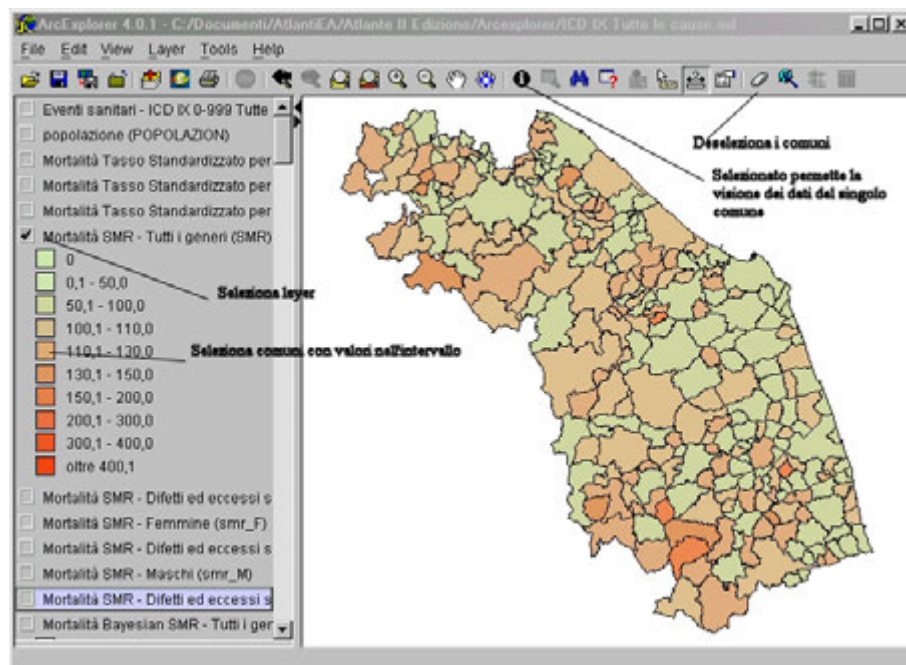
ATLANTI REGIONALI DI EPIDEMIOLOGIA AMBIENTALE - ED. V 2007												
Servizio di Epidemiologia Ambientale - Dipartimento Provinciale ASPAM di Ancona												
MORTALITA' PER CAUSA - Anni 1995-2002												
Solo patologie con eccessi statisticamente significativi (p < 0,05)												
COMUNE DI ANCONA												
TUTTI I GENERI				FEMMINE				MASCHI				
Tasso Std. x 100.000	SMR	BSMR	n.Cluster	Tasso Std. x 100.000	SMR	BSMR	n.Cluster	Tasso Std. x 100.000	SMR	BSMR	n.Cluster	
IC- IC+	signif.*	signif.*		IC- IC+	signif.*	signif.*		IC- IC+	signif.*	signif.*		
151-205 - Tumori rari												
227		104	103	1	182	105	103	275	105	105		
202 226		0			112 220	0		247 322	2	0		
163 - T.pleura												
2		207	168	1	1	218	113	4	211	146	1	
0 20	2	2		0 20	0	0		2 18	2	0		
174 - T.mammella												
18		118	107		34	115	105	0	0			
11 26	2	0		22 30	0	0		0	0			
189 - T.rene												
7		141	129	1	4	129	103	11	150	130	1	
3 23	2	3		2 27	0	0		4 27	3	3		
250 - Diabete												
19		112	110		20	105	106	19	125	118		
13 25	0	0		11 27	0	0		10 37	3	0		

* 1= difetto, 2= eccesso statisticamente significativo (p < 0,05)

Friday, January 26, 2018

Pagina 1 di 2

Figura 5. Mappe choropleth degli indicatori epidemiologici (appl. ArcExplorer)



Nel successivo anno 2008 è stato realizzato, sempre in house, un progetto di reportistica online sulla intranet aziendale accessibile da tutta la rete informatica regionale (ASUR, Comuni, Province e Regione). Il progetto prevedeva - oltre alla descrizione degli

indicatori epidemiologici su base regionale, di zona territoriale ASUR e comunale - la produzione di grafici dei trend regionali e migliaia di mappe statiche e dinamiche per tutti gli indici epidemiologici descritti (vedi figure da 6 a 9).

Figura 6. Frontespizio Report intranet

PRESENTAZIONE ATLANTI		INDICATORI NUMERICI
 AGENZIA REGIONALE PER LA PROTEZIONE DELL'AMBIENTE DELLE MARCHE DIPARTIMENTO DI ANCONA - SERVIZIO DI EPIDEMIOLOGIA AMBIENTALE ATLANTE DI MORTALITA' E DEI RICOVERI OSPEDALIERI REGIONE MARCHE - ANNI 1995-2009 Mortalita' e primi ricoveri ospedalieri per cause a possibile influenza ambientale Riferimento Regione Marche SELEZIONE DELLE TABELLE, DEI GRAFICI E DELLE TAVOLE		
INDICATORI NUMERICI		
INTERA POPOLAZIONE		BAMBINI (0-14 anni)
TREND REGIONALI		
INTERA POPOLAZIONE		BAMBINI (0-14 anni)
MAPPE		
INTERA POPOLAZIONE		BAMBINI (0-14 anni)
MAPPE DINAMICHE		
INTERA POPOLAZIONE		BAMBINI (0-14 anni)

Figura 7. Report indicatori per Zona Territoriale e comune

INDICE TABELLE E MAPPE
PRESENTAZIONE ATLANTI

INDICATORI NUMERICI (anni)

AGENZIA REGIONALE PER LA PROTEZIONE DELL'AMBIENTE DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO DI ANCONA - SERVIZIO DI EPIDEMIOLOGIA AMBIENTALE

RISULTATI DELLA RICERCA PER:

ASUR Zona Territoriale: 7

CAUSA: 163 - T. pleura

SESSO: Maschi

	MORTALITA' (anni 1995-2009)				RICOVERI OSPEDALIERI (anni 2004-2009)			
COMUNE	TASSO STD.	SMR	SMR BAYES	N. DEL CLUSTER*	TASSO STD.	SMR	SMR BAYES	N. DEL CLUSTER*
AQUILIANO	0	0	0	1	7.5746	231.953	188.136	1
ANCONA	4.47046	223.24	0	1	7.66446	234.78	193.423	1
CAMERANO	0	0	0	0	7.91175	249.337	155.573	1
CAMERATA PICENA	0	0	0	1	0	0	185.388	1
CASTELFIDARDO	1.47234	64.7603	0	0	4.16222	102.528	103.952	0
CHIARAVALLE	3.62727	205.187	0	1	7.56852	227.682	210.11	1
FALCONARA MARITTIMA	7.13055	314.608	0	1	7.57201	230.612	201.386	1
LORETO	4.07686	188.338	0	0	0	0	81.1582	0
MONTE SAN VITO	0	0	0	1	5.65831	151.002	146.652	1
MONTEMARCIANO	2.22188	123.362	0	1	15.2818	460.901	243.05	1
NUMANA	0	0	0	0	0	0	103.802	0
OFFAGNA	0	0	0	1	0	0	166.54	1
OSIMO	3.89521	181.475	0	1	2.16482	58.4034	114.082	0
POLVERIGE	3.56719	407.569	0	1	22.7649	586.489	182.265	1
SIROLO	0	0	0	0	0	0	131.53	0

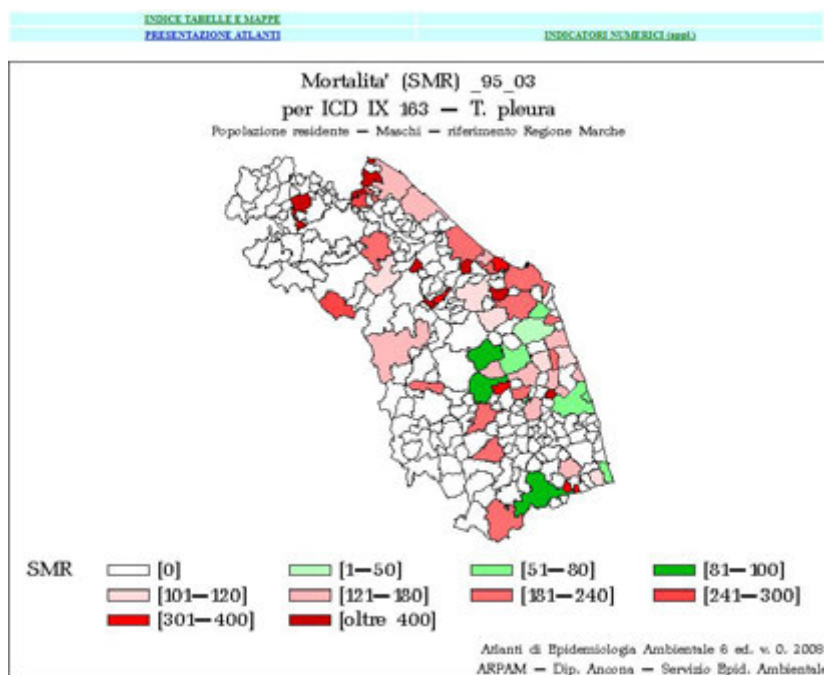
n rosso gli eccessi ed in verde i difetti con $p < 0,05$.

0 = comune non appartenente ad un cluster; vedi le mappe per la localizzazione del cluster.

Figura 8. Trend regionali



Figura 9. Mappa choropleth Rapporto Standardizzato di Mortalità - SMR



Le versioni meno recenti degli atlanti epidemiologici sono tuttora accessibili nella rete intranet.

2.4 IL NUOVO PROGETTO DI REFERTO EPIDEMIOLOGICO

Anche alla luce del disegno di legge sull'istituzione formale del referto epidemiologico, questo Servizio di Epidemiologia Ambientale, ora anche Osservatorio Epidemiologico Ambientale della Regione Marche, ha ritenuto utile rivedere i contenuti e la struttura della propria reportistica con il fine di fornire ai responsabili territoriali della sanità pubblica uno strumento semplice, agile ed aggiornato per conoscere, almeno per alcuni eventi sanitari, lo stato di salute dei cittadini residenti nei propri territori e per indirizzare le eventuali azioni di approfondimento necessarie alla comprensione dei fenomeni evidenziati dai dati preliminari del referto come degni di particolare attenzione.

I destinatari del progetto sono quindi i sindaci dei comuni marchigiani che, accedendo al referto del proprio comune, possono con questo strumento rilevare informazioni sullo stato di salute della popolazione residente.

Il progetto è stato preceduto dalla pubblicazione e divulgazione di una [nota metodologica](#) (1) per facilitare la lettura, da parte degli operatori sanitari e degli stakeholder, sia dei referti epidemiologici che dei report epidemiologici già pubblicati.

3. MATERIALI E METODI

Per la produzione degli Atlanti di Epidemiologia Ambientale, e da ultimo della reportistica del nuovo progetto di Referto Epidemiologico, sono stati utilizzati ed applicati i seguenti materiali e metodi.

3.1 PRODUZIONE INDICATORI EPIDEMIOLOGICI E GRAFICA

L'insieme dei dati utilizzati deriva dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) fornite dall'Agenzia Regionale Sanitaria della Regione Marche per i periodi indagati (ultimo periodo: 2006-2013) e dall'archivio ISTAT delle cause di morte messo a disposizione dalla P.F. Sistemi Informativi Statistici e di Controllo di Gestione della Giunta della Regione Marche relativamente ai decessi dei medesimi periodi.

Sono indagati, per gli individui di entrambi i generi di tutte le età (0-99 anni), di età compresa tra 0 e 14 anni e per i neonati (0-1 anno), i decessi nei periodi considerati che riportavano nella causa di morte quelle elencate nella Tabella 1 codificate secondo la X revisione della classificazione internazionale delle malattie (ICD-X-CM).

Sono inoltre analizzati, per gli individui di genere maschile e femminile di tutte le età e di età pediatrica, tutti i ricoveri ospedalieri e i ricoveri incidenti nei periodi considerati, in regime ordinario e in day hospital, dei soggetti residenti nei comuni marchigiani, selezionati sulla base della diagnosi principale della SDO (Tabella 2) codificata secondo la IX revisione della classificazione internazionale delle malattie (ICD-IX-CM).

L'incidenza di ricovero (primo ricovero) è calcolata identificando il primo ricovero nel periodo in studio dei soggetti che non avevano pregresse ospedalizzazioni per la stessa patologia, o gruppo di patologie, negli 8 anni precedenti l'evento.

Per entrambi gli esiti sanitari, decessi e ricoveri ospedalieri, le analisi relative ai residenti in età pediatrica e ai neonati sono effettuate considerando maschi e femmine insieme.

Ai fini di una descrizione più accurata dello stato di salute della popolazione viene inoltre effettuata un'analisi sui dati aggregati nei periodi considerati utilizzando i seguenti indicatori epidemiologici:

1. rapporto standardizzato di incidenza/morbosità (SIR/SMR) per genere, classi di età quinquennali e indice di deprivazione (6), con il relativo intervallo di confidenza al 90% di probabilità;
2. rapporto di incidenza/morbosità bayesiano (BIR) con il relativo intervallo di credibilità al 90% controllato per genere, classi di età quinquennali e indice di deprivazione (6).

Come per lo studio Sentieri dell'ISS (7) sono utilizzati intervalli di confidenza al 90%, privilegiando una maggiore sensibilità dei test a scapito della specificità; tale criterio è scelto frequentemente negli studi di epidemiologia ambientale, specie nei casi in cui si ritenga possa essere presente una pressione ambientale (es. siti contaminati).

I rapporti standardizzati di incidenza/morbosità (SIR/SMR, BIR) e i tassi standardizzati per 100.000 abitanti sono calcolati adottando come popolazione di riferimento quella della regione Marche nei periodi considerati.

Per la regione Marche e per i comuni sono analizzati i trend temporali dei tassi standardizzati nei periodi considerati, utilizzando come riferimento per tutti i gruppi di genere (maschi, femmine, maschi+femmine) ed età (0-99, 0-14, 0-1) la popolazione complessiva italiana del 2011; sono determinati i relativi grafici a dispersione con le rette di regressione dei gruppi che mostrano, su tutti gli anni considerati, un valore sempre positivo per il tasso; laddove almeno un tasso della serie storica risulta pari a zero il trend non è calcolato.

In riferimento all'ultimo quinquennio (2009-2013) sono stati stimati i trend temporali, con la relativa significatività statistica al 90% di probabilità, 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 (8).

Al fine di localizzare aggregazioni spaziali dei comuni delle Marche che presentano eccessi di rischio statisticamente significativi di mortalità, morbosità e incidenza di ricovero per causa, viene applicata la metodologia del *cluster detection* basata sulla statistica Scan di Kulldorff (9), (10), (11). La proporzione massima di popolazione inglobata nel cluster sottoposto a test di verosimiglianza è posta pari al 15%; i cluster statisticamente significativi sono rappresentati graficamente su mappe di variazione del rischio (choropleth).

La reportistica restituisce tutti i risultati delle elaborazioni relativi a numero di osservati e attesi, tassi standardizzati, SMR/SIR, BIR, intervalli di confidenza e credibilità, trend, cluster, significatività statistiche. I cluster statisticamente significativi sono segnalati nella colonna "Cluster sign." con il valore 1 o 2; in particolare il valore 1 (indicato in rosso) indica un cluster con un raggio minore di 10 chilometri o con un numero di comuni inclusi minore o uguale a 5, mentre il valore 2 si riferisce a cluster statisticamente significativi di dimensioni maggiori.

Si sono inoltre intese semplificare le modalità di lettura ed interpretazione dei dati, associando alla presentazione dei valori numerici restituiti dall'applicativo anche una rappresentazione grafica che si avvale dell'utilizzo di emoticons (Tabella 3). Nello specifico, sulla base degli indicatori epidemiologici, viene valutata l'importanza/problematicità degli eventi indagati in base alla rilevanza che essa riveste in un contesto epidemiologico ambientale, alla sua stima puntuale del rischio in eccesso o in difetto, alla sua significatività statistica, alla numerosità dei casi osservati, alla conferma dell'eventuale eccesso mediante la positività del BIR, alla presenza di un aggregato locale di eccessi e soprattutto alla tendenza all'evoluzione del fenomeno nel tempo.

Tabella 1. Cause di morte

Causa di morte	ICD-X-CM	Generi studiati per classe di età		
		0-99 anni	0-14 anni	0-1 anno
Mortalità generale (escluse cause violente)	A00-R99	M, F, M+F	M+F	M+F
Mortalità per cause esterne o violente	S00-Y99	M, F, M+F	M+F	M+F
Malattie infettive	A00-B99	M, F, M+F	M+F	M+F
Epatite virale	B17-B19	M, F, M+F		
Tutti i tumori	C00-D48	M, F, M+F	M+F	
Tumori maligni delle vie aeree e digestive superiori	C00-C15, C32	M, F, M+F		
Tumori maligni	C00-C97	M, F, M+F	M+F	
Tumori maligni dell'esofago	C15	M, F, M+F		
Tumori maligni dello stomaco	C16	M, F, M+F		
Tumori maligni dell'intestino tenue, compreso il duodeno	C17	M, F, M+F		
Tumori maligni del colon	C18	M, F, M+F		
Tumori maligni del retto, della giunzione retto-sigmoidea e dell'ano	C19-C21	M, F, M+F		
Tumore fegato e dotti biliari	C22	M, F, M+F		
Tumori maligni del pancreas	C25	M, F, M+F		
Tumore del retroperitoneo	C48	M, F, M+F		
Tumori maligni della laringe	C32	M, F, M+F		
Tumori maligni della trachea, dei bronchi e dei polmoni	C33-C34	M, F, M+F		
Mesotelioma (pleura, peritoneo, endocardio, ecc.)	C45	M, F, M+F		
Tumori maligni delle ossa e della cartilagine articolare	C40-C41	M, F, M+F	M+F	
Tumori maligni del connettivo e di altri tessuti molli	C49	M, F, M+F	M+F	
Melanoma maligno della pelle	C43	M, F, M+F		
Tumori maligni della mammella	C50	M, F, M+F		
Tumori maligni dell'utero	C53-C55	F		
Tumori maligni del corpo dell'utero	C54	F		
Tumori maligni dell'ovaio e degli altri annessi uterini	C56-C57	F		
Tumore della prostata	C61	M		
Tumore del testicolo	C62	M		
Tumori maligni della vescica	C67	M, F, M+F		
Tumori maligni del rene e di altri e non specificati organi urinari	C64-C66, C68	M, F, M+F	M+F	
Tumore del sistema nervoso centrale	C70-C72, D33	M, F, M+F	M+F	
Tumori maligni dell'encefalo	C71	M, F, M+F	M+F	
Tumori maligni della ghiandola tiroide	C73	M, F, M+F		
Tumori emolinfopoietici	C81-C96	M, F, M+F	M+F	
Malattia di Hodgkin	C81	M, F, M+F		
Linfoma non Hodgkin	C82-C85	M, F, M+F		
Mieloma multiplo e tumori immunoproliferativi	C88, C90	M, F, M+F		
Leucemie	C91-C95	M, F, M+F	M+F	
Leucemia linfoide (acuta e cronica)	C91	M, F, M+F		
Leucemia mieloide (acuta e cronica)	C92	M, F, M+F		
Angiosarcoma epatico	C223	M, F, M+F		
Malattie del sangue e degli organi emopoietici	D50-D77	M, F, M+F		
Malattie endocrine, della nutrizione ed immunitarie	E00-E90, D80-D89	M, F, M+F		
Tireotossicosi	E05	M, F, M+F		
Ipotiroidismo	E00-E03	M, F, M+F		
Diabete mellito	E10-E14	M, F, M+F		
Demenze	F00-F01, F020-F023, F03, G30, G310	M, F, M+F		
Malattie neuro-psichiatriche (escluse tossicod.)	F00-F09, F20-F99	M, F, M+F		
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	G00-H95	M, F, M+F	M+F	
Morbo di Parkinson	G20	M, F, M+F		
Malattia di Alzheimer	G30	M, F, M+F		
Malattia dei neuroni motori	G122	M, F, M+F		
Sclerosi multipla	G35	M, F, M+F		

Causa di morte	ICD-X-CM	Generi studiati per classe di età		
		0-99 anni	0-14 anni	0-1 anno
Epilessia	G40	M, F, M+F		
Malattie dell'apparato circolatorio	I00-I99	M, F, M+F		
Malattia ipertensiva	I10-I15	M, F, M+F		
Malattie ischemiche del cuore	I20-I25	M, F, M+F		
Infarto miocardico acuto	I21-I22	M, F, M+F		
Malattie cerebrovascolari	I60-I69	M, F, M+F		
Malattie dell'apparato respiratorio	J00-J99	M, F, M+F	M+F	M+F
Malattie respiratorie acute	J00-J06, J10-J18, J20-J22	M, F, M+F	M+F	
Malattie croniche dell'apparato respiratorio (BCPO)	J41-J44, J47	M, F, M+F		
Asma	J45	M, F, M+F		
Pneumoconiosi	J60-J64	M, F, M+F		
Malattie dell'apparato digerente	K00-K93	M, F, M+F	M+F	
Cirrosi e altre malattie croniche del fegato	K70, K73-K74	M, F, M+F		
Nefropatie croniche e acute	N00-N12	M, F, M+F		
Malattie dell'apparato genito-urinario	N00-N99	M, F, M+F		M+F
Insufficienza renale acuta e cronica	N17-N19	M, F, M+F		
Feto o neonato affetto da condizioni morbose della madre anche non correlate alla gravidanza	P00-P04			M+F
Condizioni morbose di origine perinatale	P00-P96			M+F
Crescita fetale lenta e malnutrizione fetale	P05			M+F
Disturbi relativi alla gestazione breve e a basso peso alla nascita non spec.	P07			M+F
Malformazioni congenite	Q00-Q99		M+F	M+F
Anomalie cardiovascolari	Q20-Q28		M+F	
Anomalie dell'apparato genito-urinario	Q50-Q56		M+F	
Anomalie cromosomiche (non classificate altrimenti)	Q90-Q99		M+F	
Accidenti da trasporto	V01-V99		M+F	
Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	R00-R99	M, F, M+F		
Traumatismi e avvelenamenti	S00-T98	M, F, M+F		
Avvelenamenti accidentali	X29, X49		M+F	

Tabella 2. Cause di ricovero ospedaliero

Causa di ricovero ospedaliero	ICD-IX-CM	Ricovero		Generi studiati per classe di età	
		1°	tutti	0-99 anni	0-14 anni
Tutte le cause (escl. cataratta, IVG, parto, trattamenti e violente) *	000-365, 367-634, 636-649, 655-659, 670-799		X	M, F, M+F	M+F
Malattie infettive	001-139	X		M, F, M+F	M+F
Tumori maligni delle vie aeree e digestive superiori	140-150, 161	X		M, F, M+F	
Tumori maligni	140-208	X		M, F, M+F	
Tumori maligni dell'esofago	150	X		M, F, M+F	
Tumori maligni dello stomaco	151	X		M, F, M+F	
Tumori maligni dell'intestino tenue, compreso il duodeno	152	X		M, F, M+F	
Tumori maligni del colon	153	X		M, F, M+F	
Tumori maligni del colon-retto	153-154	X		M, F, M+F	
Tumori maligni del retto, della giunzione retto-sigmoidea e dell'ano	154	X		M, F, M+F	
Tumore fegato e dotti biliari	1550-1551	X		M, F, M+F	
Tumori maligni del pancreas	157	X		M, F, M+F	
Tumore del retroperitoneo	1580	X		M, F, M+F	
Tumori maligni del naso	1600	X		M, F, M+F	

Causa di ricovero ospedaliero	ICD-IX-CM	Ricovero		Generi studiati per classe di età	
		1°	tutti	0-99 anni	0-14 anni
Tumori maligni della laringe	161	X		M, F, M+F	
Tumori maligni della trachea, dei bronchi e dei polmoni	162	X		M, F, M+F	
Tumori maligni della pleura	163	X		M, F, M+F	
Mesoteliomi pleurici e peritoneali	1588, 163	X		M, F, M+F	
Tumori maligni delle ossa e della cartilagine articolare	170	X		M, F, M+F	M+F
Tumori maligni del connettivo e di altri tessuti molli	171	X		M, F, M+F	M+F
Melanoma maligno della pelle	172	X		M, F, M+F	
Tumori maligni della mammella	174-175	X		M, F, M+F	
Tumori maligni dell'utero	179-180, 182	X		F	
Tumori maligni del corpo dell'utero	182	X		F	
Tumori maligni dell'ovaio e degli altri annessi uterini	183	X		F	
Tumore della prostata	185	X		M	
Tumore del testicolo	186	X		M	
Tumori maligni della vescica	188	X		M, F, M+F	
Tumori maligni del rene e di altri e non specificati organi urinari	189	X		M, F, M+F	M+F
Tumori maligni dell'encefalo	191	X		M, F, M+F	M+F
Tumori maligni del sistema nervoso centrale	191-192	X		M, F, M+F	M+F
Tumori maligni della ghiandola tiroide	193	X		M, F, M+F	M+F
Linfoma non Hodgkin	200, 202	X		M, F, M+F	M+F
Tumori emolinfopoietici	200-208	X		M, F, M+F	M+F
Malattia di Hodgkin	201	X		M, F, M+F	
Mieloma multiplo e tumori immunoproliferativi	203	X		M, F, M+F	
Leucemie	204-208	X		M, F, M+F	M+F
Gozzo non tossico	240-241	X		M, F, M+F	
Malattie endocrine e della nutrizione	240-2799	X		M, F, M+F	M+F
Tireotossicosi	242	X		M, F, M+F	
Ipotiroidismo	243-244	X		M, F, M+F	
Diabete mellito	250	X		M, F, M+F	M+F
Malattie del sangue e degli organi emopoietici	280-289	X		M, F, M+F	
Malattie neuro-psichiatriche (escluse tossicod.)	290-303, 306-319	X		M, F, M+F	
Disturbi nervosi dell'infanzia	313-319	X			M+F
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	320-389	X		M, F, M+F	
Malattie ereditarie e degenerative e altri disturbi del sistema nervoso	330-349	X			M+F
Malattia di Alzheimer	3310	X		M, F, M+F	
Morbo di Parkinson	3320	X		M, F, M+F	
Malattia dei neuroni motori	3352	X		M, F, M+F	
Sclerosi multipla	340	X		M, F, M+F	
Malattie cardiache	390-429	X		M, F, M+F	M+F
Malattie dell'apparato circolatorio	390-459	X		M, F, M+F	M+F
Malattie ischemiche acute (infarto miocardico, altre forme acute e subacute di cardiopatia ischemica)	410-411	X		M, F, M+F	
Malattie ischemiche del cuore	410-4149	X	X	M, F, M+F	
Insufficienza cardiaca (scompenso cardiaco)	428	X		M, F, M+F	
Malattie cerebrovascolari	430-438	X		M, F, M+F	
Malattie acute delle prime vie aeree	460-466	X	X	M, F, M+F	M+F
Malattie dell'apparato respiratorio	460-5199	X		M, F, M+F	M+F
Malattie polmonari cronico ostruttive	490-492, 494, 496	X		M, F, M+F	
Asma	493	X	X	M, F, M+F	M+F

Causa di ricovero ospedaliero	ICD-IX-CM	Ricovero		Generi studiati per classe di età	
		1°	tutti	0-99 anni	0-14 anni
Pneumoconiosi	500-505	X		M, F, M+F	
Malattie dell'apparato digerente	520-579	X		M, F, M+F	M+F
Cirrosi e altre malattie croniche del fegato	571	X		M, F, M+F	
Nefropatie croniche e acute	580-589	X		M, F, M+F	M+F
Calcolosi del rene e delle vie urinarie	592, 594	X	X	M, F, M+F	
Endometriosi	617	X		F	
Aborto spontaneo	634	X	X	F	
Anomalie del sistema nervoso	740-742	X			M+F
Malformazioni congenite	740-759	X		M, F, M+F	M+F
Anomalie cardiovascolari	745-747	X			M+F
Anomalie dell'apparato genito-urinario	752-753	X			M+F
Anomalie cromosomiche	758	X			M+F
Cause maldefinite	780-799	X		M, F, M+F	
Accidenti da trasporto	800-848	X	x	M, F, M+F	M+F
Traumatismi e avvelenamenti	800-999	X	x	M, F, M+F	M+F
Avvelenamenti accidentali	850-869	X	x	M, F, M+F	M+F
Cadute ed altri infortuni	880-928	X		M, F, M+F	

Tabella 3. Modalità di rappresentazione dei risultati (livelli di attenzione)

Emoticons	Livello di attenzione / azioni consigliate
	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 - Eccesso in atto o molto probabilmente in via di comparsa. 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

In aggiunta ai livelli di attenzione che identificano criticità spaziali e/o temporali con un grado di confidenza del 90%, è implementata un'ulteriore metodologia, il funnel plot (12), che permette graficamente di individuare in maniera rapida i comuni che presentano situazioni estreme.

Il funnel plot (13), (14), (15) viene implementato per il solo rapporto standardizzato di incidenza/morbosità (SIR/SMR) con i limiti di controllo al 95% (2-sigma) che delimitano la soglia di *attenzione*, e con i limiti al 99,8% (3-sigma) che delimitano la soglia di *allarme*.

Nello specifico, sull'asse delle ordinate viene rappresentato l'indicatore SIR/SMR del singolo comune e sull'asse delle ascisse la misura della sua precisione ovvero il numero atteso di casi; la linea orizzontale in corrispondenza del valore 100 rappresenta lo standard di riferimento e i limiti di controllo al 95% e al 99,8%, calcolati assumendo una distribuzione di probabilità di Poisson, identificano la forma "a imbuto" poiché tendono ad essere ampi in corrispondenza di bassi livelli di precisione e a stringersi all'aumentare della dimensione campionaria.

I comuni all'interno dell'imbuto delineato dai limiti al 99,8% presentano un valore di SIR/SMR compatibile con il valore di riferimento, poiché la variabilità attorno a questo valore è considerata naturale (12); l'area sopra o sotto il limite del 99,8% (fuori dall'imbuto) è definita come zona di allarme e i comuni che vi fanno parte sono pertanto da considerare fuori controllo.

L'area tra i limiti al 95% e al 99,8% determina la zona di attenzione, mentre l'area all'interno dei limiti più stretti (95%) delimita la zona sotto controllo.

L'interpretazione del funnel plot richiede tuttavia una necessaria cautela, in particolare per quei casi dove la precisione è bassa o in presenza di campioni molto numerosi, dove risulta difficile controllare tutti i fattori che possono entrare in gioco (sovra dispersione).

Tutte le analisi statistiche sono effettuate considerando test a due code e un livello di significatività di 0,10. L'analisi degli indicatori epidemiologici è effettuata utilizzando i software SAS System v.9.4 e PATED v.4.2 (Procedura per l'analisi territoriale di epidemiologia descrittiva); l'analisi dei trend temporali è stata realizzata con il software Joinpoint v.4.1.1 prodotto da US National Cancer Institute e l'identificazione dei cluster spaziali è effettuata con il software SatScan.

Gli applicativi SAS per la valutazione degli indicatori e la reportistica sono stati sviluppati da questo Servizio di Epidemiologia Ambientale.

3.1.1 Indicatori epidemiologici utilizzati

Tassi Standardizzati

Il confronto fra tassi grezzi ($\text{casi/popolazione} \times 100.000$) 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 di due regioni, ad esempio, una mediamente più anziana e l'altra mediamente più giovane, i tassi di mortalità possono differire sia per le caratteristiche intrinseche della regione 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 (6).

Nelle tabelle dei risultati vengono segnalate, per ogni comune indagato, le patologie che fanno rilevare tassi standardizzati superiori a quelli registrati nella regione Marche in maniera statisticamente significativa.

Rapporti Standardizzati di Incidenza (SIR/SMR)

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

Essendo uno stimatore basato su un rapporto, il SIR/SMR 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/SMR 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 vengono proposti, tra gli altri, metodi di stima bayesiani (16).

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 e sia la frequenza degli eventi nell'intera regione; in questo modo i BIR mostrano una minore variabilità poiché i valori estremi dei SIR/SMR tendono a scomparire rendendo la mappa più correttamente interpretabile (16).

3.2 REALIZZAZIONE APPLICATIVO WEB

I database prodotti con l'applicativo PATED e successivamente elaborati con i programmi in SAS sono stati esportati nel database MySql nel server della intranet. Nello stesso server sono state trasferite le migliaia di immagini e mappe prodotte dalla elaborazione degli archivi PATED. Il sito web è stato implementato con pagine scritte in linguaggio Php, Java e Html per l'interrogazione del database e la strutturazione grafica delle pagine.

Dopo la pagina con cui si accede - tramite inserimento di apposite credenziali - ai dati del proprio comune, si apre la pagina per la selezione degli archivi (versioni diverse in base all'anno di riferimento dei db), degli eventi sanitari (mortalità e ricoveri ospedalieri per classi d'età) e delle patologie d'interesse.

La pagina di selezione prevede due modalità:

1. la composizione di un **dossier di referti epidemiologici** dettagliati relativi ai diversi eventi sanitari (mortalità o ricoveri ospedalieri per età e genere) per la stessa causa o per cause correlate;
2. un **report sintetico** per comune degli eventi sanitari e di tutte quelle cause indagate che in base agli indicatori epidemiologici calcolati vengono classificati come rilevanti e che quindi necessitano di una particolare attenzione.

La prima scelta, dopo aver selezionato le cause d'interesse, propone il **primo referto** relativo alla mortalità per la causa prescelta nella popolazione 0-99 anni (di default). Il referto può essere stampato utilizzando il menù del browser web utilizzato e le proprietà specifiche delle stampanti disponibili.

Nella prima sezione del referto sono riportati le informazioni sul comune scelto, la data di emissione del referto, l'evento sanitario e la causa determinante, la classe di età in studio e la versione dell'atlante.

La tabella degli indicatori epidemiologici contiene:

- il genere in esame (nei bambini il genere è solo maschi + femmine);
- l'appartenenza del comune ad un cluster (se piccolo = 1, se grande = 2);
- la freccia in alto se il tasso standardizzato nel comune è superiore al tasso regionale;
- due "gauge" per il SIR e il BIR (con la lancetta sul rosso se eccesso statisticamente significativo);
- gli stessi due indicatori con la freccia ad indicare la significatività statistica (↑ = eccesso s.s., ↓ difetto s.s.), il valore assoluto del SIR/BIR e l'intervallo di confidenza al 90% tra parentesi;
- una freccia per indicare la tendenza dell'evento nell'ultimo periodo (↑ = trend in salita, → stabile, ↓ in discesa, n.c. non calcolabile);
- il livello di attenzione/azione espresso in valore numerico e con "smile".

Dal menù in alto a destra dell'applicativo si può ottenere la visualizzazione dei referti di tutti gli altri 6 eventi sanitari (mortalità 0-1 anno, mortalità 0-14 anni, primo ricovero 0-99 anni, tutti i ricoveri 0-99 anni, primo ricovero 0-14 anni, tutti i ricoveri 0-14 anni) per le cause prescelte nella pagina iniziale di selezione.

Nella seconda sezione dei referti si può visualizzare la mappa/immagine degli indicatori SIR o BIR e il genere; ogni mappa/immagine può essere ingrandita a schermo intero per la migliore visualizzazione cliccando con il tasto sinistro del mouse sull'immagine stessa.

Come indicato nella sezione 2.1 gli intervalli di confidenza di tutti gli indicatori epidemiologici sono calcolati al 90% per cui la rappresentazione del funnel plot risulta particolarmente utile per capire se la significatività statistica dell'evento rimane anche per soglie superiori (95% e 99,8%).

Si deve tuttavia segnalare che i sistemi di calcolo degli intervalli di confidenza sono diversi per gli indicatori epidemiologici e per il funnel plot, per cui si potrebbero avere discordanze specie per gli eventi con un numero di attesi molto piccolo.

Per problemi di rispetto delle informazioni personali e sensibili e di riconoscibilità la visualizzazione dei funnel plot è inibita in caso del numero degli osservati < di 5.

La seconda scelta è la produzione di un **report sintetico** di tutte le cause che hanno mostrato situazioni di particolare interesse (eccessi o difetti statisticamente significativi) per ogni evento sanitario.

Nel box di scelta può essere selezionato il bottone per evidenziare solo gli eccessi di particolare importanza (default) o anche i difetti. Anche in questa scelta il primo report che compare è relativo alla mortalità per tutte le età.

Nel report sintetico sono riportati tutti gli indicatori epidemiologici per ogni patologia con livello di attenzione superiore a 3 o uguale a 0 per i difetti. Nella colonna che segue lo smile c'è il rispettivo link per la composizione del referto epidemiologico specifico che si apre in una nuova pagina del browser.

Come per i referti, anche per i report sintetici la scelta degli altri eventi sanitari si effettua cliccando il tasto del menù sulla pagina del report in alto a destra.

4. RISULTATI

Il progetto, allo stato attuale, ha prodotto un prototipo funzionante di referto epidemiologico, sicuramente migliorabile dal punto di vista dei contenuti e della grafica, il cui studio di fattibilità ha dimostrato la possibilità di realizzazione nell'ambito delle normali attività del Servizio e a costo irrilevante (se si esclude il tempo-lavoro del personale del SEA e dell'ARPAM).

Il progetto è inoltre aperto all'inserimento di nuovi indicatori epidemiologici (es. report del registro tumori, delle malformazioni congenite, degli esiti della gravidanza, delle visite specialistiche, del consumo di farmaci, dei dati demografici, ecc.) nel caso se ne vedrà l'utilità e appena gli stessi saranno disponibili.

La disponibilità dei dati sanitari aggiornati permetterà infatti la produzione di versioni diverse degli atlanti, rappresentative di periodi di studio diversificati, che grazie all'applicativo potranno essere facilmente confrontate per le patologie e gli eventi d'interesse.

Nelle figure seguenti (figure 10-15) si riportano le principali pagine dell'applicativo così come descritte nella sezione 2.2.

La figura 10 rappresenta la pagina per l'inserimento delle credenziali che permette il riconoscimento dell'utente e filtra le richieste dei dati su uno specifico comune. La pagina raffigurata in figura 11 riproduce il form di selezione per le cause di patologia da indagare nei diversi referti relativi agli eventi sanitari per classe di età. Nella stessa pagina si può scegliere, in alternativa alla produzione dei referti, l'elaborazione del report sintetico di tutti gli eventi sanitari di particolare interesse rilevati nel comune.

Le figure 12-14 rappresentano in toto e con parti in dettaglio il referto epidemiologico vero e proprio, mentre la figura 15 mostra il report sintetico.

Figura 10. Pagina di accesso

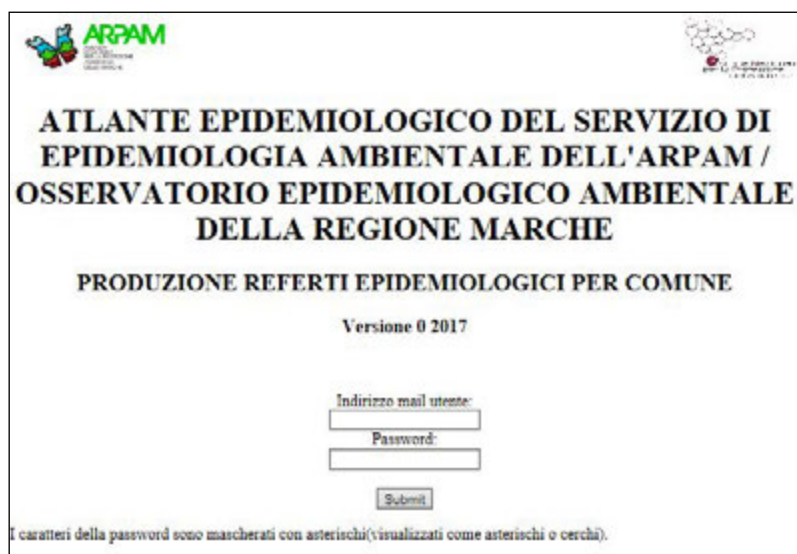
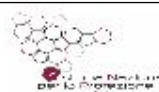


Figura 11. Pagina scelta patologie / esiti / report sintetico



METODOLOGIA



REFERTO EPIDEMIOLOGICO DEL SERVIZIO DI EPIDEMIOLOGIA AMBIENTALE

SCELTA DEL COMUNE E DELLE PATOLOGIE D'INTERESSE

Versione Atlante /
 Periodo studio:

Residenti nel
 comune:

Patologia decessi
 tutte le età:

Patologia decessi
 0 - 14 anni:

Patologia decessi
 0 - 1 anno:

Patologia 1°
 ricovero
 tutte le età:

Patologia 1°
 ricovero
 0 - 14 anni:

Patologia tutti i
 ricoveri
 tutte le età:

Patologia tutti i
 ricoveri
 0 - 14 anni:

Mostra referti

OPPURE

REPORT SINTETICO PER COMUNE

Mostra un report sintetico dei risultati di tutte le cause nei residenti del comune che potrebbero richiedere maggiore attenzione (liv. attenzione > 3).

Versione Atlante /
 Periodo studio:

Residenti nel
 comune:

☐ Compresi i difetti s.s. (livello attenzione 0)
☒ Esclusi i difetti

Mostra report di sintesi

[illegible]

Figura 13. Funnel plot

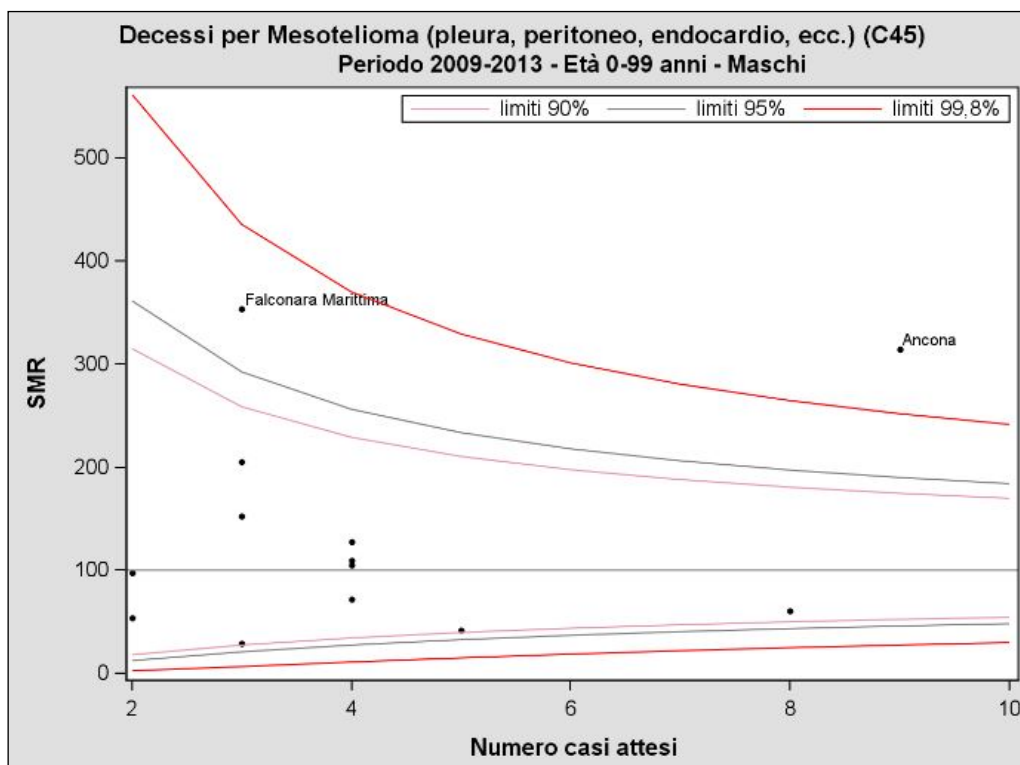


Figura 14. Trend comunale

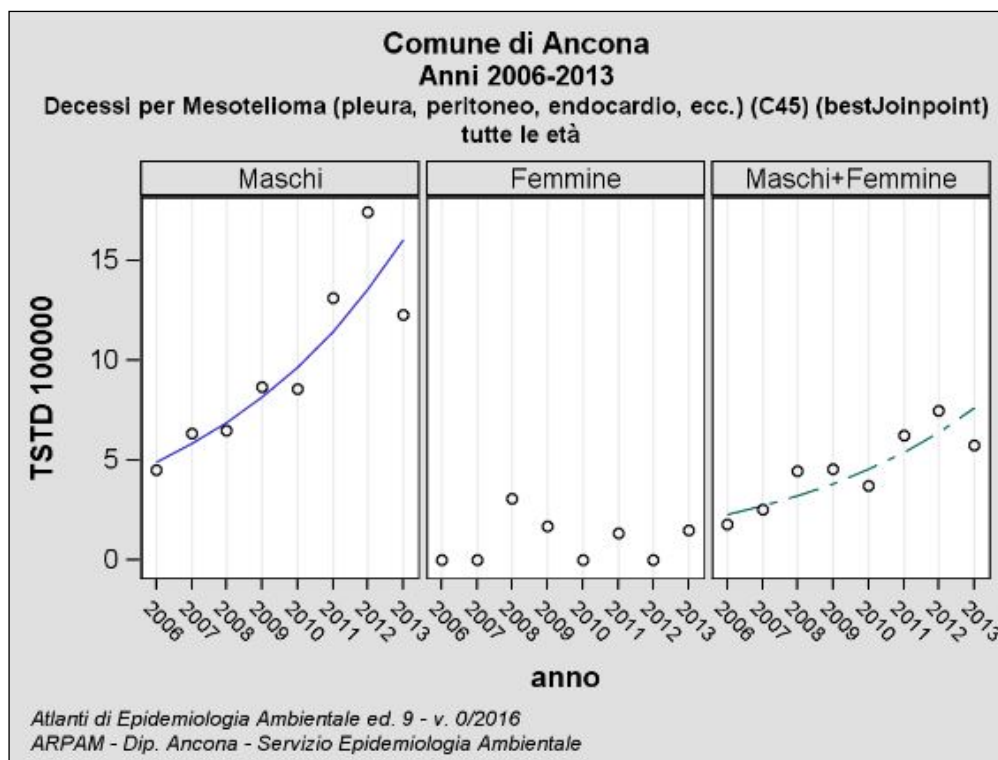
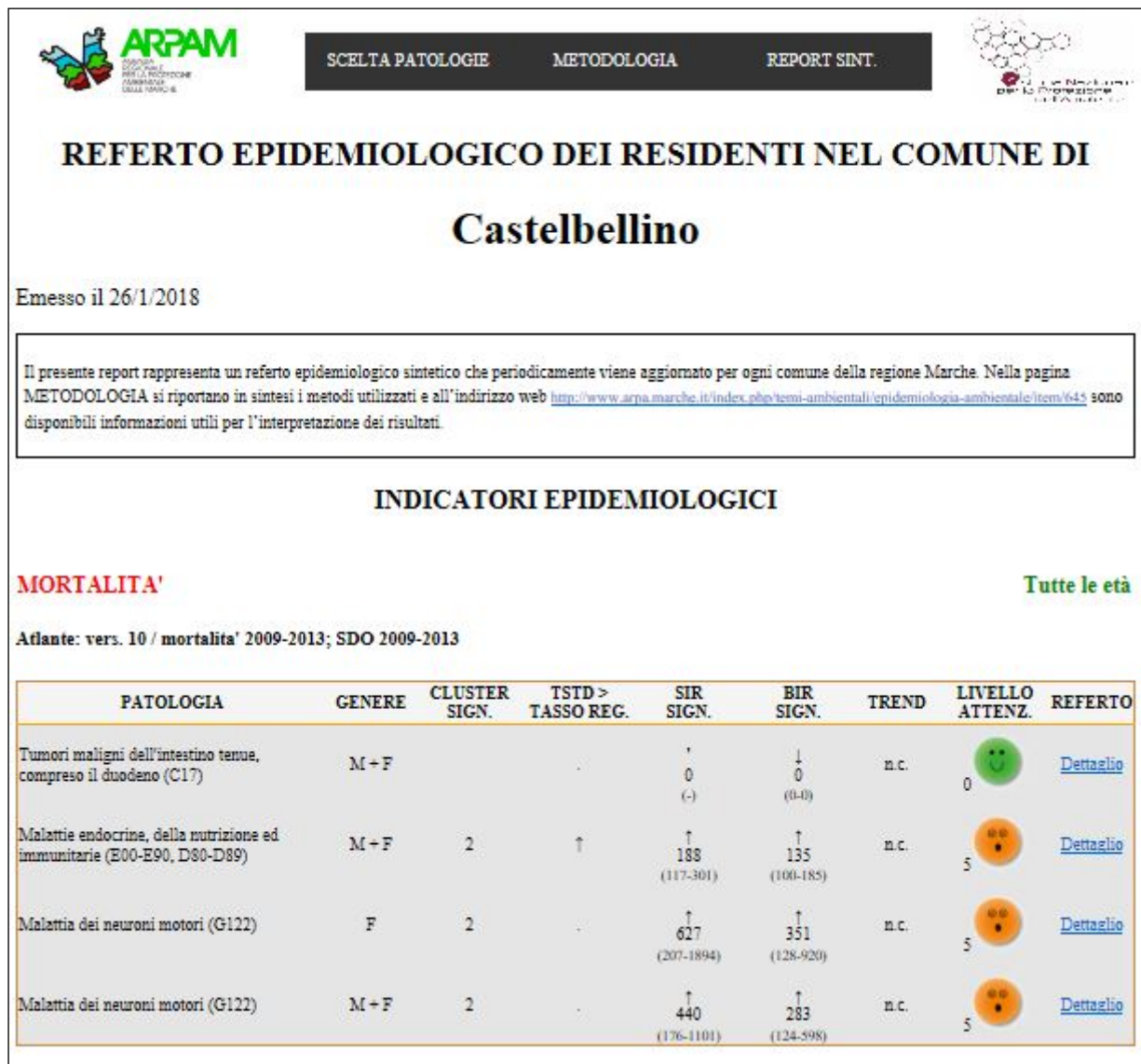


Figura 15. Report sintetico



5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La disponibilità di strumenti che permettono un semplice e veloce accesso alle informazioni epidemiologiche sullo stato di salute della popolazione è di vitale importanza sia per gli operatori che per gli Enti Locali responsabili a livello territoriale della sanità pubblica.

L'informazione sullo stato di salute umana, per quanto influenzabile dagli elementi dell'ambiente, è segnatamente definito "dato ambientale" dal D.lgs. 19 agosto 2005, n. 195, che ne sancisce quindi il diritto ad esserne compiutamente informati da parte dei cittadini.

La piena comprensione del dato epidemiologico è particolarmente difficoltosa, ma anche gli indicatori epidemiologici più complessi possono essere tradotti in termini comprensibili ai non addetti ai lavori ad opera di operatori preparati che sappiano spiegare, oltre ai dati, gli obiettivi e i limiti della corrispondente reportistica.

Gli obiettivi informativi del referto epidemiologico sono orientati, e non potrebbe essere altrimenti, solo ad un primo e generico approccio alle valutazioni dell'occorrenza degli eventi nell'area studiata. Essi mirano infatti ad evidenziare settori che meritano una maggiore attenzione e che talora necessitano di approfondimenti di studio con altri strumenti di ricerca.

La segnalazione di un eccesso di un evento sanitario, infatti, non necessariamente indica un incremento della patologia (o una "epidemia"), ma talora è legato solo a problemi di notifica imprecisa della causa dell'evento o di comportamenti sanitari non omogenei (es. eccesso di ricoveri ospedalieri in un territorio per una causa al confronto dei ricoveri per la stessa causa nel resto della regione).

Il referto epidemiologico, essendo frutto di valutazioni di epidemiologia descrittiva, non offre inoltre la possibilità di valutare l'associazione con le cause degli eventi, ma solo - in determinate condizioni - di ipotizzare la responsabilità di particolari fattori personali, ambientali o occupazionali suggeriti dai dati di letteratura.

Le valutazioni relative agli eccessi di eventi sanitari necessitano dunque sempre di approfondimenti da definire caso per caso e con tecniche diverse e di maggior dettaglio fino ad arrivare, qualora se ne rilevi la necessità e la fattibilità, a studi analitici specifici.

Lo strumento messo a punto dal SEA, nella sua auspicabile evoluzione, sembra in grado di rispondere agli obiettivi posti nel disegno di legge n. 2869 (rete dei registri dei tumori) citato in premessa, che con molta probabilità sarà riproposto nella prossima legislatura, e qualora se ne riconosca diffusamente l'utilità, con il supporto degli Enti Locali, sarà possibile migliorarlo nei contenuti e nella grafica e predisporre un programma permanente di aggiornamento.

RINGRAZIAMENTI

Un particolare ringraziamento all'ing. Angelo Moreschi per i consigli e l'indispensabile supporto alla programmazione delle pagine Php e degli script Java.

BIBLIOGRAFIA

1. Mariottini M, Baldini M, Bartolacci S, Di Biagio K, Simeoni TV. ARPA Marche. [Online].; 2017 [cited 2017 12 20] [Gli studi di epidemiologia descrittiva: approccio e gestione dei risultati. Rev 1]. Available from: <http://www.arpa.marche.it/index.php/temi-ambientali/epidemiologia-ambientale/item/645>.
2. 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. *Epidemiologia e Prevenzione*. 2010 luglio-agosto; 34(4).
3. 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).
4. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000; 19(335-51).
5. Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics: Theory and Methods*. 1997; 26(1481-1496).
6. Kulldorff M. An isotonic spatial scan statistic for geographical disease surveillance. *Journal of the National Institute of Public Health*. 1999; 48: p. 94-101.
7. Kulldorff M, Huang L, Pickle L, Duczmal L. An elliptic spatial scan statistics. *Statistics in Medicine*. 2006; 25(3929-3943).
8. Shewhart W. The application of statistics as an aid in maintaining quality of manufactured product. *Journal American Statistical Association*. 1925; 20: p. 546-548.
9. Spiegelhalter J. Funnel plots for comparing institutional performance. *Stat. Med*. 2005; 24: p. 1185-1202.
10. Manktelow B, Seaton A. Specifying the Probability Characteristics of Funnel Plot Control Limits: An Investigation of Three Approaches. *PLoS ONE*. 2012; 7(9): p. e45723.
11. Taylor P. Standardized mortality ratios. *International Journal of Epidemiology*. 2013; 42: p. 1882-1890.
12. Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration with two applications in spatial statistics. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*. 1991; 43: p. 1-59.