

INQUINAMENTO E COVID-19, IL PROGETTO EPICOVAIR

EPICOVAIR (AVVIATO DA ISS, ISPRA, SNPA E RETE RIAS) È IL PRIMO PROGETTO CHE STUDIA LA RELAZIONE TRA DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA E TEMPORALE DELLA MALATTIA COVID-19 E I LIVELLI DI ESPOSIZIONE ALL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO SULL'INTERO TERRITORIO NAZIONALE, INTEGRANDO DIVERSE DISCIPLINE, A PARTIRE DALL'EPIDEMIOLOGIA AMBIENTALE.

La malattia Covid-19 è una sindrome respiratoria acuta grave causata dall'infezione dal coronavirus 2 (Sars-Cov-2), che si manifesta in modo molto variabile, includendo forme completamente asintomatiche fino a quadri clinici molto critici caratterizzati da polmonite interstiziale bilaterale. L'improvvisa e rapida propagazione della pandemia di Covid-19, con il suo drammatico impatto sanitario, sociale ed economico, ha innescato globalmente una fervida attività nel settore della prevenzione (sviluppo di vaccini) e nel campo farmacologico-terapeutico. Anche nel campo della ricerca eziologica si moltiplicano gli sforzi per comprendere meglio il processo di trasmissione virale, i meccanismi biologici sottesi alla patogenesi degli effetti osservati, come pure i possibili fattori sociali e ambientali che possano contribuire a spiegare le modalità di contagio e la gravità e prognosi dei quadri sintomatologici e patologici associati all'infezione da virus Sars-Cov-2.

Le evidenze sulla relazione tra inquinamento atmosferico ed epidemia di Covid-19 non sono molte, soprattutto a causa della recente comparsa del nuovo fenomeno pandemico. Alcuni archivi (*repositories*) online di studi sono tuttavia oggi disponibili e accumulano rapidamente importanti elementi di conoscenza (https://bit.ly/Covid-19_Air). Per quanto riguarda l'Italia, un repository di documenti in pre-print sull'epidemia Covid-19 è stato creato dalla rivista *Epidemiologia & Prevenzione* (<https://repo.epiprev.it>).

A fronte di una scarsità di evidenze dirette, la possibile interazione tra inquinamento atmosferico e Covid-19 è comunque suggerita dalla consolidata relazione tra esposizione a inquinanti atmosferici e rischio di patologie e infezioni acute delle basse vie respiratorie, particolarmente evidente in soggetti vulnerabili, quali gli anziani e i soggetti

con co-morbidità, che sono le stesse categorie a rischio che caratterizzano l'epidemia di Covid-19.

Gli effetti dell'inquinamento dell'aria sulla salute sono infatti noti da molto tempo: l'inquinamento atmosferico, subito dopo dieta, fumo, ipertensione e diabete è uno dei fattori di rischio più importanti per la salute umana e causa ogni anno 2,9 milioni di morti premature in tutto il mondo (www.stateofglobalair.org/report). Pertanto, le molteplici domande che sono sorte sul possibile legame tra la velocità di



trasmissione e la letalità del Covid-19 e l'inquinamento atmosferico sono legittime. L'attenzione è posta soprattutto sui potenziali effetti del particolato atmosferico (*particulate matter*, PM) sulla diffusione dell'epidemia e sulla

DISEGNO DELLO STUDIO

Obiettivo: valutare l'associazione tra esposizione *long term* a inquinamento atmosferico e suscettibilità al contagio da virus Sars-Cov-2, gravità dei sintomi e prognosi della malattia Covid-19 in Italia.

Disegno e analisi: studio ecologico su dati aggregati con scala spaziale comunale. Analisi binomiale negativa *zero-inflated* a intercetta random che terrà conto del problema della autocorrelazione spaziale. A tale proposito verrà valutato l'utilizzo di un modello misto che colga la componente classica epidemica e quella endemica tipica di una malattia infettiva non trasmissibile.

Area: nazionale (focus nelle regioni del bacino padano).

Popolazione: tutte le persone residenti in Italia positive al test Sars-Cov-2.

Periodo: dal 21 febbraio a 31 maggio 2020.

Esposizione: concentrazioni stimate di PM₁₀, PM_{2,5}, biossido di azoto e ozono.

Fonte dei dati: Sistema di sorveglianza integrata Covid-19 in Italia, database Istat del censimento 2011.

Variabile di esito: tasso di infezione, tasso cumulativo di infezione, ospedalizzazione, mortalità/letalità.

Informazioni a livello individuale: comune di residenza, età, genere, data della diagnosi di infezione da Sars-Cov-2/data inizio sintomi per i soggetti non asintomatici, patologie concomitanti.

Fattori di contesto comunitari: rete delle relazioni sociali, mobilità delle persone (internazionale, nazionale, dentro la regione, dentro la città), suscettibilità alle infezioni, dimensione della popolazione, livello di contagio nelle comunità adiacenti, misure di contenimento contagio (isolamento, distanziamento), capacità di risposta del Ssm, stato socio-economico.

Fattori ambientali: meteorologia (temperatura, umidità), stagione.

Fattori di intervento: offerta di test, politiche di *lockdown*. Variabili confondenti (legate all'inquinamento) a livello comunale/regionale per spiegare la velocità di propagazione iniziale. Altre variabili (potenzialmente legate anche a inquinamento): demografiche (percentuale anziani), cliniche (tasso di mortalità generale, ricoveri ospedalieri ecc.), socio-economiche (reddito, percentuale laureati, percentuale attività produttive per tipo, relazioni con estero, viaggi, mobilità ecc.), o variabili sub-comunali, se disponibili, per i comuni italiani con più di 100.000 residenti.

prognosi delle infezioni respiratorie. L'ipotesi sottostante è che l'esposizione (di breve e di lungo periodo) a un'alta concentrazione di particolato (PM_{10} e $PM_{2,5}$) possa rendere il sistema respiratorio più suscettibile all'infezione e alle complicanze della malattia da coronavirus.

L'elevato livello di attenzione su questi temi nella comunità scientifica internazionale ha stimolato l'avvio di molteplici studi che mostrano risultati potenzialmente rilevanti (sebbene per lo più non ancora pubblicati).

Il progetto EpiCovAir

In Italia, l'Istituto superiore di sanità (Iss) e l'Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale e Sistema nazionale a rete per la protezione dell'ambiente (Ispra-Snpa) hanno avviato, in collaborazione con la Rete nazionale ambiente e salute (Rias, <https://rias.epiprev.it>), un programma di studi epidemiologici, EpiCovAir, che fonda le sue basi sui dati prodotti dalla sorveglianza integrata nazionale Covid-19 (www.epicentro.iss.it/coronavirus) e dal Snpa, www.snpambiente.it).

EpiCovAir propone studi epidemiologici con disegni e approcci metodologici innovativi basati sull'integrazione di diverse discipline, tra cui l'epidemiologia ambientale e l'epidemiologia delle malattie trasmissibili, ma anche la tossicologia, la virologia, l'immunologia, al fianco di competenze sul fronte ambientale, meteorologico e della valutazione dell'esposizione. Particolare rilevanza viene dedicata allo sviluppo di approcci statistici avanzati e utilizzo di modelli di diffusione degli inquinanti e di sistemi informativi geografici di dati misurati e satellitari.

Si tratta dunque di realizzare una serie di studi che possano impiegare

1) modelli mutuati dall'epidemiologia delle malattie infettive per tenere conto del fatto che la diffusione di nuovi casi segue le modalità del contagio virale e quindi si muove principalmente per focolai – *cluster* – all'interno della popolazione

2) l'approccio e i metodi epidemiologici per lo studio degli effetti dell'inquinamento atmosferico in riferimento alle esposizioni sia acute (a breve termine) che croniche (a lungo termine), con la possibilità di controllo dei fattori di confondimento socio-demografici e socio-economici associati al contagio, all'esposizione a inquinamento

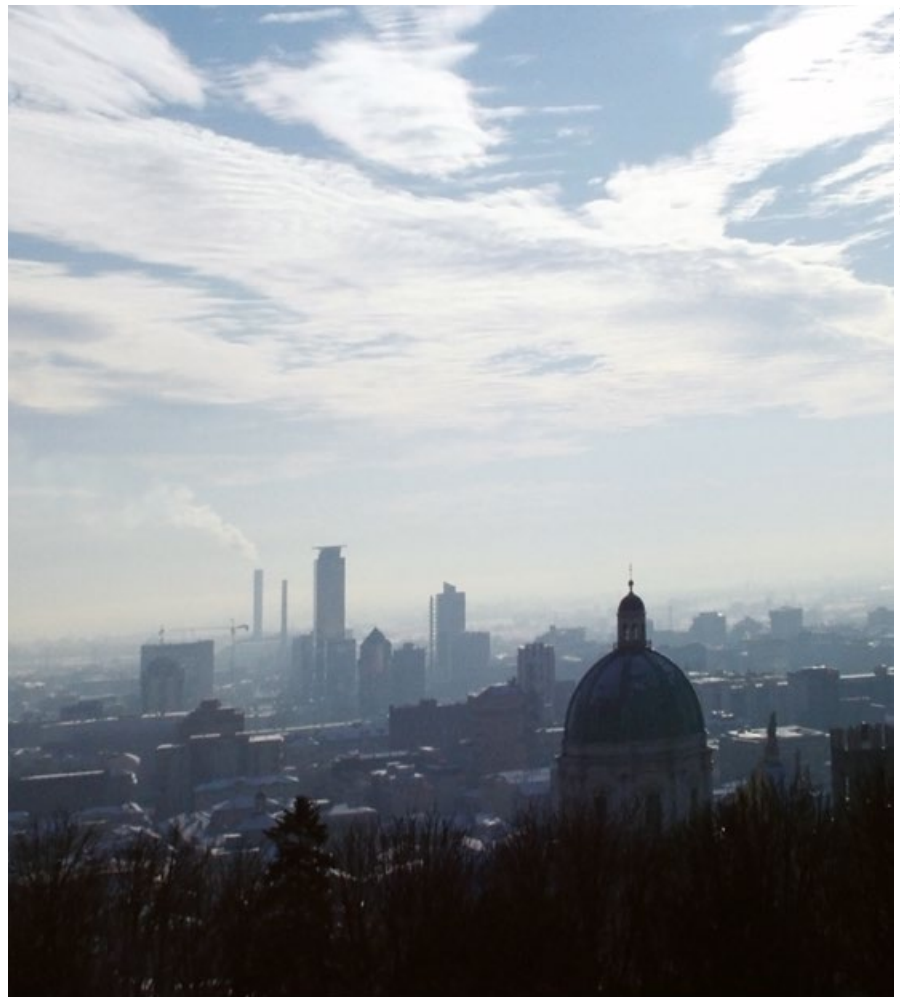


FOTO: CLAUDIO DEL FRATE - CC BY-ND 2.0

VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE

Esposizione *long term* a inquinanti atmosferici nel periodo precedente il *lockdown*: a partire da una stima modellistica dei valori giornalieri di NO_2 , $PM_{2,5}$, PM_{10} e O_3 su griglia di 1×1 km su tutto il territorio nazionale, l'esposizione è assegnata su base residenziale (comune di residenza) come media annuale per il periodo 2013-2019 (maggio-ottobre per O_3).

Modellistica: modelli spazio-temporali "random-forest".

Fonte dei dati: Snpa, Ispra, Cams, Clms, Nasa, Istat.

Unità statistica di osservazione: grigliato 1×1 km sul territorio nazionale.

Inquinanti selezionati: PM_{10} , $PM_{2,5}$, NO_2 , O_3 .

Finestra temporale per la stima dell'esposizione: anni 2013-2019.

Predittori ambientali e meteorologici: dati di monitoraggio della qualità dell'aria (medie giornaliere inquinanti, Snpa), dati satellitari (spessore ottico dell'aerosol, Aod, Nasa), dati meteo (temperatura, umidità relativa, pressione barometrica al livello del mare, precipitazioni, direzione e velocità del vento, altezza dello strato limite planetario, Ecmwf).

Predittori spaziali: zone climatiche (Ispra), popolazione residente (Istat), uso del territorio (Corine Land Cover, Clc), percentuale di superficie artificiale ricoperta da materiale impermeabile e altitudine (Clms), indice di luminosità (Nasa), rete stradale, emissioni diffuse e industriali (Ispra).

Riferimenti bibliografici essenziali

Stafoggia M. et al., "Estimation of daily PM_{10} and $PM_{2,5}$ concentrations in Italy, 2013-2015, using a spatiotemporal land-use random-forest model", *Environ. Int.*, 2019, 124, 170-179.

Di Q. et al., "Assessing $PM_{2,5}$ exposures with high spatiotemporal resolution across the continental United States", *Environ. Sci. Technol.*, 2016, 50, 4712-4721.

Cattani G. et al., *Analisi dei trend dei principali inquinanti atmosferici in Italia (2008-2017)*, Ispra, Rapporti 302/2018.

atmosferico, all'insorgenza di sintomi e gravità degli effetti riscontrati tra i casi di Covid-19.

La prima indagine epidemiologica del progetto EpiCovAir

La prima delle indagini epidemiologiche che il progetto EpiCovAir intende realizzare, trae spunto da studi a livello nazionale condotti dalla Harvard University, che analizzano il ruolo dell'esposizione a lungo termine a inquinamento atmosferico sul rischio di mortalità/letalità tra i soggetti con diagnosi confermata da Sars-Cov-2 (Xiao et al, 2020, "Exposure to air pollution and Covid-19 mortality in the United States", <https://projects.iq.harvard.edu/covid-pm>; Liang et al, 2020, "Urban air pollution may enhance Covid-19 case-fatality and mortality rates in the United States", www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20090746v1.full.pdf).

Il primo studio EpiCovAir si baserà dunque su dati aggregati su scala comunale, con l'obiettivo di valutare gli effetti dell'esposizione residenziale di lungo periodo (*long-term exposure*) ad alcuni inquinanti atmosferici (PM₁₀, PM_{2,5}, biossido di azoto e ozono) su:

- 1) suscettibilità all'infezione da Sars-Cov-2 (distribuzione spazio/temporale dei casi)
- 2) gravità dei sintomi e prognosi della malattia Covid-19
- 3) distribuzione e frequenza degli esiti di mortalità.

La principale ipotesi alla base di questi quesiti di ricerca è che aver risieduto in aree con livelli elevati di esposizione a inquinanti atmosferici negli ultimi anni possa aver contribuito ad aumentare la vulnerabilità del sistema respiratorio all'infezione e alle complicanze della malattia da coronavirus.

La risposta a tali quesiti verrà declinata in relazione a fattori di suscettibilità quali età, genere, presenza di patologie pre-esistenti alla diagnosi di Covid-19, fattori di contesto socio-economici e demografici, ambiente di vita e di comunità (urbano-rurale, attività produttive, mobilità e modalità di interazioni sociali).

I box sintetizzano i principali aspetti relativi al disegno dello studio, alla valutazione dell'esposizione e ai dati sanitari (caratteristiche principali del database del Sistema di sorveglianza integrata Covid-19, parametri registrati a

livello individuale, sintesi dati epidemici nazionali al 31 maggio 2020).

Il valore a priori di questo primo studio del progetto EpiCovAir risiede soprattutto nel fatto che si basa su un disegno e protocollo di indagine che riguarda l'intero territorio nazionale per valutare la relazione tra distribuzione geografica e temporale della malattia Covid-19 e i livelli di esposizione all'inquinamento atmosferico nelle diverse aree italiane, tenendo conto del fenomeno differenziale del contagio a livello regionale e locale.

Lo studio presenta caratteristiche originali e innovative che si basano sulla interconnessione operativa di epidemiologi ambientali e sociali, di epidemiologi delle malattie trasmissibili, infettivologi, tossicologi insieme a competenze specialistiche nella valutazione dell'esposizione a inquinanti atmosferici.

I ricercatori inclusi nel progetto afferiscono inoltre a molteplici istituzioni di sanità pubblica a carattere nazionale, regionale e locale, all'Ispra e al Snpa, e costituiscono i 3 gruppi di lavoro (Gdl) dello studio: Gdl Dati sanitari, demografici e socio-economici; Gdl

Valutazione dell'esposizione ambientale e dati meteorologici; Gdl Modelli epidemiologici e statistici.

Uno *steering committee* raccorda le attività del 3 Gdl e si interfaccia a sua volta con un *advisory board* costituito da esperti di fama internazionale che valuta indipendentemente i protocolli dello studio, le procedure di analisi e l'interpretazione dei risultati prodotti.

Ivano Iavarone¹, Carla Ancona², Antonino Bella³, Giorgio Cattani⁴, Patrizio Pezzotti³, Andrea Ranzi⁵

1. Dipartimento Ambiente e salute, Istituto superiore di sanità
2. Dipartimento di Epidemiologia del Servizio sanitario regionale del Lazio, Asl Roma, coordinatrice della Rete italiana ambiente e salute (Rias)
3. Dipartimento Malattie infettive, Istituto superiore di sanità
4. Dipartimento per la valutazione, i controlli e la sostenibilità ambientale, Ispra
5. Arpa Emilia-Romagna

DATI SANITARI

Fonte dei dati sanitari: Sistema di sorveglianza integrata Covid-19 in Italia basata sui dati microbiologici ed epidemiologici forniti dalle Regioni e Province autonome e dal Laboratorio nazionale di riferimento per Sars-Cov-2 dell'Iss.

Definizione di caso: la definizione internazionale di caso, adottata anche dall'Iss, prevede che venga considerata come caso confermato una persona con una conferma di laboratorio del virus che causa Covid-19 a prescindere dai segni e sintomi clinici.

Area di copertura: intero territorio nazionale.

Periodo dello studio: 21 febbraio - 31 maggio 2020 (basato sulla data prelievo/diagnosi).

Variabili disponibili

Il Sistema di sorveglianza integrato Covid-19 raccoglie, tramite una piattaforma web, i dati individuali dei soggetti positivi al Sars-Cov-2 e in particolare le informazioni anagrafiche, i dati sul domicilio e sulla residenza, alcune informazioni di laboratorio (data del prelievo e/o di diagnosi), alcune informazioni sul ricovero (data del ricovero, struttura ospedaliera e reparto) e sullo stato clinico (indicatore sintetico di gravità della sintomatologia), la presenza di alcuni fattori di rischio (patologie croniche di base), e l'esito finale (guarito o deceduto e le relative date). Le variabili che il sistema di sorveglianza raccoglie e che sono disponibili per lo studio di tipo ecologico sono: comune di domicilio/residenza, età, genere, data del prelievo/diagnosi di tutti i soggetti positivi al Sars-Cov-2, data inizio sintomi per i soggetti sintomatici.

Sintesi dati epidemici nazionali al 31 maggio 2020

In Italia dall'inizio della pandemia al 31 maggio 2020, sono stati segnalati al Sistema di sorveglianza integrato 233.607 casi confermati da un laboratorio di riferimento regionale per Covid-19. L'età mediana dei casi era pari a 62 anni e il 54% dei casi era di sesso femminile. Il 39% dei casi ha riguardato persone di età superiore a 70 anni, il 31% tra 51 e 70 anni, mentre il 2,1% giovani tra 0 e 18 anni di età. 28.153 casi tra gli operatori sanitari. Un totale di 32.235 persone positive al Sars-Cov-2 sono decedute. La letalità totale era pari al 13% e la maggiore letalità è stata osservata nella classe di età 80-89 anni. La regione con il maggior numero di casi era la Lombardia con 87.110 casi, seguita dal Piemonte e dall'Emilia-Romagna con 30.559 e 27.558 casi rispettivamente.