

INQUINAMENTO E COVID-19, QUALI LEGAMI?

I risultati del progetto Epicovair

Nel primo periodo della pandemia di Covid-19, quando ancora poco inevitabilmente si conoscevano i meccanismi di trasmissione e gli effetti su larga scala e a lungo termine della malattia, il mondo scientifico aveva avviato moltissimi progetti di ricerca per aiutare a capire qualcosa di più. Tra le domande sorte in quei giorni, c'erano molti interrogativi sulle correlazioni tra inquinamento atmosferico, diffusione del virus Sars-cov-2 ed effetti sulla salute. Il Sistema nazionale di protezione dell'ambiente (Snpa) aveva avviato da subito una serie di collaborazioni per realizzare progetti che riuscissero a dare un inquadramento scientifico e autorevole alle questioni in campo.

Erano nati così il progetto Pulvirus, di cui abbiamo presentato i risultati

su *Ecoscienza* n. 5-6/2022, e il progetto Epicovair, di cui parliamo nelle prossime pagine.

La proficua collaborazione tra Snpa, Istituto superiore di sanità e Rete italiana ambiente e salute (Rias) ha permesso di disegnare un quadro esaustivo a livello epidemiologico delle correlazioni tra concentrazioni di inquinanti nell'aria e diffusione e gravità della malattia Covid-19.

Oltre all'importanza della collaborazione inter-istituzionale e inter-disciplinare (uno dei punti di forza di Epicovair), i risultati del progetto hanno evidenziato l'urgenza di azioni di prevenzione integrata ambientale e sanitaria, anche in correlazione al quadro di cambiamento climatico.

Ne emerge inoltre la necessità (anche in chiave di co-benefici per salute, ambiente e clima) della riduzione degli inquinanti atmosferici. (SF)

SINERGIE VIRTUOSE TRA AMBIENTE E SANITÀ

IL PROGETTO EPICOVAIR, SVILUPPATO DURANTE LA PANDEMIA, HA RIUNITO MOLTEPLICI COMPETENZE PER VALUTARE GLI EFFETTI DELL'ESPOSIZIONE AI PRINCIPALI INQUINANTI IN ATMOSFERA SULLA PROBABILITÀ DI INFEZIONE E LA GRAVITÀ CLINICA DEL COVID-19. UN'ESPERIENZA CHE CONTINUA CON L'OBIETTIVO COMUNE DI PREVENZIONE E PROTEZIONE.



Il progetto italiano Epicovair nasce da un'alleanza scientifica tra diversi enti con l'obiettivo di rispondere a un quesito sul quale appariva necessario effettuare alcuni approfondimenti: esiste un legame tra esposizione cronica all'inquinamento atmosferico, incidenza dell'infezione da Sars-cov-2 e gravità della malattia Covid-19? Dall'inizio della pandemia sono stati diversi gli studi internazionali che hanno indagato questa connessione nel tentativo di dare possibili risposte con gli strumenti propri dell'epidemiologia analitica, a partire dalle evidenze che pure i primi studi di tipo ecologico avevano suggerito.

Questa virtuosa alleanza ha visto collaborare l'Istituto superiore di sanità (Iss) e il Sistema nazionale a rete per la protezione dell'ambiente (Snpa), insieme alla Rete italiana ambiente e salute (Rias) coordinata dal Dipartimento di Epidemiologia del Servizio sanitario regionale del Lazio (Asl Roma 1).

Epicovair fonda le sue basi sui dati dalla sorveglianza integrata nazionale Covid-19 (www.epicentro.iss.it/coronavirus) coordinata da Iss e sui dati ambientali del Snpa.

Il progetto si è sviluppato in una fase drammatica della nostra storia: 4 milioni

di casi di infezione registrati durante le prime tre ondate pandemiche. L'obiettivo è stato valutare, nel nostro Paese, gli effetti dell'esposizione residenziale di lungo periodo ai principali inquinanti (PM_{10} , $PM_{2,5}$, NO_2) sulla probabilità di infezione da Sars-cov-2 e sulla gravità clinica della patologia Covid-19.

Voglio qui ricordare la struttura di governo del progetto: un comitato direttivo ha coordinato le attività in stretto contatto con un *advisory board* di esperti nazionali e internazionali, fornendo importanti *feedback* durante le varie fasi di avanzamento delle attività. Operativamente sono stati costituiti tre gruppi di lavoro: il primo si è occupato della raccolta, organizzazione e gestione dei dati sanitari, demografici e socio-economici [1]; il secondo ha elaborato i dati ambientali e prodotto le stime di esposizione agli inquinanti atmosferici [2]; il terzo ha elaborato le stime epidemiologiche [3, 4].

Particolare rilevanza è stata dedicata allo sviluppo di approcci statistici avanzati e all'utilizzo di modelli di diffusione degli inquinanti e di sistemi informativi geografici di dati misurati e satellitari per la stima dell'esposizione della popolazione.

Si tratta di un percorso virtuoso

che ha sancito ancora una volta l'importanza della collaborazione tra gli enti ambientali e sanitari, nelle loro articolazioni nazionali e regionali. Il progetto ha permesso di mettere a frutto in sinergia le competenze multidisciplinari dei ricercatori dell'Iss, del Snpa e della rete Rias, con competenze che vanno dall'epidemiologia ambientale all'epidemiologia delle malattie trasmissibili, passando per la chimica, la statistica, la tossicologia, la virologia e l'immunologia. I risultati hanno permesso di fornire elementi conoscitivi essenziali. Infatti, anche dalla risposta del Paese a questa calamità, sta emergendo sempre più la necessità e l'urgenza di ridurre gli impatti dell'inquinamento atmosferico e dei cambiamenti climatici. Sarà innanzitutto necessario, nel breve-medio termine, la realizzazione tempestiva delle tante azioni che sono state pianificate o sono già in via di realizzazione, contenute nel Programma nazionale di controllo dell'inquinamento atmosferico e nel Piano nazionale integrato energia e clima, sostenute dagli investimenti del Pnrr previsti dalla missione "Rivoluzione verde e transizione ecologica". Senza dimenticare le azioni attuative degli accordi tra il Ministero dell'Ambiente



e della sicurezza energetica e delle Regioni dove l'inquinamento atmosferico è più alto – quali quelle del bacino padano – nonché le azioni strutturali e permanenti, estese anche su un'area a scala vasta sovraregionale. Un percorso che necessita del coordinamento delle Regioni interessate e dello Stato, fino ad arrivare alla piena implementazione dei piani urbani per la mobilità sostenibile, per completare, con azioni sulla scala locale, la massima sinergia tra i vari livelli di governo.

Epicovair è un esempio di quanto la fruttuosa collaborazione tra enti sia in grado di produrre, elaborare e rendere disponibili dati ambientali, sanitari e di contesto, indispensabili per studi di questo tipo, al servizio della collettività. Come sistema Snpa già da diversi anni sperimentiamo quanto queste forme di sinergia siano importanti. Parlando solo di qualità dell'aria, abbiamo oltre 650 stazioni di monitoraggio attive sul territorio – una delle dotazioni più ampie d'Europa – in grado di produrre ogni anno 25 milioni di dati, indispensabili per il monitoraggio, che rispettano i rigorosi standard di controllo e assicurazione di qualità del dato richiesti dalla Commissione europea. Voglio anche ricordare le attività di modellistica atmosferica, che consentono oggi – opportunamente integrate con i dati di monitoraggio, e con altre variabili ambientali – di stimare l'esposizione della popolazione su tutto il territorio nazionale, per ogni giorno e per ogni chilometro quadrato di territorio. Strumenti che, insieme allo straordinario lavoro del Sistema nazionale di sorveglianza integrata Covid-19, hanno permesso di realizzare questo studio. In quest'ottica non bisogna dimenticare che la Commissione europea sta procedendo alla revisione delle direttive sulla qualità dell'aria [5]. Proprio le evidenze scientifiche emerse dalla ricerca, sintetizzate nelle nuove linee guida globali sulla qualità dell'aria dell'Oms [6], stanno ispirando questa attività di revisione. In particolare tra gli orientamenti innovativi non va dimenticato quello relativo alla necessità di passare dalle applicazioni di ricerca al monitoraggio di routine per nuove metriche, quali le particelle ultrafini, il

black carbon e il potenziale ossidativo del particolato, che necessitano ancora di valutazione dell'esposizione e stime di impatto sanitario su scala nazionale e continentale. La sinergia tra Snpa, Ispra, Iss e strutture sanitarie locali diventa quindi uno strumento fondamentale al servizio delle istituzioni per affrontare le nuove sfide, con l'obiettivo comune di

raggiungere sempre più elevati livelli di prevenzione e protezione dei cittadini e dell'ecosistema dagli effetti avversi dell'inquinamento atmosferico.

Stefano Laporta

Presidente di Ispra e Snpa



FOTO: GABRIELLA CLARE MARINO – UNSPLASH

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Bauleo L., Giannini S., Ranzi A., Nobile F., Stafoggia M., Ancona C., Iavarone I., The EpiCovAir Study Group, "A methodological approach to use contextual factors for epidemiological studies on chronic exposure to air pollution and Covid-19 in Italy", *Int J Environ Res Public Health*, 2022, Mar 1;19(5):2859, doi: 10.3390/ijerph19052859. PMID: 35270551; PMCID: PMC8910469.
- [2] Stafoggia M., Cattani G., Ancona C., Ranzi A., "La valutazione dell'esposizione della popolazione italiana all'inquinamento atmosferico nel periodo 2016-2019 per lo studio della relazione tra inquinamento atmosferico e Covid-19 [Exposure assessment of air pollution in Italy 2016-2019 for future studies on air pollution and Covid-19]", *Epidemiol Prev.*, 2020, Sep-Dec;44(5-6 Suppl 2):161-168. Italian. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.115. PMID: 33412807.
- [3] Stafoggia M., Ranzi A., Ancona C., Bauleo L., Bella A., Cattani G., Nobile F., Pezzotti P., Iavarone I., EpiCovAir Study Group, "Long-term exposure to ambient air pollution and mortality among four million Covid-19 cases in Italy: The EpiCovAir study", *Environ Health Perspect.*, 2023, May;131(5):57004. doi: 10.1289/EHP11882. Epub 2023 May 11. PMID: 37167483; PMCID: PMC10174641.
- [4] Ranzi A., Stafoggia M., Giannini S., Ancona C., Bella A., Cattani G., Pezzotti P., Iavarone I., EpiCovAir Study Group, "Esposizione a lungo termine a inquinamento dell'aria ambiente e incidenza di infezioni di Sars-cov-2 in Italia: lo studio EpiCovAir [Long-term exposure to ambient air pollution and the incidence of Sars-cov-2 infections in Italy, The EpiCovAir study]", *Epidemiol Prev.*, 2023, May-Jun;47(3):125-136. Italian. doi: 10.19191/EP23.3.A605.025. PMID: 37154300.
- [5] https://environment.ec.europa.eu/topics/air/air-quality/revision-ambient-air-quality-directives_en
- [6] World Health Organization, 2021, *Who global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide*, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345329>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

UN MODELLO PER LE EMERGENZE SANITARIE E AMBIENTALI

IL PROGETTO EPICOVAIR È UN ESEMPIO CONCRETO DI COLLABORAZIONE TRA ISTITUZIONI CHE SI OCCUPANO DI TUTELA DELLA SALUTE E PROTEZIONE DELL'AMBIENTE. UN INEDITO APPROCCIO MULTI-DISCIPLINARE HA PERMESSO DI OTTENERE RISULTATI DI GRANDE RILEVANZA SULLE CONNESSIONI TRA INQUINAMENTO ATMOSFERICO ED EPIDEMIA DI COVID-19.

Il possibile legame tra Covid-19 e inquinamento atmosferico è divenuto fin dall'inizio dell'emergenza pandemica argomento centrale nel dibattito mediatico internazionale, suscitando, su più fronti, teorie e ipotesi che si è ritenuto necessario e doveroso approfondire anche nel nostro Paese per poter dare una risposta tecnico-scientifica e di sanità pubblica.

L'urgenza di un riscontro alle richieste di informazioni nasceva anche dal fatto che l'Italia è stata la prima nazione europea a essere colpita – e con maggiore intensità – dalla pandemia, con casi inizialmente concentrati nella parte settentrionale del Paese, una delle regioni più inquinate del continente. Ciò ha contribuito ad alimentare l'ipotesi, già emersa dopo i primi casi in Cina, di un ruolo attivo dell'inquinamento atmosferico nella diffusione dell'infezione da Sars-cov-2 e nella gravità della malattia Covid-19. Per questi motivi, l'Istituto superiore di sanità (Iss) e l'Istituto superiore per la

protezione e la ricerca ambientale con il Sistema nazionale a rete per la protezione dell'ambiente (Ispra-Snpa) hanno avviato immediatamente il progetto Epicovair, un programma nazionale congiunto di studi epidemiologici. Epicovair è innanzitutto un esempio concreto per fare rete su come affrontare i rischi emergenti ambientali e sanitari nel nostro Paese, ed è per questo che fin dall'inizio la collaborazione è stata estesa alla Rete italiana ambiente e salute (Rias).

Le prime fasi del progetto sono state dedicate alla costituzione di una solida base interistituzionale e intersettoriale. Lo studio delle possibili connessioni tra l'epidemia di Covid-19 e l'esposizione a inquinanti atmosferici ha richiesto infatti un approccio metodologico basato sull'integrazione di esperti di molteplici discipline e provenienti dal settore ambientale, sanitario e universitario. La *figura 1* riporta l'eterogenea composizione dei tre gruppi di lavoro

di Epicovair e i membri dello *steering committee* e *advisory board* del progetto. La necessità di condividere i dati della sorveglianza integrata nazionale Covid-19 ha reso inoltre necessaria la formalizzazione di accordi di collaborazione scientifica con grande attenzione trattamento dei dati personali in un momento in cui la garanzia di anonimato era resa cogente dalla pandemia in corso, rallentando e limitando le attività di ricerca. Per tali motivi, sono stati ad esempio esclusi dalle analisi i comuni con meno di 3 casi di infezione da Sars-cov-2 per evitare la possibile identificazione di casi Covid-19, in conformità con il Regolamento (UE) 2016/679 per la protezione generale dei dati (Gdpr) e non è stato possibile utilizzare i dati sull'indirizzo di residenza. Quindi si è dovuto procedere ad aggregare casi e decessi per comune di residenza. Tuttavia, la disponibilità di dati a livello individuale su età, sesso e stato clinico all'esordio ha consentito

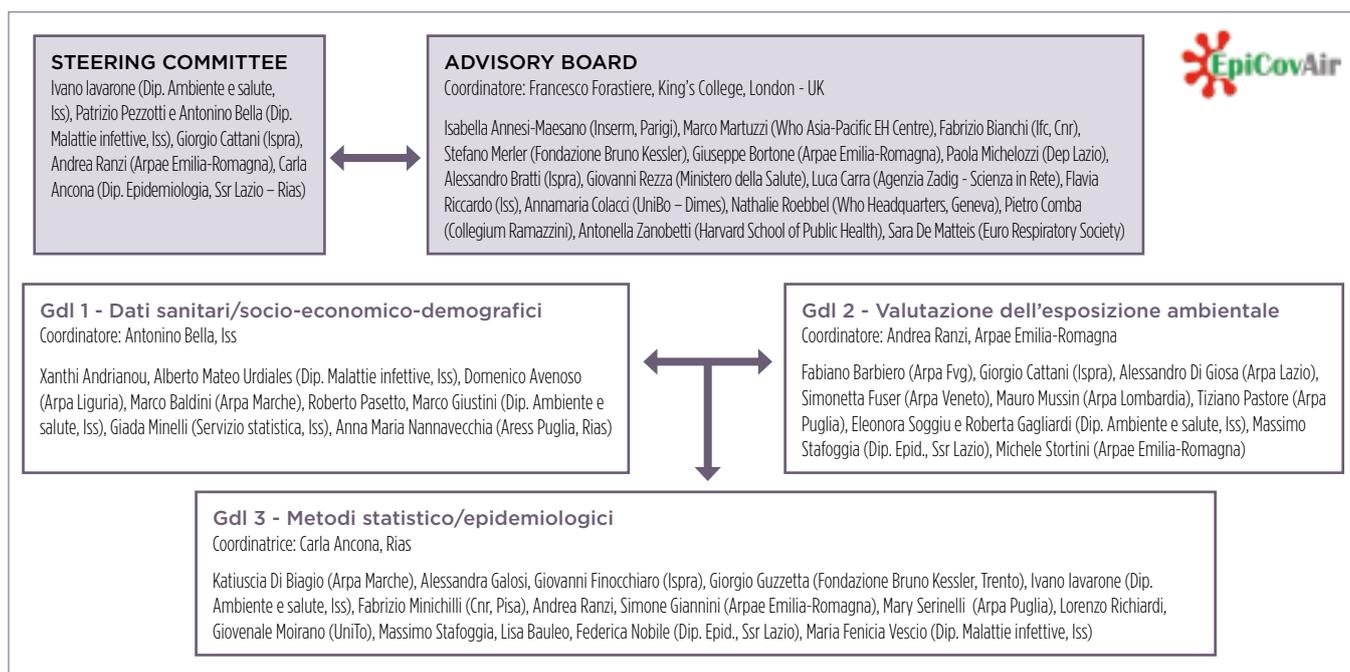


FIG. 1 STEERING COMMITTEE, ADVISORY BOARD E GRUPPI DI LAVORO EPICOVAIR

un'ulteriore stratificazione per tali variabili e adottare un disegno di studio misto ecologico-longitudinale.

Il principale elemento di forza del progetto Epicovair è che si riferisce all'intera popolazione italiana dei casi di Covid-19 e dei relativi decessi registrati dal Sistema nazionale di sorveglianza integrata Covid-19 su tre ondate pandemiche. Abbiamo potuto analizzare informazioni a livello individuale sulle caratteristiche sociodemografiche e sullo stato clinico all'esordio della malattia, integrandole con un ampio spettro di variabili contestuali (geografiche e topografiche, densità di popolazione, mobilità, stato di salute della popolazione, stato socioeconomico), la cui componente informativa è stata sintetizzata in pochi affidabili indicatori [1] consentendo un controllo di tutti i principali determinanti individuali e di area della incidenza e gravità di Covid-19. Inoltre, per tenere conto delle differenze nella diffusione del contagio all'interno di ciascun comune italiano e nei diversi periodi pandemici, sono stati utilizzati i cambiamenti della mobilità della popolazione italiana intra e intercomunale, grazie un accordo di collaborazione con Enel X srl [2].

Un altro importante punto di forza del progetto è stato l'impiego di molteplici termini di interazione tra componenti temporali e spaziali nei modelli statistici – interazione tra anno e mese (trend temporale), provincia (pattern spaziale), età e sesso (fattori individuali), e indicatori sintetici area-specifici (fattori contestuali) – nonché l'ampio elenco di analisi di sensibilità, che nel complesso forniscono elementi a sostegno della plausibilità delle associazioni osservate. Infine, per quanto riguarda i dati di esposizione, è stato possibile caratterizzare l'esposizione a lungo termine ai diversi inquinanti atmosferici sulla base di un sofisticato modello *machine-learning* costruito su un ampio insieme di predittori spaziali e spazio-temporali, a partire da dati satellitari con risoluzione di 1 km² per l'intero territorio nazionale e sono state calcolate le concentrazioni medie pesate sulla popolazioni di tutti i comuni italiani [3].

I risultati finali del progetto sono stati recentemente pubblicati [4, 5], e per un maggior dettaglio delle analisi e dei risultati si rimanda ai contributi di Ranzi e Stafoggia in questo stesso numero. In sintesi, le indagini di Epicovair hanno riguardato circa 4 milioni di casi di Sars-cov-2 e 125 mila decessi registrati

dal Sistema nazionale di sorveglianza integrata Covid-19 tra i 60 milioni di italiani residenti in 7.800 comuni durante le prime tre ondate epidemiche (da febbraio 2020 a giugno 2021).

Abbiamo ottenuto risultati coerenti nel mostrare un'associazione chiara e significativa dell'esposizione di lungo periodo (2016-2019) a inquinanti atmosferici sia con l'incidenza di nuovi casi di infezione, sia con la mortalità Covid-19.

Nelle tre ondate pandemiche, complessivamente, per incrementi di esposizione di 1 µg/m³ nei livelli di PM_{2,5}, PM₁₀ e NO₂, l'incidenza delle infezioni di Sars-cov-2 nella popolazione italiana è aumentata rispettivamente dello 0,3%, 0,3% e 0,9%, mentre i tassi di mortalità tra i soggetti con Covid-19 sono aumentati dello 0,7%, 0,3% e 0,6%, per incrementi unitari degli stessi inquinanti. Risultati analoghi sono stati osservati anche con i dati relativi all'ospedalizzazione e ai ricoveri in terapia intensiva per Covid-19.

Le associazioni evidenziate sono più forti tra i soggetti anziani, sia per l'incidenza dell'infezione sia per la prognosi della malattia Covid-19, mostrando una coerenza rispetto alla documentata maggiore vulnerabilità degli anziani agli effetti dell'inquinamento atmosferico, e alla loro più alta fragilità rispetto alla gravità della patologia.

Epicovair ha inoltre stimato che circa l'8% dei decessi osservati tra i casi Covid-19 nelle tre ondate pandemiche è attribuibile

a concentrazioni medie annuali di inquinanti superiori ai livelli raccomandati dalle Linee guida sulla qualità dell'aria del 2021 dell'Organizzazione mondiale della sanità [5].

I risultati di Epicovair appaiono oggi di grande rilevanza per due motivi. In generale, evidenziano l'urgenza di azioni concertate da parte del Sistema nazionale di prevenzione sanitaria (Snps) e del Sistema di protezione ambientale (Snpa) per affrontare in modo integrato le emergenze sanitarie, ambientali e climatiche. In termini specifici, sostengono la necessità di agire tempestivamente per ridurre le emissioni di inquinanti atmosferici a tutela della salute pubblica, attraverso politiche di intervento e recupero ambientale basate sulle evidenze scientifiche aggiornate e sui co-benefici. A tal riguardo, la recente risoluzione del Parlamento europeo del 13 settembre di allineare la legislazione Ue in riferimento alle recenti linee guida dell'Organizzazione mondiale della sanità fissando nuovi valori limite e obiettivi per la qualità dell'aria, da raggiungere entro il 2035, è un traguardo che ci piace pensare sia stato raggiunto anche grazie al contributo dei risultati prodotti da studi nazionali quali Epicovair.

Ivano Iavarone

(per il Gruppo collaborativo Epicovair)

Dipartimento Ambiente e salute, Istituto superiore di sanità

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] Bauleo L., Giannini S., Ranzi A., Nobile F., Stafoggia M., Ancona C., Iavarone I., The EpiCovAir Study Group, 2022, "A methodological approach to use contextual factors for epidemiological studies on chronic exposure to air pollution and Covid-19 in Italy", *Int J Environ Res Public Health*, Mar 1;19(5):2859. doi: 10.3390/ijerph19052859. PMID: 35270551; PMCID: PMC8910469.

[2] Enel X & Here, "Emergenza Covid-19, City Analytics - Mappa di mobilità", disponibile su www.enelx.com/it/istituzioni/servizi-citta-digitale/dashboard-covid-19 e <https://enelx-mobilityflowanalysis.here.com/dashboard/ITA/info.html> (ultimo accesso: 04.01.2023).

[3] Stafoggia M., Cattani G., Ancona C., Ranzi A., 2020, "La valutazione dell'esposizione della popolazione italiana all'inquinamento atmosferico nel periodo 2016-2019 per lo studio della relazione tra inquinamento atmosferico e Covid-19" [Exposure assessment of air pollution in Italy 2016-2019 for future studies on air pollution and Covid-19], *Epidemiol Prev.*, Sep-Dec;44(5-6 Suppl 2):161-168. Italian. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.115. PMID: 33412807.

[4] Ranzi A., Stafoggia M., Giannini S., Ancona C., Bella A., Cattani G., Pezzotti P., Iavarone I., EpiCovAir Study Group, 2023, "Esposizione a lungo termine a inquinamento dell'aria ambiente e incidenza di infezioni di Sars-cov-2 in Italia: lo studio Epicovair" [Long-term exposure to ambient air pollution and the incidence of Sars-cov-2 infections in Italy: the Epicovair study], *Epidemiol Prev.*, May-Jun;47(3):125-136. Italian. doi: 10.19191/EP23.3.A605.025. PMID: 37154300.

[5] Stafoggia M., Ranzi A., Ancona C., Bauleo L., Bella A., Cattani G., Nobile F., Pezzotti P., Iavarone I., EpiCovAir Study Group., 2023, "Long-term exposure to ambient air pollution and mortality among four million Covid-19 cases in Italy: the Epicovair study", *Environ Health Perspect*, May;131(5):57004. doi: 10.1289/EHP11882. Epub 2023 May 11. PMID: 37167483; PMCID: PMC10174641.

UNA BASE DATI COMUNALE PER GLI STUDI SU AMBIENTE E SALUTE

FIN DALL'INIZIO DELLA PANDEMIA DA COVID-19 SONO STATI CONDOTTI DIVERSI STUDI SULLA CORRELAZIONE TRA INQUINAMENTO ATMOSFERICO E SALUTE. È STATO PERÒ SOLO DOPO AVER SVILUPPATO STRUMENTI ADEGUATI DI VALUTAZIONE E STILATO PROTOCOLLI DI SVILUPPO DEGLI STUDI CHE È STATO POSSIBILE OTTENERE ESITI CERTI E AFFIDABILI.

Durante i primi mesi della pandemia da Covid-19 (malattia del coronavirus causata da Sars-Cov-2), la facilità di reperire dati di inquinamento atmosferico e di incidenza e di esaminarne semplicemente le correlazioni geografiche ha determinato una proliferazione di studi di tipo ecologico, che mettevano in relazione i livelli di inquinamento in una determinata area geografica (ad esempio comune, contea, provincia, regione ecc.) ai relativi tassi di mortalità, letalità o incidenza di Covid-19.

In un documento commissionato dal Parlamento europeo e pubblicato nel 2021, sono stati evidenziati i punti di forza e i limiti dei diversi approcci adottati, nonché le sfide e le raccomandazioni per studiare l'inquinamento dell'aria *outdoor* in relazione al Covid-19 [1]. Il documento ribadisce che a fronte della rapidità di realizzazione di studi di correlazione ecologica su dati disponibili, occorre non dimenticare che il limite della cosiddetta "fallacia ecologica" può portare ad associazioni di rischio inesistenti o, addirittura, in direzione opposta rispetto alle associazioni osservate a livello individuale.

I primi studi sull'associazione tra incidenza di Covid-19 e inquinamento, infatti, non avevano tenuto conto, o non lo avevano fatto adeguatamente, di fattori di rischio individuali quali il genere, l'età, l'area di residenza e la presenza di eventuali patologie pregresse, nonché del ruolo di numerose variabili di contesto fondamentali nello studio della diffusione e della gravità di una malattia trasmissibile, quali la deprivazione socio-economica, l'offerta sanitaria, l'accesso differenziale ai servizi sanitari e assistenziali, il tipo di attività lavorative e produttive che possono comportare un maggior rischio di contagio, le interazioni sociali nella comunità, la mobilità, i *time-activity pattern*, il tipo di ambiente (urbano, rurale, semi-rurale) e la densità di popolazione.



FOTO: MARTIN SANCHEZ - UNSPLASH

E dunque, per i limiti dei dati utilizzati e per il tipo di disegno prevalentemente adottato (ovvero quello ecologico), gli studi epidemiologici disponibili nel primo periodo della pandemia non erano in grado di dare una risposta esaustiva alla domanda se e quanto l'inquinamento atmosferico aumentasse il rischio di gravità di malattia di Covid-19. Rispondendo alla necessità di informazioni di contesto da utilizzare in studi di epidemiologia ambientale, all'interno del progetto Epicovair sono state raccolte e successivamente sintetizzate, variabili contestuali a livello comunale per tutto il territorio nazionale [2]. Questi dati, raccolti mediante un protocollo standardizzato, sono stati utilizzati, nel dettaglio, per la conduzione dei due studi epidemiologici di carattere nazionale, descritti nei prossimi articoli, nei quali si è indagato il possibile ruolo di variabili di esposizione all'inquinamento atmosferico sull'incidenza e la gravità della patologia Covid-19.

La raccolta delle variabili di contesto su scala nazionale

Sono state raccolte 123 variabili geografiche prevalentemente da database istituzionali di libero accesso (quali ad esempio Istat, Eurostat, Ministero della Salute) e da successive elaborazioni *ad hoc* (ad esempio *OpenStreetMaps*) per tutti i 7.903 comuni italiani (elenco aggiornato al 1° gennaio 2020, escluso il comune torinese di Mappano in quanto istituito il 18 aprile 2017 come acquisizione di zone di territorio staccate da comuni confinanti per cui non era possibile ottenere informazioni su alcune delle variabili raccolte) [3]. Dal momento che i dati raccolti si riferivano ad anni diversi, quando necessario, sono stati ricondotti all'elenco dei comuni presenti al 1° gennaio 2020, visto che negli ultimi anni si sono verificati svariati processi di fusione incentivati dall'erogazione di contributi straordinari statali. A causa

dell'elevata correlazione di più variabili riferite a uno stesso fenomeno (ad esempio altitudine e zona altimetrica) e, dunque, al fine di evitare una ridondanza delle informazioni, sono state selezionate 44 variabili suddivise in cinque dimensioni definite a priori:

- caratteristiche territoriali del comune (superficie, altitudine, livello di urbanizzazione ecc.)
- caratteristiche demografiche e antropiche (popolazione al 2019, densità abitativa, classe demografica ecc.)
- mobilità (indice di attrazione, indice di auto-contenimento ecc.)
- ambito socio-economico-sanitario (reddito medio, posizione socio-economica, tasso di mortalità e tasso di ricovero per gruppi di cause ecc.)
- offerta sanitaria (numero di strutture sanitarie, numero di posti letto ecc.).

Attraverso questa classificazione è possibile includere negli specifici studi di epidemiologia ambientale solo le categorie ritenute coerenti con il proprio quesito di ricerca. Inoltre, esistono molteplici tecniche statistiche per ridurre il numero di confondenti da inserire in un modello statistico per valutare l'associazione epidemiologica tra esposizione al determinante ambientale (l'inquinamento) e l'esito sanitario avverso. Ad esempio, negli studi riportati nei prossimi due articoli, sono state adottate la tecnica della

Principal component analysis (Pca) e quella del *Generalized propensity score* (Gps), andando a selezionare solo quei domini specifici che potessero influenzare la relazione epidemiologica studiata. L'obiettivo, in un caso, è quello di ridurre il numero elevato di variabili iniziali in un numero minore di componenti, limitando il più possibile la perdita di informazione delle dimensioni contestuali, nell'altro è quello di sintetizzare le informazioni in uno *score* da assegnare a ciascuna unità di analisi (in questo caso i comuni italiani). I fattori di contesto identificati sono risultati di fondamentale importanza per la conduzione di studi epidemiologici nazionali realizzati all'interno del progetto Epicovair, volti a determinare il possibile ruolo di variabili di esposizione all'inquinamento atmosferico sull'incidenza e la gravità della patologia Covid-19: l'obiettivo, come già

riportato, è stato quello di valutare gli effetti dell'esposizione residenziale di lungo periodo ai principali inquinanti atmosferici (PM₁₀, PM_{2,5}, NO₂) sulla probabilità di infezione da Sars-Cov-2 e la gravità clinica della patologia Covid-19.

Il database ottenuto, che è disponibile su richiesta agli autori, può essere utilizzato per ulteriori studi epidemiologici sull'associazione fra esposizione cronica all'inquinamento ed esiti sanitari sul territorio italiano.

Simone Giannini¹, Federica Nobile², Lisa Bauleo²

(per il Gruppo collaborativo Epicovair)

1. Struttura tematica Ambiente, prevenzione e salute, Arpa Emilia-Romagna

2. Dipartimento di Epidemiologia, Servizio sanitario della Regione Lazio, Asl Roma 1

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] European Parliament, Policy Department for economic, scientific and quality of life policies, Directorate-General for Internal Policies, 2021, *Air pollution and Covid-19*, PE 658.216, [www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/658216/IPOL_STU\(2021\)658216_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/658216/IPOL_STU(2021)658216_EN.pdf).

[2] Bauleo L., Giannini S., Ranzi A., Nobile F., Stafoggia M., Ancona C., Iavarone I., the EpiCovAir Study Group, "A methodological approach to use contextual factors for epidemiological studies on chronic exposure to air pollution and Covid-19 in Italy", *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022, 19, 2859, <https://doi.org/10.3390/ijerph19052859>

[3] www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph19052859/s1



FOTO: GABRIELLA CLARE MARINO - UNSPLASH

INQUINAMENTO E INCIDENZA DEL COVID-19 IN ITALIA

IL PROGETTO EPICOVAIR HA INDAGATO L'ASSOCIAZIONE TRA ESPOSIZIONE A LUNGO TERMINE AGLI INQUINANTI (PM₁₀, PM_{2,5}, E NO₂) E INCIDENZA DI INFEZIONI DA SARS-COV-2 SULL'INTERO TERRITORIO ITALIANO DURANTE LE PRIME TRE ONDATE EPIDEMICHE DEL 2020 E 2021, RILEVANDO ASSOCIAZIONI STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVE.

All'inizio della pandemia di Covid-19 nel febbraio 2020, l'Italia è stata la prima e più colpita area in Europa, con casi iniziali concentrati nel nord del Paese, in una delle aree più inquinate del continente. Questo ha contribuito ad alimentare l'ipotesi, già emersa dopo i primi casi in Cina, di un ruolo attivo dell'inquinamento atmosferico sia nella diffusione dell'infezione da Sars-cov-2 sia nella gravità della malattia Covid-19. Come conseguenza, si è assistito al rapido proliferare di una serie di studi sull'associazione fra inquinamento atmosferico e Covid-19. Tuttavia, sebbene sia risaputo che l'inquinamento atmosferico aumenta il rischio di malattie respiratorie croniche, non era così chiaro il contributo dell'esposizione a lungo termine agli inquinanti atmosferici nel modulare la diffusione e la gravità del Covid-19. L'incertezza era dovuta a vari fattori, tra cui il disegno degli studi (per la maggior parte basati su correlazioni geografiche e/o disegni ecologici), la bassa risoluzione spaziale (dati aggregati a livello regionale o provinciale), l'impossibilità di un controllo adeguato del confondimento individuale, comunitario e territoriale. Queste carenze hanno limitato l'interpretazione dei risultati della maggior parte degli studi epidemiologici condotti in Italia sull'inquinamento atmosferico e sull'epidemia Covid-19 nel primo periodo pandemico. In questo contesto l'Istituto superiore di sanità e il Sistema nazionale per la protezione dell'ambiente (Ispra-Snpa), in collaborazione con la Rete italiana ambiente e salute Rias, hanno avviato il progetto Epicovair, di cui il presente contributo presenta i risultati di uno dei due studi avviati all'interno delle attività.

Obiettivo dell'indagine era indagare l'associazione tra esposizione a lungo termine al particolato (PM₁₀ e PM_{2,5}) e agli ossidi di azoto (NO₂) e incidenza

di infezioni da Sars-cov-2 nel territorio italiano durante le prime tre ondate epidemiche, a partire da febbraio 2020 a giugno 2021.

Un secondo studio sviluppato all'interno del progetto ha riguardato l'associazione tra l'esposizione a lungo termine a inquinamento atmosferico e la mortalità nell'intera popolazione di casi di Covid-19 (articolo di Massimo Stafoggia nel presente numero, p. 39).

In questo studio sull'incidenza, sono stati considerati i casi individuali delle infezioni di Sars-cov-2 diagnosticate in Italia da febbraio 2020 a giugno 2021 (4.170.474 casi) inseriti nel sistema nazionale di sorveglianza Covid-19 (www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-dashboards), che contiene le registrazioni di tutti i soggetti risultati positivi.

L'esposizione agli inquinanti è stata ricostruita su base comunale (massimo

dettaglio geografico disponibile per tutti i casi dal sistema di sorveglianza), a partire da un modello spazio-temporale di tipo *random-forest* che ha stimato le concentrazioni medie di PM₁₀, PM_{2,5} e NO₂ per ogni chilometro quadrato del territorio italiano dal 2016 al 2019. È stata calcolata l'esposizione cronica agli inquinanti come media dei valori giornalieri che intersecavano il comune, pesati in base alla popolazione residente in ogni cella di 1 km².

Una delle critiche principali mosse agli studi sulla relazione tra inquinamento e incidenza di Sars-cov-2 era legata alla scarsa considerazione di fattori rilevanti nella trasmissione di una patologia infettiva, quali la densità abitativa, la mobilità delle persone, le caratteristiche del territorio ecc.

Per questo motivo una consistente parte del lavoro qui descritto è stata impiegata al fine di raccogliere informazioni a

	CASI DI COVID-19		POPOLAZIONE (anno 2020)		TASSO (per 1.000 abitanti)
	n.	%	n.	%	n.
Popolazione in studio	3.995.202	100	59.589.357	100	67
Ondata pandemica					
1ª (20/02/2020- 31/05/2020)	201.210	5	53.563.455	89,8	4
2ª (15/09/2020- 15/12/2020)	1.534.950	38	59.367.894	99,5	25
3ª (16/12/2020- 15/06/2021)	2.259.042	57	59.487.982	99,7	38
Età (anni)					
0-29	1.088.417	27	16.669.976	28	65
30-49	1.114.070	28	15.778.899	26	71
50-64	927.725	23	13.295.325	22	70
65+	864.990	22	13.845.157	23	62
Genere					
Femminile	2.021.052	51	30.565.383	51	66

TAB. 1 POPOLAZIONE IN STUDIO

Statistiche descrittive della popolazione in studio. Riferimento: popolazione italiana

livello comunale su una serie di variabili di contesto, quali le caratteristiche del comune, la popolazione, la mobilità verso e fuori ciascun comune, le condizioni socioeconomiche. Sono state inoltre raccolte informazioni sull'offerta sanitaria territoriale. All'interno di ognuna di queste dimensioni individuate a priori, le variabili sono state poi sintetizzate in 12 componenti principali (Cp), al fine di riassumerne il contenuto informativo in un numero ridotto di fattori. Il lavoro, pubblicato da Bauleo e colleghi, oltre a essere utilizzato nel presente studio, rappresenta un patrimonio informativo strutturato e disponibile, utile per indagini di epidemiologia ambientale a livello comunale su tutto il territorio italiano.

In aggiunta, grazie a un accordo di collaborazione con Enel X srl, al fine di tenere conto delle differenze nella diffusione di Covid-19 all'interno di ciascun comune italiano e tra i diversi periodi pandemici, è stata costruita una nuova variabile che descrive la diminuzione percentuale mensile della mobilità durante il periodo di studio. Tale variabile rappresenta la media mensile della mobilità giornaliera all'interno di ogni comune, rispetto al periodo pre-pandemico predefinito.

Per valutare l'associazione tra esposizione a lungo termine agli inquinanti atmosferici e incidenza di Sars-cov-2 sono stati utilizzati modelli di regressione binomiale negativa. È stato applicato un disegno ecologico longitudinale misto con le unità di studio costituite da singoli comuni in Italia. Come misura di esito è stato studiato l'incremento percentuale del tasso di incidenza e i corrispondenti

TAB. 2
LIVELLI DI
ESPOSIZIONE

Concentrazioni di inquinanti ambientali, densità della popolazione e percentuale di variazione della mobilità

Variabile	Media	Range interquartile
Inquinante		
PM _{2.5} (µg/m ³)	171	8,5
PM ₁₀ (µg/m ³)	25,6	8,9
NO ₂ (µg/m ³)	23,1	11,9
Densità abitativa		
abitanti/km ²	307,3	239,5
Variazione percentuale di mobilità		
Intero periodo	0,94	0,36
1ª ondata	0,69	0,49
2ª ondata	1,08	0,30
3ª ondata	1,04	0,30

intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per incremento unitario nell'esposizione all'inquinamento ambientale.

Tra le Cp rappresentative delle variabili di contesto, sono state selezionate quelle di interesse per l'esito di incidenza, ovvero quelle legate alle informazioni relative al comune (dimensione, posizione, grado di urbanizzazione), alla mobilità (indice di auto contenimento e attrazione) e allo stato socioeconomico e sanitario (tasso di ospedalizzazione e di mortalità, reddito familiare, imprenditorialità e indice di posizione socioeconomica). Inoltre è stata presa in considerazione anche la densità di popolazione, che da sola rappresenta un indicatore della diffusione di una malattia trasmissibile.

La *tabella 1* riporta le caratteristiche della popolazione in studio: si osservano differenze rilevanti tra la prima ondata e le successive, con tassi di infezione paragonabili per sesso e non molto differenti nelle diverse classi di età

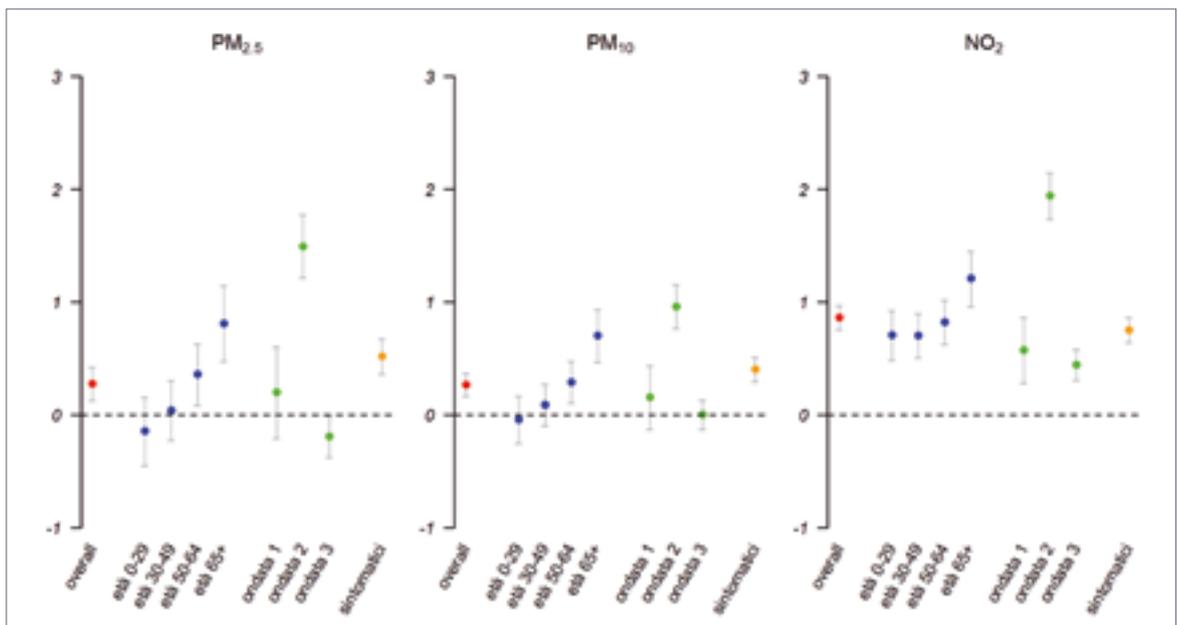
considerate. In *tabella 2* sono riportati i livelli di esposizione ambientale espressi come media annua a livello comunale, la densità media abitativa e l'indice di riduzione della mobilità durante le tre ondate pandemiche, caratterizzato dai periodi di *lockdown* con una forte riduzione nel primo periodo pandemico.

I risultati delle analisi indicano una associazione significativa tra l'esposizione cronica a inquinamento atmosferico e aumento dell'incidenza di infezione da Sars-cov-2, con una forza di associazione in linea con studi di letteratura relativi a inquinamento e malattie infettive. Inoltre sono state eseguite diverse analisi aggiuntive, per verificare la robustezza dei risultati ottenuti.

La *figura 1* riporta i risultati di alcune di queste analisi, suddivise per ondata pandemica, stratificata per classi di età, infine limitata ai soli soggetti che presentavano sintomi. I risultati indicano

FIG. 1
INQUINAMENTO
E INFEZIONI
SARS-COV-2

Associazione tra inquinanti atmosferici e incidenza di Sars-cov-2, analisi complessiva, stratificata per classi di età, per ondata pandemica, e limitata ai soli soggetti sintomatici: sono riportati gli incrementi percentuali di rischio (con intervalli di confidenza al 95%) per incrementi unitari degli inquinanti.



che incrementi di $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di $\text{PM}_{2,5}$, PM_{10} e NO_2 sono associati ad aumenti dei tassi di incidenza del virus pari 0,3% (intervallo di confidenza IC al 95%: 0,1%, 0,4%), 0,3% (IC 95%: 0,2%, 0,4%) e 0,9% (IC 95%: 0,8%, 1,0%), rispettivamente. L'effetto più alto lo si riscontra per la seconda ondata, inoltre si nota una relazione crescente all'aumentare dell'età. Limitando l'analisi ai soli soggetti sintomatici, non si riscontrano sostanziali differenze nelle associazioni, a conferma che la diversa modalità di rilevamento dei casi durante le tre ondate non ha influenzato le associazioni trovate.

Lo studio effettuato all'interno del progetto Epicovair è il primo studio realizzato sull'intero territorio nazionale sui dati individuali del sistema di sorveglianza Covid-19 dell'Istituto superiore di sanità. Per effettuare le analisi epidemiologiche è stato costruito e utilizzato un dataset di variabili contestuali che ha permesso di controllare i principali determinanti di area. L'ampio dataset a disposizione (circa 4 milioni di casi) ha permesso di limitare i confronti a zone e periodi circoscritti (all'interno della stessa provincia e nello stesso mese), contenendo il possibile confondimento residuo di fattori difficilmente identificabili legati a situazioni diversificate sul territorio nazionale e che nel tempo sono mutate, come ad esempio le politiche di rilevamento dei casi nella popolazione. La valutazione dell'esposizione è stata effettuata in modo omogeneo con un modello nazionale di 1 km^2 di risoluzione spaziale, pesando l'esposizione comunale in base alla

densità di popolazione su ciascuna cella. I risultati si sono dimostrati coerenti a diverse analisi di sensibilità, a riprova della robustezza delle associazioni ottenute.

Questo aspetto è più evidente per gli ossidi di azoto che per le polveri, fatto già riscontrato in altri lavori e che alimenta la discussione aperta su un possibile ruolo indipendente dell' NO_2 nell'insorgenza di patologie legate all'inquinamento atmosferico.

Pernangono dei limiti in questo studio, legati principalmente al disegno ecologico: anche se molte informazioni sono state raccolte a livello individuale, l'esposizione al fattore di rischio ambientale è stato calcolata a livello comunale, inoltre non

è possibile escludere completamente un potenziale ruolo confondente dei determinanti non misurabili della diffusione di Sars-cov-2, come ad esempio i contatti da persona a persona. In conclusione, l'indagine ha rilevato associazioni statisticamente significative tra esposizione a lungo termine all'inquinamento atmosferico e incidenza dell'infezione da Sars-cov-2, con risultati quantitativamente in linea con la più recente letteratura.

Andrea Ranzi

(per il Gruppo collaborativo Epicovair)

Struttura tematica Ambiente prevenzione e salute, Arpa Emilia-Romagna

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Andersen Z.J., Hoffmann B., Morawska L. et al., 2021, "Air pollution and Covid-19: Clearing the air and charting a post-pandemic course: A joint workshop report of Ers, Isee, Hei and Who", *Eur Respir J*, 58(2): 2101063.

Villeneuve P.J., Goldberg M.S., 2020, "Methodological considerations for epidemiological studies of air pollution and the Sars and Covid-19 coronavirus outbreaks", *Environ Health Perspect*, 128(9):95001.

Wendee N., 2020, "Air of uncertainty: can we study pollution and Covid-19 in the midst of a pandemic?", *Environ Health Perspect*, 128(11):114005.

Ranzi A., Stafoggia M., Giannini S., Ancona C., Bella A., Cattani G., Pezzotti P., lavarone I., Epicovair Study Group, 2023, "Long-term exposure to ambient air pollution and the incidence of Sars-cov-2 infections in Italy: the Epicovair study", *Epidemiol Prev*, 2023 May-Jun;47(3):125-136. doi: 10.19191/EP23.3.A605.025.

Stafoggia M., Ranzi A., Ancona A. et al., 2023, "Long-term exposure to ambient air pollution and mortality among 4 million Covid-19 cases in Italy - an observational study", *Environ Health Perspect*, May;131(5):57004. doi: 10.1289/EHP11882. Epub 2023 May 11.

Stafoggia M., Cattani G., Ancona C., Ranzi A., 2020, "Exposure assessment of air pollution in Italy 2016-2019 for future studies on air pollution and Covid-19", *Epidemiol Prev*, 44(5-6) Suppl 2:161-68.



FOTO: F. BRANCOLINI - REGIONE ER

MORTALITÀ NEI CASI COVID-19 E INQUINAMENTO ATMOSFERICO

L'UNICO STUDIO CONDOTTO SULL'INTERA POPOLAZIONE (4 MILIONI) DI CASI DI COVID-19 IN ITALIA DA FEBBRAIO 2020 A GIUGNO 2021 HA EVIDENZIATO UN'ASSOCIAZIONE STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA TRA ESPOSIZIONE ALL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO E MORTALITÀ, RICOVERI OSPEDALIERI E ACCESSO ALLE UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA.

La pandemia di Covid-19 rappresenta una delle crisi sanitarie più critiche dell'era contemporanea: al 29 agosto 2023, si sono verificati in tutto il mondo più di 770 milioni di casi e più di 7 milioni di decessi. Di questi, un totale di circa 26 milioni di casi confermati di Covid-19 e circa 190 mila decessi sono stati registrati in Italia, al nono posto nel mondo per numero di casi e all'ottavo per numero di decessi [1].

L'obiettivo del presente lavoro, parte del progetto Epicovair, è stato quello di indagare l'associazione tra esposizione a lungo termine al particolato (PM) con diametro $\leq 10 \mu\text{m}$ (PM_{10}), PM con diametro $\leq 2,5 \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2,5}$), e biossido di azoto (NO_2), e la mortalità nell'intera popolazione di casi di Covid-19 identificati in Italia da febbraio 2020 a giugno 2021. Come sotto-obiettivi, abbiamo confrontato le stime degli effetti nelle tre ondate pandemiche, per le diverse classi di età e abbiamo stimato le associazioni con i ricoveri ospedalieri e gli accessi alle unità di terapia intensiva, considerati come esiti alternativi di prognosi avversa. Risultati più dettagliati si trovano in Stafoggia et al. [2].

Il sistema nazionale di sorveglianza Covid-19 è la fonte ufficiale della documentazione dei casi Covid-19

in Italia (www.epicentro.iss.it/it/coronavirus/sars-cov-2-integrated-dati-di-sorveglianza). Questo sistema fornisce registrazioni individuali di tutti i soggetti risultati positivi al Sars-Cov-2 a partire dal 20 febbraio 2020, per un totale di $n=4.170.474$ casi registrati in Italia fino al 16 giugno 2021. Nell'ambito del sistema di sorveglianza Covid-19 dell'Istituto superiore di sanità (Iss), per ciascun soggetto erano disponibili informazioni sull'età al momento della diagnosi Covid-19, sesso, comune di residenza, data dell'esame, presenza di sintomi all'esordio, eventuale ricorso al ricovero ospedaliero e accesso a un reparto di terapia intensiva, e stato in vita alla fine del *follow-up* (decesso o guarigione) [3]. Abbiamo escluso tutti i record con informazioni mancanti su età, sesso, comune di residenza o covariate a livello di area ($n=44.156$); operatori sanitari ($n=131.003$); e comuni con meno di 3 casi ($n=113$), per un totale di 3.995.502 casi (124.346 decessi) inclusi nell'analisi. L'esposizione cronica all'inquinamento atmosferico è stata assegnata al comune di residenza di ciascun caso di Covid-19 sulla base di un modello di esposizione spazio-temporale precedentemente sviluppato che ha stimato le concentrazioni medie di PM_{10} , $\text{PM}_{2,5}$ e NO_2 per ogni chilometro quadrato del territorio italiano

nel corso del 2016–2019 [4]. Da queste stime, abbiamo derivato le concentrazioni medie 2016–2019 in ciascun comune ($n=7.800$) calcolando la media dei valori giornalieri di tutte le celle della griglia di 1 km^2 che intersecavano il comune, con pesi proporzionali alla popolazione residente in ciascuna cella (esposizioni pesate per popolazione).

Abbiamo inoltre raccolto dati su 54 variabili a livello di comune classificate in cinque domini principali volti a descrivere i determinanti più rilevanti della distribuzione spaziale dei casi e dei decessi di Covid-19:

- caratteristiche del comune (12 variabili)
- popolazione (5 variabili)
- mobilità (13 variabili)
- stato socioeconomico e sanitario (10 variabili)
- offerta sanitaria (14 variabili).

Queste 54 variabili sono state poi sintetizzate in 12 componenti principali (P_c), al fine di riassumerne il contenuto informativo in un numero ridotto di fattori. Maggiori dettagli nell'articolo di Giannini, Nobile e Bauleo del presente numero (p. 34) e in Bauleo et al. [5].

L'associazione tra esposizione a lungo termine agli inquinanti atmosferici e mortalità tra i casi di Covid-19 è stata

	Casi di Covid-19		Decessi		Ricoveri		Terapie intensive		
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	
Popolazione in studio	3.995.202	100%	124.346	100%	391.329	100%	54.699	100%	
Ondata pandemica	1°	201.210	5%	35.440	29%	82.340	21%	9.978	18%
	2°	1.534.950	38%	41.620	33%	125.024	32%	18.398	34%
	3°	2.259.042	57%	47.286	38%	183.964	47%	26.323	48%
Età (anni)	0-64	3.173.243	80%	11.879	9%	147.849	38%	19.556	36%
	65-74	369.907	9%	23.164	19%	83.450	21%	17.500	32%
	75-84	285.527	7%	44.914	36%	95.384	24%	12.994	24%
	85+	169.525	4%	44.389	36%	64.646	17%	4.649	8%

TAB. 1 DATI SANITARI

Descrizione dei dati sanitari: distribuzione dei casi di Covid-19, decessi, ricoveri e accessi in terapia intensiva, per ondata pandemica ed età, Italia, 20 febbraio 2020 - 15 giugno 2021.

stimata con modelli di regressione binomiale negativa. Innanzitutto, abbiamo aggregato i casi di Covid-19 (denominatori) e i decessi (numeratori) per comune, anno, mese, età (classi di 5 anni) e sesso. In secondo luogo, abbiamo implementato modelli di regressione binomiale negativa con il numero di decessi come variabile dipendente, il numero di casi come termine di *offset*, l'inquinante atmosferico come esposizione, e con un livello crescente di aggiustamento per i potenziali fattori confondenti, dal modello "grezzo" (nessun confondente) al modello finale, aggiustato per termini di interazione tra anno e mese (trend temporale), provincia (pattern spaziale), età e sesso (fattori individuali), una selezione delle 12 componenti principali (fattori contestuali). Tale selezione è stata operata scegliendo solo i due domini informativi (stato socioeconomico e sanitario, offerta sanitaria) plausibilmente correlati alla distribuzione spaziale degli eventi fatali tra i casi di Covid-19, mentre gli altri tre domini (caratteristiche del comune, popolazione, mobilità) sono stati ritenuti responsabili della distribuzione geografica dei casi di Sars-Cov-2 (incidenza), e analizzati nell'articolo sull'incidenza (maggiori dettagli nell'articolo di Ranzi del presente numero, p. 36 e in Ranzi et al. [6]).

Abbiamo eseguito una serie di analisi aggiuntive, di cui due in particolare sono dettagliate nel presente contributo. Innanzitutto, abbiamo definito tre ondate pandemiche in accordo con le indicazioni dell'Iss, come: prima (20 febbraio 2020–31 maggio 2020), seconda (15 settembre 2020–15 dicembre 2020) e terza (16 dicembre 2020–15 giugno 2021) e abbiamo implementato modelli separati per ondata. In secondo luogo abbiamo stimato effetti differenziali per età, al fine di identificare sottogruppi di popolazione (ad esempio gli anziani) particolarmente suscettibili. In terzo luogo, abbiamo studiato l'associazione tra inquinamento atmosferico e ricoveri o accessi alle unità di terapia intensiva tra i casi di Covid-19, al fine di valutare la robustezza delle associazioni con esiti di prognosi avversa alternativi al decesso.

La *tabella 1* riporta una descrizione dei dati sanitari analizzati, in termini di casi di Covid-19, decessi, ricoveri e accessi in reparti di terapia intensiva. Sono anche mostrate le distribuzioni per ondata pandemica e per classe di età. Abbiamo analizzato i dati su 3.995.202 casi di Covid-19, 124.346 decessi, 391.329 ricoveri e 54.699 accessi in reparti di terapia intensiva. La maggior parte dei

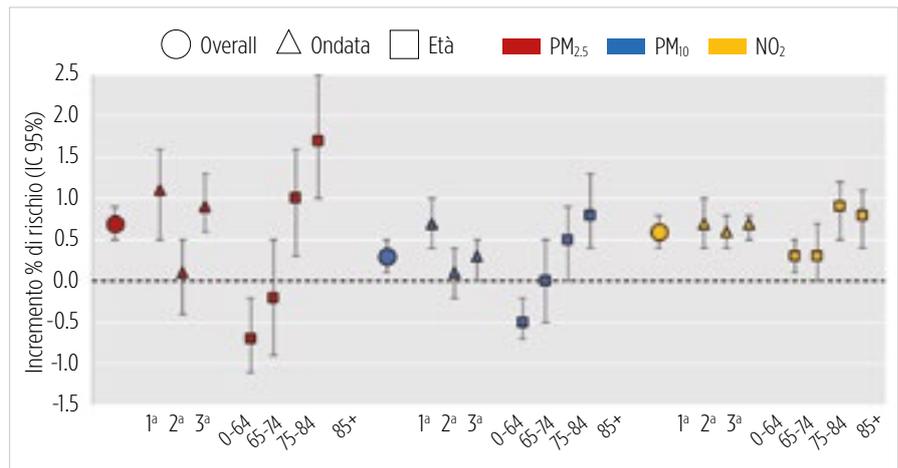


FIG. 1 COVID-19 E MORTALITÀ
Associazione tra inquinanti atmosferici e mortalità nei casi di Covid-19, overall (modello finale), per ondata pandemica e classe di età: incrementi percentuali di rischio di mortalità, e intervalli di confidenza al 95%, per incrementi unitari degli inquinanti. Italia, 20 febbraio 2020 - 15 giugno 2021.

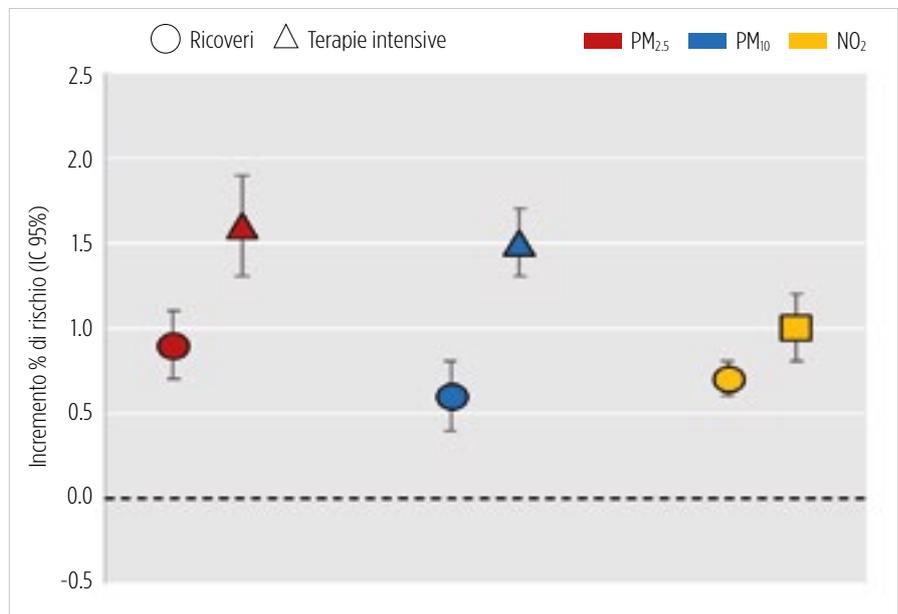


FIG. 2 COVID-19 E RICOVERI OSPEDALIERI
Associazione tra inquinanti atmosferici e ricoveri ospedalieri o accessi in reparti di terapia intensiva nei casi di Covid-19 (modello finale): incrementi percentuali di rischio di esito (ricovero o terapia intensiva), e intervalli di confidenza al 95%, per incrementi unitari degli inquinanti. Italia, 20 febbraio 2020 - 15 giugno 2021.

casi è stata diagnosticata nella seconda e terza ondata pandemica (rispettivamente 38% e 57%), mentre la mortalità, e in misura minore i ricoveri e le terapie intensive, sono state molto più elevate nel primo periodo (oltre 35 mila decessi, 82mila ricoveri e quasi 10 mila accessi in terapia intensiva su circa 200 mila casi). I casi sono stati diagnosticati principalmente tra soggetti giovani e adulti (80%, 0-64 anni), mentre la mortalità è aumentata esponenzialmente con l'età (72%, 75+ anni). I ricoveri e le terapie intensive hanno mostrato andamenti intermedi, con quote elevate in tutte le classi di età, sebbene maggiori, per unità di popolazione, nelle classi anziane. La *figura 1* riassume i risultati principali dello studio, relativamente all'associazione

tra i tre inquinanti e l'esito di mortalità. Sono mostrati i risultati del modello finale, nell'intera popolazione in studio, e disaggregati per ondata pandemica o per classe di età. Nel nostro modello finale (ovvero quello aggiustato per interazioni multiple tra anno-mese, provincia, classe di età, sesso e componenti principali), incrementi di 1 µg/m³ degli inquinanti sono stati associati ad aumenti dei tassi di mortalità pari rispettivamente a:
- 0,7% per PM_{2.5} (intervallo di confidenza al 95% [IC 95%]: 0,5%, 0,9%)
- 0,3% per PM₁₀ (IC 95%: 0,2%, 0,5%)
- 0,6% per NO₂ (IC 95%: 0,5%, 0,8%).
Inoltre, le associazioni risultavano più elevate nella prima e terza ondata pandemica per il PM, mentre non si sono riscontrate differenze di rilievo per l'NO₂.

Infine, per tutti gli inquinanti abbiamo riscontrato effetti maggiori negli anziani.

La *figura 2* riporta le stime di associazione tra gli inquinanti atmosferici e gli altri due esiti sanitari: i ricoveri ospedalieri e gli accessi in reparti di terapia intensiva. Abbiamo stimato un aumento dei tassi di ospedalizzazione dello 0,9% (IC 95%: 0,7%, 1,1%), 0,6% (IC 95%: 0,5%, 0,8%) e 0,7% (IC 95%: 0,6%, 0,8%) per incrementi di $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ rispettivamente di $\text{PM}_{2,5}$, PM_{10} e NO_2 . Gli aumenti corrispondenti nei tassi di accesso alle unità di terapia intensiva sono stati dell'1,6% (IC 95%: 1,3%, 1,9%), 1,5% (IC 95%: 1,3%, 1,7%) e 1,0% (IC 95%: 0,8%, 1,1%).

Questo studio presenta diversi punti di forza. Innanzitutto, è l'unico studio in Italia con dati individuali sull'intera popolazione di casi di Covid-19. Abbiamo potuto analizzare i dati di 4 milioni di casi diagnosticati tra febbraio 2020 e giugno 2021, con informazioni a livello individuale sulle caratteristiche sociodemografiche e sullo stato clinico all'esordio. Tali dati sono stati integrati da un ampio elenco di variabili contestuali. Queste informazioni hanno consentito un controllo rigoroso di tutti i principali determinanti individuali e di area della gravità di Covid-19 nelle analisi epidemiologiche. In secondo luogo, l'utilizzo di molteplici termini di interazione tra componenti temporali e spaziali nei modelli statistici, nonché l'ampio elenco di analisi di sensibilità, forniscono prove suggestive di un plausibile nesso causale tra esposizione cronica all'inquinamento atmosferico e la prognosi sfavorevole per il Covid-19. Infine, abbiamo caratterizzato l'esposizione a lungo termine a diversi inquinanti atmosferici utilizzando un sofisticato modello di *machine learning* addestrato su un ampio insieme di predittori spaziali e spaziotemporali. Vanno tuttavia riconosciute diverse limitazioni. Innanzitutto, la residenza individuale è stata valutata a livello comunale; pertanto, abbiamo dovuto aggregare casi e decessi e adottare un disegno di studio ecologico. Questo approccio è stato criticato in quanto incline al confondimento residuo, in contrapposizione agli studi longitudinali prospettici a livello individuale [7, 8]. Tuttavia, la disponibilità di dati a livello individuale su età, sesso e stato clinico all'esordio ha consentito un'ulteriore stratificazione per tali variabili. Inoltre, la nostra analisi dei casi di Covid-19 (piuttosto che della popolazione

generale) ha eliminato il potenziale ruolo confondente dei determinanti non misurabili della diffusione del Sars-Cov-2 (contatti da persona a persona, mobilità su piccola scala ecc.), consentendoci di concentrare la nostra ipotesi di studio sulla prognosi sfavorevole del Covid-19. Un secondo limite del nostro database è la difficoltà intrinseca del sistema di sorveglianza a intercettare i casi asintomatici, soprattutto nelle prime fasi della pandemia. Anche se per la maggior parte dei casi erano disponibili informazioni sullo stato sintomatico all'esordio, è probabile che molti individui infetti, soprattutto quelli con sintomi lievi o assenti, non siano stati inclusi nell'analisi. Pertanto, i nostri risultati non sono rappresentativi della popolazione totale veramente infetta. In terzo luogo, mancavano informazioni sulla qualità delle cure ricevute da ciascun caso ospedalizzato. La qualità delle cure potrebbe essere, in linea di principio, un forte determinante della prognosi, indipendentemente dalla gravità della malattia, con potenziali differenze nello spazio e nel tempo. Tuttavia, è improbabile che questo fattore sia correlato alla distribuzione spaziale dell'inquinamento atmosferico, una volta che i modelli tengono conto dei trend temporali dei tassi di mortalità per provincia.

In conclusione, abbiamo trovato associazioni statisticamente significative tra esposizione a lungo termine all'inquinamento atmosferico e mortalità, ricoveri ospedalieri e accesso alle



FOTO: R. BRANCONINI - REGIONE ER

unità di terapia intensiva in un ampio studio nazionale su 4 milioni di casi di Covid-19 documentati in Italia in tre ondate epidemiche da febbraio 2020 a giugno 2021. Le associazioni sono risultate robuste rispetto a diverse scelte modellistiche relative all'aggiustamento dei fattori di confondimento, erano più forti tra i soggetti anziani, ed erano più elevate durante la prima e la terza ondata pandemica.

Massimo Stafoggia

(per il Gruppo collaborativo Epicovair)

Dipartimento di Epidemiologia, Asl Roma 1, Servizio Sanitario Regionale del Lazio

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Who (World health organization), Who Coronavirus (Covid-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> [accessed 29 August 2023].
- [2] Stafoggia M., Ranzi A., Ancona C. et al., "Long-term exposure to ambient air pollution and mortality among four million Covid-19 cases in Italy: The EpiCovAir study", *Environ health perspect.*, 2023; 131(5): 57004.
- [3] Riccardo F., Ajelli M., Andrianou X.D. et al., "Epidemiological characteristics of Covid-19 cases and estimates of the reproductive numbers 1 month into the epidemic, Italy, 28 January to 31 March 2020", *Euro Surveill.*, 2020; 25(49): 2000790.
- [4] Stafoggia M., Cattani G., Ancona C., Ranzi A., "Exposure assessment of air pollution in Italy 2016-2019 for future studies on air pollution and Covid-19", *Epidemiol Prev.*, 2020; 44(5-6 suppl 2): 161-168. Italian.
- [5] Bauleo L., Giannini S., Ranzi A. et al., "A methodological approach to use contextual factors for epidemiological studies on chronic exposure to air pollution and Covid-19 in Italy", *Int J Environ Res Public Health*, 2022; 19(5): 2859.
- [6] Ranzi A., Stafoggia M., Giannini S. et al., "Long-term exposure to ambient air pollution and the incidence of Sars-Cov-2 infections in Italy: The EpiCovAir study", *Epidemiol Prev.*, 2023; 47(3):125-136. Italian.
- [7] Villeneuve P.J., Goldberg M.S., "Methodological considerations for epidemiological studies of air pollution and the Sars and Covid-19 coronavirus outbreaks", *Environ Health Perspect.*, 2020; 128(9): 95001.
- [8] Nicole W., "Air of uncertainty: can we study pollution and Covid-19 in the midst of a pandemic?", *Environ Health Perspect.*, 2020; 128(11): 114005.

GRANCHIO BLU, DA EVENTO INVASIVO A EVENTO MEDIATICO

LE PRIME SEGNALAZIONI IN EUROPA RISALGONO AL 1900, IN ADRIATICO AL 1949. LE SUE CARATTERISTICHE DI GRANDE ADATTABILITÀ, FECONDITÀ, CAPACITÀ DI DISPERSIONE E COMPORTAMENTO AGGRESSIVO NE HANNO FAVORITO LA DIFFUSIONE, FINO A DIVENTARE UNA DELLE SPECIE “ALIENE” PIÙ PERICOLOSE PER I SETTORI DI PESCA E MOLLUSCHICOLTURA.

“**A**llarme granchio blu”, “Infestazioni da granchio blu”, “Incubo granchio blu”: sono solo alcuni dei titoli che troviamo nella nutrita rassegna di articoli giornalistici legati a questo crostaceo giunto nei nostri ambienti acquatici marini e di transizione ormai da anni.

Già il suo nome scientifico ci ricorda tre delle sue caratteristiche: infatti *Callinectes sapidus* vuol dire “bel nuotatore saporito”. È un granchio di grandi dimensioni, caratterizzato da un corpo largo circa il doppio della sua lunghezza. Le chele sono di colore blu nei maschi e rosso nelle femmine. Il colore blu è spiegato dalla presenza di una proteina che dopo la cottura diventa rosso a seguito della denaturazione della stessa. La sua dieta comprende un po' di tutto: vegetali e animali come i molluschi, crostacei, vermi, meduse e piccoli pesci. Proveniente dall'Atlantico occidentale con una distribuzione che va dal New England all'Uruguay, ha come habitat preferito quello delle aree lagunari e degli estuari, caratterizzate da acque basse, fondali fangosi, salinità medie basse con forti escursioni di temperatura e anche di salinità. Attraversando l'Atlantico arrivò in Europa sulle coste francesi nel 1900 per poi essere ritrovato nel 1932 nel mare del Nord, nel 1949 nel mar Mediterraneo (ma probabilmente già nel 1935), nel 1951 nel mar Baltico, nel 1967 nel mar Nero. Sono queste solo alcune delle tante segnalazioni riportate che lo identificano subito come una specie ad alta invasività.

La sua presenza non è nuova nel nostro mare e nelle aree fluviali e lagunari. La prima segnalazione in Adriatico si riferisce a tanti anni fa: nel 1949 nella laguna di Grado ci fu il primo avvistamento a cui è seguì poco dopo un secondo avvistamento nel 1950 nella laguna di Venezia. Ma come è arrivato dalle coste americane dell'Atlantico? Sicuramente non passeggiando, ma si può ragionevolmente ipotizzare un

primo accidentale arrivo dall'Atlantico occidentale del porto di Rochefort delle sue larve con le acque di zavorra delle navi a cui si sono accompagnate un insieme di più modalità di entrata, sia intenzionali legate alle attività di acquacoltura sia occasionali. Infatti, considerando il fatto che è una specie con un suo valore commerciale, in quanto le sue carni sono “saporite”, può essere stato anche introdotto intenzionalmente per scopi di acquacoltura o accidentalmente rilasciato da casse importate per il consumo umano. Si potrebbero quindi ipotizzare introduzioni multiple che associate alle sue potenzialità hanno portato a una distribuzione così ampia.

Nell'ultima decina di anni erano ormai diverse le segnalazioni anche nelle acque della regione Emilia-Romagna, sia in zone lagunari sia nelle aree prettamente costiere del mare, ma con abbondanze contenute. Non era così difficile pescarlo e i suoi ritrovamenti destavano una certa curiosità sia per la grande pezzatura sia per il bel colore azzurro/blu che colora gran parte del suo corpo. Purtroppo le sue particolarità ben conosciute quali un'alta fecondità, un'ottima capacità di dispersione, una crescita veloce, un suo comportamento aggressivo associato a una ampia tolleranza ambientale predisponavano *Callinectes* a essere un invasore di successo. Di fatto l'affermazione della sua invasione non è stata tenuta nella giusta considerazione negli ultimi anni, sottovalutando il fatto che le sue caratteristiche avrebbero potuto condurre a una così alta diffusione nella fascia costiera. La stima degli impatti sugli habitat in generale e in particolare sugli habitat marini non è un'attività facile da realizzare, deve essere progettata, supportata da numeri e per fare ciò sono richiesti tempo e competenze tecniche. Inoltre in un ambiente acquatico la stima dell'impatto, anche solo quello visivo, è più difficile rispetto a quello che si può avere sulla terraferma.



Numerosi studi svolti negli ultimi decenni hanno sempre confermato significative conseguenze ecologiche negli equilibri degli ambienti invasi, al punto da essere inserito, fin dal 2006, nella “top 100” delle specie “aliene” più pericolose per il Mediterraneo. È certo il danno al comparto della pesca e ai settori a questo collegati per la perdita del loro prodotto che viene voracemente predato. Proprio quel settore della pesca che da anni aveva inserito il granchio blu nella lista delle specie commerciali nazionali, tanto da riuscire a conferirlo in maniera continua in alcuni mercati ittici con quote di prodotto modeste. Poi il nostro amico granchio, dopo anni di preparazione, ha fatto quello che sa fare, ovvero invadere, non lasciando all'uomo il controllo della situazione. Ecco quindi che, per correre ai ripari sono arrivati i risarcimenti, milioni di euro stanziati dal governo come misure di sostegno per la perdita del prodotto e la protezione degli allevamenti di vongole e mitili indirizzati a proteggere un comparto produttivo strategico. Allo stato attuale l'unico modo per contrastare la sua diffusione sembra essere quello di catturarlo, anche se di predatori naturali il granchio blu ne avrebbe: tartarughe, alcuni pesci, polpi e uccelli, ma l'uomo è a sua volta il predatore di questi ultimi, rendendo più facile la vita al nostro invasore. Così per combatterlo non ci restano che pentole e sussidi.

Cristina Mazziotti, Marco Lezzi

Struttura oceanografica Daphne, Arpa Emilia-Romagna