

APPROFONDIRE GLI STUDI SU INQUINAMENTO E COVID-19

I PRIMI STUDI DI TIPO ECOLOGICO SULLA POSSIBILE INTERAZIONE TRA INQUINAMENTO ATMOSFERICO E COVID-19 HANNO RISENTITO DI NUMEROSI FATTORI CONFONDENTI. LA RETE ITALIANA AMBIENTE E SALUTE EVIDENZIA LA NECESSITÀ DI UN AMPIO STUDIO SUL TERRITORIO NAZIONALE CHE UTILIZZI A PIENO I TANTI DATI DISPONIBILI.

In Italia, a oltre un anno dall'esordio della pandemia, con più di 3.300.000 contagiati da Sars-cov-2 e superati i 103.000 decessi, tenuto conto del lockdown del marzo-aprile 2020 e dell'indicazione di efficacia delle zone rosse¹, la pandemia di Covid-19 sembra contrastabile solo con misure stringenti alternate a periodi con restrizioni minori, come recentemente proposto da Rodolfo Saracci², almeno fino a che la disponibilità dei vaccini non consentirà la vaccinazione di tutta la popolazione.

In questo quadro, la maggiore vulnerabilità di ampie fasce di popolazione cronicamente esposte a inquinamento atmosferico aumenta la drammaticità della situazione. In Italia, l'inquinamento atmosferico occupa infatti l'ottavo posto nella classifica dei principali fattori di rischio per la salute della popolazione ed è responsabile di decine di migliaia di morti premature e di un aumento importante della morbosità per molte malattie croniche³.

L'esposizione cronica a PM_{2,5} e altri inquinanti atmosferici (NO_x, O₃) può aumentare il rischio di conseguenze gravi, aumentando la prevalenza di aterosclerosi, diabete e altre condizioni di comorbidità, che sono associate a una mortalità più elevata nei pazienti infetti da Covid-19 (Yan et al. 2020; Zhou et al., 2020). Queste conoscenze, già largamente diffuse prima della pandemia, hanno portato molti ricercatori a ipotizzare un collegamento tra inquinamento atmosferico e peggioramento dei sintomi e della prognosi di Covid-19. Infatti, i fattori di rischio stabiliti per la mortalità da Covid-19 includono età, sesso ed etnia (Wu e McGoogan, 2020), malattie croniche preesistenti, come le malattie cardiovascolari, ictus, ipertensione e diabete (Williamson et al., 2020; Yang et al. 2020).

L'esposizione a lungo termine all'inquinamento atmosferico può peggiorare la prognosi di Covid-19 direttamente, in quanto può sopprimere



FOTO: R. BRANCOLINI - REGIONE ER

le prime risposte immunitarie all'infezione (Wu et al., 2020) o indirettamente, aumentando il rischio di malattie croniche (cardiorespiratorie, ictus, diabete, ipertensione, Bpco) a cui è stato associato un aumento di mortalità per Covid-19. Inoltre, l'esposizione a inquinamento atmosferico può influenzare le risposte immunitarie (Tsai et al., 2019) e alterare l'immunità dell'ospite nei confronti di infezioni respiratorie (Ciencewicki e Jaspers, 2007).

I limiti dei primi studi

In questo ultimo anno, la facilità di reperire dati di inquinamento atmosferico e di incidenza di Covid-19 e di effettuare correlazioni geografiche tra loro ha determinato una proliferazione di studi di tipo ecologico che mettono in relazione i livelli di inquinamento in un'area (unità spaziale di dimensioni diverse: contea, comune, aree di codice postale, regione ecc.) ai tassi di mortalità Covid-19 o incidenza di Covid-19 in quella zona (Cole et al., 2020; Feng et al., 2020; Konstantinoudis G. et al., Liang

et al., 2020; Travaglio et al., 2020; Wu et al., 2020).

Questi studi, pubblicati inizialmente come *pre-print*, che nei primi mesi della pandemia erano serviti a formulare ipotesi, nei mesi successivi non hanno fatto altro che continuare a rafforzare l'ipotesi senza produrre però significativi passi in avanti. Troppo poca attenzione è stata riservata alla rappresentatività e qualità dei dati utilizzati, ai limiti dei disegni di studio adottati, alla elevata probabilità di sovra interpretazione di semplici correlazioni come associazioni causali. La carenza del processo di *peer review* impone una maggiore cautela nell'interpretazione dei risultati, come sottolineato in un recente editoriale (Dick et al., 2020).

Gli studi attualmente disponibili non hanno tenuto conto adeguatamente di fattori di rischio individuali quali il genere, l'età, l'area di residenza e il ruolo di alcune 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, interazioni sociali nella comunità, la mobilità, i *time-activity pattern*, il tipo di ambiente (urbano, rurale, semi-rurale) e la densità di popolazione (Villeneuve et al., 2020). E dunque, per i limiti dei dati attualmente disponibili (la pandemia è ancora in corso) e per il tipo di disegno prevalentemente adottato (ecologico) gli studi epidemiologici disponibili non sono oggi in grado di dare una risposta esaustiva alla domanda se e come l'inquinamento atmosferico aumenti il rischio di morte per i casi con malattia di Covid-19.

Evitare la fallacia ecologica

La Rete italiana ambiente e salute aveva segnalato questi limiti fino dalla fase iniziale della pandemia⁴ ed è oggi impegnata nella realizzazione dello studio nazionale Epicovair, con l'Istituto superiore di sanità e l'Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale e il Sistema nazionale a rete per la protezione dell'ambiente (Ispra-Snpa), con l'obiettivo di valutare, a livello di aggregazione comunale, gli effetti dell'esposizione residenziale a lungo termine (2016-2019) ai principali inquinanti atmosferici (PM₁₀, PM_{2,5},

NO₂ e O₃) sulla probabilità di infezione da Sars-cov-2 e sulla gravità clinica della malattia Covid-19.

Per studiare le associazioni tra inquinamento atmosferico e morbosità/mortalità da Covid-19 occorre dunque tenere adeguatamente conto delle dinamiche dell'infezione, che si trasmette da persona a persona, e delle conoscenze disponibili sulla storia naturale della malattia e del ruolo dei fattori di rischio principali, incluso l'inquinamento atmosferico, nella patogenesi del Covid-19. Infatti, senza considerare i principali fattori di rischio della dinamica della malattia è arduo studiare la relazione tra cause ed esiti, escludendo il confondimento e altri tipi di distorsioni. Se si rimane nei limiti dello studio ecologico, non si possono realizzare i significativi passi in avanti sia nel testare l'ipotesi principale, sia nel formulare spiegazioni alternative delle associazioni con l'inquinamento dell'aria, anch'esse da sottoporre a test.

In un recentissimo documento preparato per il Parlamento europeo da scienziati di alto profilo⁵, sono evidenziati i punti di forza e i limiti dei diversi approcci adottati, le sfide e le raccomandazioni per studiare l'inquinamento dell'aria *outdoor* in relazione a Covid-19. A fronte della indubbia rapidità di realizzazione di studi di correlazione ecologica su dati disponibili, occorre non dimenticare che

il limite della così detta fallacia ecologica può portare ad associazioni di rischio che non esistono o che sono addirittura in direzione opposta alle vere associazioni a livello individuale.

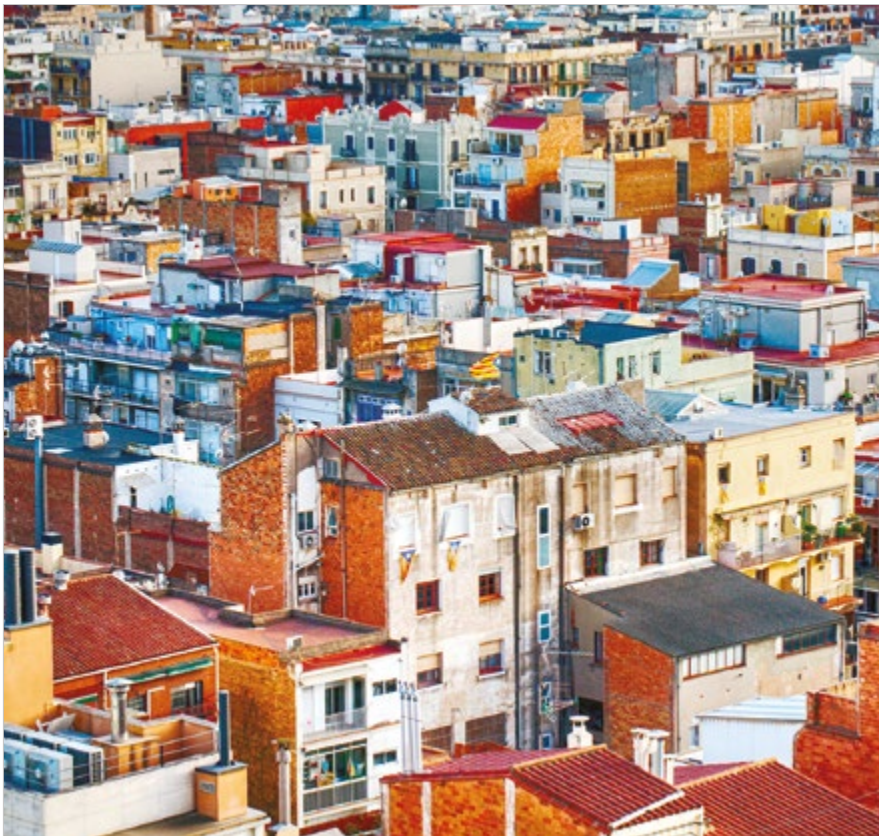
Sebbene molte analisi ecologiche abbiano considerato diversi e numerosi potenziali fattori di confondimento e offerto molte analisi di sensibilità, molte variabili sulla diffusione della malattia, le interazioni e trasmissione tra persone e la dimensione locale dell'epidemia, non sono state considerate (Bontempi et al., 2020). Per indagare l'effetto dell'inquinamento atmosferico sulla prognosi della malattia sono necessari studi longitudinali su sotto-popolazioni di individui con infezione da Covid-19, studi multicentrici che possano tenere conto delle verosimili differenze tra aree di reclutamento, in primo luogo la gravità e letalità della malattia, le politiche assistenziali, di test e di controllo (chiusure scuole, colori delle regioni). Tali studi dovrebbero anche incorporare indicatori dei contatti da persona a persona e delle interazioni sociali per evitare distorsioni nelle analisi.

Una proposta di studio multicentrico

Sono dunque necessari e urgenti, anche in Italia, studi a livello individuale in cui l'incidenza, la progressione e la remissione di Covid-19 sia studiata in grandi coorti ben caratterizzate a livello regionale. La partecipazione dei ricercatori della rete Rias a studi di grandi coorti e analisi di banche dati e registri di patologia europei quali Escape (www.escapeproject.eu) e Elapse (www.elapseproject.eu) rende fattibili da subito studi su incidenza e prevalenza dell'infezione Covid-19 nella popolazione.

La rete Rias si propone dunque di realizzare un progetto di studi analitici multicentrici condotti con i dati della sorveglianza delle regioni che partecipano alla Rete, con l'obiettivo di superare, grazie alla disponibilità dei Sistemi informativi sanitari regionali, alcuni aspetti legati al controllo del confondimento per caratteristiche individuale quali la gravità clinica del soggetto positivo a Covid-19, l'offerta di test e altre caratteristiche.

La disponibilità nelle regioni dei dati della Sorveglianza Covid-19, delle anagrafi dei residenti o degli assistiti georeferenziate, unita alla disponibilità delle stime dell'inquinamento



atmosferico all'indirizzo di residenza⁶, ai dati di stato socio-economico e comorbidità a livello individuale tramite i *linkage* con i Sistemi informativi correnti (mortalità, ricoveri, farmaceutica, registri tumori) delinea un quadro che può affrontare efficacemente i limiti principali dell'approccio ecologico. Nel *box*, le principali caratteristiche dello studio multicentrico promosso dalla rete Rias sulla gravità della malattia Covid-19.

Infine, traendo vantaggio dalle attività condotte in Rias di approfondimento sul tema della comunicazione del rischio nelle aree altamente inquinate ai fini di esplorare le connessioni tra sistemi di gestione del rischio e comunicazione, il lavoro affronta, in questo periodo, il tema dell'*infodemia* scatenata dalla diffusione del Covid-19 e le necessità attuali dei servizi sanitari e ambientali in materia di comunicazione e rapporto con gli attori sul territorio.

Fabrizio Bianchi¹, Andrea Ranzi², Massimo Stafoggia³, Carla Ancona³

1. Istituto di fisiologia clinica, Ifc-Cnr
2. Centro tematico regionale Ambiente, prevenzione e salute, Arpa Emilia-Romagna
3. Dipartimento di epidemiologia, Ssr Lazio

NOTE

¹ Gruppo di lavoro Aie, 2021, "Sorveglianza regionale dell'incidenza per età ed impatto delle misure Covid-19 nelle regioni italiane: solo il rosso funziona (se dato in tempo)", *Scienza in rete*, [www.scienzainrete.it/articolo/covid-19-nelle-regioni-italiane-solo-rosso-](http://www.scienzainrete.it/articolo/covid-19-nelle-regioni-italiane-solo-rosso-funziona-se-dato-tempo/associazione-italiana-di)

[funziona-se-dato-tempo/associazione-italiana-di](http://www.scienzainrete.it/articolo/calendario-contro-coronavirus/rodolfo-saracci/2021-02-11)

² Saracci R., 2021, "Un calendario contro il coronavirus", *Scienza in rete*, www.scienzainrete.it/articolo/calendario-contro-coronavirus/rodolfo-saracci/2021-02-11

³ www.VIIAS.it; Eea report 2018, <https://www.eea.europa.eu/highlights/air-pollution-still-too-high>

⁴ Ancona C., Angelini P., Bauleo L. et al., 2020, "Inquinamento atmosferico e epidemia Covid-19: la posizione della Rete italiana ambiente e salute", *E&P Repository*, repo.epiprev.it/1145.

⁵ Bert Brunekreef et al., January 2021, *Air pollution and Covid-19*, Policy department for economic, scientific and quality of life policies, Directorate-general for Internal policies, 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)

⁶ 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", *Epidemiol Prev.*, 2020 Sep-Dec; 44(5-6 Suppl 2):161-168. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.115. PMID: 33412807.

STUDIO MULTICENTRICO RIAS SU COVID-19

Obiettivo principale: valutare la relazione tra esposizione cronica a inquinamento atmosferico e mortalità e ospedalizzazione per la malattia Covid-19, all'interno della sottopopolazione dei casi Covid-19 nelle regioni italiane.

Obiettivo secondario: identificare i gruppi di popolazione più suscettibili per sesso, età, stato socio-economico, comorbidità.

Periodo in studio: 1 marzo 2020-31 dicembre 2020.

Popolazione in studio: casi Covid-19 notificati alle piattaforme della Sorveglianza epidemia Covid-19 della Regioni partecipanti allo studio multicentrico.

Esposizione: concentrazione stimata di PM₁₀, PM_{2.5} e NO₂, relativamente all'anno 2019, all'indirizzo di residenza dei partecipanti alla coorte in ciascuna regione.

Esito principale: decesso (si/no).

Esiti secondari: ricovero ospedaliero (si/no), terapia intensiva (si/no).

Analisi statistica: modelli di regressione di Cox (HRs, IC 95%). Stima meta analitica dei risultati degli studi regionali.

Confondimento: per variabili individuali gravità di base del caso (storia sanitaria individuale), *linkage* con i flussi informativi correnti (mortalità, ricoveri, farmaceutica, RT), indicatori area: stato socio-economico, variabili di contesto.

Studio della modificazione di effetto: per caratteristiche individuali (età, sesso, comorbidità quali malattie cardiovascolari, respiratorie, diabete, tumore polmonare, demenza), di area (stato socio-economico), ambientali (altri inquinanti, parametri meteorologici, verde urbano, rumore ecc.), area geografica (nord vs centro-sud).

