

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/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

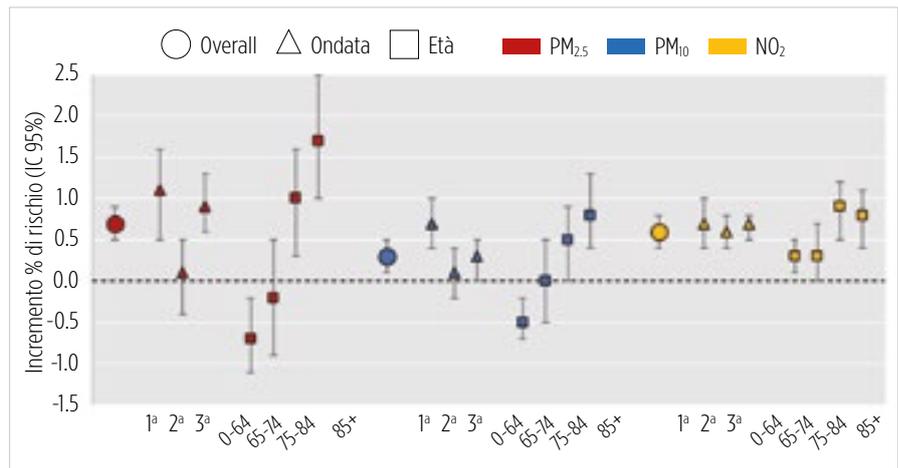


FIG. 1 COVID-19 E MORTALITÀ
Associazione tra inquinanti atmosferici e mortalità nei casi di Covid-19, overall (modello finale), per ondata pandemica e classe di età: incrementi percentuali di rischio di mortalità, e intervalli di confidenza al 95%, per incrementi unitari degli inquinanti. Italia, 20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

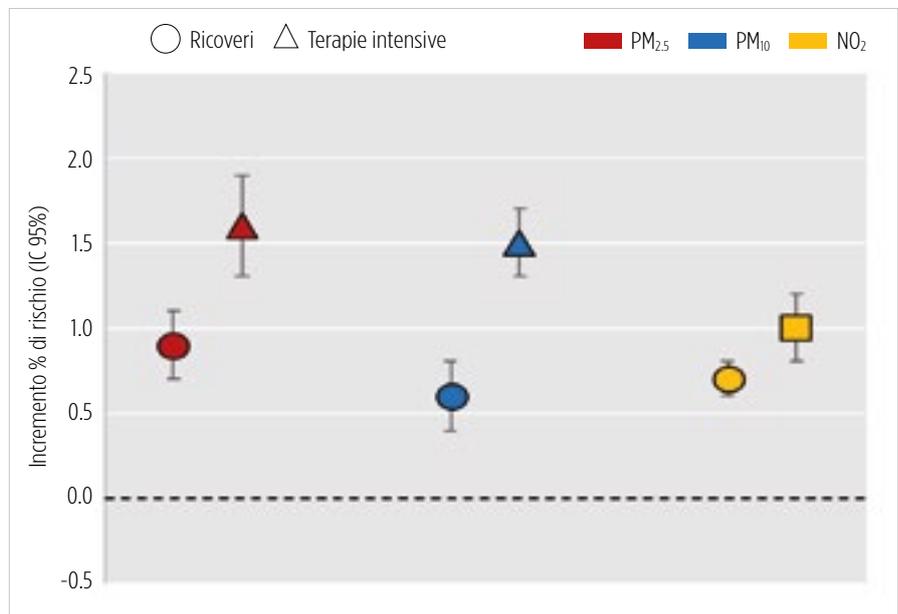


FIG. 2 COVID-19 E RICOVERI OSPEDALIERI
Associazione tra inquinanti atmosferici e ricoveri ospedalieri o accessi in reparti di terapia intensiva nei casi di Covid-19 (modello finale): incrementi percentuali di rischio di esito (ricovero o terapia intensiva), e intervalli di confidenza al 95%, per incrementi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