

## Confronto tra l'approccio di coorte e caso-controllo nella valutazione degli impatti sanitari in una popolazione esposta alle emissioni di un inceneritore

Comparison between cohort and case-control approaches for health impact assessment on a population exposed to the emissions of an incinerator

Luigi Fonte, Rossella Murtas, Antonio Giampiero Russo

Unità di epidemiologia, Agenzia di tutela della salute della Città metropolitana di Milano

Corrispondenza: Antonio Giampiero Russo; agrusso@ats-milano.it

### RIASSUNTO

**OBIETTIVI:** confrontare gli approcci di coorte e caso-controllo per lo studio degli effetti sulla salute di un inceneritore. **DISEGNO:** sono stati individuati i soggetti esposti alle ricadute di inquinanti di un inceneritore mediante mappe di dispersione degli inquinanti. Alla popolazione interessata sono stati applicati sia l'approccio di coorte sia quello caso-controllo, che utilizza un disegno appaiato per genere ed età, per valutare l'ospedalizzazione tra il 2012 e il 2014 per cause cardiovascolari e respiratorie. Sono state, inoltre, simulate delle popolazioni variando il rischio e la prevalenza di base dell'*outcome*, a cui sono state applicate sia il disegno di coorte sia quello caso-controllo. **SETTING E PARTECIPANTI:** sono stati analizzati i residenti assistiti dei 7 comuni interessati dalle ricadute dell'inceneritore di Busto Arsizio (VA), per un totale di 218.445 soggetti. Nello studio basato su popolazioni simulate, la numerosità del campione è stata pari a 100.000 soggetti con distribuzione per età e genere standardizzata sulla popolazione italiana del 2000. **PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME:** l'approccio di coorte ha fornito una stima del rischio relativo di essere ospedalizzati per i soggetti esposti agli inquinanti emessi dall'inceneritore rispetto ai soggetti non esposti, mentre l'approccio caso-controllo quella dell'*odds ratio* per i ricoverati di essere esposti rispetto ai controlli. **RISULTATI:** le analisi per i residenti circostanti l'inceneritore mostrano eccessi nei ricoveri per cause cardiovascolari negli esposti ai livelli di emissioni presi in considerazione di SO<sub>2</sub> e NO<sub>x</sub>, sia con approccio di coorte sia caso-controllo. I risultati delle simulazioni mostrano che i valori dell'*odds ratio* sovrastimano quello del rischio relativo, all'aumentare del rischio e della prevalenza dell'*outcome*. **CONCLUSIONE:** gli approcci di coorte e caso-controllo restituiscono nel caso reale risultati tra loro confrontabili. Poiché rispetto a uno studio di coorte le risorse per un approccio caso-controllo sono inferiori e tenuto conto dei limiti entro cui questo approccio è applicabile senza incorrere in una sovrastima, si ritiene che l'approccio caso-controllo possa essere preso in considerazione per lo studio delle ricadute di salute per esposizioni ambientali come quelle di un inceneritore.

**Parole chiave:** studio caso controllo, studio di coorte, confronto di metodi statistici, simulazioni, valutazione di impatto degli inceneritori

### ABSTRACT

**OBJECTIVES:** to compare the cohort and case-control approaches to evaluate the health effects of an incinerator. **DESIGN:** dispersion maps have been used to identify subjects exposed to the pollutants from the considered incinerator. Both cohort and case-control approaches have been applied to the study population to evaluate the following outcome: hospitalization for cardiovascular and respiratory causes between 2012 and 2014. The same two approaches have

been applied to simulated populations, to which the risk and the base prevalence of the outcome have been varied. **SETTING AND PARTICIPANTS:** a total of 218,445 subjects living in 7 municipalities impacted from the fallout of the incinerator of Busto Arsizio (Lombardy Region, Northern Italy) have been included in this study. For the simulated analysis the samples of 100,000 subjects have been used, with age and sex standardization on Italian population of year 2000. **MAIN OUTCOME MEASURES:** the cohort approach estimated the risk ratio to have been hospitalized for the subjects exposed to the pollutants compared to the non-exposed subjects, while the case-control approach estimated the odds ratio for the cases to be exposed compared to controls. **RESULTS:** both the cohort and the case-control approaches show an excess in risk of being hospitalized for cardiovascular causes, for subjects exposed to the emissions of SO<sub>2</sub> and NO<sub>x</sub>. The results of the simulations show how much the odds ratio overestimates the risk ratio, increasing risk and prevalence. **CONCLUSION:** the cohort and case-control approaches are comparable in the real proposed example. Considering that necessary resources for a case-control approach are lower than the ones in a cohort approach, and under the limits of applicability to prevent an excessive overestimation of risk, the case-control approach is considered to be taken into account to evaluate health impact of environmental exposures, as from incinerators.

**Keywords:** case-control, cohort, comparison of statistical methods, simulation study, evaluation of impact of incinerators

### Cosa si sapeva già

- Le emissioni degli inceneritori sono associate a incrementi di rischio per alcuni *outcome* di salute negli esposti.
- Gli osservatori epidemiologici sono spesso chiamati a quantificare l'impatto delle ricadute delle fonti emittive inquinanti sulla salute della popolazione.
- Gli studi di coorte sono largamente utilizzati per la valutazione, ma è possibile applicare anche approcci basati sul disegno di tipo caso-controllo.

### Cosa si aggiunge di nuovo

- L'approccio di coorte e quello caso-controllo sono equivalenti in termini di risultati, ma non in termini di risorse assorbite, essendo gli studi caso-controllo più parsimoniosi in termini di risorse necessarie per la georeferenziazione, quindi per l'assegnazione dell'esposizione.
- L'approccio caso-controllo può essere considerato valido in sanità pubblica per la valutazione delle ricadute sulla salute delle esposizioni a fonti emittive inquinanti, quali gli inceneritori.

## INTRODUZIONE

La valutazione di impatto delle fonti emissive, come i termovalorizzatori, rappresenta un tema rilevante in sanità pubblica, anche in considerazione del fatto che per la produzione di rifiuti l'Italia si colloca al di sopra della media continentale e tra i primi dieci Paesi a livello europeo. Tra il 2009 e il 2013 il nostro Paese ha visto una riduzione dei rifiuti conferiti in discarica (-29,7%), a cui è, però, corrisposto un incremento di solo l'8,7% della raccolta differenziata e un aumento della quantità di rifiuti avviati a incenerimento molto più evidente (+17%).<sup>1,2</sup>

Gli impianti per l'incenerimento dei rifiuti urbani presenti sul territorio nazionale erano 44 nel 2014; di questi, 29 sono collocati al Nord, di cui 13 in Lombardia; ciò rende ragione di quanto il tema della valutazione delle ricadute sulla salute della popolazione sia centrale nella relazione tra le nuove Agenzie per la tutela della salute (ATS) – attuate a seguito della legge regionale 23 del 2015 – e la popolazione. L'emissione più rilevante derivata dall'incenerimento di rifiuti è rappresentata da inquinanti aerodispersi. Sulla valutazione dei possibili effetti sulla salute esiste un'ampia letteratura, con vari approcci metodologici utilizzati al fine di definire le possibili associazioni tra esposizione e salute, con una maggiore frequenza di studi geografici basati su approcci di coorte o caso-controllo.<sup>3</sup>

Una delle maggiori problematiche nello studio tra esposizione alle ricadute delle emissioni degli inceneritori e salute umana è rappresentata dalla definizione della popolazione esposta: negli anni si è passati da considerare la sola distanza dalle fonti espositive a sistemi più complessi, in cui vengono utilizzati modelli di ricaduta che permettono di stimare la concentrazione al suolo dell'emesso e, quindi, identificare precisamente l'esposizione di ciascun soggetto residente.<sup>4</sup> Nell'ambito del progetto italiano SENTIERI,<sup>5</sup> che analizza i rischi per la salute causati dai determinanti ambientali, sono stati identificati numerosi *outcome*, specifici per fonte e tipologia emissiva, che sono ormai l'oggetto della valutazione nell'ambito degli studi di epidemiologia ambientale. Gli studi retrospettivi, che utilizzano fonti informative correnti di tipo sanitario (ricoveri, mortalità, malformazioni, tumori), unitamente alle modellizzazioni sulle mappe di ricaduta, rappresentano, a oggi, gli strumenti di valutazione utilizzati a livello di popolazione, in attesa di sviluppare approcci basati sul monitoraggio biologico, indubbiamente più accurati, ma che presentano importanti problemi di costo e riproducibilità.

Quale sia l'approccio migliore tra gli studi di tipo caso-controllo e quelli di coorte rappresenta, in sanità pubblica, un quesito estremamente attuale su cui questo lavoro vuole sviluppare una riflessione, prendendo come esempio reale di confronto degli effetti sulla salute della popolazione

stimati con i due approcci il caso dei residenti nell'intorno dell'inceneritore posto sul territorio di Busto Arsizio (VA) e una simulazione.

## MATERIALI E METODI

### DEFINIZIONE DELL'ESPOSIZIONE

Per la definizione dell'esposizione della popolazione agli inquinanti emessi dall'inceneritore sono stati utilizzati i modelli di dispersione presentati nello studio sulle ricadute elaborato dall'ente gestore dell'impianto, in cui sono state effettuate simulazioni modellistiche del trasporto e della diffusione dei principali inquinanti derivanti dalle emissioni del termovalorizzatore.

Sono stati presi in considerazione i modelli di dispersione di 3 inquinanti emessi dall'inceneritore: particolato sottile il cui diametro aerodinamico è uguale o inferiore a 10  $\mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{10}$ ), diossido di zolfo ( $\text{SO}_2$ ), ossidi di azoto ( $\text{NO}_x$ ). Per la definizione delle soglie la scelta è risultata parzialmente vincolata, in quanto disponibili solo alcuni livelli di concentrazione. Sulla base delle mappe di ricaduta sono state, quindi, definite come soglie, al fine di identificare la popolazione esposta, i livelli di esposizione – calcolati come media annua di concentrazione al suolo (1,5 m) – attesa per massime emissioni, i valori di  $\text{PM}_{10} \geq 0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,  $\text{SO}_2 \geq 0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,  $\text{NO}_x \geq 0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , rispettivamente (figura 1).

### BASE DELLO STUDIO

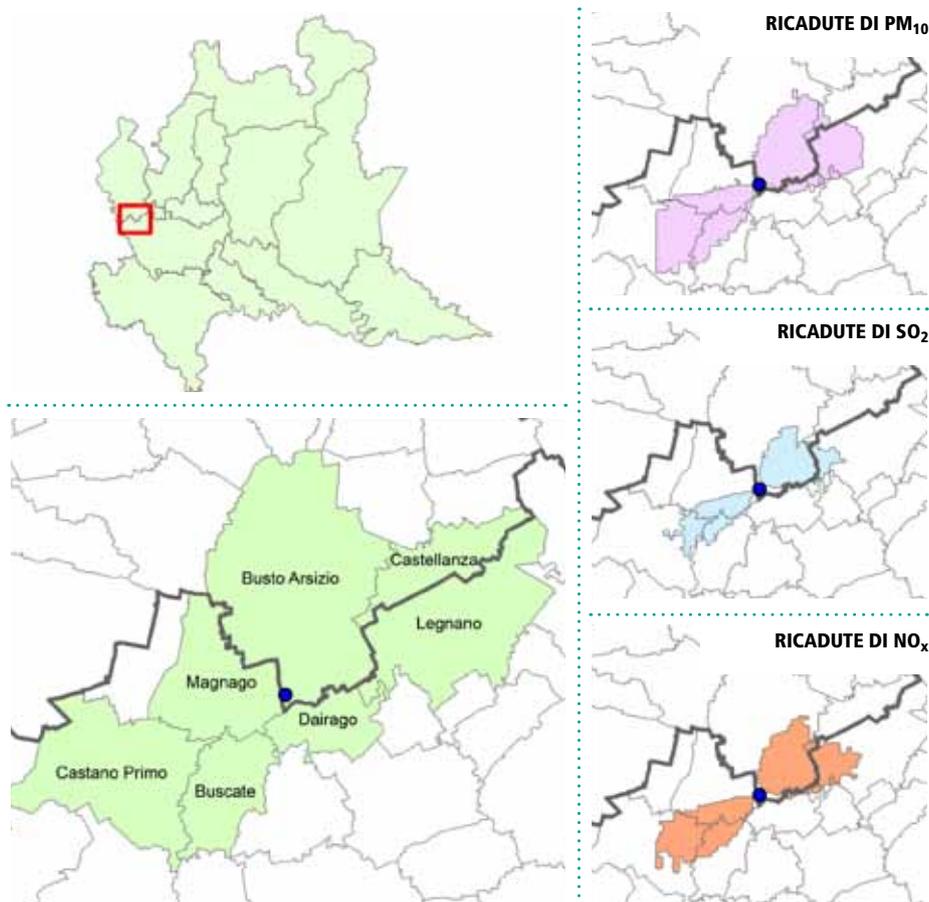
La popolazione di riferimento è stata definita come quella residente e assistita nel triennio 2012-2014 nei comuni di Buscate, Castano Primo, Dairago, Legnano e Maggano (provincia di Milano) e di Busto Arsizio e Castellanza (provincia di Varese), estratta dall'anagrafe assistiti di Regione Lombardia. Per i soggetti con variazioni di residenza nel periodo preso in esame si è tenuto conto della residenza con periodo più lungo.

Per ciascun residente nei 7 comuni nel periodo considerato è stata eseguita la geolocalizzazione dell'indirizzo di residenza riportato in anagrafe assistiti mediante il modulo commerciale automatizzato StreetMap di ArcGIS. Per i soggetti per i quali tramite StreetMap non è stato possibile ottenere una geolocalizzazione esatta è stato effettuato un ulteriore passaggio mediante strumenti gratuiti di interrogazione dei database di GoogleMaps.

Quindi, sulla base della georeferenziazione esatta, a ciascun residente è stata attribuita l'esposizione derivata dai modelli relativi agli inquinanti.

### OUTCOME

Sono stati presi in considerazione tutti i ricoveri ordinari per patologie cardiovascolari (ICD-9-CM: 390-459 in causa principale) o per patologie respiratorie (ICD-9-CM:



**Figura 1.** Area di studio con il dettaglio relativo ai comuni coinvolti in riferimento alla Lombardia. Il punto blu rappresenta la posizione dell'inceneritore. A destra sono rappresentate le modellizzazioni delle ricadute di  $PM_{10}$  (in viola),  $SO_2$  (in azzurro),  $NO_x$  (in arancione).

**Figure 1.** Area of the study in Lombardy Region (Northern Italy), with detail of the analyzed municipalities. The blue point represents the position of the incinerator. The maps on the right show the dispersion of pollutant:  $PM_{10}$  (in violet),  $SO_2$  (in light blue),  $NO_x$  (in orange).

460-519 in causa principale) occorsi tra il 2012 e il 2014 nella popolazione dello studio, escludendo tutti i ricoveri di tipo riabilitativo. Per l'estrazione dei ricoveri è stato utilizzato il flusso amministrativo delle schede di dimissione ospedaliera (SDO).

Inoltre, è stata effettuata un'ulteriore analisi, sempre basata sulla causa principale di ricovero, identificando un sottogruppo di cause già indagate come associate all'inquinamento atmosferico per le patologie cardiovascolari<sup>6,7</sup> (ICD-9-CM: 410.\*-414.\*, 415.\*-416.\*, 426.\*, 427.\*, 428.\*, 429.\*, 444.\*, 785.\*) e per quelle respiratorie<sup>8,9</sup> (ICD9-CM: 478.\*, 480.\*-487.\*, 490.\*-496.\*, 510.\*, 511.\*, 518.\*, 786.\*).

#### APPROCCIO DI COORTE

La coorte è stata definita come tutti i soggetti residenti nei tre anni di studio per almeno un mese nell'area definita

come base dello studio. L'evento è stato identificato come il primo ricovero per patologia cardiovascolare o respiratoria occorso nell'arco dei tre anni di studio. Il tempo all'evento è stato calcolato in termini di giorni tra l'inizio dell'osservazione e l'occorrenza del ricovero. Il decesso o l'uscita dalla coorte sono state definite come censure dell'osservazione. Per la stima del rischio relativo sono stati utilizzati modelli di Cox, stimando un *hazard ratio* (HR) e il relativo intervallo di confidenza al 95% (IC95%), introducendo nel modello l'età in classi quinquennali e genere. Sono stati, inoltre, prodotti modelli separati introducendo come covariata la presenza/assenza di una patologia cronica cardiovascolare o respiratoria nell'anno precedente all'ingresso nella coorte, utilizzando algoritmi validati (basati sulla presenza di codici specifici in esenzioni ticket, ricoveri, consumo di farmaci) per l'identificazione delle patologie croniche prevalenti nella popolazione.<sup>10</sup>

## STUDIO CASO-CONTROLLO

L'approccio caso-controllo utilizza la coorte precedentemente definita, configurandosi di fatto come uno studio *nested*. I casi sono stati definiti come i soggetti ricoverati almeno una volta nell'arco dei tre anni di studio per una delle patologie considerate. I potenziali controlli sono stati definiti come tutti i soggetti non ricoverati per patologia cardiovascolare o respiratoria nel medesimo arco di tempo e residenti nell'area definita come base dello studio (circa 200.000 soggetti). Per il *matching*, al fine di ottenere un'estrazione casuale dei controlli, è stata utilizzata la procedura GMATCH<sup>11</sup> per SAS con un rapporto di appaiamento di 1:4 e utilizzando come variabili di appaiamento il genere e l'anno di nascita.

Per il calcolo degli *odds ratio* (OR) e dei relativi IC95% sono stati utilizzati modelli logistici condizionati.

## SIMULAZIONE

Al fine di confrontare le stime derivate dall'approccio caso-controllo con quelle dello studio di coorte, è stata simulata un'esposizione generando una variabile aleatoria bernoulliana avente prevalenza del 20%. L'*outcome* è stato generato tramite un modello log-binomiale facendo variare la prevalenza nei non esposti dall'1% al 20%. Il rischio relativo dell'esposizione sull'*outcome* è stato fatto variare nell'insieme {1,1; 1,3; 1,5; 2}. Sono stati generati campioni casuali da 100.000 soggetti standardizzati per genere ed età sulla popolazione italiana del 2000. Ciascun campione rappresentava le diverse combinazioni dei parametri in studio, delle prevalenze degli *outcome* e del rischio relativo (RR) degli esposti. Al fine di non introdurre un ulteriore parametro di variabilità, il tempo tra inizio dell'osservazione ed evento non è stato generato casualmente, ma è stato assunto come fisso. Su queste popolazioni simulate sono state eseguite analisi analoghe a quelle utilizzate per la popolazione esposta alle ricadute dell'inceneritore, ottenendo, quindi, la stima del rischio relativo con un approccio di coorte e dell'OR con un approccio caso-controllo. Per gli studi caso-controllo è stato sempre utilizzato un appaiamento 1:4. Per numero di controlli non sufficienti a un appaiamento 1:4, il rapporto di appaiamento 1:3 è stato adottato per:

- RR: 2 e prevalenza dell'*outcome* superiore o uguale al 17%;
- RR: 1,5 e prevalenza dell'*outcome* superiore o uguale al 19%;
- RR: 1,3 o RR: 1,1 e prevalenza dell'*outcome* pari al 20%.

## SOFTWARE UTILIZZATO

Tutte le informazioni relative alla geolocalizzazione dei soggetti e delle mappe di dispersione degli inquinanti sono state gestite con ArcGIS versione 10.4 (©ESRI Inc.).<sup>12</sup> Per tutte le analisi e le simulazioni è stato utilizzato SAS Software versione 9.4(©SAS Institute Inc.).<sup>13</sup>

## RISULTATI

### POPOLAZIONE IN STUDIO

La popolazione inclusa nello studio è costituita da 218.445 persone. La tabella 1 mostra le caratteristiche dei soggetti che sono stati residenti assistiti nei 7 comuni presi in considerazione nell'arco del triennio 2012-2014.

I soggetti geocodificati, per i quali è stato possibile ricostruire inizialmente l'esposizione mediante il software ArcGIS, sono il 72,85%. Gli indirizzi non localizzati sono, quindi, stati processati mediante GoogleMaps, portando l'attribuzione della geolocalizzazione al 92,88% della popolazione. Il confronto della distribuzione per genere ed età mostra che la popolazione georeferenziata risulta sostanzialmente simile alla popolazione totale.

In tabella 2 vengono presentati i risultati dell'approccio caso-controllo che mettono in evidenza un'associazione significativa tra i livelli di esposizione SO<sub>2</sub> o NO<sub>x</sub> e i ricoveri per le patologie cardiovascolari selezionate. L'approccio di coorte mette in luce, sia nei modelli senza aggiustamento sia in quelli con aggiustamento per patologie croniche preesistenti, eccessi statisticamente significativi per gli stessi *outcome* risultati significativi nell'approccio caso-controllo.

### SIMULAZIONI

La tabella 3 e la figura 2 mostrano le simulazioni per ogni combinazione dei parametri, prevalenza dell'*outcome* e RR assegnato, RR stimato per lo studio di coorte e OR per il caso-controllo. La differenza tra RR definito a priori e quello stimato è imputabile alle modalità di simulazione. Si fa presente che nell'analisi per coorte delle simulazioni è stato di fatto calcolato il rischio relativo e non un HR, in quanto il tempo di osservazione è stato considerato come fisso. I risultati mostrano quanto, all'aumentare della prevalenza dell'*outcome*, gli OR sovrastimino il rischio rispetto ai RR. È evidente, come già ben noto,<sup>14,15</sup> che la sovrastima dell'OR aumenta all'incrementare del rischio. Per migliorare la leggibilità della tabella, per le stime non sono stati riportati gli intervalli di confidenza. I risultati delle simulazioni hanno mostrato valori di *p-value* <0,05 per tutte le combinazioni di parametri tranne che per quelle con RR: 1,1 e prevalenza degli *outcome* nei non esposti pari all'1% per entrambi gli approcci di analisi, e per prevalenza nei non esposti pari al 2% nel solo approccio caso-controllo.

## DISCUSSIONE

L'approccio caso-controllo e quello di coorte mostrano risultati sostanzialmente simili nello stimare il rischio aggiuntivo di ricoveri per cause cardiovascolari o respiratorie nei soggetti esposti a ricadute di inquinanti dell'inceneritore di Busto Arsizio.

CARATTERISTICHE	PM <sub>10</sub>		SO <sub>2</sub>		NO <sub>x</sub>		POPOLAZIONE GEOFERENZIATA		TOTALE POPOLAZIONE	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<b>GENERE</b>										
Uomini	23.617	48,75	5.907	48,85	14.097	48,69	98.629	48,61	105.968	48,51
Donne	24.826	51,25	6.185	51,15	14.858	51,31	104.273	51,39	112.477	51,49
<b>CLASSE DI ETÀ</b>										
0-4	2.114	4,36	482	3,99	1.203	4,15	8.380	4,13	9.366	4,29
5-9	2.220	4,58	486	4,02	1.251	4,32	9.027	4,45	10.217	4,68
10-14	2.060	4,25	509	4,21	1.173	4,05	8.482	4,18	9.372	4,29
15-19	1.992	4,11	507	4,19	1.169	4,04	8.271	4,08	8.914	4,08
20-24	2.084	4,30	513	4,24	1.255	4,33	8.688	4,28	9.372	4,29
25-29	2.482	5,12	627	5,19	1.485	5,13	10.267	5,06	11.183	5,12
30-34	3.027	6,25	757	6,26	1.824	6,30	12.328	6,08	13.692	6,27
35-39	3.733	7,71	877	7,25	2.201	7,60	14.687	7,24	16.392	7,50
40-44	3.923	8,10	933	7,72	2.253	7,78	16.411	8,09	18.120	8,29
45-49	3.929	8,11	966	7,99	2.355	8,13	16.457	8,11	18.034	8,26
50-54	3.520	7,27	840	6,95	2.027	7,00	14.767	7,28	15.871	7,27
55-59	3.053	6,30	744	6,15	1.849	6,39	12.473	6,15	13.298	6,09
60-64	2.804	5,79	712	5,89	1.691	5,84	11.722	5,78	12.417	5,68
65-69	2.823	5,83	695	5,75	1.730	5,97	11.974	5,90	12.453	5,70
70-74	2.351	4,85	601	4,97	1.424	4,92	10.215	5,03	10.495	4,80
75-79	2.223	4,59	595	4,92	1.361	4,70	10.027	4,94	10.238	4,69
80-84	1.764	3,64	533	4,41	1.153	3,98	7.896	3,89	8.012	3,67
>84	2.341	4,83	715	5,91	1.551	5,36	10.830	5,34	10.999	5,04
Età (media, DS)	45,21	23,85	46,5	24,22	45,94	23,99	45,97	24,07	45,29	23,95
<b>PATOLOGIE CRONICHE</b>										
Cardiovascolari	9.866	20,37	2.649	21,91	6.161	21,28	42.689	21,04	43.735	20,02
Respiratorie	1.712	3,53	493	4,08	1.049	3,62	7.045	3,47	7.221	3,31
<b>TOTALE</b>	<b>48.443</b>	<b>100,00</b>	<b>12.092</b>	<b>100,00</b>	<b>28.955</b>	<b>100,00</b>	<b>202.902</b>	<b>100,00</b>	<b>218.445</b>	<b>100,00</b>

**Tabella 1.** Distribuzione di genere, fasce d'età e patologie croniche nella popolazione in studio, per tipologia di esposizione e georeferenziazione  
**Table 1.** Distribution of sex, age groups, and chronic diseases in the study population, in exposed groups and in the geolocalized population.

CAUSE DI RICOVERO	INQUINANTE	APPROCCIO CASO-CONTROLLO					APPROCCIO DI COORTE		
		CASI (n.)		CONTROLLI (n.)		OR (IC95%)	RICOVERATI (n.)	MODELLO 1*	MODELLO 2**
		ESPOSTI	NON ESPOSTI	ESPOSTI	NON ESPOSTI			HR (IC95%)	HR (IC95%)
Tutte le cause cardiovascolari	PM <sub>10</sub>	1.538	5.151	5.925	20.200	1,021 (0,957-1,088)	6.689	1,010 (0,954-1,069)	1,007 (0,952-1,066)
	SO <sub>2</sub>	425	6.264	1.594	24.531	1,049 (0,939-1,172)		1,038 (0,941-1,146)	1,026 (0,930-1,132)
	NO <sub>x</sub>	983	5.706	3.681	22.444	1,052 (0,975-1,135)		1,045 (0,977-1,118)	1,038 (0,970-1,111)
Solo cardiovascolari selezionate	PM <sub>10</sub>	961	3.113	3.672	12.635	1,063 (0,981-1,153)	4.074	1,049 (0,976-1,128)	1,047 (0,974-1,125)
	SO <sub>2</sub>	285	3.789	970	15.337	1,192 (1,039-1,369)		1,150 (1,020-1,298)	1,138 (1,009-1,284)
	NO <sub>x</sub>	625	3.449	2.265	14.042	1,125 (1,022-1,239)		1,101 (1,011-1,199)	1,094 (1,004-1,191)
Tutte le cause respiratorie	PM <sub>10</sub>	1.079	3.354	3.906	13.018	1,071 (0,991-1,157)	4.433	1,052 (0,982-1,126)	1,027 (0,959-1,100)
	SO <sub>2</sub>	270	4.163	1.019	15.905	1,007 (0,875-1,158)		1,011 (0,894-1,144)	0,985 (0,871-1,114)
	NO <sub>x</sub>	646	3.787	2.360	14.564	1,053 (0,958-1,157)		1,032 (0,949-1,122)	1,010 (0,929-1,098)
Solo respiratorie selezionate	PM <sub>10</sub>	646	2.103	2.546	8.485	1,026 (0,930-1,133)	2.749	1,030 (0,943-1,125)	0,990 (0,906-1,081)
	SO <sub>2</sub>	162	2.587	687	10.344	0,949 (0,795-1,133)		0,959 (0,818-1,124)	0,912 (0,778-1,069)
	NO <sub>x</sub>	399	2.350	1.572	9.459	1,027 (0,911-1,156)		1,029 (0,925-1,144)	0,991 (0,891-1,102)

\*Senza aggiustamento per presenza di malattia cronica / Not adjusted for chronic disease

\*\*Aggiustato per presenza di malattia cronica / Adjusted for chronic disease

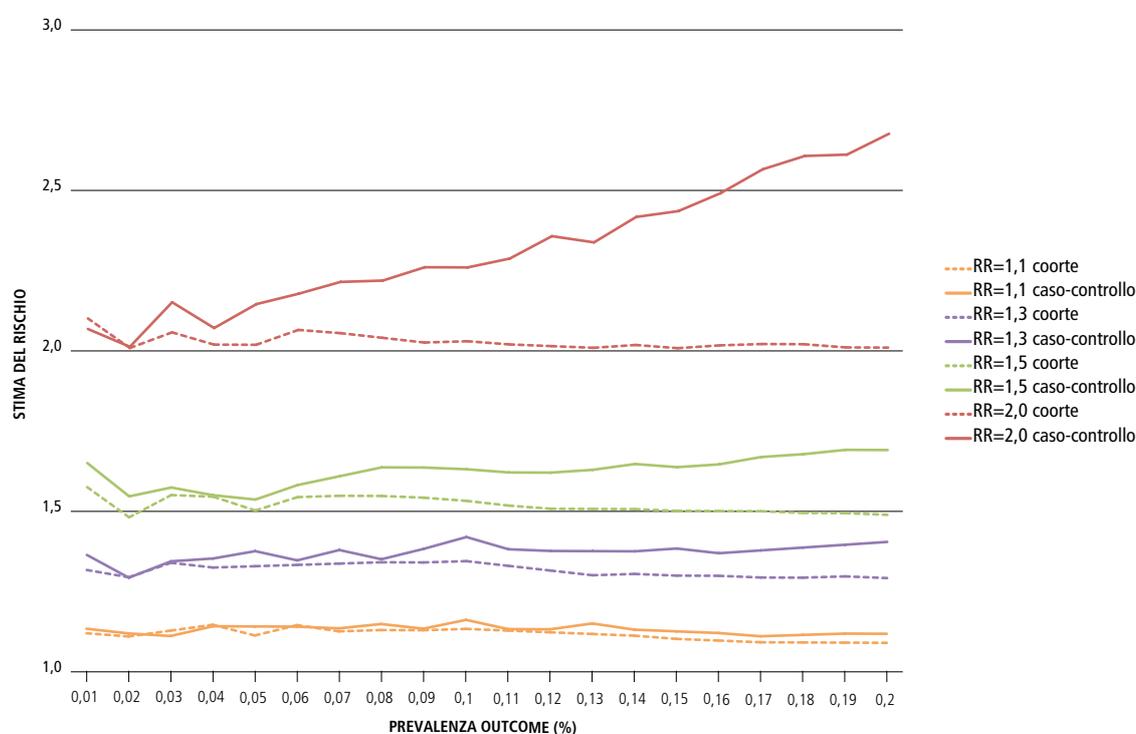
**Tabella 2.** Distribuzione per ciascun inquinante considerato dei casi e dei controlli, odds ratio (OR) con intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per l'approccio caso-controllo, distribuzione del numero di soggetti ricoverati, hazard ratio (HR) e IC95% per le due modellizzazioni proposte per l'approccio di coorte.

**Table 2.** Cases and controls for each pollutant, odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95%CI) for the case-control approach; number of hospitalized subjects for each pollutant, hazard ratio (HR) and 95%CI for the two models for the cohort approach.

PREVALENZA OUTCOME	RR: 1,1		RR: 1,3		RR: 1,5		RR: 2	
	RR	OR	RR	OR	RR	OR	RR	OR
1%	1,12	1,13	1,32	1,37	1,57	1,65	2,10	2,07
2%	1,11	1,12	1,29	1,29	1,48	1,55	2,01	2,01
3%	1,13	1,11	1,34	1,35	1,55	1,57	2,06	2,15
4%	1,15	1,15	1,32	1,36	1,54	1,55	2,02	2,07
5%	1,12	1,15	1,33	1,38	1,50	1,54	2,02	2,15
6%	1,15	1,14	1,34	1,35	1,54	1,58	2,07	2,18
7%	1,13	1,14	1,34	1,38	1,55	1,61	2,06	2,22
8%	1,13	1,15	1,34	1,35	1,55	1,64	2,04	2,22
9%	1,13	1,14	1,34	1,39	1,55	1,64	2,03	2,27
10%	1,14	1,16	1,35	1,42	1,53	1,64	2,04	2,27
11%	1,13	1,14	1,33	1,39	1,52	1,63	2,02	2,29
12%	1,13	1,14	1,32	1,38	1,51	1,63	2,02	2,36
13%	1,12	1,16	1,31	1,38	1,51	1,63	2,02	2,35
14%	1,12	1,14	1,31	1,38	1,52	1,66	2,02	2,42
15%	1,11	1,13	1,31	1,39	1,51	1,65	2,02	2,44
16%	1,11	1,13	1,31	1,38	1,51	1,66	2,02	2,50
17%	1,10	1,12	1,30	1,39	1,51	1,68	2,03	2,58
18%	1,10	1,12	1,30	1,40	1,50	1,69	2,03	2,62
19%	1,10	1,13	1,31	1,41	1,51	1,70	2,02	2,62
20%	1,10	1,13	1,30	1,41	1,50	1,70	2,02	2,69

**Tabella 3.** Risultati delle simulazioni su un campione di 100.000 soggetti: stima del rischio ottenuta al variare del rischio relativo (RR) parametrizzato e della prevalenza dell'outcome nei non esposti, per l'approccio di coorte (RR) e caso-controllo (OR).

**Table 3.** Results of the simulations on 100,000 subjects: estimate of risk is shown at each combination of parameterized relative risk (RR) and prevalence of outcome in unexposed, with cohort approach (RR) and case-control approach (OR).



**Figura 2.** Risultati delle analisi con approcci di coorte e caso-controllo con popolazioni simulate con variazioni di prevalenza di outcome e associazione tra esposizione e outcome.

**Figure 2.** Results of the cohort and case-control approaches on simulated populations, with varied risk and base prevalence of the outcome.

Tuttavia, il lavoro mette in evidenza tutte le criticità con cui gli osservatori epidemiologici, chiamati a quantificare l'impatto sulla salute degli inceneritori sulla popolazione residente, si devono confrontare. Tali criticità influenzano spesso la fattibilità di un approccio rispetto a un altro e possono pesantemente influire sulla credibilità dei risultati presentati ai portatori di interesse.

La definizione dell'esposizione e della storia residenziale rappresenta un problema comune ai due approcci.

Per quanto riguarda l'esposizione, utilizzare le mappe di dispersione, rese disponibili dall'ente gestore dell'impianto, risponde a due esigenze completamente differenti: la prima rappresentata dal fatto che queste simulazioni sono sottoposte, nell'ambito della procedura di valutazione di impatto ambientale, a un percorso di validazione formale da parte delle autorità competenti in materia (spesso le agenzie per l'ambiente – ARPA – devono rilasciare un parere tecnico); la seconda è che i modelli di dispersione sono stimati simulando un carico massimo del termovalorizzatore, producendo, quindi, uno scenario ai livelli più alti di ricadute sulla popolazione. Al contrario, l'utilizzo di modelli attualizzati, se non prodotti da organismi indipendenti e autorevoli, può rendere l'analisi non credibile o di parte. La possibilità per gli osservatori epidemiologici di produrre autonomamente questi modelli è modesta e riduce le possibilità di integrazione con le ARPA, alterando ruoli e competenze.

L'utilizzo per la ricostruzione della storia residenziale dell'anagrafe sanitaria al posto di quella comunale è, per chi lavora in sanità pubblica, una scelta spesso obbligata legata alle difficoltà di accesso alle anagrafi comunali, specialmente quando i comuni coinvolti nell'analisi sono numerosi.

L'anagrafe sanitaria presenta spesso un ritardo di registrazione delle variazioni maggiore rispetto alle anagrafi comunali, ma ha il vantaggio di includere anche soggetti assiti con domicilio nell'area di interesse ma non residenti che accedono al sistema sanitario.

Inoltre, la qualità delle anagrafi di riferimento influisce pesantemente sulla qualità e completezza della georeferenziazione, cruciale per l'identificazione degli esposti alle ricadute. In più, se esiste una reale e concreta differenza tra il disegno di coorte e quello caso-controllo, essa riguarda proprio le risorse impiegate per la geolocalizzazione: nell'esempio reale l'approccio caso-controllo ha necessitato di circa un quarto degli indirizzi da geolocalizzare rispetto all'intera popolazione. Ciò può, in termini generali, comportare un considerevole risparmio di risorse, soprattutto in fase di revisione e correzione degli indirizzi in cui è venuta a mancare una geolocalizzazione automatica, considerando che la completezza deve essere raggiunta solo su tutti i casi e i controlli estratti in maniera casuale dalla popolazione.

Va, poi, tenuto presente che nell'analisi per gli esposti alle

ricadute dell'inceneritore di Busto Arsizio sono stati presi in considerazione più *outcome* differenti. Nel caso in cui si volesse, per esempio, analizzare un *outcome* con prevalenza attorno al 2%, con appaiamento 1:4 tra casi e controlli, ciò porterebbe alla necessità di geolocalizzare solamente circa un decimo della popolazione.

L'approccio di coorte necessita, invece, la completa geolocalizzazione della coorte e perdite anche modeste possono comportare una selezione della popolazione con importanti distorsioni dei risultati.

Per quanto riguarda le metodiche di analisi statistica utilizzate nei due approcci proposti, non ci sono particolari osservazioni da fare, in quanto in entrambi i casi sono state utilizzate tecniche classiche e di facile attuazione.

Invece, la mancanza di covariate per correggere il confondimento, quali per esempio esposizioni professionali o stili di vita, è comune a quasi tutti gli studi di popolazione. La possibilità di utilizzare dati derivati dalle anagrafi (istruzione, professione, variabili sociodemografiche) ripropone i problemi di accesso alle informazioni anagrafiche che, anche in presenza di una forte pressione da parte della popolazione, sembra non avere soluzioni ed è legato ai vincoli presenti in materia di privacy che limitano l'accesso a queste informazioni.

Ma il vero tema, oggetto di riflessione in questo lavoro, è rappresentato dalla misura della sovrastima: si è scelto di effettuare delle simulazioni anziché valutare le differenze unicamente dal punto di vista matematico per poter avere popolazioni teoriche su cui procedere con analisi quanto più simili a quelle effettuate sulla popolazione circostante all'inceneritore.

In ogni caso, i risultati ottenuti si sovrappongono sostanzialmente come atteso a quanto ottenibile con la formula

$$OR = \frac{RR(1-P_0)}{1-RR*P_0}$$

dove  $P_0$  è la prevalenza nei non esposti.

Tale formula è derivabile da quella esposta nel 1998 da Zhang e Yu:

$$OR = \frac{OR}{(1-P_0) + (P_0*OR)}$$

pensata per correggere l'OR calcolato come stima del rischio in studi di coorte.<sup>14</sup>

L'impossibilità di conoscere, negli studi caso-controllo, la prevalenza dell'*outcome* nei non esposti limita la possibilità di correzione; inoltre, la formula utilizzata è adatta nel caso di analisi grezze, ma non in quello di analisi stratificate o multivariate, poiché produce stime errate.<sup>16</sup> Può comunque essere utile conoscere e valutare a priori l'ordine di grandezza della distorsione teoricamente attesa.

## CONCLUSIONI

I due approcci portano a risultati confrontabili e quando i rischi attesi sono di limitata entità, come avviene spesso nel caso di esposizioni ambientali, ci si può attendere che la sovrastima del rischio mediante la stima di un OR calcolato da studi caso-controllo sia ragionevolmente limitata anche nel caso di *outcome* relativamente frequenti.

L'approccio caso-controllo richiede un utilizzo di risorse decisamente inferiore rispetto all'approccio di coorte, specialmente in termini di quantità di indirizzi da geo-

localizzare. La possibilità di ottenere stime rapide con un modesto assorbimento di risorse mediante l'approccio caso-controllo potrebbe rappresentare una strategia efficiente in sanità pubblica, configurandosi come prima fase di una valutazione a due *step*, eventualmente seguita da uno studio di coorte con tempistiche differenti.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Ringraziamenti:** si ringrazia l'Unità di epidemiologia dell'Agenzia di tutela della salute dell'Insubria per la collaborazione e la condivisione dei dati, in particolare Salvatore Pisani e Maria Gambino.

## BIBLIOGRAFIA

1. ISPRA. Rapporto Rifiuti Urbani - Edizione 2014. Disponibile all'indirizzo: <http://www.isprambiente.gov.it/it/pubblicazioni/rapporti/rapporto-rifiuti-urbani-edizione-2014>
2. ISPRA. Rapporto Rifiuti Urbani - Edizione 2015. Disponibile all'indirizzo: <http://www.isprambiente.gov.it/it/pubblicazioni/rapporti/rapporto-rifiuti-urbani-edizione-2015>
3. Porta D, Milani S, Lazzarino AI, Perucci CA, Forastiere F. Systematic review of epidemiological studies on health effects associated with management of solid waste. *Environ Health* 2009;8:60.
4. Cordioli M, Ranzi A, De Leo GA, Lauriola P. A review of exposure assessment methods in epidemiological studies on incinerators. *J Environ Public Health* 2013; 2013:129470.
5. SENTIERI Working Group. Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: valutazione della evidenza epidemiologica. *Epidemiol Prev* 2010;34(5-6) Suppl 3:1-96.
6. Ballester F, Tenias JM, Pérez-Hoyos S. Air pollution and emergency hospital admissions for cardiovascular diseases in Valencia, Spain. *J Epidemiol Community Health* 2001;55(1):57-65.
7. Poloniecki JD, Atkinson RW, De Leon AP, Anderson HR. Daily time series for cardiovascular hospital admissions and previous day's air pollution in London, UK. *Occup Environ Med* 1997;54(8):535-40.
8. Prescott GJ, Cohen GR, Elton RA, Fowkes FGR, Agius RM. Urban air pollution and cardiopulmonary ill health: a 14.5 year time series study. *Occup Environ Med* 1998; 55(10):697-704.
9. Wong TW, Lau TS, Yu TS et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Hong Kong. *Occup Environ Med* 1999;56(10):679-83.
10. ASL Pavia. Criteri inclusione Banca Dati Assistiti. 2010. Disponibile all'indirizzo: [https://www.ats-pavia.it/sito.nsf/Organizzazione\\_Documenti.xsp/Documents/Governo-della-domanda-Criteri-di-inclusione-nelle-categorie-patologiche](https://www.ats-pavia.it/sito.nsf/Organizzazione_Documenti.xsp/Documents/Governo-della-domanda-Criteri-di-inclusione-nelle-categorie-patologiche)
11. Division of Biomedical Statistics and Informatics - Mayo Clinic Research. Locally Written SAS Macros. Disponibile all'indirizzo: <http://www.mayo.edu/research/departments-divisions/department-health-sciences-research/division-biomedical-statistics-informatics/software/locally-written-sas-macros>
12. Esri Inc. Redlands, CA 92373-8100 USA
13. SAS Institute Inc. Cary. NC 27513-2414, USA, 2015
14. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA* 1998;280(19):1690-91.
15. Knol MJ, Le Cessie S, Algra A, Vandenbroucke JP, Groenwold RHH. Overestimation of risk ratios by odds ratios in trials and cohort studies: alternatives to logistic regression. *CMAJ* 2012;184(8):895-99.
16. McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol* 2003;157(10):940-43.