

Linee Guida per la Valutazione di Impatto Sanitario

Decreto Legislativo del 16 giugno 2017 n.104

*Dipartimento Ambiente e Salute
Istituto Superiore di Sanità*

19 dicembre 2018

Ringraziamenti

Si ringraziano i componenti del Gruppo di Lavoro VIS della Task Force Ambiente e Salute (TFAS) istituita presso la Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della Salute (TFAS), con Decreto del 9 novembre 2017, per il confronto scientifico sui diversi aspetti della VIS e per gli utili suggerimenti forniti per la redazione di questo documento.

Sommario

Gruppo di Lavoro.....	3
PREMESSA.....	4
INTRODUZIONE ALLA VALUTAZIONE DI IMPATTO SANITARIO.....	6
FASI DELLA VALUTAZIONE DI IMPATTO SANITARIO.....	10
Screening.....	12
Scoping.....	17
Indicatori Sanitari.....	27
Assessment e appraisal.....	29
Procedura di risk assessment.....	30
Risk Assessment Tossicologico.....	32
La metodologia della soglia di allarme tossicologico (TTC).....	33
Esposizione aggregata e esposizione cumulativa.....	37
Procedura suggerita per il risk assessment tossicologico nella Valutazione di Impatto Sanitario di un'opera.....	39
Assessment epidemiologico.....	45
Considerazioni sull'assessment.....	49
Valutazione di altri determinanti di salute.....	49
Appraisal.....	50
Monitoring.....	52
Reporting.....	54
CONCLUSIONI.....	55
FONTI DI DATI.....	57
LISTA ABBREVIAZIONI.....	64
BIBLIOGRAFIA.....	65
APPENDICE A.....	70
Tracciato record delle informazioni contenute nelle sezioni di censimento ISTAT.....	70
APPENDICE B.....	75
Esempi di dati utili per scenari di esposizione.....	75
APPENDICE C.....	79
Sistemi di Sorveglianza e registri di Patologia.....	79

GRUPPO DI LAVORO

Eugenia Dogliotti Direttore Dipartimento Ambiente e Salute

Laura Achene Reparto Qualità dell'acque e Salute

Eleonora Beccaloni Reparto Esposizione a contaminanti in aria e suolo e da stili di vita

Mario Carere Reparto Ecosistemi e Salute

Pietro Comba Reparto Epidemiologia Ambientale e Sociale

Riccardo Crebelli Reparto Meccanismi, biomarcatori e modelli

Ines Lacchetti Reparto Ecosistemi e Salute

Roberto Pasetto Reparto Epidemiologia Ambientale e Sociale

Maria Eleonora Soggiu Reparto Esposizione a contaminanti in aria e suolo e da stili di vita

Emanuela Testai Reparto Meccanismi, biomarcatori e modelli

PREMESSA

La redazione di queste linee guida nasce dall'esigenza di rispondere al Decreto Legislativo del 16 giugno 2017 n.104, con cui è stata recepita la Direttiva Europea 2014/52/UE, concernente la valutazione dell'impatto ambientale (VIA) di determinati progetti pubblici e privati, che integra e modifica il decreto Legislativo 152/2006 e ss.mm.ii, per le parti relative alla procedura di VIA.

Il tema della VIS è un tema di assoluto rilievo in quanto è una procedura che consente di valutare l'impatto sulla salute umana di progetti sottoposti a VIA; anche per questo è stata qualificata dalla normativa nell'articolo 2 comma b-bis) e adottata sulla base di un apposito decreto del Ministro della Salute.

In particolare il D.Lgs 104/2017 definisce la VIS un *elaborato predisposto dal proponente sulla base delle linee guida adottate con decreto del Ministro della salute, che si avvale dell'Istituto superiore di sanità, al fine di stimare gli impatti complessivi, diretti e indiretti, che la realizzazione e l'esercizio del progetto può procurare sulla salute della popolazione.*

Al riguardo si richiama quanto previsto dall'art. 4 del D.Lgs 152/2006, come modificato dal D.Lgs 104/2017, "la valutazione ambientale dei progetti ha la finalità di proteggere la salute umana"; inoltre si richiama quanto disposto nell'Allegato VII, ovvero nella descrizione del progetto devono essere comprese in particolare, una descrizione dei fattori potenzialmente soggetti a impatti ambientali dal progetto proposto, con particolare riferimento alla popolazione e alla salute umana.

Così come era già disposto dall'articolo 9 della legge 28 dicembre 2015 n. 221, per i progetti sottoposti alla valutazione e autorizzazione dell'autorità statale il proponente trasmette la valutazione di impatto sanitario predisposta in conformità alle linee guida adottate con decreto del Ministro della salute, che si avvale dell'Istituto Superiore di Sanità. Circa i progetti sottoposti alla valutazione delle autorità regionali – che hanno competenza legislativa ai sensi del titolo V della Costituzione - le presenti linee guida possono rappresentare un modello di riferimento al fine di avere una metodologia uniforme a livello nazionale per poter valutare congruamente gli impatti che il progetto può avere sulla salute.

Così come disposto dall'articolo 17, che sostituisce l'articolo 28 del D.Lgs 152/2006, l'Istituto Superiore di Sanità, rappresenta l'ente di riferimento per il monitoraggio dei profili concernenti la salute pubblica, al quale il Ministero dell'Ambiente e della tutela del territorio e del mare può rivolgersi *“nel caso di progetti di competenza statale particolarmente rilevanti per natura, complessità, ubicazione e dimensioni delle opere o degli interventi”*; in tal caso *“l'autorità competente può istituire, d'intesa con il proponente e con oneri a carico di quest'ultimo, appositi osservatori ambientali finalizzati a garantire la trasparenza e la diffusione delle informazioni concernenti le verifiche di ottemperanza.”*

Le presenti Linee guida sono un aggiornamento di quanto pubblicato nel Rapporto Istisan 17/4 (1) contenente le linee guida elaborate per rispondere all'articolo 9 della legge 221/2015 e trovano elementi di suggerimento anche da quanto prodotto nel progetto CCM Valutazione di Impatto sulla Salute Linee Guida e strumenti per valutatori e proponenti - t4HIA.

INTRODUZIONE ALLA VALUTAZIONE DI IMPATTO SANITARIO

La salute è universalmente riconosciuta come uno dei valori principali da tutelare e non solo come un diritto in sé. E, infatti, progressivamente cresciuta la consapevolezza che essa sia un prerequisito per lo sviluppo economico e la stabilità politica (2). La considerazione della dimensione salute è auspicata e promossa dall'OMS in tutti gli ambiti valutativi di politiche e di nuove opere (3).

La Valutazione di Impatto Sanitario (VIS) può essere definita come una combinazione di procedure, metodi e strumenti che consentono di valutare i potenziali e, talvolta, non intenzionali effetti di una politica, piano, programma o progetto sulla salute di una popolazione e la distribuzione di tali effetti all'interno della popolazione esposta, individuando le azioni appropriate per la loro gestione (WHO *Gothenburg Consensus Paper* 1999) (4).

La VIS si colloca quindi a fianco della VIA (Valutazione d'Impatto Ambientale), in un'ottica prospettica, con l'obiettivo di integrare gli effetti sulla salute nelle attività di valutazione degli impatti ambientali dell'opera sul territorio. È quindi uno strumento a supporto dei processi decisionali e interviene prima che questi siano realizzati. La VIS guarda agli impatti sulla salute in linea con quanto stabilito nel 1948 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO) (5), in cui il concetto di salute va oltre la definizione di assenza di malattia, ovvero:

“Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity”.

Infatti, lo stato di salute di una popolazione è il risultato delle relazioni che intercorrono con l'ambiente sociale, culturale e fisico in cui la popolazione vive. Si definiscono *determinanti di salute* quei fattori che influenzano lo stato di salute e comprendono sia fattori biologici naturali (età, sesso ed etnia), ma anche comportamenti e stili di vita, l'ambiente fisico e sociale, l'accesso alle cure sanitarie e ai servizi in generale, spesso strettamente interconnessi. Le differenze dei determinanti all'interno di una popolazione possono riflettersi in disuguaglianze sanitarie. La Figura 1 illustra la nota rappresentazione dei determinanti dello stato di salute delle popolazioni (6).

La VIS ha quindi il compito di valutare come un intervento sul territorio possa indurre cambiamenti, anche non intenzionali, direttamente e indirettamente su questi determinanti e conseguentemente produrre un cambiamento nello stato di salute della popolazione esposta.

Se da un lato la VIS deve identificare tutti i rischi che la realizzazione di un'opera può indurre sul territorio, parallelamente deve anche valutarne le opportunità di sviluppo, esplicitando in tal senso i *costi* per la comunità, rappresentati dai cambiamenti sia dello stato di salute che di benessere in senso più ampio. La procedura di VIS, come proposta e promossa dalla Conferenza di *Gothenburg*, si ispira ai principi di trasparenza, etica, eguaglianza, partecipazione, sostenibilità e democrazia, oltre a ribadire la robustezza delle valutazioni tecniche scientifiche svolte. In particolare, la procedura di VIS è stata identificata come uno strumento importante per promuovere il lavoro intersettoriale e migliorare la salute pubblica, tenendo in considerazione i determinanti socioeconomici della salute nel promuovere politiche e interventi che possano migliorare l'equità in salute e ridurre le disuguaglianze in salute (7).

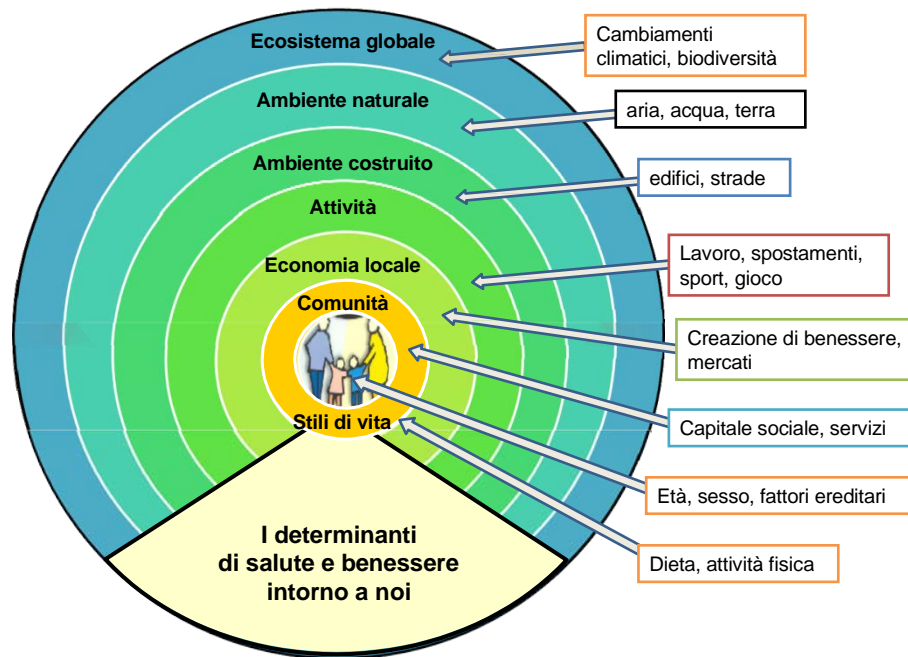


Figura 1. Determinanti della salute e benessere di una popolazione

Obiettivi della VIS sono quindi:

- tutelare la salute integrando conoscenze e competenze in maniera multidisciplinare;
- definire in maniera trasparente procedure e metodi per la stima degli effetti potenziali sulla salute di una popolazione;
- valutare in modo sistematico diverse fonti di dati e metodi analitici, includendo i contributi degli stakeholder;
- identificare e classificare gli impatti positivi e negativi e proporre interventi per la prevenzione e riduzione di questi ultimi;
- produrre una base di informazioni sulla popolazione locale, dello stato di salute e dell'ambiente attraverso lo sviluppo di indicatori sanitari e misurazioni ambientali per il monitoraggio;
- identificare le migliori soluzioni e realistiche raccomandazioni per il monitoraggio e la gestione degli effetti attesi;
- includere una forma di partecipazione degli stakeholder secondo modalità e tempi opportuni e interagire con le figure amministrative e politiche ai fini della migliore definizione del progetto e delle raccomandazioni.

In questi ultimi anni sono molto cresciute le preoccupazioni della popolazione relativamente ai problemi ambientali e per la salute causando, sempre più spesso, conflitti sul territorio per la scarsa considerazione che la salute ha nelle valutazioni di carattere ambientale. La VIS rappresenta uno strumento efficace in grado di ridurre tali conflitti, poiché pone un accento particolare ai processi comunicativi e partecipativi promuovendo il coinvolgimento dei diversi stakeholder fin dalle prime fasi della valutazione. Per la corretta predisposizione di una VIS è quindi necessario che il proponente (ovvero il soggetto che deve svolgere lo studio VIS secondo quanto stabilito dalla legge) coinvolga, dalle fasi iniziali,

esperti del settore ambientale e sanitario, istituzioni locali e altri attori della comunità, facilitando anche la partecipazione della popolazione che principalmente subirà le conseguenze determinate dalle modifiche che l'opera apporterà sul territorio. Alcune categorie di soggetti che rientrano tra gli stakeholder sono:

- organizzazioni di cittadini;
- residenti;
- fornitori di servizi;
- ARPA (Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale), ASL (Aziende Sanitarie Locali), altre amministrazioni ai diversi livelli territoriali;
- imprese locali;
- industrie o grosse imprese;
- agenzie pubbliche;
- organizzazioni non governative;
- soggetti nel settore della ricerca;
- corporazioni di professionisti.

In analogia a quella di impatto ambientale, una valutazione dell'impatto sulla salute dovrà considerare gli effetti complessivi, diretti e indiretti, che la realizzazione dell'opera può indurre sulla salute di una popolazione. Per le opere soggette a VIS incluse nell'attuale legge, sono considerati diretti gli impatti sulla salute determinati dall'esposizione della popolazione agli inquinanti prodotti/emessi a seguito della realizzazione e/o funzionamento dell'opera, mentre sono considerati indiretti gli impatti sulla salute determinati dall'influenza che l'opera potrà produrre sul territorio. È importante ricordare che la VIS necessita di essere svolta per le diverse fasi della vita di un'opera: realizzazione, funzionamento e dismissione. Ne consegue che la VIS si colloca come procedura valutativa da condurre in stretta relazione alle valutazioni degli impatti ambientali dell'opera.

Come la VIA, anche la VIS si basa su valutazioni di natura previsionale ed è quindi affetta da incertezza, legata a diversi fattori quali: i modelli di rischio utilizzati, i dati disponibili, i presunti scenari di esposizione per la popolazione. La valutazione dovrà quindi essere accompagnata da una relazione che espliciti le misure di rischio insieme alla stima delle incertezze associate, motivando le scelte metodologiche adottate, che dovranno comunque essere sempre supportate da evidenze scientifiche consolidate (banche dati accreditate e letteratura scientifica).

Quale conseguenza delle valutazioni previsionali condotte, la VIS dovrà definire un piano di monitoraggio ambientale-sanitario, ovvero identificare e pianificare il monitoraggio dei parametri ambientali che hanno rilevanza sui potenziali effetti sanitari nonché gli indicatori sanitari che dovranno essere monitorati secondo una tempistica adeguata all'osservazione delle loro potenziali modifiche.

L'approccio VIS descritto in questo documento si discosta, anche se ne condivide alcuni metodi, dai "Criteri metodologici utili per la redazione del rapporto di Valutazione del Danno Sanitario (VDS) in attuazione dell'articolo 1-bis, comma 2 del decreto-legge 3 dicembre 2012, n. 207 convertito in legge, con modificazioni, dalla legge 24 dicembre 2012, n. 231". Tali criteri infatti sono stati predisposti per valutare *ex-post* il danno sulla salute prodotto dalle attività industriali presenti su un territorio, mentre la VIS si propone di lavorare *ex-ante*, prevenendo e mitigando i potenziali effetti negativi di un'opera sul territorio. L'introduzione della VIS nella procedura di VIA, anche se al momento per legge riferita ad una limitata categoria di opere, corrisponde ad alcuni aspetti innovativi introdotti con la nuova Direttiva 2014/52/UE, che modifica la Direttiva 2011/92/UE concernente la valutazione dell'impatto

ambientale di determinati progetti pubblici e privati, la quale a sua volta modificava la prima direttiva del Consiglio 85/337/CEE sulla procedura VIA. In particolare la nuova direttiva introduce l'analisi di fattori ambientali con esplicito riferimento alla *tutela della popolazione e salute umana*, mentre le precedenti Direttive parlavano più genericamente degli effetti diretti e indiretti sull'uomo. Altro elemento innovativo della Direttiva che si allinea con i principi della VIS è la richiesta di una più alta qualità dei rapporti di valutazione di impatto ambientale, sia da parte dei proponenti, che devono produrre lo studio, sia da parte dell'autorità competente che lo deve valutare. A tale scopo la procedura VIS promuove la creazione di un team di esperti fin dalle fasi iniziali del percorso, per permettere attraverso l'integrazione dell'expertise ambientale e sanitaria una valutazione completa ed efficace. Questo team si affianca e integra il tavolo dove sono chiamati a partecipare gli stakeholder per poter condividere le scelte in tutte le diverse fasi valutative.

Queste linee guida sono state predisposte tenendo conto e in linea con il lavoro svolto per il progetto che ha prodotto la *Valutazione di impatto sulla salute. Linea guida per proponenti e valutatori (8)*, finanziato dal Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute, al quale hanno partecipato le istituzioni centrali (Istituto Superiore di Sanità, ISS; Consiglio Nazionale delle Ricerche, CNR; Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale, ISPRA) e territoriali (Regioni e agenzie Ambientali Regionali).

Questo documento è stato redatto sulla base delle indicazioni e delle esperienze maturate anche in altri Paesi e riportate nella letteratura scientifica **(3) (9) (10) (11) (12) (13)**.

Come è noto, il carico di malattia e mortalità connesso alle esposizioni a contaminazione ambientale non ha soltanto un alto impatto sociale ma anche economico. Un'analisi economica integrata di tali impatti può essere in grado di identificare i costi e i benefici conseguenti la messa in atto di politiche a sostegno dello sviluppo sostenibile. Pur non affrontando direttamente questo aspetto, le presenti LG contribuiscono a rafforzare il ruolo della VIS quale strumento che rientra a pieno titolo tra le azioni strategiche finalizzate ad una riduzione dei costi che l'impatto ambientale può produrre, se non adeguatamente valutato, controllato e mitigato, in termini di effetti sulla salute umana **(14) (15)**.

Infine, si evidenzia che alcuni settori del mondo produttivo hanno espresso preoccupazione in merito alla procedura di VIS, interpretandola come un ulteriore elemento che può allungare i tempi delle procedure valutative e di autorizzazione all'esercizio delle opere. L'esperienza maturata dall'Istituto Superiore di Sanità è, diversamente, di segno opposto. Soprattutto in questi ultimi anni, con l'accresciuta consapevolezza delle relazioni esistenti tra qualità dell'ambiente e salute umana, ogni qualvolta la "componente salute" non sia stata adeguatamente valutata ed inclusa negli studi di impatto ambientale, i territori hanno sempre espresso forti preoccupazioni per la salute delle popolazioni residenti nelle aree circostanti arrivando a mettere in campo azioni di contrasto, anche molto forti, alla realizzazione delle opere. Questi conflitti, per essere risolti, devono arrivare nelle opportune sedi istituzionali interrompendo, anche per molti mesi, il proseguimento dell'iter autorizzativo per la realizzazione del progetto. Se, come auspicato, la VIS entrerà a pieno titolo nei processi valutativi si può ragionevolmente sperare in un miglioramento del rapporto tra impresa e territorio con una riduzione dei conflitti, nel rispetto dei tempi assegnati per la realizzazione della procedura valutativa insieme alla dovuta attenzione alla tutela della salute delle popolazioni esposte.

FASI DELLA VALUTAZIONE DI IMPATTO SANITARIO

Le fasi fondamentali della VIS sono quelle di seguito descritte:

- *Screening*
In questa fase si valuta l'opportunità se sia necessario effettuare una VIS per il progetto sottoposto a VIA e quindi proseguire con gli step successivi. Allo scopo è di supporto reperire informazioni su quanto fatto precedentemente in casi analoghi.
- *Scoping*
In questa fase si dovranno identificare
 - ✓ gli aspetti chiave che la VIS dovrà trattare,
 - ✓ gli effetti sulla salute rilevanti (es. breve e/o lungo termine)
 - ✓ la popolazione interessata e gli specifici gruppi esposti
 - ✓ l'estensione geografica del territorio da studiare;
 - ✓ gli esperti necessari a condurre lo studio di VIS e gli stakeholder (Enti del territorio, associazione, ecc.) da coinvolgere.
- *Assessment e Appraisal*
Questa è la fase che deve quantificare, ove possibile, gli effetti sanitari determinati dalla realizzazione del progetto e quindi deve effettuare una valutazione del rischio vera e propria. Si dovrà giungere ad una caratterizzazione del rischio per la popolazione interessata dagli impatti, compresi i gruppi più vulnerabili con l'identificazione dell'importanza degli impatti in termini di probabilità e magnitudo, un confronto tra le diverse alternative identificate, una stima delle incertezze delle valutazioni effettuate. Inoltre sarà necessario fare una valutazione del cambiamento dei diversi determinanti della qualità della vita in relazione all'inserimento dell'opera sul territorio. I risultati di questa fase dovranno essere discussi con i diversi stakeholder, per verificare anche di aver valutato e incluso le preoccupazioni espresse dalla popolazione potenzialmente esposta ai cambiamenti indotti dal progetto sul territorio. La conclusione di questa fase determina l'accettabilità e fattibilità dell'opera sul territorio, l'identificazione della configurazione finale del progetto incluse le azioni/tecnologie da adottare per ridurre l'esposizione della popolazione.
- *Monitoring*
Definizione del piano di monitoraggio sanitario in relazione anche a quello ambientale per la verifica delle valutazioni condotte.
- *Reporting*
Redazione del rapporto di dettaglio delle attività condotte: dalla ricerca bibliografica ai criteri di selezione della letteratura scientifica consultata, ai modelli, dati ambientali e sanitari utilizzati, alle procedure valutative adottate, ai livelli di incertezza delle stime, per concludere con il piano di monitoraggio e controllo predisposto.

La Figura 2 illustra il flusso delle fasi della VIS elaborate in questo documento.

Screening	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Identificazione Popolazione Esposta (PE) ➤ Profilo di salute della PE ➤ Valutazione della sovrapposizione degli impatti esistenti con quelli nuovi determinati dall'opera
Scoping	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Identificazione area di interesse (AI) ➤ Caratterizzazione AI: (PE, distribuzione sul territorio, impianti già presenti, aree sensibili, ecc.) ➤ Fattori di rischio esistenti e legati all'opera ➤ Scelta degli esiti di salute in funzione dei fattori di rischio identificati ➤ Valutazione dello stato di salute della PE <i>ante-operam</i> ➤ Profilo socio-economico popolazione/comunità ➤ Identificazione degli scenari di esposizione ➤ Valutazione ecotossicologica
Assessment/ appraisal	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Valutazione del rischio ➤ Assessment tossicologico ➤ Assessment epidemiologico ➤ Valutazione degli altri determinanti di salute
Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Scelta degli esiti di salute da monitorare nel tempo ➤ Definizione dello stato di salute di riferimento <i>ante-operam</i> ➤ Follow-up della PE tramite studi epidemiologici per verificare l'evolversi dei profili di salute/di rischio ➤ Monitoraggio di indicatori ecotossicologici se individuati
Reporting	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Gruppo di lavoro ➤ Descrizione dell'opera ➤ descrizione del territorio: area geografica, popolazione, aree sensibili ➤ descrizione degli impatti ambientali (individuazione e quantificazione) ➤ individuazione degli indicatori sanitari correlati agli impatti ambientali dell'opera corredata dal resoconto della letteratura scientifica, data base e altre informazioni consultate e selezionate ➤ descrizione dello stato di salute <i>ante-operam</i> della popolazione, con particolare attenzione agli indicatori selezionati ➤ valutazione delle potenziali alternative per la minimizzazione degli impatti ➤ Valutazione dell'impatto sanitario con descrizione delle metodologie adottate ➤ analisi delle incertezze delle valutazioni ➤ descrizione del monitoraggio <i>post-operam</i> (ambientale e sanitario)

Figura 2. Percorso di VIS nelle sue fasi come proposto in queste linee guida

SCREENING

Durante questa fase si deve decidere se è necessario procedere alla valutazione dei possibili impatti sulla salute.

Il D.Lgs 104/2017, che ha recepito la Direttiva VIA, è chiaro nel definire che per gli impianti di combustione inclusi nella lista dei progetti di cui al punto 1) dell'allegato II e i progetti riguardanti le centrali termiche e altri impianti di combustione con potenza termica superiore a 300 MW, di cui al punto 2) del medesimo allegato II, del D.Lgs 152/2006 e s.m.i. la VIS deve essere svolta, superando quindi la fase di verifica di assoggettabilità per la VIA, e di *Screening* per la VIS.

Tuttavia, la fase di *Screening* potrebbe essere utilizzata nel caso di *Verifica di Assoggettabilità*, qualora per gli impianti già esistenti ed inclusi nella lista dei progetti di cui al punto 1) dell'allegato II e i progetti riguardanti le centrali termiche e altri impianti di combustione con potenza termica superiore a 300 MW, di cui al punto 2) del medesimo allegato II, del D.Lgs 152/2006 e ss.ms.ii., siano presentate domande ad esempio per modifiche impiantistiche, variazioni di processo e/o gestionali e/o dismissioni.

La nuova normativa, effettivamente, incorpora la verifica di assoggettabilità dalla procedura di VIA vera e propria, escludendo, in linea di principio, la VIS quale elemento valutativo all'interno della verifica di assoggettabilità.

Tuttavia, il Ministero dell'Ambiente invia la comunicazione dell'avvio delle procedure di autorizzazione all'Istituto Superiore di Sanità per le successive azioni di competenza, e quindi anche in questa fase sarà possibile fornire un contributo, in accordo con lo stesso Ministero, nel caso si evidenziassero criticità di carattere sanitario su specifici progetti e territori.

In queste situazioni particolari di valutazione di un impianto già presente e funzionante, le modifiche proposte dovranno essere valutate rispetto alla conoscenza dell'attuale stato ambientale e sanitario sul territorio. Infatti, ad esempio, una variazione impiantistica che contempli una diversa emissione/produzione di inquinanti, se anche dal punto di vista ambientale rientrasse all'interno di parametri previsti dalla legge, dovrebbe essere valutata anche in termini di potenziale impatto sulla salute, in considerazione dell'apporto aggiuntivo che la modifica prevede, o comunque della differenza tra la situazione precedente e successiva rispetto all'esposizione a specifici inquinanti emessi/prodotti dal nuovo progetto.

Per gli impianti già esistenti si rende necessario che il gestore acquisisca e aggiorni periodicamente le conoscenze relative allo stato di salute della popolazione esposta, con particolare attenzione ai gruppi più sensibili e vulnerabili, relativamente agli aspetti sanitari correlabili alle attività dell'impianto stesso.

Questo necessariamente implica che i gestori degli impianti, conducano valutazioni quali-quantitative degli impatti determinati dalle opere per identificare gli effetti sanitari, sulla popolazione esposta, potenzialmente correlabili a detti impatti.

Da un punto di vista procedurale in questa fase è necessario effettuare:

- L'identificazione e una prima caratterizzazione della popolazione potenzialmente esposta, inclusa una descrizione della sua distribuzione spaziale sul territorio. A tal fine è utile la descrizione della popolazione come rappresentata nelle sezioni di censimento aggiornate e scaricabili dal sito dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). La sezione di censimento è l'unità minima di rilevazione del comune sulla cui base è organizzata la rilevazione censuaria. La suddivisione del territorio nazionale

in sezioni consente di allocarvi tutte le informazioni censite, non solo relative alla popolazione e agli edifici, ma anche ad aziende agricole, imprese, istituzioni (16). Le informazioni contenute nel file delle sezioni di censimento sono descritte in dettaglio nell'Appendice A.

- Il profilo di salute della popolazione identificata di tipo generale per i grandi gruppi di patologie. Nella fase di *Scoping* è sufficiente identificare i comuni che, in prima approssimazione, saranno interessati dalle esposizioni legate alle modifiche di impianti già in essere o da nuovi impianti. In questa fase non è necessaria l'identificazione dei comuni tramite modellistica spaziale delle esposizioni previste. I profili di salute devono riguardare almeno gli esiti di mortalità e ricovero e, se l'area è servita da un registro tumori, anche l'incidenza per l'insieme dei tumori. Se ritenuto opportuno e fattibile, anche altri indicatori, tra quelli presentati nella sezione relativa agli 'Indicatori sanitari', possono essere presi in considerazione. In questa fase è sufficiente descrivere il profilo di salute tramite indicatori per grandi gruppi di cause, così come effettuato nel sistema di sorveglianza epidemiologica SENTIERI (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e Insediamenti Esposti a Rischio di Inquinamento) (17) e specificato nella Tabella 1. Tuttavia, se per l'area in esame fossero note criticità sanitarie per patologie specifiche correlate all'inquinamento ambientale, sarebbe necessario procedere nella identificazione degli inquinanti connessi alle attività produttive in esame (vedi successiva BOX 4) e negli esiti di salute identificati come critici e riconducibili anche a tali inquinanti, ivi compresa la loro successiva analisi, così come descritto nella fase di *Scoping*. Gli indicatori devono essere costruiti considerando l'ultimo periodo di disponibilità dei dati e un periodo di riferimento che può essere consigliato in almeno 5 anni. Il profilo di salute generale, in analogia a quanto effettuato in SENTIERI, deve essere presentato tramite la metodologia della standardizzazione indiretta, avendo come riferimento la regione. Per consentire confronti con diverse realtà territoriali, in particolare con i profili di salute delle ASL e delle regioni di riferimento, e dei comuni selezionati in tempi diversi, gli indicatori che riguardano il profilo di salute generale devono essere prodotti anche con il metodo della standardizzazione diretta, avendo come riferimento la popolazione standard europea (l'ultimo aggiornamento della popolazione standard europea è disponibile al seguente indirizzo internet <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-manuals-and-guidelines/-/KS-RA-13-028>). Al sito web www.profilidisalute.it le ASL possono fare riferimento per accedere ai dati necessari per descrivere il profilo di salute del territorio di propria competenza.
Per i metodi da usare nella fase di *Scoping* è opportuno fare riferimento alle indicazioni riportate nel **BOX 1**.
- Una valutazione quali-quantitativa della sovrapposizione dei nuovi impatti dovuti alle attività dell'impianto con quelli già presenti sul territorio.

Tabella 1: Grandi gruppi di cause di morte e ricoveri analizzate nel Sistema di sorveglianza epidemiologica SENTIERI

Cause	Mortalità – codici ICD-10*	Ricoveri - codici ICD-9-CM**
Tutte le cause	A00-T98	001-629, 677-799
Tutti i tumori	C00-D48	140-208***
Malattie sistema circolatorio	I00-I99	390-459
Malattie apparato respiratorio	J00-J99	460-519
Malattie apparato digerente	K00-K92	520-579
Malattie apparato urinario	N00-N39	580-599

* ICD (*International Classification of Diseases- X edition*) (18)

** ICD-9-CM (*International Classification of Diseases-IX edition-Clinical Modification*) (19)

***solo tumori maligni

Nella valutazione *ante operam*, il gestore/proponente deve fornire tutte le informazioni necessarie ad identificare i possibili fattori di rischio per la popolazione, per poi identificare i più appropriati indicatori di salute e dare una prima valutazione sulla necessità di procedere o meno con la VIS anche in relazione allo stato di salute della popolazione, preesistente alla realizzazione dell'opera.

La scelta e la valutazione degli indicatori sanitari per determinare lo stato di salute *ante operam* della popolazione esposta, deve essere condotto in collaborazione con le strutture sanitarie del territorio.

Già in questa fase sarà opportuno che il gestore/proponente identifichi il gruppo di esperti (epidemiologi, tossicologi, statistici, personale delle agenzie regionali ambientali, modellisti, ecc) in grado di produrre valutazioni ambientali e sanitarie integrate, coinvolgendo quindi esperti del settore sanitario che possano valutare su base scientifica lo stato di salute delle popolazioni rispetto a valori di riferimento riconducibili a statistiche sanitarie accreditate e istituzionali quali quelle reperibili dalle strutture locali, regionali e nazionali (ASL, Ministero della Salute, Regioni).

I risultati della fase di *Screening* dovranno essere in grado di determinare se, a integrazione delle valutazioni ambientali, per gli aspetti di carattere sanitario, il progetto dovrà essere sottoposto a VIA, includendo in questo caso necessariamente la VIS. Il non proseguimento in VIA-VIS dovrà essere adeguatamente motivato. Due situazioni possono determinare questa scelta. La prima riguarda il non proseguimento poiché vi sono forti evidenze scientifiche che il territorio oggetto di studio presenta uno stato di compromissione sia dal punto di vista ambientale (per quei parametri che possono essere ulteriormente interessati dalle attività dell'opera) sia sanitario. In tali contesti la conoscenza del territorio suggerisce fortemente di non inserire ulteriori elementi di pressione (l'opera) per l'ambiente e la popolazione. L'altro caso è determinato da una valutazione di evidente assenza di impatti per la salute delle popolazioni.

E' tuttavia difficile, per i diversi contesti territoriali e le diverse opere proponibili, offrire, a priori, elementi di riferimento su cui effettuare questa scelta. Le conclusioni della fase di *Screening* potranno essere espresse solo dal tavolo chiamato ad effettuare le valutazioni, tavolo al quale devono obbligatoriamente partecipare tutti gli stakeholder (quali impresa, comune, regione, associazioni a diverso titolo presenti sul territorio) inclusi gli enti del territorio (ARPA e ASL), che posseggono la conoscenza storica e presente del territorio che rappresentano.

BOX 1 – Metodi di epidemiologia descrittiva o geografica

I metodi di epidemiologia geografica consentono di descrivere lo stato di salute di una popolazione nel suo complesso, di valutare l'andamento temporale di tale profilo, di fare una descrizione dell'associazione tra esposizioni ambientali ed esiti di salute ad esse riconducibili.

Su metodi di epidemiologia geografica si basa l'approccio SENTIERI che consente la descrizione dei profili di salute delle popolazioni comunali residenti in prossimità dei principali siti inquinati italiani in relazione alle sorgenti di contaminazione e agli inquinanti presenti sul territorio. Nell'ambito VIS e per le fasi di *Screening* e *Scoping* è opportuno fare riferimento alla metodologia sviluppata nell'ambito del Sistema di Sorveglianza SENTIERI e continuamente aggiornata, in particolare in riferimento alla selezione degli esiti e delle cause da indagare, alla selezione delle fasce di età, agli altri indicatori per descrivere il profilo di salute di area **(17)**. Poiché il sistema SENTIERI è continuamente aggiornato, si richiama la necessità di fare riferimento all'ultimo rapporto disponibile, che presenterà di volta in volta le più recenti acquisizioni anche sul fronte metodologico. All'ultimazione di queste linee guida, l'ultimo rapporto SENTIERI risulterà disponibile nei primi mesi del 2019 con il titolo "Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: Quinto Rapporto" **(17)**.

I metodi di epidemiologia geografica portano alla produzione di indicatori su base d'area, in Italia principalmente a livello di comune o di sezione di censimento.

Gli indicatori su base comunale possono essere fruibili più facilmente rispetto a quelli su base di sezione di censimento, in quanto le informazioni necessarie sono disponibili presso più enti (a seconda degli esiti considerati, Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Osservatori epidemiologici regionali, ASL). Gli esiti sanitari derivano da fonti informative correnti (comunemente per la mortalità e i ricoveri ospedalieri), oppure da registri di patologia (ad esempio per l'incidenza tumorale e le malformazioni congenite). Nella trattazione sottostante si fa riferimento al comune come unità di osservazione ma, se opportuno, è possibile produrre indicatori descrittivi a livello sub-comunale, il che generalmente corrisponde al livello delle sezioni di censimento.

Indicatori comunemente utilizzati per la descrizione dell'occorrenza degli eventi e per il confronto del rischio tra i comuni e il riferimento (ad esempio un insieme di comuni limitrofi non interessati dall'esposizione, la provincia e/o la regione di appartenenza) o nello stesso comune in tempi diversi, sono i 'tassi standardizzati direttamente', per il calcolo dei quali è necessario definire una popolazione standard di riferimento.

Per il calcolo degli indicatori sono necessari i dati per comune relativi alle patologie considerate distinti per anno di calendario, fascia di età, genere. Se le cause sono poco frequenti e/o la popolazione è poco numerosa l'indicatore del tasso standardizzato risulta poco robusto.

Gli stessi dati su base comunale sono necessari per le prime verifiche descrittive di associazione tra esposizioni ed esiti di salute. La verifica viene effettuata tramite confronto del rischio (i.e. analisi di 'rischio relativo') tra i comuni d'interesse per l'esposizione (o insiemi di sezioni di censimento d'interesse per l'esposizione) e una popolazione di riferimento o di confronto, per la quale è necessario disporre degli stessi dati. È possibile utilizzare indicatori a livello di area di fattori di rischio alternativi all'esposizione d'interesse per le cause selezionate (ad esempio indicatori dello stato socioeconomico **(20)**). L'utilizzo di tali indicatori va valutato con cautela e vanno riportate comunque anche le stime non

corrette. L'analisi del rischio tra le popolazioni a confronto avviene tramite gli indicatori del Rapporto tra Tassi Standardizzati o del Rapporto Standardizzato di Mortalità/Incidenza/Morbosità.

Quest'ultimo è più appropriato nel caso di piccole popolazioni (come lo sono spesso quelle comunali) e/o patologie poco numerose, il primo più utile per effettuare confronti nel tempo o confronti tra più realtà (ad esempio i comuni interessati dal fenomeno vs la ASL, la provincia, la regione, l'Italia) fatte salve le necessità di robustezza degli indicatori.

SCOPING

In questa fase si identificano i potenziali impatti sulla salute e si scelgono gli indicatori di salute da valutare e quantificare nella successiva fase di *Assessment*.

Se, come detto, la fase di *Screening* non è espletata perché superata dalle disposizioni di legge, la fase di *Scoping* necessariamente deve considerare e studiare tutti gli elementi descritti nel paragrafo precedente con il dettaglio e l'accuratezza necessari al proseguimento della valutazione.

Durante questa fase dovranno essere condotte le seguenti attività, che potranno essere integrate da altre definite per ogni specifico caso, strettamente correlate alle caratteristiche/impatti ambientali del progetto proposto:

- identificazione dell'area interessata in termini di estensione geografica (area di influenza degli impatti stimati diretti e indiretti dell'opera);
- caratterizzazione dell'area interessata: popolazione esposta (**BOX 2**) (numerosità, densità, caratterizzazione per sesso ed età), sua distribuzione sul territorio, identificazione di specifiche aree di interesse (target sensibili quali scuole e ospedali, aree produttive industriali, aree con criticità ambientali quali aree di bonifica, zone ad uso agricolo, altre aree di interesse specifico, quali naturali protette o archeologiche);
- identificazione dei fattori di rischio sia preesistenti, sia legati all'opera tenendo conto delle condizioni di ordinario esercizio e di ogni plausibile evento pericoloso, anche correlabile a incidenti e/o malfunzionamenti;
- scelta degli indicatori di salute appropriati Nella fase di *Screening* è stato necessario descrivere il profilo di salute generale delle popolazioni interessate dalle modifiche di impianti o da nuovi impianti. Nella fase di *Scoping* è necessario aggiungere al profilo di salute generale, un profilo di salute specifico associabile agli inquinanti d'interesse *post operam*. Il profilo d'interesse specifico va definito secondo gli orientamenti proposti dal sistema di sorveglianza SENTIERI. Devono essere identificate le cause d'interesse *a priori* per le quali produrre gli indicatori epidemiologici. La selezione di tali cause deve avvenire in base a due criteri:
 - 1) sulla base delle evidenze epidemiologiche relative agli impianti oggetto d'indagine (si veda al riguardo la pubblicazione di SENTIERI 'Valutazione della evidenza epidemiologica' (21);
 - 2) sulla base delle evidenze tossicologiche relative agli inquinanti identificati come d'interesse, così come descritto più avanti.
- valutazione dello stato di salute ante operam della popolazione Nella fase di *Screening* sono state identificate le popolazioni comunali interessate dall'opera senza un'analisi formale degli scenari di esposizione. Nella fase di *Scoping* è necessario identificare le popolazioni interessate dalle diverse esposizioni sulla base di scenari di esposizione. Tali scenari devono essere tradotti nell'individuazione di aree a iso-esposizione, cioè aree per le quali sia ipotizzabile lo stesso scenario di esposizione e per cui tale esposizione debba essere quantificata. Una volta definite le zone a iso-esposizione, possono essere identificate le popolazioni comunali interessate dai diversi scenari secondo la seguente procedura:
 - 1) identificazione delle sezioni di censimento interessate dall'esposizione;
 - 2) valutazione della porzione di territorio di ciascuna sezione di censimento interessata dall'esposizione;

- 3) proporzione della popolazione interessata dall'esposizione per ciascuna sezione di censimento, calcolabile in funzione del risultato del punto 2.;
- 4) proporzione della popolazione di ciascun comune interessata dall'esposizione, calcolabile in base alla sommatoria dei risultati relativi alle sezioni di censimento interessate dall'esposizione di ciascun comune, in funzione di quanto indicato al punto 3;
- 5) selezione dei comuni la cui popolazione è interessata in modo rilevante dagli scenari di esposizione. Quest'ultima scelta è funzione della proporzione della popolazione comunale che risulta esposta. La scelta di quale sia la proporzione rivelante è arbitraria e deve essere condivisa tra i decisori.

BOX 2 - Definizione di popolazione esposta

La definizione della popolazione esposta si basa primariamente su indicazioni che riguardano l'estensione spaziale della contaminazione. L'obiettivo è quello di identificare il territorio – e di conseguenza la popolazione che ne fruisce -interessato dai fenomeni di emissione o immissione dei contaminanti. La prospettiva è quella di valutare il destino ambientale degli inquinanti e i diversi possibili scenari di esposizione per la popolazione. L'estensione della contaminazione dipende dalle caratteristiche chimiche/fisiche dei contaminanti, delle sorgenti di emissione o immissione e delle matrici ambientali interessate (potenzialmente possono essere interessate tutte le matrici ambientali – aria, acqua, suolo, catena alimentare).

Nel caso delle sorgenti di emissione tipiche degli impianti oggetto di queste linee guida, la matrice ambientale principalmente interessata è quella "aria" e la definizione dell'estensione spaziale della contaminazione può essere primariamente, ma non esclusivamente, definita tramite modellistica di diffusione in aria e di ricaduta al suolo.

La procedura sopra esposta può essere effettuata tramite l'utilizzo di strumenti propri dei Sistemi Informativi geografici (GIS) (**BOX 3**) ed è esemplificata nel caso di impianti di raffinerie nella pubblicazione *'A geoprocessing model for the selection of populations most affected by diffuse industrial contamination: the case of oil refinery plants'* cui si rinvia per approfondimenti (**22**).

I dati dei censimenti forniscono le popolazioni delle sezioni di censimento per genere. La procedura sopra esposta consente di indentificare le popolazioni comunali per le quali definire il profilo di salute particolare *ante operam* sulla base delle cause selezionate seguendo i criteri esposti al punto precedente 'scelta degli indicatori di salute appropriati'. Gli indicatori vanno costruiti seguendo il metodo della standardizzazione indiretta, avendo come riferimento la regione, utilizzando i dati più recenti disponibili e considerando un periodo di riferimento che può essere consigliato in almeno 5 anni.

Gli indicatori devono riguardare almeno gli esiti di mortalità e ricoveri ospedalieri e, nel caso l'area d'interesse sia coperta da registro tumori, anche l'incidenza tumorale. L'opportunità di produrre indicatori anche per altri esiti indicati nella sezione 'Indicatori sanitari', deve essere valutata dal tavolo di lavoro che include gli organici tecnici territoriali. Nel caso gli scenari di esposizione indichino in modo chiaro l'interesse di popolazioni comunali in modo parziale e, soprattutto, nel caso gli scenari di esposizione si verifichino nell'ambito di centri urbani di grosse dimensioni, va valutata l'opportunità e fattibilità di produrre indicatori dello stato di salute che riguardino aree sotto-comunali, in particolare quartieri o insiemi di sezioni di censimento.

Per i metodi da utilizzare nella fase di *Screening* è opportuno fare riferimento alle indicazioni riportate nel **BOX 1**.

BOX 3 - I Sistemi Informativi Geografici (GIS)

Nel settore delle valutazioni ambientali-sanitarie rivestono un ruolo fondamentale i software GIS (*Geographic Information System*). Questi sistemi consentono di archiviare, modificare, visualizzare e analizzare dati georiferiti. L'area di interesse sarà rappresentata da una serie di strati informativi geografici relativi all'uso del territorio, alle sorgenti di emissione degli inquinanti, alle aree censuarie, alle strutture pubbliche/private sensibili quali scuole e ospedali, alle vie di comunicazione, nonché alle proprietà fisiche e geografiche come l'orografia e l'idrografia.

A ciascun oggetto geografico possono essere associate le informazioni che qualificano l'oggetto stesso, quali la numerosità della popolazione disaggregata a livello di sezione di censimento, le caratteristiche del regime idro-dinamico e geologico del territorio, le peculiarità delle potenziali sostanze inquinanti (in particolare persistenza, mobilità ambientale e potenziale di bioaccumulo), soltanto per citarne alcuni.

Gli strumenti di analisi integrati nei GIS e le tecniche di *geoprocessing* consentono di evidenziare le zone a maggior impatto e le popolazioni che possono sperimentare le maggiori esposizioni.

- definizione dei profili delle condizioni socioeconomiche delle popolazioni e comunità interessate al fine di valutare i profili di salute in una prospettiva di equità e di promozione di giustizia distributiva, così come raccomandato nel processo di VIS (3). L'intento è quello di valutare se le popolazioni che sarebbero interessate dalla variazione dell'esposizione sono già svantaggiate dal punto di vista socioeconomico e, quindi, presentano condizioni di fragilità che incidono negativamente sui profili di salute. Per l'Italia è disponibile un indicatore di deprivazione a livello di comune e sezione di censimento sviluppato sui dati del Censimento del 2001 (23) e aggiornato con i dati del Censimento 2011 (24). Tale indicatore multidimensionale è costruito combinando i seguenti indicatori semplici: % di popolazione con istruzione pari o inferiore alla licenza elementare (mancato raggiungimento obbligo scolastico); % di popolazione attiva disoccupata o in cerca di prima occupazione; % di abitazioni occupate in affitto; % di famiglie monogenitoriali con figli dipendenti conviventi; indice di affollamento (numero di occupanti per 100m²). Nell'ambito dello studio SENTIERI è stato utilizzato un indicatore derivato da quello nazionale con l'esclusione della variabile relativa alle famiglie monogenitoriali, in quanto tale variabile ha un dubbio significato in relazione alla deprivazione nei periodi più recenti (25). Per effettuare valutazioni di giustizia distributiva, ossia valutare *ante operam* le condizioni di fragilità socioeconomica, è necessario calcolare l'Indice di Deprivazione in funzione della sua distribuzione nel contesto di riferimento, sia per i comuni, che per le sezioni di censimento interessate dagli scenari di esposizione previsti *post operam*. La categoria di deprivazione comunale può essere definita in base alla calibratura dell'indice a livello della regione di riferimento, mentre la deprivazione per le sezioni di censimento può essere definita in base ad una calibratura a livello di area provinciale o di area metropolitana. La calibratura avviene, sia in fase di costruzione dell'indice, dove per ciascuna variabile viene considerata la media e lo scarto

quadratico medio osservato nel contesto di riferimento, che nella definizione della categoria di appartenenza, dove tale categoria dipende dalla distribuzione dell'indice composito nel contesto di riferimento (23). È necessario far riferimento ai dati sulla deprivazione più recenti disponibili. Per la valutazione delle condizioni di fragilità, insieme all'indice di deprivazione possono essere considerate variabili semplici a livello di area, come quelle indicate in Tabella 2.

Quanto sopra descritto costituisce la base di conoscenze per proseguire con la fase di *assessment* vero e proprio, in quanto guida alla scelta delle informazioni scientifiche idonee per le valutazioni e stabilisce le ulteriori competenze da coinvolgere eventualmente nello studio, con particolare attenzione all'individuazione ed integrazione della composizione del gruppo di lavoro con le competenze sanitarie indispensabili a produrre le valutazioni di rischio sanitario. Si sottolinea, anche in questo caso, la necessità di stabilire una stretta collaborazione con le autorità sanitarie locali per poter disporre dei dati sanitari aggiornati relativi agli indicatori di salute evidenziati al livello appropriato. Questo approccio, che rappresenta uno degli elementi fondanti della metodologia VIS come descritta e applicata in vari Paesi, consente di definire in collaborazione il contesto di valutazione fin dall'inizio della procedura, evitando o quantomeno riducendo le eventuali divergenze con le istituzioni locali e i relativi conflitti con le popolazioni interessate, condividendo fin dall'inizio le scelte rilevanti sui dati da utilizzare e sulle metodologie da adottare per la realizzazione dello studio.

L'attività di valutazione dello stato di salute *ante operam*, rappresenta una componente delicata e indispensabile sia per le valutazioni della VIS sia per costruire il quadro di riferimento (punto 0) utile per operare i confronti con i dati acquisiti durante il monitoraggio che sarà predisposto sugli stessi indicatori quando l'opera, se realizzata, sarà attiva sul territorio.

Una fase rilevante e delicata del percorso di valutazione è l'identificazione dei fattori di rischio, scelti sulla base delle conoscenze scientifiche aggiornate e selezionate secondo criteri rigorosi, ad esempio consultando le valutazioni effettuate da agenzie internazionali come EFSA, ECHA, WHO, USEPA e prendendo in considerazione la classificazione di pericolo armonizzata e assegnata secondo il regolamento (CE) n. 1272/2008, noto come CLP. Questa fase è in realtà un continuum con la fase di *Assessment*, di cui rappresenta la prima parte. Proprio per la sua importanza è necessario che le fonti di informazione siano attendibili e verificate. Ad esempio, le informazioni presenti nelle Schede di Sicurezza non sempre sono rilevanti, perché possono riferirsi a sostanze il cui ciclo di produzione prevede la presenza di un'impurezza (classificabile per effetti diversi) non presente nella sostanza emessa; nel caso delle miscele invece non sempre sono corrette, essendo il risultato di auto-classificazione da parte del produttore/distributore. Lo stesso vale per alcune delle informazioni reperibili sul sito ECHA, redatte dal proponente, che non sono state oggetto di valutazione.

La scelta dei fattori di rischio determina la successiva selezione degli indicatori sanitari. Questi ultimi dovranno essere riconducibili ad effetti correlati all'esposizione della popolazione ed eventualmente di gruppi sensibili agli inquinanti emessi/prodotti dall'opera, con particolare attenzione alle caratteristiche che ne determinano il destino ambientale e il profilo tossicologico, che supporterà la plausibilità biologica degli indicatori stessi. La scelta accurata degli indicatori sarà anche determinata dall'accuratezza della descrizione che è stata effettuata della popolazione potenzialmente esposta, che, come detto, dovrà essere caratterizzata per numerosità, densità, sesso ed età, insieme allo stato socioeconomico, che come noto ha un peso rilevante quale indicatore di benessere della popolazione.

La scelta degli indicatori sanitari deve inoltre essere realizzata a valle della costruzione del quadro completo degli impatti generati dall'opera, intesi come impatti prodotti

dall'esposizione della popolazione ai contaminanti connessi alle lavorazioni ed alla tecnologia dell'impianto/opera e immessi nell'ambiente. La popolazione potrà essere direttamente esposta ai contaminanti immessi nelle differenti matrici ambientali (aria, acqua, suolo), con la potenzialità di determinare gli effetti sulla salute associati a queste esposizioni. Inoltre potranno generarsi impatti indiretti dovuti ai cambiamenti che subisce il territorio a causa dell'inserimento dell'opera, che andranno attentamente valutati per evidenziare una potenziale relazione con altri esiti sanitari.

Nell'ambiente, in relazione alle caratteristiche chimico fisiche delle sostanze (che possono essere reperite consultando le stesse fonti suggerite per l'identificazione dei fattori di rischio), gli inquinanti possono disperdersi andando ad interessare matrici diverse da quelle di emissione. Molto spesso, infatti, gli inquinanti in atmosfera contribuiscono a determinare una contaminazione per ricaduta al suolo o sulle acque superficiali, ma anche un inquinamento delle acque sotterranee (per dilavamento di suoli a causa di eventi meteorici). Il trasferimento nelle matrici acqua e suolo potrebbe portare al bioaccumulo di alcune sostanze nel biota tanto che, pur avendo bassa rilevanza per l'esposizione inalatoria, acquisiscono importanza per altre vie di esposizione (es. orale per ingestione di alimenti o acque contaminate). Questa valutazione andrà elaborata sulla base delle specificità del territorio, quali la presenza di zone destinate ad uso agricolo/allevamento/pesca per le quali è ipotizzabile una contaminazione con conseguente esposizione della popolazione tramite la catena alimentare, presenza di risorse idriche superficiali o sotterranee da destinare al consumo umano o aree sensibili per la ricarica degli acquiferi. La figura 3 rappresenta schematicamente come possano essere interessate le diverse vie di esposizione in funzione degli impatti generati sui diversi comparti ambientali dalle emissioni in aria prodotte dalle diverse attività sul territorio. Nel **BOX 4**, si illustra un esempio di approccio alla selezione degli indicatori di salute a seguito della potenziale esposizione della popolazione per le emissioni prodotte dall'opera.

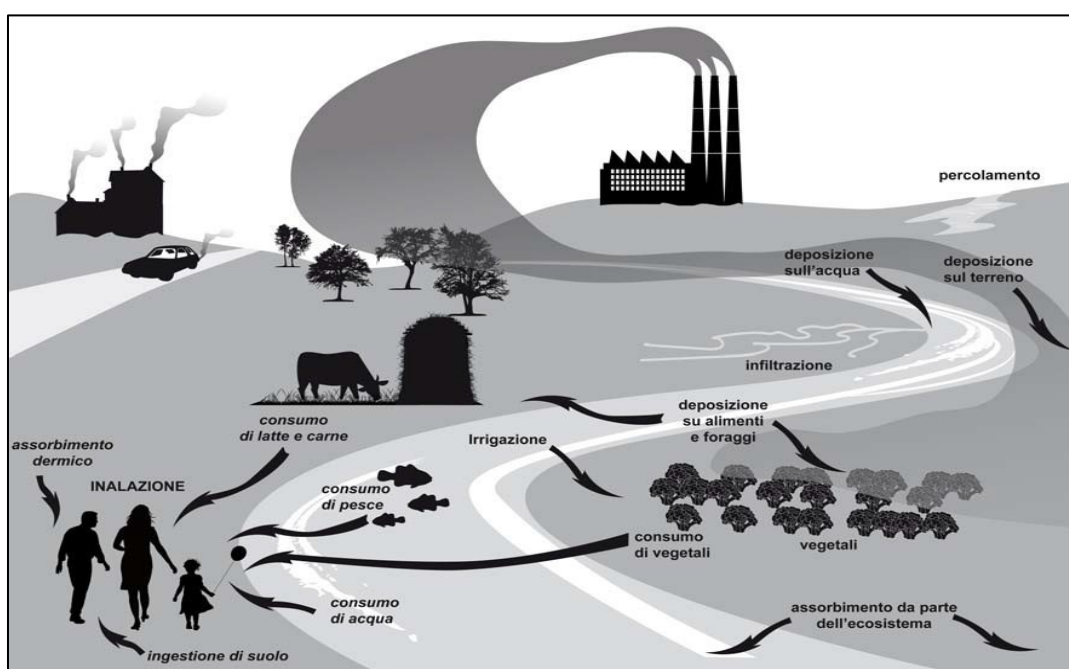


Figura 3. Esempio di vie di esposizione per la popolazione umana per alcuni impatti ambientali determinati da attività produttive

BOX 4 - Valutazione dell'esposizione e indicatori sanitari

Scenario relativo all'emissione di inquinanti in atmosfera dall'opera sottoposta a valutazione di impatto ambientale (esempio centrale termoelettrica a carbone/olio combustibile).

Generalmente l'attenzione viene indirizzata alle emissioni degli inquinanti in aria da parte dei camini, anche se in alcune situazioni (es. Raffinerie) risulta rilevante l'emissione diffusa da parte, ad esempio, di serbatoi di stoccaggio di materie prime o di prodotti finiti. E 'quindi necessario acquisire, sulla base del processo tecnologico che si sta analizzando, le informazioni sugli inquinanti determinati dai processi di combustione e di trasformazione che verranno emessi ai camini. Nel set degli inquinanti andranno considerati sia i macroinquinanti (es. ossidi di azoto, polveri, ossidi di zolfo), sia i "microinquinanti", ovvero le sostanze che, presenti in concentrazioni molto basse sono tuttavia molto rilevanti dal punto di vista igienico-sanitario, e vengono veicolate nell'ambiente principalmente adesi al particolato emesso dai camini. E 'questo il caso di molti metalli e metalloidi (Mercurio, Arsenico, Cadmio, Nickel, Vanadio, Piombo, Rame, ecc), e di inquinanti organici quali Idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e Policlorodibenzodiossine/furani (PCDD/F).

Sulla base quindi dell'identificazione degli specifici inquinanti emessi, sulla base dei database tossicologici e degli studi epidemiologici aggiornati, dovranno essere identificati gli esiti sanitari correlabili all'esposizione inalatoria delle sostanze identificate e su questi dovrà essere effettuata la valutazione del profilo sanitario della popolazione *ante operam*. Come detto sopra, nelle emissioni in aria devono essere inclusi i macroinquinanti quali ossidi di azoto, ossidi di zolfo e particolato, quest'ultimo nelle sue diverse granulometrie (es. PM10, PM2.5). Sulla base della letteratura scientifica esistente e aggiornata gli indicatori sanitari che dovranno essere sicuramente selezionati e valutati, sono quelli riferibili ad effetti a lungo termine legati a patologie respiratorie e cardiocircolatorie.

Inoltre, considerato che l'inquinamento atmosferico, in particolare per alcune sue componenti quali il particolato ed i microinquinanti in esso contenuti, è stato definito dalla International Agency for Research on Cancer (IARC) cancerogeno di gruppo 1, andranno inclusi tra gli indicatori sanitari anche i tumori del polmone e/o di altre sedi ritenute associabili all'esposizione alle sostanze individuate. Gli effetti delle emissioni di inquinanti atmosferici sul suolo costituiscono un elemento di interesse sulla compatibilità ambientale. Negli ultimi anni valutazioni di questo tipo hanno assunto particolare significato negli studi sull'accettabilità e sulla localizzazione di sorgenti, caratterizzate da emissioni potenzialmente significative degli inquinanti atmosferici tossici e persistenti già sopra citati. Il particolato (PM) riveste un ruolo di primo piano per l'impatto che può avere sulla salute e sull'ambiente, in relazione alla sua concentrazione, alla granulometria e caratterizzazione chimica, parametri di cui risulta necessario effettuare il monitoraggio per associare gli indicatori di effetto sanitario opportuni. Il particolato emesso in atmosfera, tramite processi di rimozione per via secca o umida, ricade e si distribuisce spazialmente al suolo, con una velocità di deposizione che dipende da caratteristiche legate all'inquinante ma anche alla meteorologia/climatologia del sito. Particolare attenzione deve essere data alla stima dei flussi di deposizione al suolo che possono individuare, in funzione delle caratteristiche chimico fisiche delle sostanze, l'accumulo di queste nella matrice suolo, prefigurando una potenziale esposizione della popolazione a concentrazioni che nel tempo possono aumentare fino a livelli non compatibili con l'uso del suolo se destinato ad attività agricole. Deve essere fatta, quindi, un'approfondita analisi territoriale che consenta di individuare le aree d'impatto presenti (residenziale, industriale, aree protette, aree agricole/pascolo) e su queste operare un accurato e specifico controllo.

I sistemi di raccolta delle deposizioni atmosferiche tramite “deposimetri” consente di poter valutare *ante operam* i flussi di deposizione sul territorio, le concentrazioni di queste nonché effettuare una loro caratterizzazione chimica sia di sostanze inorganiche che organiche.

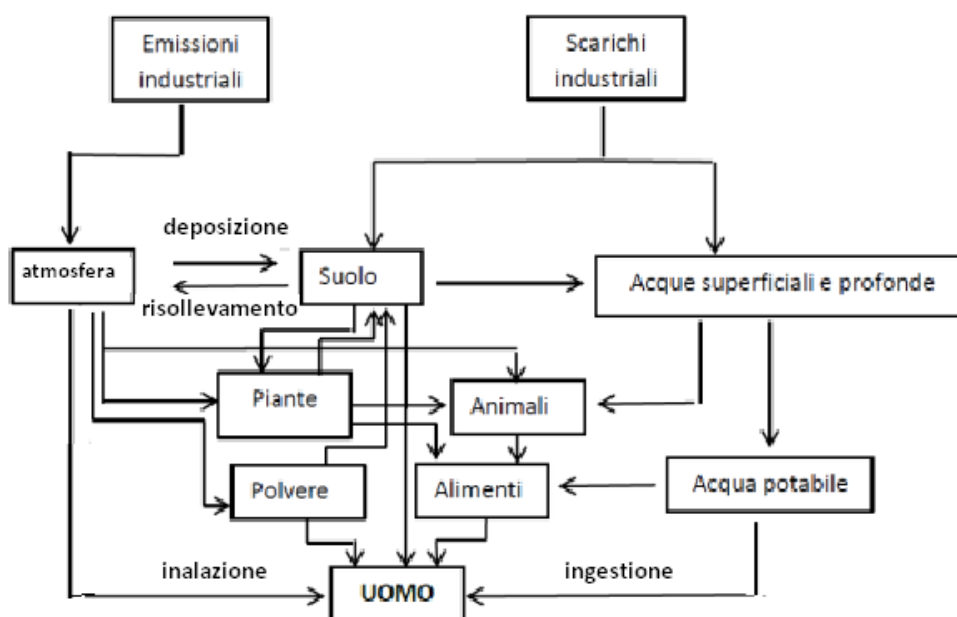
Questi dati costituiranno la baseline su cui effettuare, con la stessa metodologia, il confronto con i valori misurati *post operam* durante il monitoraggio (26).

In riferimento al suolo è opportuno avere conoscenza dei Valori di Fondo (VF) intesi sia come Fondo Naturale che come Fondo antropico. Per alcuni microinquinanti inorganici è possibile fare riferimento alle “Linee guida per la determinazione dei valori di fondo per i suoli e per le acque sotterranee” (27), utili poi nelle successive fasi di monitoraggio che verranno attivate per il controllo degli impatti durante l’esercizio dell’impianto.

Inoltre, sia le deposizioni al suolo sia gli scarichi dei reflui di processo possono individuare un’esposizione umana tramite ingestione di acque contaminate (sia per singoli processi che per unione delle acque reflue industriali) o comunque correlate alla produzione (es. acque di raffreddamento, climatizzazione), sia acque superficiali, sia sotterranee e/o in fognatura. Anche gli scarichi e la raccolta di acque meteoriche nel sito produttivo, tenendo in particolare conto delle reti drenanti e delle reti fognarie, potranno prefigurare un’esposizione per la via ingestiva di acque contaminate.

Lo schema, riportato qui sotto, descrive il collegamento e le interazioni tra le varie matrici ambientali e la conseguente esposizione per l’uomo.

In sintesi, per ogni specifica valutazione sulle emissioni di sostanze da parte dell’opera sottoposta a valutazione, è necessario individuare gli inquinanti indice che possono diventare disponibili per l’esposizione umana, tramite i percorsi sopra descritti. Gli inquinanti indice rappresentano gli inquinanti emessi/prodotti dalla attività produttiva specifica che si sta valutando.



Questi non sono, quindi, gli inquinanti che caratterizzano lo stato di contaminazione pregressa di un’area, come già descritti in (28), ma gli inquinanti che emessi potranno interessare le matrici e diventare disponibili per l’esposizione della popolazione

L'associazione dell'esposizione agli inquinanti con specifici effetti sanitari deve essere accuratamente valutata sulla base di conoscenze scientifiche riferite alle Agenzie/Enti Internazionali (IARC, WHO, ATSDR, DG Environment, DG Sante, EFSA, ECHA, USEPA, HSDB; INERIS; RIVM) preposti ad identificare, sulla base della documentazione internazionale a disposizione, le caratteristiche di tossicità, il destino ambientale e gli effetti avversi di rilevanza per l'uomo.

Qui riportiamo un esempio di identificazione degli effetti sanitari in conseguenza di una specifica associazione tra emissione ed esposizione, relativamente a metalli pesanti, inquinanti presenti nelle emissioni di molti impianti, sottoposti a VIA (impianti chimici, petrolchimici, produzione di energia, cementifici e inceneritori), e che interessa le diverse vie di esposizione per le loro specifiche caratteristiche chimico-fisiche.

L'attenzione deve essere posta sia alla identificazione degli effetti tossici non cancerogeni sia cancerogeni qualora la sostanza rientrasse in questa categoria. Se ad esempio sono selezionati il Cadmio, il Piombo, il Nichel ed il Vanadio l'analisi della letteratura e delle valutazioni condotte dalle diverse agenzie /enti internazionali evidenzerebbe:

Cd- organi sensibili reni e ossa per esposizione orale; reni e polmoni per esposizione inalatoria. Sede tumorale il polmone dopo inalazione e, con una minore evidenza scientifica, anche prostata e rene.

Pb- effetti non cancerogeni quali neuropatie periferiche e nefropatie croniche, ipertensione nell'adulto. Sostanza che può nuocere al feto in relazione allo sviluppo cerebrale ed alla fertilità in generale. Come cancerogeno sede tumorale lo stomaco. Nei bambini un elevato livello nel sangue di Pb è stato associato ad un ridotto quoziente di intelligenza e ridotte funzioni cognitive.

Ni- Sensibilizzante (dermatiti allergiche da contatto). Effetti non tumorali relativi al tratto respiratorio, al sistema immunitario e all'equilibrio endocrino. Effetto cancerogeno tumore del polmone, ma anche cavità nasali e seni paranasali dopo inalazione.

V- effetti non cancerogeni a carico delle vie respiratorie superiori (irritante); classificazione cancerogena inadeguata nell'uomo, classificato IARC 2B come possibile cancerogeno.

Nel complesso quindi, selezionati gli inquinanti indice, dovrà essere identificata la via di esposizione rilevante, per verificare se alla via d'esposizione corrisponde un effetto sanitario di interesse e su questo costruire sia il profilo di salute della popolazione potenzialmente esposta ex-ante, quale riferimento di confronto per il successivo monitoraggio.

Quanto qui sinteticamente descritto per un set di contaminanti, può essere trasferito ad altre classi di sostanze quali i composti organici volatili (COV), o i contaminanti organici quali diossine, furani; IPA e PCB. Queste sostanze rappresentano gli inquinanti che maggiormente si presentano nelle valutazioni associate al funzionamento degli impianti considerati in queste LG.

Valutazione ecotossicologica

Con lo scopo di tutelare la salute umana attraverso l'integrazione di conoscenze e competenze multidisciplinari e nell'ottica di valutare gli impatti di una esposizione spesso multipla a fattori di rischio, la VIS dovrebbe essere supportata parallelamente da una indagine ecotossicologica a integrazione delle informazioni necessarie ad una conduzione più completa e corretta della VIS stessa.

Il rilascio e l'immissione nell'ambiente di molteplici contaminanti possono generare fattori di stress multipli a diversi livelli dell'ecosistema tenendo conto anche della possibile presenza di miscele. L'interazione di tali contaminanti ed i relativi potenziali effetti sulla salute umana sono

spesso ignoti o poco conosciuti, e rendono necessaria l'individuazione di approcci e metodologie innovative in un'ottica di prevenzione per la salute umana. In questo contesto l'indagine ecotossicologica rappresenta uno strumento valido e riconosciuto a livello europeo fondamentale per la gestione e la comprensione dei potenziali effetti avversi derivanti dall'esposizione multipla a contaminanti inclusi quelli non contemplati dalla normativa (emergenti); tali aspetti sono stati evidenziati anche nell'ambito di un recente documento tecnico europeo elaborato nel contesto della strategia di implementazione della Direttiva Quadro Acque (29), in tale documento l'utilizzo di saggi *in vivo*, *in vitro* e l'uso di biomarkers negli ecosistemi viene raccomandato da un gruppo di esperti di diversi stati europei; in tale documento sono anche incluse schede specifiche su diversi test. Gli effetti rilevati negli ecosistemi (es. genotossici, embriotossici) possono poi manifestarsi anche nell'uomo. Gli obiettivi di questa indagine sono quindi sia di screening che di allarme precoce (*early warning*). Con questi obiettivi, nella fase di *Scoping*, noti i fattori di pressione preesistenti sul territorio, verrà valutata la possibilità di effettuare indagini ecotossicologiche *ante operam*, durante la realizzazione ed in seguito per valutare il trend degli effetti.

L'indagine ecotossicologica dovrebbe prevedere una scelta appropriata e sito specifica di test (almeno su tre livelli trofici) comprendenti saggi di ecotossicità acuta/cronica e saggi di eco-genotossicità in quanto gli effetti mutageni/genotossici sono strettamente correlati alla salute umana. La scelta sarà effettuata sia sulla base di informazioni riguardanti l'ecosistema in cui verrà realizzata l'opera (ambiente naturale, ambiente costruito, tipologia dei corpi idrici, ecosistemi acquatici o terrestri) sia sulla base della tipologia di ciclo industriale e potenziali inquinanti emessi. I test dovrebbero essere condotti secondo linee-guida nazionali, internazionali o protocolli convalidati.

Sulla base dei risultati ottenuti attraverso l'indagine ecotossicologica, a titolo esemplificativo, si possono verificare diverse situazioni: 1) nessuna presenza di ecotossicità e eco-genotossicità e quindi nessun avviso di allerta per la VIS. 2) ecotossicità o eco-genotossicità rilevata: necessità di integrare nell'ambito della VIS le informazioni acquisite o investigare con maggior dettaglio gli inquinanti emessi; in caso di ecotossicità acuta il livello di allerta è maggiore. 3) ecotossicità e eco-genotossicità rilevata: fase di massima allerta, necessità di messa a punto/rimodulazione di misure di riduzione del rischio adeguate. Le valutazioni possono variare in merito alle situazioni specifiche locali e/o sulla base di ulteriori informazioni presenti nel sito.

Uno schema del processo logico e l'applicazione della valutazione ecotossicologica nell'ambito della VIS vengono riportati nella figura 4. Per semplificazione nella figura i saggi eco-genotossicologici sono denominati "genotox".

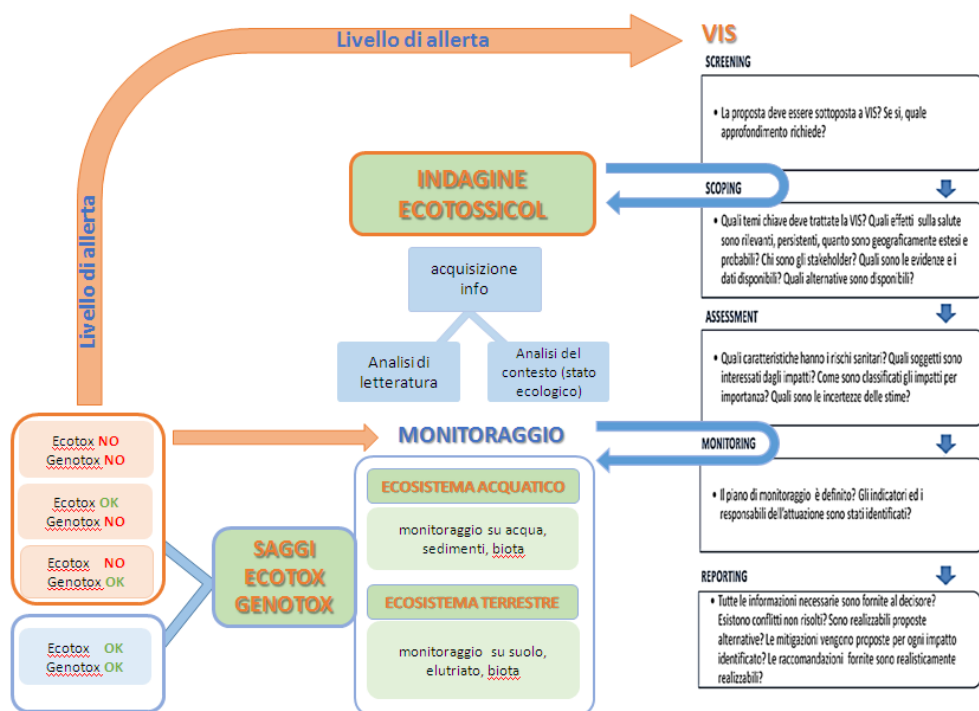


Figura 4 Processo logico e l'applicazione della valutazione ecotossicologica nell'ambito della VIS

BOX 5 - Caso studio-Applicazione di test ecotossicologici

Nell'ambito di un progetto di ricerca riguardante la valutazione dei livelli di microinquinanti organici e inorganici in un'area interessata dalle emissioni della centrale termoelettrica l'ISS ha condotto una campagna di monitoraggio chimico ed ecotossicologico dell'area marino-costiera antistante. L'obiettivo è stato quello di valutare l'ampiezza e l'impatto delle emissioni della centrale sulla qualità delle acque e dei sedimenti, di identificare gli inquinanti indice che potenzialmente possono causare effetti per l'ambiente e la salute umana, di fornire raccomandazioni su eventuali misure da adottare per la protezione della popolazione e dell'ambiente.

Sono state quindi eseguite analisi chimiche nelle matrici ambientali e, con l'obiettivo di ottenere maggiori informazioni sui possibili effetti sugli ecosistemi causati dalle emissioni di sostanze chimiche della centrale sono stati effettuati anche saggi ecotossicologici su alcuni livelli trofici (algho-crostacei). Il campionamento è stato effettuato in due diverse stagioni dell'anno lungo la zona costiera marina e in un corpo idrico superficiale di transizione potenzialmente influenzato dalle emissioni (saline). Le analisi sono state eseguite sulla colonna d'acqua e sui primi 20 centimetri dei sedimenti. Le sostanze chimiche analizzate hanno incluso anche diverse sostanze prioritarie della Direttiva Quadro Acque 2000/60/CE come diversi metalli, diossine, PCB, IPA, Naftalene. Le analisi ecotossicologiche scelte sono state eseguite sull'alga *Phaeodactylum tricornutum* (ISO 10253 del 2006) sul crostaceo *Artemia franciscana* (Metodo UNICHIM 2244:12) e sul crostaceo *Tigriopus fulvus* (Metodo UNICHIM 2396:14).

Tali saggi possono rilevare effetti causati da diversi gruppi di sostanze chimiche (es. metalli). I saggi sono stati effettuati su 7 campioni di sedimento e tre campioni di acqua di mare, ubicati

lungo il tratto di litorale marino-costiero a distanze variabili dalla costa e all'interno delle saline di Tarquinia. In tutte le stazioni analizzate sono stati riscontrati superamenti degli standard di qualità ambientale (SQA) dei sedimenti che sono i limiti normativi che definiscono il buono stato chimico di un corpo idrico, tuttavia i superamenti rilevati, tranne rari casi, non sono di notevole entità (es. i valori rilevati per il piombo eccedono l'SQA fino a circa il 30%) anche se le concentrazioni rilevate potrebbero avere effetti a diverso grado e tipologia sugli organismi bentonici; le analisi ecotossicologiche in qualche caso, come ad esempio in una stazione delle saline, hanno evidenziato degli effetti sull'alga "Phaeodactylum tricornutum" che, come noto in letteratura, risente dell'esposizione a metalli (cadmio, piombo, rame, zinco) e IPA. In particolare è stato interessante evidenziare come nelle saline il campione con maggior numero di parametri chimici eccedenti è anche quello in cui sono stati evidenziati effetti ecotossicologici sia su acqua che su sedimento. I saggi ecotossicologici, anche se effettuati su pochi campioni, hanno quindi confermato l'efficacia e la sensibilità di questi test per valutare gli effetti causati da emissioni industriali. A tale proposito è stato suggerito di effettuare nell'area ulteriori studi di tipo ecotossicologico sia attraverso "saggi in vivo" su ulteriori livelli della catena trofica, sia anche con "saggi in vitro" per rilevare effetti di tipo cronico causati dagli effetti sinergici delle sostanze rilevate (30). Un approccio di questo tipo risulta particolarmente efficace per la fase di monitoraggio *post operam*, consentendo sia di controllare lo stato di compromissione ambientale sia di suggerire opportuni controlli sulle matrici che possono essere a più diretto contatto con la popolazione.

Indicatori Sanitari

La selezione degli indicatori sanitari richiede un'attenzione particolare e dovrà essere effettuata sulla base delle conoscenze acquisite dalla letteratura scientifica aggiornata e selezionata secondo criteri di qualità e sulle informazioni reperibili da banche dati tossicologiche e/o valutazioni condotte da istituzioni pubbliche nazionali e internazionali.

Questi indicatori saranno rappresentati in primo luogo dagli effetti sanitari che la letteratura scientifica associa, con plausibilità biologica, ad alcune esposizioni ambientali, secondo un approccio scientifico già consolidato ed utilizzato in diversi studi. Tra questi lo studio "SENTIERI" (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e Insediamenti Esposti a Rischio di Inquinamento), sia nelle sue prime pubblicazioni (studi di mortalità) sia in quelle successive (mortalità e incidenza di patologie, ospedalizzazioni), rappresenta un esempio di approccio metodologico per l'identificazione di esiti sanitari associati ad esposizioni ambientali.

Altri indicatori potranno essere selezionati sulla base di studi tossicologici che suggeriscono il manifestarsi di esiti sanitari per esposizione a determinate sostanze. I principali indicatori sanitari da considerare sono:

- a) Mortalità generale e per causa;
- b) Ospedalizzazioni generali e per specifiche patologie;
- c) Incidenza tumorale
- d) Malformazioni congenite (prevalenza alla nascita e all'interruzione di gravidanza)
- e) *Outcome* della gravidanza (es. peso alla nascita, durata di gestazione)
- f) Consumo farmaceutico per il trattamento delle patologie di interesse;
- g) Prestazioni in ambulatorio e pronto soccorso;
- h) Visite presso il medico di medicina generale;

i) Presenza di sintomi autoriferiti;

Per gli indicatori sanitari ai punti a) b) c) e d) dovrà essere effettuato un approfondimento su cause di mortalità e patologie che la letteratura scientifica associa con sufficiente evidenza (es. categorie 1 e 2 della IARC) all'esposizione di popolazioni agli inquinanti che l'opera/impianto potrà emettere/immettere nell'ambiente. In questa selezione particolare cura sarà indirizzata alla identificazione di gruppi di popolazione vulnerabili (bambini, anziani, donne in gravidanza, adolescenti, qualsiasi altro gruppo possa essere identificato in singole situazioni) a queste specifiche esposizioni.

Per il reperimento dei dati sarà necessario avvalersi, a seconda dei casi, di diverse fonti:

- dati sanitari correnti (es. mortalità, ricoveri ospedalieri, malformazioni congenite come ottenibili da SDO);
- dati dei registri patologia (es. tumori);
- certificati di assistenza al parto (nascite premature, difetti congeniti alla nascita);
- Farmaceutica Territoriale
- Specialistica ambulatoriale
- Flusso emergenza-urgenza
- dati di indagini epidemiologiche *ad hoc* condotte nell'area.

Con il DPCM del 3 marzo 2017 (G.U. 109 del 12/5/2017) sono stati istituiti i sistemi di sorveglianza sanitaria e registri allo scopo di garantire un sistema attivo di raccolta sistematica di dati anagrafici, sanitari ed epidemiologici per registrare e caratterizzare tutti i casi di rischio per la salute, di una particolare malattia e dei suoi trattamenti ed esiti. Il Decreto presenta 3 Allegati riferiti ai Sistemi di sorveglianza e i registri di patologia di rilevanza nazionale e regionale; ai sistemi di sorveglianza e i registri di patologia, di rilevanza nazionale e regionale, già disciplinati dalla normativa vigente a livello nazionale ed infine ai Sistemi di sorveglianza e i registri di rilevanza esclusivamente regionale. I registri descritti nel DPCM sono riportati nell'Allegato C di questo rapporto.

La conclusione di questa fase consente di aver predisposto tutto il corpus di conoscenze necessario per proseguire con l'*assessment* vero e proprio, nonché aver individuato l'expertise necessario per la conduzione di dette valutazioni e completato l'individuazione delle competenze già delineate nella fase di *Screening*.

Si evidenzia, ancora una volta, la delicatezza di queste valutazioni, in termini di sensibilità dell'informazione e di rilevanza ai fini dello studio. Tutto ciò impone al proponente di instaurare una stretta collaborazione con le istituzioni sanitarie locali, non solo per acquisire le informazioni sanitarie pertinenti in loro possesso ma anche per condividere la corretta interpretazione del dato sanitario, dal quale discenderanno le successive valutazioni di rischio.

ASSESSMENT E APPRAISAL

La fase di *assessment* o valutazione ha l'obiettivo di quantificare i potenziali impatti sulla salute, definendo anche la loro relativa importanza in termini di magnitudo e verosimiglianza.

Questa fase deve procedere all'integrazione dei dati di carattere ambientale con gli scenari di esposizione selezionati in funzione delle conoscenze acquisite durante la fase di *Screening* (se condotta) e *Scoping*. Accanto alla valutazione tecnico-scientifica degli impatti determinati dall'esposizione della popolazione alla contaminazione ambientale causata dalle attività dell'opera, dovranno essere contestualmente considerati gli altri indicatori socio-sanitari connessi al benessere della popolazione esposta e potenzialmente modificabili dall'inserimento dell'opera sul territorio.

La prima parte della valutazione, relativa agli effetti sanitari determinati dall'esposizione della popolazione agli inquinanti identificati per le diverse attività collegate all'opera, si riferisce alla valutazione del rischio (*risk assessment*) (31) che può essere basata sia su dati tossicologici sia epidemiologici. Gli approcci quantitativi dell'Health Impact Assessment, per scenari di esposizione pregressi, sono tipicamente basati su metodi e dati epidemiologici (32). Tuttavia, nell'ottica prospettica della VIS, un'integrazione di dati tossicologici con dati epidemiologici, è fortemente auspicabile sia perché studi meccanicistici o cinetici possono fornire indicazioni a supporto della plausibilità biologica delle relazioni causa-effetto, sia per la maggiore disponibilità di curve dose-risposta provenienti da studi tossicologici. Alcuni approcci tossicologici potranno inoltre essere utilizzati per dare una lista di priorità ai fattori di rischio identificati nella fase di *Screening*.

Per la valutazione dell'impatto prodotto dall'inserimento dell'opera sugli altri determinanti di salute potrà essere usato un approccio di tipo quali/quantitativo al fine di identificare se e come l'opera avrà influenza su di essi. Per questo secondo tipo di valutazione viene fornita una lista, non esaustiva, di fattori da considerare nel paragrafo sulla "Valutazione di altri determinanti della salute". Al fine di valutare le condizioni di equità in salute, rispetto ad un possibile sovraccarico di rischio per la salute che è anche associato a condizioni di fragilità socioeconomica, come già richiamato in precedenza, vanno inoltre descritte le condizioni socioeconomiche d'insieme delle comunità interessate dagli impatti attraverso indicatori socioeconomici o di deprivazione multidimensionali.

La fase di *Assessment* si svilupperà necessariamente con il supporto di una serie di strumenti integrati, secondo un percorso continuo (figura 5), che parte dall'identificazione dei fattori di rischio e giunge ai potenziali impatti sulla salute della popolazione esposta, con particolare attenzione ai soggetti sensibili. Tra gli strumenti utili allo scopo vi sono, per la parte di determinazione dell'esposizione, i modelli di dispersione atmosferica, modelli per lo studio del rilascio, destino ambientale, trasporto e dispersione dei contaminanti nel suolo e negli acquiferi con riferimenti sito-specifici alle vie di esposizione e alle popolazioni esposte. L'affidabilità dei risultati della valutazione è strettamente legata sia alla scelta del modello idoneo a rappresentare la realtà che si vuole studiare sia alla qualità dei dati di riferimento per l'utilizzo di questi strumenti di analisi, che dovranno essere rappresentativi per il caso-studio specifico. Una valutazione dei limiti e delle incertezze inerenti le fasi dello studio sono necessarie per la corretta interpretazione dei risultati ottenuti. Queste incertezze andranno accuratamente inserite nel report finale di descrizione dello studio VIS.

Procedura di risk assessment

Il potenziale impatto sulla salute dell'inquinamento ambientale prodotto dall'opera viene determinato attraverso la procedura di valutazione del rischio nota come *risk assessment* (33-34-35).

Il *risk assessment* costituisce un processo logico e sequenziale in cui informazioni sul profilo tossicologico degli inquinanti e sugli scenari e livelli di esposizione vengono integrate al fine di identificare i possibili fattori di rischio, la loro natura e la probabilità che essi determinino un effetto avverso nella popolazione d'interesse.

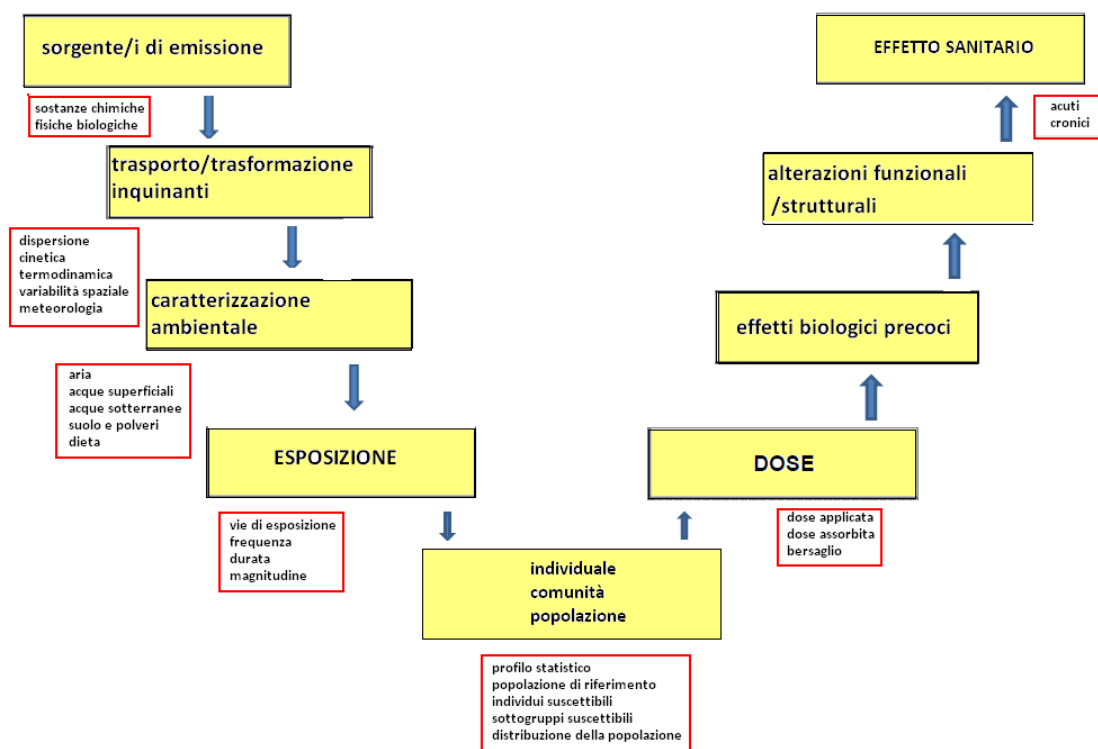


Figura 5: Il *continuum* tra fattori di pressione ambientale, esposizione ed effetti sulla salute

Nella sua formalizzazione corrente, il paradigma del *chemical risk assessment* prevede quattro fasi:

1. l'identificazione del pericolo (*hazard identification*), ovvero delle inerenti caratteristiche di pericolosità delle sostanze chimiche e permette di rispondere qualitativamente alla domanda: quali sono gli effetti che la sostanza è in grado di determinare? Queste informazioni sono quelle utilizzate per la classificazione secondo il regolamento CLP (CE) n. 1272/2008 che quindi è esclusivamente basato sul pericolo e non sul rischio;
2. la valutazione della relazione tra dose e risposta (*dose-response assessment* o *hazard characterization*), che copre gli aspetti quantitativi rispondendo alla domanda: a che livello di dose si manifesta l'effetto e quale è la sua gravità?
3. la valutazione dell'esposizione (*exposure assessment*) esterna o interna, ovvero la dose a cui è esposta la popolazione in studio;

4. la caratterizzazione del rischio (*risk characterization*), in cui le informazioni acquisite nelle fasi precedenti sono integrate per determinare la probabilità, incidenza e gravità degli effetti avversi che si potranno presentare nella popolazione esposta al livello di esposizione stimato.

Le prime due fasi utilizzano le informazioni prodotte da studi sperimentali *in vitro* e *in vivo*, studi epidemiologici e approcci non sperimentali o *in silico* (per es. relazioni struttura-attività, modellistica) per identificare gli *end-point* critici per la valutazione del rischio (vale a dire quelli che si verificano alle dosi più basse e sono tossicologicamente rilevanti), e le dosi di riferimento (o *Point of Departure*, quali i NOAEL/LOAEL o la Benchmark Dose da studi sperimentali) da cui derivare, attraverso l'applicazione di opportuni fattori di incertezza, valori di riferimento "*health based*" per l'esposizione umana (per esempio la *Acute Reference Dose* o ARfD per l'esposizione acuta, o il *Tolerable Daily Intake* o TDI per l'esposizione cronica ad un inquinante).

La *valutazione dell'esposizione* rappresenta un'altra fase fondamentale nel processo di valutazione del rischio sanitario di una popolazione esposta ad inquinanti di origine ambientale (36). Essa si basa sulla definizione del *modello concettuale* di esposizione con l'obiettivo di identificare le modalità del contatto tra contaminante e individuo/popolazione e successivamente di quantificare la dose di sostanza assunta dall'organismo. Essa deve quindi studiare lo scenario/scenari di esposizione in termini qualitativi e quantitativi, descrivendone l'intensità, la frequenza, la durata, i percorsi attraverso i quali la sostanza/sostanze entra/no nell'organismo nonché l'ampiezza della popolazione esposta, con particolare attenzione all'identificazione dei gruppi sensibili e vulnerabili. Le vie di esposizione generalmente più coinvolte sono la via orale e inalatoria; in alcuni casi potrebbe essere rilevante includere anche l'esposizione cutanea, anche se questa rappresenta una situazione meno frequente e riferibile a scenari molto specifici. L'accuratezza delle valutazioni condotte in questa fase definisce l'accuratezza ed affidabilità della valutazione del rischio che ne consegue.

L'esposizione basata sulla determinazione del livello di un contaminante nelle varie matrici e la definizione dei vari scenari di esposizione che tenga conto di quanto appena detto rappresenta però esclusivamente una stima di esposizione 'esterna', che rappresenta un surrogato della dose, ovvero della quantità di contaminante che entra nell'organismo umano.

La *caratterizzazione del rischio* infine descrive la natura e la grandezza del rischio per la popolazione esposta, esprimendo la stima della probabilità che si verifichino gli effetti avversi attesi e della loro magnitudo ai livelli di esposizioni individuati. Nella fase di caratterizzazione del rischio sono anche identificate le categorie o gruppi di popolazione più suscettibili sia perché maggiormente esposti (in base ai vari scenari di esposizione), sia per condizioni fisiopatologiche (età, stato di gravidanza, presenza di specifiche patologie, ad esempio gli asmatici nel caso di esposizioni inalatorie), che per caratteristiche genetiche (es: polimorfismi genetici di enzimi che alterano la cinetica e quindi la dose di esposizione interna, o negli enzimi della riparazione del DNA che alterano la resilienza dell'individuo) o acquisite (induzione o inibizione degli enzimi sopramenzionati per consumo di farmaci o stili di vita come nei fumatori o forti consumatori di alcool). Proteggere i gruppi di popolazione più suscettibili permette di proteggere tutta la popolazione.

Di seguito si danno alcuni approfondimenti rispetto ad una valutazione del rischio sanitario condotta con l'approccio tossicologico ed epidemiologico, sottolineando che l'uso congiunto ed integrato dei due metodi, ove possibile, può offrire una valutazione più completa per verificare l'accettabilità o meno dell'opera sul territorio ed individuare le eventuali azioni correttive e/o di mitigazione.

Risk Assessment Tossicologico

Per le sostanze tossiche non cancerogene, o con meccanismo noto di cancerogenicità non genotossico, si presuppone che esista una soglia, ovvero una dose al di sotto della quale verosimilmente non si osservano effetti sanitari avversi. Per effettuare una stima della dose a cui è esposta la popolazione, le concentrazioni ambientali stimate, quali conseguenza delle emissioni (in aria, acqua, suolo) di inquinanti da parte dell'opera, dovranno essere inserite negli idonei scenari per quantificare l'esposizione per via inalatorio e/o ingestiva. Queste dosi dovranno quindi essere confrontate con valori di riferimento quali ad esempio *Reference Concentrations* (RfC), *Reference Dose* (RfD), *Tolerable Daily Intake* (TDI). Tali valori sono generalmente stati definiti per proteggere la popolazione sul lungo periodo (esposizione cronica), tenendo conto anche dei gruppi di popolazione più vulnerabili; ad esempio, la TDI si riferisce ad esposizioni croniche giornaliere e copre l'intero arco della vita di un individuo, generalmente stimato in 70 anni.

Per sostanze con un rischio cancerogeno, le valutazioni dovranno essere condotte tenendo conto primariamente del loro modo di azione o *Mode of Action* (MoA), oltre che del livello di evidenza scientifica di cancerogenicità e della loro potenza.

Informazioni qualitative sulla evidenza di attività cancerogena sono espresse dai sistemi di classificazione "*hazard based*" adottati dell'Unione Europea (Regolamento "CLP" 1272/2008) (37) e dalla IARC, Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (38).

Sebbene utili ai fini della identificazione del pericolo e delle relative priorità, le suddette classificazioni non possono fornire elementi direttamente utilizzabili per la caratterizzazione quantitativa del rischio.

Nella stessa categoria UE o IARC, infatti, possono essere rappresentate sostanze con potenza cancerogena ampiamente diversa, purché la loro evidenza di cancerogenicità sia comparabile.

Una caratterizzazione del rischio cancerogeno necessita, invece, di tenere conto della potenza cancerogena della sostanza, da rapportare al livello di esposizione della popolazione d'interesse. A partire dagli anni '80, negli USA, l'Environmental Protection Agency (EPA) ha largamente impiegato modelli matematici con estrapolazione lineare alle basse dosi, per analizzare le relazioni dose-risposta e descrivere la potenza cancerogena delle sostanze attraverso uno *slope factor* utile a definire un coefficiente di rischio unitario *Unit Risk* (UR). Così il rischio individuale per l'esposizione "*lifetime*" ad una dose unitaria di cancerogeno, può essere utilizzato per calcolare il numero di casi di tumore atteso in una popolazione, di una data dimensione, esposta ad un determinato livello (dose) di un inquinante cancerogeno.

In realtà, le conoscenze scientifiche sui meccanismi biologici fondamentali implicati nel processo di cancerogenesi non permettono di predire in termini quantitativi, attraverso un modello matematico, gli esiti dell'esposizione a basse dosi di un cancerogeno.

Per questo motivo nell'Unione Europea viene seguito un altro approccio, più pragmatico e trasparente, che consente una efficace gestione del rischio chimico. L'approccio è quello del Margine di Esposizione (*MoE, Margin of Exposure*) che esprime la distanza tra il livello di esposizione d'interesse e quello associato ad un effetto minimo ma rilevabile. La dose di riferimento è comunemente una *Benchmark Dose*, stimata con tecniche di best fitting dei risultati sperimentali sull'animale o, più raramente, su dati epidemiologici. Nel caso dei cancerogeni genotossici viene utilizzata la $BMDL_{10}$ ovvero il limite inferiore dell'intervallo di confidenza della Benchmark Dose associata ad un incremento di tumori del 10% (39):

$$MoE = \frac{BMDL_{10}}{Exposure}$$

Con questo approccio, anche in assenza di una puntuale stima quantitativa del rischio – impossibile allo stato attuale delle conoscenze – è possibile stabilire se il livello di esposizione è tale da sollevare preoccupazioni di ordine sanitario. Sulla base di considerazioni di ordine pratico e scientifico, è stato così proposto che un MoE di almeno 10.000 rispetto alla BMDL₁₀ rappresenti una situazione di bassa preoccupazione (“*low concern*”) (40) o di rischio tollerabile.

Nel caso la Benchmark dose non sia disponibile, o non calcolabile per l’esiguità dei dati sperimentali, è possibile usare come alternativa la T25, ovvero la dose associata ad un incremento del 25% di tumori ad un dato sito, ottenuta, anche questa, per interpolazione dai dati sperimentali. In tal caso il MoE minimo, ovvero di *low concern*, dovrebbe essere proporzionalmente maggiore, ovvero pari a 25.000 (39).

Sostanze con adeguata evidenza di genotossicità (*in vivo*), ma con dati di cancerogenesi inadeguati o assenti rappresentano un caso di difficile valutazione se non risulta applicabile il *Threshold of Toxicological Concern* (TTC). Per queste è stato proposto di calcolare una benchmark dose per gli effetti genotossici, invece che cancerogeni, ma tale possibilità è ancora in una fase esplorativa. Fortunatamente sostanze con queste caratteristiche sono una minoranza e non dovrebbero essere incontrate frequentemente nella Valutazione di Impatto Sanitario.

Nel caso in cui si preveda che l’opera emetta o immetta in ambiente un numero molto elevato di sostanze per alcune delle quali non siano disponibili informazioni sul profilo tossicologico, è possibile ricorrere all’uso di approcci cosiddetti di ‘*non testing*’ perché si avvalgono di metodologie computazionali o *in silico*, tra cui la metodologia della TTC, descritta in dettaglio nel prossimo capitolo e l’approccio noto come ‘*read across*’ su sostanze chimiche strutturalmente simili. Quest’ultimo si basa sul principio della disponibilità di informazioni sul profilo tossicologico di una sostanza A (*source chemical*), mentre sono pochi i dati sulla sostanza B da valutare: se è possibile supportare la similitudine strutturale tra A e B con analisi *in silico* (es. SAR *Structure activity relationship*), o la similitudine del profilo tossicologico di A and B attraverso alcuni ‘studi ponte’ *in vitro* o *in vivo* (*bridging studies*), allora è possibile utilizzare tutti i dati sulla sostanza A per valutare la sostanza B (*read across*). Le regole per l’applicazione del *read across* sono reperibili sul sito dell’ECHA, che ha dedicato al *read across* vari documenti.¹ La valutazione può essere ancora più solida quando anziché utilizzare una sola sostanza come ‘sorgente di informazione’ si può considerare un ‘raggruppamento’ (*grouping*) di sostanze con caratteristiche simili, secondo quanto indicato sia dall’ECHA nei documenti citati in precedenza che dall’OECD nel suo documento ‘Guidance on Grouping of Chemicals’².

La metodologia della soglia di allarme tossicologico (TTC)

Nel caso in cui venga individuato un numero elevato di sostanze emesse o immesse in ambiente dall’opera in esame, è possibile, attraverso l’applicazione della metodologia nota come soglia di allarme tossicologico TTC, dare priorità ad alcune e tentare pragmaticamente di capire come trattare quelle sostanze per le quali gli effetti sulla salute non siano noti. L’approccio della TTC è già applicato in vari contesti scientifici e regolatori internazionali come EFSA, FAO/OMS, Health Canada (41) ed è considerato come uno strumento pragmatico

¹ Reperibile sul sito ECHA: http://echa.europa.eu/documents/10162/13655/pg_report_readacross_it.pdf
<http://echa.europa.eu/support/grouping-of-substances-and-read-across>

² Second Edition Series on Testing & Assessment No. 194 reperibile a:
[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2014\)4&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2014)4&doclanguage=en)

e al tempo stesso utile poiché basato su evidenze scientifiche per fare screening e dare priorità alla valutazione di sicurezza di sostanze chimiche.

La TTC esprime una soglia di esposizione umana “generica” per diverse sostanze chimiche al di sotto della quale c’è una probabilità estremamente bassa che possa presentarsi un rischio per la salute. Ciò che rende possibile calcolare una TTC è il fatto che per sostanze chimiche appartenenti alla stessa categoria e con struttura chimica simile, sulla base di un database corposo di dati di tossicità, è stato osservato generalmente un livello comparabile di tossicità.

L’approccio TTC non è raccomandato, invece, per alcune categorie di sostanze chimiche: sostanze altamente cancerogene (ad esempio aflatossina, azoxi- o N-nitroso-composti), steroidi, diossine e PCB, composti non considerati nel database (es: metalli e composti organometallici, proteine, polimeri, nanomateriali, sostanze radioattive).

I criteri di applicazione e le soglie di tossicità del TTC sono sintetizzati nel **BOX 6**.

Nella figura 6 si riassumono i riferimenti e le soglie di interesse per la valutazione tossicologica descritta nei paragrafi precedenti.

BOX 6 - Come si utilizza l’approccio della TTC

Le sostanze chimiche che non hanno un potenziale genotossico vengono raggruppate in tre categorie sulla base della classificazione di Cramer: sostanze con tossicità bassa (Classe I) media (Classe II) o elevata (Classe III). L’appartenenza delle sostanze a tali classi può essere attribuita mediante il software OECD QSAR Toolbox 4.1. Nella applicazione della TTC la classe II viene inglobata con approccio conservativo nella Classe III **(42)**.

I valori di TTC per le due classi sono stati determinati analizzando statisticamente cospicui database tossicologici e altri dati disponibili sulla tossicità delle sostanze incluse in ciascuna classe (NOEL, LOAEL, etc). Il 5° percentile nella distribuzione dei NOAELs diviso per un fattore di incertezza di 100 è stato assunto come la TTC delle diverse classi. Poiché i data base interrogati più ampi comprendono essenzialmente dati di tossicità orale, l’approccio è generalmente utilizzato per questa via espositiva, che può essere utile per determinare quando una esposizione indiretta, per ricaduta di inquinanti al suolo, sia da considerarsi rilevante o meno ai fini della valutazione complessiva.

Per la Classe I, che comprende sostanze con strutture semplici per le quali è noto un efficiente meccanismo di eliminazione/detossificazione nell’organismo, la TTC è stata indicata pari a 30 µg/kg pc/giorno, che corrisponde a 1,8 mg per un adulto di 60kg (tale valore debitamente convertito per peso corporeo può essere ovviamente utilizzato per tutta la popolazione).

Per le Classi II e III, che includono sostanze con strutture chimiche che destano preoccupazione per il loro profilo tossicologico, la TTC è stata indicata pari a 1.5 µg/kg pc/giorno, che corrisponde a 90µg per un adulto di 60kg.

Gli agenti cancerogeni non genotossici hanno una soglia che è considerata rientrare in quella di altri tipi di tossicità. Pertanto, l’EFSA ha concluso che i valori TTC relativi alla Classe III siano appropriati per quelle sostanze, in cui il peso dell’evidenza indichi un’assenza di potenziale genotossico. Per quelle sostanze per cui invece si preveda una azione di tipo genotossico si identifica un valore specifico di TTC pari a 0,15 µg per persona, corrispondente a 0,0025 µg/kg pc/giorno.

Se l’esposizione dell’uomo ad una sostanza è inferiore al valore TTC, si considera bassa la probabilità di osservare effetti sanitari avversi. E’ ovvio che questo approccio implica che i dati

di esposizione (dose stimata) siano i più accurati possibile.

La semplice conversione numerica dalla dose orale a quella inalatoria non è corretta e non necessariamente rappresenta il 'caso' peggiore, perché l'assorbimento e la biodisponibilità sistemica possono essere diversi e il profilo tossicologico in termini di organi bersaglio può dipendere dalla via di esposizione. E 'comunque possibile applicare la metodologia anche all'esposizione inalatoria **(43, 44)**.

Oltre 200 sostanze, corrispondenti a 296 studi di tossicità inalatoria in vivo, sono state incluse nel RepDose database (www.fraunhofer-repdose.de) sui valori di NOEC (*No Observed Effect Concentrations*) e seguendo un approccio analogo a quello descritto per i dati base di tossicità orale, è stato possibile ricavare una TTC inalatoria di:

- 1.5×10^{-3} ppm per le sostanze nella Classe I corrispondenti ad una dose di 71 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/giorno
- 2.2×10^{-5} ppm per le sostanze nella Classe III corrispondenti ad una dose di 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/giorno

Per le sostanze tossiche per via inalatoria le differenze tra le classi di *Cramer* sono meno marcate a causa di possibili misclassificazioni. Sono state proposte altre procedure per la categorizzazione **(45, 46)** in due gruppi con tossicità bassa e alta: in ogni caso per le sostanze ad elevata tossicità, che rappresentano il caso peggiore, il valore è molto simile al precedente: 2×10^{-5} ppm.

VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE



Sostanza non cancerogena

- Livelli di esposizione \geq valori health-based di riferimento
es. \geq RfC, RfD, TDI → Quantificazione impatto sanitario
- Livelli di esposizione $<$ valori health-based di riferimento
es. $<$ RfC, RfD, TDI → NO CONCERN

APPROCCIO TTC

esposizione	CLASSE I <u>Cramer</u>	CLASSE II <u>Cramer</u>	CLASSE III <u>Cramer</u>	<u>Genotossici</u>
ORALE $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/giorno	30	1.5	1.5	0.0025
INALATORIA $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/giorno	71 1.5×10^{-3} <u>ppm</u>		4 2.2×10^{-5} <u>ppm</u>	

- Livelli di esposizione \geq TTC → Quantificazione impatto sanitario
- Livelli di esposizione $<$ TTC → LOW CONCERN

Sostanza cancerogena

MARGIN OF EXPOSURE (MoE) =
BMDL10*/livelli di esposizione
*dose con incremento di tumori del 10%

- MoE
10.000-1.000.000 → LOW CONCERN
- $>1.000.000$ → NO CONCERN

Figura 6 : schema dei valori di riferimento per la valutazione del rischio tossicologica

Esposizione aggregata e esposizione cumulativa

Un altro elemento di complessità della valutazione risiede nella potenziale esposizione alla sostanza prodotta/emessa dall'opera/progetto per le diverse vie di esposizione (*esposizione aggregata*), ovvero la valutazione dell'esposizione a più sostanze (o *miscele*) per una o più vie (*esposizione cumulativa*). Come descritto precedentemente è verosimile, per alcune tipologie di inquinanti (es. organici persistenti), essere esposti per via inalatoria, per esempio durante l'emissione diretta, ma successivamente anche per ingestione se poi le sostanze ricadono al suolo e hanno la potenzialità di entrare nella catena alimentare o di andare ad interessare le acque destinate al consumo umano. La necessità di affrontare questo tipo di valutazione deve essere accuratamente considerata per ogni caso specifico qualora questo lo richieda.

Per la valutazione del rischio a seguito di una esposizione per più vie, sarà necessario tenere conto di possibili differenze nell'assorbimento e/o nella biodisponibilità sistemica della sostanza per le varie vie, per una valutazione quantitativa appropriata.

La valutazione di rischio cumulativo, generalmente piuttosto complessa, è stata presa in considerazione da varie Istituzioni (WHO, ATSDR, EPA, Comitati Scientifici della UE, EFSA) che hanno prodotto una ricca documentazione sull'argomento. In questi documenti si descrivono approcci a fasi successive (*tier*) con diversi livelli di approfondimento. Tra questi si considera particolarmente interessante l'approccio descritto nel documento dello SCHER, Comitato Scientifico della EU (39). E' in fase di consultazione pubblica un ulteriore documento dell'EFSA focalizzato sulla armonizzazione della valutazione del rischio per la salute dell'ambiente, dell'uomo e degli animali in caso di esposizione a miscele (46).

La composizione di miscele di origine ambientale può variare quali/quantitativamente nel tempo, pertanto non avendo caratteristiche costanti, molti degli approcci descritti in letteratura si basano sulla conoscenza delle proprietà tossicologiche dei singoli componenti e sono per questo indicati come approcci *component-based*. Solo nel caso in cui non sia nota la composizione della miscela, dovranno essere utilizzati dati sulla miscela stessa.

Poiché alcuni studi hanno indicato che a concentrazioni dei singoli componenti di una miscela, tipiche dei livelli ambientali, generalmente inferiori o vicini al valore del NOAEL, le interazioni sono assenti o trascurabili, l'additività di dose è considerato come l'approccio di riferimento.

L'approccio dell'additività di dose si applica a sostanze chimiche che abbiano lo stesso meccanismo di azione, lo stesso bersaglio tossicologico e/o proprietà tossicocinetiche comparabili, e si basa sull'assunzione che i diversi componenti si comportino come se rappresentassero diluizioni diverse dello stesso inquinante. In questo ambito molto importante sta diventando l'attività di identificazione dei gruppi di sostanze (*grouping*), alla quale molte istituzioni (EFSA, OECD ed ECHA) stanno dedicando documenti specifici.

L'approccio dell'additività è usato anche se gli inquinanti non hanno in comune il MoA, ma non ci sono evidenze o ipotesi di interazione tra loro, per cui si può ipotizzare che svolgano una azione indipendente l'uno d'altro.

L'additività di dose non si usa se esistono evidenze o ipotesi di interazione, che richiedono una valutazione specifica caso per caso. Per interazione si intende l'insieme dei fenomeni che comportano una deviazione rispetto all'additività e danno luogo ad una risposta maggiore (sinergismo) o minore (antagonismo) di quella ottenuta dalla somma degli effetti dovuti a ogni singolo componente. I metodi per la valutazione del rischio tossicologico cumulativo sono descritti nel **BOX 7**.

Nel caso di esposizione congiunta a più cancerogeni genotossici, può essere calcolato il

marginale di esposizione totale (MoET), come il reciproco della somma dei reciproci dei MoE delle singole sostanze (http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/chemical-mixtures-in-water/en/) secondo la formula:

$$\text{MoET} = \frac{1}{(1/\text{MoE}_1) + (1/\text{MoE}_2) + (1/\text{MoE}_3)}$$

Un MoET > 10.000 indica una situazione di rischio tollerabile o con bassa priorità per interventi correttivi.

BOX 7 - Metodi per la valutazione del rischio cumulativo

I metodi che applicano l'additività di dose e che sono più frequentemente utilizzati sono il *Relative Potency Factor* (RPF), il *Toxic Equivalent Factor* (TEF) e l'*Hazard Index* (HI).

I primi due approcci sono stati già utilizzati in ambito regolatorio per valutare gli effetti cumulativi della classe dei pesticidi organofosforici e per i vari congeneri di diossine e PCB-diossina simili. Uno dei componenti, quello con il profilo tossicologico più studiato (per avere una curva dose-risposta disponibile) e generalmente più sfavorevole, viene utilizzato come composto di riferimento (o indice) e il valore di TEF o RFP degli altri componenti è stimato per confronto con quello della sostanza di riferimento: la tossicità della miscela si ottiene sommando i prodotti ottenuti moltiplicando i TEF o RFP relativi a ciascun componente per la concentrazione del componente in miscela.

Questo significa che data l'esposizione a n sostanze S_i ($i=1,2,\dots,n$), una viene individuata come sostanza di riferimento o indice (S_{ind}) per calcolare il suo RFP o TEF

$$\text{RPF}_1 = \text{TS}_1 / \text{TS}_{ind},$$

dove TS_1 è la tossicità della sostanza 1 (S_1) e TS_{ind} è la tossicità della sostanza indice (S_{ind}).

La dose (o concentrazione) della S_1 in miscela viene pertanto aggiustata secondo la formula:

$$aD_1 = D_1 \times \text{RPF},$$

in modo da avere una dose o concentrazione aggiustata della miscela (D_{mix}), calcolata sommando tutte le concentrazioni 'aggiustate' rispetto alla sostanza presa come indice. Gli effetti sulla salute della miscela vengono valutati sulla base della curva dose-risposta della sostanza indice.

Quando non siano disponibili dati meccanicistici sufficienti per un corretto *grouping* e all'applicazione di RFP o TEF è possibile applicare il modello dell'*Hazard Index* (HI), o indice di pericolo: è un numero adimensionale, corrispondente alla somma dei rapporti tra la concentrazione nella miscela e i valori di riferimento disponibili relativi alla tossicità (NOAEL, ADI, RfD o RfC) di ciascun componente, che rappresentano la potenza relativa secondo la formula:

$$\text{HI} = \sum_{j=1}^n \text{Conc}_j / \text{RfD}_j$$

dove n è il numero delle sostanze che rientrano nel calcolo dell'HI

Un valore di $HI < 1$, suggerisce che non sono attesi effetti specifici dovuti alla miscela, mentre un $HI > 1$ rappresenta un campanello di allarme ed è necessario porre particolare attenzione agli effetti della miscela per capire se ci possano essere problemi sanitari legati alla presenza di componenti che interagiscono tra di loro.

L'HI potrà essere stimato separatamente per le diverse vie di esposizione (per es HI_{INH} per la via inalatoria, e HI_{OR} per la via orale).

La derivazione dell'HI è stata più volte revisionata dall'EPA per poter incorporare eventuali informazioni disponibili su interazioni tra composti chimici diversi. Sulla base di adeguate evidenze sperimentali (*WoE*, *Weight of Evidence*) è possibile modificare il calcolo di HI introducendo un fattore che rappresenti una stima qualitativa (o semiquantitativa) dell'interazione osservata (M).

L'implementazione del modello di HI si basa sull'osservazione che la grande maggioranza delle interazioni descritte negli studi sperimentali è dovuta ad alterazioni della tossicocinetica di uno o più componenti, che determina cambiamenti nella dose interna della specie tossica nel sito di azione.

Inoltre, si può considerare che, se uno dei componenti dà un contributo dominante alla tossicità complessiva (per concentrazione e/o *hazard* relativo) l'influenza delle interazioni dovute ad altri componenti è minore e quindi si «pesa» la rilevanza dei singoli componenti. Nonostante il raffinamento, l'HI fornisce comunque solo un'indicazione numerica del grado di rischio potenziale della tossicità dovuto a esposizioni combinate, con fonti di incertezza non trascurabili (le incertezze insite nella derivazione dei valori di riferimento dei singoli componenti sono variamente combinati e potenzialmente amplificati dal calcolo).

Procedura suggerita per il risk assessment tossicologico nella Valutazione di Impatto Sanitario di un'opera.

Nei paragrafi precedenti sono forniti gli elementi teorici per supportare una corretta valutazione del rischio tossicologico, mentre in questo paragrafo vengono fornite indicazioni schematiche su come questa debba essere condotta.

La figura 7 suggerisce una flow chart attraverso la quale è possibile condurre la Valutazione di Impatto Sanitario di un'opera, tenendo conto della valutazione tossicologica per gli inquinanti di cui si stima una potenziale esposizione a seguito del funzionamento dell'opera stessa, seguendo i principi discussi nei paragrafi precedenti, e tenendo conto della necessaria integrazione con le conoscenze epidemiologiche.

Il primo passo è ovviamente l'identificazione dei fattori di rischio coinvolti, sia in relazione all'opera che preesistenti.

Coerentemente con l'approccio generale del *risk assessment* per le sostanze chimiche, la valutazione accurata e dettagliata dell'esposizione della popolazione ai fattori di rischio identificati, condotta tramite misure dirette o con modelli di stima, è indispensabile per la valutazione dell'impatto sanitario dell'opera.

La conoscenza del profilo di esposizione della popolazione, sia in termini qualitativi che quantitativi, guiderà sia la scelta dell'approccio più adeguato per la valutazione del rischio, sia la sua definizione in termini quantitativi.

A supporto della identificazione degli scenari di esposizione e delle metodologie di quantificazione del rischio si suggerisce la consultazione dell'*Exposure Factors Handbook*

prodotta dalla *U.S. Environmental Protection Agency* (US EPA) (47), che riporta, per le diverse vie di esposizione e per gruppi di popolazione, le variabili importanti necessarie per la messa a punto del modello concettuale o la banca dati ConsExpo dell'RIVM (<https://www.rivm.nl/en/Topics/C/ConsExpo#report>). Sono disponibili anche studi sulla popolazione italiana che possono essere utilizzati per estrarre informazioni e dati utili a quantificare alcune variabili importanti del modello concettuale di rischio. Tali studi riguardano ad esempio, il rateo inalatorio, il tempo trascorso in ambienti aperti e chiusi, il peso corporeo, le abitudini alimentari, per i diversi gruppi di età e genere della popolazione italiana e per aree geografiche (48-49-50-51-5253-54). Un esempio di dati utili per costruire scenari di esposizione, riferiti alle popolazioni italiane studiate nelle suddette indagini, sono descritti nell'Appendice B.

Per poter fare una lista di priorità (screening) o poter gestire sostanze per le quali non siano disponibili dati tossicologici sufficienti, può essere applicata la metodologia della TTC.

Relativamente alla via inalatoria, qualora l'esposizione fosse al di sotto del valore della TTC inalatoria per i composti tossici appartenenti alla Classe di *Cramer* III (utilizzando un approccio molto conservativo che consideri tutti i composti nel gruppo di maggiore tossicità), vale a dire 2.2×10^{-5} ppm per le sostanze corrispondenti ad una dose di 4 µg/kg pc/giorno, è possibile considerare tali contaminanti non prioritari e non sarà necessario procedere ad una valutazione ulteriore.

Qualora l'esposizione inalatoria stimata al contaminante sia superiore al rispettivo valore soglia, o la TTC non sia applicabile, sarà necessario valutare l'entità del rischio associato allo specifico scenario di esposizione in modo diverso nel caso sia presente una soglia oppure no.

Analogamente considerando di dover valutare il contributo della esposizione indiretta a seguito di deposizione al suolo e ingresso nella catena alimentare, si potrà utilizzare la metodologia della TTC, per capire quando tale contributo possa essere considerato rilevante o possa essere trascurato.

Qualora l'esposizione orale stimata ad un contaminante tossico (appartenente alla Classe III di *Cramer*) ma non genotossico sia inferiore al rispettivo valore soglia TTC (1.5 µg/kg pc/giorno), che in caso di un genotossico si abbassa a 0,15 µg /persona, ovvero 0,0025 µg /kg pc, è possibile considerare tali contaminanti non prioritari e non sarà necessario procedere ad una valutazione ulteriore. I criteri di applicazione e le soglie di tossicità del TTC orale sono sintetizzati nel **BOX 6**.

La conoscenza del profilo di tossicità, in particolare per quanto riguarda le proprietà genotossiche della sostanza, è quindi discriminante nella scelta dell'approccio valutativo da adottare anche per valutare l'applicazione della TTC.

Sarà quindi necessario acquisire, attraverso le banche dati tossicologiche e i siti istituzionali citati sia di seguito che in appendice, informazioni il più possibile esaustive per valutare se la sostanza d'interesse può essere considerata genotossica o meno alla luce dei criteri di valutazione attuali (ECHA) (55) che portano alla classificazione secondo regolamento CLP (CE) n. 1272/2008. Ecco perché nello schema di figura 7 le due fasi di stima dell'esposizione e identificazione dell'*hazard* associato ai fattori di rischio sono posti sullo stesso piano e legati da una freccia che indica che i due tipi di informazioni sono complementari. La conoscenza del profilo tossicologico potrà inoltre contribuire all'identificazione degli indicatori sanitari che dovranno essere considerati per la definizione del profilo di salute di base della popolazione potenzialmente esposta agli impatti dell'opera.

Qualora l'esposizione stimata ad un contaminante per via orale sia superiore al rispettivo valore soglia, o la TTC non sia applicabile, sarà necessario valutare l'entità del rischio associato allo specifico scenario di esposizione.

La valutazione di rischio sarà quindi condotta in modo diverso nel caso di presenza o assenza di un valore di soglia.

In assenza di genotossicità, esistendo una soglia (come anche per i cancerogeni non genotossici) sarà possibile confrontare i livelli di esposizione stimati con valori di riferimento (RfC, RfD, TDI, ADI), relativi a ciascun inquinante per il periodo di esposizione a cui il valore di riferimento si riferisce (es. acuto, subcronico, cronico, giornaliero) per decidere se l'esposizione è tossicologicamente tollerabile o tale da suscitare preoccupazioni di ordine sanitario.

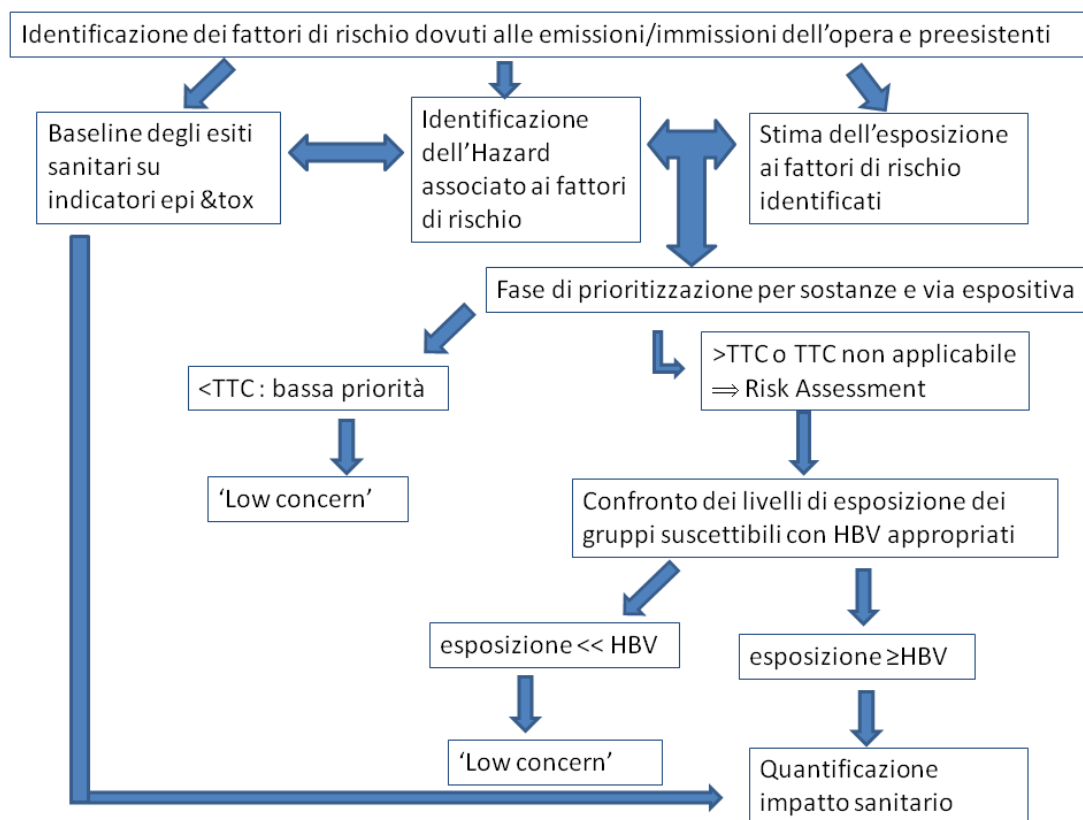


Fig. 7. Illustrazione schematica del processo di valutazione dei rischi. TTC: *Threshold of Toxicological Concern* (Soglia di allarme tossicologico); HBV: *Health-Based Value* (Valore di riferimento basato su effetti sulla salute).

Alcuni importanti database sono liberamente disponibili per il reperimento delle informazioni chimico-tossicologiche utili alla identificazione e/o caratterizzazione del pericolo delle sostanze chimiche, inclusi i valori di riferimento: ad esempio, le banche dati dell'ISS (disponibili all'indirizzo <http://www.iss.it/index.php?lang=1&anno=2016&tipo=39>), dell'ECHA (*European Chemical Agency*) e altre quali IRIS (*Integrated Risk Information System*), ITER (*International Toxicity Estimates for Risk*), e la banca dati Open-Food Tox dell'EFSA, disponibile all'indirizzo: <https://www.efsa.europa.eu/en/data/chemical-hazards-data>. Possono ovviamente essere consultati anche i siti di altre Agenzie o Organizzazioni come WHO, Health Canada, ATSDR, che svolgono valutazioni tossicologiche su molte sostanze chimiche definendo i valori di riferimento (RfC, RfD, TDI, ecc) che sono derivati dai dati sperimentali con approcci condivisi a livello internazionale, ma che richiedono un giudizio

esperto per la loro corretta applicazione. E' quindi opportuno fare riferimento alle indicazioni delle autorità sanitarie suddette (WHO, ECHA, EFSA, EPA) per l'individuazione dei valori di riferimento per gli inquinanti d'interesse, scegliendo il valore che sia più appropriato per la via di esposizione e che sia il più recente e aggiornato alle conoscenze scientifiche disponibili.

Se il livello di esposizione è inferiore al valore di riferimento, si può stimare una probabilità di osservare effetti avversi tanto più bassa quanto maggiore è la differenza tra i due valori. Se l'esposizione supera il valore di riferimento, non si può escludere che ci sia un rischio per la popolazione, che sarà tanto maggiore quanto maggiore è la differenza tra i due valori. Nel caso in cui i due valori siano molto simili, è necessario un raffinamento della valutazione, cercando di individuare e ridurre il livello di incertezza presente sia nella valutazione dell'esposizione che nella derivazione del valore di riferimento.

Se l'inquinante ha un potenziale di cancerogenicità con meccanismo di azione genotossico, sarà invece necessario valutare il rischio attraverso il calcolo del Margine di Esposizione (MoE) che si basa sul confronto tra una esposizione di riferimento associata ad un effetto biologico (la Benchmark dose) e l'esposizione misurata, esprimendo la distanza tra i due scenari e quindi la plausibile rilevanza sanitaria dell'esposizione della popolazione. Valori di riferimento (Benchmark dose) sono spesso presenti in documenti di valutazione di varie autorità sanitarie (EPA, EFSA, ECHA) o possono essere calcolati direttamente dai dati reperiti attraverso le banche dati utilizzando software gratuiti messi a disposizione da varie agenzie (<http://www.efsa.openanalytics.eu>; <https://www.epa.gov/bmds>). In assenza di dati adeguati per derivare una benchmark dose, si potrà in alternativa utilizzare la più semplice T25, calcolata per interpolazione lineare dai dati sperimentali.

A questo punto, la valutazione tossicologica potrà essere integrata e completata dalla valutazione epidemiologica per produrre una valutazione complessiva di impatto sanitario.

La valutazione complessiva dell'impatto sanitario dell'opera può però acquistare complessità nel caso frequente che essa comporti l'esposizione contemporanea della popolazione a più contaminanti.

Qualora siano individuati più contaminanti genotossici si potrà calcolare il Margine di Esposizione Totale (MoET), seguendo la procedura sopra descritta, per valutare la rilevanza sanitaria della esposizione combinata. In questo caso l'ipotesi sottostante è quella della additività delle dose, in quanto si assume che cancerogeni genotossici condividano lo stesso MoA basato sull'interazione con il DNA.

Nel caso di esposizione multipla a più sostanze tossiche (non genotossiche) gli approcci possono essere diversificati in dipendenza delle conoscenze disponibili e del Meccanismo di azione delle sostanze come indicato nei paragrafi precedenti.

A questo proposito si considera particolarmente utile l'approccio pragmatico proposto da SCHER (56) con la definizione di un albero decisionale (Fig. 8).

Come si vede dallo schema la prima fase deve identificare la plausibilità di una esposizione cumulativa a più sostanze, perché solo in questo caso è necessario condurre la valutazione. In caso affermativo, per assegnare priorità alle co-esposizioni si ricorre all'applicazione della TTC, attribuendo bassa priorità all'esposizione ad un singolo componente, o a più componenti con MoA simile, di una ipotetica miscela inferiore alla TTC.

Seguendo l'albero decisionale, nel caso in cui non sia nota la composizione della miscela, dovranno essere utilizzati dati sulla miscela, non essendo possibile applicare l'approccio 'component-based'. Nel caso in cui gli inquinanti non abbiano in comune il MoA o il bersaglio, si può ipotizzare che abbiano una azione indipendente l'uno d'altro; se il MoA è lo stesso si applica l'additività di dose, a meno che esistano evidenze o ipotesi di interazione, cioè una deviazione rispetto all'additività che può dar luogo ad una risposta che sia maggiore (sinergismo) o minore (antagonismo) di quella ottenuta dalla somma degli effetti dovuti a ogni

singolo componente.

Per capire se sono plausibili interazioni tra più sostanze chimiche potrebbe essere utile seguire un approccio di verifica di alcune condizioni rispondendo alle seguenti domande:

1. Una o più delle sostanze in miscela possono significativamente aumentare l'assorbimento di altri componenti?
2. Una o più delle sostanze in miscela possono significativamente inibire l'eliminazione di altri componenti
3. Una o più delle sostanze in miscela esercitano la propria tossicità attraverso la formazione di metaboliti la cui formazione è influenzata da altri componenti della miscela?
4. E' possibile che più componenti vengano biotrasformati dagli stessi enzimi con potenziale competizione?
5. Possono uno o più componenti agire modificando meccanismi di protezione cellulare o di riparazione cellulare (inclusa la riparazione del DNA)?

Rispondere sì ad una di queste domande deve indurre il valutatore a considerare la possibilità di una interazione.

I metodi per la valutazione del rischio tossicologico cumulativo sono descritti in dettaglio nel **BOX 7**.

Di supporto alla valutazione di rischio per esposizioni cumulative e/o a miscele è di aiuto il documento *'Guidance document for the assessment of joint action of chemical mixtures'*, della statunitense *Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (57)*. L'ATSDR ha creato anche, una banca dati on line (HazDaT) contenente informazioni sulla contaminazione ambientale di oltre 2.000 siti sui quali ATSDR ha condotto valutazioni per la protezione della salute pubblica.

La consultazione di HazDaT permette l'identificazione dei contaminanti ambientali più frequentemente co-presenti nei vari comparti (acqua, aria, suolo) o nei siti a rischio. Inoltre, l'ATSDR ha anche preparato, secondo i criteri descritti nel *'Guidance manual for preparation of an interaction profile'*, una serie di profili di interazione (IP) di miscele di particolare interesse per la salute pubblica.

Alcuni dei profili sono di rilevanza per la VIS, ad esempio:

- IP per contaminanti persistenti (PCDD/F, HCB, PCBs, metilmercurio);
- IP per 1,1,1-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, tricloroetilene e percloroetilene;
- IP per benzene, toluene, etilbenzene e xilene (BTEX);
- IP per Cu, Pb, Mn, Zn e per Cd, As, Cr, PB;
- IP per atrazina, simazina, desetilatrazina, diazinon e nitrati.

Nel caso della miscela BTEX, spesso presente in aree industriali nei comparti acqua, suolo e aria, i dati disponibili di metabolismo e tossicocinetica dei singoli componenti e delle combinazioni binarie utilizzati in modelli PB-PK, consentono di evidenziare che le interazioni tra i 4 composti, dovute a inibizione competitiva della detossificazione, si verificano solo a dosi >20 ppm, che quindi è da intendersi come la soglia per le interazioni nella miscela BTEX.

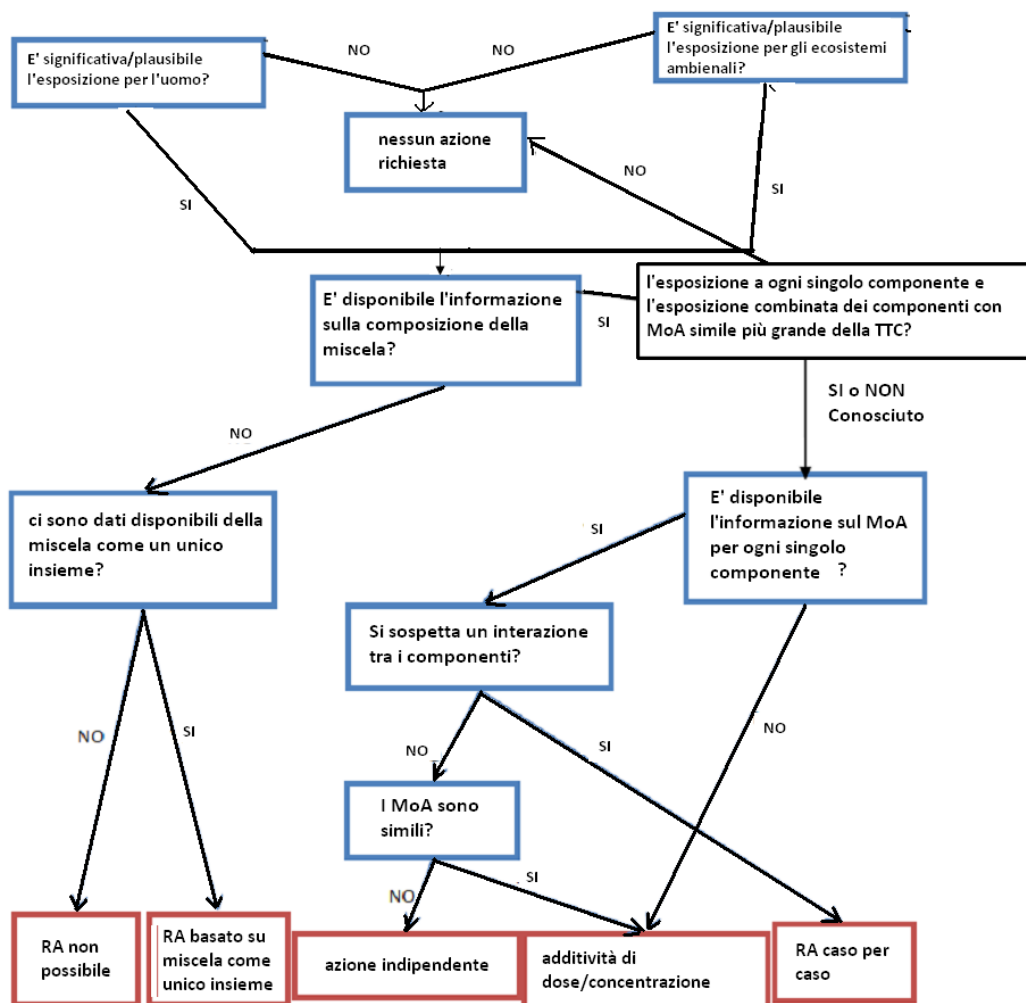


Figura 8: Albero decisionale per il Risk Assessment di miscele di sostanze. Da SCHER (2012). TTC: Threshold of Toxicological Concern

Assessment epidemiologico

I metodi che si basano su dati epidemiologici e producono stime di natura epidemiologica da applicare nella fase di *Assessment* nell'ambito di queste linee guida, possono essere distinti in metodi per la stima del rischio attribuibile e metodi per la produzione di indicatori di burden of disease per diversi scenari di esposizione.

I principali indicatori che è possibile stimare sono i casi attribuibile i DALYS (Disability-adjusted life years).

Indicatori di impatto sono alla base degli esercizi di Health Impact Assessment di tipo previsionale e, nell'ambito di queste linee guida, rispondono al quesito: Quale impatto in termini di casi attesi, di anni di vita potenziali persi, altri esiti di burden of disease legati a cause letali e non letali, infortuni e sintomi preclinici è atteso in corrispondenza di una determinata variazione nell'esposizione ad inquinanti ambientali?

Per il calcolo di tali indicatori è necessaria la disponibilità di informazioni epidemiologiche sulla relazione tra diversi livelli di esposizione e rischio. Sono pertanto necessari dati di tipo epidemiologico sulle funzioni di relazione esposizione-esiti di salute per gli inquinanti oggetto d'interesse, già identificati nelle fasi di *Screening* e *Scoping*. Per ciascun inquinante identificato come d'interesse e gli esiti di salute ad esso riconducibili e definiti in base ai profili tossicologici degli inquinanti, così come esemplificato nel **BOX 4**, va valutata l'esistenza di funzioni di rischio derivanti da valutazioni metanalitiche di più studi epidemiologici. Su questo tipo di informazioni si basa, ad esempio, l'impostazione del progetto VIAS (Metodi per la Valutazione Integrata dell'Impatto Ambientale e Sanitario dell'inquinamento atmosferico - <https://www.vias.it/>) che ha consentito di definire gli impatti sulla salute a lungo termine di particolato fine (PM_{2,5}), biossido di azoto e ozono, sul territorio nazionale rispetto a tre scenari diversi di emissioni. Alcune funzioni concentrazione-risposta derivanti da studi epidemiologici per alcuni inquinanti atmosferici sono riportate nelle linee guida VIAS (Tabella 4.2 pag. 31 e 32) (**58**).

Per il calcolo degli indicatori di Assessment epidemiologico è sempre necessaria l'identificazione e quantificazione della popolazione esposta ai diversi scenari di esposizione ipotizzati *post operam*. La quantificazione della popolazione esposta per genere, può avvenire in base ai dati censuari disponibili sulle sezioni di censimento. E' possibile procedere come di seguito esposto: 1) vanno identificate le aree ad iso-esposizione; 2) tramite l'applicazione di modelli di geoprocessing, si possono identificate le porzioni delle sezioni di censimento incluse in ciascuna area ad iso-esposizione; 3) per ciascuna sezione di censimento, in base ai risultati ottenuti al punto 2., può essere stimata la popolazione in ciascuna area ad iso-esposizione; 4) le popolazioni delle sezioni di censimento incluse in toto o in parte in ciascuna area ad iso-esposizione, stimate al punto 3., possono essere sommate per stimare la popolazione esposta in ciascuna area con la stessa esposizione prevista. La procedura proposta richiede l'utilizzo di Sistemi Informativi Geografici ed è analoga a quella descritta nella fase di *Scoping*. Nella fase di *Assessment* è possibile e necessario, in ogni caso, stimare le popolazioni interessate dai diversi scenari di esposizione, a partire dai dati delle sezioni di censimento. Per scenari di esposizione che vedano coinvolte comunità e comuni di piccole e medie dimensioni (fino ad alcune decine di migliaia di abitanti), è auspicabile e consigliato, viste anche le incertezze legate alla produzione di scenari di esposizione in termini prospettici, includere l'assessment che corrisponde a scenari di esposizione per l'insieme delle popolazioni comunali.

Stima dei Casi attribuibili, degli anni di vita persi, dei DALYs

Per il calcolo dei casi attribuibili, oltre alle funzioni di rischio sono necessari dati su: la numerosità della popolazione esposta, i livelli di esposizione ipotizzati *post operam*, il livello di rischio (tasso di mortalità o incidenza) per gli esiti considerati prima della variazione dell'esposizione (i.e. *ante operam* nel caso di queste linee guida). La procedura per la stima dei Casi Attribuibili è descritta nel **BOX 8**.

BOX 8 - Stima dei Casi Attribuibili

Nell'ambito di queste linee guida, la stima dei casi attribuibili interessa gli scenari di variazione dell'esposizione.

La procedura di seguito esposta è relativa ai casi per i quali siano disponibili stime di Rischio Relativo (RR) derivanti da studi epidemiologici, applicabili a diversi scenari di esposizione, e segue quanto proposto nelle linee guida per la Valutazione Integrata di Impatto Ambientale e Sanitario (VIAS) limitatamente alla disponibilità di stime di RR derivanti da studi epidemiologici **(58)**.

Per il calcolo dei Casi Attribuibili (CA) è necessario identificare:

- a) la stima del rischio relativo (RR) per l'effetto sanitario considerato (mortalità/morbosità/incidenza) per la patologia d'interesse, derivato dalla funzione concentrazione-risposta descritta nella letteratura più aggiornata;
- b) la dimensione della popolazione della popolazione target, ossia la popolazione interessata dagli scenari di esposizione;
- c) la differenza tra l'esposizione *ante operam* e quella stimata dagli scenari *post operam* nella popolazione esposta;
- d) l'occorrenza di base (baseline) dell'evento sanitario in studio, ossia la mortalità/la morbosità/l'incidenza nella popolazione target.

Con le informazioni indicate è possibile calcolare i CA attraverso la seguente formula:

$$CA = (RR-1) \times \text{Tasso}_{\text{pop}} \times \Delta C \times \text{Pop}_{\text{exp}}$$

Dove

(RR-1) è l'eccesso di rischio per unità di variazione della concentrazione/esposizione del fattore di rischio in esame

Tasso_{pop} è il tasso di mortalità/morbosità/incidenza al baseline nella popolazione target per l'effetto considerato;

ΔC è la variazione nelle concentrazioni/esposizioni ambientali *ante-post operam* per la quale s'intende valutare l'effetto;

Pop_{exp} è la dimensione della popolazione target.

Per il calcolo dell'intervallo di confidenza della stima relativa al numero di casi attribuibili è necessario ripetere i calcoli sopra descritti utilizzando sia il limite inferiore che superiore del RR riportato nella letteratura di riferimento.

La formula indicata è utilizzabile nel caso le funzioni di concentrazione-risposta siano lineari e consentano di definire una variazione di rischio fissa all'aumento di unità di concentrazione/esposizione (come ad esempio le funzioni proposte nel progetto VIAS per l'associazione tra concentrazione di PM_{2,5} e incidenza di eventi coronarici e mortalità per malattie cardiovascolari, malattie respiratorie, tumore dei polmoni e cause naturali -

<https://www.viias.it/pagine/funzioni-di-rischio>).

In caso contrario, è necessario estrapolare dati di meta-analisi epidemiologiche in grado di categorizzare il rischio per diversi livelli di esposizione (gradienti), anche in termini di categorie qualitative come ad esempio assenza/presenza dell'esposizione.

In questo caso la formula per il calcolo dei CA è semplificata:

$$CA = (RR - 1) \times \text{Tasso}_{\text{pop}} \times \text{Pop}_{\text{exp}}$$

Dove RR è il rischio relativo attribuibile agli scenari di esposizione post operam rispetto all'esposizione ante operam.

Per approfondimenti ed esemplificazioni, si rinvia alla pubblicazione *'Methods of health risk and impact assessment at industrially contaminated sites: a systematic review'* di Xiong e coll. (59) e all'Appendice 1. Approfondimenti Metodologici delle linee guida VIIAS (58).

I DALYs consentono di valutare l'impatto combinato di mortalità precoce e disabilità, sommando agli anni di vita persi per mortalità prematura con gli anni di vita persi per disabilità e adoperando come unità di misura comune il "tempo". Il DALY cumula infatti a livello di popolazione il peso, espresso in anni, della mortalità precoce (nel caso di queste linee guida rispetto alla variazione dell'esposizione, *ante e post operam*) e delle conseguenze non fatali di patologie e infortuni. Il vantaggio dell'utilizzo di questo indicatore è legato alla possibilità di stimare e comparare l'impatto della variazione dell'esposizione per diverse patologie comprese quelle non letali o eventi preclinici quali, ad esempio, il fastidio legato agli odori, la cefalea, le performance cognitive. Il principale limite è insito nell'incertezza assegnata ai pesi (disability weights) che è necessario attribuire a ciascuna patologia (60). Un esempio del percorso da fare e delle informazioni necessarie per produrre indicatori di impatto come i DALYs è fornito da una valutazione di Hänninen e coll. (61) sul burden of disease per nove fattori di rischio in sei paesi europei. La procedura per il calcolo dei DALYs è descritta nel **BOX 9**.

BOX 9 - Calcolo dei DALYs

Nel caso applicativo di queste linee guida, il DALY è una misura dell'impatto sulla salute della popolazione attribuibile all'aumento di rischio associato agli scenari di esposizione *post operam*.

Il calcolo deriva dalla combinazione degli anni di vita persi per mortalità prematura e gli anni di vita persi per disabilità, utilizzando come unità di misura comune il "tempo".

Il DALY (Disability-Adjusted Life Years) cumula infatti a livello di popolazioni il peso, espresso in anni, delle conseguenze non fatali di patologie e infortuni e della mortalità precoce (rispetto all'assenza del rischio aggiuntivo legato agli scenari di esposizione) secondo la seguente formula:

$$DALY = \sum (YLD + YLL)$$

In cui YLD (Years Lived with Disability) sono gli anni di vita trascorsi in condizioni di disabilità determinate da una patologia:

$$YLD = I \times DW \times D$$

dove I è l'incidenza della patologia nei termini di Casi Attribuibili (CA) come frutto della variazione dell'esposizione; DW è il peso attribuito alla condizione patologica in esame; D è la durata media della patologia considerata.

Gli YLL (Years of Life Lost) rappresentano gli anni di vita persi per morte precoce causata dalla stessa patologia:

$$YLL = N \times L$$

Dove N è il numero di morti e L l'aspettativa di vita standard al momento del decesso espressa in anni. Quest'ultima può essere definita in modo diverso per genere, data la durata di vita media differente tra uomini e donne. Nella pratica, per il calcolo degli YLL è necessario conoscere il numero di morti per fascia di età per la patologia considerata corrispondenti allo scenario di esposizione ipotizzato.

I DW sono definiti come dei pesi che riflettono la gravità di una patologia in una scala che va da 0 (salute perfetta) a 1 (equivalente alla morte). I valori attribuiti ai DW per le singole patologie, sono il risultato di valutazioni di esperti e derivano da valutazioni qualitative e quantitative sulla desiderabilità relativa delle condizioni di malattia. I DW per 328 patologie sono indicati nell'Appendice 1 del rapporto sul 'Burden of Disease' globale, regionale e nazionale pubblicato nella rivista The Lancet nel 2017 **(62)**.

L'utilità di questo indicatore è relativa alla possibilità di comparare scenari di esposizione e/o fattori di rischio per i quali la letteratura indica differenti esiti di salute. Si veda ad esempio il calcolo dell'EBoDE (Environmental Burden of Diseases in Europe), che ha comparato 6 differenti fattori di rischio ambientali usando i DALYs come misura di impatto **(61)**.

Nel caso non sia calcolabile il numero di morti attribuibili agli scenari di esposizione e/o nel caso la patologia considerata non sia letale (ad esempio per l'fastidio legato alle emissioni odorigene o per sintomi come la cefalea), i DALYs possono essere calcolati sulla sola base della componente YLD, come proposto da Ranzi e coll. nell'ambito del progetto di Sorveglianza epidemiologica sullo stato di salute della popolazione residente intorno agli impianti di trattamento dei rifiuti (SESPIR) **(63)**. I casi incidenti, ovvero i casi attribuibili agli scenari di esposizione *post operam*, sono calcolabili come indicato nel **BOX 8** Stima dei Casi Attribuibili.

Considerazioni sull'assessment

Nella fase di *Assessment* è necessario effettuare sia valutazioni di natura tossicologica, che epidemiologica (più propriamente di Health Impact Assessment). L'assessment di natura tossicologica è, nella pratica e per l'applicazione di queste linee guida, sempre possibile, e consente anche la valutazione del rischio cumulativo per l'esposizione a miscele d'inquinanti. D'altro canto, l'assessment di natura epidemiologica ha il vantaggio, rispetto alle valutazioni derivanti unicamente da indagini tossicologiche, di basarsi su rischi osservati direttamente in popolazioni umane. Inoltre, nell'assessment epidemiologico, gli indicatori che vengono proposti richiedono la quantificazione dei rischi al tempo 0 – *ex ante* - direttamente nella popolazione oggetto d'indagine. Le valutazioni che ne derivano, pur con i limiti d'incertezza intrinseci ai metodi adottati, possono essere ricondotte direttamente alle popolazioni oggetto d'indagine. Tuttavia, l'assessment di natura epidemiologica è limitato alla disponibilità di valutazioni solide sulle relazioni epidemiologiche o di dose-risposta, o di gradiente di rischio in funzione di livelli categorici di esposizione.

L'assessment tossicologico e quello epidemiologico forniscono elementi di valutazione che vanno integrati nella lettura finale dei risultati. Poiché l'assessment epidemiologico non è sempre possibile, nel caso in cui non sia eseguito vanno fornite le motivazioni che devono essere verificate.

Un grande lavoro tecnico-scientifico è necessario sui metodi e sulla produzione degli indicatori. Infatti, il contesto di applicazione dei metodi e degli indicatori proposti è nuovo rispetto a quelli nei quali sono stati finora sviluppati e applicati. E' necessario che tale lavoro si alimenti anche in base a quanto emergerà dalle esperienze di applicazione pratica sul territorio.

Per ovviare a vantaggi e svantaggi che l'approccio tossicologico e quello epidemiologico presentano singolarmente nella fase dell'*Assessment*, è sempre più necessaria e auspicabile l'integrazione del contributo della ricerca tossicologica con quella epidemiologica. Tale integrazione dovrebbe essere rivolta principalmente a perseguire gli obiettivi di migliorare le capacità di tradurre le valutazioni sui meccanismi e la plausibilità biologica nell'identificare gli esiti d'interesse, e di produrre in modo più efficace stime di rischio e impatto, a seconda della disponibilità e qualità dei dati. Su questa integrazione hanno lavorato anche altre Istituzioni quale il Sistema Nazionale di Protezione dell'Ambiente (SNPA), che ha proposto un approccio in cui, nel caso di effetti cancerogeni, le due discipline trovano un punto d'incontro nella stima dei casi attribuibili (58) nel caso venga fatto riferimento al concetto, discutibile, della Unit Risk, già menzionato nella sezione di questo testo sul Risk Assessment Tossicologico.

Valutazione di altri determinanti di salute

Oltre agli effetti sulla salute determinati dall'esposizione diretta della popolazione agli inquinanti emessi/prodotti, l'opera potrebbe influenzare altri determinanti di salute, che possono interessare una popolazione anche più estesa di quella esposta direttamente.

I determinanti per grandi categorie sono quelli descritti nella Figura 1 e raggruppati in:

- Comportamenti e stili di vita;
- Condizioni di vita e lavorative;
- Fattori sociali;
- Fattori economici;

- Disponibilità e accesso ai servizi.
- Disponibilità di risorse ambientali (es. spazi verdi)

Queste ampie categorie dovrebbero essere disaggregate per specifiche componenti riferite all'opera e al territorio che la accoglie. Nella Tabella 2 si riporta un esempio di determinanti della salute che possono essere considerati nelle valutazioni. Tale lista rappresenta, comunque, solo un esempio e dovrà essere predisposta con indicatori selezionati per il contesto territoriale e l'opera specifica per la quale lo studio è svolto.

Sebbene sia sempre preferibile una quantificazione degli impatti, per alcuni di questi indicatori, la valutazione si potrà affidare a stime qualitative o semi quantitative, definendo la presenza o assenza di una variazione dell'indicatore quale conseguenza dell'inserimento dell'opera sul territorio e quantificando, successivamente, l'impatto in termini positivi e/o negativi, secondo un valore di intensità bassa, media o alta.

Questo *risk assessment* qualitativo dovrà comunque produrre una valutazione della verosimiglianza degli effetti (con quale probabilità si potranno presentare: bassa, media, alta) e una valutazione dell'ampiezza del rischio (effetto), tramite valutazioni di tipo qualitativo (basso, medio o alto).

Al fine di produrre una valutazione a supporto della fase gestionale del rischio, le due componenti ovvero probabilità e magnitudo degli effetti devono essere tenute come variabili separate. Infatti, per gestire il rischio e ricercare soluzioni idonee a tutela delle popolazioni esposte, è necessario capire su quali aspetti è più opportuno effettuare interventi per ridurre il rischio. Se la probabilità di accadimento degli effetti è molto bassa ma l'ampiezza degli effetti (per esempio in termini di persone esposte) è molto alta, è su quest'ultimo parametro che dovranno essere effettuate le azioni per ridurre il rischio (ridurre l'esposizione). Viceversa se le valutazioni evidenziano che l'effetto si può presentare con un alta probabilità, è su questa variabile che si dovrà agire diminuendo fino ad un livello accettabile (da valutare caso per caso) la probabilità degli eventi. Questo consentirà, nella fase di *Appraisal*, di valutare distintamente su quali aspetti si potrà agire per mitigare il rischio stimato.

Appraisal

L'*Appraisal* è la fase in cui la componente più propriamente scientifica, basata sugli approcci sopra descritti, si integra tramite un processo di confronto, con le conoscenze e le opinioni degli stakeholder. Infatti, gli stakeholder possono essere portatori di preoccupazioni e/o esigenze del territorio che devono essere incluse e valutate ai fini della composizione di un giudizio finale completo e condiviso. L'obiettivo è quello di definire una lista degli impatti secondo una classificazione dei rischi condivisa, che porti anche ad identificare le alternative e le azioni di mitigazione più efficaci ai fini della riduzione e gestione del potenziale rischio sul territorio.

Il risultato di questa collaborazione dovrebbe condurre all'elaborazione di una classificazione condivisa degli impatti rispetto sia ai dati più propriamente oggettivi delle valutazioni tecnico scientifiche derivanti dalla procedura tecnico scientifica di *assessment del rischio* sia alle preoccupazioni espresse dagli stakeholder e dal territorio.

La fase di *Assessment/Appraisal* identifica e quantifica, ove sia possibile, i diversi impatti sulla salute, tramite il percorso descritto, che potrà raggiungere questi obiettivi solo se svolta in stretta collaborazione con gli enti del territorio e fortemente integrata con le valutazioni di carattere più propriamente ambientale. Infatti la conoscenza tecnica del ciclo tecnologico

dell'impianto insieme alla descrizione accurata delle emissioni in ogni matrice ambientale, delle tecnologie adottate per limitarle, saranno necessarie per creare il quadro di riferimento su cui stimare la potenziale esposizione della popolazione.

L'insieme di queste valutazioni dovranno guidare alla scelta dell'alternativa progettuale che minimizza gli aspetti negativi mantenendo, e possibilmente massimizzando, le ricadute positive per il territorio e la popolazione. Una valutazione accurata delle diverse azioni di mitigazione per gli impatti identificati dovrà essere chiaramente esplicitata, indicando come queste azioni interverranno, su quali indicatori incideranno e quale sarà la loro potenziale riduzione.

In appendice è presente una sezione dedicata alle Fonti di Dati a cui può essere utile fare riferimento per le diverse fasi di valutazione in un processo di valutazione degli impatti ambientali e sanitari connessi alla realizzazione di un'opera.

Tabella 2. Esempio di scheda di compilazione per una valutazione dell'impatto dell'opera su altri determinanti di salute in cui segnalare tipologia e magnitudo dell'effetto

	Valutazione effetti positivi			Valutazione effetti negativi			No effetto
COMPORAMENTI E STILI DI VITA							
<i>attività fisica</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>attività ricreative</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>abitudini alimentari</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>mobilità/ incidentalità</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>relazioni sociali</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
ASPETTI SOCIO-ECONOMICI							
<i>livello di istruzione</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>livello di occupazione /disoccupazione</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>accesso alla casa</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>livello di reddito</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>diseguaglianze</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>esclusione sociale</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>tasso di criminalità</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>accesso ai servizi sociali/sanitari</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>tessuto urbano</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
SERVIZI							
<i>disponibilità/accessibilità ai servizi sanitari</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>disponibilità/accessibilità ai servizi di vigilanza/controllo</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>disponibilità/accessibilità ai servizi socio-assistenziali</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
<i>organizzazione della comunità locale</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
Qualità degli ambienti di lavoro	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	
Salute delle minoranze(pendolari, etnie) gruppi vulnerabili (bambini,anziani,ecc.)	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	

B basso; M medio; A alto

MONITORING

Il monitoraggio degli impatti stimati in fase di VIS si rende necessario proprio per il significato previsionale che hanno queste valutazioni. Il monitoraggio è finalizzato ad assicurare il controllo degli effetti significativi sull'ambiente derivanti dalla realizzazione e funzionamento dell'opera per i quali è stata stabilita una potenziale relazione con effetti sanitari. L'obiettivo dell'azione di monitoraggio sarà anche quella di segnalare tempestivamente un' indesiderata evoluzione di effetti non previsti o previsti con caratteristiche diverse.

In sintesi, andranno definiti i contenuti e le modalità, compresa la periodicità, del monitoraggio in funzione degli effetti da monitorare, in stretta relazione con le Istituzioni/esperti sanitari. La definizione del monitoraggio richiede inizialmente l'individuazione del set di parametri/variabili/indicatori che andranno opportunamente considerati, secondo le modalità e periodicità concordate, per poter condurre la valutazione degli effetti sulla salute in accordo con la realizzazione e poi il funzionamento dell'opera. Ne consegue che per lo stesso set di parametri dovranno essere note le valutazioni nella fase precedente alla realizzazione, al fine di produrre gli idonei confronti, come già evidenziato nella fase di *Scoping*. Per quanto riguarda il ruolo dell'epidemiologia nella fase di *Monitoring*, sarà necessario un aggiornamento nel tempo degli indicatori descrittivi per il profilo di rischio generale e per quello specifico associabile all'esposizione, così come identificato nella fase di *Scoping*. Per gli scenari che prevedono un aumento dell'esposizione potrà essere necessario implementare uno studio epidemiologico in grado di valutare l'entità dell'impatto ascrivibile al cambiamento *ante-post operam*. In questa fase saranno in particolare utili gli studi epidemiologici analitici che consentono il monitoraggio epidemiologico. Nell'ambito di questa tipologia di studi, riveste un ruolo privilegiato lo studio di coorte residenziale. Le caratteristiche essenziali degli studi epidemiologici analitici ed in particolare quelli di coorte residenziale sono riportate nel **BOX 10**.

L'utilizzo di *check list* opportunamente redatte dagli esperti dei diversi settori saranno un valido strumento di lavoro.

Va sottolineato che la valutazione finale potrebbe evidenziare la necessità di predisporre anche un biomonitoraggio di popolazione per misurare la dose interna all'organismo delle sostanze di interesse tossicologico per le quali è stato ritenuto necessario controllare l'andamento e l'intensità dell'esposizione. Come noto il biomonitoraggio permette di dosare direttamente il contaminante (o i suoi metaboliti) nell'organismo stesso attraverso fluidi biologici (es: sangue o urine) o tessuti (es: capelli). La predisposizione di questo monitoraggio sarà effettuata a valle della definizione di valori di riferimento per la popolazione esposta, prima che l'opera sia realizzata e funzionante, con i quali operare l'opportuno confronto tra la situazione *ante-post operam*. Tale attività sarà necessariamente espletata dal tavolo tecnico che ha svolto la VIS, in particolare con la condivisione degli enti preposti alla tutela della salute pubblica.

Parallelamente dovranno essere tenuti sotto controllo i determinanti socio-sanitari del territorio (es. Tabella 2) individuati dal gruppo di esperti come variabili o modificabili dall'inserimento dell'opera sul territorio.

Inoltre, potrà essere pianificato un monitoraggio ecotossicologico come descritto in precedenza (fig. 4). Questo monitoraggio, predisposto in accordo con gli enti locali, sarà definito tenendo conto dei risultati ottenuti nella fase di *Scoping*, che rappresenteranno il valore di riferimento (punto 0) precedente alla realizzazione dell'opera.

Una corretta pianificazione del monitoraggio, in termini sia di parametri/variabili/indicatori sia di idonee tempistiche, consentirà di valutare nel tempo l'andamento di questi parametri/indicatori/variabili ed eventualmente di ridefinire il set di questi da tenere sotto controllo.

Il piano di monitoraggio dovrà essere predisposto in collaborazione con gli organi territoriali e centrali, quali l'Istituto Superiore di Sanità, concordando, le procedure, le metodologie e i tempi, nonché le risorse necessarie per la sua attuazione.

BOX 10 - Studi epidemiologici analitici

I metodi presentati nel BOX 1 - *Metodi di epidemiologia descrittiva o geografica* hanno il limite principale di produrre indicatori che si basano sulla definizione delle aree interessate dai fenomeni di esposizione della popolazione nel suo complesso (di solito la popolazione comunale è l'unità in studio), mentre i fenomeni che riguardano l'esposizione interessano gli individui di una popolazione in modo diverso. Per indagare meglio la relazione tra esposizione e esiti di salute è necessario ricorrere a metodi epidemiologici analitici. Questi metodi consentono di saggiare un'associazione in termini causali o di valutare quantitativamente la relazione tra un'esposizione ed un effetto. Gli studi analitici hanno il loro perno in valutazioni individuali sugli esiti rispetto a valutazioni di solito quantitative dell'esposizione (che possono riguardare i singoli individui o essere attribuite a livello individuale anche se prodotte a livello di area – mixed models) e si basano sulla verifica delle associazioni seguendo gli individui di una popolazione nel tempo.

Un modello di studio osservazionale che consenta di verificare l'evolversi dei profili di salute di popolazione, qual è in particolare lo studio di coorte residenziale, ha notevole interesse nell'ambito del *Monitoring*. Infatti, la modifica di impianti industriali rilevanti o l'istallazione di nuovi impianti, può influire con molteplici dinamiche sui fattori di rischio e di protezione a livello delle popolazioni interessate dall'esposizione, con effetti non prevedibili *ante operam*. Il modello di studio di coorte residenziale consente di prendere in considerazione in tempi successivi, qualora le informazioni siano disponibili, eventi di salute non ritenuti d'interesse all'avvio dello studio. Tale modello di studio può rispondere sia agli obiettivi di valutare le associazioni tra le esposizioni ambientali e gli esiti di salute, che a quello di monitoraggio dell'evolversi nel tempo dei profili di salute di popolazione anche in relazione all'evolvere dell'esposizione. La caratteristica principale di tale modello di studio è l'attribuzione dell'esposizione a livello individuale (sulla base di valutazioni individuali o di area) in funzione della ricostruzione della storia residenziale di ciascun soggetto della coorte che, nel caso di applicazione alla VIS dovrebbe essere sia retrospettiva che prospettica (ossia dovrebbe essere aggiornata periodicamente). L'assunzione di base è che sia la residenza a determinare prevalentemente l'esposizione ambientale d'interesse. I limiti di questa assunzione vanno valutati caso per caso. Nella fase di *Monitoring*, è possibile innestare all'interno dello studio di coorte residenziale, valutazioni ad hoc, anche su base campionaria. Queste valutazioni possono riguardare tanto l'esposizione individuale agli inquinanti (con un ruolo privilegiato del biomonitoraggio), quanto la valutazione di stili di vita, ivi comprese le abitudini personali nella fruizione del territorio.

Il modello di studio di coorte residenziale si è rivelato finora efficace nel caso di contaminazioni prevalentemente per diffusione in atmosfera o, almeno, considerando tale componente della

contaminazione. Emblematico ed esemplificativo è lo studio di coorte sugli effetti delle esposizioni ambientali ed occupazionali sulla morbosità e mortalità della popolazione residente a Taranto (<https://www.sanita.puglia.it/web/csa/relazioni-scientifiche>). Il caso di Taranto, inoltre, fornisce un buon esempio di integrazione delle informazioni ottenibili dell'approccio geografico su base comunale con quello di studio analitico di coorte residenziale (64). Per approfondimenti sugli studi epidemiologici applicati e applicabili ai siti industriali contaminati si rinvia alla rassegna di De Sario e colleghi (65).

REPORTING

La stesura del rapporto deve riportare tutte le attività condotte durante la valutazione, seguendo il percorso logico che ha portato alla valutazione degli impatti sulla salute.

Il report dovrà quindi contenere:

- gruppo di lavoro, con relativa expertise, che ha condotto lo studio, inclusi gli stakeholder coinvolti
- descrizione dell'opera
- descrizione del territorio: area geografica, popolazione, aree sensibili
- descrizione degli impatti ambientali (individuazione e quantificazione)
- individuazione degli indicatori sanitari correlati agli impatti ambientali dell'opera corredata dal resoconto della letteratura scientifica, data base e altre informazioni consultate e selezionate
- descrizione dello stato di salute *ante operam* della popolazione, con particolare attenzione agli indicatori selezionati
- valutazione dell'impatto sanitario con descrizione delle metodologie adottate (quantitativo e qualitativo)
- analisi delle incertezze
- valutazione delle potenziali alternative per la minimizzazione degli impatti
- descrizione del monitoraggio *post operam* (ambientale e sanitario)

Come detto, le valutazioni previsionali sono inevitabilmente affette da incertezza. Una sezione del report dovrà essere specificatamente dedicata alla descrizione delle incertezze relative alle diverse fasi della valutazione. Queste possono essere relative ai dati utilizzati per la stima dell'esposizione (modellistica, stima delle concentrazioni e delle dosi, ecc.), alla qualità dei dati utilizzati per effettuare la baseline conoscitiva del territorio, nonché le incertezze sull'aspetto più propriamente inerente la valutazione del rischio in termini quantitativi di effetti sanitari attesi. Il complesso di queste incertezze, la valutazione del peso di queste nelle stime finali, la eventuale necessità di effettuare campagne per l'acquisizione di altri/nuovi dati, sono elementi che dovranno essere descritti fornendo infine una valutazione complessiva sull'affidabilità dei risultati e che si rifletteranno anche nella predisposizione del piano di monitoraggio ambientale e sanitario integrato.

CONCLUSIONI

Le Linee Guida descritte in questo documento rappresentano un aggiornamento di quelle precedentemente pubblicate nel Rapporto Istisan 17/4.

Il documento si è arricchito di nuove informazioni utili ai proponenti per svolgere la VIS. In particolare sono stati inseriti alcuni esempi relativi agli indicatori sanitari per specifiche esposizioni, la valutazione ecotossicologica, le metodologie relative all'*Assessment* tossicologico ed epidemiologico sia come procedure singole che integrate. E' evidente dalla trattazione dei vari aspetti di queste linee guida che le varie metodologie avranno pesi diversi nelle varie fasi. Infatti i) gli aspetti ecotossicologici possono essere molto informativi sia nella fase di *Screening* che di *Monitoring*, fornendo indicatori di salute degli ecosistemi, ii) per l'identificazione dei potenziali fattori di rischio e degli indicatori sanitari è necessaria l'integrazione completa e la collaborazione tra la tossicologia e l'epidemiologia, iii) nel caso della valutazione di rischi determinati da un'opera in modo predittivo per la maggiore disponibilità di dati sarà più frequentemente utilizzata la metodologia tossicologica, ove possibile integrata con i dati epidemiologici, mentre iv) nelle fasi di studio dello stato di salute della popolazione sia *ante-operam* che nella fase di *Monitoring* la metodologia di elezione è rappresentata dalla componente epidemiologica; v) trasversale e assolutamente complementare a tutte le metodologie è la valutazione dell'esposizione, sia come esposizione esterna ambientale (misurata o stimata con opportuna modellistica) che come esposizione interna, informata dalla componente tossicocinetica e modellistica nella fase predittiva o come studi di biomonitoraggio nella fase di *Monitoring*.

Su questa base è sempre più evidente che la VIS è necessariamente il frutto della collaborazione di più competenze integrate in un gruppo di lavoro.

Si vuole ancora sottolineare, come più volte richiamato nel documento, che una valutazione di impatto sanitario richiede il coinvolgimento di diversi esperti nelle materie che ogni singolo caso evidenzia. Tra queste sicuramente dovranno sempre essere presenti epidemiologi e tossicologi insieme ad esperti ambientali e ecotossicologi per raggiungere l'auspicata integrazione tra le due componenti ambiente e salute. E' necessario inoltre che al processo partecipino sempre gli enti del territorio, ambientali e sanitari, con i quali il proponente dovrà creare un rapporto di stretta collaborazione per ricevere nei tempi idonei le informazioni ed i dati necessari a svolgere la VIS.

La complessità delle valutazioni descritte richiede indubbiamente un periodo di formazione alle tematiche descritte, tenuto conto che ad oggi le valutazioni condotte dai proponenti sono state sempre confinate al settore ambientale utilizzando criteri di riferimento selezionati per questo obiettivo. Una valutazione di impatto sanitario richiede un allargamento della visione di impatto includendo criteri di riferimento che partono da prospettive diverse, talvolta non completamente allineate con quelle ambientali.

Ne consegue che, sebbene condotta all'interno della procedura di VIA, la VIS deve fare riferimento ai principi che appartengono alla tutela della salute pubblica.

La complessità e delicatezza delle valutazioni richieste suggerisce di predisporre un'attività di formazione specifica che l'ISS intende realizzare sia per gli enti del territorio che dovranno sostenere le valutazioni sia per i proponenti a cui è assegnato l'onere della valutazione, anche attraverso la predisposizione di alcuni allegati tecnici specifici per condurre le valutazioni epidemiologiche e tossicologiche. Anche se attualmente sono in atto processi di formazione rivolti ai territori regionali su alcune tematiche di interesse per la VIS, ad oggi non si può assumere che le necessarie competenze siano omogeneamente presenti sul territorio nazionale.

Queste dovranno essere oggetto di specifica formazione includendo ed integrando le ampie tematiche che la VIS deve affrontare.

Infine, il confronto con proponenti e stakeholder potrà fornire gli elementi utili per un eventuale aggiornamento del documento al fine di renderlo pienamente condiviso e applicabile alle numerose situazioni che potranno presentarsi sui territori.

FONTI DI DATI

In questa sezione si forniscono alcune informazioni sul reperimento dei dati utili per produrre uno studio di valutazione di impatto sanitario.

Le fonti di dati qui proposte non sono chiaramente esaustive, e altre banche/sorgenti di dati possono essere utilizzate, avendo accuratamente verificato le informazioni in queste contenute.

La Tabella 3 riporta le fonti di informazioni utili ai fini della valutazione di impatto sanitario per tipologia di dati in funzione delle diverse caratterizzazioni individuando istituzioni di riferimento, banche dati e indirizzi di reperimento online.

Tabella 3. Fonti di informazioni utili per la VIS per tipologia di dati, istituzioni di riferimento, banche dati e indirizzi di reperimento online

Tipologia dati	Fonti/banche dati
Caratterizzazione ambientale dell'area	
Censimento delle attività produttive	www.istat.it/it/archivio Camere di commercio, sistemi informativi degli Enti Locali
Siti contaminati	http://www.isprambiente.gov.it/it/temi/suolo-e-territorio/siti-contaminati http://www.minambiente.it/pagina/siti-contaminati-di-interesse-nazionale-sin
Cartografia uso del suolo	http://www.isprambiente.gov.it/it/temi/suolo-e-territorio/uso-del-suolo-e-cambiamenti Siti informativi territoriali di Regioni, Province e Comuni
Modellistica diffusionale dei contaminanti nelle matrici ambientali	http://www.isprambiente.gov.it/it/banche-dati Sistemi informativi delle Agenzie Regionali per la Protezione Ambientale (ARPA) Modellistica realizzata <i>ad hoc</i>
Misure ambientali delle reti di monitoraggio	Sistemi di monitoraggio delle Agenzie Regionali e Provinciali Ambientali http://www.isprambiente.gov.it/it/sistema-nazionale-protezione-ambiente
Caratterizzazione demografica e socio-economica	
Dimensione, composizione e struttura per età della popolazione	Popolazione residente: http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_POPRES1 Sistemi informativi demografici territoriali Sistemi di indicatori territoriali: http://sitis.istat.it/html/
Dati socio-economici, indicatori di deprivazione su base dei dati censuari	Demografia in cifre: http://demo.istat.it/ Health for All-Italia: http://www.istat.it/it/archivio/14562
Identificazione di comunità sensibili (es. scuole, ospedali) nell'area d'impatto	Studi comunali <i>ad hoc</i> Sistemi informativi demografici e urbanistici territoriali

segue

continua

Tipologia dati	Fonti/banche dati
Stato di salute della popolazione	
Dati sanitari ed epidemiologici	Health for All-Italia http://www.istat.it/it/archivio/14562 Mortalità per causa in Italia: 1980-2003, 2006-2010 http://www.iss.it/site/mortalita/Scripts/SelCause.asp www.profilidisalute.it Schede di Dimissione Ospedaliera (Ministero della Salute, flussi informativi regionali) Registro Tumori Italiani (copertura disomogenea sul territorio nazionale) http://www.registri-tumori.it/ Aziende Sanitarie Locali o Agenzie Regionali Sanitarie, Osservatori Epidemiologici Regionali Studi <i>ad hoc</i> Banche dati per Regione, progetto ARCHES (http://www.sismec.info/index.php/arches)
Altre informazioni territoriali	
Volumi di traffico	Rilevazioni Enti locali ACI
Incidenti	https://www.istat.it/it/archivio/172481 http://www.aci.it/laci/studi-e-ricerche/dati-e-statistiche/incidentalita.html Rilevazione Ente Locale Polizia urbana Sistemi informativi statistici regionali
Meteorologia	http://www.meteoam.it/dati_in_tempo_reale http://cma.entecra.it/homePage.htm
Dati (eco)tossicologici	
Effetti acuti e cronici con identificazione di valori di riferimento	ECOTOX Home- EPA http://sitodesc.minambiente.it/ TOXNET http://toxnet.nlm.nih.gov/ TOX FAQ http://atsdr1.atsdr.cdc.gov/toxfaq.html ICSC Ita http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/italian.html http://www.dbsp.iss.it/4daction/WebEntra Open-Food Tox EFSA, https://www.efsa.europa.eu/en/data/chemical-hazards-data . ECHA: https://echa.europa.eu/ ATSDR: https://www.atsdr.cdc.gov/
Presenza di contaminanti persistenti e bio-accumulabili (POP)	IPCS INTOX http://www.intox.org/databank/index.htm HAZ MAP http://hazmap.nlm.nih.gov/index.php http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/ListingofPOPs/tabid/2509/Default.aspx
Presenza di contaminanti "interferenti endocrini"	http://www.governo.it/biotecnologie/documenti/interferenti_endocrini.pdf http://endocrinedisruption.org/endocrine-disruption/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/chemicalsearch
Banche dati	http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/ http://www.iss.it/index.php?lang=1&anno=2017&tipo=39

LISTA ABBREVIAZIONI

ADI	Accettable Daily Intake
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
ARfD	Acute Reference Dose
BMD	Benchmark dose
BMDL ₁₀	il limite inferiore dell'intervallo di confidenza della BMD associata ad un incremento di tumori del 10%
BTEX	Benzene, Toluene, Etilbenzene, Xilene
COV	Composti Organici Volatili
DALYS	Disability-adjusted life years
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	European Food Safe Authority
EPA	Environmental Protection Agency
GIS	Geographic Information System
HCB	Esaclorobenzene
HI	Hazard Index
IARC	International Agency for Research on Cancer
IPA	Idrocarburi Policiclici Aromatici
IRIS	Integrated Risk Information System
ITER	International Toxicity Estimates for Risk
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MoA	Mode of Action
MoE	Margin of Exposure
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
OECD	Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico
OMS-WHO	Organizzazione Mondiale della Sanità (Worlds Health Organization)
PCCD/FP	Policlorodibenzodiossine/furani
PCB	Policlorobifenili
PM	Materiale Particellare
RA	Risk Assessment
RfC	Reference Concentration
RfD	Reference Dose
RFP	Fattore di potenza relativa
RIVM	Netherlands National Institute for Public Health and the Environment
SCHER	Scientific Committee on Health and Environmental Risks
SF	Slope Factor
TEF	Fattore di tossicità equivalente.
TDI	Tollerable daily intake
TTC	Threshold of toxicological concern
UR	Unit Risk
VIA	Valutazione di Impatto ambientale
VIS	Valutazione di impatto sulla salute
WoE	Weight of Evidence

BIBLIOGRAFIA

1. L. Musmeci, M.E. Soggiu Linee guida per la Valutazione di Impatto Sanitario (VIS) (Legge 221/2015, art. 9) 2017, Rapporti Istisan 17/4
2. WHO (2001). Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization
3. Fehr R, Viliani F, Nowacki J, Martuzzi M, editors (2014). Health in Impact Assessments: Opportunities not to be missed. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
4. World Health Organization. *Health impact assessment: main concepts and suggested approach. Gothenburg consensus paper*. Brussels: European Centre for Health Policy, WHO Regional Office for Europe; 1999. Disponibile all'indirizzo: <http://www.euro.who.int/document/PAE/Gothenburgpaper.pdf>; ultima consultazione 4/4/17.
5. World Health Organization. *Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference*, New York, 19-22 June, 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948.
6. Barton H, Grant M. A health map for the local human habitat. *The Journal for the Royal Society for the Promotion of Health* 2006;126(6):252-3.
7. WHO. Rio Political Declaration on Social Determinants of Health (Statement n. 5). Geneva: World health Organization.
8. Ministero della Salute, Centro Nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie. *Valutazione di impatto sulla salute. Linea guida per proponenti e valutatori*. Roma: Ministero della Salute; 2016. Disponibile all'indirizzo: http://www.ccm-network.it/imgs/C_27_MAIN_progetto_416_lista_File_List11_itemName_2_file.pdf; ultima consultazione 4/4/17
9. International Association for Impact Assessment (IAIA) *health impact assessment international best practice principles* Special publication series n.5 IAIA\PUBS\SP5.indd (09/06)
10. Public Health Advisory Committee 2005. A guide to health impact assessment: A policy tool for New Zealand. Wellington: Public Health Advisory Committee.
11. U.S. Environmental Protection Agency. 2013 *A Review of Health Impact Assessments in the U.S.: Current State-of-Science, Best Practices, and Areas for Improvement* EPA/600/R-13/354 december 2013
12. Nowacki J, Martuzzi M, Fischer TB (Ed.). *Health and strategic environmental assessment* Copenhagen: World Health Organization; 2010.
13. N.Linzalone G, Assennato, A, Ballarini E, Cadum, M, Cirillo, L, Cori, F, De Maio, L, Musmeci, M, Natali, S, Rieti, M. E. Soggiu and F. Bianchi Health Impact Assessment Practice and Potential for Integration within Environmental Impact and Strategic Environmental Assessments in Italy *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2014**, *11*, 12683-12699

14. WHO Guide to identifying the economic consequences of disease and injury World Health Organization 2009
15. WHO Regional Office for Europe, OECD (2015). Economic cost of the health impact of air pollution in Europe: Clean air, health and wealth. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
16. Istituto Nazionale di Statistica. *Atti del 9° Censimento generale dell'industria e dei servizi Censimento delle istituzioni non profit. 5 - Le sezioni di censimento*. Roma: ISTAT; 2015. Disponibile all'indirizzo: http://www.istat.it/it/files/2016/02/Atti-CIS_Fascicolo_5.pdf; ultima consultazione 4/4/17.
17. Zona A, Pasetto R, Fazzo L, Iavarone I, Bruno C, Pirastu R, Comba P (a cura di). SENTIERI - Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: Quinto Rapporto. *Epidemiol Prev*, in pubblicazione Ministero della Sanità ICD-10; classificazione statistica internazionale delle malattie e dei problemi sanitari correlati: 10^a revisione, 3 volumi, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, Roma 2001.
18. World Health Organization, *Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati*, 10th revision, Fifth edition, 2016.
19. Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali. *Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche*. Istituto poligrafico e Zecca dello Stato, Roma 2008.
20. Minichilli F, Santoro M, Bianchi F, Caranci N, De Santis M, Pasetto R. [Evaluation of the use of the socioeconomic deprivation index at area level in ecological studies on environment and health]. *Epidemiol Prev*. 2017;41(3-4):187-196. doi: 10.19191/EP17.3-4.P187.052.
21. Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, Mitis F, Zona A, Comba P (a cura di). SENTIERI - Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: valutazione della evidenza epidemiologica *Epidemiol Prev* 2010;34(5-6) Supplemento 3:1-96.)
22. Pasetto R, De Santis M. A geoprocessing model for the selection of populations most affected by diffuse industrial contamination: the case of oil refinery plants. *Ann Ist Super Sanita*. 2013;49(1):18-23. doi: DOI: 10.4415/ANN_13_01_05
23. Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. [The Italian deprivation index at census block level: definition, description and association with general mortality]. *Epidemiol Prev*. 2010;34(4):167-76.
24. Rosano A, Caranci N, De Felici P, Giuliano GA, Mancini F (2016). Utilizzo degli indici di deprivazione per orientare le politiche pubbliche di contrasto alla povertà. IX Conferenza ESPAnet Italia. Modelli di Welfare e Modelli di Capital. Le sfide per lo sviluppo socio-economico Italiano e Europeo.
25. Pasetto R, Caranci N, Pirastu R. L'indice di deprivazione negli studi di piccola area su ambiente e salute. In: Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Comba P. SENTIERI – Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e Insediamenti Esposti a Rischio di Inquinamento. *Epidemiologia e Prevenzione* 2011;35(5-6):174-180
26. G. Settimo, G. Viviano Atmospheric depositions of persistent pollutants: methodological aspects and values from case studies *Ann Ist Super Sanita* 2015 | Vol. 51, No. 4: 298-304
27. ISPRA. *Linee guida per la determinazione dei valori di fondo per i suoli e per le acque sotterranee*. ISPRA, Manuali e Linee Guida 174/2018

http://www.isprambiente.gov.it/files2018/pubblicazioni/manuali-linee-guida/MLG_174_18.pdf

28. Zona A, Marcello I, Carere M, Soggiu ME, Falleni F, Beccaloni E, Comba P. [Index contaminants and target organs]. *Epidemiol Prev.* 2014;38(2 Suppl1):144-52;
29. A.S. Wernersson M. Carere, L. Mancini, I. Lacchetti et al. The European technical report on aquatic effect-based monitoring tools under the water framework directive. *Environmental Sciences Europe.* 2015. 27:7.
30. M. Carere et al, 2018. "Chemical and Ecotoxicological Monitoring of a marine coastal area in the Central Italy" Abstract book SETAC-Europe 28th Annual Meeting 2018
31. National Research Council (US) Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health. *Risk assessment in the federal government: managing the process.* Washington, DC: National Academy Press; 1983.
32. Kemm J, Parry J, Palmer S (editors) (2004). *Health impact assessment: concepts, theory, techniques and applications.* Oxford: Oxford University Press
33. World Health Organization. *Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards.* Geneva: World Health Organization; 2010. (IPCS Harmonization Project Document No. 8). Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/toolkit.pdf?ua=1>; ultima consultazione 4/4/17.
34. U.S. Environmental Protection Agency. *Human health risk assessment.* Washington, DC: US EPA. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epa.gov/risk/human-health-risk-assessment>; ultima consultazione 4/4/17
35. U.S. Environmental Protection Agency. *Risk assessment forum white paper: probabilistic risk assessment methods and case studies.* Washington, DC: Risk Assessment Forum, Office of the Science Advisor, US EPA; 2014. (EPA/100/R-09/001A).
36. Paustenbach DJ. The practice of exposure assessment: A state-of-art review. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 2000; part B, 3:179-291.
37. Europa. Regolamento (CE) N. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al Regolamento (CE) n. 1907/2006. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 353/1, 31/12/2008. 31
38. International Agency for Research on Cancer. *Preamble to the IARC Monograph.* Last update September 2015. Lyon: IARC; 2006. Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/CurrentPreamble.pdf>;
39. Scientific Committee on Health and Environmental Risks SCHER, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks SCENIHR, Scientific Committee on Consumer Safety SCCS, Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. European Union, 2012 doi:10.2772/21444
40. EFSA (European Food Safety Authority) and WHO (World Health Organization), 2016. Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. EFSA supporting publication 2016: EN-1006. 50 pp. (<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006>)
41. Carthew, P., Clapp, C., Gutsell, S., 2009. Exposure based waiving: the application of the

- toxicological threshold of concern (TTC) to inhalation exposure for aerosol ingredients in consumer products. *Food Chem. Toxicol.* 47, 1287-1295
42. Escher, S.E., Tluczkiwicz, I., Batke, M., Bitsch, A., Melber, C., Kroese, E.D., Buist, H.E Mangelsdorf, I., 2010. Evaluation of inhalation TTC values with the database RepDose Regul. *Toxicol. Pharmacol.* 58 (2), 259-274
 43. Schüürmann, G., Ebert, R.-U., Tluczkiwicz, I., Escher, S.E., Kühne, R., 2016. Inhalation Threshold of Toxicological Concern (TTC) e structural alerts discriminate high from low repeated-dose inhalation toxicity. *Environ. Int.* 88, 123-13
 44. Tluczkiwicz, I., Kühne, R., Ebert, R.U., Batke, M., Schüürmann, G., Mangelsdorf, I., Escher, S.E., 2016. Inhalation TTC values: A new integrative grouping approach based on structural, toxicological and mechanistic features. *Regulat. Toxicol. Pharmacol.* 78, 8-23
 45. The EFSA Journal (2005) Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic 282.
 46. EFSA Scientific Committee, Hardy A, Benford D, Halldorsson T, Jeger MJ, 42 Knutsen HK, More S, Naegeli H, Noteborn H, Ockleford C, Ricci A, Rycken G, Schlatter JR, Silano V, Solecki R, Turck D, Younes M, Benfenati E, Castle L, Hougaard Bennekou S, Laskowski R, Leblanc JC, Kortenkamp A, Ragas A, Posthuma L, Svendsen C, Testai E, Tarazona J, Dujardin B, Kass GEN, Manini P, Dorne JL and Hogstrand C, 2018. Draft guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. Document on public consultation disponibile all'indirizzo: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/consultation/180626-1-ax1.pdf>
 47. U.S. Environmental Protection Agency. *Exposure factors handbook 2011* Edition (Final). Washington, DC: US EPA; 2011. (EPA/600/R-09/052F).
 48. Soggiu ME, Vollono C, Bastone A. *Valutazione dell'esposizione umana a contaminazione ambientale: scenari di esposizione*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Rapporti ISTISAN 10/19).
 49. Bastone A, Soggiu ME, Vollono C, Masciocchi M, Rago G, Sellitri C. *Studio di valutazione dell'esposizione inalatoria a contaminazione atmosferica nella città di Ferrara. Prima fase*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003. (Rapporti ISTISAN 03/19).
 50. Soggiu ME, Bastone A, Vollono C, Masciocchi M, Rago G, Sellitri C. *Studio di valutazione dell'esposizione inalatoria a contaminazione atmosferica nella città di Ferrara. Seconda fase*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/19).
 51. Soggiu ME, Bastone A, Vollono C, Masciocchi M and Rago G. Italian survey on human behaviour for inhalation assessment. *Ann Ist Super Sanità* 2006;42(1):76-85.
 52. Bastone A, Soggiu ME, Vollono C, Viviano G, Masciocchi M, Rago G, Sellitri C, Spagnolo S, Spartera M. *Stili di vita e comportamenti delle popolazioni di Taranto, Massafra, Crispiano e Statte ai fini della valutazione dell'esposizione inalatoria ad inquinamento atmosferico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporti ISTISAN 06/36).
 53. Soggiu ME, Bastone A, Vollono C, Masciocchi M, Rago G, Sellitri C, Galati F. *Studio sui comportamenti e abitudini alimentari dei cittadini ferraresi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. (Rapporti ISTISAN 07/3).
 54. Soggiu ME, Bastone A, Vollono C, Masciocchi M, Rago G, Sellitri C, Galati F. *Studio sui*

- comportamenti e abitudini alimentari dei cittadini ferraresi (II fase). Valutazione dell'esposizione a contaminanti ambientali presenti negli alimenti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/2).
55. ECHA. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.7a: Endpoint specific guidance Version 6.0 July 2017
 56. Scientific Committee on Health and Environmental Risks SCHER, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks SCENIHR, Scientific Committee on Consumer Safety SCCS, Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. European Union, 2012 doi:10.2772/21444
 57. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology, Guidance for the Preparation of an Interaction Profile, February 2001.
 58. Sistema Nazionale per la Protezione dell'Ambiente. Linee guida per la valutazione integrata di impatto ambientale e sanitario (VIAS) nelle procedure di autorizzazione ambientale (VAS, VIA, AIA). SNPA 133/2016.
 59. Xiong K, Kukec A, Rumrich IK, Rejc T, Pasetto R, Iavarone I, Hänninen O. Methods of health risk and impact assessment at industrially contaminated sites: a systematic review. *Epidemiol Prev* 2018;42(5-6S1):49-58. doi: 10.19191/EP18.5-6.S1.P049.087
 60. Haagsma JA, Polinder S, Cassini A, Colzani E, Havelaar AH. Review of disability weight studies: comparison of methodological choices and values. *Popul Health Metr.* 2014;12:20. doi: 10.1186/s12963-014-0020-2.
 61. Hänninen O, Knol AB, Jantunen M, Lim TA, Conrad A, Rappolder M, Carrer P, Fanetti AC, Kim R, Buekers J, Torfs R, Iavarone I, Classen T, Hornberg C, Mekel OC; EBoDE Working Group. Environmental burden of disease in Europe: assessing nine risk factors in six countries. *Environ Health Perspect.* 2014;122(5):439-46. doi: 10.1289/ehp.1206154.
 62. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390(10100):1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. ([https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2/attachment/52b63b24-df1c-49ea-b9e4-1b51cbc697bd/mmc1.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736(17)32154-2/attachment/52b63b24-df1c-49ea-b9e4-1b51cbc697bd/mmc1.pdf))
 63. Ranzi A, Ancona C, Angelini P, Badaloni C, Cernigliaro A, Chiusolo M, Parmagnani F, Pizzuti R, Scondotto S, Cadum E, Forastiere F, Lauriola P. Impatto sulla salute delle politiche di gestione dei rifiuti solidi urbani: i risultati del Progetto SESPIR. *Epidemiol Prev* 2014;38(5):313-22.
 64. Pirastu R, Comba P, Iavarone I, Zona A, Conti S, Minelli G, Manno V, Mincuzzi A, Minerba S, Forastiere F, Mataloni F, Biggeri A. Environment and health in contaminated sites: the case of Taranto, Italy. *J Environ Public Health.* 2013;2013:753719. doi: 10.1155/2013/753719
 65. De Sario M, Pasetto R, Vecchi S, Zeka A, Hoek G, Michelozzi P, Iavarone I, Fletcher T, Bauleo L, Ancona C. A scoping review of the epidemiological methods used to investigate the health effects of industrially contaminated sites. *Epidemiol Prev* 2018;42(5-6S1):59-68. doi: 10.19191/EP18.5-6.S1.P059.088

APPENDICE A

TRACCIATO RECORD DELLE INFORMAZIONI CONTENUTE NELLE SEZIONI DI CENSIMENTO ISTAT

La Tabella A1 riporta la descrizione delle informazioni (tracciato record) dei dati contenuti nel file delle sezioni di censimento scaricabili dal sito dell'ISTAT. La successiva Tabella A2 illustra i dati contenuti per alcune sezioni di censimento relative a comuni del Piemonte.

Tabella A1. Tracciato record delle informazioni contenute nelle sezioni di censimento

Nome Campo	Definizione
CODREG	Codice numerico che identifica univocamente la regione nell'ambito del territorio nazionale
REGIONE	Denominazione della regione
CODPRO	Codice numerico che identifica univocamente la provincia nell'ambito del territorio nazionale
PROVINCIA	Denominazione della provincia
CODCOM	Codice numerico che identifica univocamente il comune nell'ambito del territorio provinciale
COMUNE	Denominazione del comune
PROCUM	Codice numerico che identifica univocamente il comune nell'ambito del territorio nazionale. Il valore è ottenuto dalla concatenazione del campo CODPRO con il campo CODCOM a tre digit
ACE	Numero che identifica univocamente l'area di censimento nell'ambito del territorio comunale. Il valore 0 si riferisce alle parti residuali del territorio comunale non suddivise in aree di censimento
P1	Popolazione residente-totale
P2	Popolazione residente-maschi
P3	Popolazione residente-femmine
P4	Popolazione residente-celib/nubili
P5	Popolazione residente-coniugati/e (+ separati/e di fatto)
P6	Popolazione residente-separati/e legalmente
P7	Popolazione residente-vedovi/e
P8	Popolazione residente-divorziati/e
P9	Popolazione residente-maschi celibi
P10	Popolazione residente-maschi coniugati o separati di fatto
P11	Popolazione residente-maschi separati legalmente
P12	Popolazione residente-maschi vedovi
P13	Popolazione residente-maschi divorziati
P14	Popolazione residente-età < 5 anni
P15	Popolazione residente-età 5-9 anni
P16	Popolazione residente-età 10-14 anni
P17	Popolazione residente-età 15-19 anni
P18	Popolazione residente-età 20-24 anni
P19	Popolazione residente-età 25-29 anni
P20	Popolazione residente-età 30-34 anni
P21	Popolazione residente-età 35-39 anni
P22	Popolazione residente-età 40-44 anni
P23	Popolazione residente-età 45-49 anni
P24	Popolazione residente-età 50-54 anni
P25	Popolazione residente-età 55-59 anni
P26	Popolazione residente-età 60-64 anni
P27	Popolazione residente-età 65-69 anni
P28	Popolazione residente-età 70-74 anni
P29	Popolazione residente-età > 74 anni
P30	Popolazione residente-maschi-età < 5 anni
P31	Popolazione residente-maschi-età 5-9 anni
P32	Popolazione residente-maschi-età 10-14 anni
P33	Popolazione residente-maschi-età 15-19 anni
P34	Popolazione residente-maschi-età 20-24 anni
P35	Popolazione residente-maschi-età 25-29 anni
P36	Popolazione residente-maschi-età 30-34 anni
P37	Popolazione residente-maschi-età 35-39 anni
P38	Popolazione residente-maschi-età 40-44 anni
P39	Popolazione residente-maschi-età 45-49 anni
P40	Popolazione residente-maschi-età 50-54 anni
P41	Popolazione residente-maschi-età 55-59 anni
P42	Popolazione residente-maschi-età 60-64 anni
P43	Popolazione residente-maschi-età 65-69 anni
P44	Popolazione residente-maschi-età 70-74 anni
P45	Popolazione residente-maschi-età > 74 anni

Nome Campo	Definizione
P46	Popolazione residente-totale di 6 anni e più
P47	Popolazione residente con laurea vecchio e nuovo ordinamento + diplomi universitari + diplomi terziari di tipo non universitario vecchio e nuovo ordinamento
P48	Popolazione residente con diploma di scuola secondaria superiore (maturità + qualifica)
P49	Popolazione residente con media inferiore
P50	Popolazione residente con licenza elementare
P51	Popolazione residente-alfabeti
P52	Popolazione residente-analfabeti P53
Popolazione residente-maschi di 6 anni e più	
P54	Popolazione residente-maschi con laurea vecchio e nuovo ordinamento + diplomi universitari + diplomi terziari di tipo non universitario vecchio e nuovo ordinamento
P55	Popolazione residente-maschi con diploma di scuola secondaria superiore (maturità + qualifica)
P56	Popolazione residente-maschi con media inferiore
P57	Popolazione residente-maschi con licenza elementare
P58	Popolazione residente-maschi alfabeti
P59	Popolazione residente-maschi analfabeti
P60	Popolazione residente-totale di 15 anni e più appartenente alle forze di lavoro totale
P61	Popolazione residente-totale di 15 anni e più occupata (FL)
P62	Popolazione residente-totale di 15 anni e più disoccupata in cerca nuova occupazione
P64	Popolazione residente-maschi di 15 anni e più appartenente alle forze di lavoro
P65	Popolazione residente-maschi di 15 anni e più occupata (FL)
P66	Popolazione residente-totale di 15 anni e più disoccupata in cerca nuova occupazione
P128	Popolazione residente-totale di 15 anni e più non appartenente alle forze di lavoro (NFL)
P129	Popolazione residente-maschi di 15 anni e più non appartenente alle forze di lavoro (NFL)
P130	Popolazione residente-totale di 15 anni e più casalinghi/e
P131	Popolazione residente-totale di 15 anni e più studenti
P132	Popolazione residente-totale maschi di 15 anni e più studenti
P135	Popolazione residente-totale di 15 anni e più in altra condizione
P136	Popolazione residente-totale maschi di 15 anni e più in altra condizione
P137	Popolazione residente che si sposta giornalmente nel comune di dimora abituale P138
Popolazione residente che si sposta giornalmente fuori del comune di dimora abituale	
P139	Popolazione residente-totale di 15 anni e più percettori di reddito da lavoro o capitale
P140	Popolazione residente-totale maschi di 15 anni e più percettori di reddito da lavoro o capitale
ST1	Stranieri e apolidi residenti in Italia-totale
ST2	Stranieri e apolidi residenti in Italia-maschi ST3
Stranieri e apolidi residenti in Italia-età 0-29 anni	
ST4	Stranieri e apolidi residenti in Italia-età 30-54 anni
ST5	Stranieri e apolidi residenti in Italia-età > 54 anni
ST6	Stranieri e apolidi residenti in Italia-maschi-età 0-29 anni
ST7	Stranieri e apolidi residenti in Italia-maschi-età 30-54 anni
ST8	Stranieri e apolidi residenti in Italia-maschi-età > 54 anni
ST9	Stranieri residenti in Italia-Europa
ST10	Stranieri residenti in Italia-Africa
ST11	Stranieri residenti in Italia-America
ST12	Stranieri residenti in Italia-Asia
ST13	Stranieri residenti in Italia-Oceania
ST14	Apolidi residenti in Italia
ST15	Stranieri residenti in Italia-totale
A2	Abitazioni occupate da almeno una persona residente
A3	Abitazioni vuote e abitazioni occupate solo da persone non residenti
A5	Altri tipi di alloggio occupati
A6	Alloggi vuoti
A7	Alloggi occupati solo da persone non residenti
A44	Superficie delle abitazioni occupate da almeno una persona residente
A46	Famiglie in alloggi in affitto
A47	Famiglie in alloggi di proprietà
A48	Famiglie che occupano l'alloggio ad altro titolo
PF1	Famiglie residenti-totale
PF2	Famiglie residenti-totale componenti
PF3	Famiglie residenti-1 componente
PF4	Famiglie residenti-2 componenti

Nome Campo	Definizione
PF5	Famiglie residenti-3 componenti
PF6	Famiglie residenti-4 componenti
PF7	Famiglie residenti-5 componenti
PF8	Famiglie residenti-6 e oltre componenti
PF9	Componenti delle famiglie residenti di 6 e oltre componenti
E1	Edifici e complessi di edifici-totale
E2	Edifici e complessi di edifici utilizzati
E3	Edifici ad uso residenziale
E4	Edifici e complessi di edifici (utilizzati) ad uso produttivo, commerciale, direzionale/terziario, turistico/ricettivo, servizi, altro
E5	Edifici ad uso residenziale in muratura portante
E6	Edifici ad uso residenziale in calcestruzzo armato
E7	Edifici ad uso residenziale in altro materiale (acciaio, legno, ecc.)
E8	Edifici ad uso residenziale costruiti prima del 1919
E9	Edifici ad uso residenziale costruiti dal 1919 al 1945
E10	Edifici ad uso residenziale costruiti dal 1946 al 1960
E11	Edifici ad uso residenziale costruiti dal 1961 al 1970
E12	Edifici ad uso residenziale costruiti dal 1971 al 1980
E13	Edifici ad uso residenziale costruiti dal 1981 al 1990
E14	Edifici ad uso residenziale costruiti dal 1991 al 2000
E15	Edifici ad uso residenziale costruiti dal 2001 al 2005
E16	Edifici ad uso residenziale costruiti dopo il 2005 E17
	Edifici ad uso residenziale con un piano
E18	Edifici ad uso residenziale con 2 piani
E19	Edifici ad uso residenziale con 3 piani E20
	Edifici ad uso residenziale con 4 piani o più
E21	Edifici ad uso residenziale con un interno
E22	Edifici ad uso residenziale con 2 interni
E23	Edifici ad uso residenziale da 3 a 4
interni E24	Edifici ad uso residenziale da 5 a 8 interni
E25	Edifici ad uso residenziale da 9 a 15
interni	
E26	Edifici ad uso residenziale con 16 interni o più
E27	Totale interni in edifici ad uso residenziale
E28	Edifici ad uso residenziale con stato di conservazione ottimo
E29	Edifici ad uso residenziale con stato di conservazione buono
E30	Edifici ad uso residenziale con stato di conservazione mediocre
E31	Edifici ad uso residenziale con stato di conservazione pessimo

Tabella A2. Esempio di informazioni contenute nelle sezioni di censimento

CODREG	REGIONE	CODPRO	PROVINCIA	CODCOM	COMUNE	PROCOM	ACE	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10 E31
1	Piemonte	1	Torino	59	Carmagnola	1059	0	5551	2811	2740	2304	2707	96	333	111	1291	1355		28
1	Piemonte	1	Torino	59	Carmagnola	1059	1	23012	11229	11783	9039	11017	581	1700	675	4848	5517		2
1	Piemonte	1	Torino	78	Chieri	1078	0	3793	1909	1884	1519	1865	79	229	101	862	929		9
1	Piemonte	1	Torino	78	Chieri	1078	1	14987	7192	7795	5817	7131	429	1132	478	3082	3570		2
1	Piemonte	1	Torino	78	Chieri	1078	2	17182	8100	9082	6639	8045	458	1454	586	3459	4007		6
1	Piemonte	1	Torino	82	Chivasso	1082	0	2897	1421	1476	1065	1519	55	214	44	567	759		6
1	Piemonte	1	Torino	82	Chivasso	1082	1	23017	11105	11912	8964	10794	653	1852	754	4796	5409		32
1	Piemonte	1	Torino	90	Collegno	1090	0	2559	1278	1281	1085	1201	81	126	66	587	606		3
1	Piemonte	1	Torino	90	Collegno	1090	1	14777	6997	7780	5243	7316	456	1263	499	2747	3636		10
1	Piemonte	1	Torino	90	Collegno	1090	2	16868	8022	8846	6221	8299	476	1331	541	3271	4130		15
1	Piemonte	1	Torino	90	Collegno	1090	3	14879	7165	7714	5631	7236	472	1098	442	2997	3608		4
1	Piemonte	1	Torino	120	Grugliasco	1120	0	4094	1960	2134	1577	2005	93	290	129	802	1005		0
1	Piemonte	1	Torino	120	Grugliasco	1120	1	15886	7595	8291	5827	7992	452	1192	423	3032	3995		1
1	Piemonte	1	Torino	120	Grugliasco	1120	2	17214	8332	8882	6450	8444	453	1348	519	3459	4238		3
1	Piemonte	1	Torino	125	Ivrea	1125	0	314	148	166	171	105	8	24	6	79	55		4
1	Piemonte	1	Torino	125	Ivrea	1125	1	12370	5753	6617	4765	5306	401	1326	572	2538	2639		12
1	Piemonte	1	Torino	125	Ivrea	1125	2	10908	5107	5801	4032	5064	326	1050	436	2135	2518		13
1	Piemonte	1	Torino	156	Moncalieri	1156	0	6722	3244	3478	2623	3266	156	477	200	1372	1621		0
1	Piemonte	1	Torino	156	Moncalieri	1156	1	17471	8350	9121	6685	8225	525	1430	606	3551	4115		0
1	Piemonte	1	Torino	156	Moncalieri	1156	2	15762	7438	8324	6074	7422	426	1287	553	3121	3700		0
1	Piemonte	1	Torino	156	Moncalieri	1156	3	15920	7708	8212	5997	7725	474	1238	486	3237	3867		0
1	Piemonte	1	Torino	164	Nichelino	1164	0	246	135	111	109	82	8	37	10	56	43		2
1	Piemonte	1	Torino	164	Nichelino	1164	1	17755	8598	9157	6468	8983	505	1313	486	3493	4490		3
1	Piemonte	1	Torino	164	Nichelino	1164	2	18131	8774	9357	7342	8702	482	1133	472	3822	4369		3
1	Piemonte	1	Torino	164	Nichelino	1164	3	11719	5769	5950	4526	5738	291	848	316	2465	2873		2
1	Piemonte	1	Torino	171	Orbassano	1171	0	724	373	351	317	335	9	49	14	182	170		1
1	Piemonte	1	Torino	171	Orbassano	1171	1	21813	10566	11247	8382	10650	644	1607	530	4482	5318		19

APPENDICE B

ESEMPI DI DATI UTILI PER SCENARI DI ESPOSIZIONE

Le indagini di popolazione condotte in alcune aree italiane hanno consentito di effettuare stime di parametri utili alla costruzione degli scenari di esposizione tramite i quali possono essere effettuate stime quantitative di rischio per esposizione agli inquinanti rilasciati nell'ambiente dall'impianto oggetto di studio. Le informazioni qui riportate possono essere utili qualora non siano disponibili informazioni riferite direttamente alla popolazione potenzialmente esposta alle emissioni dell'opera oggetto di valutazione.

Di seguito si riportano le Tabelle B1 e B2 con la distribuzione del peso corporeo della popolazione indagata per classi di età rispettivamente per femmine e maschi; la Tabella B3 del rateo inalatorio distinto per genere ed età della popolazione; la Tabella B4 con la percentuale del tempo giornaliero trascorso in ambienti *indoor* ed *outdoor* dalle popolazioni indagate. Inoltre le due tabelle B5 e B6 riportano i dati relativi alla periodicità con cui sono consumate alcune categorie di alimenti, distinte per periodo stagionale. Tali dati sono riferiti ad una specifica popolazione studiata e non possono essere presi a riferimento di tutta la popolazione italiana. Rappresentano, tuttavia, un esempio di informazioni importanti per poter condurre valutazioni del rischio per esposizione per via ingestiva di alimenti potenzialmente contaminati, integrate con le informazioni relative alle quantità di ciascun alimento consumato.

Le informazioni di maggior dettaglio relativamente alle indagini di popolazione da cui sono desunti questi dati nonché il loro utilizzo per la definizione di scenari di esposizione sono descritte nel *Rapporto ISTISAN 10/19*.

Tabella B1. Distribuzione del peso corporeo (kg) nei gruppi di età per le femmine

Gruppo (anni)	Peso medio	Deviazione standard	25°	50°	75°	95°	Min	Max
<1*	7,5	2,0	6	8	9	10	4	12
1-5	17,0	5,6	13	15	20	28	8	38
6-10	30,5	8,9	24	29	35	50	20	65
11-18	51,5	11,6	45	50	58	70	25	100
19-40	60,2	9,1	54	60	65	79	38	96
41-65	64,8	11,0	57	63	70	89	44	100
>65	66,3	11,8	60	65	71	84	36	120

* valori riferiti al gruppo maschi e femmine insieme

Tabella B2. Distribuzione del peso corporeo (kg) nei gruppi di età per i maschi

Gruppo (anni)	Peso medio	Deviazione standard	25°	50°	75°	95°	Min	Max
<1*	7,5	2,0	6	8	9	10	4	12
1-5	17,1	4,9	14	16	20	27	7	31
6-10	31,9	7,9	25	30	38	47	20	56
11-18	58,8	14,9	50	60	67	81	27	115
19-40	76,7	12,0	70	75	84	98	50	137
41-65	78,8	11,5	70	79	85	100	55	115
>65	75,2	10,0	69	75	80	91	50	120

*valori riferiti al gruppo maschi e femmine insieme

Tabella B3. Rateo inalatorio medio, deviazione standard e valori minimi e massimi (m³/giorno), stimati per i diversi gruppi età e sesso

Gruppo (anni)	Rateo femmine	Deviazione standard	Min-max	Rateo maschi	Deviazione standard	Min-max
<1	4,9	1,3	2,2-8,0	4,3	0,8	1,8-6,0
1-5	7,0	1,2	2,0-10,7	7,9	1,5	3,2-18,2
6-10	8,3	1,7	2,6-19,6	8,9	1,8	2,5-15,3
11-18	11,7	2,8	5,4-27,3	15,2	4,0	6,4-34,4
19-40	16,0	3,4	5,8-31,9	17,8	4,3	3,2-41,7
41-65	15,7	3,1	1,7-35,3	16,9	3,7	3,1-35,9
>65	13,6	2,2	3,3-26,0	14,8	2,7	3,7-31,1

Tabella B4. Media giornaliera (%) di tempo trascorso in luoghi chiusi e aperti per i diversi gruppi età-sesso di tutta la popolazione

Gruppo (anni)	Sesso	Luogo chiuso	Luogo aperto
<1	femmine	86	9
	maschi	88	7
1-5	femmine	89	6
	maschi	90	6
6-10	femmine	91	5
	maschi	92	5
11-18	femmine	91	5
	maschi	88	8
19-40	femmine	89	6
	maschi	85	10
41-65	femmine	90	4
	maschi	84	10
>65	femmine	93	3
	maschi	87	7

Tabella B5. Distribuzione della frequenza di consumo degli alimenti espressa in giorni (autunno-inverno)

Categoria	Media	25°	50°	75°	95°
Altro	1,28	1,36	1,31	1,20	1,11
Bevande	1,06	1,11	1,02	1,02	1,01
Verdure	1,52	1,66	1,49	1,38	1,30
Dolci	1,36	1,56	1,38	1,21	1,10
Frutta	1,40	1,49	1,38	1,29	1,18
Legumi	9,57	11,38	10,06	8,38	5,17
Latte	1,30	1,45	1,33	1,18	1,05
Minestre	6,55	11,38	7,39	5,45	2,53
Pasta	1,49	1,62	1,51	1,38	1,27
Pasta ripiena	10,57	11,63	10,73	9,53	6,06
Riso	7,28	8,03	7,55	7,25	5,35
Carne	1,95	2,02	1,95	1,87	1,71
Vari	4,47	5,92	4,25	3,58	2,55
Salumi	2,84	3,27	2,93	2,53	2,08
Pesce	6,74	8,04	7,07	6,21	4,53
Uova	12,46	14,76	13,44	9,91	8,56

Tabella B6. Distribuzione della periodicità di consumo degli alimenti espressa in giorni (primavera-estate)

Categoria	Media	25°	50°	75°	95°
Altro	0,6	0,5	0,6	0,7	0,8
Bevande	0,4	0,3	0,3	0,4	0,5
Verdure	1,1	0,9	1,1	1,3	1,5
Dolci	0,9	0,6	0,9	1,0	1,9
Frutta	0,9	0,8	0,9	0,9	1,1
Legumi	21,9	16,6	19,9	25,1	37,3
Latte	0,9	0,9	0,9	0,9	1,2
Minestre	7,3	4,7	6,2	9,0	15,6
Pasta	1,5	1,2	1,5	1,6	2,0
Pasta ripiena	15,3	11,6	14,8	17,1	25,7
Riso	8,0	7,0	7,5	8,6	14,4
Carne	1,7	1,5	1,7	1,9	2,1
Vari	5,3	3,4	4,3	5,1	11,0
Salumi	2,5	2,3	2,5	2,7	3,3
Pesce	4,9	4,1	4,5	5,2	8,0
Uova	14,2	12,8	13,7	14,8	28,7

APPENDICE C

SISTEMI DI SORVEGLIANZA E REGISTRI DI PATOLOGIA

Elenco A1) Sistemi di sorveglianza di rilevanza nazionale e regionale

Denominazione		Ente di livello nazionale presso il quale è istituito	Ente di livello regionale presso il quale è istituito
A1.1	Sistema di sorveglianza HIV/AIDS	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.2	Sistema di sorveglianza progressi delle Aziende sanitarie per la salute in Italia (PASSI)	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.3	Sistema di sorveglianza Passi d'argento	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.4	Sistema di sorveglianza Okkio alla salute	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.5	Sistema di sorveglianza della paralisi flaccida acuta	Ministero Salute	Centro di riferimento regionale
A1.6	Sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta (SEIEVA)	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.7	Sistema di sorveglianza sui rischi comportamentali in età 11- 17 anni	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.8	Sistema di sorveglianza degli effetti sulla salute da eventi climatici estremi	Ministero Salute	Centro di riferimento regionale
A1.9	Sistema di sorveglianza della mortalità materna	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.10	Sistema di sorveglianza Interruzioni Volontarie di Gravidanza	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.11	Sistema di sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive (meningococco, pneumococco, emofilo)	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.12	Sistema di sorveglianza integrata del morbillo e rosolia, inclusa la Rosolia congenita e in gravidanza	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.13	Sistema di sorveglianza dell'antibiotico resistenza, compresi i batteri produttori di carbapenemasi	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.14	Sistema di sorveglianza delle malattie trasmesse da vettori (come da Circolari del Ministero della salute)	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.15	Sistema di sorveglianza dell'influenza	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.16	Sistema di sorveglianza del gonococco resistente	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.17	Sistema di sorveglianza della legionellosi	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.18	Sistema di sorveglianza delle malattie sessualmente trasmesse (IST)	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.19	Sistema di sorveglianza degli enterobatteri	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.20	Sistema di sorveglianza delle resistenze a farmaci anti-tubercolari	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.21	Sistemi di sorveglianza da bioterrorismo e patogeni speciali	ISS	Centro di riferimento regionale

Denominazione		Ente di livello nazionale presso il quale è istituito	Ente di livello regionale presso il quale è istituito
A1.22	Sistema sorveglianza del consumo del tabacco nei giovani	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.23	Sistema di sorveglianza 0-2 anni sui principali determinanti di salute del bambino	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.24	Sistema di sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni (SIN – SEPI)	ISS	Centro di riferimento regionale
A1.25	Sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL)	Ministero della salute	Centro di riferimento regionale
A1.26	Sistema di sorveglianza longitudinale (WHIP-SALUTE)	Ministero della salute	Centro di riferimento regionale
A1.27	Sistema di sorveglianza sulla microcefalia	Istituto Superiore di Sanità	Centro di riferimento regionale
A1.28	Sistema di sorveglianza ambientale dei poliovirus	Istituto Superiore di Sanità	Centro di riferimento regionale
A1.29	Sistema di sorveglianza della pertosse (ECDC)	Istituto Superiore di Sanità	Centro di riferimento regionale
A1.30	Sistema di monitoraggio alcol (SISMA)	Istituto Superiore di Sanità	Centro di riferimento regionale
A1.31	Sistema di sorveglianza del botulismo	Istituto Superiore di Sanità	Centro di riferimento regionale

Elenco A2) Registri di patologia di rilevanza nazionale e regionale

Denominazione		Ente di livello nazionale presso il quale è istituito	Ente di livello regionale presso il quale è istituito
A2.1	Registro insufficienza renale cronica e trattamento sostitutivo (dialisi)	Centro Nazionale	Centro di riferimento regionale
A2.2	Registro tumori	Ministero salute	Centro di riferimento regionale
A2.3	Registro vaccinati	Ministero salute	Centro di riferimento regionale
A2.4	Registro delle protesi impiantabili	ISS	Centro di riferimento regionale
A2.5	Registro insufficienza cardiaca terminale e assistenza ventricolare	Centro Nazionale Trapianti	Centro di riferimento regionale
A2.6	Registro insufficienza epatica terminale e trapianto di fegato	Centro Nazionale Trapianti	Centro di riferimento regionale
A2.7	Registro trapianti sperimentali di organi, tessuti e cellule	Centro Nazionale Trapianti	Centro di riferimento regionale

Denominazione		Ente di livello nazionale presso il quale è istituito	Ente di livello regionale presso il quale è istituito
A2.8	Registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari	Ministero della salute	Centro di riferimento regionale
A2.9	Registro diabete	Ministero della salute	Centro di riferimento regionale
A2.10	Registro endometriosi	Ministero della salute	Centro di riferimento regionale
A2.11	Registro trapianti di cellule staminali emopoietiche	Centro Nazionale	Centro di riferimento regionale
A2.12	Registro delle lesioni midollari di origine traumatica e non traumatica	Ministero della salute	Centro di riferimento regionale
A2.13	Registro Nazionale Coagulopatie Congenite	ISS	Centro di riferimento regionale
A2.14	Registro Nazionale Ipotiroidei Congeniti	ISS	Centro di riferimento regionale
A2.15	Registro Nazionale della talassemia e delle altre emoglobinopatie	Centro nazionale	Centro di riferimento regionale

Elenco B1) Sistemi di sorveglianza di rilevanza nazionale e regionale, già disciplinati dalla normativa vigente a livello nazionale

Denominazione		Fonte normativa
B1.1	Sistema di sorveglianza della malattia di Creutzfeldt-Jakob o delle varianti e sindromi ad essa correlate	D.M. 21 dicembre 2001
B1.2	Sistema di sorveglianza delle malattie congenite	D.M. 16 luglio 2001, n. 349
B1.3	Sistema di sorveglianza nuove diagnosi da infezione HIV	D.M. 31 marzo 2008
B1.4	Sistema di sorveglianza delle malattie infettive	D.M. 15 dicembre 1990
B1.5	Sistema di sorveglianza sulle condizioni sanitarie della popolazione civile e militare che ha operato dal 1° agosto 1994 nei territori della Bosnia Erzegovina e Kosovo	D.L. 29.12.2000, n. 393, convertito, con modificazioni, dalla legge 28.2.2001.
B1.6	Sistema di sorveglianza dei soggetti in trattamento con l'ormone della crescita (GH)	D.M. 29.11.1993; Determina AIFA n.
B1.7	Sistema di sorveglianza sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione (SINIACA)	Legge 3.12.1999, n. 493.

Elenco B2) Registri già disciplinati dalla normativa vigente a livello nazionale

Denominazione		Fonte normativa
B2.1	Registro nazionale e registri regionali dei casi di mesotelioma asbesto- correlati	D.P.C.M. 10 dicembre 2002, n. 308
B2.2	Registro nazionale e registri regionali delle malattie rare	D.M. 18 maggio 2001, n. 279; Accordo Conferenza Stato-regioni del 10.5.2007 (CSR Rep. Atti n. 103/CSR); Accordo Conferenza Stato-regioni del 16.10.2014 (CSR Rep. Atti n. 140/CSR);
B2.3	Registro nazionale e registri regionali dei donatori di midollo osseo	L. 6 marzo 2001, n. 52. Accordo CSR del 29 aprile 2010 (Rep. Atti. N.
B2.4	Registro donatori sangue ed emocomponenti	D.M. 2 novembre 2015
B2.5	Registro nazionale procreazione medicalmente assistita	L. 19 febbraio 2004, n. 40
B2.6	Registro nazionale e registri regionali mesoteliomi, tumori naso-sinusal e a bassa frazione etiologica	D.LGS. 9 aprile 2008, n. 81, D.P.C.M. 10 dicembre 2002,
B2.7	Registro nazionale e registri regionali trapianti	L. 1 aprile 1999, n. 91
B2.8	Registro per il monitoraggio dei pazienti sottoposti a sperimentazione clinica con preparazioni per terapia genica e cellulare somatica	D.M. 2 marzo 2004 Decreto Presidente ISS 8 novembre 2004
B2.9	Registro nazionale e registri regionali malformazioni congenite	D.P.C.M. 9 luglio 1999
B2.10	Registro di mortalità	D.P.R. 10 settembre 1990, n.
B2.11	Registro nazionale e registri regionali degli impianti protesici mammari	L. 5 giugno 2012, n. 86
B2.12	Registro nazionale dei donatori di cellule riproduttive a scopi di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo	L. 23 dicembre 2014, n. 190
B2.13	Registri di trattamenti a base di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva	D.M. 16 gennaio 2015

Altri registri e sistemi di sorveglianza di rilevanza esclusivamente regionale

ID	Regione/PA	Denominazione	Fonte normativa
C.1	Campania	Registro regionale di mortalità	D.G.R. 31 ottobre 2003, n. 3141
C.2	Campania	Registro regionale delle cardiopatie congenite	D.G.R. n. 5972/1998
C.3	Campania	Registro di patologia in campo pediatrico	D.G.R. 21 novembre 1996, n.
C.4	Campania	Sistema di sorveglianza delle antibiotico resistenze	D.G.R. n. 860 del 29/12/2016 - Decreto Commissariale n.2
ID	Regione/PA	Denominazione	Fonte normativa

C.5	Campania	Registro regionale degli studi clinici controllati con farmaci attivi sull'emostasi	D.G.R. 6 agosto 1999 n. 5102
C.6	Campania	Registro regionale dei Centri per la terapia anticoagulante	D.G.R. 6 agosto 1999 n. 5102
C.7	Campania	Sistema di sorveglianza delle antibiotico resistenze	D.G.R. n. 860 del 29/12/2016 - Decreto Commissariale n.2
C.8	Campania	Sistema di sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza	D.G.R. n. 860 del 29/12/2016 - Decreto Commissariale n.2
C.9	Emilia Romagna	Registro Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)	D.G.R. n. 2025/2010
C.10	Emilia Romagna	Registro Gravi Cerebrolesioni Acquisite (GRACER)	D.G.R. n. 2588 del 2003
C.11	Emilia Romagna	Registro dei traumi gravi	D.G.R. n. 2497/2002
C.12	Emilia Romagna	Sistema di sorveglianza SICHER	D.G.R. n. 327 del 2004 D.G.R. n. 318 del 2013
C.13	Emilia Romagna	Sistema di sorveglianza HBSC	D.G.R. n. 771 del 2015
C.14	Emilia Romagna	Sistema di sorveglianza attraverso studi di prevalenza ripetuti	D.G.R. n. 318 del 2013
C.15	Emilia Romagna	Registro Mortalità Regionale	L.R. 29 febbraio 2004, n. 19, articolo 15
C.16	Friuli Venezia Giulia	Registro regionale delle cause di mortalità	L.R. 26 ottobre 2006, n. 19, articolo 35
C.17	Friuli Venezia Giulia	Registro degli incidenti e degli infortuni	L.R. 26 ottobre 2006, n. 19, articolo 35
C.18	Friuli Venezia Giulia	Sistema di sorveglianza HBSC	D.G.R. 2365 del 27 novembre 2015
C.19	Friuli Venezia Giulia	Registro degli esposti all'amianto	L.R. 12 settembre 2001, n. 22, articolo 3
C.20	Lazio	Registro regionale Alzheimer ed altre forme di demenza	L.R. 12 giugno 2012, n. 6
C.21	Lazio	Registro degli esposti ad amianto e ad altri cancerogeni professionali	D.G.R. 27 marzo 2009, n. 177
C.22	Lazio	Registro di patologia sulla SLA	D.G.R. 25 maggio 2012, n. 233
C.23	Liguria / IRCCS AOU San	Registro Mortalità	D.G.R. 29 dicembre 1987, n. 7093 D.G.R. 28 giugno 2013, n. 780
C.24	Lombardia	Registro mortalità - raccolta per fini statistici	L.R. 30 dicembre 2009, n. 33, articolo 129
C.25	Lombardia	Registro dei referti di anatomia patologica	L.R. 30 dicembre 2009, n. 33, articolo 129
C.26	Lombardia	Registro delle malattie neurologiche degenerative	L.R. 30 dicembre 2009, n. 33, articolo 129
C.27	Lombardia	Registro effetti indesiderati uso cosmetici	L.R. 30 dicembre 2009, n. 33, articolo 129
C.28	Lombardia	Registro epinetwork (Epilessia)	L.R. 30 dicembre 2009, n. 33, articolo 129
C.29	Lombardia	Registro rete udito	L.R. 30 dicembre 2009, n. 33, articolo 129
C.30	Lombardia	Registro sindrome morte improvvisa infantile	L.R. 30 dicembre 2009, n. 33, articolo 129
ID	Regione/PA	Denominazione	Fonte normativa
C.31	Marche	Registro cause di morte	D.G.R. 3 agosto 2009, n. 1298

C.32	Marche	Registro SLA	D.G.R. n. 1514/2009
C.33	Marche	Sorveglianza ipoovisione in età pediatrica	D.G.R. n. 1856/2010
C.34	Marche	Sorveglianza ipoacusia neonatale	D.G.R. n. 1856/2010
C.35	Piemonte	Sorveglianza Reazioni Avverse A Vaccino	D.G.R. 59-11905 del 2 marzo 2004
C.36	Piemonte	Registro sclerosi laterale amiotrofica	L.R. 11 aprile 2012, n. 4
C.37	Piemonte	Registro mortalità	L.R. 11 aprile 2012, n. 4
C.38	Piemonte	Registro Sindrome Morte Improvvisa Infantile	D.G.R. n. 59-11905 del 2 marzo 2004
C.39	Provincia Autonoma di	Registro cause di morte	L.P. 5 marzo 2001, n. 7, articolo 31- bis
C.40	Provincia Autonoma di	Registro patologie cardio-vascolari	L.P. 5 marzo 2001, n. 7, articolo 31- bis
C.41	Provincia Autonoma di	Registro patologie cerebro-vascolari	L.P. 5 marzo 2001, n. 7, articolo 31- bis
C.42	Provincia Autonoma di	Registro broncopneumopatie croniche ostruttive (BPCO)	L.P. 5 marzo 2001, n. 7, articolo 31- bis
C.43	Provincia Autonoma di	Registro malattie genetiche	L.P. 5 marzo 2001, n. 7, articolo 31- bis
C.44	Provincia Autonoma di	Registro medicina dello sport	Deliberazione della Giunta provinciale del 25 novembre
C.45	Puglia	Sorveglianza delle gastroenteriti in età pediatrica	D.G.R. 2 aprile 2014, n. 565
C.46	Puglia	Sorveglianza sindromica e profilassi immunitaria nelle strutture di accoglienza degli immigrati	Circolare del Ministero della Salute n. DGPREV/V/8636 del 7 aprile 2011
C.47	Puglia	Sorveglianza dei patogeni respiratori emergenti	D.G.R. 2 aprile 2014, n. 565
C.48	Puglia	Registro Nominativo delle Cause di Morte (ReNCaM)	L.R. 15 dicembre 2008, n. 34, articolo 18
C.49	Sardegna	Registro regionale Sclerosi Laterale Amiotrofica e altre malattie del motoneurone	L.R. 7 novembre 2012, n. 21, articolo 1, lettera c)
C.50	Sardegna	Registro regionale Sclerosi Multipla	L.R. 7 novembre 2012, n. 21, articolo 1, lettera d)
C.51	Sardegna	Registro regionale obesità e anoressia	L.R. 7 novembre 2012, n. 21, articolo 1, lettera i)
C.52	Sardegna	Registro incidenti cardiovascolari	L.R. 7 novembre 2012, n. 21, articolo 1, lettera e)
C.53	Sardegna	Registro regionale delle nefropatie e dei dializzati	L.R. 7 novembre 2012, n. 21, articolo 1, lettera b)
C.54	Sardegna	Registro midollo osseo	L.R. 7 novembre 2012, n. 21, articolo 1, lettera j)
C.55	Sardegna	Registro regionale delle talassemie	PSR 2006/2008 approvato 19 gennaio 2007 e pubblicato sul BURAS in data 8 febbraio 2007
ID	Regione/PA	Denominazione	Fonte normativa
C.56	Sicilia	Registro Nominativo delle Cause di Morte della Sicilia	L. R. 8 febbraio 2007, n. 2
C.57	Sicilia	Registro Regionale tumori tiroidei	L. R. 8 febbraio 2007, n. 2
C.58	Sicilia	Sistema sorveglianza malformazioni	L. R. 8 febbraio 2007, n. 2

C.59	Sicilia	Registro Siciliano Talassemia ed Emoglobinopatie	L.R. 1 agosto 1990, n. D.A. 18 dicembre 2003, n. 2357
C.60	Toscana	Registro regionale delle lesioni midollari	D.G.R. 7 giugno 2004, n. 553
C.61	Toscana	Sorveglianza tossinfezioni alimentari	D.G.R. 12 luglio 2010, n. 657
C.62	Toscana	Registro delle cause di morte	D.G.R. 21 novembre 1986, n.
C.63	Toscana	Registro malattie demielinizzanti	L.R. 24 febbraio 2005, n. 40, articolo 20-ter
C.64	Toscana	Registro difetti congeniti	L.R. 24 febbraio 2005, n. 40, articolo 20-ter – D.G.R. n.
C.65	Toscana	Registro toscano dialisi e trapianti	L.R. 30 aprile 1990 n. 61- allegato 14 punto 6 – D.G.R. 11232 27 dicembre 1990
C.66	Toscana	Sistema di sorveglianza epidemiologia dei determinanti dell'infortunistica stradale in Toscana (EDIT)	D.G.R. 261/2015
C.67	Toscana	Sistema di sorveglianza microbiologica	D.G.R. 1258/2012
C.68	Toscana	Sistema di sorveglianza reti tempo dipendenti (ictus, infarto maggiore e grande trauma)	Segnalata esigenza di istituire tali sistemi di sorveglianza a seguito
C.69	Toscana	Registro screening audiologico neonatale	D.G.R. 365/2007 – D.G.R. 693/2015 -
C.70	Toscana	Registro sindrome di Dravet e altre sindromi correlate a mutazioni dei geni SCN1A e PCDH19	D.G.R. 573/2005
C.71	Toscana	Registro del kernicterus e dell'iperbilirubinemia	D.G.R. 573/2005
C.72	Toscana	Registro screening oftalmologici	D.G.R. 596/2005 - D.G.R.
C.73	Toscana	Sistema di sorveglianza HBSC	D.G.R. 820/2004
C.74	Toscana	Sistema di sorveglianza screening neonatale esteso	D.G.R. 800/2004
C.75	Toscana	Sistema di sorveglianza fibrosi cistica	D.G.R. 53/2008 (piano sanitario)
C.76	Toscana	Registro SIDS (sudden infant death syndrom)	D.G.R. 1036/1999 – D.G.R. 245/2008
C.77	Toscana	Registro toscano celiachia	D.G.R. 723/2004 – D.G.R.
C.78	Toscana	Archivio toscano per i neonati gravemente prematuri "Tin Toscana On Live" e Archivio trasporti neonatali protetti.	D.G.R. 912/2007
C.79	Toscana	Registro delle malattie emorragiche congenite	D.G.R. 579/2015
C.80	Toscana	Registro extension myocardial iron overload in thalassemia (eMIOT) – (talassemia/drepanocitosi/talasso- drepanocitosi)	D.G.R. 573/2005
C.81	Umbria	Registro screening oncologici	L.R. 12 novembre 2012, n. 18, articolo 57
ID	Regione/PA	Denominazione	Fonte normativa
C.82	Umbria	Registro diagnosi anatomico-patologiche	L.R. 12 novembre 2012, n. 18, articolo 57
C.83	Umbria	Registro sclerosi laterale amiotrofica (SLA)	L.R. 12 novembre 2012, n. 18, articolo 57
C.84	Umbria	Registro cause di morte	L.R. 12 novembre 2012, n. 18, articolo 57
C.85	Valle d'Aosta	Registro cause di morte	D.G.R. del 24/11/1989 n. 10981

C.86	Veneto/Az. Osp. di Padova Coordinamento delle Malattie Rare	Registro assuntori ormone della crescita (GH)	D.G.R.V. 2170/2008 D.G.R.V. 248 del 11/03/2014
C.87	Veneto/Az. Osp. di Padova Coordinamento delle Malattie rare	Registro Regionale delle Nascite	L.R. 16 febbraio 2010, n. 11, articolo 18, comma 1, lettera b)
C.88	Veneto/Az. ULSS 4 Sistema Epidemiologico	Registro per la patologia cardio-cerebro- vascolare	L.R. 16 febbraio 2010, n. 11, articolo 18, comma 1, lettera c)
C.89	Veneto	Sistema di sorveglianza HBSC	D.G.R.V. 749 del 14/5/2015
C.90	Veneto/Az. ULSS 4 Sistema Epidemiologico	Registro Nord Est Italia delle malformazioni congenite	L.R. 16 febbraio 2010, n. 11, articolo 18, comma 1, lettera a)
C.91	Veneto/Az. Osp. di Padova Coordinamento delle Malattie rare	Registro dei piani e dei percorsi assistenziali dei malati rari (già Registro malattie rare)	D.G.R.V. 763/2015
C.92	Veneto/Az. ULSS 4 Sistema Epidemiologico Regionale	Registro Regionale di Mortalità	L.R. 16 febbraio 2010, n. 11, articolo 18, comma 1, lettera h)