

## Valutazione dell'eterogeneità nei rischi relativi di mortalità per causa: un'applicazione ai Comuni dell'ULSS Alto Vicentino (decessi 1991-2000)

## Statistical approaches to test for spatial heterogeneity of relative risks of cause-specific mortality in Alto Vicentino Municipalities (years 1991-2000)

Gianstefano Blengio,<sup>1</sup> Enzo Coviello,<sup>2</sup> Federica Michieletto,<sup>3</sup> Salvatore Falcone,<sup>1</sup> Francesca Fedrizzi,<sup>4</sup> Mario Saugo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Centro tematico di epidemiologia ambientale Regione Veneto

<sup>2</sup> Dipartimento di prevenzione ASL BA/1, Andria

<sup>3</sup> Direzione regionale per la prevenzione, Regione Veneto

<sup>4</sup> Servizio epidemiologico, ULSS 4 Alto Vicentino

Corrispondenza: Gianstefano Blengio, Servizio di epidemiologia ULSS 22, via Ospedale 5, 37069 Villafranca (VR); tel. +39 045 6338349; e-mail: gblengio@ulss22.ven.it

### Riassunto

**Obiettivo:** fornire un quadro metodologico per valutare la presenza di eterogeneità spaziale nella distribuzione dei rischi relativi, con particolare riferimento agli studi sulla mortalità causa-specifica in aree geografiche di dimensioni limitate.

**Metodi:** vengono utilizzati tre diversi metodi statistici (Gail, Martuzzi-Hills, Pothoff-Whittinghill), e ne vengono mostrate potenzialità e limiti utilizzando dati di mortalità relativi ai Comuni appartenenti all'Azienda ULSS n. 4 Alto Vicentino. In particolare sono stati analizzati i rischi relativi di mortalità per cause specifiche, provenienti dai dati di mortalità 1991-2000 a livello comunale. La presenza di una eterogeneità spaziale è stata rilevata in 17/70 (Martuzzi-Hills)-18/70 (Gail, Pothoff-Whittinghill) cause selezionate. La concordanza tra i test è stata valutata con il test kappa di Cohen ( $k = 0,596$ ;  $p \leq 0,001$ ).

**Conclusioni:** l'eterogeneità spaziale dei tassi di mortalità deve essere interpretata con grande cautela, alla luce delle conoscenze disponibili sui fattori di rischio per la mortalità causa-specifica e di una valutazione critica delle eventuali informazioni sull'esposizione a fattori di rischio. (*Epidemiol Prev* 2004; 28(6): 114-20)

**Parole chiave:** eterogeneità spaziale dei rischi relativi, analisi geografica, mappatura dei rischi

### Abstract

**Objective:** to review the statistical approaches to test for spatial heterogeneity of relative risks. Three different statistical tests (Gail, Martuzzi-Hills and Pothoff-Whittinghill) are reviewed and applied – as motivating example – to the analysis of cause-specific mortality records (years: 1991-2000) of the Municipalities belonging to the Local Health Unit Alto Vicentino.

**Methods:** spatial heterogeneity was found in 17 (Martuzzi-Hills) and 18 (Gail, Pothoff-Whittinghill) among 70 selected

causes of death. Cohen's Kappa test was chosen to assess the agreement among the tests ( $k = 0,596$ ;  $p \leq 0,001$ ).

**Conclusion:** Spatial heterogeneity must be interpreted with great caution, taking into account the available evidence about risk factors for specific causes of death and carefully evaluating available exposure data. (*Epidemiol Prev* 2004; 28(6): 114-20)

**Key words:** spatial heterogeneity of relative risk, geographic analysis, risk mapping

### Introduzione

L'esame della variabilità geografica dei tassi di mortalità e di incidenza delle patologie è uno dei compiti storicamente più importanti dell'Epidemiologia descrittiva.<sup>1</sup> In anni recenti l'analisi della distribuzione geografica di eventi sanitari per piccole aree<sup>2</sup> ha ricevuto un forte impulso a causa dell'emergere di problemi di inquinamento ambientale, grazie anche alla disponibilità di software GIS. Ciò ha portato allo sviluppo di nuovi metodi statistici utili per l'epidemiologia descrittiva.

Il presente lavoro si propone di fornire un quadro metodologico per la valutazione dell'eterogeneità spaziale nella distribuzione dei rischi relativi tra aree geografiche di dimensioni limitate. Viene mostrato l'utilizzo di tre diversi metodi statistici

e gli stessi vengono applicati, a titolo esemplificativo, ai Comuni appartenenti all'Azienda ULSS n. 4 Alto Vicentino.

L'analisi della eterogeneità spaziale può essere fatta risalire a Gail,<sup>3</sup> dove si valutava la variabilità tra contee americane nel rischio di mortalità per tumori. In quella sede si usavano dati aggregati su un periodo di calendario molto ampio. Il problema principale è infatti rappresentato, in questo tipo di analisi, dalla grande instabilità delle stime di Rischio Relativo nelle singole aree, dovuto alla bassa numerosità degli eventi e della popolazione a rischio. In generale, tutti gli stimatori più stabili proposti in letteratura possono essere ricondotti allo stimatore di James-Stein,<sup>4</sup> costituito dalla media pesata tra l'SMR (o altra misura equivalente del rischio

area-specifico) ed un rischio medio per la regione considerata:

$$RR = w * SMR + (1-w) * \mu \quad (1)$$

dove  $\mu$  è il Rischio Relativo medio. Il peso «w» può essere considerato costante nell'approccio più semplice e definito in modi diversi a seconda del modello probabilistico utilizzato. In generale tiene conto della precisione della stima dell'SMR e del suo scostamento dal valore medio del rischio relativo. Rispetto agli SMR i rischi relativi ottenuti con la (1) risulteranno regrediti verso la media della distribuzione in maniera proporzionale al peso «w», e vengono definiti, per questo, stimatori «lisciati».

Modelli più complessi – come per esempio i modelli autoregressivi condizionati<sup>5</sup> – tengono conto del valore degli RR nelle aree limitrofe a quella considerata. In questo caso il peso è area specifico. Molto popolari sono i modelli bayesiani gerarchici per l'analisi della distribuzione geografica dei rischi relativi.<sup>6,7</sup>

Una rassegna sul problema della valutazione di eterogeneità è in Biggeri e Marchi,<sup>8</sup> Pennello e altri<sup>9</sup> e Böhning e altri.<sup>10</sup> Si rimanda inoltre il lettore interessato a Lawson.<sup>11</sup>

### Parte 1: aspetti metodologici

Per la valutazione della presenza di eterogeneità sono utilizzati alcuni test statistici appropriati per l'analisi geografica a differente livello di aggregazione e comunque per malattie rare.<sup>3,12-15</sup> Ovviamente la valutazione dell'eterogeneità dei rischi non esaurisce l'analisi geografica descrittiva. La rappresentazione cartografica dei rischi e l'analisi di regressione ecologica ne rappresentano il complemento. Tuttavia non è sempre possibile o è troppo oneroso computazionalmente eseguire l'analisi descrittiva sotto tutti gli aspetti. Inoltre, è discutibile ricorrere ad una rappresentazione cartografica quando non vi sia evidenza di eterogeneità nella distribuzione dei rischi. Nel presente lavoro si è inteso mostrare l'uso di tre test per la valutazione di eterogeneità, da eseguire per discriminare se sia opportuno o no ricorrere a una rappresentazione cartografica. L'utilizzo di semplici procedure di *screening* è da raccomandare nel contesto delle indagini di sorveglianza epidemiologica a livello multizonale e ogniqualvolta si riportino risultati in forma di Atlante.

#### a. Test di Gail

Nel 1976 Gail<sup>3</sup> ha proposto un test chi-quadrato appropriato per dati aggregati in forma di SMR

$$\chi^2_{Gail} = \sum_i^n \frac{(SMR_i - 1)^2}{1/E_i} \quad (2)$$

dove n è il numero complessivo delle aree ed  $E_i$  è il numero

di attesi nella *i*-esima area. Il test viene valutato rispetto alla deviatu chi-quadrato con (n-1) gradi di libertà. Quando gli attesi area-specifici sono numeri molto piccoli i denominatori  $1/E_i$  divengono molto instabili e il test è inappropriato (non è più distribuito asintoticamente come una variabile chi-quadrato).

#### b. Test di Martuzzi e Hills

Questo test utilizza la distribuzione binomiale negativa,<sup>14-17</sup> che è appropriata nel caso in cui si abbiano aree con numerosità molto piccole di popolazione a rischio.

Secondo il modello binomiale negativo il rapporto tra varianza e media è superiore a 1, laddove la distribuzione di Poisson (che è il modello probabilistico implicito nel test di Gail) è caratterizzata dall'uguaglianza di media e varianza. Per questo motivo si parla in queste situazioni di sovradisersione.

La media e la varianza sono espresse dalle equazioni seguenti:

$$\mu = v/\alpha \quad \tau^2 = \mu + 1/v * \mu^2 \quad (3)$$

dove:

- $v$  ed  $\alpha$  sono parametri di 'forma' e di 'scala'
- $\mu$  e  $\tau^2$  indicano rispettivamente la media e la varianza dei  $RR_i$ ,
- $1/v$  è il termine di sovradisersione, che si riduce a  $\tau^2$  quando  $\mu=1$ .

Se il termine di sovradisersione  $1/v$  è uguale a zero (non c'è quindi sovradisersione), allora  $\tau^2 = \mu$  e la distribuzione binomiale negativa si riduce alla distribuzione di Poisson.

Si noti per inciso che i coefficienti  $v$  ed  $\alpha$  possono essere utilizzati per costruire i pesi di uno stimatore di James-Stein:

$$RR_{(i)} = [O_i + v] / [E_i + \alpha] \quad (4)$$

dove  $O_i$  ed  $E_i$  rappresentano rispettivamente gli osservati e gli attesi nella *i*-esima area.

La funzione di probabilità della binomiale negativa può essere derivata come una 'mistura' di modelli di Poisson, in cui il rischio relativo «vero» depurato della variabilità poissoniana segue una distribuzione Gamma.

A partire dalla funzione di verosimiglianza, si può costruire un test di rapporto di verosimiglianza per la variabilità (eterogeneità) dei rischi relativi. L'ipotesi nulla assume  $\tau^2 = 0$ , con  $\tau^2$  che può assumere solo valori tra 0 e più infinito. Le proprietà usuali dei test statistici non sono valide quando si saggi un'ipotesi nulla che è al limite dei valori permessi del parametro e pertanto si deve ricordare di confrontare il valore del test del rapporto di verosimiglianza per  $\tau^2$  con una mistura di distribuzioni chi-quadrato con zero e un grado di libertà.<sup>18</sup>

### c. Test di Pothoff-Whittinghill

Pothoff e Whittinghill<sup>19</sup> e Muirhead<sup>20</sup> hanno proposto un test per saggiare l'eterogeneità tra aree, che è appropriato nel caso di dati molto sparsi. Il test, particolarmente adatto per valutare *cluster* di casi di piccole dimensioni, è generalizzabile anche al caso di due diversi livelli gerarchici di aggregazione territoriale. Il parametro di eterogeneità  $\beta$  viene definito senza ricorrere ad assunzioni sulla sottostante distribuzione dei dati, ed è stimato come:

$$se(\beta) = \sqrt{2 / \sum \frac{N(O_i - 1)}{O_i}} \quad (5a)$$

$$\beta = \sum_i \left[ \frac{O_i(O_i - 1)}{E_i} - (O_i - 1) \right] / \sum_i \frac{N(O_i - 1)}{O_i} \quad (5b)$$

Si noti come la statistica test si basi sul prodotto  $O(O-1)$  cioè sul numero di coppie di casi per area.

La distribuzione del parametro di eterogeneità può essere approssimata alla normale, ricavando quindi un test  $z$ :

$$z = \beta / se(\beta) \quad (5c)$$

Più in generale – e anche nel presente lavoro – la significatività del test di eterogeneità (dove l'ipotesi nulla  $H_0$  è  $\beta = 0$ ) viene calcolata ricorrendo a simulazioni MonteCarlo.

I valori di  $p$  presentati come risultati degli aspetti applicativi sono stati calcolati su 1.000 simulazioni.

## Parte 2: aspetti applicativi

### Materiali e metodi

Vengono di seguito illustrati due esempi di applicazione pratica dei test descritti, sui dati di mortalità dell'Azienda ULSS n. 4 Alto Vicentino, riferiti al periodo 1991-2000. L'ASL n. 4 conta circa 176.000 abitanti suddivisi in 32 Comuni, con una popolazione compresa tra i 150 ed i 37.000 abitanti. I dati di mortalità, raccolti in apposito registro, sono di buona qualità; nella Regione Veneto, a partire dai deceduti nel 1988, la codifica delle cause di morte viene fatta localmente da personale sanitario, applicando le regole di codifica e le indicazioni del Manuale ACME sui concatenamenti.<sup>21-23</sup> La formazione dei codificatori è stata certificata nel 1998-1999 tramite un corso della durata di un anno strutturato in 5 moduli ed un esame finale di accreditamento.<sup>24</sup> La concordanza tra la codifica ufficiale ISTAT e quella effettuata dai sanitari codificatori del Veneto è stata testata per i dati di mortalità relativi al 1996,<sup>25</sup> con risultati soddisfacenti per la maggior parte delle cause di morte.

Per l'individuazione dei settori nosologici da esaminare si è selezionato il gruppo di cause individuate come rilevanti dal-

la Direzione per la prevenzione della Regione Veneto,<sup>22</sup> con l'aggiunta dei tumori primitivi della pleura e del peritoneo (ICD 163 e 158), per il quale la Regione ha istituito uno specifico registro. I dati sono stati tabulati disgiuntamente nei due sessi. I denominatori sono ricavati dall'archivio informatizzato della popolazione assistita residente dell'ULSS n. 4 e sono riferiti all'intero periodo di osservazione (1991-2000). Tale archivio è alimentato mensilmente da un flusso cartaceo (modello D7/B ISTAT) proveniente dagli Uffici di anagrafe dei Comuni dell'ULSS, che contiene gli aggiornamenti nominativi relativi al saldo naturale e sociale. La consistenza dell'archivio della popolazione degli assistiti dell'ULSS viene annualmente riallineata a quella degli archivi comunali. Lo scostamento rilevato è assai modesto e in continua diminuzione, attestandosi nel 2000 a circa 50 unità. Per rilevare la presenza di eterogeneità spaziale, sono stati calcolati i rapporti standardizzati di mortalità (SMR) con tassi di riferimento interni (applicando cioè i tassi specifici per sesso ed età dell'ULSS nel suo complesso alla corrispondente popolazione di ciascun Comune). In questo modo il numero totale di osservati e di attesi è uguale e l'SMR globale dell'ULSS è uguale a 1.

Per l'analisi della concordanza i *p-value* di ciascun test sono stati ricodificati in variabili binarie utilizzando il valore  $p < 0.05$  come *cut-off*; la concordanza è stata valutata (a coppie e congiuntamente) con la statistica Kappa di Cohen.

Le analisi statistiche sono state effettuate con il *package* statistico Stata 7, le rappresentazioni cartografiche con MapInfo Professional 6.5.

## Risultati

### Esempio 1

Analisi dell'eterogeneità spaziale nei RR<sub>i</sub> di mortalità per cause specifiche nei Comuni dell'Alto Vicentino (1991-2000). Nella tabella 1 sono riportati le descrizioni e i codici ICD9 dei raggruppamenti nosologici considerati, e i relativi *p-value* dei test di Gail, Martuzzi-Hills e Pothoff-Whittinghill. Poiché per motivi di stabilità e robustezza si è scelto di escludere dall'analisi i raggruppamenti nosologici per i quali il numero complessivo di eventi osservati fosse inferiore al numero di aree studiate, non compaiono, nella tabella, i valori dei *p-value* dei test riferiti ai tumori primitivi pleurici. Un'analisi separata per questo raggruppamento nosologico mostra i seguenti *p-value* per entrambi i sessi: Gail > 0,999; Martuzzi-Hills = 0,499; Pothoff = 0,687.

Il numero di raggruppamenti nosologici individuati come positivi per la presenza di eterogeneità (con  $p < 0,05$ ) è simile per i tre test di eterogeneità (18 per il test di Gail, 17 per i test di Martuzzi-Hills e Pothoff). Considerando ciascun test in maniera indipendente è possibile misurare la concordanza tra i test (tabella 2). Essa risulta complessivamente buona, ma la concordanza tra il test di Gail e quello di Martuzzi-Hills e la concordanza complessiva tra i tre test è minore

ICD 9	Cause specifiche	Decessi		Gail	Martuzzi-Hills	Potthoff-Whittinghill	Gail	Martuzzi-Hills	Potthoff-Whittinghill
		F	M	F	F	F	M	M	M
001-999	TUTTE LE CAUSE	7.964	8.047	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
001-139, 279.1	MALATTIE INF. E PARASSITARIE	45	98	0,394	0,078	0,044	0,286	0,032	0,080
279.1 e 042.0	AIDS	21	65	-	-	-	0,147	0,009	0,015
140-239	TUMORI	1.975	2.675	0,120	0,253	0,100	0,001	0,014	<0,001
140-149	t. del labbro e cavo orale	30	130	-	-	-	0,019	0,197	0,082
150	t. dell'esofago	29	117	-	-	-	0,257	0,221	0,368
151	t. dello stomaco	106	146	0,156	0,231	0,069	0,006	0,093	0,019
153-154-159	t. del colon, retto e ano	257	269	0,441	0,500	0,407	0,110	0,130	0,132
155	t. del fegato	110	227	0,110	0,044	0,091	0,576	0,500	0,659
157	t. del pancreas	144	126	0,566	0,500	0,802	0,952	0,499	0,924
161	t. della laringe	5	65	-	-	-	0,151	0,316	0,151
162	t. della trachea, bronchi, polmoni	192	768	0,463	0,297	0,243	0,088	0,296	0,180
158, 163	mesotelioma pleurico e peritoneale	11	19	-	-	-	-	-	-
174	t. della mammella	382	5	0,950	1,000	0,871	-	-	-
179-180-182	t. dell'utero	67	0	0,621	0,266	0,413	-	-	-
183	t. dell'ovaio	79	0	0,618	0,500	0,635	-	-	-
185	t. della prostata	0	153	-	-	-	0,539	0,500	0,469
188	t. della vescica	26	83	-	-	-	0,227	0,500	0,315
191	t. dell'encefalo	28	44	-	-	-	0,478	0,500	0,683
200-208	t. tessuti linfatici, leucemie	173	174	0,506	0,500	0,408	0,078	0,500	0,116
240-279	MALATTIE METABOLICHE	273	158	0,130	0,304	0,084	0,679	0,379	0,412
250	diabete	241	136	0,036	0,107	0,037	0,829	0,391	0,596
290-319	DISTURBI PSICHICI	171	126	0,112	0,046	0,040	0,031	<0,001	<0,001
320-389	MAL. DEL SISTEMA NERVOSO	169	119	0,278	0,063	0,193	0,343	0,339	0,187
390-459	MAL. DEL SISTEMA CIRCOLATORIO	3.993	3.277	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
401-405	ipertensione	240	131	0,335	0,156	0,512	0,286	0,500	0,233
410-414	cardiopatie ischemiche, infarto	1.214	1.403	0,098	0,499	0,135	0,002	0,018	0,002
430-438	mal. cerebro-vascolari	999	658	<0,001	<0,001	<0,001	0,204	0,500	0,111
460-519	MAL. DELL'APP. RESPIRATORIO	338	438	0,011	0,046	0,015	0,031	0,008	0,037
480-486	polmonite	121	125	0,003	0,114	0,014	0,296	0,213	0,191
490-493	bronchite, enfisema, asma	132	212	0,958	0,500	0,924	0,273	0,298	0,265
520-579	MAL. DELL'APP. DIGERENTE	390	358	0,050	0,045	0,071	0,389	0,360	0,248
571	cirrosi epatica	154	179	0,202	0,224	0,138	0,587	0,273	0,303
580-629	MAL. DELL'APP. GENITO-URINARIO	103	97	0,489	0,500	0,304	0,135	0,500	0,067
710-739	MAL. OSTEOMUSC. E TESSUTO CON.	51	21	0,056	0,001	0,012	-	-	-
780-799	SINTOMI E STATI MORB. MALDEFINITI	81	57	0,126	0,308	0,162	0,770	0,436	0,689
800-999	TRAUMATISMI E AVVELENAMENTI	282	512	0,342	0,500	0,441	0,015	0,499	0,113
800-829	fratture	142	189	0,241	0,500	0,740	0,023	0,499	0,105
850-869	traumatismi intracranici interni	81	176	0,589	0,254	0,304	0,001	0,499	0,066
960-989	avvelenamenti ed effetti tossici	15	37	-	-	-	0,976	0,500	0,889
E800-E848	incidenti stradali	72	198	0,747	1,000	0,364	0,001	1,000	0,049
E950-E959	suicidi	34	133	0,592	0,033	0,155	0,304	0,500	0,765

Tabella 1. Screening dell'eterogeneità spaziale per cause specifiche di morte. Comuni dell'ULSS 4, 1991-2000.

Table 1. Screening for spatial heterogeneity of specific causes of death. Municipalities within Local Health Unit n. 4, 1991-2000.

rispetto alle altre combinazioni. La valutazione dell'eterogeneità del rischio di malattia è condotta su 32 Comuni: il *test* di Gail fornisce risultati significativi e non coerenti con gli altri *test* per alcune cause poco frequenti (per esempio «traumatismi» nel sesso maschile). In generale, il *test* di Gail tenderà ad avere una minor potenza, data la piccola numerosità degli eventi attesi per area. Queste sono situazioni di uso inappropriato del *test*, che ripetiamo è adatto a situazioni con numero di attesi per aree non piccolo. Il *test* di Martuzzi-Hills è appropriato nel caso in cui si abbia un certo numero di aree e valuta la presenza di eterogeneità globale del rischio di malattia. In altre parole considera sia casi in cui l'eccesso (o la diminuzione) è localizzato all'interno di un'area che situazioni in cui l'aumento (o la diminuzione) di rischio è sperimentato da più

aree anche contigue. Ha una potenza limitata nel caso in cui solo una o poche aree risultino a rischio differente. Diversamente il *test* di Potthoff-Whittinghill è sensibile ad aggregati di casi di malattia entro area e non dipende dal numero complessivo di aree indagate. Come si vede nella tabella 1 il rischio per le Malattie Infettive e Parassitarie è diversamente distribuito nei Comuni della ASL e questo pattern è, come previsto teoricamente, meglio rilevato dal *test* di Potthoff-Whittinghill. Infine, sulla base dei risultati dei *test* è possibile selezionare per la rappresentazione cartografica solo i raggruppamenti nosologici per i quali sia stata dimostrata la presenza di effettiva eterogeneità spaziale e/o individuare le aree corrispondenti ai ranghi più elevati (per esempio quelli con valori superiori al novantesimo percentile<sup>15</sup>) per rischio relativo.

Tabella 2. Concordanza di tre test di eterogeneità spaziale. Concordanza osservata e Kappa di Cohen.

Table 2. Agreement among three tests for spatial heterogeneity. Observed agreement and Cohen's Kappa.

	2 test		
	Gail	Martuzzi-Hills	Potthoff-Whitt.
Gail	-	78,57% (0,428)	88,57% (0,700)
Martuzzi-Hills	78,57% (0,428)	-	87,14% (0,657)
Potthoff-Whittinghill	88,57% (0,700)	87,14% (0,657)-	-
3 test			
Gail, Martuzzi-Hills, Potthoff	0,596; $p \leq 0,001$		

### Esempio 2

Analisi dell'eterogeneità spaziale dei rischi relativi di morte per AIDS nella popolazione maschile residente nei Comuni dell'Alto Vicentino (1991-2000). Esaminando la causa specifica di mortalità «AIDS» (terza riga della tabella 1) si evidenzia che il test di Martuzzi-Hills, relativo all'ipotesi nulla di omogenea distribuzione del rischio nell'area di interesse, risulta fortemente significativo, come pure il test di Potthoff-Whittinghill.

Vengono riportati in tabella 3, i valori osservati, attesi, gli SMR (dopo standardizzazione interna) e gli RR (stimati con il modello binomiale negativo) per l'AIDS, maschi 1991-

2000, residenti nei Comuni della ASL Alto Vicentino. L'operazione di «lisciatura» degli SMR utilizzando la formula (4), provoca una forte compressione dei valori estremi degli SMR, che risultano regrediti verso il Rischio Relativo medio ( $\mu$ ); inoltre si noti come anche per Comuni con valori osservati pari a zero viene stimato un valore di rischio relativo non nullo.

La rappresentazione cartografica dei valori degli SMR e degli RR stimati, suddivisi in 5 classi di uguale ampiezza contraddistinte da diverse intensità cromatiche (figura 1) è sostanzialmente differente. La mappa degli SMR è ancora affetta dalla variabilità legata alla differente numerosità della popolazione tra aree: aree con attesi molto piccoli mostrano SMR estremi o addirittura nulli.

### Discussione

La presenza di eterogeneità territoriale delle stime di rischio per patologia viene interpretata in linea generale come indicatrice della presenza di un fattore di rischio «ignoto» geograficamente distribuito. Bisogna tuttavia essere molto cauti nell'interpretazione eziologica delle mappe di mortalità, che devono essere valutate seguendo linee guida di buona pratica epidemiologica,<sup>26</sup> in particolare in assenza di esposizioni rilevanti e documentate. Nella rappresentazione cartografica il fenomeno osservato è la risultante oltre che di fattori di rischio, che aumentano l'incidenza di malattia, anche di determinanti legati all'accesso alle cure (barriere fisiche, culturali, economiche) che possono giustificare una minore sopravvivenza ed un incremento di mortalità. Una covariata di cui tener conto come confondente nell'analisi ecologica della mortalità è l'indice di deprivazione (si veda per un esempio italiano<sup>27</sup>). Si ricorda anche come per taluni raggruppamenti nosologici la rappresentazione per area di residenza sia fuorviante (patologia da esposizione professionale, incidenti stradali), perché la popolazione degli esposti rilevante al fine della determinazione del rischio può non coincidere con i residenti.

L'impiego di *test* statistici adeguati nell'analisi geografica delle cause di morte (o di altri indicatori sanitari)<sup>28</sup> permette di controllare il numero di falsi positivi e la soggettività nell'interpretazione di una mappa di rischio, selezionando le cause per le quali è verosimile una distribuzione disomogenea nel territorio. Si accompagna inoltre in modo naturale all'uso di stimatori «lisciati» dei Rischi Relativi per area, che permettono di controllare in modo appropriato la variabi-

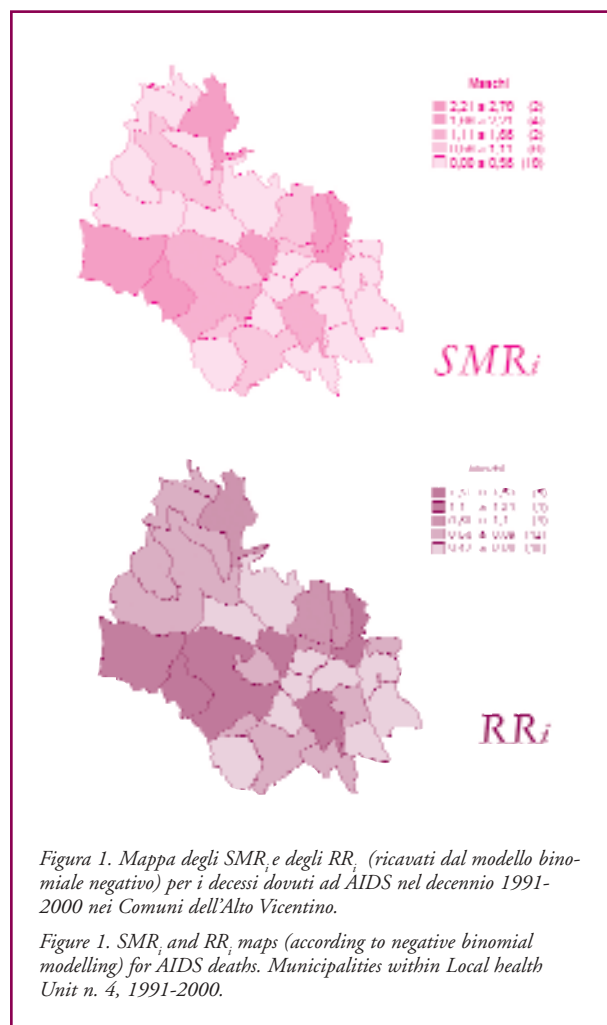


Figura 1. Mappa degli SMR<sub>i</sub> e degli RR<sub>i</sub> (ricavati dal modello binomiale negativo) per i decessi dovuti ad AIDS nel decennio 1991-2000 nei Comuni dell'Alto Vicentino.

Figure 1. SMR<sub>i</sub> and RR<sub>i</sub> maps (according to negative binomial modelling) for AIDS deaths. Municipalities within Local health Unit n. 4, 1991-2000.

lità casuale degli SMR o altri stimatori di massima verosimiglianza come i tassi standardizzati diretti.

Rispetto ad approcci più complessi (per esempio modelli autoregressivi condizionati) le tecniche proposte hanno il vantaggio della semplicità (le *routine* in cui sono inseriti i relativi algoritmi sono facilmente implementabili con i correnti programmi di statistica) e facilità di interpretazione e sono quindi utilizzabili dai Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende sanitarie.

Ciascuno dei *test* statistici qui discussi va utilizzato in funzione delle proprie caratteristiche e limiti. In presenza di un'elevata variabilità nell'ampiezza demografica dei Comuni e di

una bassa numerosità di casi attesi per Comune si ha una forte instabilità dei valori degli SMR e una bassa performance del *test* di Gail (in termini sia di falsi positivi che di falsi negativi). La statistica di Potthoff-Whittinghill riceve un contributo da ogni area con  $O > 1$  e non fa alcuna assunzione sulla sottostante distribuzione dei RR; è la più appropriata ed affidabile nell'individuare *cluster* entro area di patologie a bassa prevalenza in popolazioni fortemente disomogenee dal punto di vista della consistenza demografica.<sup>18</sup> Il test di Martuzzi-Hills, che assume una sottostante distribuzione binomiale negativa, è abbastanza robusto ed indicato nel contesto dell'analisi su piccole aree per evidenziare aree o gruppi di aree a rischio più alto/basso della media. E' poco potente quando solo una o poche aree sono affette o quando si analizzano regioni composte da un numero limitato di aree.

I test generali di eterogeneità sono necessari per controllare il rischio di falsi positivi quando si eseguono test multipli. Nel caso specifico si tratta di test di significatività eseguiti su ciascuna area considerata. Gli stimatori lisciati seguono questa logica come discusso fin dalla metà degli anni ottanta nella applicazioni di epidemiologia ambientale.<sup>29,30</sup>

In conclusione si vuole sottolineare l'importanza dell'uso sistematico, in sede locale, di dati di mortalità di buona qualità, in un approccio sia di sorveglianza sia di ricerca attiva di *cluster* di eventi sanitari. Tale approccio deve essere supportato da una adeguata analisi statistica, epidemiologica e di sanità pubblica.

Conflitti di interesse: nessuno

Ringraziamenti: Si ringrazia calorosamente per il sostanziale contributo ed incoraggiamento forniti in fase di impostazione, stesura e revisione del lavoro il professor Annibale Biggeri.

## Bibliografia

1. Parkin DM, Whelan SL, Relay J *et al.* *Cancer incidence in five continents* Vol VII. Lyon, . IARC Scientific Publication n. 14, 1997.
2. Luppi G, Camnasio M, Benedetti G, Covezzi I, Cislighi C. L'Atlante italiano di mortalità a livello comunale. *Epidemiol Prev* 1995; 19: 132-41.
3. Gail M. The Analysis of heterogeneity for Indirect Standardized Mortality Ratios. *J R Stat Soc* 1978; 141(2): 224-34.
4. Gesler W. The uses of spatial analysis in medical geography: a review. *Soc Sci Med* 1986; 23: 963-73.
5. Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Statist Math* 1991; 43(1): 1-59.
6. Breslow N, Clayton DG. Approximate inference in generalized linear mixed models. *J Am Stat Assoc* 1993; 88: 9.25.
7. Cislighi C, Biggeri A, Braga M, Lagazio C, Marchi M. Exploratory tools for disease mapping in geographical epidemiology. *Statist Med* 1995; 14: 2363-81.
8. Biggeri A, Marchi M. *Il problema dell'iperdispersione in epidemiologia geografica*. Firenze, Dipartimento di Statistica Università di Firenze, 1995.
9. Pennello GA, Devesa SS, Gail MH. Using a mixed model to estimate geographic variation in cancer rates. *Biometrics* 1999; 55(3): 774-81.
10. Böhning D, Malzahn U, Sarol J, Rattanasiri S, Biggeri A. Efficient Non-iterative and Nonparametric Estimation of Heterogeneity Variance for the Standardized Mortality Ratio. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics* 2002, 54, 4: 827-39.
11. Lawson A.B. Tutorial in biostatistics. Disease Map reconstruction. *Stat*

Comune	osservati	attesi	SMR <sub>i</sub>	RR <sub>i</sub>
32	0	2,3	0,00	0,47
31	0	2,1	0,00	0,49
14	0	1,7	0,00	0,53
13	1	3,5	0,29	0,54
8	0	1,4	0,00	0,57
5	0	1,2	0,00	0,59
7	0	1,2	0,00	0,59
2	1	2,8	0,36	0,61
15	0	1,1	0,00	0,61
29	0	0,8	0,00	0,66
30	1	2,1	0,48	0,70
22	1	2,0	0,50	0,71
12	3	4,6	0,65	0,73
19	0	0,4	0,00	0,75
20	1	1,7	0,60	0,76
16	0	0,3	0,00	0,77
21	1	1,5	0,65	0,78
18	0	0,2	0,00	0,79
25	0	0,2	0,00	0,79
10	0	0,1	0,00	0,83
9	0	0,0	0,00	0,84
1	1	1,2	0,83	0,85
3	1	0,9	1,08	0,91
6	1	0,9	1,06	0,91
27	1	0,5	1,86	1,02
4	1	0,5	2,03	1,03
28	3	1,4	2,20	1,30
24	12	8,1	1,49	1,32
23	21	13,8	1,53	1,41
17	6	2,8	2,15	1,50
11	4	1,4	2,78	1,51
26	5	2,1	2,40	1,51

Tabella 3. Decessi per AIDS nei maschi dei Comuni dell'ULSS4 (1991-2000): osservati, attesi, SMR<sub>i</sub> ed RR<sub>i</sub> (ricavati dal modello binomiale negativo).

Table 3. AIDS Deaths among males. Municipalities within Local Health Unit n. 4 (1991-2000): observed, expected, SMR<sub>i</sub> ed RR<sub>i</sub> (according to negative binomial modelling).

- Med* 2001; 20: 2183-2204.
12. Alexander FE, Boyle P, Carli PM et al. Spatial clustering of childhood leukemia: summary results from the Euroclus Project. *Br J Cancer* 1998; 77: 818-24.
  13. Wray NR, Alexander F A, Muirhead CR, Pukkala E et al. A comparison of simple methods to identify geographical areas with excess incidence or a rare disease such as childhood leukemia. *Stat Med* 1999; 18: 1501-16.
  14. Clayton D., Kaldor J. Empirical Bayes estimates of age-standardized Relative risks for use in disease mapping. *Biometrics* 1982; 43: 671-81.
  15. Martuzzi M, Hills M. Estimating the degree of heterogeneity between event rates using likelihood. *Am J Epidemiol* 1995; 141(4): 369-74.
  16. Biggeri A. «Negative Binomial Distribution». In: *Encyclopedia of Biostatistics*. John Wiley & Sons Ltd. London 1998. pp. 2962-67.
  17. Hardin J, Hilbe J. *Generalized Linear Models and extensions*. Stata Press 2001.
  18. Gutierrez, RG, Carter SL, Drukker DM. On boundary-value likelihood-ratio tests. *Stata Technical Bulletin* 2001; 60:15-18.
  19. Pothoff R, Whittinghill M. Testing of homogeneity. I. The binomial and multinomial distributions. *Biometrika* 1996; 53:167-82.
  20. Muirhead CR, Butland BK. «Testing for overdispersion using an adapted form of the Pothoff-Whittinghill method». In: Alexander FE and Boyle P. *Statistical Methods of Investigating localised clustering of disease*. Lyon, IARC, 1996, 40-52.
  21. Circolare Giunta Regionale del Veneto n. 67 del 30/12/1987. Flusso informativo sulla mortalità.
  22. Circolare Dip.to Assistenza Sanitaria della Regione Veneto prot. 10920/20141 del 19/3/1993. Flusso informativo sulla mortalità.
  23. Circolare Dipartimento per l'Assistenza Sanitaria della Regione Veneto prot. 35379/20141 del 4/10/1994. Riorganizzazione flusso informativo sulla mortalità. Corso di aggiornamento professionale per i medici ed il personale ULSS incaricato della codifica della causa di morte.
  24. Circolare Direzione Regionale per la Prevenzione della Regione Veneto prot. 013933/20313 del 13/09/1999: Esame di accreditamento del Corso Regionale per la codifica delle cause di morte.
  25. Michieletto F, Visentini N. *Confronto degli archivi di mortalità ISTAT e Regione. Studio di concordanza dei metodi di codifica. Servizio di Epidemiologia e Sanità Pubblica e Servizio Statistico della Regione del Veneto*. Venezia, 2000 – comunicazione personale.
  26. Centers for Disease Control. Linee guida per l'indagine di cluster di eventi sanitari. *Epidemiol Prev* 1995; 19: 206-18.
  27. Cadum E, Costa G, Biggeri A, Martuzzi M. Deprivazione e mortalità: un indice di deprivazione per l'analisi delle disuguaglianze su base geografica. *Epidemiol Prev* 1999; 23: 175-87.
  28. Payne N, Saul C. Variations in use of cardiology services in a health authority: comparison of coronary artery revascularization rates with prevalence of angina and coronary mortality. *BMJ* 1997; 314: 257-61.
  29. Thomas DC. The problem of multiple inference in identifying point-source environmental hazards. *Environ Health Perspect*. 1985; 62: 407-14.
  30. Westfall PH, Johnson WO, Utts JM. A Bayesian perspective on the Bonferroni adjustment. *Biometrika*



## IL CASO ETICO

### Cambia la struttura del «Caso etico»: da oggi anche i lettori di E&P sono chiamati a rispondere ai quesiti

A partire da questo numero di E&P, la rubrica «Il caso etico» abbandona la struttura che l'ha caratterizzata negli ultimi tre anni. Non avremo più **IL FATTO, IL QUESITO** e **IL COMMENTO** di un esperto raccolti in una stessa pagina, ma in ogni numero proporremo un nuovo caso etico, descritto nel dettaglio, e chiederemo direttamente ai let-

tori di inviare in redazione il loro commento, che verrà pubblicato nel numero successivo. Speriamo in questo modo di rendere più vivace lo scambio di opinioni tra gli epidemiologi. Vi invitiamo anche a sottoporre a E&P i casi etici in cui vi siete trovati o di cui siete venuti a conoscenza nell'esercizio della professione.

*Il caso etico che presentiamo in questo numero è diverso dai precedenti anche nella sostanza, oltre che nel formato. La questione della lotta alle mutilazioni genitali femminili (MGF) può apparire distante dai temi convenzionali dell'epidemiologia e della prevenzione, ma soltanto a prima vista. Oltre a riguardare eventi la cui prevalenza non è trascurabile (anche nel nostro paese e in Europa, risultano di interesse genera-*

*le le questioni etiche ad essa connesse ed in particolare i dubbi etici che vengono sollevati ogni qualvolta si propongano politiche di riduzione del danno. Nel caso qui illustrato, si mira a sostituire un danno più grave con una lesione che dal punto di vista organico è meno malefica, ma sicuramente non benefica. E che porta con sé riflessioni sui modi di realizzare iniziative di sanità pubblica.*