FNOMCeO

IN TEMA DI AMBIENTE E SALUTE

Inquinamento, interferenze sul genoma umano e rischi per la salute

Venerdì 18 Gennaio 2013 presso l'Ordine dei Medici di Arezzo (Viale Giotto 134)

Evento n. 2603-49803 ed. 1, accreditato per Medici Chirurghi, 6 Crediti ECM

promosso da FNOMCeO, Ordine dei Medici di Arezzo, Associazione Medici per l'Ambiente – ISDE Italia

Epidemiologia ambientale, valutazione e comunicazione del rischio

I. Problemi metodologici nella valutazione del rischio per la salute in relazione a problemi ambientali

Fabrizio Bianchi

Dirigente di Ricerca

Unità di Epidemiologia ambientale e registri di patologia

Istituto di Fisiologia Clinica, CNR – Pisa

fabrizio.bianchi@ifc.cnr.it

Problemi metodologici nella valutazione del rischio per la salute in relazione a problemi ambientali

Introduzione

- Nei paesi sviluppati i problemi ambientali dovuti all'attuale modello di sviluppo e di consumo debbono esserer valutati sul piano dei rischi e dei benefici per la salute e il benessere.

- Questa attività deve tener conto di molti aspetti, tra i quali sono prioritari:

Problemi metodologici nella valutazione del rischio per la salute in relazione a problemi ambientali

- La reversibilità o meno dei danni potenziali, sia sul versante ambientale che su quello della salute

- Il razionale delle decisioni sulla gestione dei rischi dovrebbe essere improntato alla ottimizzazione della salute e del benessere, attuale e futuro (definizione OMS di salute)

Introduzione

- Ove possibile, la valutazione deve essere fatta su diverse alternative, chiedendosi chi subisce gli effetti negativi e positivi (benefici) delle scelte e chi ne paga i costi.
  Ovvero come i benefici e i costi sono distribuiti nella popolazione entro e tra paesi.

- In questo contesto è fondamentale valutare a priori come le differenti scelte possono aumentare o ridurre le diseguaglianze.

Background

DEFINIZIONI CHIAVE

- Pericolo
- Rischio
- Effetto
- Suscettibilità

Background

DEFINIZIONI CHIAVE

- **Pericolo**

  un termine qualitativo che esprime il potenziale di un agente ambientale di nuocere alla salute.

- **Rischio**

  la probabilità quantitativa che si verifichi un effetto sulla salute data una specifica esposizione.

Background

DEFINIZIONI CHIAVE

- **Effetto/outcome/end-point:**
  la patologia/condizione principale associata all'esposizione (rapporto causa-effetto)

- **Suscettibilità individuale:**
  caratteristiche biologiche del soggetto che lo rendono più o meno sensibile all'insulto esogeno (esposizione ambientale)

Valutazione del Rischio Ambientale per la salute

Le 4 fasi della Valutazione del Rischio (Risk assessment)

1. Identificazione del pericolo
2. Determinazione della risposta alla dose
3. Valutazione dell'esposizione
4. Caratterizzazione del rischio

Valutazione del Rischio Ambientale per la salute

- **Identificazione del pericolo:** l'agente ambientale è potenzialmente in grado di provocare effetti avversi sulla salute?
- **Determinazione della risposta alla dose:** qual è la relazione fra la dose e l'incidenza sugli esseri umani?
- **Valutazione dell'esposizione:** quali sono i livelli di esposizione a cui la comunità è attualmente sottoposta?
- **Caratterizzazione del rischio:** qual è l'incidenza stimata e il numero di persone colpite all'interno della comunità?

MECCANISMI DI AZIONE DEL RISCHIO

- Teratogenesi
- Mutagenesi
- Cancerogenesi
- Interferenza endocrina
- epigenetica

METODOLOGIE PER LO STUDIO DELLA ASSOCIAZIONE CAUSA-EFFETTO

MISURA DEL RISCHIO

- Studi sperimentali
- Biomarcatori di esposizione e di danno
- Studi epidemiologici

Caratteristiche principali del rischio ambientale per la salute umana

Esposizione complesse e/o incerte

- Possono riguardare una singola sostanza chimica (per esempio Benzene) con una complessa disseminazione nell'ambiente; Oppure una fonte di inquinamento complessa come nel caso di discariche.

Caratteristiche principali del rischio ambientale per la salute umana

Esposizione complesse e/o incerte

- Capita frequentemente che le sostanze chimiche si mescolino e interagiscano; spesso in questi casi mancano informazioni adeguate sull'esposizione.

Caratteristiche del rischio ambientale per la salute umana

In termini di valutazione del rischio:

(a) Esposizioni elevate ma concentrate

- **Correlate a contaminazioni circoscritte nel tempo e/o nello spazio (es. incidenti come quello di Seveso). Solitamente fenomeni di elevata intensità che agiscono su sottopopolazioni ridotte o comunque delimitate in un arco di tempo anch'esso delimitato.**

(b) Esposizioni basse ma diffuse

- **Esempio dell'inquinamento atmosferico**

Tre considerazioni di partenza

1) C'è una tendenza all'estrapolazione

- **da dosi elevate a situazioni umane diffuse** *(es. gruppi occupazionali, disastri ambientali)*
- **dall'animale all'uomo**
- **da esposizioni acute a esposizioni croniche.**

Tre considerazioni da cui partire

2) **Accade spesso che il pubblico consideri il rischio di basse esposizioni più pericoloso di quanto non lo giudichino gli "esperti" (percezione del rischio) e l'epidemiologica ambientale viene messa sotto pressione per dare risposte alle preoccupazioni pubbliche.**

Tre considerazioni da cui partire

3) Sebbene le esposizioni siano generalmente basse, l'importanza per la salute pubblica è potenzialmente alto, dato l'elevato numero di persone che potrebbero essere a rischio (esposte).

Tuttavia un basso rischio relativo può determinare maggiori difficoltà nel disegnare uno studio epidemiologico in grado di chiarire questo rischio rispetto ad una precedente situazione (background) di confondimento.

Introduzione

- **I risultati degli studi di epidemiologia ambientale costituiscono un utile strumento per la valutazione del rischio sulla salute (1), ma le limitazioni dell'epidemiologia tradizionale debbono essere considerate accanto alle potenzialità.**

(1) Lock K. Health Impact Assessment. BMJ 2000 ;320:1395-98

Introduzione

- L'epidemiologia consente di indagare con una relativa facilità le relazioni causa-effetto di tipo semplice, sebbene complicate dall'effetto dei molti confondenti (es. effetti del fumo), ma è ardua quando si affrontano problemi di grande complessità come quello della gestione dei rifiuti o del riscaldamento globale del globo terrestre (2).

(2) McMichael AJ. The health of persons, populations and planets: epidemiology comes full circle. Epidemiology 1995; 6: 633-636

Bridging the gaps between pollution, risk and disease

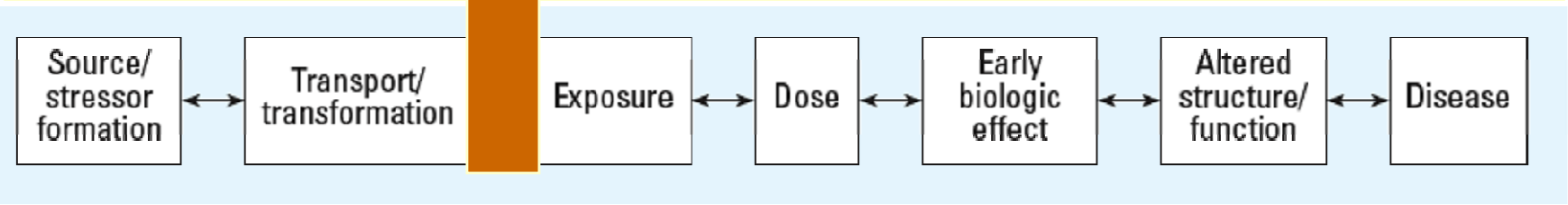


Figure 1. The environmental public health continuum (EPHC).

"… without exposure pathway information, it is difficult to relate biomonitoring results to sources and routes of exposure and develop effective health risk management strategies"….

Albertini R et al. The Use of Biomonitoring Data in Exposure and Human Health Risk Assessment, Environ Health Perspect, November 2006

Introduzione

Dovendo considerare gli effetti dell'esposizione :

- a agenti chimici attraverso le emissioni in aria, acqua e suolo
- a agenti fisici
- a agenti infettivi e contaminanti biologici
- a stress dovuti a malodoranze, rumore, barriere paesaggistiche
- a cambiamenti economici e sociali
- a rischi di incidenti
- a problemi di trasporti
- altro.....

Misura dell'esposizione

Tipo di dati	Approssimazione alla vera esposiz.
1) misure indivuduali	buona
2) misure ambientali nell'area di studio	↓
3) surrogato di esposizione (es. stima dell'uso di acqua potabile)	
4) distanza dalla sorgente e durata di residenza	
5) distanza dalla sorgente o durata di residenza	
6) residenza e occupazione nell'area geografica ipotizzata "esposta"	
7) residenza o occupazione nell'area geografica ipotizzata "esposta"	povera

Fonte: National Research Council. Environmental Epidemiology. Vol 1. Public Health and Hazardous Wastes. Washington DC: National Academy Press, 1991. (3)

Misura dell'esposizione

- Quando si lavora in condizioni di scarsa informazione sull'esposizione (esempio la distanza) occorrono altri dati per caratterizzare l'area.

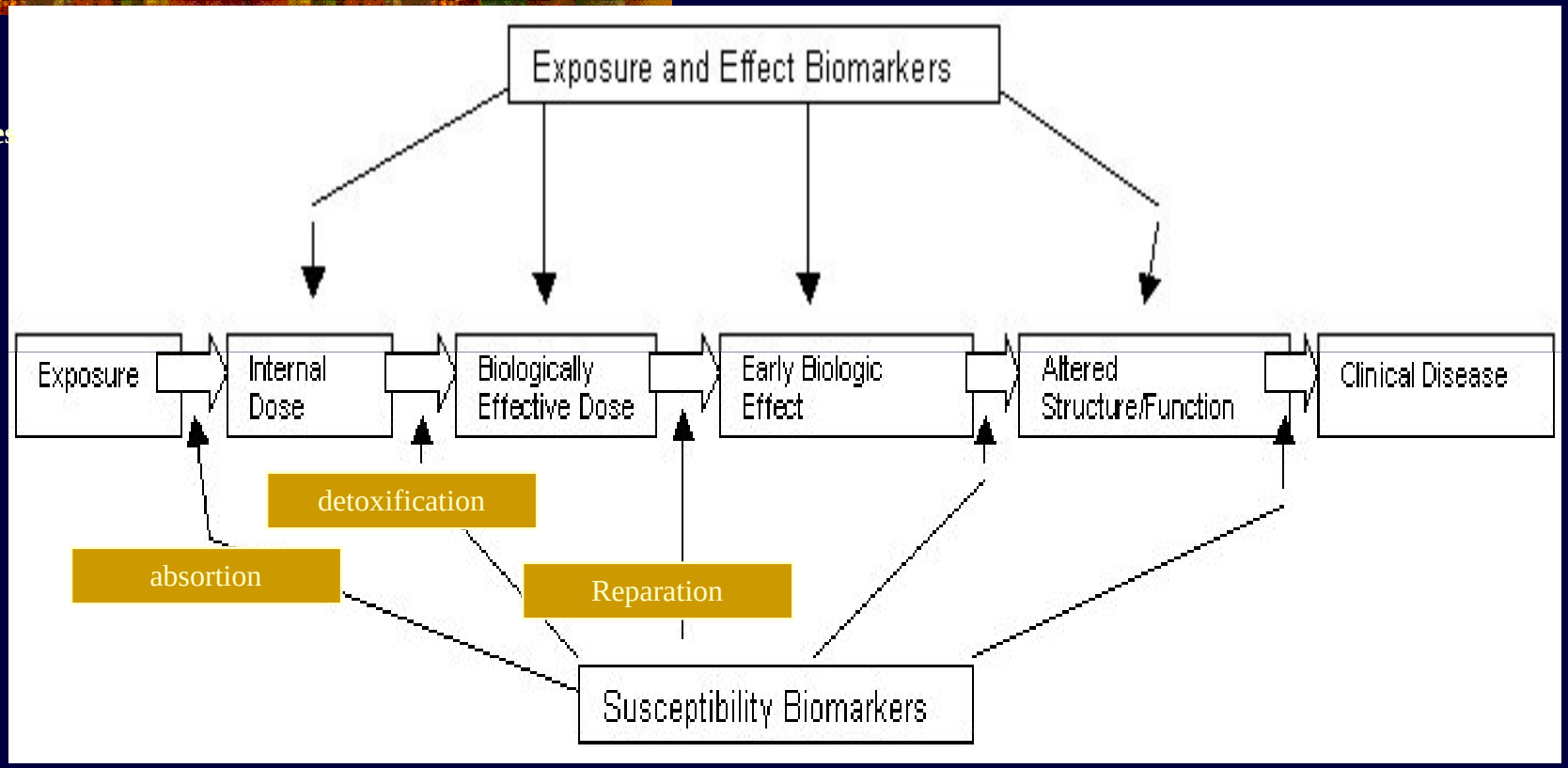
- In primo luogo c'è il problema delle modalità di contaminazione delle matrici ambientali e quindi potenzialmente della salute dei residenti.

- Principalmente il problema riguarda la contaminazione delle acque di falda ma soprattutto la ricaduta al suolo degli inquinanti aerei (modelli di dispersione e di ricaduta).

From chain of causation to web of causation

Multiple sources of exposure

Mode/type of exposure



(modified by http://es.epa.gov/ncer/rfa/2004/2004_biomarkers.html

MISCLASSIFICAZIONE (errore sistematico)

- La misclassificazione dell'esposizione è uno dei problemi principali ma di solito essa è di tipo non differenziale (tra casi e controlli) e porta ad una sottostima del rischio.

- Quando è differenziale può invece condurre a sovrastima.

MISCLASSIFICAZIONE (errore sistematico)

- Mentre è comunemente accettato che la valutazione del rischio è il principale punto debole dell'epidemiologia ambientale, è meno chiaro come si possa superare questo problema.

- Chiaramente si può cercare di muoversi verso l'alto della gerarchia in tabella, ma esistono altri problemi da considerare, come l'ampio range di inquinanti, i costi di misura individuale, le difficoltà di identificare le vie di contaminazione.

MISCLASSIFICAZIONE (errore sistematico)

- **Di fronte a questo ci può essere la tentazione di pretendere sempre misure raffinate di esposizione (biomarcatori) ma, d'altra parte occorre tener conto che misure dettagliate e costose possono essere proposte per campioni limitati, di solito vicini al problema, difficilmente estrapolabili alla popolazione generale.**

MISCLASSIFICAZIONE (errore sistematico)

- **Il bilanciamento tra queste diverse esigenze (misure individuali verso surrogati) deve essere tenuto di conto sia nella progettazione degli studi epidemiologici sia dei programmi di sorveglianza (basati su indicatori).**

- **Infine c'è il problema del tempo di latenza tra misura dell'esposizione e effettivo momento di esposizione.**

Effetto di differente esposizione

Due esempi emblematici

- I casi dell'inquinamento atmosferico (IA) e dei campi elettromagnetici a radiofrequenza (telefonia cellulare)(CEM-RF) bene si prestano alla esemplificazione di due situazioni diverse per contenuto e per scelte.

Effetto di differente esposizione

- **Il primo (IA) è caratterizzato da risultati scientifici prodotti da un numero copioso di studi, con ridotto grado di incertezza, concordanti tra loro, che hanno identificato rischi apprezzabili da applicare a una quota elevata della popolazione, dunque con risvolti rilevanti in termini di salute per tutta la comunità;**

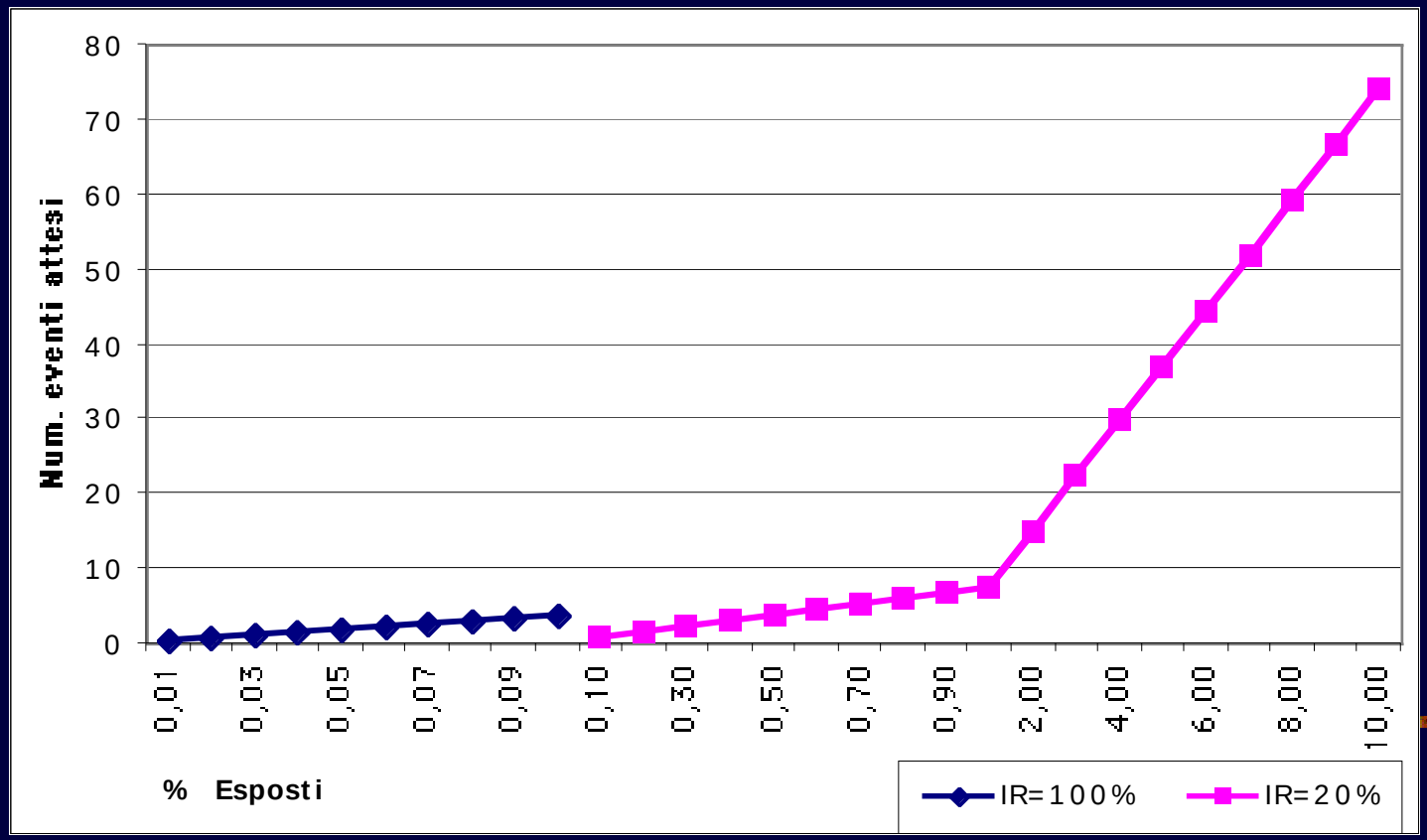
Effetto di differente esposizione

- <u>il secondo</u> (CEM-RF) da un numero ridotto di studi, poco concordanti tra loro, con ampia incertezza, che hanno identificato

- <u>Per ambedue</u> si è di recente applicata la restrizione dei livelli soglia, come misura di protezione e come indicazione operativa

Effetto di differente esposizione

STIMA DI EVENTI IN ATTESI IN TOSCANA PER EFFETTO DI ESPOSIZIONE AD UN RISCHIO MODERATO E UN RISCHIO PIU' ELEVATO (malattia x con incidenza 1/1.000)



Effetto di differente esposizione

Campi elettromagnetici

a) evidenze epidemiologiche discrete sui CEM a bassa frequenza, ma assenza di plausibilità biologica

b) evidenze epidemiologiche scarse sui CEM ad alta frequenza, senza plausibilità biologica)

Anche se occorreranno tempi non brevi per restringere i margini di incertezza, le decisioni sono chiamate subito !

Effetto di differente esposizione

Inquinamento urbano

a) evidenze epidemiologiche buone e discreta plausibilità biologica

b) possibilità di stime sul rischio individuale e collettivo

CONFONDIMENTO

- **Definizione:** un confondente è un fattore di rischio per la malattia e associato all'esposizione di interesse nella popolazione in studio.

- I confondenti possono produrre sia sottostima che sovrastima del rischio, a seconda di come sono associati (distribuiti) all'esposizione e alla malattia.

CONFONDIMENTO

- **In epidemiologia ambientale i confondenti più frequenti sono i fattori di tipo socio-economico, che può essere associato ad un vasto numero di condizioni di salute e di fattori di espopsizione.**

- Per esempio, gruppi meno abienti di popolazione possono risiedere più vicino a siti contaminati a causa del minor valore immobiliare di queste aree o in quanto popolazioni deprivate possono avere minor capacità di opporsi ad insediamenti rischiosi.

CONFONDIMENTO

- Se il confondimento è molto forte, l'aggiustamento può non essere sufficiente, lasciando un "confondimento residuo"

- Affrontando il problema dal punto di vista della giustizia ambientale, i fattori socio-economici dovrebbero essere considerati non come confondenti ma come variabili principali in relazione all'impatto sulla salute di attività con potenziali rischi ambiente-salute:

CONFONDIMENTO

- **tripla strategia:**

1) FR principale = esposizione e variabile socio-economica = confondente

2) FR principale = variabile socio-economica e esposizione = confondente

3) FR principale e variabile socio-economica = cofattori

CONFONDIMENTO

Una seconda fonte di confondimento è l'occupazione.

Occupazione dentro e fuori dell'area di studio in settori esposti a rischio per la stessa malattia iindagata.

Esempio: se si indaga in un'area rurale l'associazione di rischio associato all'esposizione a pesticidi, occorre considerare l'occupazione a rischi analoghi dei residenti sia entro che fuori dell'area.

CONFONDIMENTO

Una terza fonte di confondimento è l'esposizione a fonti multiple di inquinamento

Esempio: se si indaga l'associazione di rischio leucemogeno per l'esposizione a linee di trasmissione dell'energia elettrica, occorre considerare l'esposizione d inquinamento da traffico veicolare, con particolare riferimento agli IPA.

CONFONDIMENTO

E' da considerare che le altre esposizioni possono essere anche più forti di quella principale indagata

Gli studi multicentrici sono in generale meno suscettibili a questo tipo di confondimento, rispetto agli studi su un singolo sito/centro/area.

Una modalità che consente di controllare efficacemente il confondimento è lo studio prima-dopo, essendo lo strumento che avvicina lo studio epidemilogico ad uno studio con dise gno sperimentale.

CONFONDIMENTO

Gli studi prima-dopo

consistono nel confronto della popolazione (esposta e non esposta o casi e controlli) prima e dopo l'inserimento di una fonte inquinante, e la valutazione del cambiamento del rischio in negativo o in positivo. E' evidente che in analogia agli studi sperimentali, anche in questo caso il problema principale è quello della costanza delle condizioni nel periodo dell'esperimento (dal prima al dopo).

CONSIDERAZIONI STATISTICHE

La dimensione del campione necessario per fare uno studio epidemiologico è influenzata dalle seguenti variabili:

- Dimensione minima del rischio da evidenziare
- Caratteristiche nella popolazione
  - proporzione dell'esposizione
  - proporzione dell'outcome
- Caratteristiche dell'inferenza statistica
  - Errore I tipo: errore accettato per rifiutare Ho
  - Potenza del test = 1 – errore di II tipo: probabilità di mettere in evidenza un certo rischio come vero, avendo scelto un certo errore di I tipo
- Tipo di studio (trasversale, caso-controllo, prospettico..)

CONSIDERAZIONI STATISTICHE

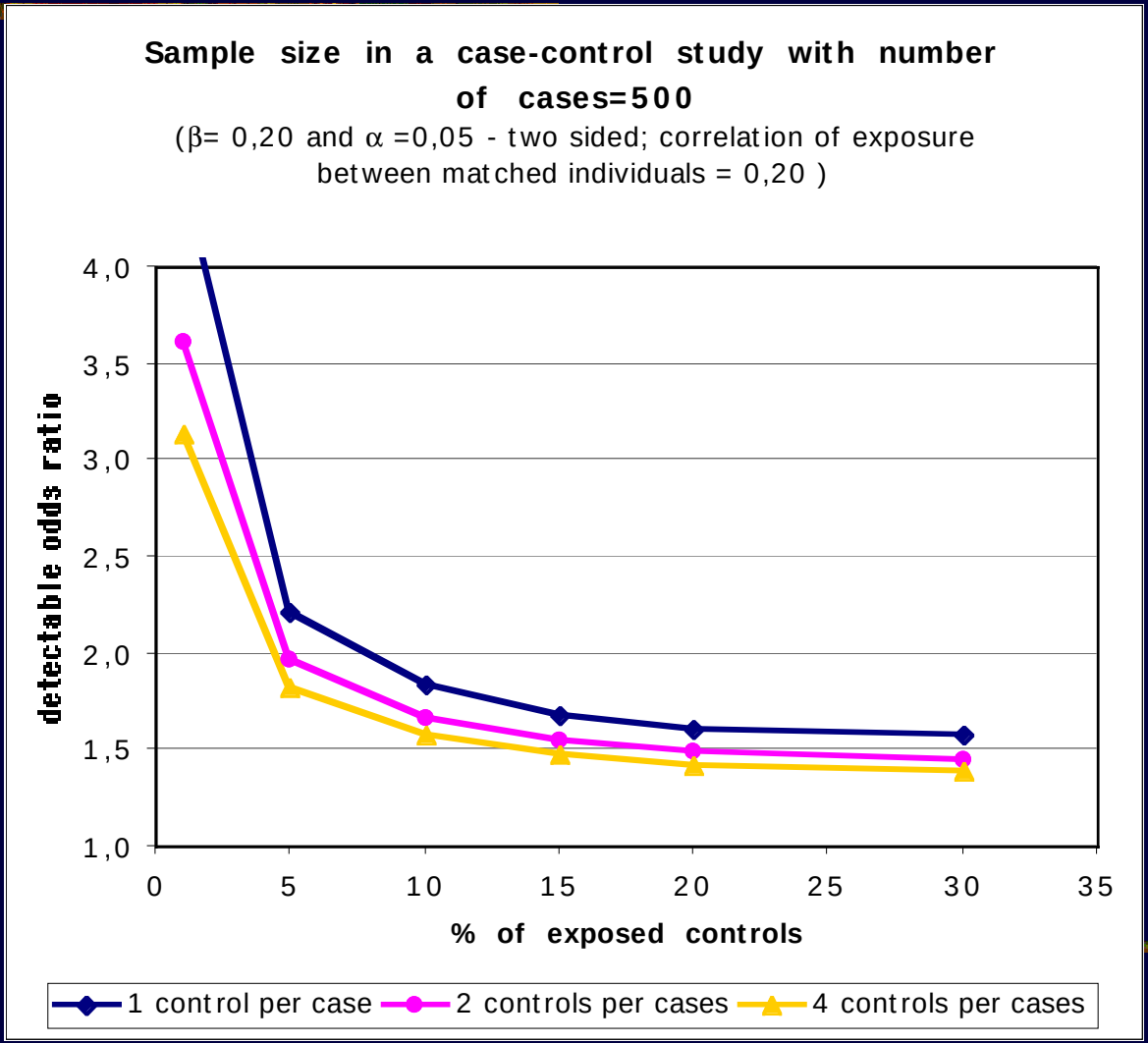
DIMENSIONE DELLO STUDIO

- a parità di rischio minimo da evidenziare tutte le caratteristiche nella popolazione “giocano” contro la dimensione del campione.

ovvero

- a parità di dimensione campionaria tutte le caratteristiche nella popolazione sono inversamente correlate al minimo rischio evidenziabile.

CONSIDERAZIONI STATISTICHE: dimenione del campione



CONSIDERAZIONI STATISTICHE

DIMENSIONE DELLO STUDIO

- Risulta chiaro che la situazione più ostica da affrontare è quando si è in presenza di malattie rare, l'esposizione da indagare è rara e la percentuale degli esposti è bassa; in questo caso occorrono grandi dimensioni campionarie o ci si deve accontentare di evidenziare dei rischi relativi elevati.

- Per attenuare questi problemi possono essere utilizzate diverse strategie:

CONSIDERAZIONI STATISTICHE

DIMENSIONE DELLO STUDIO

- lavorare su gruppi di malattie per innalzare la proporzione dell'outcome, ma in questo caso i risultati saranno meno specifici e più difficilmente utilizzabili a scopi eziologici §
- lavorare su gruppi più esposti, per innalzare la proporzione di esposti, ma in questo caso i risultati saranno "troppo" specifici per essere estrapolati alla popolazione.

Quindi, talvolta non resta che innalzare la dimensione del campione → studi multicentrici

CONSIDERAZIONI STATISTICHE

Problema dei test multipli

- **Quando si eseguono molti test statistici in regime di non indipendenza, occorre considerare la possibilità che un certo numero di test emersi come significativi lo siano invece per il solo effetto del caso.**

  Esempio: su 100 test, con livello di errore del 5%, 5 test potranno essere "casualmente" significativi.

- **Ci sono diverse strategie per affrontare il problema, sia nel disegno (concentrarsi su gruppi sulla base di ipotesi solide), sia nella fase analitica (correzioni per test multipli, come es. Bonferroni).**