

## Uso dei dati epidemiologici nella definizione del rischio

E. Negri<sup>1</sup>, C. La Vecchia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche*

<sup>2</sup> *Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia*

Per la valutazione del pericolo (hazard), esistono degli schemi consolidati per integrare le evidenze epidemiologiche e tossicologiche. Recentemente, è stata manifestata da più parti, incluse le agenzie regolatorie, la necessità di incorporare le risultanze epidemiologiche nel processo di valutazione del rischio. Vi sono chiari vantaggi nell'utilizzare gli studi sull'uomo, rispetto a quelli sugli animali, che includono la possibilità di identificare alcuni effetti avversi specifici (es. nausea, cefalea), la possibilità di derivare se e a che dose si verificano effetti avversi evitando estrapolazioni, e considerazioni sul benessere animale.

Uno schema proposto da ECETOC[1] per la valutazione del rischio propone di valutare la qualità delle evidenze epidemiologiche e animali, e utilizzare quelle sull'uomo quando queste siano di qualità accettabile. In caso la qualità non sia ottimale, viene suggerito di considerare gli studi più positivi/applicare i limiti più bassi che derivano dalle due evidenze. Una riflessione interessante di questo schema riguarda il fatto che la qualità dell'evidenza epidemiologica non dipende solamente dalla natura intrinseca del tipo di studio epidemiologico, ma anche dal tipo di evento avverso. Per esempio, anche in assenza di studi epidemiologici sofisticati, le evidenze umane possono essere giudicate di alta qualità in caso di eventi avversi acuti e/o specifici per la sostanza (es. cloruro di vinile monomero e angiosarcoma del fegato).

Sono stati sviluppati alcuni schemi per combinare le evidenze epidemiologiche allo scopo di determinare la causalità di una relazione esposizione-effetto. Lo schema Epid-Tox[2], in particolare, prevede 5 passaggi: 1) raccolta sistematica della letteratura scientifica; 2) classificazione di ogni studio in accettabile/supplementare/inaccettabile in base alla qualità; 3) valutazione "weight of evidence" sia epi che tox; 4) assegnazione di una conclusione scalabile in termini di plausibilità biologica (tox) e evidenza di effetto sull'uomo (epi); 5) collocazione di queste su una griglia di causalità relazionale il cui schema grafico viene fornito nell'articolo. Alcuni "case studies" condotti dal nostro gruppo stanno evidenziando i vantaggi e le debolezze di questo schema in varie situazioni.

Un aspetto che ricorre in questi schemi è la valutazione della qualità dei dati epidemiologici. Generalmente, per molte sostanze, sono disponibili al più studi di epidemiologia osservazionale. Non potendo ricorrere alla randomizzazione per l'assegnazione dell'esposizione, un elemento cruciale è che potenziali fattori di confondimento siano stati misurati e controllati nell'analisi, e si possa giungere alla conclusione che il loro effetto non influenzi l'interpretazione dello studio.

Nel campo degli studi clinici (randomizzati) molto lavoro è stato svolto per giungere a conclusioni sull'efficacia degli interventi medici basate sulle evidenze. Un concetto sviluppato in quell'ambito è quello di "risk of bias". Più che la qualità assoluta di uno studio, quello che in realtà interessa è valutare quanto affidabili siano le conclusioni, quanto cioè il rischio di distorsioni legate a errori sistematici possa inficiarne i risultati. In alcuni schemi di valutazione della qualità infatti compaiono aspetti che non sono necessariamente legati a distorsioni (es calcolo a priori del potere

dello studio). Molti strumenti non sono stati sviluppati con lo specifico obiettivo di essere utilizzati in uno schema di valutazione del rischio, e nessuno è stato validato massivamente.

Inoltre, gli studi epidemiologici non sono generalmente disegnati per la valutazione del rischio di una specifica sostanza, e la misura della esposizione non è sufficientemente specifica per permettere di fare inferenze, possibilmente quantitative, sulla sostanza in esame.

1. <http://www.ecetoc.org/uploads/Publications/documents/TR%20104.pdf>
2. Adami et al. Toxicol Sci 2011;122:223-34