

Vizi e virtù dell'epidemiologia e degli epidemiologi

Epidemiology's and epidemiologists' vices and virtues

Valerio Gennaro,¹ Paolo Ricci,² Angelo Gino Levis,³ Paolo Crosignani⁴

¹Dipartimento Epidemiologia e prevenzione, Istituto nazionale ricerca sul cancro (IST), Genova, Italia

²Osservatorio epidemiologico, ASL provincia di Mantova, Italia

³Associazione per la prevenzione e la lotta all'elettrosmog (APPLE), International society of doctors for the environment (ISDE), Padova, Italia

⁴UO Epidemiologia ambientale, Fondazione IRCCS Istituto tumori, Milano, Italia

Corrispondenza: Valerio Gennaro, e-mail: valerio.gennaro@istge.it

Riassunto

L'epidemiologia è una disciplina orientata alla salute pubblica e ha l'obiettivo di conoscere la distribuzione spaziale, temporale, sociale e causale delle malattie nelle popolazioni umane al fine di promuovere tempestive ed efficaci soluzioni preventive. Questo scritto ribadisce alcune regole auree del metodo epidemiologico e suggerisce alcune riflessioni per una comprensione critica degli studi, in particolare di quelli che negano o minimizzano la sussistenza di rischi per la salute pubblica.

Il testo tratta di alcuni elementi cruciali come definizione, attribuzione, errata classificazione e sottostima delle molteplici esposizioni nocive, sottovalutazione delle possibili interazioni tra agenti nocivi (anche quando si rispettano i limiti di legge), selezione delle popolazioni esposte, insufficiente numero di patologie studiate, importanza del confronto tra pari nell'uso dei confronti e della popolazione di riferimento, sproporzione tra brevità del *follow-up* e lunga latenza di molte malattie in studio, cancro incluso. Osserva anche che molti ricercatori conducono studi confermativi più che esplorativi, e tendono a sottostimare e sottovalutare la molteplicità delle reali associazioni causali a favore di un riduttivismo e fondamentalismo della disciplina statistica che vorrebbero sostituire all'epidemiologia. Sottolinea inoltre che dimenticare la centralità della prevenzione primaria e dei principi di precauzione e prevenzione nell'interpretazione e applicazione degli studi orientati alla difesa della salute pubblica fa sorgere un naturale sospetto di limiti professionali o di forti conflitti di interesse (*business bias*).

L'epidemiologia è orientata alla difesa della salute pubblica e alla prevenzione primaria e oggi più che mai, per molte ragioni (tra cui il dilagante potere del mercato, non interessato o causa prima dell'aumento complessivo della popolazione colpita da patologie sostanzialmente evitabili) sembra urgente una sistematica e corretta applicazione di questa preziosa disciplina. Perciò si suggeriscono alcune semplici iniziative tecnico-scientifiche e istituzionali per superare alcuni limiti intrinseci dell'attuale ricerca eziologica. La rigorosa adesione dell'epidemiologia al proprio metodo scientifico appare quindi indispensabile per esercitare il principio costituzionale della tutela della salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività.

(*Epidemiol Prev* 2009; 33(4-5) Suppl 2: 49-56)

Parole chiave: bias, gruppi di comparazione, conflitto di interessi

Abstract

Epidemiology is a public health oriented discipline and is aimed to detect the spatial, temporal, social and causal distribution of diseases in the human population, in order to promote timely and effective preventive solutions. This paper highlights some gold standard of the epidemiological method and suggests some considerations for a critical comprehension of epidemiological studies, in particular those that deny or minimize the existence of public health risks. This paper will focus on some crucial elements such as definition, attribution, misclassification and underestimation of the harmful exposures caused by a multitude of factors, under-valuation of the possible interactions among harmful agents (even when law limits are respected), selection of exposed populations, insufficient number of studied diseases, importance of the right comparisons between similar groups when the reference population is used, disproportion between shortness of follow-up in respect with long latency period of the studied diseases, including cancer. This paper also observes that many epidemiologists carry out confirmative studies rather than exploratory ones, and they end to both underestimate and underevaluate the multiplicity of the causal associations in favour of a reductive and acritical approach to the statistics which, in final analysis, wants to replace epidemiology. It points out, moreover, that neglecting primary prevention as well as precautionary principles in the interpretation of public health studies, arises the suspicion of professional limitation or strong conflict of interests (business bias).

Epidemiology is naturally oriented to both primary prevention and public health defense, and today, more than ever before, for many reasons, among which the overwhelming market power that is first and foremost the cause of the general increase of populations affected by avoidable pathologies, a systematic, correct and timely application of this precious discipline seems to be urgent to us. In conclusion, we would suggest that some technical-scientific and institutional initiatives should overcome the intrinsic limits of the current aetiological researches. The rigorous adhesion of epidemiology to its scientific method appears to be absolutely necessary in order to enforce the Italian constitutional principle which states that health defence is a fundamental right of each individual and a concern for the whole community.

(*Epidemiol Prev* 2009; 33(4-5) Suppl 2: 49-56)

Key words: bias, comparison groups, conflict of interest

Premessa

Questo intervento ribadisce alcune regole auree del metodo epidemiologico in ambito occupazionale che, se possono apparire lapalissiane sotto il profilo teorico, nella pratica di molte indagini, anche a firma di autorevoli ricercatori, sembrano invece cadere nell'oblio. Non si tratta di purismi accademici, ma di questioni sostanziali a forte impatto sulla sanità pubblica, sia per la popolazione lavorativa sia per quella generale, coerenti con la definizione stessa di epidemiologia. Una disciplina che riconosce come obiettivo primario la conoscenza delle malattie, nonché della loro distribuzione spaziale e temporale in una determinata popolazione per ricercarne tempestivamente le cause e promuovere soluzioni in grado di eliminarle o contenerle quanto prima possibile. Scopo ultimo è fornire al lettore alcune riflessioni metodologiche per una comprensione critica degli studi epidemiologici, in particolare di quelli che negano o minimizzano la sussistenza di rischi per la salute pubblica, e contestualmente di suggerire iniziative tecnico-scientifiche o istituzionali per superare alcuni limiti intrinseci dell'attuale ricerca epidemiologica.

Rapporto tra modello osservazionale (epidemiologico) e sperimentale

Il **modello osservazionale**, che ha per oggetto la salute umana e che guida la ricerca epidemiologica, riconosce come proprio ideale il **modello sperimentale**, basato invece sugli effetti biologici indotti *in vitro* e nell'animale in determinate condizioni artificiali.

Il modello osservazionale rincorre quello sperimentale senza poterlo mai raggiungere per ovvi vincoli di ordine etico. Quest'ultimo gode infatti della possibilità di garantire a priori il controllo di ogni confondente ipotizzato, a partire dall'equivalenza biologica dei soggetti esposti (cellule e cavie pressoché identiche) per poi estendersi alla via di somministrazione e alla dose dell'inquinante testato, tutto rigorosamente definito in partenza. La completezza del follow-up è più facilmente garantita. Come contropartita permangono la problematicità della trasposizione all'uomo dei risultati di laboratorio ottenuti nei test *in vitro* e *in vivo*, la brevità del follow-up, che rende più difficoltosa la ricerca di effetti

a lungo termine ipotizzati per l'uomo (specie con una durata di vita maggiore), nonché i costi elevati, che riducono sempre di più i margini operativi della ricerca affidata esclusivamente al finanziamento pubblico, con evidenti ripercussioni in termini di indipendenza.

Si pone quindi l'interrogativo di come l'epidemiologia occupazionale possa ridurre il divario tra questi due modelli, minimizzando gli svantaggi di quello osservazionale e approfittando invece dei suoi vantaggi speculari, non da ultimo il contenimento dei costi, consentito da una maggiore possibilità di utilizzo di flussi informativi, sempre più diffusi e di crescente qualità.

Definizione dell'esposizione

Spesso è difficile superare lo scoglio di un'attribuzione soltanto qualitativa dell'esposizione, per quanto espressa in termini di durata (anni di esposizione). Se però sono disponibili anche scarse misure di inquinamento ambientale, dosimetrie o indicatori biologici, un tentativo di quantificazione va comunque esperito per l'importanza che la disponibilità del dato quantitativo può assumere nell'investigare adeguatamente un'associazione causale in ipotesi. E' opportuno però che questa operazione non sia fondata su un'unica fonte informativa.

E' necessario verificare la rappresentatività, oltre all'affidabilità tecnica, delle misure ambientali e assumere gli indicatori biologici disponibili alla luce di possibili interferenze metaboliche o di durata delle loro emivite. Ma soprattutto è da valutare la coerenza tra questi dati e le caratteristiche impiantistiche dei processi produttivi, comprensive di eventuali apprestamenti di prevenzione primaria, organizzazione del lavoro, qualità delle materie prime, tenendo presente i periodi di calendario in cui si sono verificati mutamenti tecnologici sostanziali, tali da pesare significativamente sull'esposizione.

In sintesi, si tratta di elaborare una modellistica di attribuzione storica dell'esposizione integrata da diversi contributi informativi, sulla scorta delle migliori esperienze già condotte nel campo dell'epidemiologia ambientale e occupazionale.¹⁻²

Attribuzione dell'esposizione

Una volta superata la difficoltà di accedere a un confronto tra pari, cioè lavoratori con lavoratori, si pone il problema di accertare che la differenza tra esposti e non-esposti sia effettivamente tale solo rispetto all'esposizione in studio. E' quindi necessario verificare che la popolazione non-esposta non sia neppure maggiormente esposta ad altri rischi in grado di condividere il medesimo effetto (organo bersaglio).

Questa preoccupazione metodologica non deve però essere rivolta soltanto al fumo di tabacco (quando per esempio è in gioco il tumore del polmone o le malattie cardio e cerebrovascolari), ma anche a esposizioni professionali o ambientali diverse da quelle in studio, in grado tuttavia di esercitare un effetto patogeno sullo stesso organo bersaglio, onde evitare



una misclassificazione tra esposti e non-esposti a un'analoga azione tossica o cancerogena.

E' quindi necessario discriminare, evitando ogni allettante semplificazione che conduca alla conclusione che, direttamente o indirettamente, tutti i lavoratori di un'azienda siano esposti in egual misura magari a tutti i fattori di rischio, o comunque al cancerogeno in studio.

La giusta attenzione per la salute di tutti i lavoratori non deve tradursi in semplificazioni omologanti che finiscono proprio per produrre l'effetto contrario, come dimostra l'esempio di seguito commentato, oggetto di un dibattito in sede penale,³ relativo a una situazione di esposizione professionale a molte sostanze tossiche e cancerogene, incluso il cromo esavalente (CR VI).

Due esempi paradigmatici

Il grafico di **figura 1** riporta in ordinata valori crescenti del rapporto di mortalità standardizzato per età (SMR) sulla popolazione generale della provincia di Genova riferiti a sottogruppi appartenenti a un totale di 1.100 lavoratori occupati in una fabbrica per la produzione di cromati che, a propria volta, sono stati rappresentati in ascissa secondo livelli omogenei e crescenti di esposizione a CR VI.

I gruppi sono differenti per mansione, durata dell'esposizione (exp) e latenza (lat). L'SMR passa da 131 quando sono inclusi tutti i lavoratori, operai e impiegati (circa 22% del totale), a 322 quando si analizza esclusivamente la mortalità del solo sottogruppo di operai con almeno 10 anni di latenza dall'inizio dell'esposizione a CR VI per almeno 1 anno. Questa crescita dell'SMR è conseguente soprattutto alla forte riduzione del numero dei soggetti che costituisce il denominatore rispetto al più contenuto calo del numeratore (da 11 a 5 casi di tumore polmonare). Il denominatore dei sottogruppi di lavoratori diversamente esposti è stato progressivamente ristretto a soggetti per i quali la verosimiglianza,

entità e durata dell'esposizione a CR VI appariva sempre più convincente (produzione di acido cromico, lisciviazione, forni eccetera). Viceversa, l'inclusione in un unico gruppo di esposti di tutti i lavoratori ha prodotto una vistosa sottostima del rischio (*dilution effect*). In questo caso approssimare una medesima esposizione per tutti i lavoratori, oltre che palesemente inesatto, avrebbe generato ingiustizia, portando alla negazione di un rischio importante per la salute dei lavoratori più esposti.

Un'altro studio recente mette in luce come, pur in presenza di un confronto corretto, privo cioè di *comparison bias*, un SMR pari a 4 possa anche dimezzarsi o annullarsi del tutto quando nell'intera coorte dei lavoratori la percentuale di diluizione dei decessi che si registrano prevalentemente nel gruppo esposto raggiunge valori compresi rispettivamente tra il 50 e il 100%, a causa dell'utilizzo di un denominatore non correttamente depurato dai lavoratori non-esposti.⁴ Anche in questo caso, considerare come esposti i non-esposti produce una sottostima del rischio ancora maggiore di quanto accadrebbe se si verificasse l'errore di segno opposto.

Tentare poi di ricostruire, seppure approssimativamente, l'intera storia di lavoro della coorte (quindi non solo quella intra-aziendale), porta a un'ulteriore e più rigorosa identificazione degli esposti e dei non-esposti. Oggi esiste in Italia la possibilità di incrociare (*linkage*) un elenco di soggetti che condividono una certa variabile (per esempio, una coorte di lavoratori) con gli archivi INPS: ciò consente, per i lavoratori dipendenti e a partire dal 1974, di identificare le tipologie produttive (oltre la ragione sociale) delle aziende che hanno versato i rispettivi contributi (Progetto OCCAM).⁵ E' così possibile accertare eventuali periodi di esposizione professionale allo stesso rischio in studio aggiuntivi rispetto a quelli che connotano la coorte esaminata ma che, comportandosi da confondenti non controllabili, potrebbero mimetizzare la sussistenza di una relazione dose-risposta.

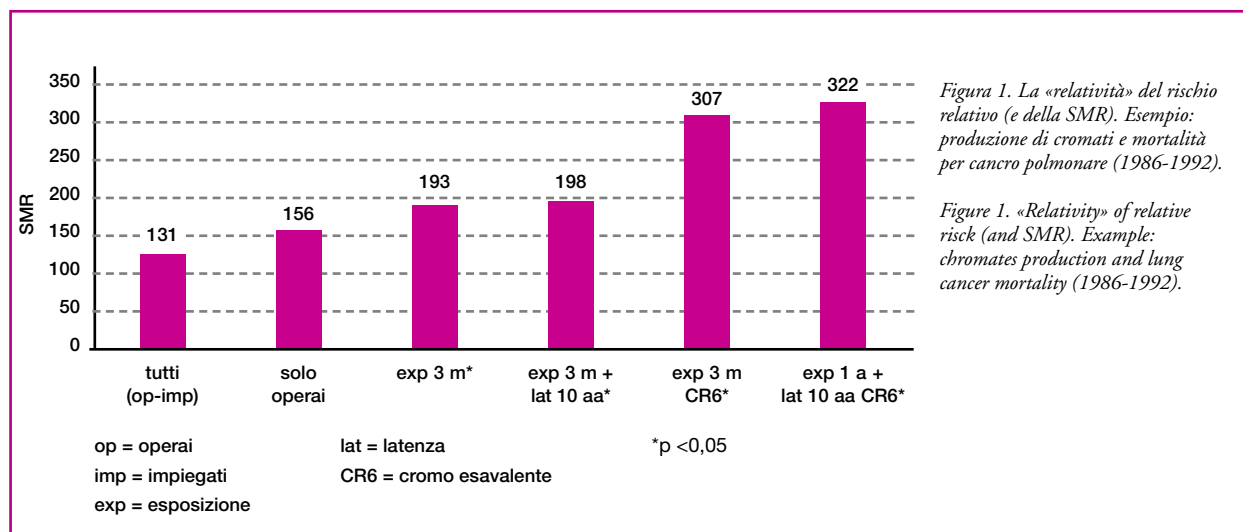


Figura 1. La «relatività» del rischio relativo (e della SMR). Esempio: produzione di cromati e mortalità per cancro polmonare (1986-1992).

Figure 1. «Relativity» of relative risk (and SMR). Example: chromates production and lung cancer mortality (1986-1992).

Selezione della popolazione in studio

Se si studia una coorte trasversale di lavoratori (reclutati al tempo X in un'azienda Y) è opportuno valutare la possibilità di trovarsi di fronte a una «coorte di sopravvissuti» e quindi di produrre un *bias* di selezione. Questa circostanza può verificarsi quando non si riescano a recuperare tutti i libri matricola di un'azienda, soprattutto i più vecchi, perché dispersi o distrutti. Un'evenienza che dovrebbe essere evitata, soprattutto a opera dei servizi di prevenzione delle ASL, per il prezioso e insostituibile contenuto informativo della documentazione, anche se solo amministrativa. Per effetto dell'ammodernamento tecnologico o dell'esternalizzazione di fasi lavorative non pertinenti al *core business* o altro ancora, i soggetti più esposti potrebbero essere stati precedentemente espulsi dal processo produttivo, magari proprio per ragioni di salute a esso correlate, e non più rimpiazzati dal *turn over* degli addetti.⁶ In tale circostanza non è assolutamente corretto minimizzare l'associazione causale in assenza di una coerente relazione dose-risposta imputabile proprio a un meccanismo di selezione legato a una maggiore probabilità di esposizione.

Il riconoscimento di un rapporto dose-risposta contribuisce a rafforzare l'evidenza di un'associazione causale, purché si possano costruire alcune classi di esposizione crescente in cui sia allocabile un numero sufficiente di soggetti. Diversamente, il trend del rischio potrebbe, per fluttuazioni casuali, flettere proprio in corrispondenza della classe di esposizione più alta e prestare il fianco a riduttivismi statistici dell'associazione in studio, cioè a inferenze che non tengano adeguatamente conto di ragioni epidemiologiche (*bias* di selezione) che si collocano a monte dell'universo statistico in analisi. Per aumentare la potenza statistica di un'osservazione si con-

ducono opportunamente metanalisi o *pooled* analisi che a volte combinano però condizioni di esposizione molto differenti, rispetto sia alla latenza sia alla durata. Ne consegue che, se non si dispone di un adeguato follow-up, in termini di durata e completezza o di un'adeguata latenza, l'obiettivo non solo non viene raggiunto, pur in presenza di un elevato numero di anni-persona o di casi ma, paradossalmente, si producono effetti opposti, cioè si diluisce e si sottostima ulteriormente l'evidenza del rischio ottenuta dai singoli studi.

Confronto tra lavoratori esposti e non-esposti

La popolazione ideale di riferimento da utilizzare per un confronto è la popolazione in cui l'unica differenza con quella in studio sia costituita dall'esposizione professionale specifica. Tutti gli altri fattori di rischio noti o non noti, che potrebbero avere i medesimi organi bersaglio dell'esposizione professionale in questione, si devono poter ragionevolmente considerare distribuiti in modo equivalente tra esposti e non-esposti alle *noxe* studiate. Una popolazione generale (che in quanto tale, diversamente da quella lavorativa, comprende anche soggetti disabili, ammalati o semplicemente fragili) non garantisce questo requisito.

L'«effetto lavoratore sano» (*healthy worker effect*), dovuto alla forte selezione effettuata al momento dell'assunzione al lavoro è ampiamente documentato. Tuttavia, la scelta della popolazione generale come riferimento è accolta anche dalla letteratura più accreditata, accettata quasi come una sorta di necessità ineluttabile salvo poi, in sede di discussione dei risultati, rimarcare i limiti del confronto (*comparison bias*), senza approdare però a soluzioni alternative, sottaciute o ritenute impraticabili. La sottostima del rischio calcolato diventa

Cause di morte (ICD 9)	Maschi			Femmine		
	O/A	SMR	IC 95%	O/A	SMR	IC 95%
tumori maligni (140-208)	280/334,2	0,84	0,74 ; 0,94	13/10,7	1,22	0,65 ; 2,08
cardiopatie ischemiche (410-414)	188/263,0	0,71	0,62 ; 0,82	2/2,9	0,68	0,08 ; 2,47
ictus cerebrale (430-438)	28/48,6	0,58	0,38 ; 0,83	0	0	0
malattie respiratorie (460-519)	30/58,5	0,51	0,35 ; 0,73	0	0	0
malattie del tratto gastroenterico (570-579)	18/33,5	0,54	0,32 ; 0,85	0	0	0
cause violente (800-999)	71/115,3	0,62	0,48 ; 0,58	0	0	0
tutte le altre cause	69/156,6	0,44	0,34 ; 0,56	1/9,2	0,1	0 ; 0,6
tutte le cause	684/1.009,7	0,68	0,63 ; 0,73	16/22,8	0,70	0,40 ; 1,14

Modificata da: Gun et al., 2004.

Tabella 1. Mortalità per causa (ICD-9) tra 17.163 lavoratori delle raffinerie di petrolio australiane (API). Rapporto standardizzato di mortalità (SMR) tra decessi osservati (O) e attesi (A): confronto con la popolazione generale.

Table 1. Mortality by cause (ICD-9) in 17,163 workers of the Australian Petroleum Industry (API). Standardized mortality ratio (SMR) between observed (O) and expected (A) deaths: comparison with the general population.

così quasi una sorta di errore fisiologico accettato da gran parte della comunità scientifica.

La **tabella 1** (pagina a fianco) dimostra come questo *comparison bias* arrivi a produrre un effetto paradossale per cui il lavoro in una raffineria di petrolio (che di solito include anche un consistente gruppo di lavoratori esposti, così come non-esposti) non solo sarebbe privo di rischio, ma costituirebbe, in media, addirittura un fattore protettivo (oltre 300 decessi in meno), anche tale da ridurre significativamente (del 32%) la mortalità per tutte le cause.⁷

Qualora invece si ritenga che la differenza tra popolazione in studio e popolazione di riferimento possa generare evidenti sovrastime (anziché sottostime) del rischio, alcuni ricercatori tendono a mettere in atto una serie di misure correttive, come l'utilizzo dell'indice di deprivazione sociale quando si studiano sottopopolazioni (per altro non lavorative) residenti in prossimità di aree industriali o di discariche, motivato proprio dall'irrinunciabile esigenza dell'omogeneità del confronto.

Si tratta di un'asimmetria di comportamento, a fronte di una pari possibilità di produrre stime del rischio errate – in difetto per i lavoratori, in eccesso per sottogruppi di popolazione generale socialmente svantaggiata – che non appare assolutamente giustificata e che quanto meno andrebbe ricondotta a sintesi.

Selezione delle patologie

La focalizzazione dell'interesse solo su alcune patologie ad alta frazione etiologica, ma usualmente a bassa frequenza assoluta, nella popolazione lavorativa o generale, restringe spesso in maniera eccessiva l'analisi delle coorti lavorative alla verifica di ipotesi etiologiche specifiche, e più dibattute in letteratura.

Troppo spesso vengono relegate al fondo della scala dell'interesse scientifico altre patologie o altri gruppi omogenei di patologie correlati, ma indicatori negativi dello stato di salute generale, come la mortalità per tutte le cause, l'incidenza e la mortalità anche per cause non-neoplastiche. Insieme a esse, anche le informazioni contenute nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO) potrebbero risultare fondamentali per stabilire l'impatto complessivo di una produzione industriale sulla salute dei lavoratori e per meglio sostenere la richiesta di prevenzione primaria.

Prevale invece l'attenzione alle *stigmata*, al particolare significativo più che alla totalità di cui partecipa, in conformità con la tendenza della ricerca a parcellizzare la realtà per approfondirne i dettagli. La perdita di un'irrinunciabile visione d'insieme (lo stato di salute complessivo della totalità dei lavoratori esposti), che non può essere surrogata da alcuna sofisticata analisi statistica, ne costituisce l'inevitabile quanto dannosa conseguenza.

L'atteggiamento dei ricercatori

Di fronte a queste inapproprietezze metodologiche, più o meno giustificate dall'indisponibilità oggettiva di informazioni, si possono schematizzare tre diversi atteggiamenti dei ricercatori.

■ Un vero e proprio **sinergismo anti-evidenza**, cioè la messa in atto di tutti quegli *escamotage* in grado di diluire un rischio fino al punto di renderlo non apprezzabile sotto alcun profilo. E' questo il caso dell'agire in condizione di conflitto di interesse.⁸⁻¹¹

■ Una **ambivalenza dell'oggettività**, per cui i limiti in grado di produrre le sottostime del rischio non sono assolutamente celati, ma se ne tiene scarso conto in sede di discussione dei risultati, talché lo studio facilmente scivola tra quelli che sono in grado di confutare un'ipotesi di associazione causale.

■ Un **appiattimento sulla normalità**, per cui si mantiene correttamente un atteggiamento critico verso i limiti del proprio studio, ma non si promuove alcun tentativo per superarli, in ragione del fatto che la maggior parte della letteratura scientifica non lo esige.

Effetti e ragioni di limiti ed errori metodologici

Le conseguenze di tutti questi limiti ed errori convergono nello stesso punto: la riduzione della sensibilità dello studio, per cui viene meno la possibilità stessa di cogliere un'associazione quando questa sussista realmente.

Ma, mentre nel passato remoto questa deficienza produceva una sottostima del rischio non sufficiente a mimetizzarlo completamente, tanto era grande la sua misura in condizioni di esposizioni professionali estreme, nel passato prossimo e nel presente, periodi in cui le condizioni degli ambienti di lavoro sono mediamente migliorate (almeno in Occidente), la sottostima quantitativa e qualitativa del rischio può essere tale da eclissarlo totalmente.

Al di là del conflitto di interesse, che può spiegare soltanto una parte del fenomeno, la ragione per cui tale tendenza non viene adeguatamente contrastata risiede nel fatto che tra gli epidemiologi prevale l'interesse per la ricerca etiologica (a volte solo confermativa) limitata a una sola causa (un particolare cancerogeno) e a un solo effetto (un particolare tumore), piuttosto che quella più complessa di sanità pubblica, meno attraente, meno finanziata e, talvolta, anche osteggiata. Ciò spiegherebbe l'esigenza teorica di scegliere sempre di operare nella posizione più sfavorevole alla dimostrazione di un rischio, la cosiddetta «posizione conservativa». L'enfasi sistematica sulla significatività statistica e il frequente silenzio sulla potenza statistica (la numerosità della popolazione esposta non può essere ampliata semplicemente per ragioni statistiche), fanno da corollario. Viceversa, le esigenze della sanità pubblica, che si accontenterebbe di



una più modesta probabilità, soprattutto in presenza di alti valori di rischio e di alte frazioni etiologiche, rimangono molto spesso inascoltate.

In questa logica, limiti ed errori metodologici, prevalenti negli studi negativi, finiscono con il pesare poco anche in occasione delle rassegne di letteratura. Più determinante nell'orientare il giudizio è il numero, il dato quantitativo. La qualità dei lavori è ridotta ad accessorio, tutto diventa uguale una volta che questi producono comunque dei risultati e ricevono il blasono della *peer review*,¹¹ garanzia necessaria ma non sufficiente per equiparare il valore scientifico di diversi studi che affrontano un medesimo problema.

Conseguenze a livello sociale della diluizione del rischio

«Esse est percepti» diceva George Berkeley, filosofo empirista anglosassone, per cui una cosa consiste nel suo essere percepita oppure nel suo essere ciò che viene percepito.¹³

Il prevalere nell'epidemiologia della prospettiva analitica mono-etiological e mono-causale su quella olistica della sanità pubblica, con tutte le conseguenze metodologiche che ne derivano, indebolisce l'importanza e quindi la stessa percezione – soprattutto da parte delle istituzioni sanitarie territoriali – del rischio, il quale finisce per non essere mai sufficientemente dimostrato (né risulta economicamente conveniente ridurlo con decisione). Si richiedono sempre approfondimenti ulteriori e monitoraggi infiniti prima di assumere decisioni preventive.

E che dire di quel riduzionismo scientifico che si limita all'analisi di pochi effetti sanitari (come alcuni tumori rari) e che quindi rende, di nuovo, poco conveniente il rapporto costi-benefici per una tempestiva applicazione della prevenzione primaria? Come per le malattie infettive, si esige che venga isolato il singolo agente prima di stabilire un nesso di causa, dimenticando che se così si fosse proceduto per dimostrare la cancerogenicità e la tossicità del fumo di tabacco nessuna tra le centinaia di sostanze ivi presenti sarebbe mai risultata responsabile.

Il principio di precauzione, che si riconosce nel dubbio e nei limiti delle conoscenze scientifiche attuali, soccombe di fronte a quello della medicina – e della prevenzione – basata sulle prove (*evidence based medicine/prevention*), che reclama verità assolute in sanità pubblica, pur accontentandosi di modestissime prove scientifiche per l'innovazione diagnostica e terapeutica nella pratica clinica.

Se poi a questo si aggiunge il lavoro di *lobby* delle *corporation*, che operano «scientificamente» per mettere continuamente in discussione le «poche certezze» raggiunte in tema di rischi ambientali per la salute, sembra che le prove non bastino mai.^{14,15} Come accadde agli inizi del Novecento a Joseph Golberger che, per confutare definitivamente l'ipotesi infettiva della pellagra, inoculò a sua moglie liquidi biologici raccolti da pazienti affetti da questa malattia.

E' senza dubbio corretto essere consapevoli degli effetti negativi che un falso allarme può provocare, effetti di natura non solo economica, ma anche sanitaria e sociale, quali lo stress e i conflitti che si generano all'interno della comunità coinvolta. Ma è altrettanto doveroso ricordare che mentre gli effetti negativi dovuti a falsi allarmi sono per lo più transitori, probabili e limitati alla popolazione bersaglio, gli effetti negativi che invece si producono a seguito di false rassicurazioni sono durevoli, certi ed estesi a tutti gli esposti, nonché capaci di diffondersi in forma incontrollata producendo danni irreparabili alla salute, all'economia, alla credibilità delle istituzioni e dei loro rappresentanti.

Che fare?

Di fronte a queste incongruenze, da una parte è necessario ritornare all'origine della disciplina per riflettere sui suoi obiettivi, dall'altra bisogna guardare avanti, cercando di eliminare gli errori e di superare i limiti che possono derivare dall'utilizzo di strumenti non più adeguati alle mutate condizioni storiche del lavoro e dell'ambiente.

L'epidemiologia è una disciplina il cui *primum movens* è rappresentato dalla prevenzione primaria e dalla salute pubblica. Si avvale di molti strumenti, quali la conoscenza delle malattie e della loro fisiopatologia, nonché delle esposizioni determinanti o confondenti, di standard di riferimento, del rigore scientifico, della letteratura scientifica come scrigno dell'esperienza comune, non da ultimo dell'etica e dell'indipendenza. Tra questi strumenti compare certamente la statistica, perché i fenomeni in studio seguono le leggi della probabilità e non della necessità. Ma attenzione alla *ubris* della tecnica statistica, o meglio del fondamentalismo di alcuni suoi estimatori, che tende a sostituirsi all'epidemiologia.

Agli operatori dei servizi pubblici di prevenzione delle ASL proponiamo di cimentarsi con una modellistica di attribuzione dell'esposizione in grado di sussumere una molteplicità di fonti e di dati informativi temporalmente distribuiti per tentarne una validazione, dal momento che si dispone del ruolo e dei poteri istituzionali necessari.

Ai ricercatori proponiamo di verificare la possibilità di andare oltre l'analisi di mortalità (e non solo per neoplasie), quale indicatore negativo di salute da correlare con specifiche miscele di esposizioni professionali (non solo cancerogeni già noti). L'allungamento della sopravvivenza alle malattie cronico-degenerative, in grado di modificare anche la causa principale di morte, rende ancor più indispensabile poter disporre di latenze sufficienti ma di più breve durata, per fornire risultati più immediatamente fruibili in termini di prevenzione. Non solo per gli studi caso-controllo, ma anche per quelli di coorte è opportuno quindi verificare la possibilità di utilizzare le diagnosi contenute nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO) che ormai stanno acquisendo una sempre maggiore affidabilità e disponibilità informatica e che consentirebbero di esplorare

**Alcuni limiti ed errori in epidemiologia occupazionale e ambientale
che possono condurre a una pericolosa sottostima e sottovalutazione del rischio**

1. La mancanza di dati riferibili alle esposizioni e agli effetti sanitari viene ritenuta una prova di non esposizione e/o non effetto.
2. In assenza di monitoraggi ambientali e biologici appropriati si utilizzano indicatori di esposizione riciclati come libri matricola, registri amministrativi ecc.
3. Si mantengono disgiunte le informazioni riferibili alle esposizioni e agli effetti sulla salute.
4. Si studia solo un singolo inquinante tra i molti presenti nell'ambiente di vita e di lavoro.
5. Si ritiene che la concentrazione di un contaminante a valori inferiori agli attuali limiti di legge non produca alcun danno alla salute.
6. Si dimentica che molti inquinanti ambientali nei limiti di legge possono provocare pericolosi effetti sinergici.
7. Si enfatizza la grande numerosità della popolazione in studio senza puntare sulla qualità dell'informazione raccolta. Per esempio, si ritiene che i soggetti siano tutti egualmente esposti e non si considerano le differenze qualitative e quantitative dell'esposizione da cui può derivare un corrispondente effetto qualitativo e quantitativo di patologie nella popolazione.
8. La popolazione esposta include soggetti non-esposti.
9. Non si analizzano nel dettaglio gli effetti sanitari nei gruppi particolarmente fragili (bambini, ammalati, anziani ecc.).
10. Si analizzano solo dati di mortalità invece che incidenza, ricoveri, sintomi reversibili, biomarcatori di effetto, abortività e malformazioni.
11. Si sceglie una popolazione di riferimento sbagliata perché a priori troppo simile a quella in studio – in quanto esposta ad agenti pur differenti, ma aventi gli stessi organi bersaglio – oppure troppo differente: immigrati vs locali, oppure non ugualmente selezionati sulla base delle migliori condizioni di salute (lavoratori, soldati, volontari ecc.) generando il *comparison bias* e l'*healthy effect* (HWE ecc.).
12. Il periodo di follow-up degli studi di coorte è troppo breve e non permette di individuare molte malattie cronico-degenerative che, come tumori, malattie circolatorie, neurologiche, endocrine, immunologiche, hanno un lungo tempo di latenza.
13. Il luogo di residenza al momento del decesso (o diagnosi) dei soggetti inclusi nello studio è usato automaticamente come *proxy* di pregressa esposizione ambientale, anche se sono presenti conoscenze più precise (es: storico abitativo).
14. Si struttura uno studio *ad hoc* solo per testare una specifica ipotesi eziologica anziché per descrivere il complesso di tutti i possibili effetti sulla salute (anche quelli non previsti a priori).
15. Si studiano solo alcuni tumori rari, escludendo il ben più numeroso insieme di malattie (neoplastiche e non) che si potrebbero ben correlare con il possibile ampio spettro di esposizioni in esame, e si effettuano solo studi trasversali o caso-controllo (sicuramente preziosi in alcune circostanze), ma si trascurano gli studi di coorte che permettono di individuare e quantificare anche altre nuove patologie.
16. Non si è ugualmente scrupolosi quando si ricercano i casi di malattia nella popolazione esposta e in quella non-esposta, oppure quando si ricerca l'esposizione nel gruppo in studio (casi) e in quello di controllo (negli studi caso-controllo).
17. Si aggregano e disaggregano le principali variabili delle popolazioni in studio (età, popolazioni, periodi, aree ecc.) senza tentare di individuare il possibile sottogruppo a maggior rischio di malattia.
18. Si enfatizza l'assenza di significatività statistica pur in presenza di rischi superiori all'atteso, misurati con *odds ratios* (OR), rapporti standardizzati di mortalità (SMR), rapporti standardizzati di incidenza (SIR) e rischi relativi (RR).
19. Si eccede nell'analisi univariata a scapito della multivariata.
20. Si forniscono solo analisi standardizzate senza produrre analisi stratificate per specifiche variabili e sottogruppi di popolazione (età, periodi, aree, patologie ecc.).
21. Si sceglie una significatività statistica (es: $p < 0,05$) e degli intervalli di confidenza (99% o 95%) poco protettivi per la salute pubblica.
22. Non si esplicitano i numeri assoluti su cui si basano le stime, né si tenta di quantificare l'insieme dei casi in eccesso per tutte le patologie (casi attribuibili);
23. Le conclusioni e l'interpretazione dello studio non sono coerenti con obiettivi, metodi e risultati (es: direzione e dimensione dei rischi effettivamente ottenuti).
24. La rassicurazione non è basata su prove e non si considerano né il principio di precauzione né quello di prevenzione.
25. Si incorre nel *business bias*, data l'interferenza dei conflitti d'interesse.

«Ci sono regole di gioco nel mondo della ricerca che in parte non ho ancora capito, in parte mi rifiuto di capire... Visto nel suo insieme, il mondo della ricerca è costituito da poche decine di persone che contano veramente, da una piccola schiera di lavoratori fidati, da un discreto numero di ignoranti (colpevoli e no) e da una coorte di profittatori senza scrupoli, veri profanatori. Se il filo che nel nostro campo, per esempio, tiene legata la ricerca al mondo della pratica medica e a quello più lontano dei malati di cancro, è spesso così tenue da essere a malapena visibile, per la coorte di profanatori non è mai esistito, o è stato troncato netto all'inizio della loro presa di posizione attiva... Costoro, lavorando all'interno del sistema e parlando in nome di qualcosa cui non si sono mai sognati di credere, seminano zizzania, scavano trabocchetti, distorcono la verità, essendo il loro fine ultimo quello di acquistare potenza, e, a un livello più alto della norma, di fare carriera... Con tutto ciò la bilancia del progresso continua a pendere dal lato positivo. Viene da chiedersi se davvero il progresso sarebbe più veloce qualora gli intriganti e i profanatori venissero eliminati. Forse, come il letame dei campi, essi rappresentano il concime della ricerca...»

Lorenzo Tomatis (1929-2007). 12 Maggio 1963. Il laboratorio (Einaudi 1965; Sellerio 1993).

Articolo basato anche sulla relazione «Potenzialità e limiti dell'epidemiologia» presentata da VG* in alcuni congressi come alla Giornata in ricordo di Lorenzo Tomatis (Istituto Superiore Sanità, Roma, 4.11.08): «Cancerogenesi ambientale. Il contributo della scienza medica alla risoluzione dei problemi di inquinamento ambientale».

<http://www.ftsnet.it/eventi/45/giornata%20in%20ricordo%20di%20lorenzo%20tomatis.pdf>

*VG è membro del CTS dell'Associazione medici per l'ambiente dell'International Society of Doctors for the Environment (ISDE-Italia).

uno spettro di esiti più ampio di quello offerto dai soli dati di mortalità.

All'ISPESL chiediamo, come ente nazionale di ricerca in ambito occupazionale, di farsi promotore della costruzione di una «coorte nazionale di lavoratori presumibilmente non-esposti a cancerogeni», a partire dalle coorti degli studi già pubblicati, da utilizzare come popolazione di controllo in grado di eliminare alla radice la difficoltà di reperire un'adeguata popolazione di riferimento negli studi di coorte. Ma soprattutto chiediamo di costituire una «banca informatizzata dei libri matricola dei lavoratori» delle principali aziende italiane al fine di salvare e sistematizzare le semplici, ma preziose, informazioni ivi contenute, possibili basi-dati di nuovi importanti studi di coorte.

Conclusione

E' indubbio che l'epidemiologia sia una disciplina che richiede un sistematico aggiornamento, ma non è certo da relegare negli archivi di una storia soltanto da celebrare, perché proprio nel contesto attuale offre la possibilità di parlare per prima alla prevenzione primaria. Infatti, oggi gli ambienti di vita e di lavoro sono sempre più pervasi da composti tossici e cancerogeni diffusi sì a basse dosi, ma in modo capillare e molteplice. La salute di un numero crescente di persone è insidiata da ignoti quanto probabili sinergismi che la tossicologia non riesce a studiare in maniera adeguata. La rigorosa adesione dell'epidemiologia al proprio metodo scientifico appare quindi ancor più irrinunciabile per esercitare la tutela della salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività.¹⁶

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Bianchi F, Comba P (a cura di). Indagini epidemiologiche nei siti inquinati: basi scientifiche, procedure metodologiche e gestionali, prospettive di equità. Rapporti ISTISAN 06/19, 2006.
2. Hernberg S. «Negative» results in cohort studies: how to recognize fallacies. *Scand J Work Environ Health* 1981; 7:121-26.
3. Gennaro V. Addetti alla produzione di cromati. Indagine epidemiologica, follow-up 1969-1992. CTP in Proc Pen versus Stoppani n. 2447/91. Genova 1997.
4. Parodi S, Gennaro V, Ceppi M, Cocco PL. Comparison bias and dilution effect in occupational cohort studies. *Int J Occup Environ Health* 2007; 13(2):143-52.
5. Crosignani P, Scaburri A, Audisio R et al. The Italian Occupational Cancer Monitoring System (the OCCAM project). *Eur J Oncol* 2005; 10(3): 181-84.
6. AA.VV. «Rapporto Caffaro». www.aslbrescia.it/media/documenti/pcb_aprile_2008.
7. Gun RT, Pratt NL, Griffith EC et al. Update of a prospective study of mortality and cancer incidence in the Australian Petroleum Industry (API). *Occup Environ Med* 2004; 61:150-56.
8. Bailar N. How to distort the scientific record without actually lying: truth, and the arts of science. *Eur J Oncol* 2006; 11(4): 217-24.
9. Pearce N. Corporate influences on epidemiology. *Int J Epidemiol* 2008; 37(1): 46-53.
10. Gennaro V, Tomatis L. Business bias: how epidemiologic studies may underestimate or fail to detect increased risks of cancer and other diseases. *Int J Occup Health* 2005; 11: 356-59.
11. Huff J. IARC Monographs. Industry influence, and upgrading, downgrading, and undergrading chemicals. *Int J Occup Environ Health* 2002; 8: 249-70.
12. Lettere (Diossine e sarcomi in Veneto); *Epidemiol Prev* 2007; 31(1); 31(2-3).
13. Berkeley G. Saggio su una nuova teoria della visione. Trattato sui principi della conoscenza umana. (testo inglese a fronte). Bompiani, Milano 2004.
14. Tomatis L. The IARC Monograph program: changing attitudes towards public health. *Int J Occup Environ Health* 2002; 8: 114-52.
15. Tomatis R. L'ombra del dubbio. Sironi editore, Milano 2008.
16. La Costituzione della Repubblica Italiana (1947): art. 32.