

**Comune di Terni in collaborazione con **ASL Terni****

**Giornata di approfondimento**

**Salute e ambiente a Terni: conoscenze attuali e prospettive di studio e intervento**

*Terni 14 settembre 2018*

**Studiare e intervenire in un sito inquinato  
Causalità e evidenza epidemiologica**

Fabrizio Bianchi

*Dirigente di ricerca*

*Responsabile Unità di ricerca in epidemiologia ambientale e registri di patologia*

*Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche*



# **PREMESSA NECESSARIA**

**differenza tra**

**ASSOCIAZIONE DI RISCHIO O EZIOLOGICA**

**E**

**RELAZIONE O NESSO CAUSA - EFFETTO**



**Associazione**

**di**

**rischio**

**causa**

-----

**effetto**

Dipendenza statistica tra due o più eventi, caratteristiche o variabili. L'associazione è presente se la probabilità di accadimento di un evento o caratteristica, o la quantità di una variabile, varia con il verificarsi di uno o altri eventi, la presenza di una o più caratteristiche, la quantità di uno o più variabili. L'associazione tra due variabili è positiva quando valori più elevati di una variabile sono associati a valori più elevati di un'altra variabile; negativa o inversa, quando valori più elevati di una variabile sono associati a valori più bassi dell'altra variabile. Un'associazione può essere fortuita o essere prodotta da varie circostanze. La presenza di un'associazione non implica necessariamente una relazione causale.



# Relazione causa-effetto (o nesso di causalità)

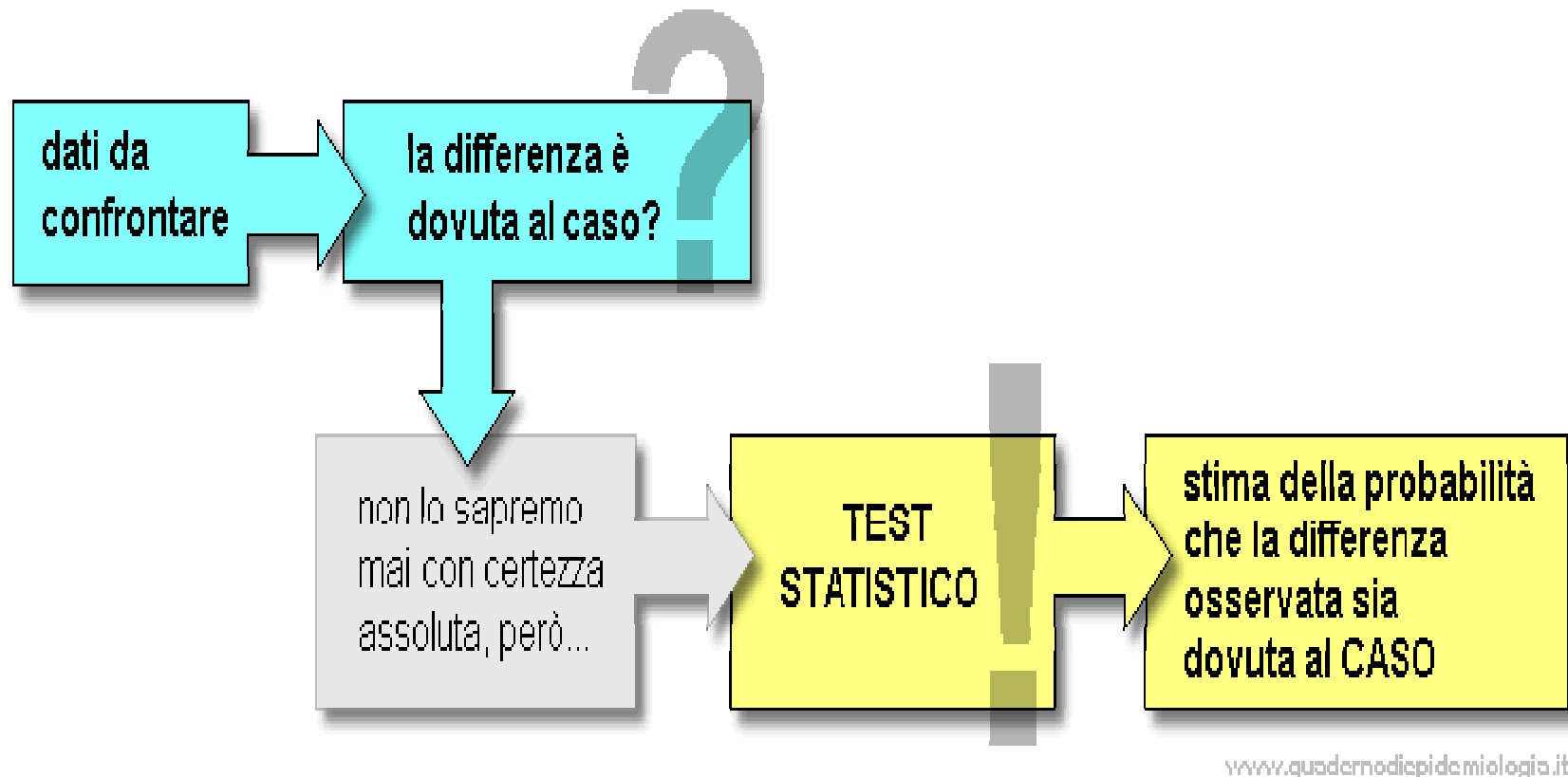
**causa** → **effetto**

La relazione delle cause agli effetti che producono.  
Il potenziale per cambiare un risultato (l'effetto) cambiando un  
fattore antecedente (causa)

Una causa è definita "necessaria" quando deve sempre  
precedere l'effetto. Questo effetto non deve essere l'unico  
risultato di una causa.

Una causa è definita "sufficiente" quando inevitabilmente  
produce un effetto.





E' da sottolineare che, anche quando la statistica afferma che «l'associazione fra due eventi NON è casuale» (ed allora si dice che esiste una «**differenza significativa**»), **resta ancora da dimostrare** che i due eventi siano legati da un **rapporto causa-effetto**.

Qualsiasi metodo statistico non può costituire, di per sé, la prova che un'associazione tra due fenomeni sia basata su una relazione causa-effetto. Infatti, la prova deve avvenire seguendo una metodica accettata nel mondo scientifico, e cioè verificando la rispondenza a precisi criteri di causalità.

Il nesso di causalità presuppone la verifica di diversi requisiti per essere pienamente accettato.

In particolare in epidemiologia si fa riferimento ai 9 criteri proposti da Bradford Hill (1897-1991):

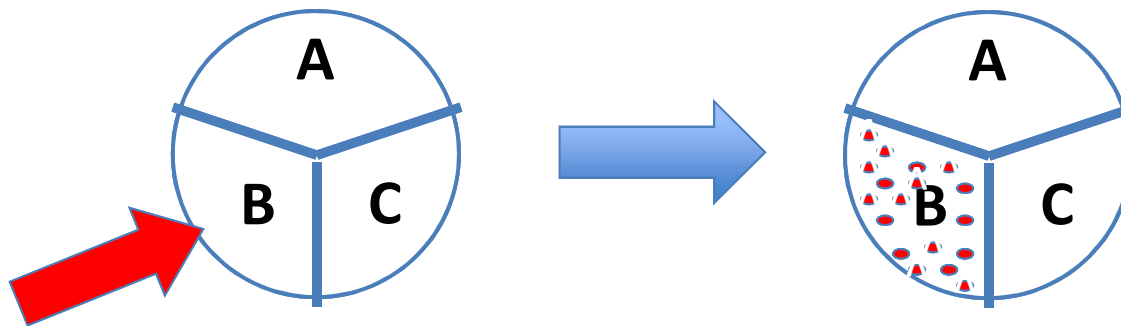


**Table 1: The Bradford Hill Criteria of Causation**

1. <b>Strength</b> of association- <i>Strong associations are more likely to be causal</i>
2. <b>Consistency</b> - <i>Found in different studies and or populations. Repeated observations of association in different populations under different circumstances</i>
3. <b>Specificity</b> - <i>One exposure gives one effect</i>
4. <b>Temporality</b> - <i>Cause precedes effect. Consistent latent &amp; induction periods</i>
5. <b>Biological gradient</b> (dose response) - <i>Dose/response; greater exposure = greater level of outcome, risk of outcome increases with increasing exposure to the suspected risk factor</i>
6. <b>Plausibility</b> (‘biological plausibility’) - <i>Logical explanation of results, consistent with current knowledge</i>
7. <b>Coherence</b> - <i>Interpretation of cause-effect relationship does not conflict with what is known of the natural history and biology</i>
8. <b>Experimental evidence</b> - <i>Consider hierarchy of evidence</i>
9. <b>Analogy</b> - <i>Similar to another known/proven finding, existence of other cause-effect relationships analogous to the one studied</i>

## Ruolo dell'epidemiologia ambientale per la prevenzione

- Riprendendo il ragionamento di *Rothman* sulle cause sufficienti non va sottovalutato il fatto che agendo anche solo su una componente si possa ottenere una attenuazione dell'effetto in termini di riduzione di incidenza.





# **COME SI STABILISCE SE UNA PROVA E’ “SUFFICIENTE” ?**

quanta e quali tipi di evidenza sono sufficienti per decidere azioni di sanità pubblica, in particolare di prevenzione ?



**Occorre che “il contributo delle evidenze epidemiologiche ai processi decisionali sia commisurato alla qualità delle evidenze stesse, compresa la caratterizzazione dei margini di incertezza”.**

*Savitz, Oxford Uni Press,  
2003*

**Prova definitiva o accumulazione delle prove ?**

**Nelle discipline osservazionali non esiste uno studio ‘interruttore’ in grado di dire sì o no, ma semmai un processo continuo di accumulazione (potenziometro).**



# COME SI VALUTA UNA PROVA SCIENTIFICA



## RAZIONALE, MATERIALI, METODI



**SENTIERI**  
Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori  
e degli Insedimenti Esposti a Rischio da Inquinamento:  
valutazione della evidenza epidemiologica

**SENTIERI Project**  
Mortality study of residents in Italian polluted sites:  
evaluation of the epidemiological evidence

**A cura di:**  
Roberta Pirastu, Carla Ancona, Ivano Iavarone, Francesco Mitis, Amerigo Zona, Pietro Comba

**Coordinamento editoriale e revisione dei testi**  
Letizia Sampaolo



## RISULTATI, CONCLUSIONI, RACCOMANDAZIONI



WWW.EPIPREV.IT

**SENTIERI - Studio epidemiologico  
nazionale dei territori e degli insediamenti  
esposti a rischio da inquinamento:  
RISULTATI**

**SENTIERI Project - Mortality study of residents  
in Italian polluted sites: RESULTS**

**A cura di:** Roberta Pirastu, Ivano Iavarone, Roberto Pasetto, Amerigo Zona, Pietro Comba  
Gruppo di lavoro SENTIERI

**Coordinamento editoriale e revisione dei testi.** Letizia Sampaolo

**Supporto editoriale.** Angela Fumarola



## VALUTAZIONE DELLE EVIDENZE



Identificazione delle fonti bibliografiche per valutare la forza dell'associazione causale per ogni combinazione di causa di morte ed esposizione.

Classificazione delle fonti basata sul consenso nella comunità epidemiologica internazionale.

Fonti primarie, intese come quelle che esprimono valutazioni basate su criteri standardizzati che pesano il disegno degli studi e la possibilità di distorsioni nei risultati.

Altri tipi di fonte bibliografica sono ri-analisi statistiche e revisioni della letteratura, come anche studi multicentrici e singoli studi.

Privilegiate le fonti primarie e la meta-analisi quantitativa e, in seconda istanza, la coerenza tra le fonti.



## LIVELLI DI EVIDENZA SECONDO IL TIPO DI STUDIO

- metanalisi (studi omogenei)
- revisioni sistematiche (studi omogenei)
  
- studi di coorte prospettica
- studi di coorte retrospettiva
  
- Studi caso-controllo entro coorte
- studi caso-controllo
  
- Studi ecologici microgeografici (controllati e non controllati per confondenti)
- Studi ecologici macrogeografici (controllati e non controllati per confondenti)
  
- Studi di casistica, segnalazione di cluster



## VALUTAZIONE DELLE EVIDENZE



- I Fonti primarie:  
manuali e testi, monografie e rapporti  
di istituzioni nazionali e internazionali
  
- I Meta-analisi quantitative
  - I Revisione (senza rianalisi statistica e stima aggregata  
dei risultati di più studi)
    - I Studi multicentrici
      - I Singolo studio

# VALUTAZIONE DELLE EVIDENZE

## Classificazione secondo il tipo di fonte



<p><b>SUFFICIENTE (S)</b> sufficiente per inferire la presenza di un'associazione causale</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ una o più delle fonti <i>primarie</i> esprime la valutazione di sufficiente o fornisce dati per tale valutazione ovvero</li> <li>■ meta-analisi quantitative forniscono dati per la valutazione di sufficiente</li> </ul>
<p><b>LIMITATA (L)</b> limitata ma non sufficiente per inferire la presenza di un'associazione causale</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ una o più delle fonti <i>primarie</i>/meta-analisi quantitative/revisioni/studi multicentrici/due o più studi riportano l'esistenza di un'associazione ma non esprimono la valutazione di sufficiente o non forniscono dati per tale valutazione</li> </ul>
<p><b>INADEGUATA (I)</b> inadeguata per inferire la presenza o l'assenza di un'associazione causale</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ più fonti <i>primarie</i> esaminano l'associazione ma non sono concordi nell'esprimere una valutazione (<i>conflicting evidence</i>) ovvero</li> <li>■ meta-analisi quantitative/revisioni/studi multicentrici/due o più studi esaminano l'associazione ma non sono concordi nell'esprimere una valutazione (<i>conflicting evidence</i>) ovvero</li> <li>■ fonti <i>primarie</i>/meta-analisi quantitative/revisioni/studi multicentrici/due o più studi esaminano l'associazione ma nessuna ne riporta l'esistenza ovvero</li> <li>■ sono disponibili più studi che non sono concordi nell'esprimere una valutazione (<i>conflicting evidence</i>) ovvero</li> <li>■ è disponibile un solo studio che esamina l'associazione</li> </ul>

**NOTA BENE:** la mancata indicazione dell'evidenza segnala che non sono disponibili nelle fonti *primarie*, in meta-analisi quantitative, revisioni, studi multicentrici e singoli studi, dati epidemiologici relativi all'associazione tra specifiche cause di morte ed *esposizioni*.

Tabella 4. Valutazione della evidenza epidemiologica relativa all'associazione tra la causa di decesso e l'esposizione (vedi pagina 8).







A cura di:  
Roberta Pirastu  
Ivano Iavarone  
Roberto Passetto  
Amerigo Zona  
Pietro Comba



# TARANTO: L'EVIDENZA

## ARTICOLO SCIENTIFICO

Epidemiol Prev 2012; 36 (5), Periodo: settembre-ottobre, pagine: 237-252

## Studio di coorte sulla mortalità e morbosità nell'area di Taranto

A cohort study on mortality and morbidity in the area of Taranto, Southern Italy

[Francesca Mataloni<sup>1</sup>](#), [Massimo Stafoggia<sup>1</sup>](#), [Ester Alessandrini<sup>1</sup>](#), [Maria Triassi<sup>2</sup>](#), [Annibale Biggeri<sup>3</sup>](#), [Francesco Forastiere<sup>1</sup>](#)

1. Dipartimento di epidemiologia del Servizio sanitario regionale, Lazio
2. Università degli Studi di Napoli Federico II
3. Dipartimento di statistica "G. Parenti", Università degli Studi di Firenze - Unità di biostatistica, ISPO, Firenze

Corrispondenza: Francesca Mataloni - Email: [f.mataloni@deplazio.it](mailto:f.mataloni@deplazio.it)

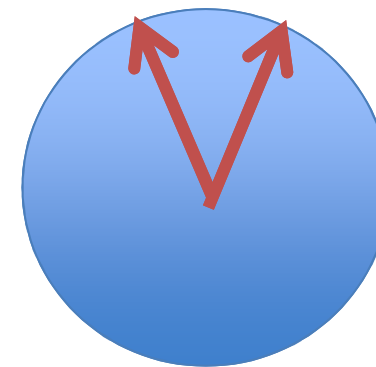
### Cosa si sapeva già

- Precedenti studi sull'area di Taranto hanno messo in evidenza un quadro ambientale e sanitario particolarmente compromesso, con eccessi di mortalità a livello comunale per malattie dell'apparato respiratorio, cardiovascolare e per diverse sedi tumorali.

### Cosa si aggiunge di nuovo

- E' stato possibile condurre uno studio retrospettivo di coorte grazie alla disponibilità dei dati anagrafici, alla geocodifica dell'indirizzo di residenza all'inizio del follow-up e al linkage con dati di mortalità e ricovero ospedaliero.
- Lo studio mostra un aumento della mortalità e delle ospedalizzazioni per malattie dell'apparato respiratorio, cardiovascolare e per tumori nei quartieri più vicini alla zona industriale anche dopo aver tenuto conto dei differenziali sociali.

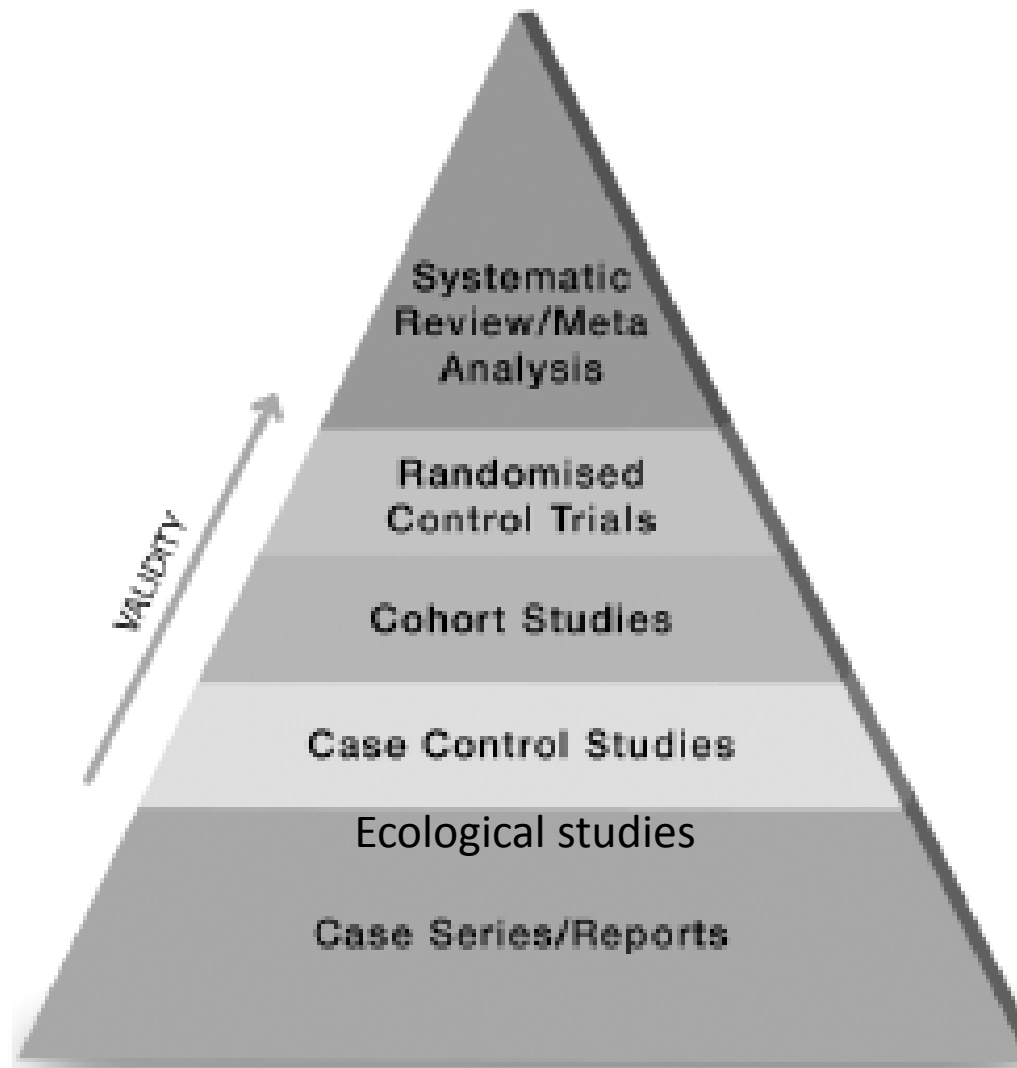
Evidenza prima e dopo lo studio di coorte residenziale



# **UN SISTEMA AVANZATO DI VALUTAZIONE DELLE EVIDENZE**

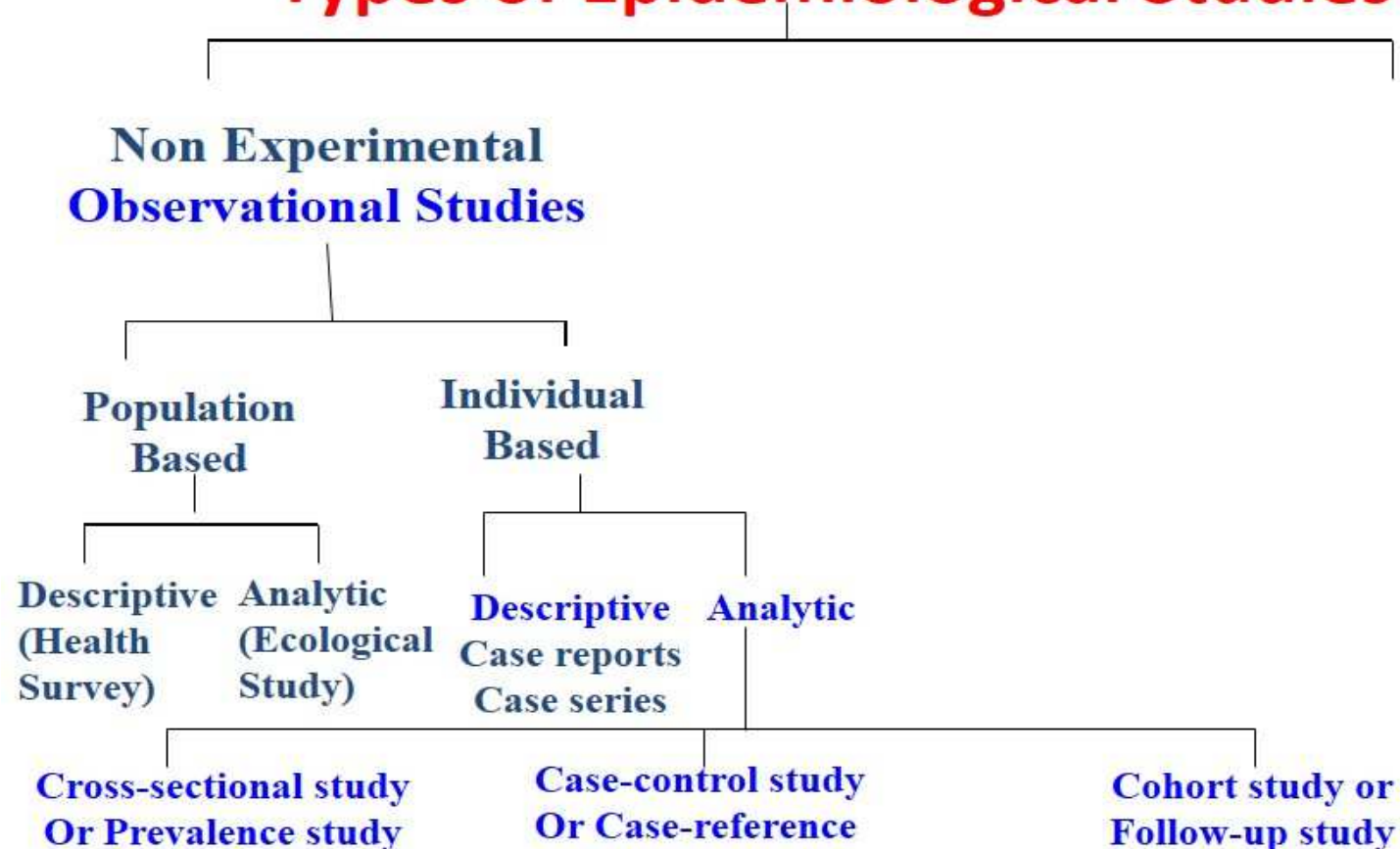


# Gerarchia degli studi epidemiologici



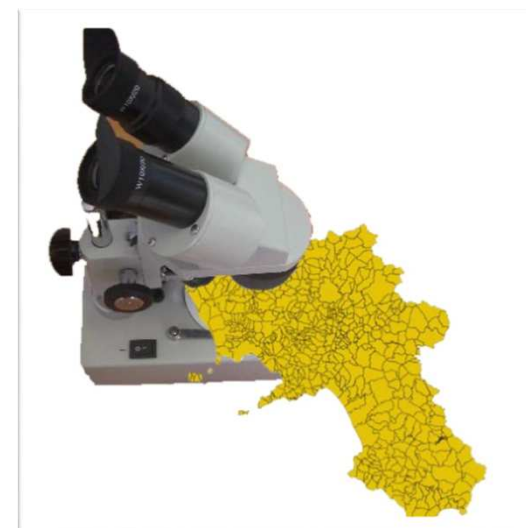
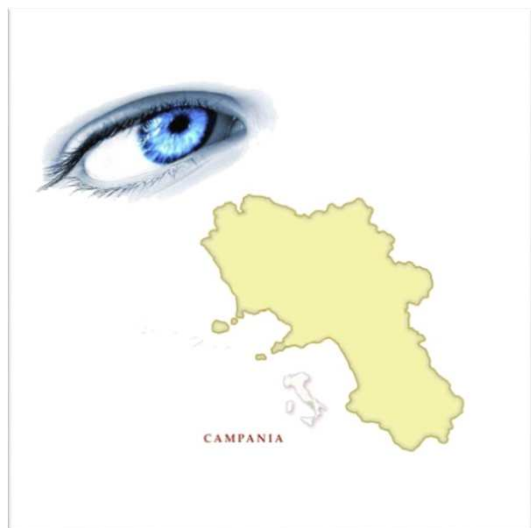
# Hierarchy of epidemiological studies

## Types of Epidemiological Studies



# OSSERVARE IN PROFONDITA' E IN DETTAGLIO

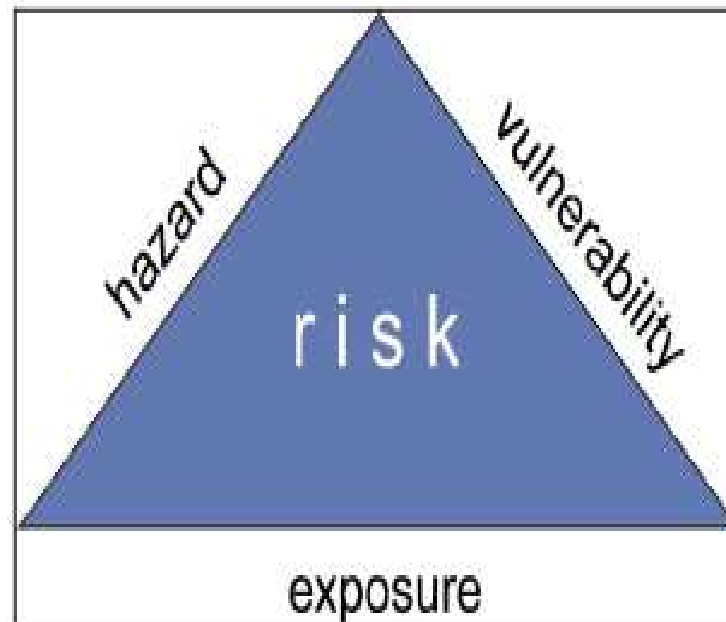
## La protezione dall'effetto di diluizione



## Tenere conto della Vulnerabilità

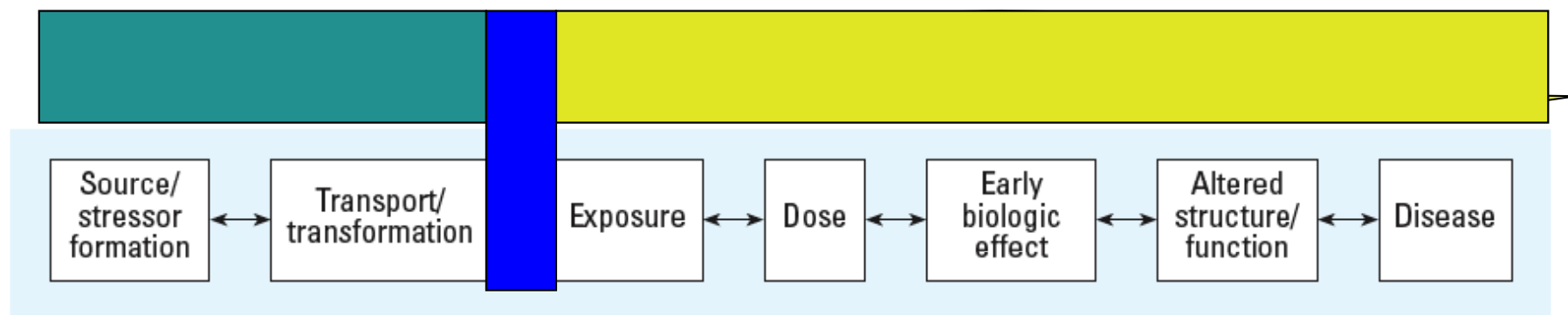
L'importanza di vulnerabilità per la determinazione del rischio

$$R = f(H \times V \times E)$$



Crichton (1999)

## Il flusso dall'inquinamento all'effetto



**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*



## CONCLUSIONI

**Quali conoscenze sono necessarie e sufficienti per prendere decisioni di sanità pubblica?**

**NON NECESSARIAMENTE PROVE DEL NESSO DI CAUSALITA' MA PROVE DI ASSOCIAZIONE DI RISCHIO DOVREBBERO ESSERE SUFFICIENTI PER INTERVENIRE SUI FATTORI DI RISCHIO PER I QUALI LE IPOTESI EZIOLOGICHE SONO PERSUASIVE SUL PIANO SCIENTIFICO**

**SI IMPONGONO ANCHE VALUTAZIONI CHE TENGONO CONTO DELL'IMPATTO SULLA SALUTE DEI FATTORI DI RISCHIO ATTIVI E DELLE CONSEGUENZE DEL NON FARE.**

**VALUTAZIONI DI SCENARI DIVERSI POSSONO ESSERE UTILI AI FINI DELLA PRESA DI DECISIONI → L'IMPORTANZA DELLA VIS**





# CONCLUSIONI

## Qual è la dimensioni dei diversi determinanti di salute ?

- AMBIENTALI
  - SOCIO-ECONOMICI
  - STILI DI VITA
- 
- **FARE STUDI ADEGUATI A COMPLETARE IL QUADRO CONOSCITIVO NELL'AREA CON PRESSIONE AMBIENTALE**
  - **IN SITUAZIONI DI RISCHI RICONOSCIUTI EFFETTUARE INTERVENTI DI RIDUZIONE DELL'ESPOSIZIONE E STUDI DI INTERVENTO, CIOE' FINALIZZATI A MISURARE IL CAMBIAMENTO POSITIVO DI INTERVENTI DI PREVENZIONE**

