

— Natura e scopi del *risk assessment*

Di Joseph V. Rodricks*

Abstract. *Il risk assessment (valutazione del rischio) è una procedura ampiamente utilizzata per comprendere i rischi per la salute derivanti dalle numerose minacce presenti nell'ambiente. I rischi presi in esame nel presente contributo sono i molteplici effetti tossici che possono essere causati da sostanze chimiche di varia natura. I risultati del risk assessment sono tipicamente utilizzati dagli enti regolatori e di sanità pubblica per stabilire i limiti di esposizione umana che consentono di evitare effetti tossici. Lo scopo di questo contributo è quello di illustrare i dettagli della procedura e le modalità di una corretta interpretazione dei suoi risultati. Nello specifico, si cercherà di spiegare perché le valutazioni del rischio di questa natura sono suscettibili di essere applicate unicamente a popolazioni generali e non a individui reali, che appartengono a quelle popolazioni. Pertanto, ad esempio, le affermazioni di coloro che dichiarano di aver subito un danno a causa di esposizioni superiori ai limiti stabiliti sulla base dei risultati del risk assessment, sono prive di fondamento scientifico. Certamente, l'esposizione a una sostanza chimica nota per i suoi effetti tossici può in alcuni casi arrecare danno agli individui, ma il tipo di prove e analisi necessarie per affermare l'esistenza di una relazione di causalità in simili casi è significativamente diverso dalla procedura di risk assessment utilizzata a scopo di protezione per le popolazioni. Il presente contributo riassume le basi che consentono di pervenire a questa conclusione.*

SOMMARIO: 1. Introduzione. – 2. Sintesi generale in tema di *risk assessment*. – 3. Tossicologia e valutazione dell'esposizione per le sostanze chimiche. – 3.1. L'applicazione della procedura di *risk assessment*: i dati e le assunzioni utilizzati. – 4. La procedura di *risk assessment*: dati e assunzioni utilizzate. – 5. Interpretazione. – 6. Valutazione dei danni potenziali a persone reali. – 7. Applicazione in ambito legale.

* Ph.D, DABT; Ramboll US Corporation, 4350 North Fairfax Drive, Suite 300, Arlington, VA, 22203, USA; jrodricks@ramboll.com.

1. Introduzione.

Il *risk assessment* è una procedura utilizzata a supporto delle decisioni necessarie per tutelare la salute umana da minacce di vario tipo, che possono manifestarsi nell'ambiente. Ai fini del presente scritto, le minacce prese in esame riguardano sostanze chimiche note per possedere alcune proprietà tossiche e a cui gli esseri umani possono essere esposti attraverso l'aria, l'acqua, il cibo, il suolo, o beni di consumo. Proverò a esporre il contenuto del *risk assessment*, le sue basi scientifiche e i suoi limiti, nonché di illustrare come vengono utilizzati i risultati ottenuti da tale indagine a supporto dei processi decisionali. Tipicamente, le decisioni rispetto alle quali il *risk assessment* offre il proprio supporto sono quelle assunte dalle autorità regolatorie o dalle agenzie sanitarie che hanno la responsabilità di stabilire o raccomandare limiti per l'esposizione umana alle sostanze chimiche a tutela della salute.

Una delle finalità principali del presente contributo è dimostrare e spiegare che i risultati del *risk assessment* non possono essere utilizzati per stabilire se le persone reali esposte a una sostanza oggetto di una valutazione del rischio siano state o saranno danneggiate a seguito di tale esposizione. Le procedure di *risk assessment* riguardano popolazioni ipotetiche, generiche e possono essere impiegate per definire i limiti di esposizione che proteggeranno i membri (ipotetici) più sensibili delle suddette popolazioni. Tuttavia, come verrà illustrato nel prosieguo, non forniscono alcuna informazione in merito all'eventualità che persone specifiche (reali) possano subire un danno. Per quest'ultimo scopo, sono disponibili differenti metodi a carattere puramente scientifico, che verranno illustrati nel prosieguo dello scritto, nel paragrafo 6.

La procedura di *risk assessment* è stata introdotta negli Stati Uniti negli anni '70 e da allora si è affermata come prassi comune in tutto il mondo. I criteri che guidano lo svolgimento e l'utilizzo del *risk assessment* sono stati formalizzati per la prima volta in un report del 1983 redatto dalla "United States National Academy of Sciences" (NAS)¹. A partire dal 1983, la NAS ha pubblicato numerosi altri report in tema di *risk assessment*, ai quali ho fatto riferimento, unitamente ad altre linee guida autorevoli, ai fini dell'elaborazione del presente scritto (v. testi 1-4 in bibliografia).

Questo contributo prenderà le mosse da una sintesi generale riguardante contenuto e limiti del *risk assessment*, per proseguire con una discussione sugli usi adeguati e sugli eventuali usi non adeguati di tale procedura (paragrafo 2). Il paragrafo 3 sarà dedicata a una breve discussione in materia di tossicologia e in ordine alle questioni di natura scientifica collegate al tema cruciale delle modalità e della misura in cui gli esseri umani sono potenzialmente esposti a sostanze chimiche aventi proprietà tossiche. Si illustrerà come i metodi attualmente disponibili per identificare le proprietà tossiche delle sostanze chimiche presentino limiti importanti e che l'applicazione di dati riguardanti la tossicità agli esseri umani esposti a tali sostanze presenti nell'ambiente comporta molte incertezze significative.

La necessità di utilizzare i dati relativi alla tossicità e all'esposizione umana e di affrontare le relative incertezze ha dato origine alla procedura di *risk assessment*, il cui concreto articolarsi verrà illustrato dettagliatamente nel paragrafo 4.

¹ La NAS è il più autorevole organismo scientifico negli Stati Uniti. Non si tratta di un'agenzia governativa ma viene interpellata da agenzie governative per fornire consulenza scientifica. L'attività viene svolta attraverso la collaborazione di comitati di esperti indipendenti allo scopo di valutare problemi e raccomandare strategie adeguate per affrontarli.

Il successivo paragrafo 5 avrà a oggetto un'interpretazione dei risultati del *risk assessment* e una discussione in merito all'assenza di pertinenza di tali dati ai fini della comprensione dei danni a persone reali. Nel paragrafo 6 delinearò brevemente gli approcci scientifici necessari per valutare la possibilità di danni a persone reali e mostrerò che tali metodi sono fondati su dati empirici e non includono le numerose assunzioni necessarie per condurre la procedura di *risk assessment*. In questo paragrafo dimostrerò, inoltre, quanto sia importante comprendere la natura e la portata dell'esposizione subita dagli individui reali al fine di compiere qualsiasi valutazione riguardante la possibilità che gli stessi abbiano subito o potrebbero subire danni.

Infine, il paragrafo 7 fornirà una descrizione dei diversi ambiti legali in cui la valutazione del rischio si è rivelata utile e adeguata per la pronuncia di decisioni.

2. Sintesi generale in tema di *risk assessment*.

Le procedure di *risk assessment* riguardanti le sostanze chimiche presenti nell'ambiente sono finalizzate a stimare la probabilità d'insorgenza di effetti tossici in svariate condizioni di esposizione alle suddette sostanze chimiche. I *policy makers*, nell'ambito di quello che viene definito il processo di gestione dei rischi, utilizzano i risultati della procedura per fissare i limiti di esposizione umana a tali sostanze. I suddetti limiti vengono stabiliti in corrispondenza di livelli di esposizione in relazione ai quali la probabilità di comparsa degli effetti tossici è estremamente ridotta. Questi valori limite sono in genere definiti come "livelli sicuri di esposizione" e sono impiegati per elaborare norme o raccomandazioni sanitarie. Perciò, l'affermazione secondo la quale l'esposizione a una sostanza chimica presente a un certo livello (concentrazione) nell'acqua potabile è sicura per il consumo si basa, in genere, sul risultato di un *risk assessment* che dimostra una probabilità molto bassa di effetti dannosi riscontrabili a tale livello di esposizione². Esistono linee guida fondamentali emanate dalle autorità regolatorie e dalle agenzie sanitarie riguardo alla determinazione di tali livelli di sicurezza (cfr., in bibliografia, i testi n. 1 e 3).

Il livello di sicurezza è finalizzato a essere applicato alle popolazioni e a proteggerne i soggetti "più sensibili". La sensibilità agli effetti tossici delle sostanze chimiche varia notevolmente tra i membri di popolazioni molto differenti. Partendo dal presupposto che il soggetto "più sensibile" è protetto, appare quindi evidente che chiunque sarà protetto.

Le popolazioni che in genere sono oggetto del *risk assessment* sono ipotetiche, non costituite da persone reali. In altri termini, si suppone che esse includano individui con una gamma specifica di variabilità riguardo alla sensibilità verso gli effetti tossici delle sostanze chimiche, ma non includono evidenze in relazione alla sensibilità di individui reali nella popolazione.

Le procedure di *risk assessment* non possono, pertanto, essere utilizzate per stabilire se o in quale misura gli individui reali esposti a una sostanza chimica subiranno gli effetti avversi derivanti dalla suddetta esposizione. Nei paragrafi 4 e 5 si svilupperà ulteriormente questo argomento, mentre nel paragrafo 6 si discuterà del tipo di analisi specifica, piuttosto differente dal *risk assessment*, che si rende necessaria per valutare i danni potenziali a persone reali.

² La probabilità effettiva nella maggior parte dei casi sarà verosimilmente pari a zero, ma non sussiste una modalità puramente scientifica che confermi tale affermazione. La scienza non dispone di mezzi per dimostrare l'assenza totale del rischio.

Il report elaborato dalla NAS nel 1983, citato in precedenza, e ogni relazione ulteriore del medesimo organismo in tema di *risk assessment* evidenziano che, sebbene le procedure di valutazione del rischio dipendano dalla disponibilità di informazioni scientifiche sulla tossicità e di dati relativi all'esposizione degli esseri umani alle sostanze chimiche, le stesse non possono essere completate senza ricorrere a diverse assunzioni non pienamente corroborate dal punto di vista scientifico. Alcune di esse, in realtà, trovano conferme estremamente scarse. Nei paragrafi 4 e 5 passerò in rassegna le diverse assunzioni e la rispettiva influenza sui risultati della procedura di valutazione del rischio, ma un esempio in questa fase potrà già chiarire un argomento così importante.

Nel paragrafo 3 illustrerò come le proprietà tossiche delle sostanze chimiche siano in larga misura identificate dagli studi compiuti su animali da laboratorio. Tali esperimenti, in genere, consistono nell'esporre gruppi relativamente piccoli di ratti e topi a una sostanza chimica, secondo livelli di esposizione di gran lunga maggiori rispetto a qualsiasi esposizione umana di cui si è a conoscenza. I dati derivanti dai suddetti esperimenti, assumendo che siano di qualità, vengono utilizzati a livello universale per le valutazioni del rischio finalizzate a determinare livelli di esposizione sicura per gli esseri umani. Esiste un qualche fondamento scientifico per presumere che le conclusioni riguardanti gli animali siano applicabili agli esseri umani, sebbene ciò non sia affatto scientificamente dimostrato. Vi è pertanto un'incertezza intrinseca riguardante l'utilizzo di dati riferiti agli animali. Le valutazioni del rischio in genere si fondano sull'*assunzione* secondo la quale i dati riferiti agli animali sono applicabili agli esseri umani, ma questa supposizione è basata, in parte, su una scelta politica e si fonda su un approccio precauzionale in materia di sanità pubblica. Tali assunzioni sono utili per le finalità regolatorie, ma le basi scientifiche per desumere dai dati riguardanti gli animali che una sostanza chimica possa produrre uno specifico effetto avverso sulla salute umana sono incerte e, in molti casi, estremamente incerte (cfr., in bibliografia, il testo n. 5).

Esistono molte altre assunzioni che entrano in gioco nel processo di valutazione del rischio (paragrafi 4 e 5) e il loro utilizzo conferma la conclusione secondo la quale i risultati della valutazione del rischio non possono essere utilizzati per comprendere i rischi o i danni per gli individui reali.

Questo genere di ipotesi vengono, di norma, definite "assunzioni di *default*". Quella di "*default*" è una posizione adottata quando vi sono diverse opzioni disponibili, ma si stabilisce che vi è una base troppo limitata per scegliere tra queste opzioni. Per comodità, un'opzione viene selezionata ai fini di un'applicazione generale ("*default*"). Nella procedura di *risk assessment* vengono utilizzate molte assunzioni di *default* e, in ragione del contesto sanitario a cui si riferisce la valutazione, sono in genere scelte invocando i principi precauzionali. Le opzioni di *default* vengono, pertanto, selezionate per evitare la seria possibilità di sottovalutare il rischio.

Poiché la scelta di ciascuna assunzione di *default* è volta a evitare che il rischio venga sottovalutato, l'effetto cumulativo delle diverse (talvolta numerose) assunzioni utilizzate nell'ambito della procedura di valutazione del rischio è probabilmente una sopravvalutazione del rischio per la popolazione ipotetica. Questo approccio precauzionale adottato dai funzionari di organismi regolatori e sanitari (almeno finché non risulti eccessivamente estremo e sia basato su regole pratiche di valutazione del rischio generalmente accettate) è in linea con la rispettiva missione.

I report della NAS hanno fortemente sottolineato l'esigenza di documenti contenenti linee-guida per la conduzione del *risk assessment*. Tale documentazione risulta particolarmente

importante per precisare le assunzioni di *default* utilizzate nell'ambito della valutazione del rischio (cfr., in bibliografia, i testi n. 1, 3 e 5).

Data la possibilità di adottare diversi approcci alla valutazione del rischio, implicanti l'uso di assunzioni differenti, i funzionari delle autorità regolatorie sia negli Stati Uniti, sia nell'Unione Europea hanno precisato, all'interno di linee guida scritte, le specifiche assunzioni di *default* adottate. Tali linee guida sono necessarie se si vuole che le valutazioni del rischio effettuate dalle autorità regolatorie siano trasparenti e prive di errori. Gli analisti del rischio, in genere, devono osservare le linee guida e non possono introdurre assunzioni arbitrarie finalizzate a produrre risultati prestabiliti o auspicati (cfr., in bibliografia, le linee guida di cui al n. 6).

3. Tossicologia e valutazione dell'esposizione per le sostanze chimiche.

I metodi di valutazione del rischio per le sostanze chimiche non possono essere compresi senza disporre di una qualche conoscenza di fondo in materia di tossicologia e di valutazione dell'esposizione umana. Si tratta di argomenti molto complessi di cui è però possibile sintetizzare i punti salienti ai fini della valutazione del rischio (cfr., in bibliografia, il testo n. 5).

(i) Tutte le sostanze chimiche possono causare un qualche tipo di tossicità (qualsiasi tipo di effetto avverso per la salute) in determinate condizioni di esposizione. La tossicità può assumere forme differenti e variare in base alla sostanza chimica.

(ii) Per "Condizioni di esposizione" si intende la quantità di sostanza chimica che entra in contatto o fa ingresso all'interno del corpo, denominata "dose". Le condizioni si riferiscono anche alla durata di esposizione e alla via di esposizione (l'ingestione, l'inalazione e il contatto dermico sono vie d'esposizione per le sostanze chimiche presenti nell'ambiente).

(iii) Il tipo di tossicità generato da una sostanza chimica (ad esempio danni al fegato o ai reni, effetti nocivi sul sistema nervoso, ecc.) varia a seconda della sostanza chimica e per una determinata sostanza può anche variare al variare delle condizioni di esposizione.

(iv) La tossicità delle sostanze chimiche non può essere testata sugli esseri umani per ovvie ragioni etiche. Tuttavia, talvolta è possibile individuare talune forme di tossicità di una sostanza chimica attraverso lo studio di alcune popolazioni esposte a tale sostanza durante la vita quotidiana. Le esposizioni professionali e alcune esposizioni ambientali sono un esempio di tali tipologie di esposizione. Studi di questo tipo sono chiamati studi di epidemiologia osservazionale. Gli epidemiologi studiano le esposizioni passate e talvolta ancora in corso, effettuando osservazioni sulla salute di gruppi di persone esposte. La maggior parte delle sostanze chimiche non può essere studiata attraverso questo metodo e studi di questo tipo sono difficili da realizzare e (soprattutto) da interpretare. Tuttavia, con uno sforzo adeguato, attraverso tali ricerche è possibile identificare le proprietà tossiche di alcune sostanze chimiche.

(v) Considerata l'importanza di identificare le proprietà tossiche delle sostanze chimiche a cui le persone possono essere esposte, il mezzo più comune per raggiungere tale obiettivo consiste nel condurre esperimenti sugli animali.

Questo tipo di studi possono essere controllati attentamente e consentono di identificare diverse forme di tossicità. Come osservato nel paragrafo 2, sussistono alcune incertezze significative riguardo all'applicabilità agli esseri umani dei risultati provenienti dai suddetti studi, ma a fini regolatori, i dati degli studi condotti sugli animali sono accettati come base per la valutazione del

rischio, a meno che non sussistano ragioni scientificamente fondate per non farlo.

(vi) Un aspetto fondamentale della scienza tossicologica riguarda il fatto ormai accettato che il rischio di tossicità aumenta all'aumentare della dose (oppure della dose e della durata dell'esposizione). Pertanto dagli studi condotti su animali ed esseri umani si ottengono informazioni relative al rapporto dose-risposta (dove la "risposta" rappresenta il "rischio di tossicità").

(vii) Per la maggior parte delle forme di tossicità, occorre superare una certa dose di una sostanza chimica prima che si manifesti la tossicità³. Si tratta della cosiddetta dose soglia per la tossicità. Tale dose viene denominata "NOAEL", ossia "Livello al quale non si osservano effetti avversi" e può essere considerata una dose sicura per la specifica popolazione (esseri umani o animali) oggetto di studio. Per le ragioni che verranno espone nel paragrafo 4, il NOAEL non deve essere considerato in alcun modo la dose sicura per altre popolazioni (il *risk assessment*, come osservato in precedenza, viene utilizzato per individuare la dose sicura per le popolazioni da proteggere).

(viii) Il NOAEL è il punto più elevato della relazione dose-risposta osservata, in corrispondenza del quale non viene rilevata alcuna tossicità⁴.

(ix) Come verrà illustrato nel paragrafo 4, la tossicità e i dati riguardanti la relazione dose-risposta sono punti di partenza per la valutazione del rischio. Estrapolare livelli sicuri di esposizione per popolazioni ampie e tra loro differenti richiede l'utilizzo di numerose assunzioni con gradi diversi di supporto scientifico e scelte politiche basate su principi precauzionali. Si tratta delle "assunzioni di *default*" discusse in precedenza.

(x) I livelli sicuri, come vedremo, in genere rappresentano solo una minuscola frazione del NOAEL. Il livello sicuro serve a stabilire la quantità limite di sostanza chimica che può essere presente nel mezzo di esposizione umana (aria, acqua, cibo, beni di consumo). Tale limite viene stabilito affinché l'esposizione umana a tale mezzo non comporti l'assunzione di dosi superiori a quella sicura.

(xi) Qualora si rilevi che alcune esposizioni nelle popolazioni superano i limiti di sicurezza verranno chiamati in causa i metodi per la gestione del rischio allo scopo di ridurre le esposizioni e non superare così i livelli sicuri.

Nel paragrafo 4 verranno trattate le procedure applicate durante la valutazione del rischio al fine di ottenere dosi sicure per le popolazioni umane; è opportuno ricordare che le popolazioni sono ipotetiche, in quanto si suppone che siano costituite da persone con molte caratteristiche comuni (ad esempio il peso corporeo), ma che si assume abbiano una sensibilità rispetto agli effetti tossici delle sostanze chimiche che varia *in un modo specificato*. La variabilità effettiva che si verifica nelle popolazioni di persone reali è sconosciuta e dunque non può essere utilizzata

³ Determinate forme di tossicità potrebbero non mostrare tale soglia. V. paragrafo 4.

⁴ Tutti gli esperimenti prevedono gruppi di controllo (non esposti). Talvolta gli effetti avversi non collegati ad una sostanza chimica vengono osservati in percentuali basse nei gruppi di controllo. Per affermare che una sostanza chimica produce una certa forma di tossicità, quest'ultima deve essere osservata in una percentuale maggiore rispetto alla sua insorgenza nei gruppi di controllo.

nelle procedure di valutazione del rischio.⁵

4.La procedura di *risk assessment*: dati e assunzioni utilizzate.

Scopo delle procedure di *risk assessment* è quello di identificare livelli sicuri di esposizione per le popolazioni potenzialmente esposte a sostanze chimiche presenti nell'ambiente. Una volta identificati tali livelli, le autorità regolatorie e le agenzie sanitarie li utilizzano come linee guida per stabilire se le matrici ambientali contengono livelli [di concentrazione] superiori a quelli definiti sicuri, procedendo all'implementazione di provvedimenti volti a ridurre l'esposizione riportandola ai livelli sicuri (ad esempio attraverso diversi trattamenti dei comparti ambientali). Le procedure di valutazione del rischio servono pertanto a valutare le esposizioni correnti e definire limiti di esposizione per il futuro. È plausibile che tali procedure vengano utilizzate, inoltre, per valutare le eventuali esposizioni subite in passato, ma ciò richiederebbe dati quantitativi dettagliati sulla natura di tali esposizioni. Informazioni di questo tipo non sono in genere disponibili oppure sono altamente incomplete e senza di esse non si può stabilire se le esposizioni passate abbiano superato il livello sicuro.

È opportuno ricordare che la presente discussione è incentrata sui limiti fissati dalle autorità regolatorie o sulle raccomandazioni per la salute pubblica, che si fondano sull'applicazione della procedura di *risk assessment*. Conoscere le esposizioni che si verificano in diversi contesti risulta utile per stabilire l'osservanza degli standard fissati in ambito regolatorio o delle raccomandazioni sanitarie. Come accennato in precedenza e come verrà ulteriormente esaminato più avanti, non è possibile stabilire se o in quale misura gli individui reali abbiano subito o potrebbero subire danni derivanti dalle suddette esposizioni.

4.1. Le fasi della procedura di risk assessment.

(i) La valutazione del rischio comincia con l'identificazione delle specifiche sostanze chimiche di interesse, e dei comparti ambientali in cui sono presenti e attraverso i quali le persone possono essere esposte alla sostanza. Le vie di esposizione sono importanti e per questo devono essere identificate.

(ii) Le indagini sono finalizzate a identificare e recuperare, ai fini dell'esame degli esperti, tutti i dati disponibili sulle proprietà tossiche della sostanza chimica di interesse. Si procede alla ricerca sia di dati epidemiologici sia di quelli relativi agli animali. Inoltre, vengono raccolte informazioni su qualsiasi studio sperimentale riguardante il modo in cui la sostanza chimica penetra, viene distribuita ed espulsa dal corpo come ad esempio gli studi sui meccanismi biologici attraverso i quali la sostanza chimica produce effetti avversi.

(ii) Gli esperti analizzano gli studi raccolti. In genere vengono scartati gli studi ritenuti di scarsa qualità. A valle di questa analisi vengono identificate le proprietà tossiche critiche della sostanza chimica, solitamente quelle che si manifestano alla dose più bassa – quelle con i valori NOAEL inferiori. Sono preferibili, se disponibili, gli studi in cui la via di esposizione considerata

⁵ La variabilità totale nelle risposte (o sensibilità) alla tossicità chimica è funzione di molteplici fattori. Alcuni aspetti della variabilità sono compresi in maniera adeguata, mentre per altri ciò non accade. In assenza di una conoscenza relativa alla variabilità totale, nella valutazione del rischio si utilizzano assunzioni di *default* (paragrafo 4).

è uguale a quella attraverso la quale le persone possono essere esposte, rispetto agli studi riguardanti altre vie di esposizione.

(iv) Il volume dei dati e il numero e tipologia di studi variano sensibilmente da sostanza a sostanza. Sono poche le sostanze chimiche per le quali sono disponibili dati esaurienti di studi epidemiologici sull'uomo e quando queste informazioni sono disponibili vengono selezionate come punto di partenza per l'attività di valutazione del rischio. Nella maggior parte dei casi, i dati epidemiologici saranno limitati o addirittura inesistenti, e di conseguenza verranno utilizzati dati provenienti da studi condotti su animali⁶.

(v) Il NOAEL estrapolato dai suddetti studi è un valore fondamentale, in quanto rappresenta una dose soglia nello specifico studio scelto ai fini della valutazione del rischio. Ma il NOAEL non può essere considerato come una dose soglia per una popolazione umana ampia ed estremamente diversificata. Non esiste un modo scientificamente certo per ricavare una dose soglia (sicura) per una popolazione umana e, come già discusso in precedenza, le assunzioni di *default* servono per sopperire a queste incertezze.

(vi) Nel caso in cui lo studio selezionato ai fini della valutazione del rischio sia uno studio condotto su animali, la prima riflessione da fare riguarda la rispettiva sensibilità di esseri umani e animali verso gli effetti tossici della sostanza chimica⁷. È necessaria una ricerca molto approfondita per valutare le rispettive sensibilità [di uomo e animale] in relazione a una specifica sostanza chimica e tale tipo di ricerca è disponibile solo in rari casi. In assenza di informazioni scientifiche di questo tipo, in genere si suppone che l'"essere umano medio" sia 10 volte più sensibile rispetto agli animali da laboratorio. Ci sono validi motivi per credere che, in media, le persone siano più sensibili rispetto agli animali, ma l'entità di tale differenza in genere è sconosciuta. Poiché il valore reale è ignoto, l'assunzione di *default* di 10 viene utilizzata come espressione dell'entità della differente sensibilità verso la tossicità. Il NOAEL viene diviso per 10 al fine di stimare una dose soglia per l'"essere umano medio". Naturalmente l'"essere umano medio" reale non è noto, ma è una persona puramente ipotetica, che si suppone sia 10 volte più sensibile rispetto agli animali da laboratorio (cfr., in bibliografia, il testo n. 6).

(vii) Il fatto che esista variabilità nella sensibilità [alle sostanze chimiche] all'interno della popolazione umana è un fatto scientificamente provato, ma la portata di tale variabilità è in genere sconosciuta nei casi specifici. Un'assunzione di *default* di 10 viene utilizzata per calcolare una dose soglia per l'essere umano ipotetico "più sensibile". Pertanto, l'"essere umano più sensibile" si assume sia 10 volte più sensibile rispetto all'essere umano medio. Si applica pertanto un altro fattore di 10. Non è noto se i suddetti fattori di 10 siano accurati in senso empirico e scientificamente verificabile ma ci sono buoni motivi per credere che siano più cauti di ciò che dovrebbero essere per proteggere la salute – sono precauzionali (cfr., in bibliografia, il testo n. 4).

(viii) Se il punto di partenza del *risk assessment* è costituito da dati provenienti da studi epidemiologici sull'uomo, si giudica se la popolazione umana analizzata può essere rappresentativa dell'essere umano "medio". Molti studi epidemiologici riguardano popolazioni di

⁶ È particolarmente difficile, sulla base degli studi epidemiologici osservazionali, affermare che le associazioni osservate tra l'esposizione a sostanze chimiche e l'insorgenza di una determinata malattia siano effettivamente *causali*. Stabilire l'esistenza di un rapporto causale richiede generalmente numerose evidenze di associazioni provenienti da molteplici studi, oltre che la soddisfazione di ulteriori criteri (cfr., in bibliografia, il testo n. 5).

⁷ Nel presente studio per "sensibilità" si intende l'entità della tossicità associata ad una dose determinata. Presso gli individui estremamente sensibili si manifesterà un certo grado di danno tossico a *dosi più basse* rispetto ai soggetti meno sensibili.

lavoratori, che non includono bambini e giovani, e spesso comprendono poche donne. Fattori variabili basati sul giudizio individuale vengono applicati al fine di stimare una soglia relativa all'“individuo più sensibile” in caso di dati umani utilizzati nell'ambito della procedura di valutazione del rischio. Non esiste un'unica assunzione di *default*.

(ix) Queste assunzioni di *default*, quando sono espresse dal punto di vista quantitativo, sono chiamate Fattori di Incertezza (UF). Questi ultimi sono finalizzati a far fronte all'incertezza.

(x) Spesso vengono applicati ulteriori fattori di incertezza che servono per tener conto dei limiti nei database. Ad esempio, nel caso in cui non esistano studi che considerano esposizioni per l'intero arco della vita, viene applicato un fattore di incertezza aggiuntivo, in genere compreso nel *range* tra 3-10. In assenza di dati relativi agli effetti potenziali di una sostanza chimica sui processi riproduttivi ed evolutivi, potranno essere applicati ulteriori fattori di incertezza. In alcuni casi i dati non indicano un valore NOAEL e viene quindi applicato un altro fattore di incertezza. Queste opzioni di *default* non hanno nulla a che vedere con il rischio, ma piuttosto con l'assenza di un certo tipo di conoscenza sulla tossicità.

(xi) A causa dell'introduzione di vari fattori di incertezza, le dosi sicure stimate a valle delle procedure di *risk assessment* sono quasi sempre una minuscola frazione della dose minima identificata come tossica. Le frazioni potranno variare tra le diverse sostanze chimiche, perché dipendono in parte dalle caratteristiche tossiche delle specifiche sostanze e dal tipo di dati disponibili in merito alle proprietà tossiche delle medesime. Secondo le valutazioni di rischio condotte dall'EPA statunitense, la dose tossica osservata negli animali per il cloroformio è più di 1.200 volte superiore rispetto alla dose sicura. La dose tossica minima per il cromo è 800 volte superiore rispetto alla dose sicura. La dose tossica minima per l'acido perfluorottanico (PFOA) è 20.000 volte superiore rispetto alla dose sicura. Tali valori dimostrano la presenza di fattori di incertezza molto ampi utilizzati nelle valutazioni del rischio.

(xii) Per alcuni effetti tossici vi è dibattito scientifico in merito all'esistenza di soglie. In alcuni casi, non viene utilizzato un NOAEL come punto di partenza per la valutazione di rischio. Al contrario, vengono compiuti sforzi per “modellare” il rischio di tossicità a dosi bassissime, sulla base del rapporto dose-risposta osservato e dell'applicazione di modelli statistici. Sono disponibili diversi modelli e non vi è certezza assoluta riguardo al modello in grado di fornire una risposta più accurata in merito al rischio per la salute che può esistere o meno a dosi molto più basse rispetto a quelle studiate. Attualmente un solo modello predomina in quest' area del *risk assessment* (il cosiddetto modello “lineare senza soglia”) ed è diventato il modello di *default* usato di consueto. Altri modelli possono essere più accurati, ma non esiste un modo semplice per dimostrare questa possibilità. Il modello di *default* “lineare senza soglia” predice maggiori rischi a dosi basse rispetto ad altri modelli. La natura precauzionale di tale metodo è uno dei motivi per cui viene scelto. In base a questo approccio alla valutazione del rischio, le dosi sicure vengono identificate specificando la dose associata a un livello molto basso di rischio. La decisione di utilizzare il modello “lineare senza soglia” e l'indicazione o selezione di dosi sicure sono scelte di natura sostanzialmente politica; in altri termini, tali decisioni non sono strettamente scientifiche e guidate dai dati ma sono influenzate da fattori non scientifici (cfr., in bibliografia, i testi n. 4, 5 e 6).

Le procedure di valutazione del rischio evidenziate qui sopra sono ampiamente utilizzate e generalmente accettate dalle autorità regolatorie e dalle agenzie sanitarie presenti nella maggior parte dei paesi. Esistono alcune differenze tra i paesi, spesso dovute alle differenze nelle legislazioni disciplinano le esposizioni ambientali e persino ai farmaci. Tuttavia i principi generali

illustrati in precedenza possono essere considerati universalmente accettati.

5. Interpretazione.

Dall'analisi che precede, dovrebbe essere chiaro che i dati utilizzati nella procedura di *risk assessment* e la relativa modalità di implementazione non sono destinati a essere applicati a qualsiasi persona reale. Al contrario, si riferiscono a persone generiche, che si assume abbiano alcune caratteristiche utili ai fini dell'applicazione dei principi del *risk assessment*. Non si sa come i risultati delle valutazioni del rischio possano essere validi per qualsiasi popolazione vivente reale oppure per singoli individui appartenenti alla popolazione. Sebbene alcune persone in tali popolazioni abbiano indubbiamente alcune caratteristiche delle persone ipotetiche considerate nel processo di valutazione del rischio, non esiste alcun modo per stabilire chi siano queste persone. Il quadro diventa ancora più incerto quando la valutazione del rischio si fonda su dati ottenuti da studi condotti sugli animali a dosi molto elevate. Come osservato in precedenza, vi sono ragioni precauzionali legate alla [tutela della] salute pubblica che spingono a utilizzare i dati relativi agli animali ai fini della valutazione del rischio, ma assumere, senza ulteriori studi scientifici ed evidenze, che gli effetti tossici osservati negli animali a dosi molto elevate predicono effetti in specifici esseri umani esposti a dosi molto basse non è scientificamente sostenibile. I risultati della valutazione del rischio rappresentano linee guida utili per le decisioni che i funzionari delle autorità regolatorie devono adottare per tutelare la salute pubblica, ma non rivelano se e in quale misura gli individui reali subiranno eventualmente danni a seguito di esposizioni a sostanze chimiche.

6. Valutazione dei danni potenziali a persone reali.

Esistono metodi che possono essere impiegati per valutare la probabilità che persone reali esposte a sostanze chimiche tossiche siano state danneggiate da tale esposizione oppure siano soggette a un rischio significativo di danno futuro, tuttavia tali metodi hanno poco a che vedere con i metodi di valutazione del rischio descritti in precedenza. Qui di seguito viene presentata una breve sintesi di tale metodologia con un esempio che riguarda un prodotto petrolifero noto come benzene.

(i) Il benzene è stato oggetto di numerosi studi epidemiologici e in determinate condizioni di esposizione è stato dimostrato, con certezza relativamente elevata, essere causa di leucemia negli esseri umani. Le condizioni di esposizione riguardano l'inalazione di alcune quantità di benzene in un arco temporale di diversi anni o per un periodo superiore.

(ii) Se individui reali sono stati esposti al benzene (ad esempio perché vivono in prossimità di una raffineria di petrolio con emissione di benzene nell'aria, oppure perché sono stati esposti sul luogo di lavoro dove il benzene era utilizzato come solvente), è possibile che tali soggetti siano a rischio di sviluppare la leucemia. Nel caso in cui uno o più di tali individui abbiano sviluppato la leucemia, è possibile che il benzene ne costituisca la causa. Come osservato, il benzene è considerato una causa di leucemia umana, in determinate condizioni di esposizione.

(iii) Come accade per la maggior parte delle malattie, la leucemia può essere causata da altri agenti e da altre condizioni sconosciute. Le malattie come il cancro sono dette multifattoriali per la presenza di molteplici fattori che possono avviare e promuovere il processo della malattia negli esseri umani.

(iv) Perciò, se il benzene è causa di leucemia all'interno di determinate popolazioni oggetto di studio, non è necessariamente vero che rappresenterà un fattore causale significativo in altre persone esposte.

(v) Per stabilire la probabilità che un individuo affetto da leucemia abbia contratto tale malattia a seguito dell'esposizione al benzene, è necessario sforzarsi di comprendere la portata e la durata dell'esposizione subita da tale individuo e stabilire se rientra chiaramente nel *range* delle esposizioni in cui il rischio reale di leucemia è stato osservato negli studi epidemiologici. Si tratta di un compito complesso che richiede una conoscenza delle esposizioni passate al benzene, cosa che può rivelarsi difficile da ottenere. Tuttavia non esiste un altro modo supportabile a livello scientifico per comprendere se tale individuo sia stato danneggiato dall'esposizione al benzene. Questo stesso approccio potrebbe essere impiegato per stimare la probabilità di danni futuri se la leucemia non si è già manifestata.

Tale approccio è puramente empirico poiché si fonda interamente su dati empirici. È completamente differente dal metodo proprio del *risk assessment* descritto in precedenza. Un *risk assessment* che ha come oggetto il benzene potrebbe partire dagli stessi dati epidemiologici appena descritti ma, come illustrato nel paragrafo 4, a questi dati vengono applicate molte assunzioni di *default* per ottenere i limiti fissati dalle autorità regolatorie e le raccomandazioni sanitarie basate sul rischio. Il fatto di rilevare che gli individui reali sono esposti al benzene a livelli superiori rispetto a quelli calcolati attraverso la procedura di *risk assessment* non fornisce informazioni utili circa la probabilità di danni reali a persone reali. Valutare la probabilità di danni reali a persone reali richiede di conoscere le esposizioni a cui tali persone sono state sottoposte e la dimostrazione che tali esposizioni sono molto simili a quelle alle quali la malattia si è manifestata nelle popolazioni umane oggetto degli studi epidemiologici.

7. Applicazione in ambito legale.

Diversi comitati NAS si sono concentrati sull'analisi di cause giudiziarie negli Stati Uniti riguardanti la causazione di malattie negli individui e l'utilizzo della valutazione del rischio (cfr., in bibliografia, il testo n. 4). Non sono a conoscenza di procedimenti penali in cui le accuse siano state promosse sulla base dei risultati del *risk assessment*. Ci sono state cause in cui le questioni relative al *risk assessment* e le normative basate sulle stesse sono stati argomenti importanti ma si è trattato di dibattiti riguardanti la qualità e l'adeguatezza scientifica delle valutazioni del rischio, che hanno raggiunto conclusioni differenti. Tali cause sono insorte in contesti normativi e non interessano i danni reali a persone reali, bensì eventuali violazioni di normative.

Non sono ovviamente esperto per quanto riguarda l'ambito giuridico. Posso tuttavia affermare che se le azioni legali in materia penale sono fondate sull'assunzione per cui le procedure di valutazione del rischio possono essere utilizzate per descrivere danni specifici a persone reali, allora tali azioni non sono sostenibili a livello scientifico per le ragioni esposte nel presente scritto. Inoltre, esse risultano persino meno sostenibili – se non addirittura per nulla sostenibili – se non vi sono affatto evidenze che gli esseri umani reali siano stati esposti alle sostanze chimiche in questione. Nessun individuo può essere danneggiato o essere a rischio di subire danni, se non si è verificata né potrebbe verificarsi un'esposizione a una sostanza chimica pericolosa. Come illustrato nel paragrafo 6, il danno reale è dimostrabile solo se sussiste una prova evidente derivante dagli studi epidemiologici che la sostanza chimica in questione può causare una malattia umana e se vi è una prova evidente che le persone hanno subito esposizioni molto

simili a quelle degli individui oggetto di quegli studi.

Il *risk assessment* ha importanti finalità regolatorie, ma non è uno strumento appropriato per comprendere i danni reali subiti da persone reali.

Bibliografia commentata.

1. National Academy of Sciences (NAS), [*Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*](#), The National Academies Press, 1983.

I fondamenti dei principi del *risk assessment*, e in particolare la necessità e l'utilizzo di opzioni di *default* e le componenti politiche che ne disciplinano il contenuto e l'impiego, sono esaustivamente illustrate in questo importante lavoro.

2. National Academy of Sciences (NAS), [*Science and Judgement in Risk Assessment*](#), The National Academies Press, 1994.

Questo volume contiene una presentazione altamente tecnica della procedura di *risk assessment* e ribadisce i principali contenuti affermati nel *report* del 1983 (sopra).

3. National Academy of Sciences (NAS), [*Science and Decisions: Advancing Risk Assessment*](#), Washington, The National Academies Press, 2009.

Si tratta del *report* più evoluto in materia di , tanto sotto il profilo scientifico quanto riguardo ai suoi aspetti politici. Il *report* ribadisce e precisa ulteriormente la necessità sia di fare ricorso ad assunzioni di *default*, sia di migliorare le procedure volte a individuare le assunzioni più adeguate.

4. National Academy of Sciences (NAS), [*Reference Manual on Scientific Evidence: Third Edition*](#), The National Academies Press, 2011.

Questo volume contiene 16 capitoli dedicati al diritto, all'uso della scienza in contesti giuridici e alle guide in materia di scienza e di medicina per la formazione dei giudici federali. L'opera è il risultato dello sforzo congiunto del U.S. Federal Judicial Center e della National Academy of Sciences. Ai fini del presente scritto, il capitolo più importante è intitolato *Reference Guide on Epidemiology*, che si concentra sulla valutazione della causalità in relazione alle patologie e sui metodi per valutare se le esposizioni a sostanze pericolose possono causare danni alle persone reali. Segnalo altresì gli eccellenti capitoli *The Admissibility of Expert Testimony* e *How Science Works*.

Ho fatto parte dei comitati che hanno realizzato tutti e quattro i *report* sopra citati. Mi sono altresì occupato della stesura del capitolo *Reference Guide on Exposure Science* dell'ultimo *report* menzionato. Altri esperti si sono occupati della redazioni dei restanti capitoli. È possibile accedere a tutti e quattro i predetti *report* mediante *download* dal sito *web* della NASEM.

5. Il mio libro *Calculated Risks: The Toxicity and Human Health Risks of Chemicals in our Environment* (2nd Edition), Cambridge University Press, 2007, fornisce informazioni sia sulla tossicologia che sulla valutazione del rischio. Mi sono inoltre occupato di recente di un capitolo dedicato alla tossicologia nell'ambito del volume di Thomson Reuters, *Modern Scientific Evidence: The Law and Science of Expert Testimony*, Vol. 3, Capitolo 22.

6. La U.S. Environmental Protection Agency (USEPA) e la European Chemicals Agency (ECHA) dell'Unione Europea (EU) hanno pubblicato una serie di linee guida in materia di *risk assessment*:

- a. [USEPA Risk Assessment Guidelines](#).
- b. [USEPA. 1989-2009. Risk Assessment Guidance for Superfund](#), Washington, DC.
- c. [USEPA. 2011. Exposure Factors Handbook: 2011 Edition \(Final Report\)](#), Washington, DC: EPA/600/R-09/052F.
- d. [USEPA. 2005. Guidelines for Carcinogenic Risk Assessment](#), Washington, DC: EPA/630/P-03/001F.
- e. ECHA. 2011-2017. [Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment \(Parts A – E\)](#), Helsinki, Finlandia.