

Appendice 2

Scheda sulla valutazione del nesso di causalità

Preliminarmente alle conclusioni e alla formulazione delle risposte ai quesiti è opportuno puntualizzare il significato degli studi epidemiologici sul piano della valutazione del nesso di causalità.

L'epidemiologia è una disciplina osservazionale e la sua pragmaticità, o meglio, il nesso tra un approccio pragmatico e la formulazione di ipotesi causali è asserito da gli autori più accreditati (Rothman & Greenland, 1998, p.15; Susser, 1991, p. 639; Vineis 1991; Parascandola & Weed, 2001).

Gli epidemiologi, per produrre conoscenza valida e applicabile, si sono dati come strumenti una concezione della causalità e dei metodi per stabilire quando si possa parlare di nessi causali. Infatti, il punto rilevante è quello di stabilire quando un'ipotesi epidemiologica che stabilisce o suggerisce un nesso causale possa essere considerata valida.

Il dibattito su questo argomento è aperto, tuttavia esiste un accordo sull'utilità pratica del concetto di causa e sull'opportunità di codificare criteri pragmatici per valutare la causalità.

Per quanto riguarda la concezione di causa, nonostante la difficoltà di ipotizzare e ancor più di stabilire nessi causali, l'epidemiologia continua a confrontarsi con questo tema mediante il suo statuto. Questo è dovuto alla definizione della natura stessa dell'epidemiologia intesa come disciplina che studia il verificarsi di eventi sanitari in popolazioni umane e la distribuzione dei fattori di rischio di tali eventi. Rothman, che pure non risparmia le critiche filosofiche al concetto di causa e di inferenza causale (Rothman & Greenland, 1998), non si esime dal presentare un modello causale, già da lui precedentemente proposto (Rothman, 1976) e dall'affermare che "la maggiore utilità di questo modello di cause sufficienti e dei loro componenti risiede nel fatto che esso fornisce uno schema concettuale generale e pratico per i problemi causali".

Due relazioni sulla causalità in epidemiologia svolte rispettivamente da Pier Alberto Bertazzi e da Paolo Vineis in occasione del Convegno Nazionale di Medicina Legale di Pavia dedicato a "La causalità tra diritto e medicina" (Bertazzi & Pesatori, 1991; Vineis, 1991b) presentavano come riferimento generale il modello di Rothman, sottolineando che l'epidemiologia non ha come oggetto "le" cause, ma i componenti di quel complesso processo che è la causazione della malattia.

In particolare, l'epidemiologia delle malattie croniche, considera causa qualunque esposizione che preceda l'insorgenza della malattia, compatibilmente con un periodo di induzione biologica e di esposizione, e che aumenti la probabilità di contrarre la malattia. È questo il caso delle malformazioni congenite, caratterizzate dal fatto che uno stesso tipo di malformazione ammette molteplici cause, e i casi dovuti a un'esposizione non sono distinguibili, sul piano morfologico, da quelli dovuti a un'altra esposizione.

L'eziologia multifattoriale delle malformazioni può essere spiegata con riferimento a diversi "complessi causali", ognuno costituito da una sequenza minima di eventi, che rappresentano le cause componenti.

Il complesso causale è una causa sufficiente, mentre una causa componente comune a tutti i complessi rappresenta una causa necessaria. La natura multifattoriale dell'eziologia di tumori o malformazioni non costituisce dunque un ostacolo alla ricerca delle cause, ma spinge a cercare idonei paradigmi per l'indagine, in particolare l'adozione del concetto di 'determinante' di malattia, definito come fattore capace di influenzare l'accadimento di un effetto sulla salute.

Il concetto di 'determinante' è associato ad una forte connotazione predittiva, o detto in altri termini, alla nozione di una corrispondenza fra il verificarsi di una data esposizione e la susseguente insorgenza di una patologia, anche se non sono sempre conosciuti i soggiacenti meccanismi patogenetici.

A tale proposito sono di particolare utilità sia l'affermazione di Susser che "in una prospettiva pragmatica, causa è ciò che fa la differenza" (Susser, 1991, p. 637 e p. 639), che la corposa analisi di Rothman (2002) sull'esistenza di più agenti causali e l'importanza dell'uno o dell'altro secondo il contesto.

Come criteri pragmatici per le valutazioni di causalità in epidemiologia si continua a fare riferimento ai criteri proposti nel 1965 da Sir Austin Bradford Hill (Hill, 1965) e che, con alcune modifiche, sono alla base della metodologia adottata dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro nella valutazione del rischio cancerogeno a partire da studi epidemiologici (IARC, 1988).

La procedura proposta da Hill consiste nel verificare, rispetto ad una ipotesi eziologica, alcune condizioni:

I nove principi di Hill

Forza dell'associazione (di quanto l'incidenza della malattia fra gli esposti sia più elevata della corrispondente incidenza nella popolazione di riferimento)
Riproducibilità (osservazione ripetuta da persone diverse, in luoghi, tempi e circostanze differenti)
Specificità (l'associazione riguarda una specifica esposizione ed una particolare patologia)
Temporalità (criterio cronologico, intendendo che l'esposizione deve precedere l'effetto)
Gradiente biologico (relazione dose-risposta in termini di aumento dell'effetto all'aumentare del livello di esposizione)
Plausibilità biologica
Coerenza con la storia naturale della malattia
Conferme da evidenze sperimentali o quasi sperimentali (ad esempio cessata l'esposizione, l'incidenza della malattia diminuisce)
Ragionamento analogico

È importante ricordare che nessuno dei criteri da solo fornisce evidenza indiscutibile a favore o contro l'ipotesi causa-effetto e nessuno è richiesto come sine qua non.

Non è necessario che tutti i criteri siano sempre verificati, ma indubbiamente la possibilità di verificarne il maggior numero possibile conferisce notevole peso al fine di valutare la credibilità di un'ipotesi eziologica.

Con riferimento alla relazione dose-risposta, Hill precisa che la sua presenza consente di ammettere una spiegazione semplice, mentre la sua assenza suggerisce l'esistenza di una relazione più complessa di quella che prevede l'aumentare dell'effetto all'aumentare dell'esposizione.

Per ciò che riguarda la plausibilità biologica, Hill sottolinea che essa dipende dalle conoscenze disponibili al momento dell'indagine e pertanto suggerisce di non escludere una spiegazione in termini biologici solo «perché troppo strana».

Inoltre è da considerare che l'affermazione di causalità basata sui requisiti precedentemente ricordati non è coincidente con la significatività statistica di osservazioni campionarie (con un livello di confidenza prestabilito come accettabile): circostanza che invece rappresenta una buona garanzia contro gli effetti indesiderati della variabilità casuale.

Ricordiamo che la variabilità casuale, l'errore sistematico (o "bias") e il ruolo di variabili estranee al problema in esame ma associate sul piano statistico a quelle

indagate ("variabili di confondimento"), sono indicati come i principali ostacoli all'accertamento del nesso causale (Monografie IARC).

Se la valutazione di causalità è riferita ad una popolazione residente in un contesto territoriale specifico, non è sufficiente definire la potenzialità teorica che una certa esposizione causi un dato effetto, ma occorre altresì valutare:

l'adeguatezza della dose assorbita,

l'andamento temporale dei livelli di esposizione e dell'incidenza di casi,

la proporzione dei casi attribuibili all'agente inquinante in studio (Terracini 2005).

Queste considerazioni introducono il punto di maggior rilievo nel campo del procedimento penale: il passaggio dalla valutazione di causalità a livello di popolazione alla corrispondente valutazione a livello dell'individuo.

La consapevolezza della profonda connessione fra i risultati degli studi epidemiologici e la loro applicazione a livello dell'individuo è stata espressa da Rothman, oltre che nel capitolo sulla causalità in epidemiologica già discusso, in un articolo comparso su Lancet (Rothman et al., 1998). "Se il fine morale dell'epidemiologia è alleviare il carico delle malattie dell'uomo, il compito primario degli epidemiologi dovrebbe risiedere nell'acquisizione di una comprensione della catena causale, iniziando dalle cause remote e procedendo sino alle fasi iniziali della malattia stessa....".

L'immagine dell'epidemiologia fornita da questi autori è dunque quella di una disciplina che studia la popolazione e produce risultati applicabili a livello di popolazione, ma al tempo stesso mantiene un profondo interesse per il singolo individuo a livello del quale, in ultima analisi, si vorrebbe valutare il rischio.

In estrema sintesi si può affermare che, se in una popolazione opportunamente definita il 90% dei soggetti ha una certa caratteristica, e un soggetto appartiene a quella popolazione, è probabile al 90% che quel soggetto abbia la caratteristica in esame. In altre parole, se le premesse sono vere, si può esser certi che c'è una probabilità del 90% che il soggetto in esame presenti la caratteristica. Per passare dal 90% al 100% è necessario acquisire altre informazioni.

Pertanto, l'attribuzione al caso singolo è incerta, ma si regge su una conoscenza certa, una catena argomentativa valida e fondata, e l'incertezza può essere diminuita acquisendo ulteriori informazioni che facciano passare la probabilità condizionata a livelli via via più alti, o più bassi se vi sono spiegazioni alternative.

Il dato epidemiologico, ove disponibile e applicabile, concorre dunque alla valutazione del nesso causale a livello individuale, anche senza esaurirla.

Non è sicuramente proponibile un approccio che implichi un passaggio automatico e acritico dei risultati di uno studio dal livello di popolazione al livello individuale, ma non è neppure condivisibile un'applicazione dei dati epidemiologici rigidamente circoscritta al livello collettivo e che prescindendo dall'ovvia considerazione che ogni popolazione è costituita da individui.

Occorre invece assumere la complessità delle questioni sottese alla valutazione della causalità in epidemiologia, e di produrre uno sforzo comune di epidemiologi e specialisti dei diversi rami della clinica e della sanità pubblica per integrare i risultati relativi ai singoli ambiti disciplinari, al fine di comporre l'immagine più adeguata del fenomeno in esame.

