

This is a translation of

[Science and Judgment in Risk Assessment](#),

National Research Council;

Division on Earth and Life Studies; Commission on Life Sciences;

Board on Environmental Studies and Toxicology;

Committee on Risk Assessment of Hazardous Air Pollutants

© 1994 National Academy of Sciences.

First published in English by National Academies Press.

All rights reserved.

Sintesi

Negli ultimi decenni, la collettività ha progressivamente preso atto delle innumerevoli segnalazioni riguardanti i rischi alla salute posti dall'ambiente. Molteplici comunicazioni relative ai pesticidi presenti negli alimenti, alle sostanze atmosferiche inquinanti, ai contaminanti chimici nell'acqua potabile e ai rifiuti tossici nei terreni hanno generato una forte preoccupazione pubblica riguardo ai prodotti chimici e ai sottoprodotti della moderna società industriale. Accanto alla predetta preoccupazione, vi è anche un diffuso scetticismo in ordine all'affidabilità delle previsioni della scienza su ciò che può rappresentare una minaccia per la salute umana. Questo scetticismo è in parte generato dal disaccordo tra i diversi scienziati. Ma è altresì evidente che molte persone sentono il bisogno di capire quali sono i metodi attraverso cui poter stabilire in quale misura l'esposizione ai prodotti chimici rappresenti un rischio per la loro salute e per il loro benessere.

Molti dei problemi ambientali che sono diventati di dominio pubblico riguardano le sostanze cancerogene – sostanze che possono contribuire allo sviluppo del cancro. A volte, l'affermazione circa la cancerogenicità di una sostanza si fonda sui dati derivanti dall'osservazione di lavoratori esposti, sul luogo di lavoro, ad alte concentrazioni di quella sostanza ma, più spesso, si basa sull'evidenza ottenuta tramite gli animali esposti ad alte concentrazioni in laboratorio. Quando viene riscontrata la presenza di tali sostanze nell'ambiente (anche in concentrazioni molto più basse), si cerca di determinare il rischio corso dalla popolazione esposta di sviluppare il cancro, così da consentire di compiere scelte razionali sull'opportunità di ridurre l'esposizione. Tuttavia, gli scienziati oggi non dispongono, né disporranno nel prossimo futuro, di strumenti affidabili per stimare i rischi cancerogeni per gli esseri umani in caso di esposizioni a basse dosi. Non potendo misurare direttamente il rischio, gli scienziati possono solo offrire stime indirette e piuttosto incerte.

Le risposte a queste minacce, spesso confluite all'interno di atti normativi e regolamenti, hanno condotto alla riduzione delle esposizioni a diversi inquinanti. Negli ultimi anni, tuttavia, è sorto il dubbio che i rischi posti da alcune delle sostanze regolamentate potrebbero essere stati sopravvalutati e che, al contrario, alcune sostanze non regolamentate potrebbero rappresentare un pericolo maggiore rispetto a quanto ritenuto fino a quel momento. Sono state inoltre sollevate

questioni in merito ai costi derivanti dall'attività di controllo o di eliminazione delle emissioni di sostanze chimiche che potrebbero comportare rischi estremamente ridotti. Le controversie sulla riduzione dei rischi e sul controllo dei costi sono stati alimentati dall'assenza di una posizione condivisa, nell'ambito della comunità scientifica, su quali siano i metodi più efficaci per stimare il rischio per l'uomo.

Gli studi epidemiologici – nei quali generalmente viene messo a confronto il tasso di malattia negli esposti con quello dei non esposti – non sono abbastanza precisi da consentire di affermare che una sostanza pone un rischio cancerogeno per l'uomo, salvo nel caso in cui il rischio sia estremamente elevato o riguardi una forma tumorale rara. Per questo motivo, gli studi sugli animali rappresentano in genere lo strumento migliore per valutare i potenziali rischi per gli esseri umani. Tuttavia, gli animali da laboratorio sono spesso esposti alle sostanze tossiche a concentrazioni molto superiori a quelle che interessano la popolazione generale. Il più delle volte non si sa quanto le risposte tossiche negli animali da laboratorio siano simili a quelle dell'uomo, e non esistono metodi scientifici incontrovertibili per misurare o prevedere i rischi di cancro associati a esposizioni a basse dosi, del tipo di quelli associati, in via generale, a esposizioni umane di tipo ambientale.

Alcune ipotesi in ordine alla cancerogenicità delle sostanze hanno carattere qualitativo. Ad esempio, a partire dai dati biologici si potrebbe ritenere che qualsiasi esposizione a un agente cancerogeno comporti un qualche rischio per la salute. Sebbene alcuni scienziati non concordino con tale posizione, o non la ritengano valida per tutti gli agenti cancerogeni, l'adozione di una simile prospettiva consente almeno di fornire una risposta provvisoria a una questione scientifica particolarmente ostica, vale a dire se gli individui esposti a basse concentrazioni di sostanze i cui effetti cancerogeni sono noti a concentrazioni elevate, corrano o meno *un qualche* rischio di sviluppare il cancro in ragione dell'esposizione. La posizione in esame ha caratterizzato i processi decisionali fin dagli anni '50, ma non sempre appare coerente con le nuove conoscenze scientifiche circa i meccanismi biologici del cancro dovuto a sostanze chimiche.

A partire dagli anni '60, i tossicologi hanno sviluppato metodi quantitativi per stimare i rischi associati a una bassa esposizione ad agenti cancerogeni. Se si rivelasse affidabile, la stima quantitativa del rischio potrebbe migliorare la capacità dei *policy-maker* e, in una certa misura, del pubblico, di operare una corretta distinzione tra i rischi reali e quelli di minore importanza e migliorare così la propria capacità di definire le priorità, valutare in modo ponderato i diversi inquinanti e allocare di conseguenza le risorse pubbliche. In breve, potrebbe migliorare le decisioni normative che riguardano la salute pubblica e l'economia del paese.

Tra gli anni '70 e '80, i metodi di *risk assessment* hanno continuato ad evolversi, al pari delle conoscenze scientifiche su cui essi si fondano. È diventato sempre più evidente che quello della carcinogenesi è un processo complesso, che si sviluppa attraverso molteplici passaggi e percorsi. L'idea che tutte le sostanze chimiche capaci di provocare il cancro operino secondo meccanismi simili a quelli tipici delle radiazioni è stato messo in discussione. Si è scoperto che alcuni prodotti erano in grado di alterare direttamente il DNA e quindi di imitare la radiazione. Ma le nuove acquisizioni scientifiche hanno dimostrato che altre sostanze chimiche causano il cancro senza modificare o danneggiare direttamente il DNA, agendo, ad esempio, attraverso percorsi ormonali o stimoli mitogeni, o provocando un eccesso di morte cellulare compensata da proliferazione cellulare. Per descrivere le relazioni dose-risposta con maggiore precisione, in alcuni casi sono stati introdotti modelli farmacocinetici a fondamento biologico. In quello stesso periodo, sono stati fatti enormi progressi nella modellizzazione relativa ai meccanismi di propagazione dei materiali dispersi in atmosfera dalla fonte ai recettori e nella prassi della valutazione dell'esposizione. Inoltre, negli ultimi dieci anni sono stati compiuti importanti passi

in avanti anche per quanto riguarda le conoscenze biologiche di base in merito alla tossicità degli agenti chimici. Tutti questi progressi iniziano ad avere ripercussioni significative sulla stima dei rischi associati agli inquinanti pericolosi presenti in atmosfera.

LA REGOLAMENTAZIONE DEGLI INQUINANTI ATMOSFERICI PERICOLOSI

Prima della promulgazione degli emendamenti del Clean Act del 1990 (emendamenti del 1990), la Sezione 112 del Clean Air Act imponeva alla Environmental Protection Agency (EPA) di fissare gli *standard* di emissione degli inquinanti atmosferici pericolosi finalizzati a «proteggere la salute pubblica con un ampio margine di sicurezza». Nel 1987, la Corte d'Appello del Distretto di Columbia, nel caso *Natural Resources Defense Council v. EPA* (824 F.2d 1146) ha interpretato la predetta formulazione nel senso che l'EPA deve innanzitutto determinare il livello di emissioni ritenuto sicuro – che esprime cioè il livello di rischio accettabile – al quale, successivamente, deve aggiungere un margine di sicurezza, in considerazione dell'incertezza delle conoscenze scientifiche sull'inquinante in esame. All'Agenzia è consentito di effettuare una valutazione di praticabilità, sul piano tecnico, solo nella seconda fase, non anche nella prima.

La reazione dell'EPA è stata quella di decidere di fondare le proprie decisioni, in sede di regolamentazione, in larga misura sulla valutazione quantitativa del rischio. Secondo la prassi generale adottata dall'Agenzia, il rischio corso da un individuo su 10.000 di sviluppare il cancro nell'arco della vita, nell'ambito della popolazione maggiormente esposta alla sostanza, rappresenterebbe un rischio accettabile, e il margine di sicurezza dovrebbe ridurre tale rischio individuale a una misura non superiore a uno in 1 milione (10-6), per il maggior numero possibile di persone.

Gli emendamenti del 1990 hanno comportato la riscrittura della sezione 112, attribuendo al *risk assessment* un ruolo chiave, ma secondario rispetto alla regolamentazione basata sulla tecnologia. Nella sua versione emendata, la Sezione 112 contiene un elenco di sostanze qualificate come inquinanti atmosferici pericolosi, il quale può essere ulteriormente integrato ovvero ridotto dall'EPA. La disciplina riguardante le sorgenti dei predetti inquinanti atmosferici sarà strutturata in due fasi. Nella prima, verranno fissati i limiti-soglia per le emissioni, con l'impiego della tecnologia. Ognuna delle principali fonti di inquinanti atmosferici pericolosi dovrà soddisfare uno *standard* di emissione, stabilito dall'EPA mediante il ricorso alla migliore tecnologia di controllo disponibile ("*maximum achievable control technology*" – MACT). Le sorgenti secondarie, note come aree sorgente, devono invece soddisfare gli *standard* di emissione definiti con l'utilizzo della tecnologia di controllo generalmente disponibile (*generally available control technology*).

Nella seconda fase, l'EPA deve stabilire gli «*standard* di rischio residuo posti a tutela della salute pubblica con un ampio margine di sicurezza, laddove ritenga non sufficienti a questo scopo gli *standard* basati sulla tecnologia». È necessario stabilire uno *standard* di rischio residuo se i livelli di emissione MACT lasciano residuare un rischio di cancro, per i soggetti maggiormente esposti, superiore a uno su un milione. Di fatto, all'atto della fissazione degli *standard*, l'EPA è libera di continuare a utilizzare la sua politica attuale di ritenere accettabili anche rischi più elevati. La rilevanza delle tecniche quantitative di valutazione si manifesterà nell'ambito di questa seconda fase del processo di regolamentazione, nonché nell'ambito di svariate decisioni che riguardano la prima fase.

RESPONSABILITÀ DELLA COMMISSIONE DI STUDI

La Sezione 112 (o) del provvedimento (riportata per intero nell'Appendice M) impone all'EPA di assicurare che la National Academy of Sciences:

- Esamini i metodi utilizzati dall'EPA per determinare il rischio cancerogeno associato all'esposizione a inquinanti atmosferici pericolosi provenienti dalle sorgenti di cui alla Sezione 112;
- Includa, nella predetta revisione, anche una valutazione in ordine ai metodi impiegati per la stima della potenza cancerogena degli inquinanti atmosferici pericolosi e dell'esposizione umana alle medesime sostanze;
- Valuti, per quanto possibile, i metodi di stima del rischio per gli effetti non cancerogeni sulla salute, in relazione ai quali potrebbero non esistere soglie di sicurezza.

Il *report* della National Academy deve essere preso in considerazione dall'EPA in sede di revisione delle proprie linee guida per la valutazione del rischio.

PRATICHE CORRENTI DI VALUTAZIONE DEL RISCHI

I metodi per la stima del rischio per gli esseri umani esposti a sostanze tossiche si sono costantemente evoluti negli ultimi decenni. Solo nel 1983, tuttavia, la procedura è stata oggetto di codificazione formale. In quell'anno, il National Research Council ha pubblicato il volume *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*. Questa pubblicazione, ora nota anche come Red Book, ha fornito molte delle definizioni oggi in uso nell'ambito della valutazione del rischio per la salute ambientale. Il Red Book rappresenta la base per la descrizione generale della procedura di *risk assessment* di riferimento per la presente commissione.

La stima del rischio implica la valutazione delle informazioni a disposizione in merito alle caratteristiche di pericolosità delle sostanze, all'entità della relativa esposizione umana e alla caratterizzazione del rischio che è il risultato dall'analisi. Il *risk assessment* non si riduce a un singolo metodo analitico standardizzato. Piuttosto, esso rappresenta un approccio sistematico, di organizzazione e di analisi delle conoscenze e delle informazioni scientifiche riguardanti attività potenzialmente pericolose o sostanze che potrebbero, in determinate condizioni, comportare rischi per la salute.

In breve, secondo il Red Book, la valutazione del rischio può essere scorporata in quattro fasi: identificazione del rischio, stima della dose-risposta, valutazione dell'esposizione e caratterizzazione del rischio.

- *L'identificazione del rischio* riguarda la valutazione circa la possibilità che un'esposizione a un particolare agente causi un aumento dell'incidenza di effetti avversi sulla salute, come il cancro o difetti congeniti, e riguarda altresì la caratterizzazione della natura e della forza dell'evidenza in ordine alla sussistenza di una relazione causale.

- La *stima della dose-risposta* consiste nella caratterizzazione della relazione tra l'esposizione, o dose, e l'incidenza e la gravità dell'effetto avverso sulla salute. Comprende altresì l'esame dei fattori che influenzano la relazione dose-risposta, come l'intensità dell'esposizione e il relativo percorso, oltre alle variabili di età e stile di vita che potrebbero incidere sulla

suscettibilità individuale. Può implicare anche l'estrapolazione di effetti riscontrati ad alte dosi a quelli a basse dosi e delle reazioni degli animali a quelle dell'uomo.

- La *valutazione dell'esposizione* si traduce nella stima dell'intensità, della frequenza e della durata dell'esposizione effettiva o ipotetica dell'uomo all'agente in esame. In generale, le concentrazioni della sostanza possono essere misurate nell'ambiente a diversi punti di distanza dalla fonte. Un aspetto importante della valutazione dell'esposizione è rappresentato dalla caratterizzazione delle emissioni, ossia la determinazione dell'entità e delle proprietà delle emissioni che determinano le esposizioni. Questa di solito si ottiene misurando e analizzando le emissioni, tuttavia non sempre è possibile farlo. Pertanto, per stabilire la relazione tra le emissioni e le concentrazioni ambientali della sostanza si ricorre spesso alla modellizzazione. Gli *input* di tali modelli dovrebbero includere i dati relativi al luogo di residenza e alle attività della popolazione esposta.

- La *caratterizzazione del rischio* unisce le valutazioni riguardo all'esposizione e i relativi effetti in diversi scenari espositivi per stimare le probabilità di effetti lesivi per uno specifico individuo o per una popolazione di soggetti esposti. Nei limiti del possibile, la caratterizzazione del rischio dovrebbe tenere conto della distribuzione del rischio nella popolazione. Quando essa è nota, è possibile operare una stima del rischio corso dai soggetti maggiormente esposti all'agente in questione.

Strettamente correlata alla valutazione del rischio è la gestione del rischio, vale a dire il processo mediante il quale i risultati del *risk assessment* sono integrati con altre informazioni, tra cui le considerazioni politiche, sociali, economiche e ingegneristiche, per arrivare così ad assumere le decisioni in merito alla necessità e ai metodi per ridurre i livelli di rischio. Gli autori del Red Book sostenevano l'importanza di una chiara distinzione concettuale tra valutazione del rischio e gestione del rischio, osservando, ad esempio, che salvaguardare l'autonomia dei due processi aiuterebbe a scongiurare il pericolo di un appiattimento delle valutazioni del rischio su considerazioni di fattibilità politica in punto di regolamentazione della singola sostanza. Tuttavia, i medesimi autori hanno anche riconosciuto che la scelta delle tecniche di *risk assessment* non può essere estranea agli obiettivi di gestione del rischio, propri della società. Il risultato dovrebbe dunque essere una procedura che supporti le decisioni in materia di gestione del rischio imposte dal Clean Air Act e che rappresenti un incentivo per condurre ulteriori ricerche utili a ridurre le profonde incertezze riguardo all'entità dei rischi per la salute.

Nel 1986, l'EPA ha emanato le proprie linee guida per la valutazione del rischio, sostanzialmente coerenti con le raccomandazioni del Red Book. Le linee guida riguardano la valutazione dei rischi di cancerogenicità, di mutagenicità, di tossicità dello sviluppo e di effetti prodotti dalle miscele chimiche. Contengono inoltre le opzioni di *default*, che sono essenzialmente giudizi politici in ordine a come tenere conto, nell'ambito della valutazione, delle incertezze. Contemplano poi diverse assunzioni necessarie a valutare l'esposizione e il rischio, come i fattori di scala da utilizzare per convertire i risultati dei test effettuati sui roditori nelle risposte stimate nell'uomo.

Dal momento che i metodi di *risk assessment* si sono evoluti e sono stati applicati con crescente frequenza, a livello federale e statale, nell'ambito della regolamentazione delle sostanze pericolose, le industrie operanti nei settori regolamentati, le organizzazioni ambientali e gli esponenti del mondo accademico hanno sollevato numerose critiche circa i metodi utilizzati dall'EPA. Le preoccupazioni hanno riguardato

- La mancanza di dati scientifici in grado di correlare quantitativamente l'esposizione chimica ai rischi per la salute.
- La divergenza di opinioni all'interno della comunità scientifica sul valore da attribuire alle evidenze scientifiche sottostanti.
- La mancanza di omogeneità dei risultati dalle ricerche sui dati necessari per la caratterizzazione del rischio – ad esempio, l'impiego di metodi diversi per la descrizione dei risultati di laboratorio, che rende difficile operare un confronto tra dati di laboratori differenti e applicarli in sede di caratterizzazione del rischio.
- L'incertezza dei risultati derivanti dalla modellizzazione teorica, alla quale si fa ricorso in mancanza di misurazioni.
- In risposta al compito affidatole, l'EPA ha tradizionalmente accolto un modello di valutazione del rischio che incorpora, in larga misura, opzioni di *default* di tipo prudentiale (le quali, cioè, hanno maggiori probabilità di sopravvalutare, anziché sottovalutare, il rischio per l'uomo).
- All'aumentare delle conoscenze scientifiche, le scelte di *policy* scientifica adottate dall'Agenzia e dal Congresso dovrebbero avere un impatto inferiore sui processi decisionali in ambito regolatorio. Dati migliori e una maggiore comprensione dei meccanismi biologici dovrebbero consentire valutazioni del rischio che siano meno dipendenti da ipotesi di *default* conservative e maggiormente in grado di produrre previsioni in materia di rischi per l'uomo.

STRATEGIE PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO

La Commissione ha rilevato l'esistenza di alcuni elementi ricorrenti che interessano le varie fasi della valutazione del rischio e che si traducono in altrettanti profili di criticità per ogni singolo *step* della procedura. Questi elementi sono i seguenti:

- *Le opzioni di default.* È possibile identificare alcuni principi chiari e coerenti che indichino come modificare le opzioni predefinite e quando è possibile discostarsi da esse?
- *I dati necessari.* L'EPA dispone di informazioni sufficienti a produrre valutazioni di rischio che siano idonee a proteggere la salute pubblica e scientificamente plausibili?
- *Convalida dei dati.* L'EPA ha fornito adeguata dimostrazione del fatto che i metodi e i modelli impiegati per le proprie valutazioni del rischio sono coerenti con la base scientifica attualmente disponibile?
- *Incerteza.* L'EPA ha tenuto adeguatamente conto della necessità di considerare, di descrivere e di assumere decisioni a fronte dell'inevitabile incertezza che caratterizza la valutazione del rischio?
- *Variabilità.* L'EPA ha tenuto adeguatamente conto delle notevoli differenze tra individui quanto ai livelli di esposizione alle sostanze tossiche e alla suscettibilità di sviluppo del cancro e di subire altri effetti sulla salute?

- *Aggregazione.* L'EPA affronta adeguatamente il problema delle possibili interazioni tra inquinanti nella produzione di danni alla salute umana, e considera altresì l'eventuale molteplicità di percorsi espositivi e di effetti avversi sulla salute?

Laddove si facesse carico, in ciascuna fase della procedura di *risk assessment*, di ognuno di questi temi, l'EPA potrebbe migliorare l'accuratezza, la precisione, la comprensibilità e l'utilità dell'intero processo di valutazione del rischio nell'ambito del processo decisionale regolatorio.

Flessibilità e utilizzo delle opzioni di *default*

Le linee guida dell'EPA in materia di *risk assessment* prevedono l'applicazione di una serie di "opzioni di *default*". Si fa ricorso a queste opzioni nel caso in cui manchino le conoscenze scientifiche che consentono di stabilire quale modello o quale teoria, tra i vari possibili, è quello corretto. Le opzioni non sono regole vincolanti per l'Agenzia; esse rappresentano, piuttosto, delle linee guida dalle quali l'Agenzia può prendere le mosse quando si occupa di stimare il rischio posto da una sostanza specifica. Per la maggior parte, le opzioni di *default* hanno carattere conservativo (sono cioè il risultato di una scelta che, pur essendo scientificamente plausibile sulla base dell'incertezza esistente, è più probabile che porti a sovrastimare, anziché a sottostimare, il rischio per l'uomo).

La formulazione delle linee guida da parte dell'EPA si è ispirata a criteri di ragionevolezza. L'EPA dovrebbe prevedere alcuni criteri per la scelta delle opzioni di *default* e per stabilire quando e in che misura è opportuno discostarsi da esse. L'assenza di simili criteri potrebbe minare l'utilità delle opzioni predefinite. La Commissione ha individuato una serie di elementi che si ritiene debbano essere presi in considerazione nella formulazione di tali criteri: proteggere la salute pubblica, garantire la validità scientifica, ridurre al minimo la possibilità di errori gravi nella stima dei rischi, massimizzare gli incentivi per la ricerca, definire una procedura ordinata e prevedibile e promuovere la trasparenza e l'affidabilità. Potrebbero tuttavia essere individuati criteri ulteriori, parimenti rilevanti.

Quello della selezione di tali criteri è un problema che va oltre la scienza e che presuppone, inevitabilmente, valutazioni politiche in ordine al loro bilanciamento. A seguito di discussioni approfondite, la Commissione ha riscontrato l'impossibilità di raggiungere un consenso in ordine ai predetti principi né circa l'opportunità di formulare specifiche raccomandazioni in materia. Pertanto, la Commissione ha ritenuto di astenersi dal procedere in tal senso. L'Appendice N contiene le osservazioni scritte di vari membri della Commissione che offrono diverse prospettive in merito alla scelta più appropriata dei criteri in esame. Nell'Appendice N-1 si sostiene il principio del "plausibile conservativismo" e, nell'Appendice N-2, quello del maggior ricorso possibile ai dati scientifici nella selezione delle opzioni di *default*. Questi documenti non intendono rappresentare l'opinione di tutti i membri della Commissione.

La Commissione concorda, comunque, sul fatto che, nelle proprie linee guida in materia di *risk assessment*, l'EPA spesso non esplicita chiaramente che una determinata ipotesi rappresenta un'opzione di *default* e non dà conto pienamente dei criteri alla base delle singole opzioni. Inoltre, l'EPA non ha dichiarato tutte le opzioni di *default* impiegate nella procedura di *risk assessment*, né ha precisato in quali casi non esistono assunzioni alle quali ricorrere.

L'impostazione adottata dall'EPA sembra essere quella di consentire la disapplicazione di un'opzione di *default* nel singolo caso, qualora si accerti l'esistenza di un consenso, all'interno

della comunità degli esperti, sul fatto che le evidenze scientifiche disponibili suggeriscono l'opportunità di discostarsi dall'opzione predefinita. L'Agenzia si affida al proprio comitato scientifico consultivo e ad altri gruppi di esperti per determinare quando sussiste un tale consenso. L'EPA non ha però definito i criteri in base ai quali è possibile disapplicare le opzioni di *default*.

Raccomandazioni

- L'EPA dovrebbe continuare a considerare il ricorso alle opzioni predefinite come un modo ragionevole per gestire l'incertezza di fondo sui meccanismi connessi alla selezione dei metodi e dei modelli da utilizzare nella valutazione del rischio.
- Ogniqualvolta utilizza un'opzione di *default* nell'ambito delle proprie valutazioni di rischio, l'EPA dovrebbe darne comunicazione esplicita.
- L'EPA dovrebbe indicare chiaramente quali sono i fondamenti scientifici e politici di ciascuna opzione predefinita.
- L'Agenzia dovrebbe prendere in considerazione l'ipotesi di dare una veste formale ai propri criteri di disapplicazione dalle opzioni predefinite, così da meglio orientare il pubblico e ridurre la possibilità di scostamenti *ad hoc*, non documentati, dalle opzioni di *default*, i quali potrebbero compromettere la credibilità scientifica delle valutazioni del rischio operate dall'Agenzia. Allo stesso tempo, l'Agenzia dovrebbe essere consapevole dell'inopportunità di trasformare le proprie linee guida in un insieme di regole scarsamente flessibili.
- L'EPA dovrebbe continuare ad avvalersi del comitato scientifico consultivo e di altri gruppi di esperti. In particolare, l'Agenzia dovrebbe perseverare nella propria prassi di ricorrere il più possibile alla *peer review*, ai *workshop* ed altri strumenti che consentono di assicurare un'ampia partecipazione scientifica, la quale a sua volta garantisca l'accesso, da parte delle decisioni dell'Agenzia in materia di *risk assessment*, alla migliore scienza disponibile, attraverso un processo aperto alla più ampia discussione pubblica e alla partecipazione dei membri della comunità scientifica.

Validazione: metodi e modelli

Alcuni dei metodi e dei modelli utilizzati per la caratterizzazione delle emissioni, per la valutazione dell'esposizione, per l'identificazione dei rischi e la per la valutazione della relazione dose-risposta sono precisati grazie alle opzioni di *default*. Altri vengono impiegati come alternative alle opzioni di *default*. Non sempre sono noti i livelli di accuratezza della previsione e l'incertezza connessa a questi metodi e modelli, né viene sempre fornita una chiara spiegazione al riguardo.

Per le sostanze tossiche per la riproduzione e lo sviluppo, è generalmente accolto un modello soglia (un modello, cioè, che presuppone che livelli di esposizione inferiori a una certa soglia non producano effetti sulla salute), ma non è noto il grado di precisione con cui tale modello è in grado di prevedere il rischio per l'uomo. La circostanza che i dati a disposizione per alcune sostanze tossiche, in particolare il piombo, non consentano di individuare chiaramente una dose sicura ha fatto nascere la preoccupazione che il modello soglia possa esprimere, più che un limite di sicurezza, i limiti delle conoscenze scientifiche.

L'EPA ha collaborato con alcuni gruppi esterni allo scopo di definire studi per migliorare la qualità delle stime riguardo alle emissioni. Non si è però dotata di linee guida per l'impiego di tali stime nell'ambito del *risk assessment*, né mostra di valutare adeguatamente l'incertezza connessa alle stime.

L'EPA ha fatto ricorso a modelli gaussiani di diffusione del *plume* di contaminazione per stimare le concentrazioni di inquinanti pericolosi a cui sono esposti gli individui. Queste rappresentazioni dei meccanismi di trasporto aereo costituiscono un'approssimazione. L'EPA si focalizza principalmente sulle emissioni esterne di inquinanti atmosferici pericolosi da sorgente fissa. A livello statutario, non è specificamente tenuta a prendere in considerazione tutte le fonti di inquinanti atmosferici pericolosi, il che tuttavia non dovrebbe indurre l'Agenzia ad astenersi dal valutare anche le sorgenti interne, nell'offrire una prospettiva in merito ai rischi derivanti da fonti esterne.

L'EPA utilizza il Modello di Esposizione Umana – *Human-Exposure Model* (HEM) per valutare le esposizioni che derivano da fonti fisse. Opera una stima delle esposizioni e del rischio relativamente agli individui e alle popolazioni. Per i primi, impiega tradizionalmente un modello che consente di determinare il cosiddetto *maximally exposed individual* (MEI), che si ottiene considerando, nell'ampio panorama delle diverse esposizioni possibili, quella a più elevata concentrazione. La stima dell'esposizione massima si fonda su molteplici assunzioni prudenziali, come ad esempio l'assunto secondo il quale il MEI conduce la sua intera vita (70 anni) all'aperto e in direzione di vento contraria rispetto alla fonte di inquinamento. Tradizionalmente, viene considerata solo l'esposizione dovuta a inalazione. Di recente, in conformità alle raccomandazioni del comitato scientifico consultivo dell'Agenzia, l'EPA ha iniziato a sostituire il parametro rappresentato dal MEI con altri due: la *high-end exposure estimate* (HEEE) e la *theoretical upper-bound exposure* (TUBE).

In sede di valutazione della relazione dose-risposta, l'EPA ha tradizionalmente trattato allo stesso modo tutti gli agenti cancerogeni chimici in grado di indurre effetti tumorali, alla stregua delle radiazioni. Si assume la possibilità di utilizzare un modello multistadio lineare per l'estrapolazione dalle alte dosi osservate nelle indagini epidemiologiche (ad esempio negli studi occupazionali) o negli studi sugli animali in laboratorio alle basse dosi abitualmente riscontrate nei singoli, all'interno della popolazione generale.

Raccomandazioni

- L'EPA dovrebbe definire in maniera più rigorosa il grado di precisione predittiva e l'incertezza connessa ai propri metodi e modelli e la qualità dei dati utilizzati nella valutazione del rischio.
- Con riguardo alle emissioni, l'EPA dovrebbe elaborare linee guida inerenti la quantità e la qualità delle informazioni necessarie per effettuare valutazioni del rischio specifiche nonché riguardanti le modalità per stimare e comunicare l'incertezza nell'ambito del *risk assessment* relativo alle emissioni, come ad esempio l'accuratezza predittiva e l'incertezza associate a ciascun uso dell'HEM in sede di valutazione dell'esposizione.
- L'EPA dovrebbe valutare i modelli gaussiani di diffusione del *plume* di contaminazione in condizioni realistiche, quali la distanza ragionevole (variabile in base alle caratteristiche della popolazione) rispetto ai confini del sito, le caratteristiche complesse

del terreno, i limiti caratterizzanti la dispersione dei prodotti dello stabilimento, e le presenza di altre strutture nelle vicinanze di quest'ultimo. Inoltre, l'EPA dovrebbe prendere in considerazione l'opportunità di includere, nel novero di tali tecniche, modelli di diffusione stocastica.

- L'EPA dovrebbe fare ricorso a uno specifico modello matematico conservativo per stimare il livello più alto di esposizione suscettibile di interessare il singolo individuo, nell'ambito della popolazione di interesse.
- Nel condurre le proprie valutazioni, l'EPA dovrebbe ricorrere a criteri vincolanti per stabilire se siano necessari ulteriori approfondimenti di indagini. Nel caso dei predetti approfondimenti, la Commissione raccomanda lo sviluppo, da parte dell'EPA, di modelli di distribuzione delle esposizioni basati su misurazioni effettive, ovvero risultanti dalla modellizzazione, o di entrambi i tipi.
- L'EPA dovrebbe continuare a studiare e, se scientificamente opportuno, fare propri modelli farmacocinetici in grado di spiegare il legame tra esposizione e dose biologicamente efficace (ossia la dose che raggiunge i tessuti bersaglio).
- L'EPA dovrebbe continuare a impiegare il modello lineare multistadio come opzione di *default*, ma dovrebbe stabilire i criteri atti a determinare quando le informazioni disponibili consentono di utilizzare un modello di estrapolazione alternativo.
- L'EPA dovrebbe sviluppare metodi quantitativi su base biologica per valutare l'incidenza e la probabilità di effetti non cancerogeni derivanti dall'esposizione chimica nelle popolazioni umane. Questi metodi dovrebbero incorporare le informazioni sui meccanismi di azione e le differenze di suscettibilità tra popolazioni e individui che potrebbero incidere sulla misura del rischio.
- Tra i parametri utilizzati per la valutazione del rischio, l'EPA dovrebbe continuare a fare riferimento alle stime di potenza *upper-bound* in ordine alla probabilità di sviluppare il cancro a causa dell'esposizione protratta per l'intera vita. Laddove possibile, questo parametro dovrebbe essere integrato con altri criteri descrittivi della potenza cancerogena, che potrebbero riflettere in modo più adeguato l'incertezza connessa alle suddette stime.

Definizione delle priorità e informazioni necessarie

L'EPA non dispone dei dati sull'esposizione e sulla tossicità necessari per stabilire i rischi per la salute associati a tutte e 189 le sostanze chimiche che gli emendamenti del 1990 definiscono come inquinanti atmosferici pericolosi. Inoltre, l'EPA non ha chiarito in quale modo determinerà tanto la tipologia, le quantità e la qualità dei dati occorrenti per valutare i rischi posti dagli impianti che emettono tali sostanze chimiche, quanto le circostanze in cui è necessario acquisire le informazioni riguardanti le emissioni e l'esposizione specifiche per il singolo sito.

Raccomandazioni

- L'EPA dovrebbe costruire un *database* della letteratura chimica, tossicologica, clinica ed epidemiologica in merito a ciascuna delle 189 sostanze chimiche individuate negli emendamenti del 1990.
- L'EPA dovrebbe esaminare le 189 sostanze predette per stabilire le priorità nell'ambito della valutazione dei rischi sanitari, in conformità alle procedure descritte dalla Commissione, identificare le lacune informative e sviluppare incentivi per accelerare l'acquisizione di informazioni da parte di altre agenzie governative (ad esempio, il National Toxicology Program, la Agency for Toxic Substances and Disease Registry e le agenzie statali), dell'industria e della politica.
- Oltre alle fonti fisse di inquinanti atmosferici pericolosi, l'EPA dovrebbe prendere in considerazione anche le fonti mobili e quelle interne; queste ultime potrebbero infatti essere ancora più rilevanti delle fonti esterne. L'Agenzia dovrebbe anche prendere in considerazione, in maniera espressa, tutti i possibili percorsi espositivi diretti e indiretti, come l'ingestione e l'assorbimento cutaneo.
- L'EPA dovrebbe sviluppare uno schema bipartito per classificare l'evidenza relativa alla cancerogenicità delle sostanze, il quale incorpori sia la classificazione semplice sia l'analisi narrativa. Entrambe le parti dello schema dovrebbero includere, come minimo, il riferimento alla forza (qualità) dell'evidenza, alla rilevanza del modello animale e dei risultati per l'uomo, nonché alla rilevanza da attribuire alle esposizioni sperimentali (percorso di esposizione, dose, tempo e durata) in relazione a quelle cui possono andare incontro gli individui nell'ambiente.

Variabilità

Molteplici forme di variabilità interessano la procedura di *risk assessment*: la variabilità intra-individuale, inter-individuale, e tra le diverse popolazioni. I tipi di variabilità includono la natura e l'intensità dell'esposizione e la suscettibilità agli effetti tossici legata all'età, allo stile di vita, al *background* genetico, al sesso, all'etnia e ad altri fattori.

La variabilità interindividuale non è generalmente considerata dall'EPA nelle proprie valutazioni di rischio cancerogeno. La valutazione condotta dall'Agenzia sulla variabilità appare tradizionalmente limitata agli effetti non cancerogeni, come nel caso dei disturbi asmatici connessi all'esposizione al biossido di zolfo. Solitamente, l'analisi di tale variabilità costituisce la base per assumere decisioni sull'opportunità di attuare misure protettive della popolazione generale e degli individui sensibili.

Raccomandazioni

- Le agenzie federali dovrebbero promuovere l'effettuazione di ricerche molecolari, epidemiologiche e di altra natura volte a esaminare le cause e l'estensione della variabilità interindividuale nella suscettibilità al cancro e le possibili correlazioni tra queste ultime e le diverse covariabili, come l'età, la razza, l'etnia e il sesso. I risultati di tali ricerche dovrebbero essere utilizzati per migliorare le stime dei rischi per gli individui e la popolazione generale.

- Nel processo di valutazione dei rischi individuali, l'EPA dovrebbe ricorrere a un'assunzione di *default* relativa alle differenze di suscettibilità tra i singoli soggetti.
- L'EPA dovrebbe intensificare i propri sforzi per convalidare o migliorare l'opzione di *default* secondo la quale l'individuo medio ha la medesima suscettibilità dei soggetti coinvolti negli studi epidemiologici o degli animali da laboratorio risultati più sensibili alla sostanza, o di entrambi.
- Le linee guida dell'EPA dovrebbero fare espresso riferimento alle assunzioni di *default* che indicano l'assenza di una dose-soglia e all'estrapolazione lineare relativa agli effetti genetici a basse dosi per i quali potrebbero essere disponibili dati sufficienti (ad esempio, dati relativi ad aberrazioni cromosomiche o mutazioni *X-linked* dominanti) in modo da consentire l'effettuazione di stime quantitative ragionevoli del rischio genetico derivante dall'esposizione chimica ambientale sia per la prima sia per l'ultima generazione.
- La distinzione tra incertezza e variabilità individuale dovrebbe essere rigorosamente rispettata in ogni fase della procedura di *risk assessment*.
- L'EPA dovrebbe valutare il rischio corso dai neonati e dai bambini ogniqualvolta risulti che i relativi livelli di rischio possano essere superiori di quelli degli adulti.

Incerteza

Esistono numerose lacune nelle conoscenze scientifiche in relazione agli agenti atmosferici pericolosi. Di conseguenza, esistono molte incertezze nella valutazione del rischio a essi associato. Quando l'incertezza riguarda l'entità di una variabile quantitativa che può essere misurata o dedotta tramite ipotesi, come nel caso dell'esposizione, l'incertezza può essere quantificata. Altre incertezze hanno ad oggetto i modelli utilizzati, e derivano da una lacuna delle conoscenze necessarie a determinare quale sia la teoria scientifica corretta in relazione a una specifica sostanza chimica o popolazione a rischio e, quindi, quali siano le ipotesi da impiegare per ricavare la stima. Tali incertezze non possono essere quantificate sulla base dei dati a disposizione.

Il limite superiore dell'intervallo di rischio tipicamente considerato da EPA non esprime il grado di incertezza della stima. Pertanto, i *decision-maker* non conoscono il grado di (eventuale) conservatività insito nella valutazione del rischio.

Un'analisi formale dell'incertezza può aiutare l'EPA e il pubblico a comprendere il livello di conservatività associato alle opzioni di *default*. L'analisi dell'incertezza è particolarmente utile al fine di identificare i casi in cui un approfondimento della ricerca può consentire di risolvere le maggiori incertezze.

L'analisi dell'incertezza dovrebbe essere un processo iterativo, che passa dall'identificazione delle incertezze di carattere generico per arrivare ad analizzare incertezze più specifiche, riguardanti singoli prodotti chimici o industriali. La concessione delle maggiori risorse richieste dalle predette analisi più specifiche può essere giustificata nel caso in cui gli impatti sulla salute o sul sistema economico della relativa decisione siano significativi e quando è probabile che ulteriori ricerche inducano a modificare i termini della decisione.

Raccomandazioni

- L'EPA dovrebbe condurre un'analisi formale dell'incertezza, così da evidenziare le circostanze in cui è possibile procedere a un approfondimento della ricerca in grado di risolvere incertezze rilevanti, e quelle in cui non lo è.
- L'EPA dovrebbe tenere conto, nell'ambito delle proprie valutazioni di rischio, dei limiti della conoscenza scientifica, delle incertezze residue e dell'importanza di individuare gli errori di stima, in eccesso o in difetto.
- L'EPA dovrebbe sviluppare delle linee guida che indichino come quantificare e comunicare l'incertezza (connessa, ad esempio, ai modelli e ai dati impiegati) con riferimento a ciascuna fase della procedura di *risk assessment*.
- Pur riconoscendo i vantaggi connessi allo sviluppo di procedure omogenee di valutazioni del rischio da parte delle diverse agenzie, tramite il ricorso ad assunzioni condivise (ad esempio, sostituendo il dato della superficie corporea con un peso corporeo elevato a 0,75), l'EPA dovrebbe indicare altri metodi, se esistenti, che potrebbero risultare più accurati.
- In sede di classificazione dei rischi, l'EPA dovrebbe considerare le incertezze connaturate a ciascuna stima, piuttosto che operare la classificazione sulla sola base dei valori di stima puntuali. Dovrebbe evitare di fornire solo un dato numerico, o un intervallo di numeri, ai responsabili della gestione del rischio. Al contrario, dovrebbe mettere loro a disposizione caratterizzazioni del rischio che siano al contempo solide (cioè complete e accurate) e suscettibili di essere facilmente sviluppate.

Aggregazione

I soggetti a rischio sono generalmente esposti a una molteplicità di sostanze chimiche, ognuna delle quali può essere associata a una maggiore probabilità di uno o più effetti sulla salute. In tali casi, abbiamo a disposizione dati solo in relazione a uno dei predetti effetti avversi (es. il cancro) associati a ciascuna sostanza. È attualmente oggetto di discussione quale sia il modo migliore per caratterizzare e valutare il potenziale rischio cumulativo derivante dall'esposizione a più sostanze chimiche tossiche. Inoltre, può accadere che gli agenti chimici emessi vengano trasportati e si depositino su altre matrici, come l'acqua e il suolo, e determinino così l'esposizione attraverso percorsi diversi dall'inalazione, come ad esempio l'assorbimento cutaneo o l'ingestione. L'EPA non ha ancora comunicato se intende prendere in considerazione plurimi percorsi di esposizione, in sede di regolamentazione richiesta dagli emendamenti del 1990, sebbene lo abbia fatto in altri contesti normativi, come nei caso dei *Superfund*.

Nell'effettuare le proprie stime di rischio, l'EPA somma i rischi connessi a ciascuna sostanza chimica che compongono la miscela. Tale modo di procedere è tendenzialmente ritenuto appropriato nel caso in cui occorra produrre una caratterizzazione rappresentata esclusivamente da una stima puntuale, per finalità di *screening*. Qualora si intenda operare una caratterizzazione più completa dell'incertezza, l'EPA dovrebbe dare seguito alle seguenti raccomandazioni.

Raccomandazioni

- L'EPA dovrebbe prendere in considerazione il ricorso a procedure statistiche appropriate (ad es. il metodo Monte Carlo) per stimare i rischi di cancro connessi all'esposizione a più composti.
- Nel caso delle valutazioni riguardanti l'insorgenza di plurime patologie tumorali, nell'analisi dei risultati dei *biotest* sugli animali dovrebbe essere operata, per ciascun tipo di tumore correlato all'esposizione, una stima della relativa potenza cancerogena; le singole potenze tumorali dovrebbero poi essere sommate tra loro.
- Le caratterizzazioni quantitative di incertezza condotte dall'EPA dovrebbero rispecchiare adeguatamente la differenza tra incertezza e variabilità interindividuale.

Comunicazione del rischio

Alcune affermazioni probabilistiche hanno carattere soggettivo, siano esse qualitative (ad es., circa la possibile esistenza di una dose-soglia) o quantitative (ad esempio, circa la probabile esistenza, nella misura del 90%, di una dose-soglia). Sebbene le espressioni di probabilità di tipo quantitativo possano essere utili per veicolare le valutazioni dei singoli scienziati ai soggetti deputati alla gestione del rischio e alla collettività, operare una stima delle probabilità non è un compito semplice. Dal momento che può esserci un significativo disaccordo, e possono verificarsi incomprensioni riguardo alla validità dei singoli valori numerici, o persino di una serie di numeri, le basi per tali stime dovrebbero essere esplicitate in modo chiaro e dettagliato.

Raccomandazione

- I responsabili della gestione del rischio dovrebbero poter disporre di caratterizzazioni di rischio sia qualitative sia quantitative, che abbiano cioè natura sia descrittiva sia matematica.

Un approccio iterativo

Le risorse e i dati a disposizione non sono sufficienti per condurre una valutazione del rischio completa con riguardo a ciascuna delle 189 sostanze chimiche qualificate come inquinanti atmosferici pericolosi negli emendamenti del 1990 e in molti casi una valutazione di questo genere non è neppure necessaria. L'applicazione del MACT consente di ritenere verosimile che alcune sostanze chimiche presentino un rischio minimo (vale a dire, un rischio di effetti avversi sulla salute pari o inferiore a uno su un milione). Per questi motivi, la Commissione ritiene che l'EPA debba condurre le proprie valutazioni del rischio secondo un approccio iterativo. Un approccio iterativo presuppone di ricorrere, in prima battuta, a tecniche di *screening* relativamente poco costose – ad esempio, un modello di propagazione semplice e di tipo conservativo –; per le sostanze chimiche sospettate di superare il livello minimo di rischio si passerà quindi a una raccolta di informazioni più approfondita, alla costruzione di un modello e all'applicazione dello stesso. Per evitare di sottovalutare eccessivamente il rischio, le tecniche di *screening* devono essere sbilanciate nel senso dell'eccesso di cautela, quando vi è incertezza sulle assunzioni alla base del modello o dei valori assegnati ai singoli parametri.

Raccomandazioni

- L'EPA dovrebbe sviluppare le proprie capacità di effettuare valutazioni iterative del rischio che consentirebbero di procedere a stime via via più accurate, salvo laddove (1) il livello di rischio sia inferiore a quello cui è condizionata la decisione regolamentare, (2) ulteriori avanzamenti nelle conoscenze scientifiche non modificherebbero la stima del rischio in misura significativa, o (3) l'EPA, il soggetto responsabile delle emissioni, ovvero il pubblico, ritengano che la posta in gioco non sia sufficientemente alta da giustificare l'esecuzione di ulteriori analisi. La procedura iterativa di *risk assessment* dovrebbe altresì evidenziare i casi in cui occorrono ulteriori ricerche e, pertanto, potrebbe rappresentare un incentivo per i soggetti coinvolti nella regolamentazione ad approfondire la ricerca, senza il bisogno di ricorrere a valutazioni costose, da operare in relazione a ogni singola sostanza chimica, caso per caso. L'approccio iterativo può consentire il miglioramento della base scientifica sottesa alle decisioni assunte in materia di *risk assessment* e, al contempo, dare risposta alle preoccupazioni espresse in sede di gestione del rischio su problemi quali il livello di protezione da assicurare e la mancanza di risorse adeguate.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE E RACCOMANDAZIONI

Le conclusioni della Commissione ruotano attorno a quattro temi centrali:

- In ragione dei limiti di tempo, di risorse, di conoscenze scientifiche e di dati disponibili, nella fissazione dei propri *standard* di analisi l'EPA dovrebbe tendenzialmente mantenere il suo approccio conservativo alla valutazione del rischio, basato su opzioni di *default*; nondimeno, è necessario porre in essere diverse azioni correttive per migliorare l'efficacia di tale strategia.
- L'EPA dovrebbe sviluppare e impiegare un approccio iterativo alla valutazione del rischio. Un simile approccio consentirà una migliore comprensione dei rapporti tra valutazione del rischio e relativa gestione, e un'efficace coordinamento tra le due.
- L'approccio iterativo proposto dalla Commissione permette di rafforzare il procedimento basato sul ricorso ad assunzioni di *default*, con un miglioramento sia dei modelli sia dei dati impiegati nel corso dell'analisi. Affinché questo metodo possa operare correttamente, tuttavia, l'EPA è chiamata a dare adeguata giustificazione delle assunzioni attualmente utilizzate e a prevedere un'apposita procedura che consenta di astenersi dal ricorrere alle opzioni di *default*.
- Nel comunicare ai responsabili delle decisioni e alla collettività le proprie stime di rischio, l'EPA non dovrebbe limitarsi a presentare solo le stime puntuali, ma dovrebbe rendere note anche le fonti e la misura dell'incertezza associate a tali stime.

Il *risk assessment* non è un fine in sé, ma un insieme di strumenti. Le limitate risorse a disposizione dovrebbero essere orientate allo scopo di produrre informazioni che aiutino i responsabili della gestione del rischio a individuare la migliore strategia d'azione possibile tra le alternative esistenti.