



## **Corso breve: Elementi di Epidemiologia**

### ***Epidemiologia osservazionale: studi analitici***

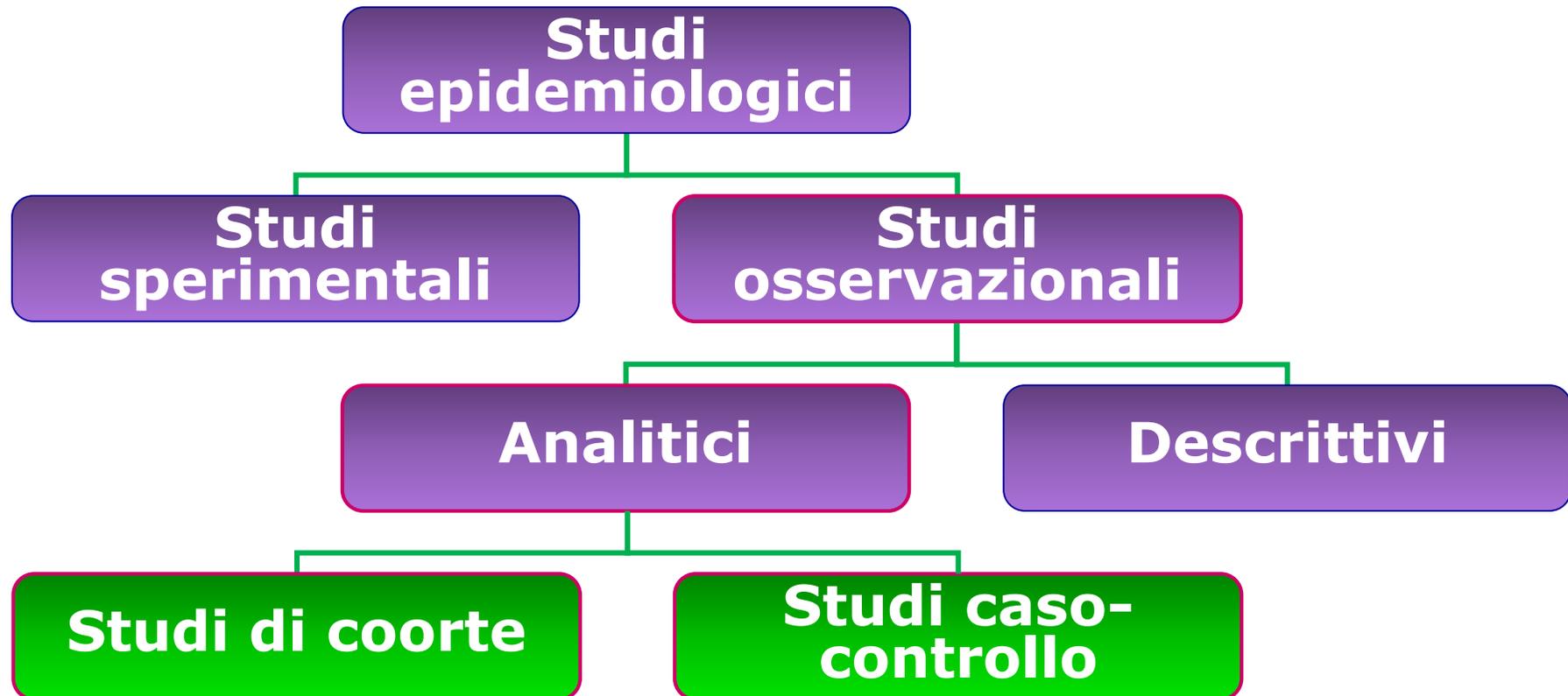
**1 giugno 2018**

***Maria Elena Tosti***  
**mariaelena.tosti@iss.it**

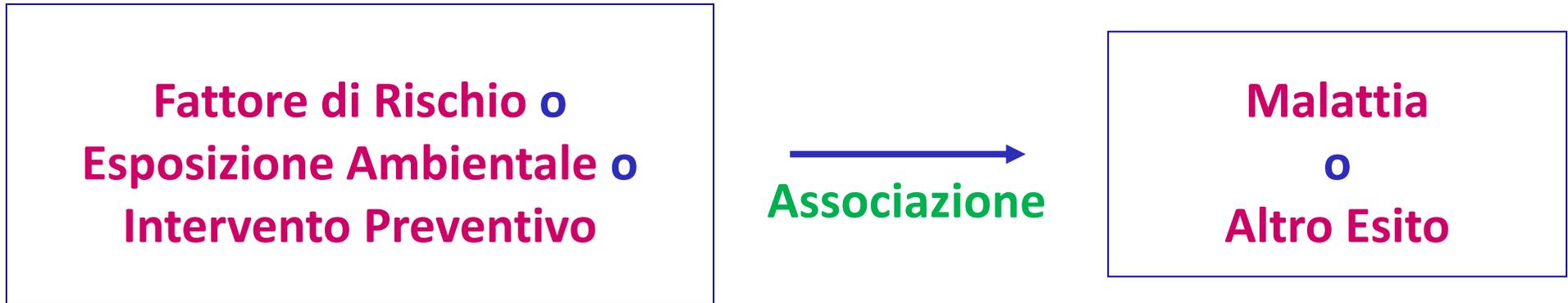


**CENTRO NAZIONALE PER LA SALUTE GLOBALE**  
**ITALIAN CENTER FOR GLOBAL HEALTH**

# *Classificazione dettagliata dei diversi studi epidemiologici*



# *Epidemiologia Analitica*



→ **Esposizione**

		<b>Esito</b>	
		<b>Sì</b>	<b>No</b>
<b>Sì</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	
<b>No</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	

# Disegno di uno studio di coorte



# *Quanto deve essere lungo un follow-up?*

## **Tempo di induzione**

*intervallo temporale tra esposizione e insorgenza della malattia*

*il tempo di induzione si definisce “latenza” nel caso di malattie croniche  
e “incubazione” nel caso di malattie infettive*

**Incidenza della malattia in studio**

## Tabella riassuntiva al termine del follow-up

	<i>Sviluppa malattia</i>	<i>Non sviluppa malattia</i>	<i>Totale</i>	<i>Tasso di incidenza della malattia</i>
→ <i>Esposti</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>	$\frac{a}{a + b}$
→ <i>Non Esposti</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>	$\frac{c}{c + d}$

$$\text{Incidenza}_{\text{Esposti}} (I_e) = a/(a+b)$$

$$\text{Incidenza}_{\text{NonEsposti}} (I_{ne}) = c/(c+d)$$

# Il Rischio Relativo

$$\text{Rischio Relativo (RR)} = \frac{\text{Tasso di evento nei soggetti } \underline{\text{ESPOSTI}}}{\text{Tasso di evento nei soggetti } \underline{\text{NON ESPOSTI}}}$$

Il **Rischio Relativo** ci dice di quante volte l'incidenza (rischio assoluto) negli esposti è maggiore rispetto al rischio nei non esposti ad un dato fattore di rischio

**Esempio:** rischio di infarto del miocardio per coloro che soffrono di ipertensione arteriosa

$$\text{RR} = 2,1$$

**Interpretazione:** i soggetti con ipertensione hanno un rischio circa doppio di avere un infarto del miocardio rispetto a chi non presenta questo fattore di rischio

# Interpretazione del valore di un RR

$$RR = \frac{I_e}{I_{ne}}$$



**RR = 1** → il tasso di incidenza negli esposti è uguale al tasso di incidenza nei non esposti (l'esposizione in studio non è associata alla malattia)

**1 < RR < ∞** → il tasso di incidenza negli esposti è maggiore del tasso di incidenza nei non esposti (l'esposizione in studio è un fattore di rischio)

**0 ≤ RR < 1** → il tasso di incidenza negli esposti è minore del tasso di incidenza nei non esposti (l'esposizione in studio è un fattore protettivo)

## Calcolo del rischio relativo

### Esempio

	Sviluppano CHD	Non svilup. CHD	Totale	Incidenza annua per 1.000
Fumatori	84	2.916	3.000	28,0
Non fumatori	87	4.913	5.000	17,4

$$RR = \frac{28,0}{17,4} = 1,6 (1,1 - 3,7)$$

# Tempi di attuazione per lo studio di un'ipotetica coorte condotto nel 2018

Contemporaneo  
**2018**

Non contemporaneo  
**2013**



## ***Quando è giustificato uno studio di coorte***

- ✓ **Quando c'è una buona evidenza dell'associazione tra la malattia ed una certa esposizione**
- ✓ **Quando l'esposizione è rara, ma l'incidenza della malattia tra gli esposti è alta**
- ✓ **Quando il tempo tra l'esposizione e la malattia è breve**
- ✓ **Quando ampie risorse sono disponibili**

**Lo studio di coorte in ambito clinico è utilizzato per rispondere a quesiti relativi alla prognosi**

**Studio di Prognosi**

# *Studio di Prognosi*

## **Obiettivi**

*ambito  
descrittivo*

- ✓ Stimare la probabilità (o incidenza) di un evento in una popolazione in cui i soggetti sono omogenei in quanto hanno in comune la presenza di una data malattia
- ✓ Studiare l'associazione tra una variabile (variabile predittiva o fattore prognostico) e l'evento di interesse

*ambito  
analitico*

# *Studio di prognosi sul melanoma*

## Un esempio

**530 pazienti con melanoma osservati tra il 1980 ed il 1991 in  
un ospedale dermatologico**

**Lo stato di salute è aggiornato al 30 giugno 1992**

# *Studio di prognosi sul melanoma*

**Esempio:** Risultati in relazione allo spessore in mm (Breslow), espressi in termini di rischio

Spessore Breslow (mm)	Morti	Totale	Rischio Relativo	IC 95%
0,00 – 0,75	2	69	1,00	
0,76 – 1,49	10	100	2,44	0,51 – 11,71
1,50 – 3,00	38	123	4,48	0,94 – 21,47
> 3,00	39	85	8,35	1,69 – 41,26

## ***Conduzione di uno Studio di Prognosi***

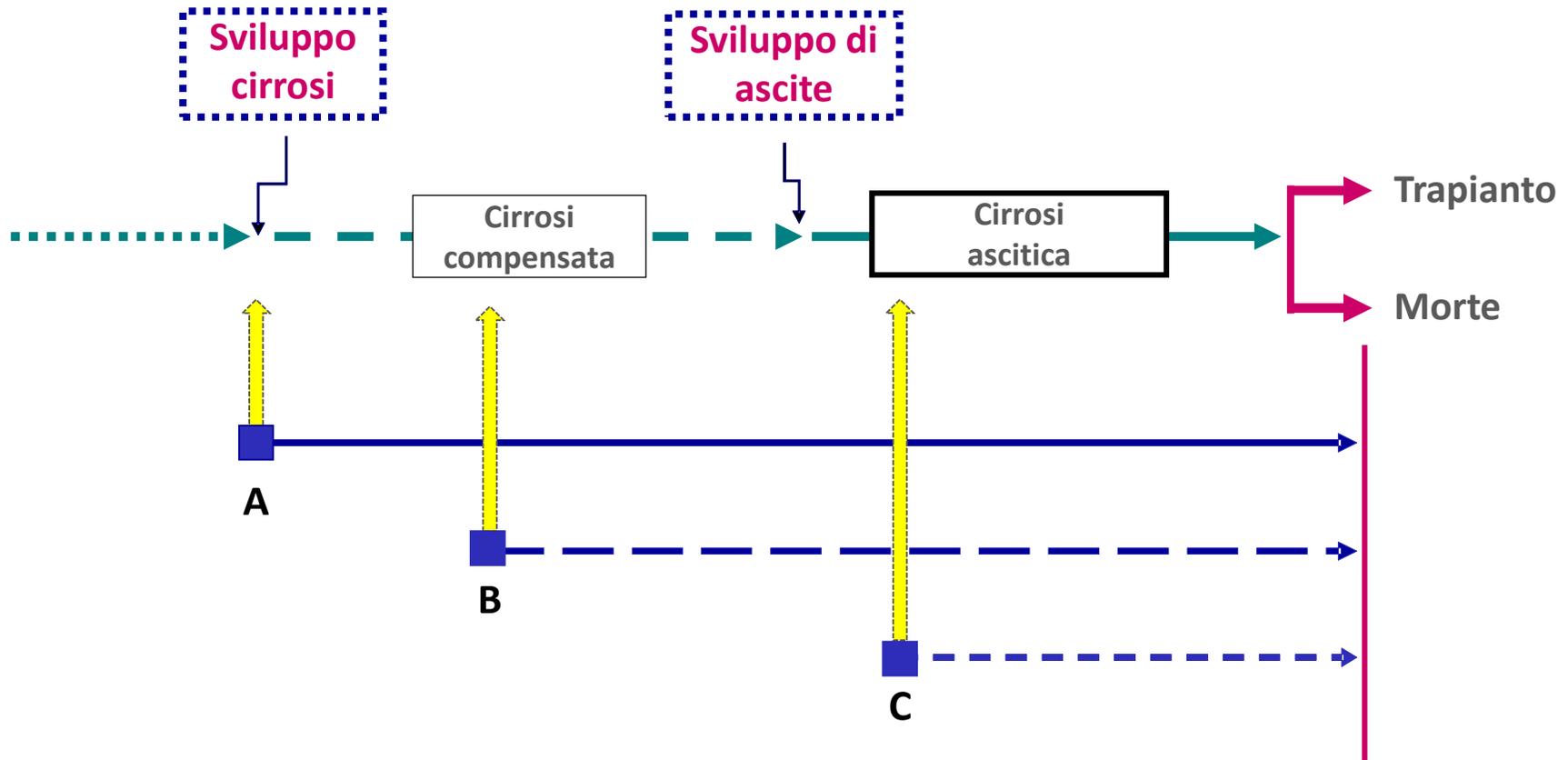
- 1. Selezione dei pazienti (arruolamento della coorte)***
- 2. Rappresentatività dei pazienti***
- 3. Definizione univoca dell'outcome e sua rilevanza***
- 4. Modalità di individuazione dell'outcome***
- 5. «Uscite» dal follow-up***

## ***1. Selezione dei pazienti***

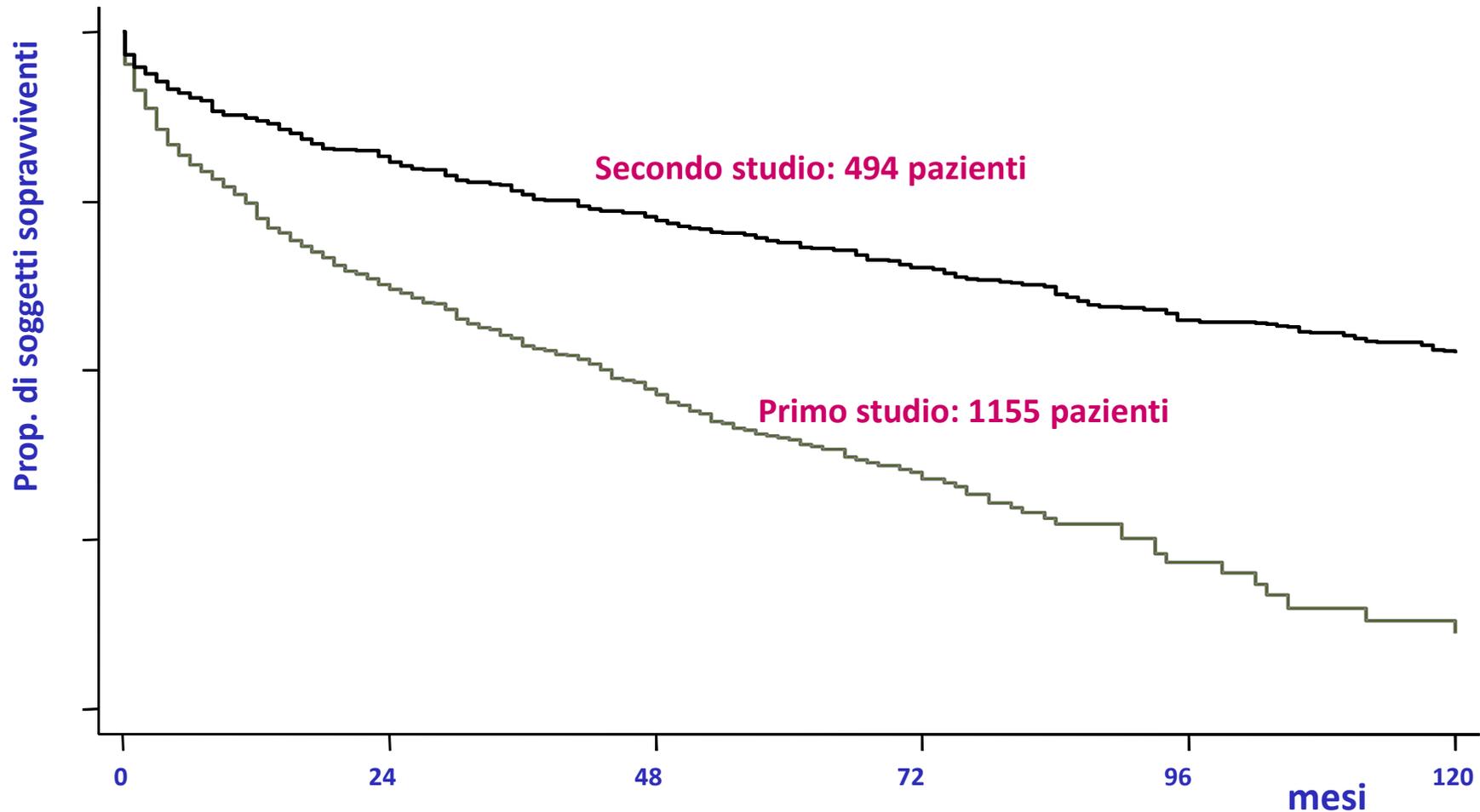
*Lo studio della prognosi di una malattia presuppone l'arruolamento di pazienti il più vicino possibile all'esordio della stessa. Tale punto, scelto per l'arruolamento dei pazienti, deve essere identico per tutta la coorte, altrimenti il gruppo di pazienti sarebbe eterogeneo.*

*L'inclusione in uno studio di pazienti che si trovano a livelli diversi della storia naturale della malattia comporta conclusioni errate in quanto si combinano differenti probabilità di eventi*

# Storia naturale della cirrosi



# Curve di sopravvivenza in due studi prospettici sulla storia naturale della cirrosi



## **2. Rappresentatività dei pazienti**

*In uno studio di coorte va sempre specificata la fonte di reclutamento dei pazienti al fine di comprendere in che misura i risultati che si ottengono siano generalizzabili all'intera popolazione degli individui affetti dalla malattia in studio o se siano riferibili soltanto ad un sottogruppo di essi*

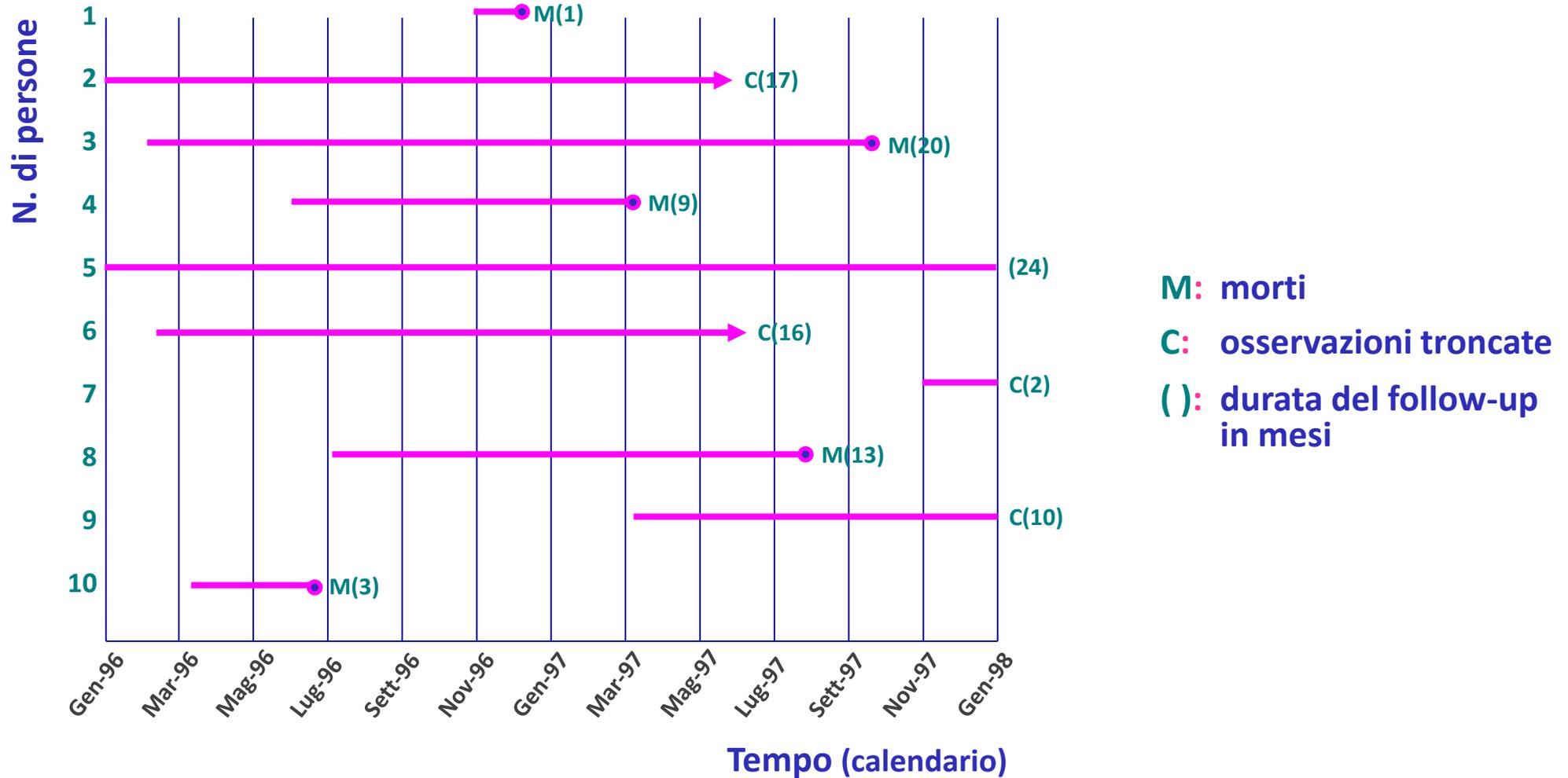
### **3. Definizione dell'esito (Outcome)**

*I due criteri che debbono ispirare la scelta del punto di approdo della coorte in studio sono la sua rilevanza e la chiarezza della sua definizione. L'outcome deve essere tale da consentire una identificazione "riproducibile"*

### **4. Modalità di individuazione dell'esito**

*Le modalità di individuazione dell'esito debbono essere chiaramente definite e note le loro caratteristiche di validità e riproducibilità*

# Ipotetica corte di 10 persone seguite per 24 mesi tra Gennaio 1996 e Dicembre 1997.



## 5. «Uscite» dal follow-up

*Proporzione di soggetti con un follow-up incompleto*

✓ **“Censored”**

**“censored” non  
informativi**

✓ **Persi al Follow-up (lost)**

**“censored”  
informativi**

# Studio di prognosi sul melanoma

## Soggetti persi al follow-up

Spessore Breslow (mm)	Sogg. con follow-up completo		Sogg. usciti dal follow-up	
	n.	%	n.	%
0,00 – 0,75	127	29,2	39	47,0*
0,76 – 1,49	100	23,0	13	15,7
1,50 – 3,00	123	28,3	27	32,5
> 3,00	85	19,5	4	4,8*

\*  $p < 0,01$

# Possibili distorsioni in uno studio di coorte

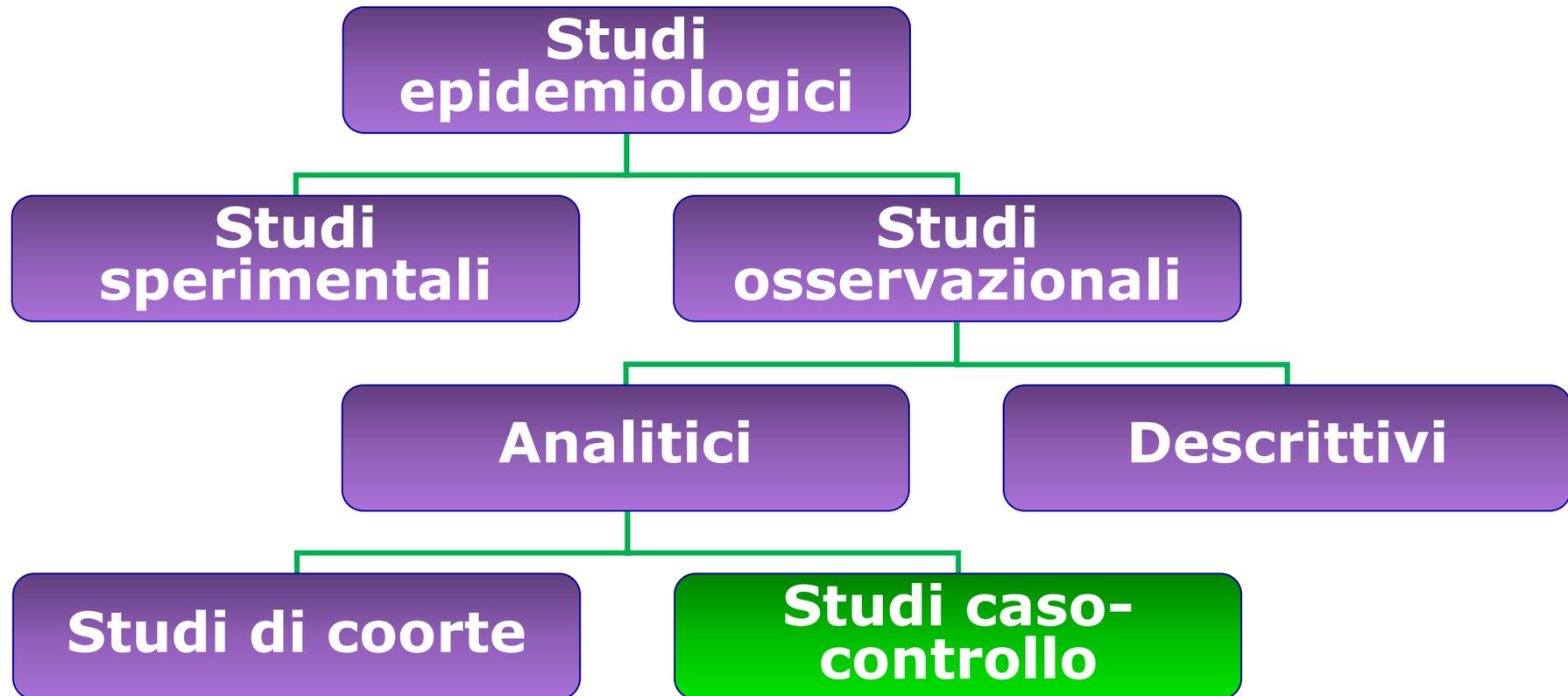
## ➤ Bias di selezione

- I soggetti selezionati differiscono in maniera sistematica dai soggetti non selezionati come ad esempio per classe sociale o livello di istruzione (**selezione da social network o da elenchi telefonici**)
- Selezione di esposti e non esposti che differiscano tra loro per caratteristiche legate alla probabilità di evento (**bias del lavoratore sano**)
- Perdite differenziali al follow-up

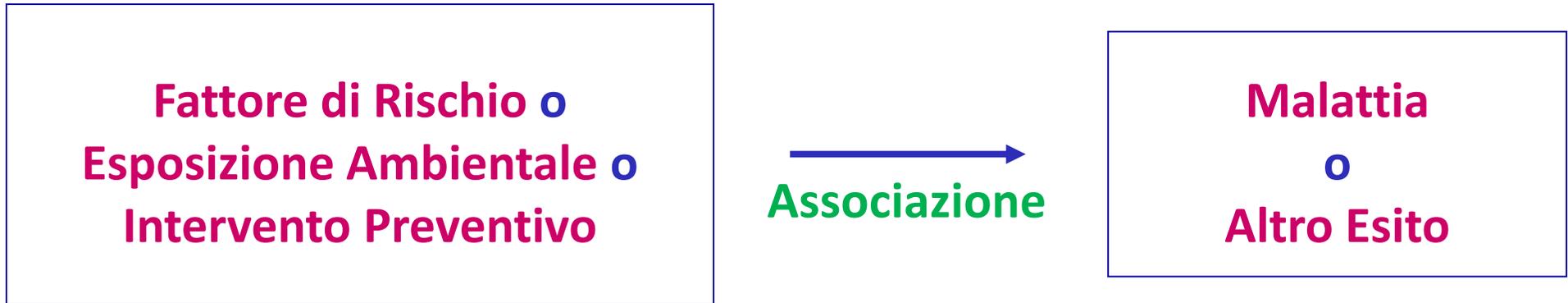
## ➤ Bias di informazione

- L'accertamento della malattia può essere influenzato dalla conoscenza dello stato di esposizione (**bias dell'intervistatore**)
- Misclassificazione dell'esposizione
- Bias di sorveglianza

# *Classificazione dettagliata dei diversi studi epidemiologici*



# *Epidemiologia Analitica*



➔ **Esito**

	<b>Sì</b>	<b>No</b>
<b>Sì</b>	<b>a</b>	<b>b</b>
<b>No</b>	<b>c</b>	<b>d</b>

**Esposizione**

# Studio caso-controllo

## **Esempi:**

### ***Eccesso di ricoveri per cancro all'esofago in Etiopia.***

- **Ipotesi:** abitudine di consumare cibi molto caldi senza bere
- **Metodo:** Confronto delle abitudini alimentare dei 26 casi di ca. esofageo con quelle di persone della stessa area di residenza e stessa età, ricoverati per altre patologie
- **Risultato:** Fu trovata una forte associazione tra le abitudini alimentari e il ca. esofageo (OR = 7,5)

### ***Eccesso di ca vaginale in giovani donne (anni '60, New England)***

- **Ipotesi:** storia di “minacce d'aborto” delle loro madri
- **Metodo:** Confronto tra uso di estrogeni in gravidanza tra le madri dei casi di ca. vaginale e i controlli
- **Risultato:** Le madri delle ragazze con ca. vaginale avevano fatto uso del dietilsilbestrolo per minaccia di aborto durante la gravidanza

# Disegno di uno Studio caso-controllo



# Misure di associazione in uno studio caso-controllo: l'Odds Ratio

	↓ Casi	↓ Controlli
Esposti	a	b
Non esposti	c	d
Odds di esposizione	a/c	b/d

**ODDS RATIO** = rapporto tra i due ODDS

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\text{Odds(esp)}_{\text{casi}}}{\text{Odds(esp)}_{\text{cont.}}} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{axd}{cxb}$$

# L'Odds Ratio

$$\text{Odds Ratio (OR)} = \frac{\text{Numero di CASI ESPOSTI}}{\text{Numero di CASI NON ESPOSTI}} \div \frac{\text{Numero di CONTROLLI ESPOSTI}}{\text{Numero di CONTROLLI NON ESPOSTI}}$$

*Il rapporto fra il **RISCHIO (Odds)** di ESPOSIZIONE nei **CASI** rispetto e quello nei **CONTROLLI***

*Indica di quante volte siano più a rischio di evento i soggetti **ESPOSTI** (ad un fattore di rischio) rispetto ai soggetti **NON ESPOSTI***

# Interpretazione del valore di un Odds Ratio

$$OR = \frac{\text{Odds(esp)}_{\text{casi}}}{\text{Odds(esp)}_{\text{cont.}}}$$


Odds Ratio (OR)

**OR = 1** → il valore dell'odds di esposizione nei casi è uguale a l'odds di esposizione nei controlli (il fattore non è associato alla malattia)

**1 < OR < ∞** → il valore dell'odds di esposizione nei casi è maggiore dell'odds di esposizione nei controlli (il fattore è un rischio)

**0 ≤ OR < 1** → il valore dell'odds di esposizione nei casi è minore dell'odds di esposizione nei controlli (il fattore è protettivo)

# Calcolo dell'odds ratio

## Esempio

*Associazione tra tumori maligni in età infantile ed esposizione addominale ripetuta ai raggi X durante la gravidanza*

	 Casi	 Controlli
Esposti	<b>32</b>	<b>10</b>
Non esposti	<b>1.121</b>	<b>1.206</b>
Totale	<b>1.153</b>	<b>1.216</b>

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{32 \cdot 1206}{10 \cdot 1121} = 3,44$$

$$OR = 3,44 \quad (1,68 - 7,04)$$

# Odds Ratio e Rischio Relativo

L'Odds Ratio è una buona stima del rischio relativo quando la malattia è rara

Esempio:

	Sviluppano la malattia	Non sviluppano la malattia	
Esposti	200	9.800	10.000
Non esposti	100	9.900	10.000

$$\text{Rischio Relativo} = \frac{200/10.000}{100/10.000} = 2$$

$$\text{Odds Ratio} = \frac{200 \times 9.900}{100 \times 9.800} = 2,01$$

# Odds Ratio e Rischio Relativo

**L'Odds Ratio non è una buona stima del rischio relativo quando la malattia non è rara**

**Esempio:**

	<b>Sviluppano malattia</b>	<b>Non sviluppano malattia</b>	
<b>Esposti</b>	50	50	100
<b>Non esposti</b>	25	75	100

$$\text{Rischio relativo} = \frac{50/100}{25/100} = 2$$

$$\text{Odds Ratio} = \frac{50 \times 75}{25 \times 50} = 3$$

# *Arruolamento del campione in studio*

**Popolazione  
di riferimento**

```
graph TD; A[Popolazione di riferimento] --> B[Casi]; A --> C[Controlli]; D[Come possono essere reclutati i casi?] -.-> B; E[Come possono essere reclutati i controlli?] -.-> C;
```

*Come possono essere reclutati i casi?*

**Casi**

*Come possono essere reclutati i controlli?*

**Controlli**

# *Selezione dei casi 1*

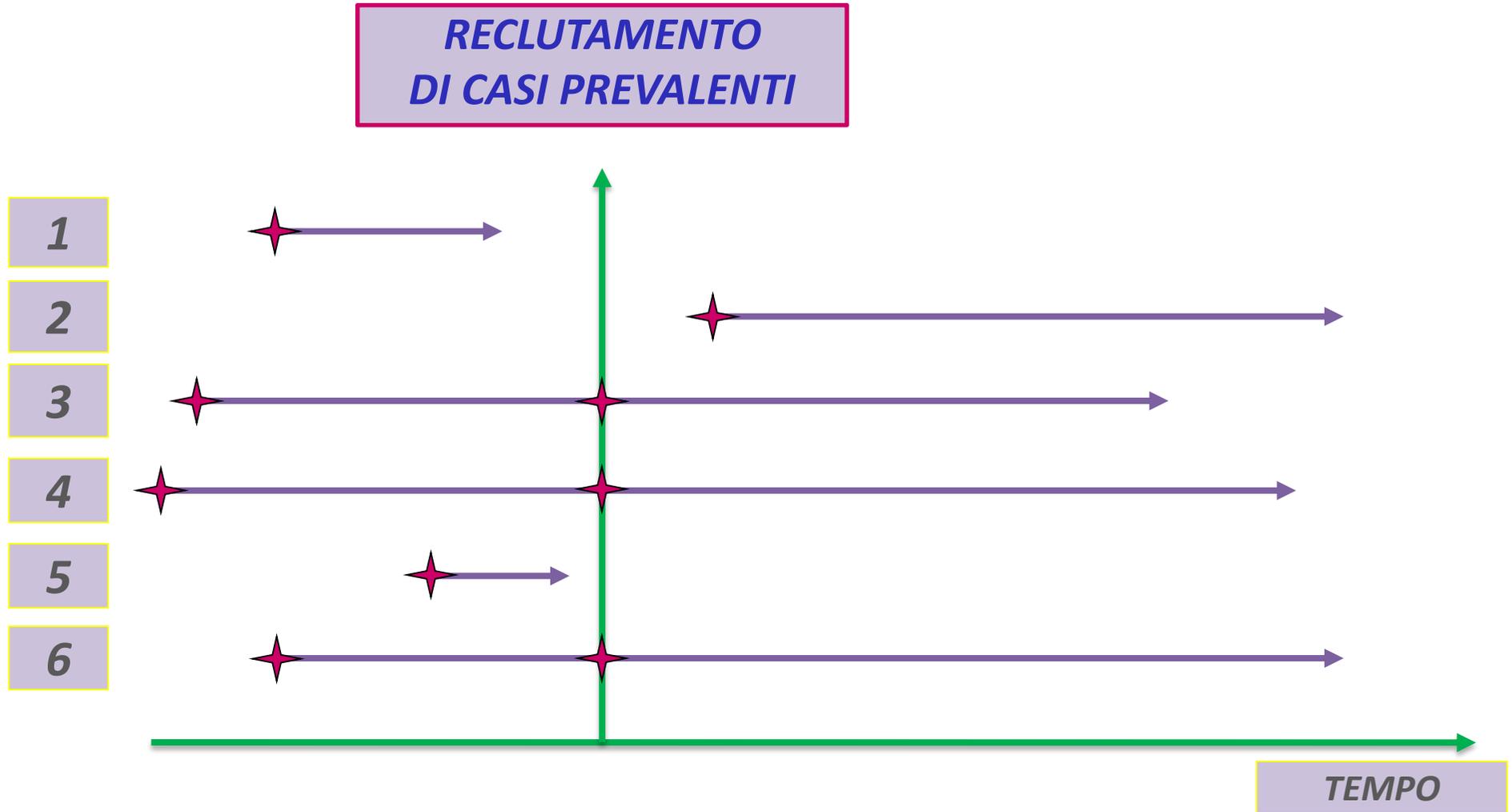
✓ **Casi incidenti**

(casi di nuova insorgenza)

✓ **Casi prevalenti**

(casi già esistenti al momento dello studio)

# *Ipotetico esempio di reclutamento dei casi in uno studio caso-controllo*



# Arruolamento casi prevalenti

**Vantaggio:** tempi più rapidi per il reclutamento

## Svantaggi

- I soggetti con malattia a rapida risoluzione hanno poca probabilità di essere inclusi nello studio (guariti o deceduti)
- Si selezionano solo casi a più lunga durata:
  - ✓ è possibile che associazione tra esposizione e malattia sia un'associazione con la durata della malattia più che con l'insorgenza della malattia stessa
  - ✓ è possibile l'esclusione di soggetti con fattori di rischio associati ad una durata breve della malattia
  - ✓ quindi, i casi raccolti potrebbero non essere rappresentativi di tutti i casi!
- **Rischio di “distorsione” perché si potrebbero registrare esposizioni avvenute dopo l'insorgenza della malattia:**
  - ✓ Esempio: studio di associazione Linfoma Hodgkin e Epatite C
    - ✓ Ruolo del virus (esposizione) nella comparsa del linfoma (malattia)
    - ✓ In realtà chi ha il linfoma è esposto a ospedalizzazioni, trasfusioni e quindi ad infezioni. Una maggiore prevalenza di epatite C tra i malati di linfoma potrebbe essere quindi una conseguenza della malattia e non una causa!

# *Arruolamento casi incidenti*

**Le distorsioni possibili con arruolamento di casi prevalenti si evitano con l'arruolamento dei soli casi incidenti**

## **Metodologia**

Si reclutano soggetti al momento della prima diagnosi della malattia, prima di qualunque intervento terapeutico

## **Vantaggio**

Risultati non distorti

(Strategia utilizzata sempre negli studi “di buona qualità”)

## **Svantaggio**

Tempi lunghi per il reclutamento, soprattutto se la malattia è rara

## *Selezione dei casi 2*

- ✓ **Casi ospedalizzati**  
(valutare se la patologia si presenta con diverse modalità → solo i più gravi)
- ✓ **Casi ambulatoriali**  
(casi meno gravi)
- ✓ **Casi da registri di patologia**  
(patologie neoplastiche)

# *Definizione del gruppo di controllo*

## **Regola generale**

- In uno studio caso-controllo il gruppo di controllo dovrebbe essere costituito da un campione casuale della popolazione che ha generato i casi
- In altre parole, casi e controlli dovrebbero essere confrontabili tra loro tranne che per la presenza/assenza della malattia

*Questa definizione consente allo studio di avere massima validità interna*

*Si tratta di una strada facilmente percorribile?*

## *Selezione dei controlli*

### ✓ **Pazienti ospedalizzati**

- **Reclutati negli stessi ospedali da cui provengono i casi (stesso bacino d'utenza)**
- **Pazienti con patologie i cui fattori di rischio siano diversi da quelli della malattia in esame (in studio su associazione fumo-cancro al polmone: mai arruolare come controlli pz con malattie respiratorie croniche!!)**
- **Assicurarsi che nessuna delle patologie considerate per i controlli sia associata con l'esposizione in studio (spesso i controlli vengono reclutati nei reparti di ortopedia, odontoiatria, ecc...)**

## *Selezione dei controlli*

- ✓ **Pazienti ambulatoriali**
- ✓ **Database di MMG**
- ✓ **Database di registri di patologia o sistemi di sorveglianza**
  - **Es. Sorveglianza SEIEVA**  
**Casi: pz con Epatite B; controlli: pz con Epatite A**  
**(via di trasmissione diversa e fattori di rischio diversi; casi e controlli provengono dalla stessa popolazione)**

## *Selezione dei controlli*

### ✓ Soggetti estratti dalla popolazione generale

- Liste anagrafiche della stessa popolazione cui appartengono i casi (solo quando la popolazione è facilmente delimitabile)
- Es: Epidemia di epatite A a Livorno
  - **Ipotesi:** consumo dei frutti di mare
  - **Metodo:** sorteggio da liste anagrafiche dei vicini di casa dei casi

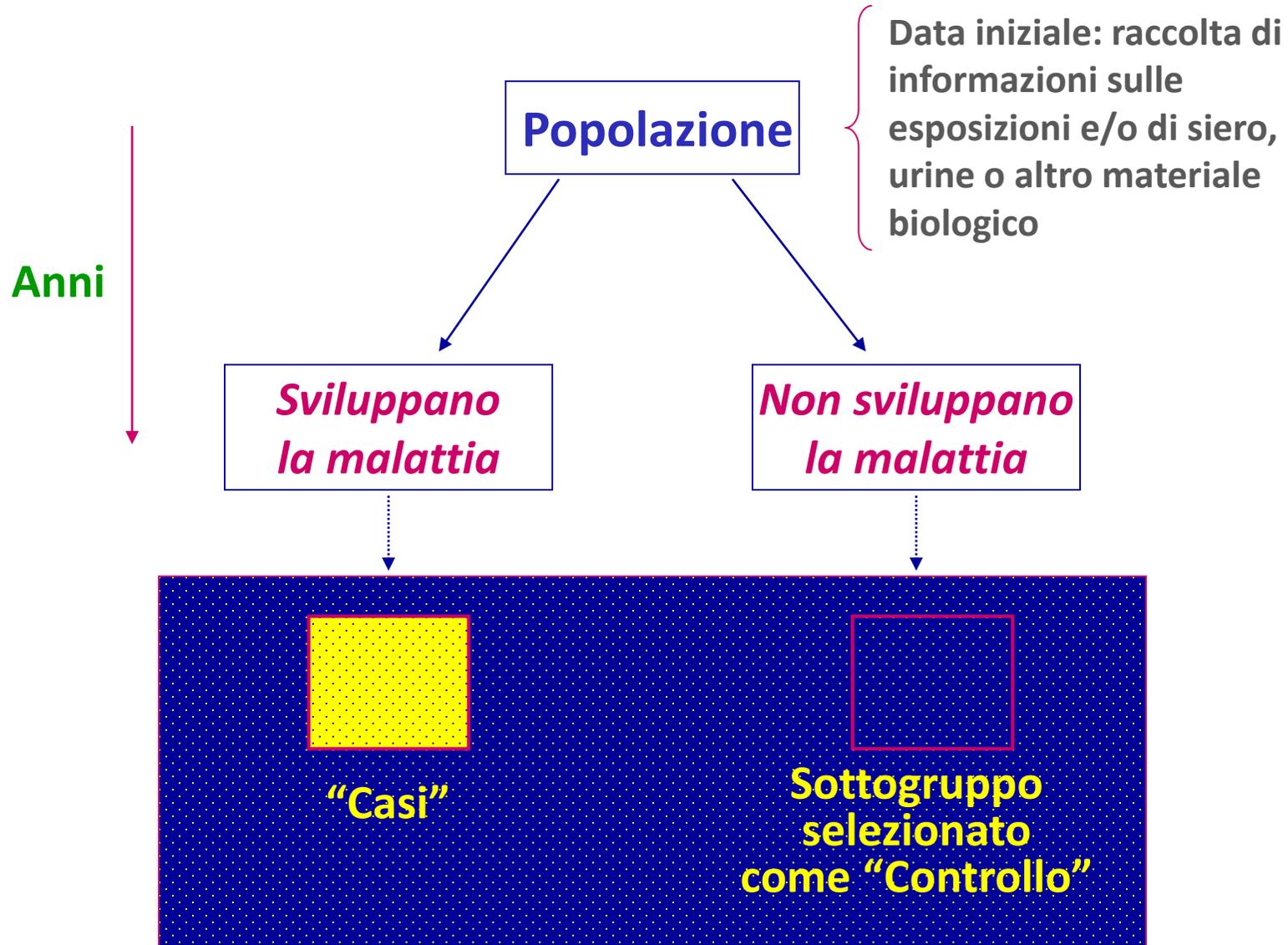
## *Selezione dei controlli*

- ✓ **Numero di controlli**
  - ✓ Se il numero casi è sufficientemente alto, si arruola **1 controllo per ciascun caso (rapporto 1:1)**
  - ✓ Se la malattia è rara e il numero di casi è limitato si può arrivare a **3 o 4 controlli per caso (rapporto 1:3-4)**  
*(per migliorare la precisione dello studio)*

## *Selezione dei casi e dei controlli*

*Studio caso-controllo  
«nested»*

# Caso-controllo "Nested"



# Possibili distorsioni in uno studio caso-controllo

Legate principalmente alla ricostruzione retrospettiva dell'esposizione

## ➤ Bias di selezione

- Selezione di casi e controlli diversi per caratteristiche correlate all'esposizione in studio (*MacMahon: studio associazione tra ca esofago e caffè!!*)
- Bias di prevalenza o cross-sectional

## ➤ Bias di informazione

- Misclassificazione: errore diagnostico nella definizione dei casi (alcuni casi finiscono tra i controlli e viceversa)
- Difficoltà di ricordare esposizioni passate (**bias di ricordo**)
- Ricordo differenziale (i casi tendono a ricordare meglio perché malati e quindi più motivati a ricordare)
- Influenza dell'intervistatore (tono di voce, insistenza differenziale tra casi e controlli, ecc...) (**bias dell'intervistatore**)

## *Confronto coorte vs caso-controllo*

<u>Studio di coorte</u>	<u>Studio caso-controllo</u>
✓ Studia gli esposti	✓ Studia i casi
✓ Follow-up per la valutazione dell'esito	✓ Raccolta retrospettiva delle informazioni sull'esposizione
✓ Possibile studiare l'associazione con più malattie	✓ Possibile studiare l'associazione con molte esposizioni
✓ Stima RR, OR	✓ Stima OR
✓ Generalmente di lunga durata	✓ Relativamente breve
✓ Costoso	✓ Meno Costoso
✓ Ideale per esposizioni rare e per malattie frequenti tra gli esposti	✓ Ideale per malattie rare

## Esercizio: *coorte o caso-controllo?*

Ipotesi da testare	Tipo di studio
L'esposizione all'amianto è un fattore di rischio per il mesotelioma?	
La diossina fuoriuscita a Seveso nel 1976 è un fattore di rischio per l'insorgenza di Linfoma Non-Hodgkin?	
Il giorno dopo la cena per un matrimonio, tra i 600 invitati si verificano 200 casi di intossicazione alimentare con febbre, dissenteria e dolori addominali. Quale alimento è stato responsabile dell'epidemia?	
L'uso di lampade abbronzanti superiore a 5 volte al mese con regolarità è associata a un maggior rischio di melanoma?	
L'assunzione di terapia ormonale sostitutiva (TOS) è associata con il rischio di tumore alla mammella?	
Il rischio di infezione ospedaliera è associata con l'utilizzo di un catetere urinario?	