

Elementi di Epidemiologia

1 giugno 2018

Introduzione all'epidemiologia

Paola D'Errigo



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

Definizione di Epidemiologia

O.M.S.

L'epidemiologia è lo studio della distribuzione e dei determinanti degli stati e degli eventi correlati con la salute, e l'applicazione di questo studio al controllo delle malattie e di altri problemi di salute

Chi è l'epidemiologo?

Metodologo

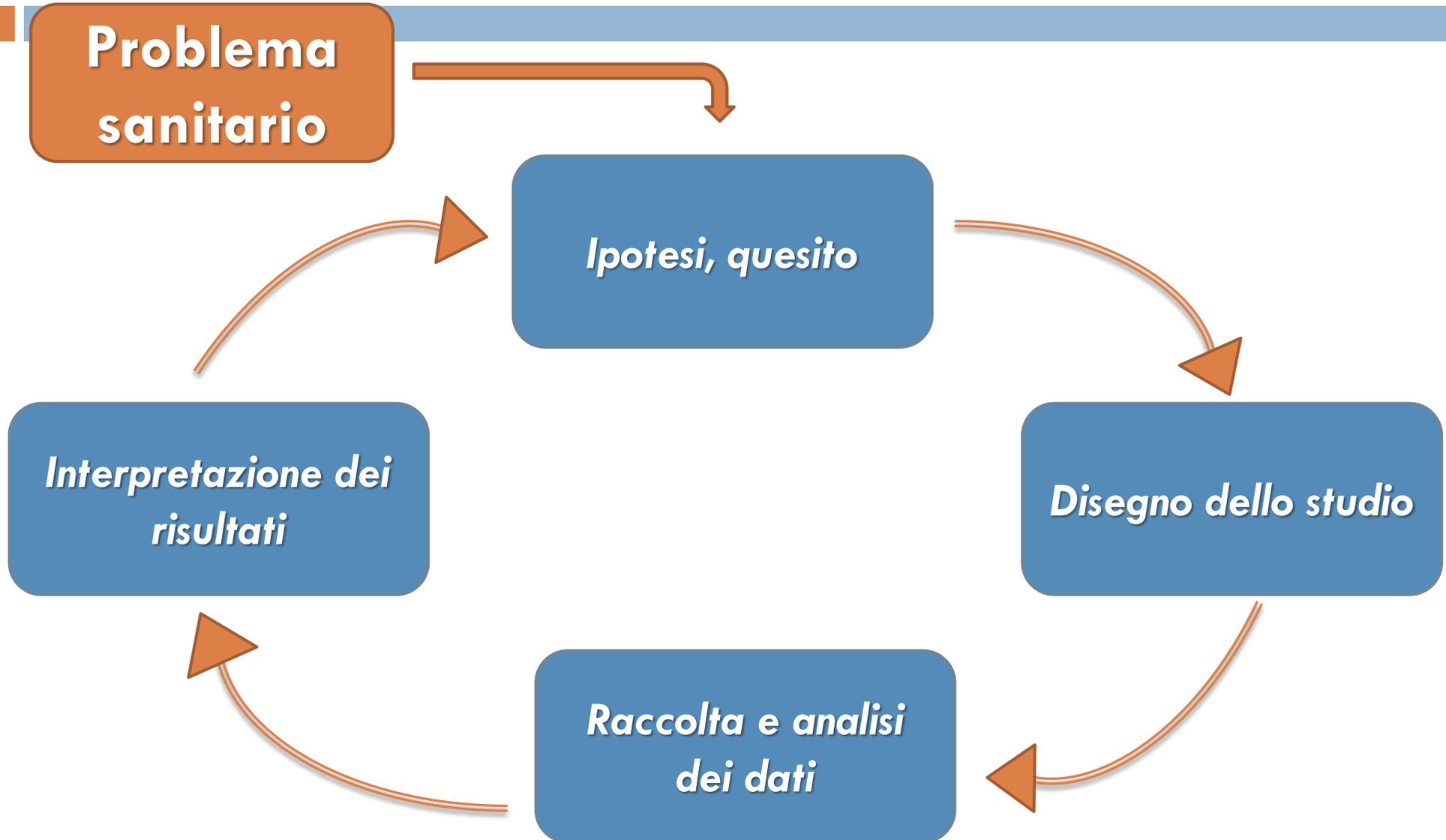


Chi è l'epidemiologo?

Non esiste la laurea in EPIDEMIOLOGIA!!!

- Diverse professionalità
- Ambiti di specializzazione hanno aree di sovrapposizione
- La sua attenzione si sposta dall'individuo alla popolazione
- La sua expertise metodologica è necessaria per raggiungere evidenze scientifiche che condizionano alcune scelte di politica sanitaria

L'approccio epidemiologico



Obiettivi dell'epidemiologia

- Dimensionare la diffusione di una malattia in una comunità
- Studiare l'etiologia di una malattia e le modalità di trasmissione
- Studiare la storia naturale della malattia
- Sviluppare le basi per la prevenzione
- Valutare l'efficacia di programmi preventivi e terapeutici

Definizione degli obiettivi dello studio

Il primo atto nella programmazione di uno studio deve essere la definizione dell'obiettivo

***“Obiettivo di questo studio è*”**

(formulato in modo chiaro ed esplicito, non ambiguo)

- Basato sullo stato attuale delle conoscenze e preceduto da revisione della letteratura
- Basato sulla conoscenza delle risorse disponibili

**Lo studio intrapreso risponderà esclusivamente al quesito
posto nell'obiettivo**

- Solo dopo aver chiarito questo punto si può decidere quale tipo di studio programmare ➡ Obiettivo descrittivo o analitico

Scelta del disegno dello studio



Scelta del disegno dello studio

Due importanti strumenti dell'Epidemiologia

**Epidemiologia
descrittiva**



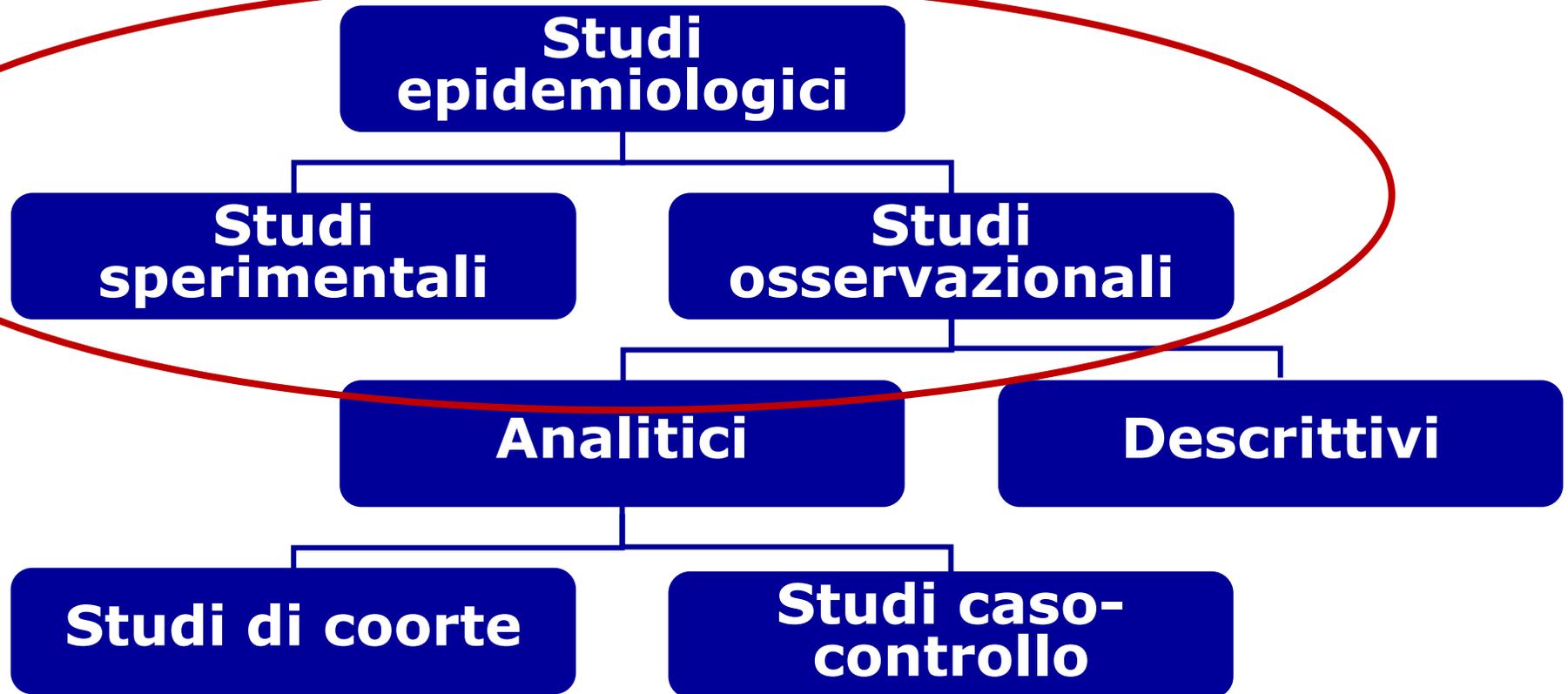
**Studio della diffusione
delle malattie**

**Epidemiologia
analitica**

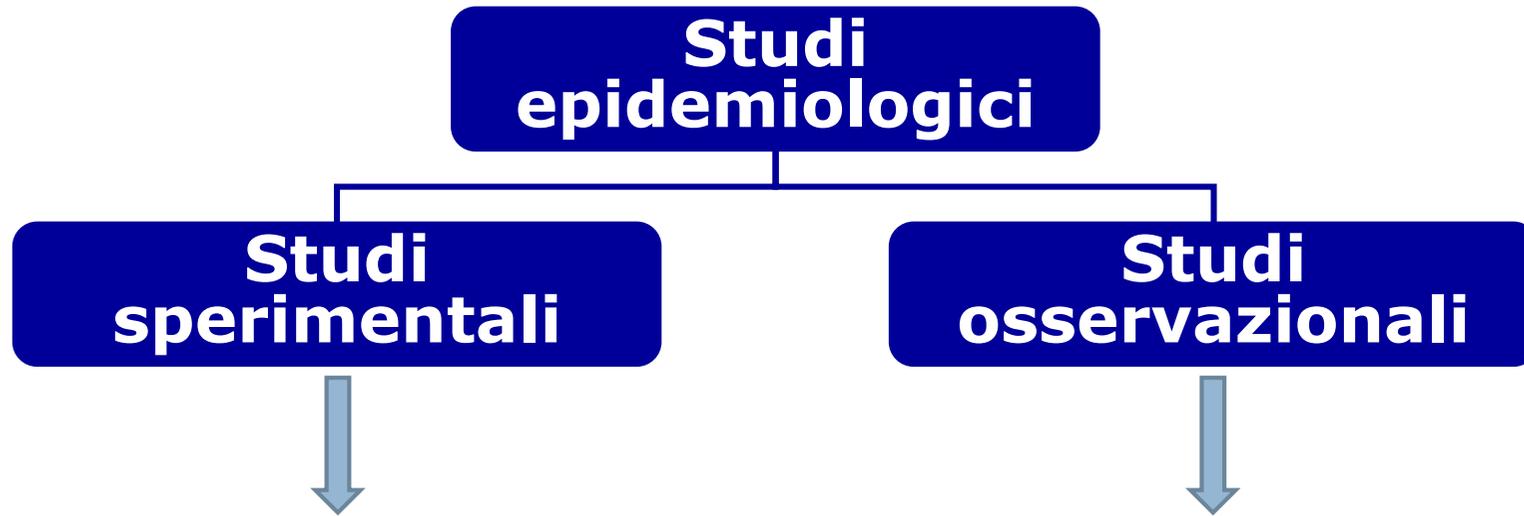


**Studio delle relazioni tra
malattie e fattori di rischio
o preventivi**

Classificazione degli studi epidemiologici



Classificazione degli studi epidemiologici



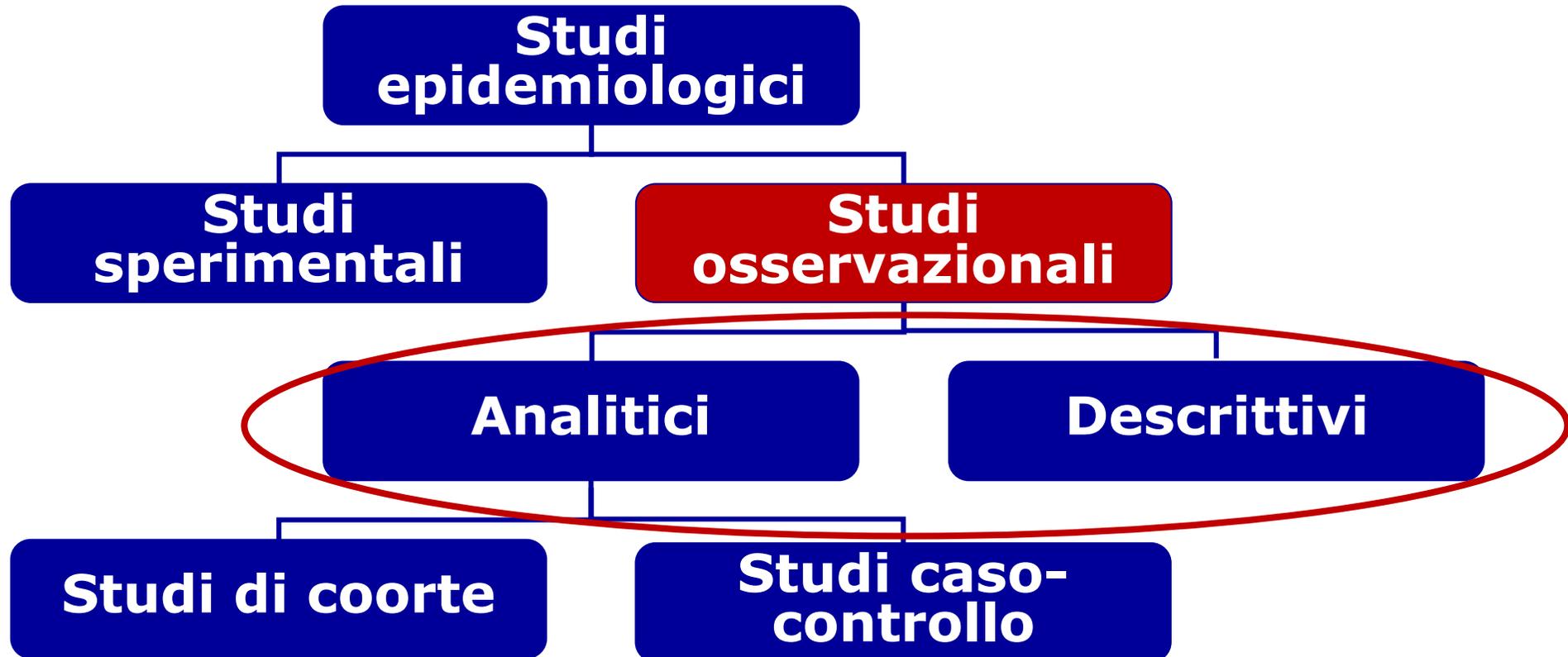
Controllo dello sperimentatore

I soggetti arruolati vengono **ASSEGNATI** dal ricercatore al gruppo dei trattati (gruppo sperimentale) o al gruppo dei non trattati, utilizzando appropriate metodologie

Osservazione della realtà

I soggetti arruolati vengono **CLASSIFICATI** nel gruppo dei trattati o nel gruppo dei non trattati in base alla semplice osservazione della pratica clinica

Classificazione degli studi epidemiologici



Epidemiologia Osservazionale

- **DESCRITTIVA**

CHI? (età, sesso, razza

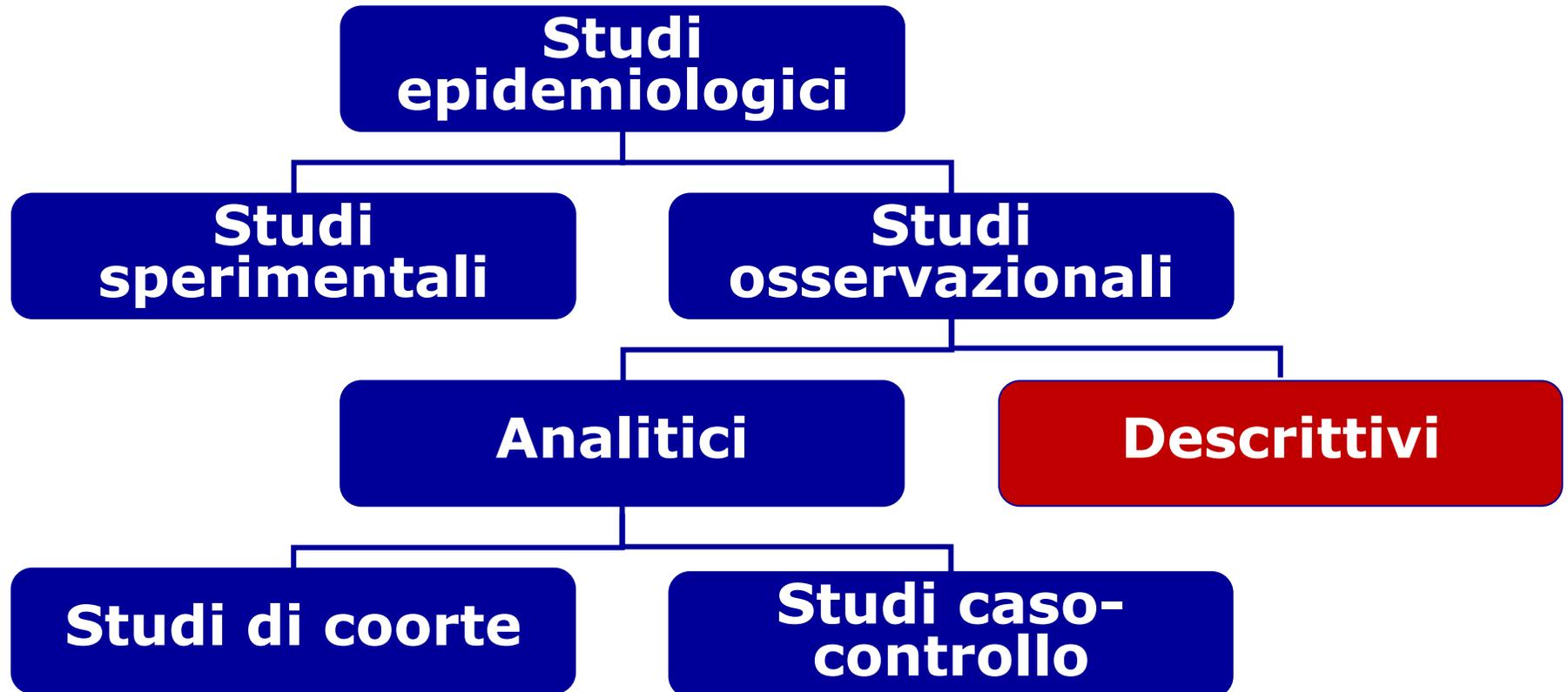
DOVE? (distribuzione geografica)

QUANDO? (andamento temporale)

- **ANALITICA**

PERCHE'? (fattori di rischio)

Classificazione degli studi epidemiologici



Studi descrittivi

Utilizzano le statistiche correnti (Censimenti, Schede di decesso, Notifiche malattie infettive, ...)

Servono ad avere un'idea della distribuzione di fenomeni (Tassi di natalità, Tassi di mortalità, ...)

Sono utili per descrivere:

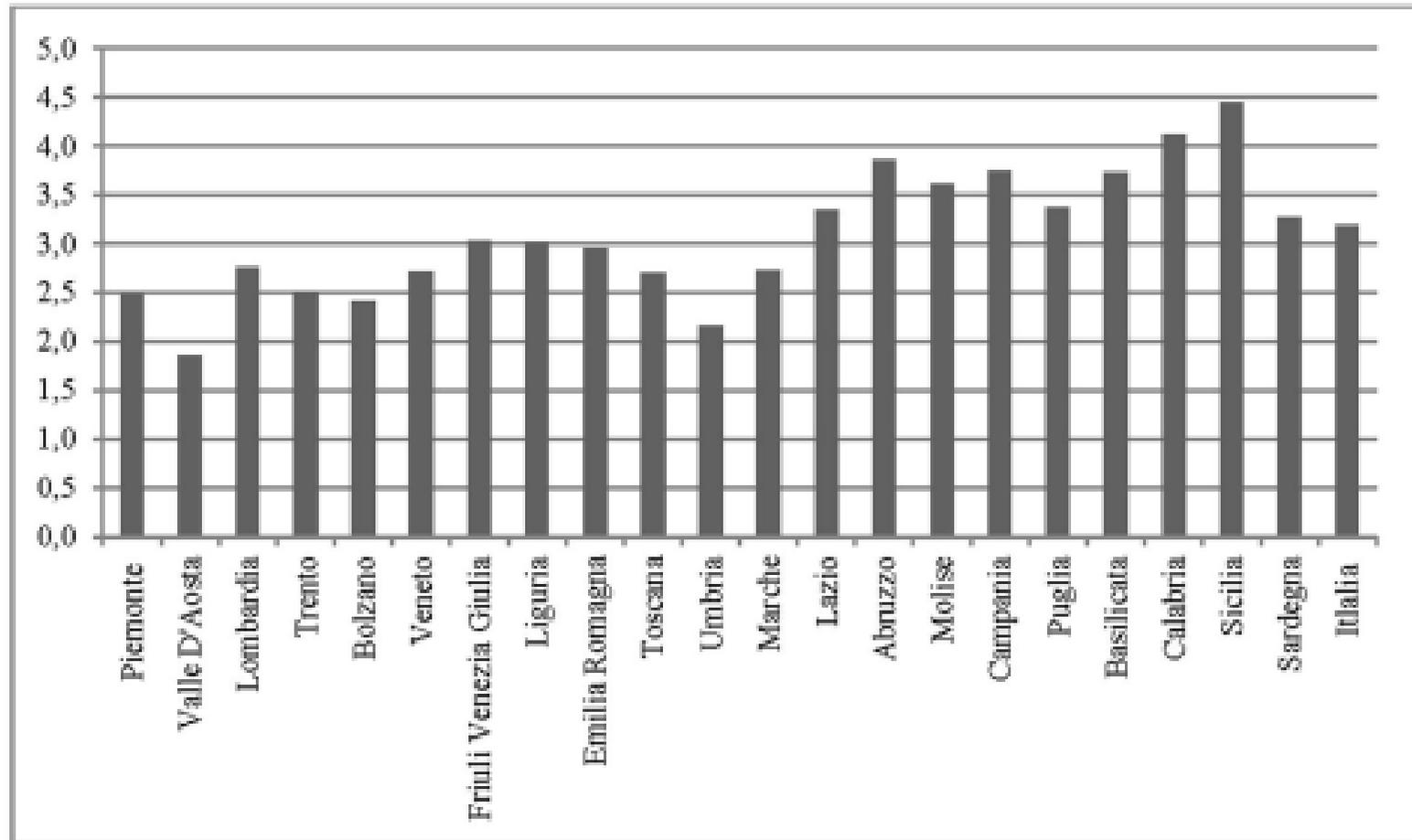
- Distribuzione geografica dei fenomeni
- Andamento nel tempo (es: per interventi di sanità pubblica)
- Realtà diverse e fare confronti
- Programmazione di interventi sanitari

Vantaggi

- Bassi costi
- Immediatezza dei risultati

Studi descrittivi

Grafico 4 - *Tasso (per 1.000) di mortalità infantile per regione - Anni 2009-2011*



Fonte dei dati: Istat. "Indagine sui decessi e cause di morte". Anno 2011.

Studi trasversali

Sono anche detti “Cross - sectional” o “Studi di prevalenza”

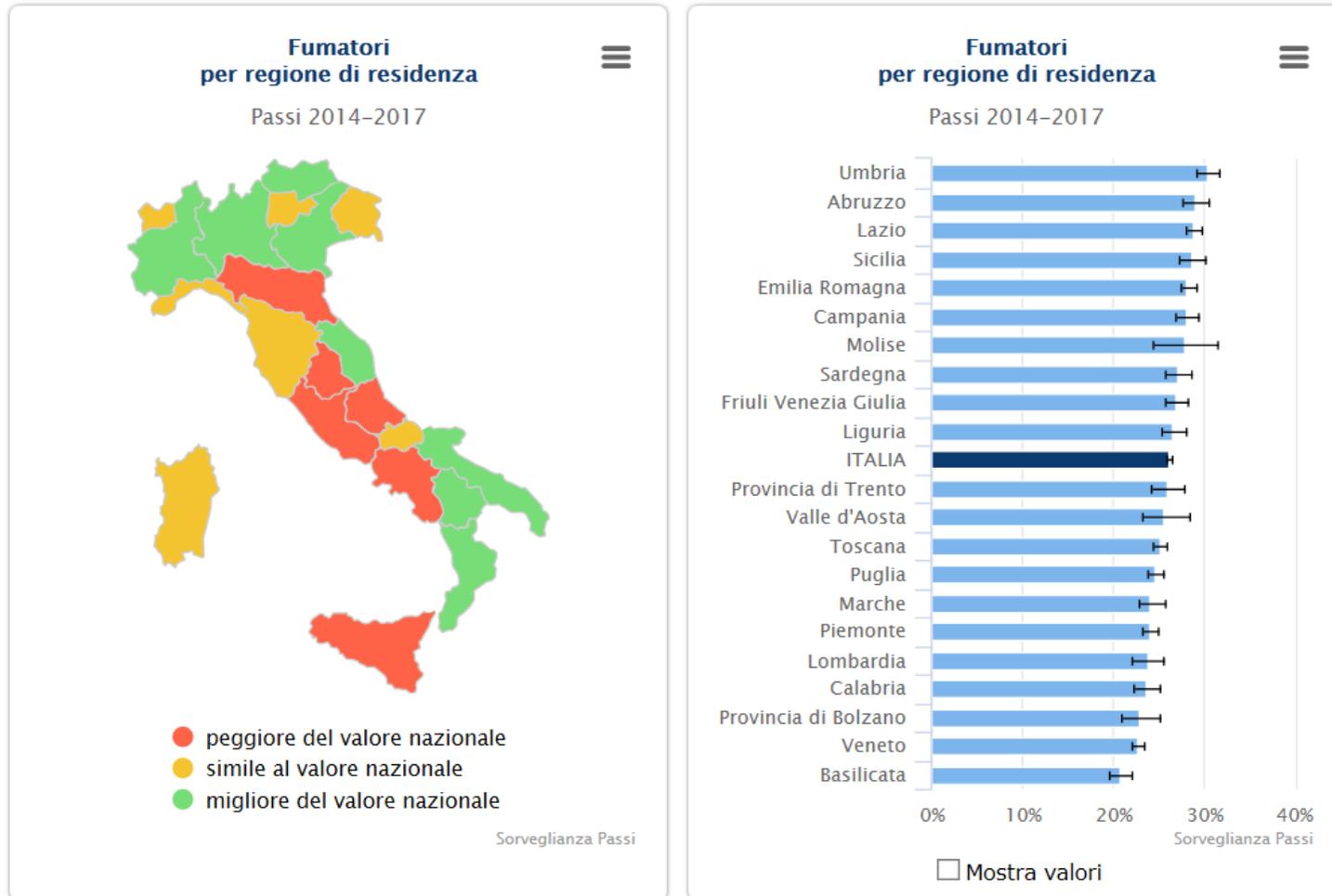
Una popolazione definita (o un campione rappresentativo di essa) viene esaminata in un preciso istante al fine di determinare lo stato di malattia, l'esposizione ad un particolare fattore o la presenza di qualsiasi altra condizione

Utili per dimensionare un problema sanitario

- Determinare caratteristiche generali della popolazione
- Diagnosticare precocemente una malattia (screening di popolazione)
- Stimare la prevalenza della malattia e seguirla nel tempo (relazione prevalenza/incidenza)
- Stimare la prevalenza delle caratteristiche o dei fattori di rischio
- Generare ipotesi di relazione causa-effetto

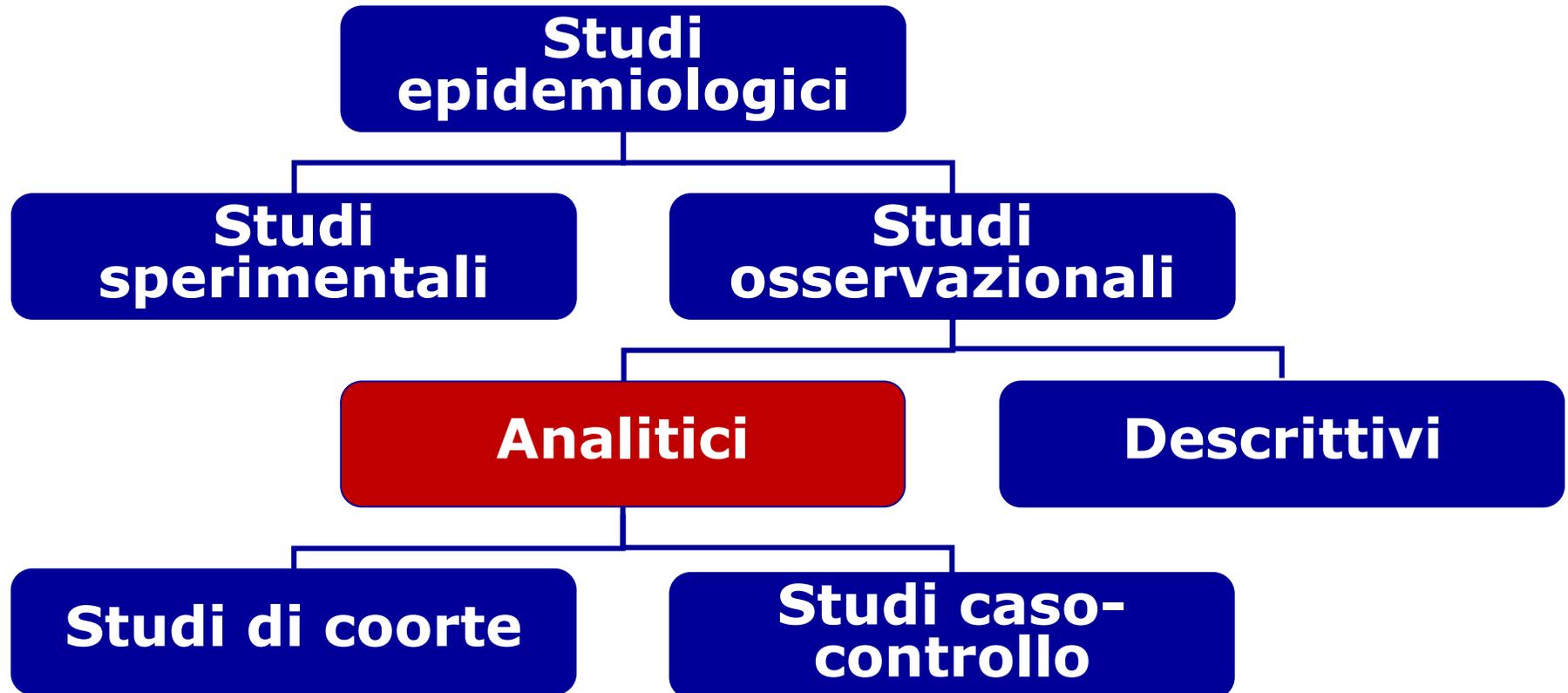
Studi trasversali

Fonte: Sorveglianza PASSI – Abitudine al fumo



<http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/fumo.asp>

Classificazione degli studi epidemiologici



Epidemiologia analitica

Esposizione a:
Fattore di Rischio
oppure
Fattore Ambientale
oppure
Intervento preventivo

→
Associazione

Malattia
oppure
Altro Esito

Malattia

Sì

No

Esposizione

Sì

a

b

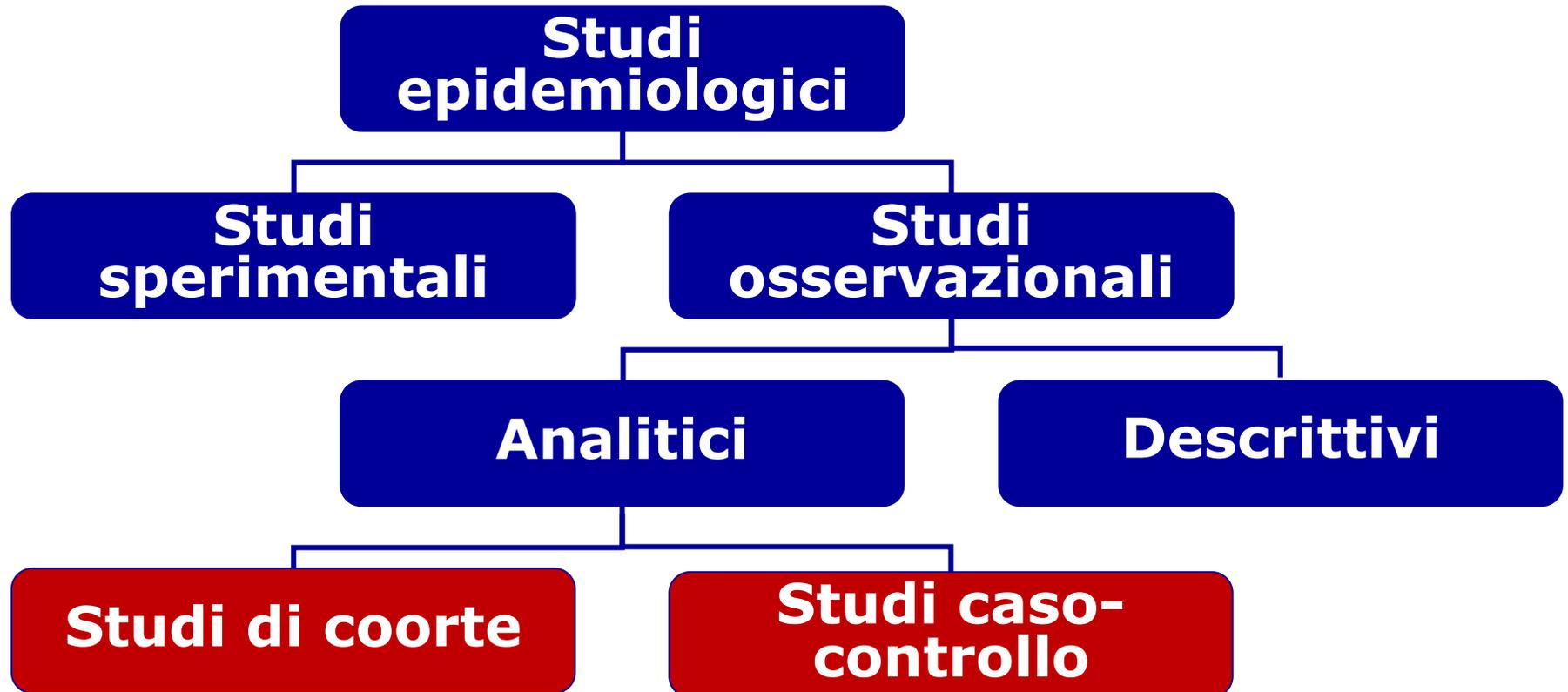
No

c

d

| | | |
|-----------|-----------|-----------|
| | Sì | No |
| Sì | a | b |
| No | c | d |

Classificazione degli studi epidemiologici



“Direzionalità” degli studi di epidemiologia analitica

Esposizione **COORTE**  *Malattia*

Esposizione **CASO-CONTROLLO**  *Malattia*

Epidemiologia analitica



Studi caso-controllo

Malattia

Sì

No

Sì

a

b

No

c

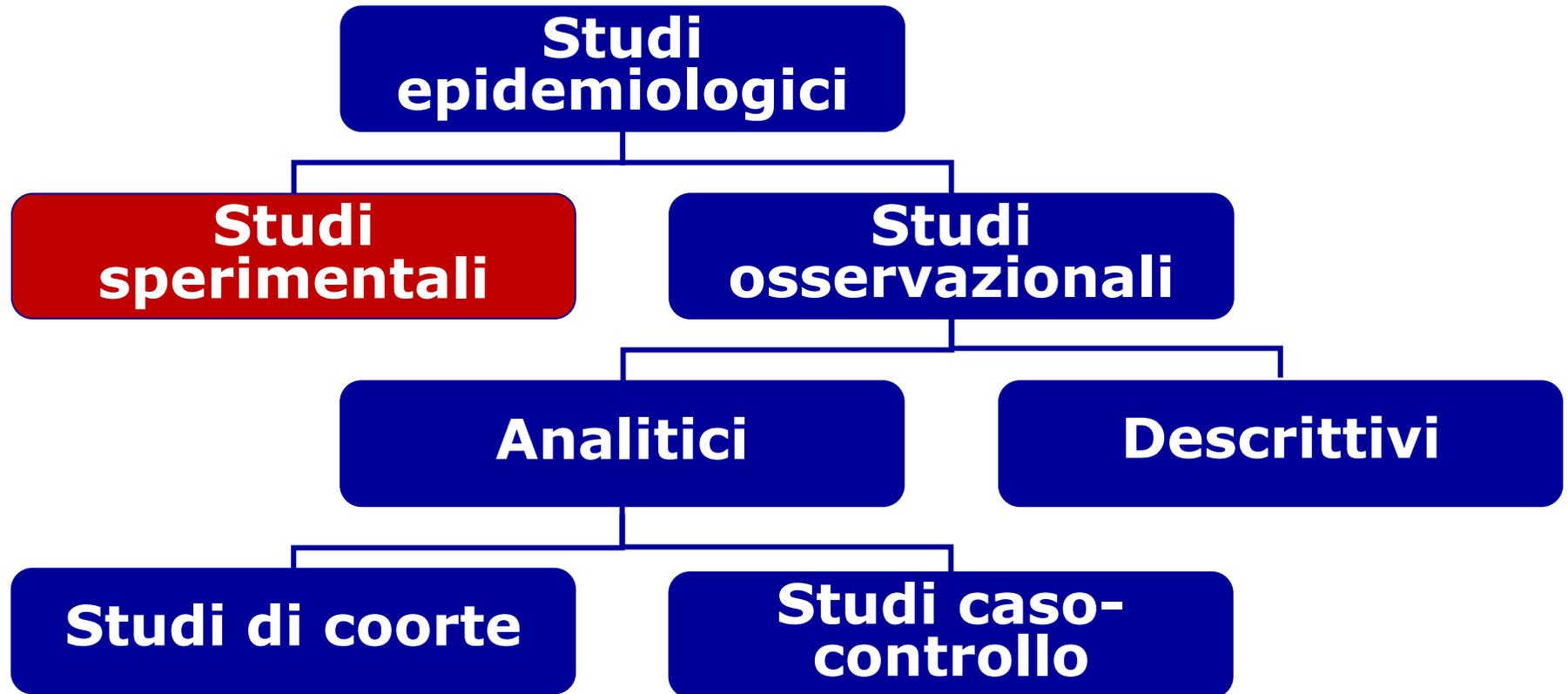
d

Studi di coorte



Esposizione

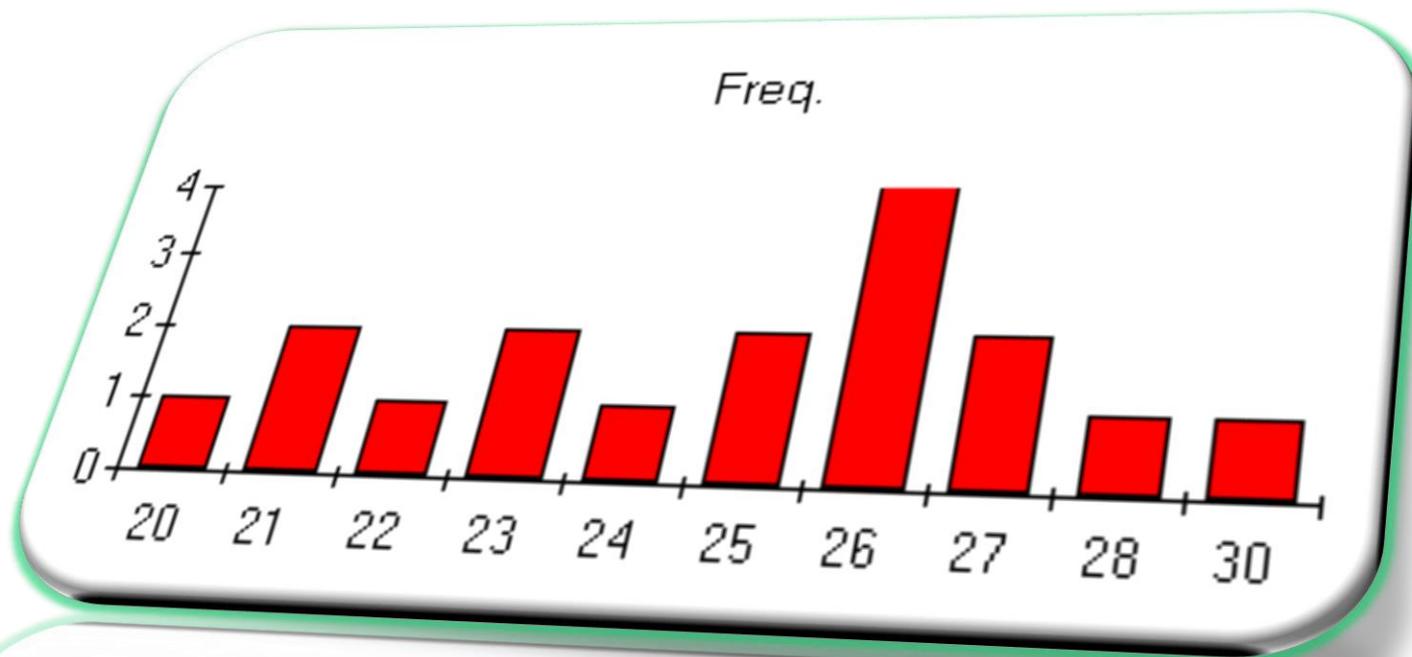
Classificazione degli studi epidemiologici



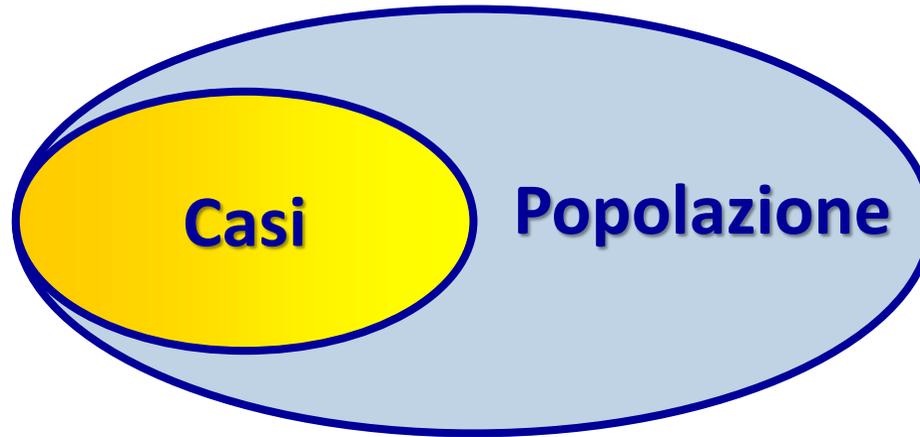
Epidemiologia sperimentale - disegno



Misure di frequenza



Misure di frequenza



Le misure di frequenza o RISCHIO

RISCHI assoluti

PREVALENZA

INCIDENZA

PREVALENZA

SIGNIFICATO:

La prevalenza misura la proporzione di individui che presenta la malattia (oggetto di studio) in una popolazione in un dato momento, si riferisce pertanto a tutti i casi di malattia esistenti nel momento di osservazione

CALCOLO:

$$\text{PREVALENZA} = \frac{\text{n casi di malattia (t)}}{\text{Popolazione tot. (t)}}$$

PREVALENZA

Numero di casi = 3

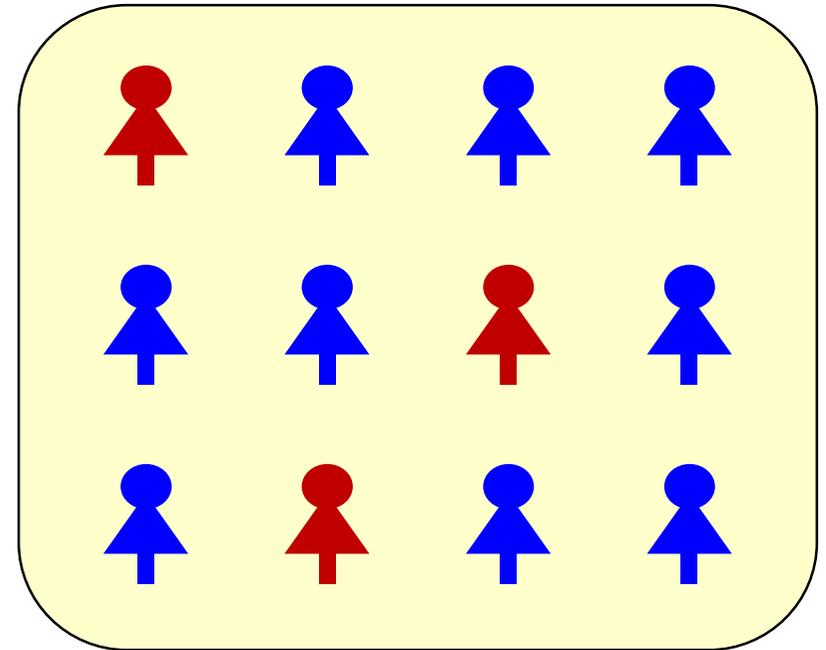
Popolazione Totale = 12

Prevalenza = $3/12 = 0,25$



La **prevalenza** è paragonabile alla «fotografia» di una popolazione in un determinato momento

Popolazione al tempo t



Soggetto sano



Soggetto malato

INCIDENZA

SIGNIFICATO:

L'incidenza misura la proporzione di nuovi casi di malattia che si verificano in una popolazione in un dato lasso di tempo: rappresenta la proporzione di individui che vengono colpiti dalla malattia in un determinato periodo di tempo (t_0-t_1)

CALCOLO:

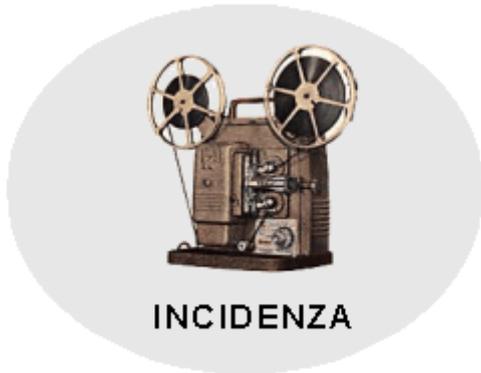
$$\text{INCIDENZA} = \frac{\text{n NUOVI CASI di malattia } (t_0-t_1)}{\text{Popolazione esposta al rischio di ammalarsi}}$$

INCIDENZA

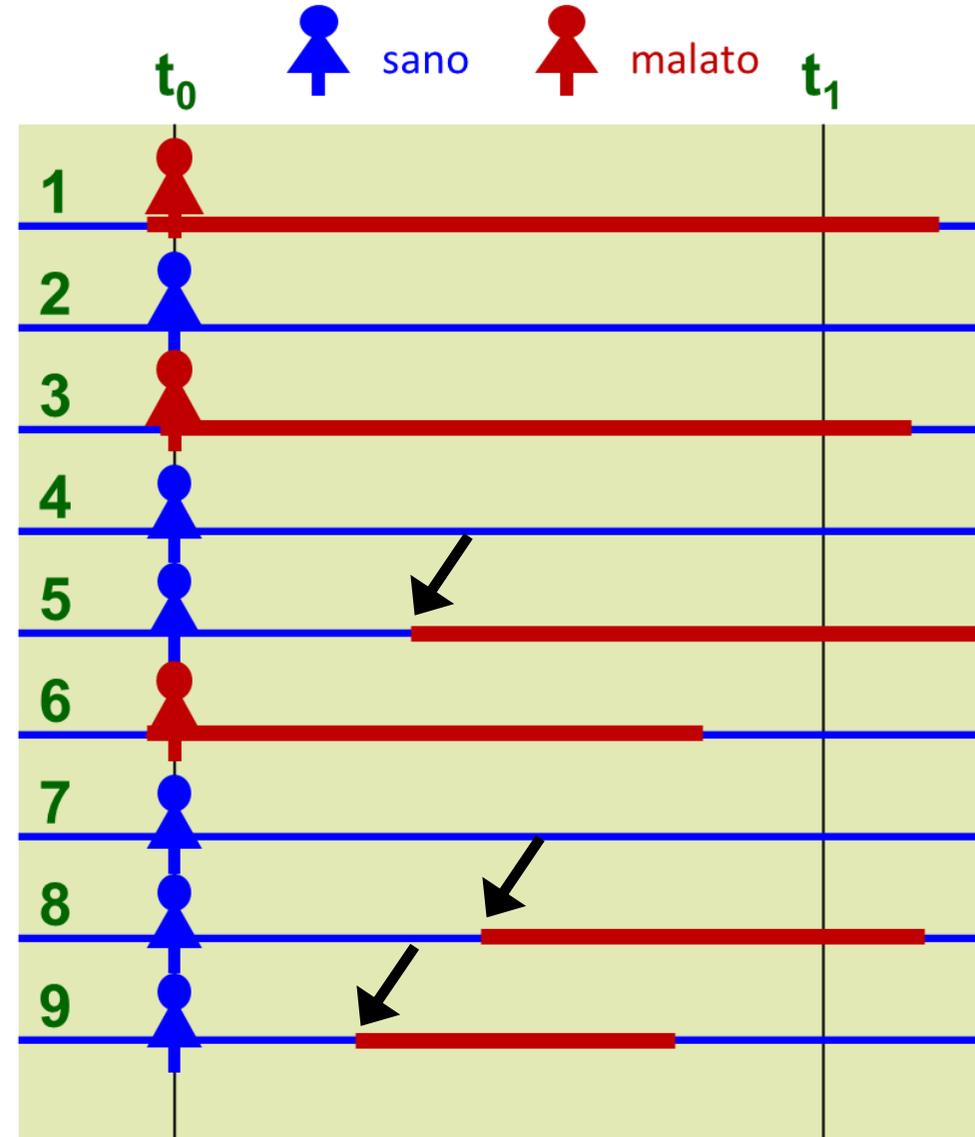
Popolazione SANA (t_0) = 6
(*pop. esposta*)

NUOVI CASI (t_0-t_1) = 3

INCIDENZA (t_0-t_1) = $3/6 = 0,50$

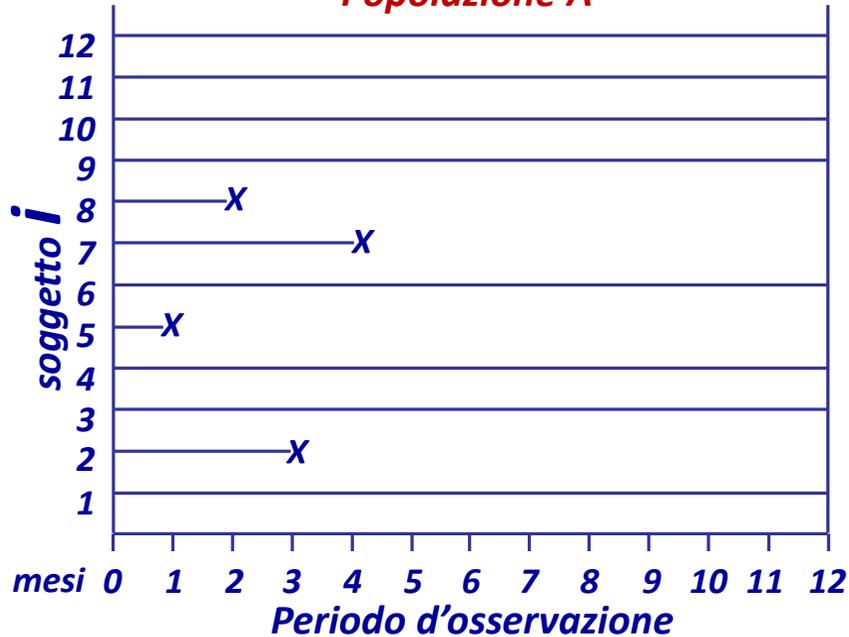


L' **incidenza** è paragonabile ad un «film» di una popolazione



INCIDENZA CUMULATIVA

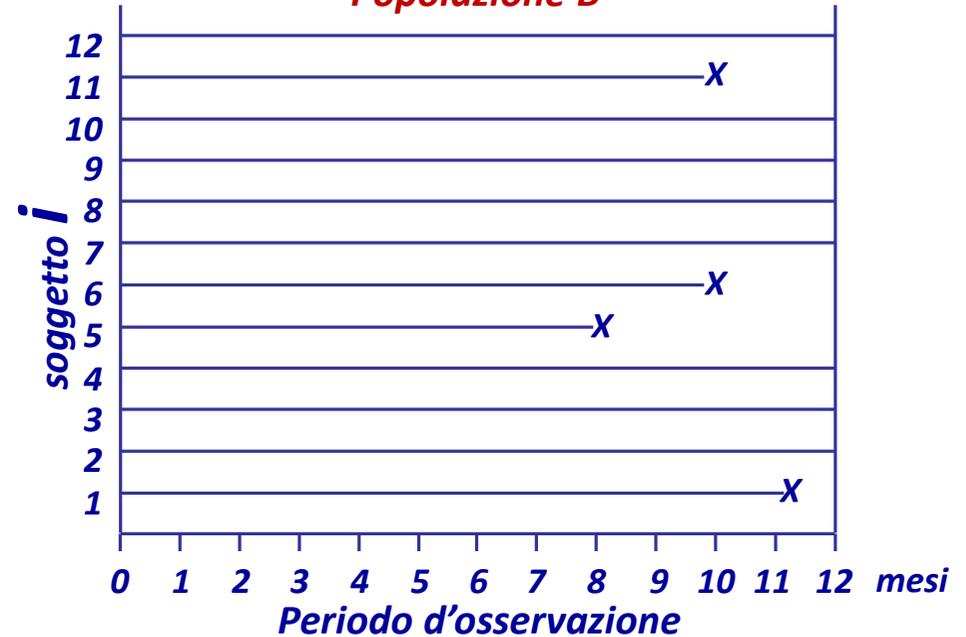
Popolazione A



N. di casi: 4
popolazione a rischio all'inizio: 12
tempo d'osservazione: 1 anno

$$\text{Rischio annuale} = \frac{4}{12} \times 100 = 33 \text{ per } 100$$

Popolazione B



N. di casi: 4
popolazione a rischio all'inizio: 12
tempo d'osservazione: 1 anno

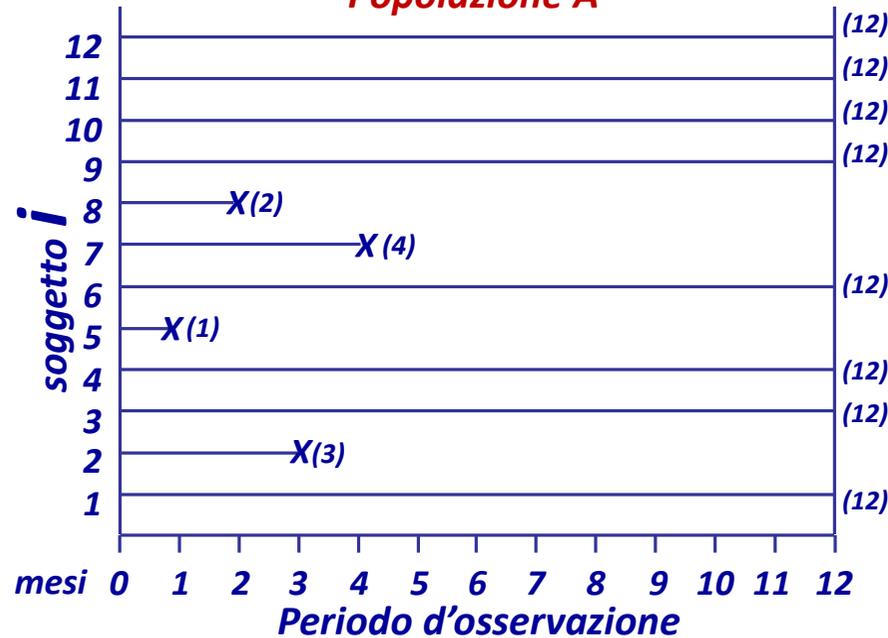
$$\text{Rischio annuale} = \frac{4}{12} \times 100 = 33 \text{ per } 100$$



Nota: - Il tasso d'incidenza cumulativo è una proporzione: valori possibili da 0 a 1
- Il tempo non è nella formula, ma deve essere specificato
- Si interpreta come una probabilità

DENSITA' DI INCIDENZA o TASSI DI INCIDENZA MEDIO

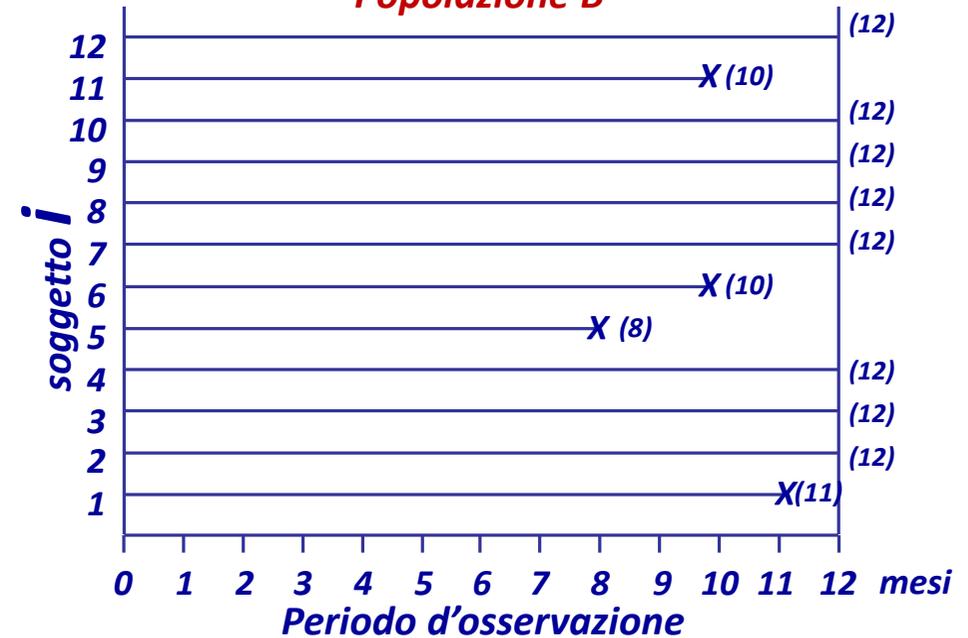
Popolazione A



N. di casi: 4
 mesi-persona: 106
 anni-persona: $106/12 = 8.83$

$$\text{Tasso d'incidenza medio} = \frac{4}{8,83} \times 100 = 45,3 \text{ per } 100 \text{ anni-pers.}$$

Popolazione B



N. di casi: 4
 mesi-persona: 135
 anni-persona: $135/12 = 11.25$

$$\text{Tasso d'incidenza medio} = \frac{4}{11,25} \times 100 = 35,6 \text{ per } 100 \text{ anni-pers.}$$

Nota: - Unità di misura: tempo-persona (es. anni-persona, mesi-persona, etc.)
 - Nella formula è considerata sia la popolazione che il tempo d'osservazione

INCIDENZA

SIGNIFICATO:

L'incidenza misura la proporzione di nuovi casi di malattia che si verificano in una popolazione in un dato lasso di tempo: rappresenta la proporzione di individui che vengono colpiti dalla malattia in un determinato periodo di tempo (t_0-t_1)

CALCOLO:

$$\text{INCIDENZA cumulativa} \quad = \quad \frac{\text{n NUOVI CASI di malattia } (t_0-t_1)}{\text{Popolazione esposta al rischio di ammalarsi}}$$

(proporzione)

$$\text{Densità di INCIDENZA} \quad = \quad \frac{\text{n NUOVI CASI di malattia } (t_0-t_1)}{\text{Anni/persona di esposizione al rischio di ammalarsi, tra } t_0 \text{ e } t_1}$$

(tasso)

INCIDENZA - finalità

- **L'incidenza cumulativa** rappresenta una stima del **rischio individuale di sviluppare la malattia** nel lasso di tempo considerato per un soggetto appartenente alla popolazione in esame



idoneo a predire la **probabilità** di malattia nel singolo individuo

- **La densità di incidenza (o tasso di incidenza)** rappresenta una stima complessiva della **velocità di propagazione della malattia**



è la misura più idonea e utilizzata negli studi finalizzati a **saggiare ipotesi di tipo eziologico**

NOTA: in popolazioni ampie ed in presenza di un rischio basso le due misure tendono a coincidere

INCIDENZA e PREVALENZA

il calcolo a confronto

| | PREVALENZA | INCIDENZA |
|--------------|---|---|
| Numeratore | <u>Tutti i casi</u> di malattia evidenziati nella popolazione in una singola indagine | <u>Nuovi casi</u> di malattia che si verificano in una popolazione in un lasso di tempo |
| Denominatore | <u>Tutti gli individui</u> della popolazione <u>liberi o meno</u> dalla malattia in esame | Gli individui della popolazione <u>liberi</u> dalla malattia in esame |
| Tempo | Un singolo <u>istante</u> (virtualmente) | Un <u>intervallo</u> di tempo |

INCIDENZA e PREVALENZA

significato e utilizzo a confronto

| PREVALENZA | INCIDENZA |
|--|---|
| Probabilità di avere una malattia | Probabilità di sviluppare una malattia |
| Accertata con una sola indagine | Necessità di indagini distanziate nel tempo (studi di coorte) |
| Dipende dalla durata della malattia | Non dipende dalla durata della malattia |
| Preferita per valutare l'impatto di una malattia (in genere di lunga durata) in una popolazione | Preferita per saggiare ipotesi di tipo eziologico |



**Altri elementi importanti nella
programmazione di uno studio epidemiologico**

Scelta della popolazione

Popolazione significato più statistico che demografico
Insieme delle unità (elementi) che sono oggetto di studio

Le unità presentano tutte almeno una caratteristica comune:

- popolazione generale di una **determinata area geografica**
- **gruppo ben definito dal punto di vista sociale o professionale**
- gruppo di soggetti accomunati da **un'esposizione specifica o da una patologia specifica** nella popolazione generale

Una popolazione statistica va definita anche rispetto al tempo.

- pazienti ricoverati in Italia per Infarto del Miocardio
dal 1° gennaio al 31 dicembre 2015

Campionamento

- ✓ Difficilmente è possibile studiare l'intera popolazione di interesse
- ✓ Necessità del “**campionamento**”
- ✓ Diverse modalità di campionamento

Se si verificano alcune condizioni **i risultati del campione possono essere generalizzati all'intera popolazione**

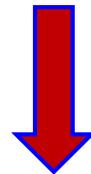
Il campione deve essere:

- **Rappresentativo** della popolazione (*campione casuale*)
- **Sufficientemente grande** (considerazioni statistiche: differenze, livello di precisione, variabilità del fenomeno, ecc.)
- **Partecipazione vicina la 100%**

Un concetto importante dell'Epidemiologia....

Nella progettazione di un qualunque studio epidemiologico, è importante ragionare su due aspetti:

1. **correttezza nella conduzione dello studio**
2. **possibile trasferimento dei risultati ad una popolazione più ampia rispetto a quella che è stata effettivamente studiata.**



Validità
(interna vs esterna)

Popolazione totale

Popolazione
di riferimento

Validità Esterna

Validità Interna

Gruppo A

Gruppo B

Progettazione di uno studio



Studi Osservazionali - STROBE

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration

Jan P. Vandembroucke¹, Erik von Elm^{2,3}, Douglas G. Altman⁴, Peter C. Gøtzsche⁵, Cynthia D. Mulrow⁶, Stuart J. Pocock⁷, Charles Poole⁸, James J. Schlesselman⁹, Matthias Egger^{2,10*} for the STROBE Initiative

PLoS Med 4(10): e297. doi:10.1371/journal.pmed.0040297

dations to improve the quality of reporting of observational studies. The STROBE Statement consists of a checklist of 22 items, which relate to the title, abstract, introduction, methods, results and discussion sections of articles. Eighteen items are common to cohort studies, case-

Strumenti utili quando si progetta uno studio

Studi Osservazionali - STROBE

METHODS

| | | |
|--------------------------------------|----|--|
| Study design | 4 | Present key elements of study design early in the paper |
| Setting | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection |
| Participants | 6 | (a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case |
| Variables | 7 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable |
| Data sources/ measurement | 8* | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group |
| Bias | 9 | Describe any efforts to address potential sources of bias |
| Study size | 10 | Explain how the study size was arrived at |
| Quantitative variables | 11 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen, and why |
| Statistical methods | 12 | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses |

Studi Sperimentali - SPIRIT

SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials

An-Wen Chan,¹ Jennifer M Tetzlaff,² Peter C Gøtzsche,³ Douglas G Altman,⁴
Howard Mann,⁵ Jesse A Berlin,⁶ Kay Dickersin,⁷ Asbjørn Hróbjartsson,³
Kenneth F Schulz,⁸ Wendy R Parulekar,⁹ Karmela Krleža-Jeric,¹⁰
Andreas Laupacis,¹¹ David Moher^{2,10}

BMJ 2013; 346:e7586 doi: 10.1136/bmj.e7586

The SPIRIT Statement provides guidance
in the form of a checklist of recommended
items to include in a clinical trial protocol.

Strumenti utili quando si progetta uno studio

Studi Sperimentali - SPIRIT

| Methods: Participants, interventions, and outcomes | | |
|---|-----|--|
| Study setting | 9 | Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained |
| Eligibility criteria | 10 | Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists) |
| Interventions | 11a | Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered |
| | 11b | Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease) |
| | 11c | Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests) |
| | 11d | Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial |
| Outcomes | 12 | Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended |
| Participant timeline | 13 | Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see fig 1) |
| Sample size | 14 | Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations |
| Recruitment | 15 | Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size |
| Methods: Assignment of interventions (for controlled trials) | | |
| Allocation: | | |
| Sequence generation | 16a | Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions |
| Allocation concealment mechanism | 16b | Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned |
| Implementation | 16c | Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions |
| Blinding (masking) | 17a | Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts) and how |
| | 17b | If blinded, circumstances under which unblinding is permissible and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial |
| Methods: Data collection, management, and analysis | | |
| Data collection methods | 18a | Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol |
| | 18b | Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols |
| Data management | 19 | Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol |
| Statistical methods | 20a | Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol |
| | 20b | Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses) |
| | 20c | Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation) |

Il ragionamento Epidemiologico

- 1. Valutare la presenza o meno di un'associazione statistica tra un fattore o caratteristica e lo sviluppo di una malattia**
- 2. Derivare dall'esistenza dell'associazione appropriate conclusioni riguardo a possibili relazioni causali**

Associazione e rapporto causale

Nel caso di uno studio etiologico, l'esistenza di un'associazione non implica rapporto causale

Criteri di causalità di Bradford Hill (1965)

1. Forza dell'associazione
2. Replicazione dei risultati (consistenza)
3. Specificità
4. Gradiente biologico (Relazione dose-risposta)
5. Coerenza con altre conoscenze
6. Evidenza sperimentale (Cessazione dell'esposizione)
7. Analogia
8. Sequenza temporale
9. Plausibilità biologica