

DISEGNI DI STUDIO



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

annarita.vestri@uniroma1.it

STUDI EPIDEMIOLOGICI

Indagini idonee per studiare e valutare i fattori di rischio, l'insorgenza, la frequenza, la diffusione e gli esiti delle patologie in un determinato ambito territoriale

Obiettivo

Individuare modelli esplicativi della distribuzione delle patologie in termini di fattori causali

Valutare l'associazione causale tra insorgenza di malattia ed esposizione ad un determinato fattore di rischio

Un corretto studio epidemiologico deve

- consentire il confronto tra due o più gruppi di popolazione in un determinato tempo, oppure nello stesso gruppo in tempi diversi
- permettere la quantificazione delle differenze sia in termini assoluti che relativi

Un corretto studio epidemiologico deve

collocare le esposizioni e le malattie nel tempo al fine di verificarne la sequenza temporale

- ridurre al minimo errori e fattori di confondimento (bias) che potrebbero complicare o falsare l'interpretazione dei dati

DISEGNI EPIDEMIOLOGICI

STUDI DESCRITTIVI

Who? What? Where? When?

- studi di correlazione o ecologici
- Case reports/series
- Cross-sectional study

STUDI ANALITICI

Why?

Ricerca di fattori associati o predittivi di outcome

- studi osservazionali
 - caso-controllo
 - coorte
- studi di intervento
es. Trial clinici
randomizzati

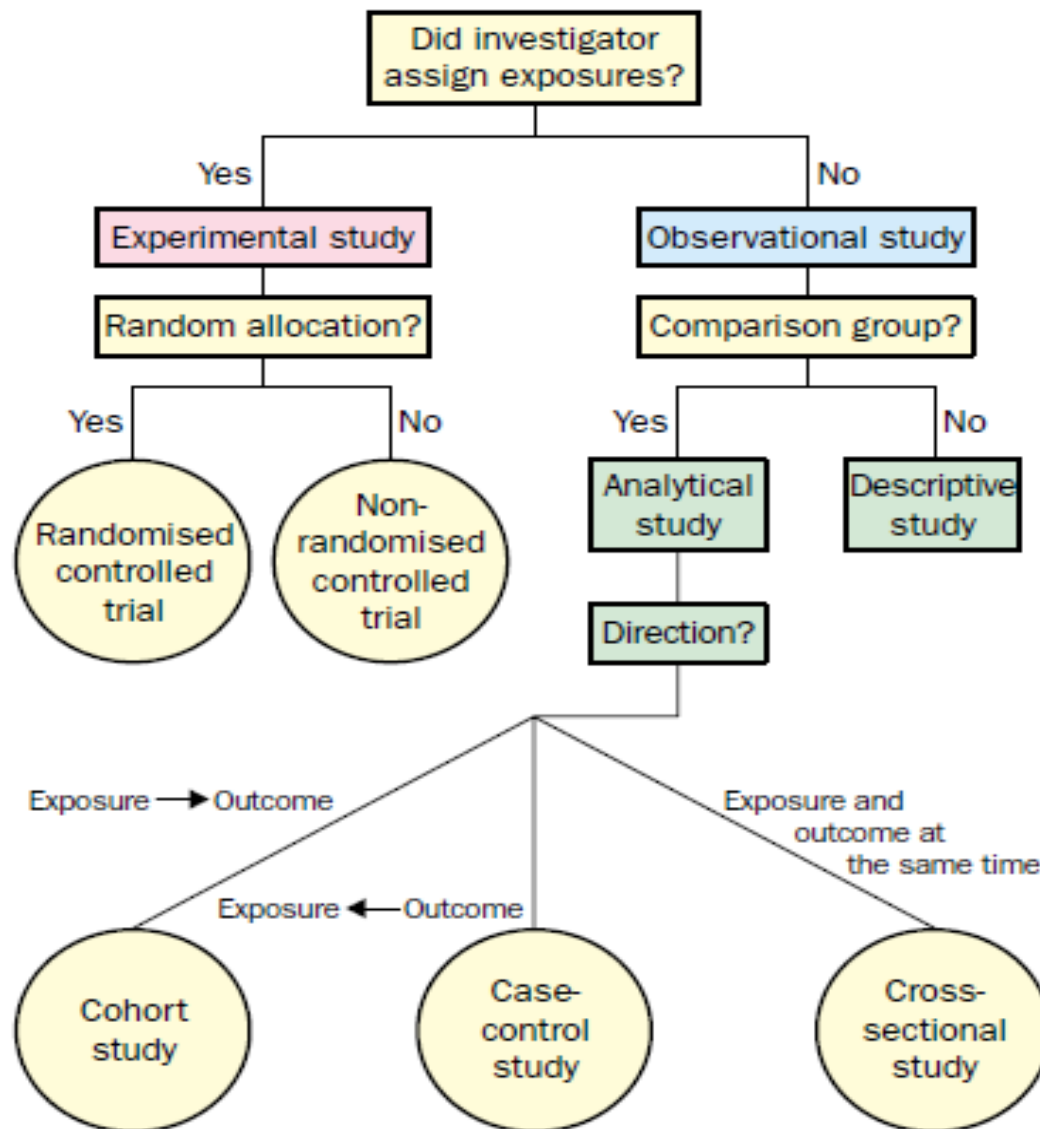


Figure 1: Algorithm for classification of types of clinical research

STUDI DESCRITTIVI

Semplice descrizione della distribuzione della patologia nella popolazione, in relazione a variabili di tipo demografico (età, sesso...), valutate nel tempo e nello spazio

Si basano in genere su statistiche ufficiali (fonte ISTAT) di morbosità e/o mortalità

Costituiscono studi preliminari da cui prendono il via studi successivi più approfonditi

STUDI DI PREVALENZA

Rilevazione istantanea da una "popolazione definita" dei dati su i fattori di rischio, gli atteggiamenti dei soggetti, le loro malattie, i loro disturbi.

Obiettivi principali:

- Descrivere il carico di malattie in una comunità, a scopo di *pianificazione sanitaria*;
- Ottenere *informazioni* sugli atteggiamenti della popolazione nei confronti dei servizi sanitari, sui *bisogni* di assistenza percepiti, sull'utilizzo dei servizi sanitari stessi;
- *Descrivere* la distribuzione di una variabile fisiologica in una comunità;
- Analizzare l'*associazione di un fattore con una malattia* (spesso primo stadio di uno studio longitudinale che prosegue sui non malati)

STUDI DI PREVALENZA

ATTUALE ESPOSIZIONE AL FATTORE DI RISCHIO	ATTUALE PATOLOGIA		Totale
	PRESENTE	ASSENTE	
ESPOSTI	a	b	a + b
NON ESPOSTI	c	d	c + d
Totale	a + c	b + d	a + b + c + d

Il principale indice che è possibile calcolare è la prevalenza di malattia, sia generale che distintamente per la presenza o meno di esposizione al fattore di rischio

$$\text{prevalenza generale} = (a + c) / (a + b + c + d)$$

$$\text{prevalenza fra gli esposti} = a / (a + b)$$

$$\text{prevalenza fra i non esposti} = c / (c + d)$$

Il confronto tra i tassi di prevalenza di esposti e non esposti consente di definire ipotesi sull'associazione fra esposizione al fattore di rischio ed insorgenza della patologia

$$\text{ODDS DI PREVALENZA} = P/(1-P)$$

ODDS E PROBABILITA'

$P=0,20$

$1-P=0,80$

$ODDS=0,20/0,80=1/4=0.25$

Se un cavallo è quotato 4 a 1 significa che la probabilità che vinca è solo 1 su 5 (ci sono 4 possibilità a sfavore e 1 a favore) e quindi nel caso di vittoria il banco paga 4 volte la posta



$P=0,10$

$1-P=0,90$

$ODDS=0,10/0,90=0.11$

$P=0,20$

$1-P=0,80$

$ODDS=0,20/0,80=0.25$

$P=0,30$

$1-P=0,70$

$ODDS=0,30/0,70=0.43$

$P=0,50$

$1-P=0,50$

$ODDS=0,50/0,50=1$

$P=0,80$

$1-P=0,20$

$ODDS=0,80/0,20=4$

$P=0,90$

$1-P=0,10$

$ODDS=0,90/0,10=9$



STUDI DI PREVALENZA

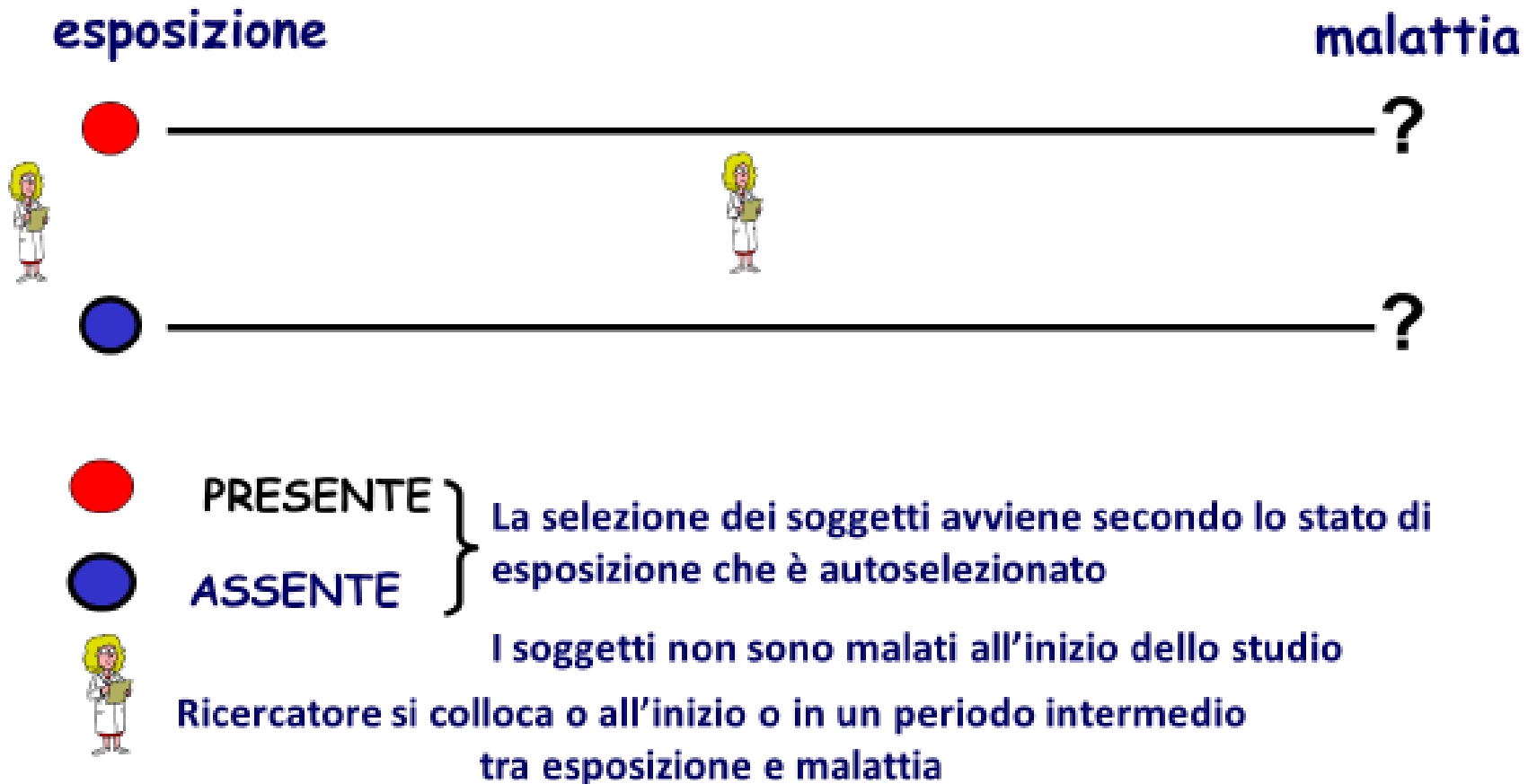
VANTAGGI

- ➔ più facili da condurre rispetto ad altri studi analitici poiché non richiedono un follow-up
- ➔ possono fornire una dettagliata fotografia dei bisogni di salute di una popolazione al fine di pianificare gli interventi assistenziali e preventivi

SVANTAGGI

- ➔ essendo basati su casi prevalenti piuttosto che incidenti hanno una limitata possibilità di investigare sulle relazioni etiologiche
- ➔ non consentono di studiare la sequenza temporale degli eventi
- ➔ non permettono di investigare su malattie (eventi) di breve durata
- ➔ non sono adatti per malattie ed esposizioni rare

Studio di coorte prospettico: la selezione dei soggetti nello studio avviene in base allo stato di esposizione



Studio di coorte retrospettivo: la selezione dei soggetti nello studio avviene in base allo stato di esposizione

esposizione

malattia



?



?



PRESENTE



ASSENTE

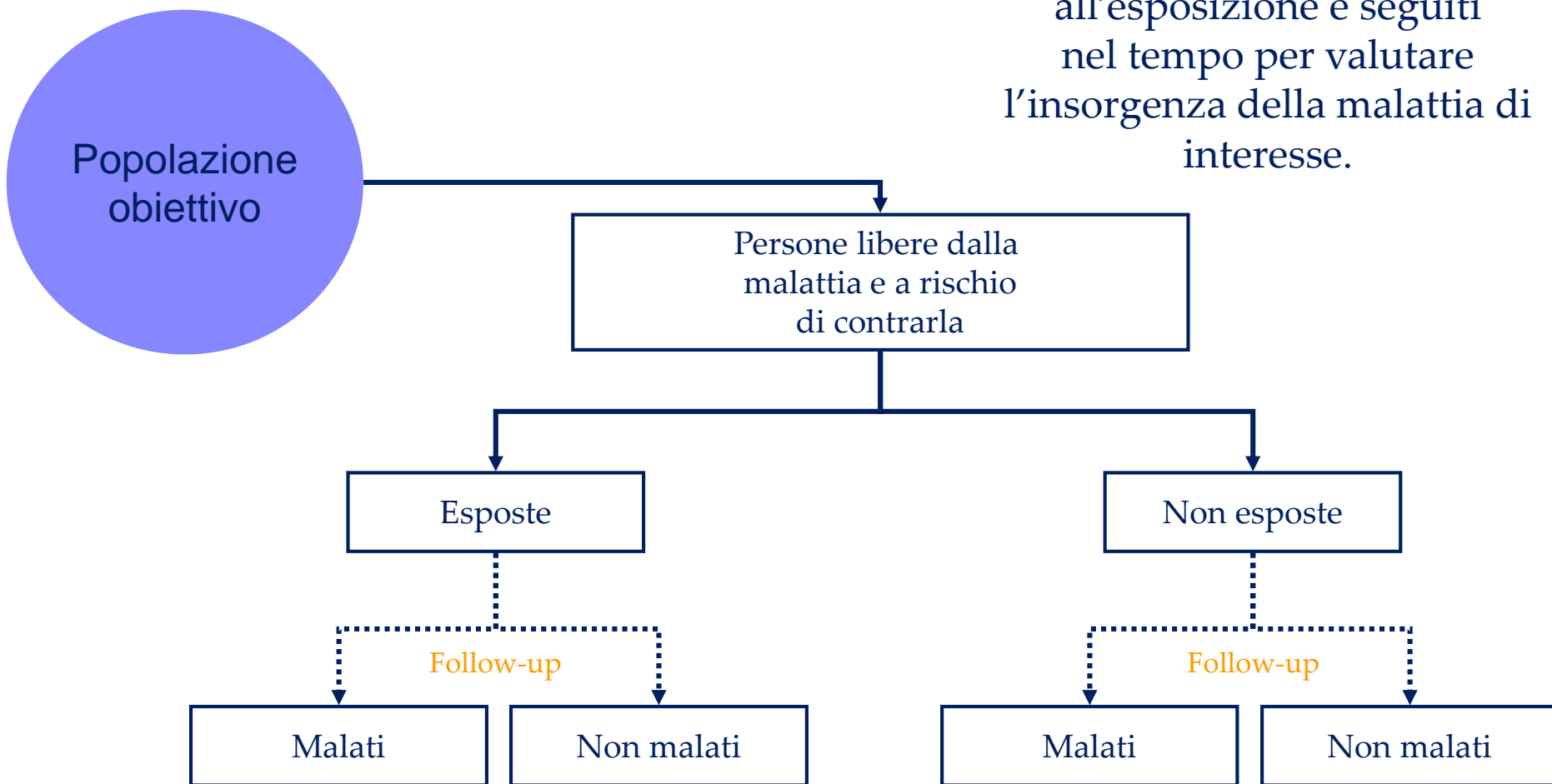
La selezione dei soggetti avviene secondo lo stato di esposizione che è autoselezionato



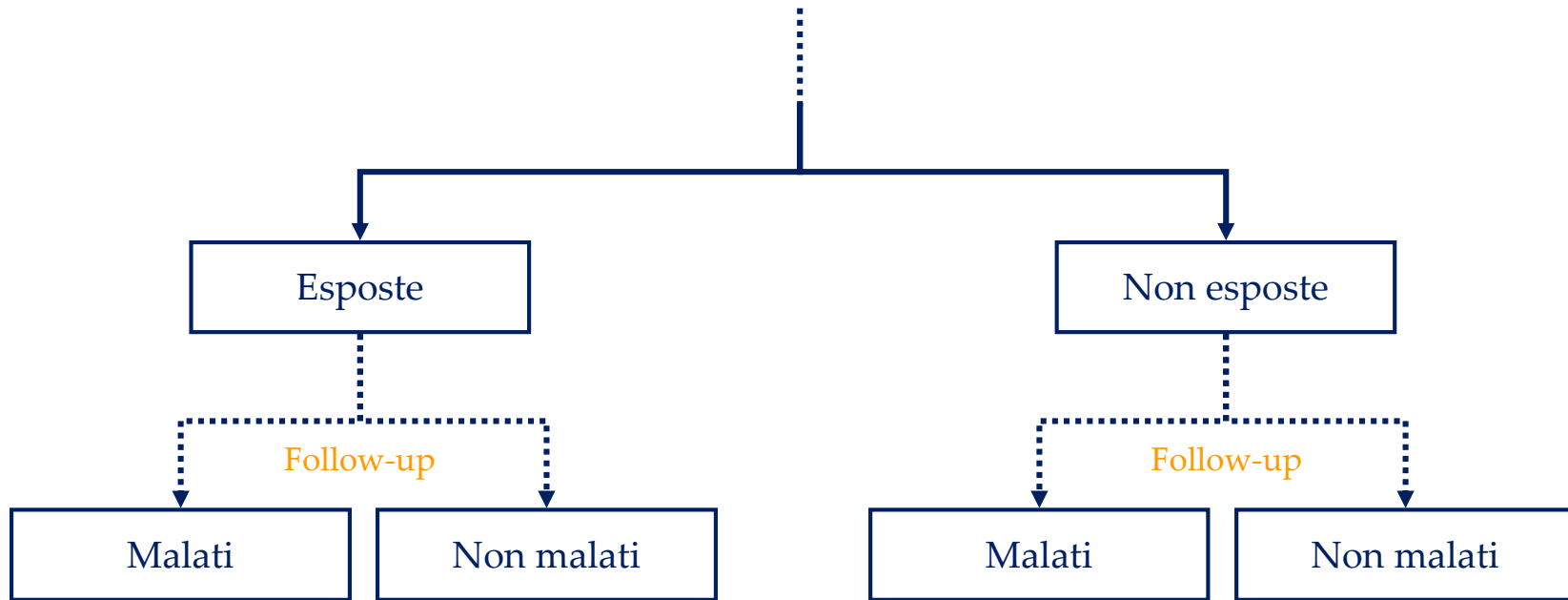
I soggetti sono già malati all'inizio dello studio
Ricercatore indaga retrospettivamente

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI DI COORTE

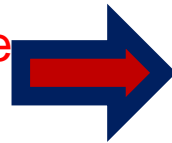
Sono studi nei quali i soggetti sono selezionati in base all'esposizione e seguiti nel tempo per valutare l'insorgenza della malattia di interesse.



EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI DI COORTE



Si classificano gli individui in base alla presenza/assenza dell'esposizione e poi si conteggiano gli individui che sperimentano la malattia durante il periodo di follow-up



Esposti

Non esposti

	Malati	Non malati
Esposti	a	b
Non esposti	c	d

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI DI COORTE

se:
$$\frac{a}{a+b} > \frac{c}{c+d}$$

l'esposizione è positivamente associata all'insorgenza della malattia

se:
$$\frac{a}{a+b} < \frac{c}{c+d}$$

l'esposizione è negativamente associata all'insorgenza della malattia

se:
$$\frac{a}{a+b} = \frac{c}{c+d}$$

l'esposizione è indipendente dall'insorgenza della malattia (assenza di associazione)

	Malati	Non malati
Esposti	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Non esposti	<input type="text"/>	<input type="text"/>



Verso dell'osservazione

Un ipotetico studio di coorte

- ➔ Incidenza attesa: $1 \cdot 10^{-5} \cdot \text{anno}^{-1}$
- ➔ Periodo di induzione/latenza: 20 anni
- ➔ Una coorte di 100.000 individui seguita per un periodo di 20 anni genera 20 casi di malattia

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI DI COORTE

Esempio: lo studio di Framingham (1948)

Popolazione residente
nella cittadina di
Framingham di età
compresa tra 20 e 62
anni
 $N \cong 10000$

popolazione bersaglio

$n \cong 6500$

campionamento

intervista ed esami clinici di laboratorio
focalizzati ai fattori potenziali cause di
malattie cardiovascolari

follow-up (tuttora in corso)

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI DI COORTE

Associazione tra livello di colesterolo al reclutamento e rischio di malattia coronarica (numero di casi ogni 1000 soggetti) nei 12 anni successivi.

	Donne		Uomini	
	Età (anni)		Età (anni)	
Colesterolemia (mg/100ml)	30-49	50-62	30-49	50-62
fino a 190	11.1	155.2	38.2	105.7
190-219	9.1	88.9	44.1	187.5
220-249	22.3	96.3	95.0	201.1
250 e oltre	50.4	121.5	157.7	267.8

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI DI COORTE

VANTAGGI

- ⇒ l'esposizione è misurata prima dell'insorgenza della malattia (in presenza di associazione si è ragionevolmente certi che l'esposizione precede la malattia);
- ⇒ Possono essere studiate esposizioni rare mediante l'appropriata selezione della coorte in studio
- ⇒ può essere studiato l'intero spettro degli effetti conseguenti a un'esposizione.

SVANTAGGI

- ⇒ possono richiedere l'investimento di molte risorse, specie se sono condotti prospetticamente
- ⇒ i cambiamenti dell'esposizione durante il periodo di osservazione sono difficili da controllare.

Studio Caso-Controllo: la selezione dei soggetti nello studio è sulla base dello stato di malattia

ESPOSIZIONE

MALATTIA

?



?



PRESENTE



ASSENTE

Fattori sui quali vengono selezionati i
gruppi all'inizio dello studio



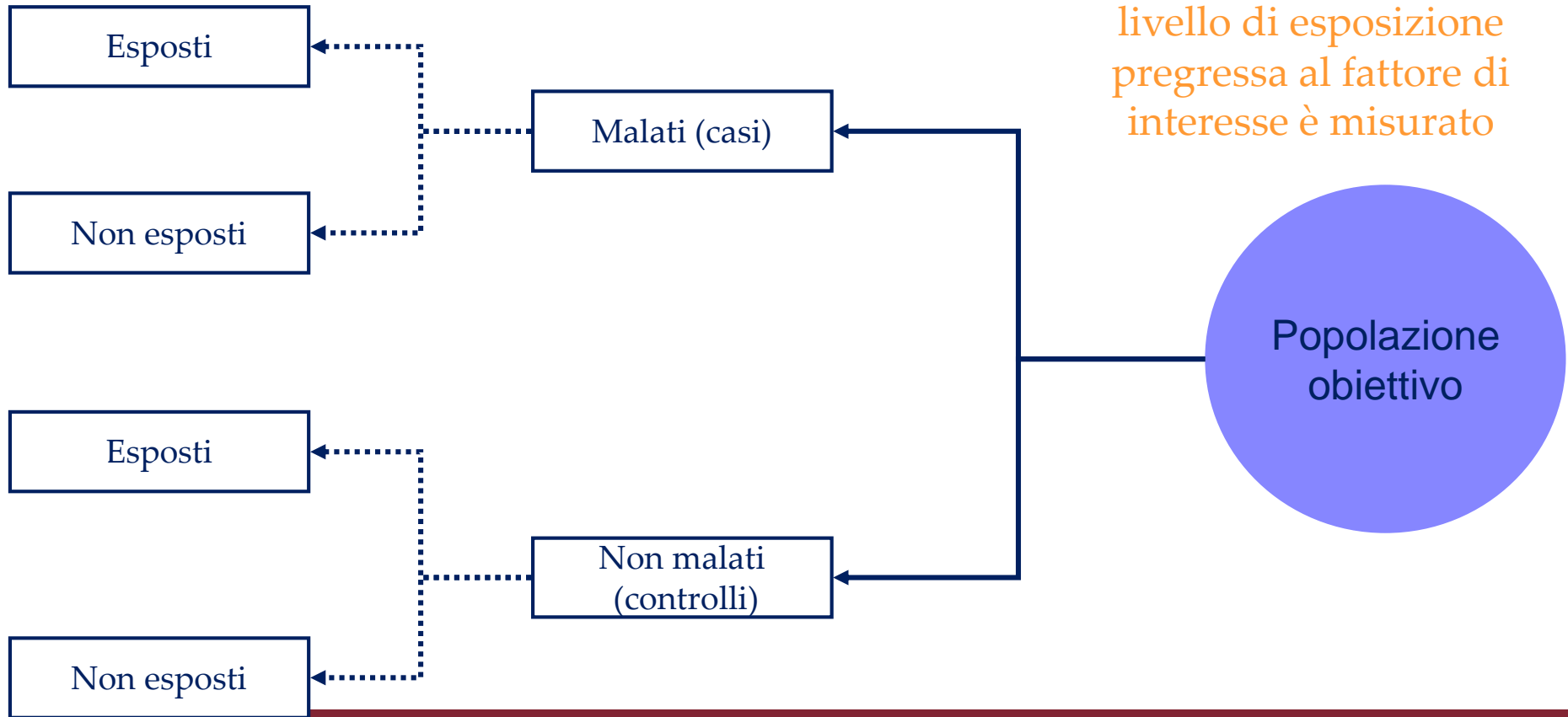
ricercatore

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI CASO-CONTROLLO

Reale verso della relazione tra esposizione e malattia

Verso dell'osservazione

Sono studi nei quali i soggetti sono selezionati in base alla presenza (casi) o assenza (controlli) della malattia e il livello di esposizione pregressa al fattore di interesse è misurato

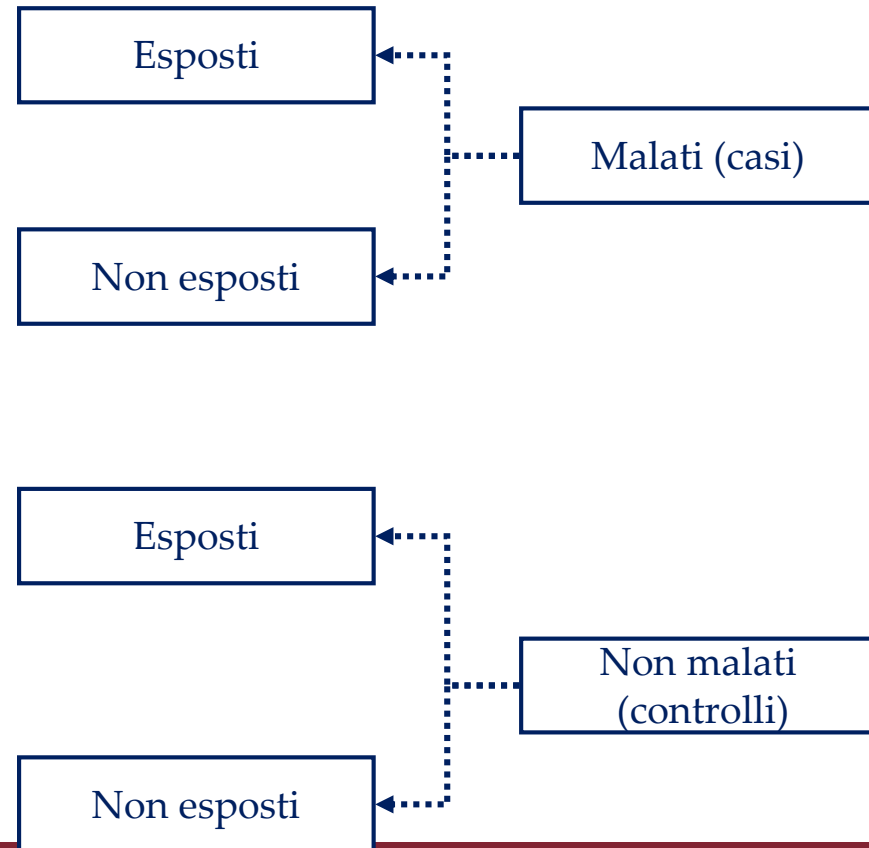


EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI CASO-CONTROLLO

Si classificano gli individui in base alla presenza/assenza della malattia e poi si conteggiano gli individui che sono stati esposti al fattore d'interesse prima del campionamento



	Malati	Non malati
Esposti	a	b
Non esposti	c	d



EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI CASO-CONTROLLO

se:
$$\frac{a}{a+c} > \frac{b}{b+d}$$

la malattia è positivamente associata all'esposizione

se:
$$\frac{a}{a+c} < \frac{b}{b+d}$$

la malattia è negativamente associata all'esposizione

se:
$$\frac{a}{a+c} = \frac{b}{b+d}$$

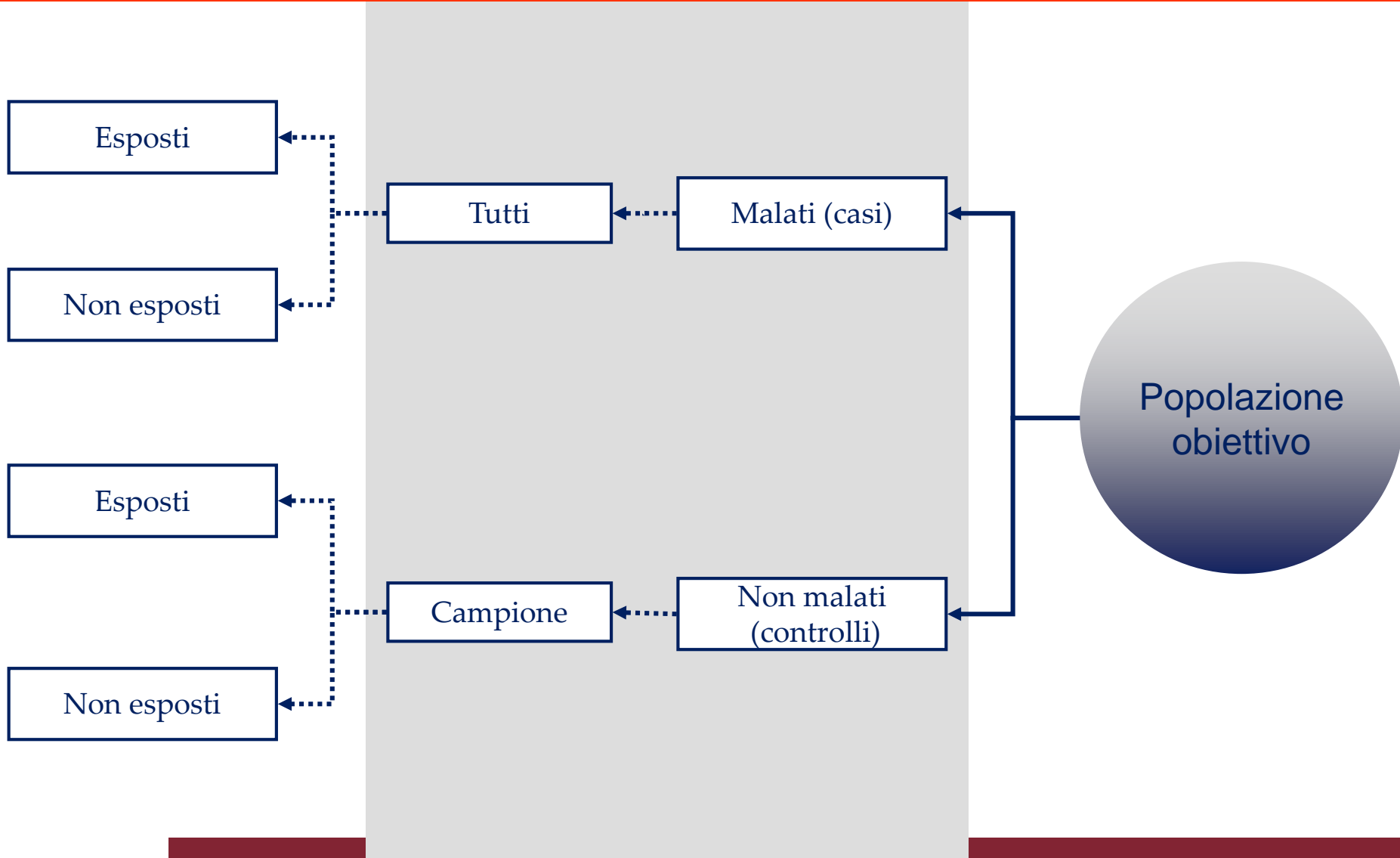
la malattia è indipendente dall'esposizione (assenza di associazione)

	Malati	Non malati
Esposti	a	b
Non esposti	c	d

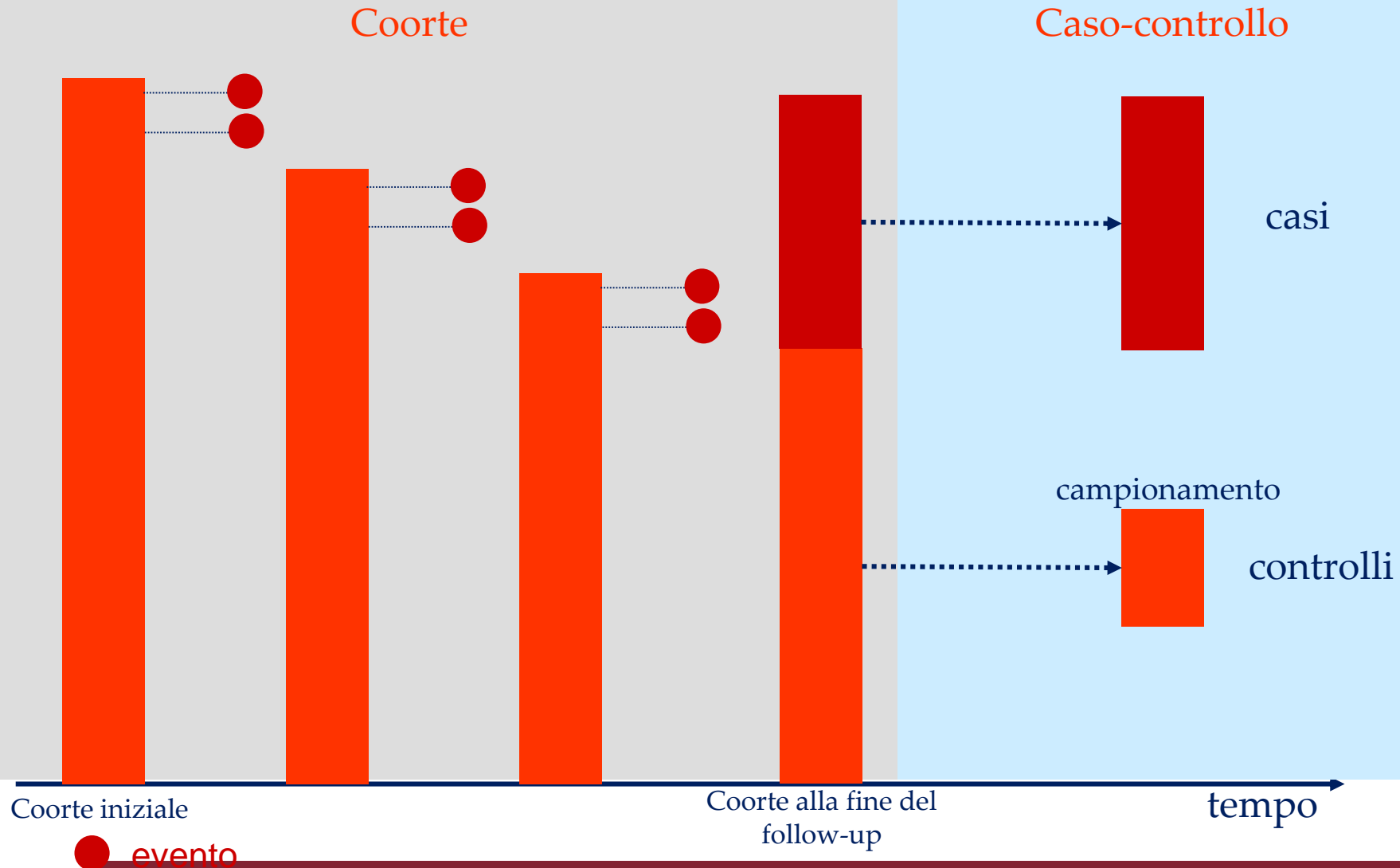
Verso dell'osservazione



EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI CASO-CONTROLLO CON BASE DI POPOLAZIONE



EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI CASO-CONTROLLO CON BASE DI POPOLAZIONE



EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI CASO-CONTROLLO CON BASE DI POPOLAZIONE

Esempio

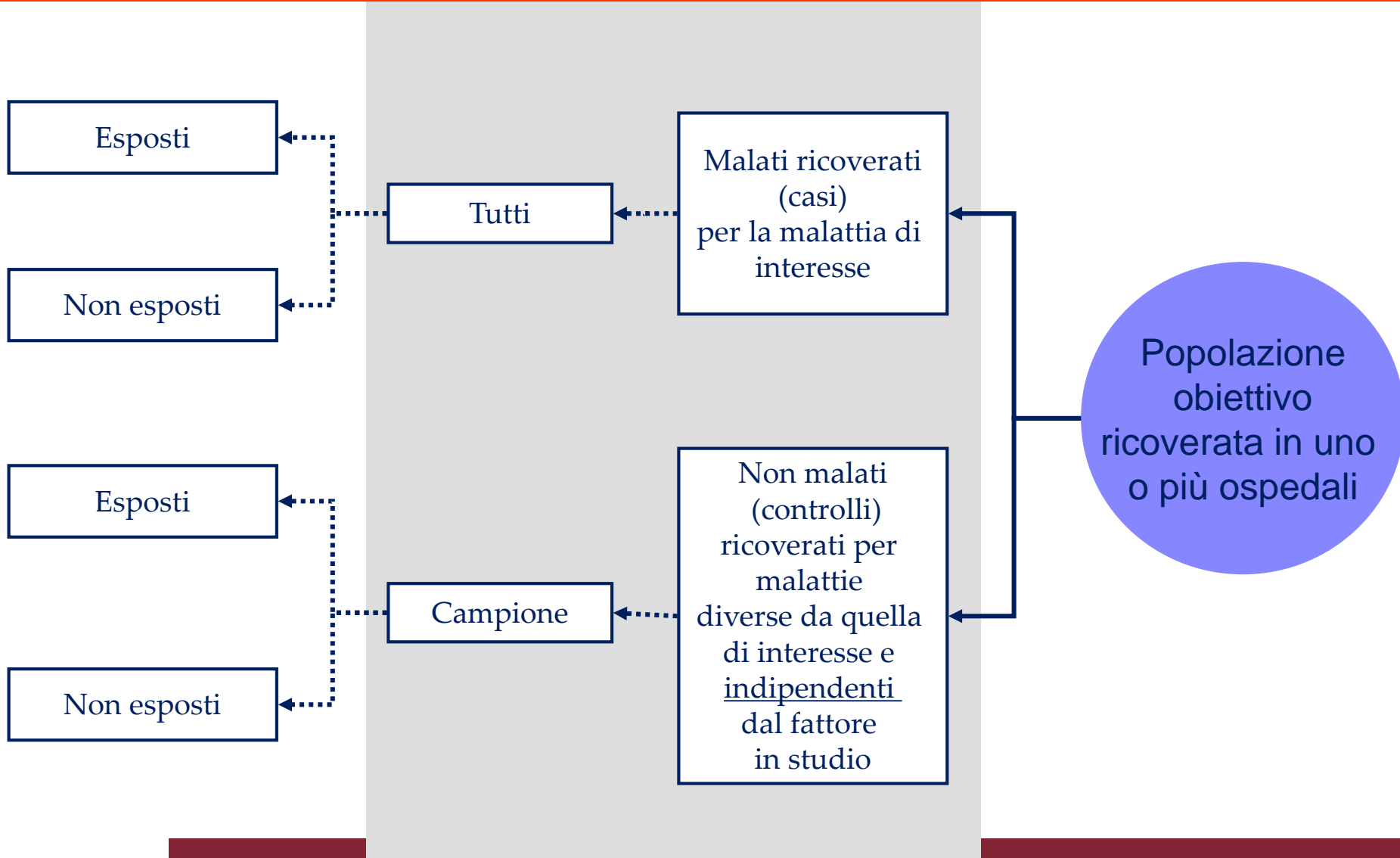
Uno studio caso-controllo con base di popolazione è stato condotto in Spagna e Colombia per valutare la relazione tra tumore della cervice uterina e l'esposizione al papillomavirus umano (HPV), i comportamenti legati ai comportamenti sessuali e riproduttivi, l'uso di contraccettivi orali, le pratiche di screening, l'abitudine al fumo, oltre alle possibili interazioni tra i fattori elencati. Lo studio ha incluso 436 casi incidenti di tumori della cervice istologicamente confermati e 387 controlli di età simile, selezionati casualmente dalla popolazione generale che ha generato i casi.

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, Navarro C, Martos C, Ascunce N, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. Int J Cancer. 1992; 52(5):742-9

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI CASO-CONTROLLO CON BASE DI POPOLAZIONE

<i>Numero di partner sessuali</i>	<i>Casi</i>	<i>Controlli</i>
0-1	265 (60.7%)	305 (78.8%)
2-5	125 (28.7%)	74 (19.1%)
>=6	46 (10.6%)	8 (2.1%)
Totale	436	387

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI CASO-CONTROLLO CON BASE OSPEDALIERA



EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI CASO-CONTROLLO CON BASE OSPEDALIERA

Controlli ospedalieri

Problemi

Devono essere rappresentativi della popolazione che se avesse manifestato la malattia in studio, sarebbe entrata nell'indagine come caso e, cioè, devono provenire da ospedali con bacini di utenza coincidenti con quelli degli ospedali da cui provengono i casi

Devono essere ricoverati per patologie che non condividano ipotesi etiologiche con la malattia in studio o che, comunque, non abbiano costituito indicazione o controindicazione per le esposizioni indagate

Vantaggi

Sono economici, i pazienti si rintracciano facilmente ed in numero sufficiente, già concentrati in strutture sanitarie facilmente accessibili all'intervistatore

I controlli ospedalieri sono di solito molto collaborativi e permettono quote di rifiuto all'intervista molto basse

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI CASO-CONTROLLO CON BASE OSPEDALIERA

Controlli ospedalieri

Problemi

Devono comprendere patologie, le più varie possibili, tale che nessuna rappresenti più di una piccola quota del totale dei controlli (<10-20%)

Soggetti che per caratteristiche mediche o socio culturali tendono ad essere ricoverati in ospedali più spesso o più a lungo non devono essere rappresentati

Vantaggi

Il ricovero ospedaliero è di solito servito da promemoria per diversi eventi, soprattutto attinenti alla anamnesi medica e farmacologica dei pazienti. Ciò di solito rende le interviste dei casi e dei controlli confrontabili

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI CASO-CONTROLLO CON BASE OSPEDALIERA

Controlli ospedalieri

Problemi

Richiedono, per la scelta, elenchi precostituiti dei soggetti eleggibili

Interviste ad hoc devono essere organizzate per lo più a domicilio con notevole dispendio di tempo e denaro

Tendono, in percentuale anche notevole, a rifiutarsi a collaborare

All'intervista risultano, almeno su certi temi, meno attenti e precisi dei casi e dei controlli

Vantaggi

Sono più rappresentativi della popolazione generale rispetto ai soggetti ospedalizzati

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: STUDI CASO-CONTROLLO

VANTAGGI

- ➔ richiedono l'investimento di minori risorse rispetto agli studi prospettici
- ➔ possono essere studiate malattie rare e malattie con un lungo periodo di induzione-latenza
- ➔ può essere studiato l'intero spettro delle esposizioni associate ad una malattia

SVANTAGGI

- ➔ non si adattano allo studio di esposizioni rare
- ➔ la selezione di un appropriato gruppo di controllo può essere problematica
- ➔ la misura dell'esposizione pregressa è difficile da ottenere
- ➔ la comparabilità tra casi e controlli in termini di informazione sull'esposizione pregressa è problematica

- Il metabolismo degli estrogeni influenza il rischio di tumore della mammella?
 - Muti et al. *Epidemiology* 2000;11:635-640
 - Questo studio analizza l'associazione tra rischio di avere tumore della mammella e metabolismo degli estrogeni, espresso come il rapporto di 2-hydroxyestrone (bassa attività estrogenica) e 16 alpha-hydroxyestrone (alta attività estrogenica).

- Tra il 1987 e il 1992, sono state reclutate 10786 donne (età 35-69 anni) in uno studio prospettivo sul cancro della mammella in Italia.
- Al reclutamento sono state raccolte le urine di tutte le partecipanti e conservate a -80°C . Dopo una media di 5.5 anni di follow-up sono stati identificati 144 casi di tumore della mammella
- Dalla coorte sono stati selezionati 576 controlli

- Perché fare uno studio innestato?
- Efficienza (tempi e costi) e riduzione dei bias

RIASSUNTO SUI DISEGNI

1. STUDI DESCRITTIVI

Non viene saggiata alcuna ipotesi, ma descritta la frequenza della malattia e della sua distribuzione negli individui, nello spazio e nel tempo

2. STUDI ECOLOGICI

Saggiano l'ipotesi di associazione tra un fattore e una malattia basandosi su caratteristiche di gruppo

3. STUDI DI PREVALENZA

L'associazione viene studiata considerando la presenza contemporanea del fattore e della malattia

STUDI ANALITICI

Saggiano l'ipotesi di associazione tra un fattore e una malattia basandosi su caratteristiche individuali

3.2 STUDI DI COORTE

L'associazione viene studiata confrontando il rischio di malattia in gruppi di popolazione classificati in base al livello di esposizione

3.3 STUDI CASO-CONTROLLO

L'associazione viene studiata confrontando la proporzione di esposizione pregressa in gruppi di popolazione classificati in base alla presenza o meno della malattia

3.4 STUDI AMBIDIREZIONALI

L'associazione viene studiata dapprima con un approccio di coorte e successivamente con un approccio caso-controllo

LETTURE DI APPROFONDIMENTO

Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research. Principles and quantitative methods. New York, Van Nostrand Reinhold Company, 1982. Design options in observational studies and typology of observational study designs

Lilienfeld AM, Lilienfeld DE. Foundations of epidemiology, 2nd edn. New York: Oxford University Press, 1980.

Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston: Little, Brown and Company, 1986.