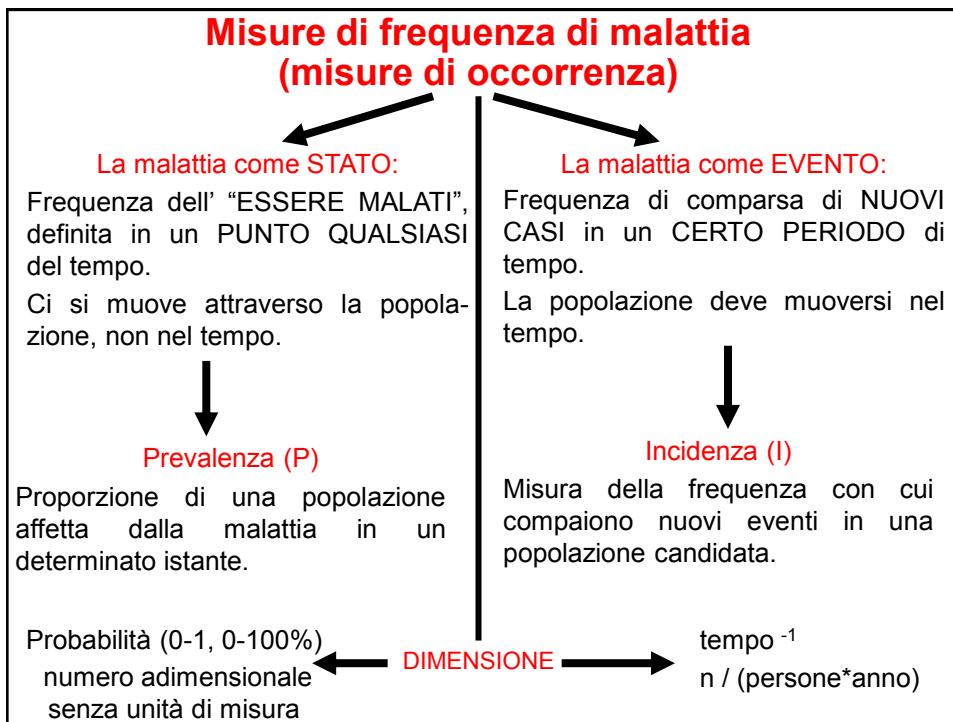


Misure di frequenza di malattia

la malattia come stato: prevalenza
la malattia come evento: incidenza, incidenza cumulativa

Docente: Prof. Giuseppe Verlato
Sezione di Epidemiologia e Statistica
Medica, Università di Verona



PREVALENZA

PROPORZIONE di persone in una popolazione, che hanno una certa malattia o una certa caratteristica in un dato Istante o durante un dato PERIODO di tempo

$$P = \frac{\text{Tutti i casi (nuovi o pre-esistenti) in un dato istante}}{\text{Popolazione totale (malati + sani)}}$$

Esempio:

2477 individui tra i 52 e gli 85 anni

310 con cataratta

Qual è la prevalenza di cataratta in questa popolazione?

$$P = \frac{310}{2477} = 0,125 = 12,5\%$$

PREVALENZA -2

Esempio:

Nel 1986 a Verona (ex-ULSS 25) c'erano 7488 diabetici su una popolazione complessiva di 301519 abitanti.

Qual è la prevalenza di diabete in questa popolazione?

$$P = \frac{7488}{301519} = 0,0248 = 2,48\%$$

Muggeo M, Verlato G, et al (1995) The Verona Diabetes Study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia*, 38: 318-325

Prevalenza in un **determinato istante** = **prevalenza puntuale**
(point-prevalence)

La prevalenza puntuale è perfetta dal punto di vista teorico, ma è difficile da calcolare dal punto di vista pratico.

Pertanto si preferisce calcolare la prevalenza **in una certa unità di tempo**.

Inglese	Italiano	unità di tempo
one-day prevalence	prevalenza giornaliera	1 giorno
one-week prevalence	prevalenza settimanale	1 settimana
one-month prevalence	prevalenza mensile	1 mese
one-year prevalence	prevalenza annuale	1 anno
life prevalence	prevalenza nell'arco dell'esistenza	l'intera esistenza

Life-prevalence: considero malati tutti quei soggetti che hanno avuto la malattia almeno una volta nell'arco della loro vita.

Esercizio 1:

1/1/1999: 4 casi di asma presenti in una popolazione di 100 soggetti

1/1/1999 - 1/1/2003: 3 soggetti sono guariti

1 soggetto sano ha sviluppato la malattia ed è guarito

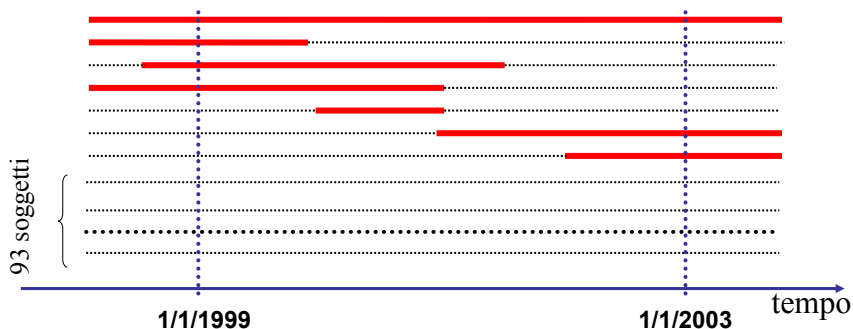
2 soggetti sani hanno sviluppato la malattia ma non sono

guariti

A) Qual è la prevalenza di asma all'1/1/1999? $4 / 100 = 4\%$

B) Qual è la prevalenza di asma all'1/1/2003? $3 / 100 = 3\%$

C) Qual è la prevalenza di asma nel periodo 1/1/1999 - 1/1/2003? $7 / 100 = 7\%$



Prevalenza di almeno un episodio febbrile

	prevalenza della febbre
one-day prevalence	0 / 50 = 0%
one-week prevalence	5 / 50 = 10%
one-month prevalence	11 / 50 = 22%
one-year prevalence	30 / 50 = 60%
life prevalence	50 / 50 = 100%

D.U.S.I. Verona, novembre 1997

La malattia come evento (incidenza)

Popolazione fissa (coorte)

Insieme di individui:

- 1) caratterizzati dallo sperimentare un evento comune al tempo zero (t_0 , inizio dello studio)
- 2) seguiti nel tempo



Esempio:

I 400 iscritti al CdL in Infermieristica presso l'Università di Verona nell'anno accademico 2004/05 vengono seguiti fino al dicembre 2014 per valutare l'incidenza di malattie professionali.

Popolazione dinamica

Insieme di individui caratterizzati da un comune stato di appartenenza.

Tale popolazione presenta un ricambio (turn-over) più o meno elevato dei suoi membri.

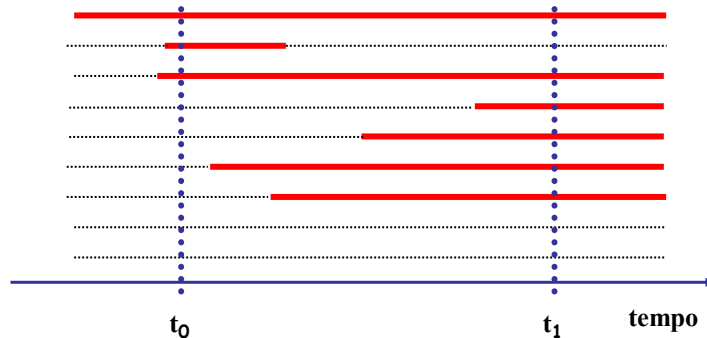


Esempio:

Si valuta l'incidenza di malattie professionali tra gli iscritti al CdL in Infermieristica presso l'Università di Verona nel decennio che va dal 2004/05 al 2014/15. Gli studenti vengono seguiti soltanto per il periodo che frequentano l'Università.

INCIDENZA CUMULATIVA:

probabilità (rischio) che un individuo libero da malattia sviluppi la malattia durante uno specificato periodo di tempo



In t_0 : numero di soggetti in osservazione = 9
numero di soggetti liberi da malattia = 6

Tra t_0 e t_1 : numero di soggetti che hanno sviluppato la malattia = 4
⇒ Incidenza cumulativa = $4/6 = 67\%$ tra t_0 e t_1

Confronto tra incidenza e prevalenza

$$\text{Prevalenza a } t_0 = 3/9$$

$$\text{Prevalenza a } t_1 = 6/9$$

$$\text{Prevalenza tra } t_0 \text{ e } t_1 = 7/9$$

$$\text{Incidenza Cum. } t_0-t_1 = (7-3)/(9-3) = 4/6$$

Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne uno che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool AIRTUM 2008-2013.

	Maschi	Femmine
Prostata	8	-----
Polmone	10	36
Colon-retto	11	18
Vescica	14	77
Stomaco	32	65
Fegato	33	89
Reni/pelvi/uretere	39	90
Os/Faringe/Laringe	41	182
Tutti i tumori	2	3

	Maschi	Femmine
Mammella	598	8
Colon-retto	11	18
Polmone	10	36
Utero (corpo)	-----	47
Tiroide	130	49
Linf.non-Hodgkin	44	62
Stomaco	32	65
Pancreas	49	65
Tutti i tumori	2	3

I numeri del cancro in Italia 2017, a cura di AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2017.

La prevalenza e l'incidenza di una malattia differiscono sia per il **numeratore** che per il **denominatore**.

Numeratore della Prevalenza = TUTTI i casi presenti in un dato periodo

Numeratore dell'Incidenza = i NUOVI casi verificatisi in un dato periodo

Il **numeratore** della prevalenza include **tutte** le persone affette da una data malattia in uno specifico intervallo (o in un determinato istante nel tempo) **indipendentemente da quando la malattia è iniziata**. Pertanto comprende non solo i nuovi casi, ma anche i casi vecchi, insorti prima dell'intervallo studiato. Il numeratore di un tasso di incidenza, invece, consiste solo delle persone la cui malattia inizia durante uno specifico intervallo temporale.

Il **denominatore** della prevalenza comprende tutti i soggetti, con o senza la malattia. Il denominatore dell'incidenza, invece, comprende solo i soggetti "a rischio" di sviluppare la malattia, quindi i soggetti che hanno già la malattia all'inizio dello studio vengono esclusi.

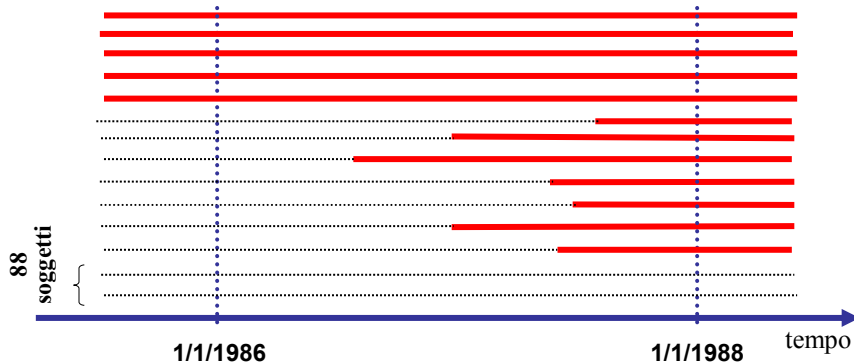
Esercizio 2:

1/1/1986: 5 casi di angina pectoris presenti in una popolazione di 100 soggetti

1/1/1986-1/1/1988: 7 nuovi casi di angina pectoris

A) Qual è la prevalenza di angina pectoris nei 2 anni? 12/100

B) Qual è l'incidenza cumulativa nei 2 anni? $(12-5)/(100-5) = 7/95$



In generale:

$$\text{INCIDENZE CUMULATIVA} = \frac{\text{numero di nuovi casi nel periodo tra } t_0 \text{ e } t_1}{\text{popolazione totale a rischio in } t_0}$$

Esempio:

In uno studio sulla relazione tra contraccettivi orali e sviluppo di batteriuria, 2390 donne tra i 16 e 45 anni, libere da malattia, sono state seguite per 3 anni. Di queste, 486 usavano contraccettivi orali all'inizio del 1973. Tra il 1973 e il 1976, 27 di queste svilupparono la malattia.

$$\text{Incidenza cumulativa} = \frac{27}{486} = 0,056 = 5,6\%$$

probabilità che una donna (di età 16- 45 anni) utilizzatrice di contraccettivi orali sviluppi un'infezione urinaria in un periodo di tre anni

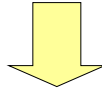
NB: 5,6% in 3 anni \neq 5,6% in 3 mesi \neq 5,6% in 10 anni

MA...

- i soggetti possono entrare nello studio in momenti diversi
- alcuni soggetti vengono persi al follow-up

POICHE' ...

- un soggetto è effettivamente a rischio solo fino a quando non sviluppa la malattia



PERSONE-TEMPO:

somma di tutti i tempi di osservazione dei soggetti a rischio

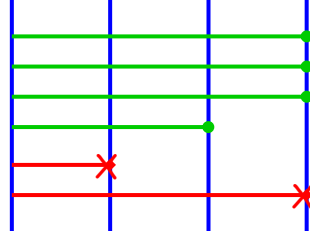
Persone-tempo è il denominatore del tasso di incidenza. Di solito, ogni persona rimane sotto osservazione da un momento iniziale (t0) fino ad un end point prestabilito (insorgenza della malattia, decesso, migrazione, o fine dello studio).

Tasso di incidenza (tasso di mortalità - 1

Popolazione candidata = una **coorte (popolazione fissa)** di 6 pazienti diabetici, seguiti **dall' 1-1-1997 e il 31-12-1999**.

Evento = decesso.

1-1-97 1-1-98 1-1-99 31-12-99



3 pazienti sono vivi al 31-12-99 (usciti vivi)

1 è emigrato in Brasile al 31-12-98 (perso di vista)

uno è deceduto il 31-12-97

uno è deceduto il 31-12-99

● = evento (vivo) → uscito vivo alla fine dello studio (withdrawn alive)
→ perso di vista prima della fine (lost to follow-up)

X = evento (morto)

$$\begin{aligned} \text{Incidenza} &= \frac{\text{numero di eventi}}{\text{Somma dei periodi di osservazione}} = \frac{2}{3+3+3+2+1+3 \text{ anni}} = \frac{2}{15 \text{ anni}} = \\ &= \frac{0,133}{1 \text{ anno}} = \frac{133 \text{ morti}}{1000 \text{ persone} \cdot \text{anno}} = \frac{133 \text{ deceased}}{1000 \text{ person} \cdot \text{years}} \end{aligned}$$

Un'incidenza di 133 morti / 1000 persone·anno equivale a:

133 morti su 1000 persone in 1 anno

13 morti su 100 persone in 1 anno

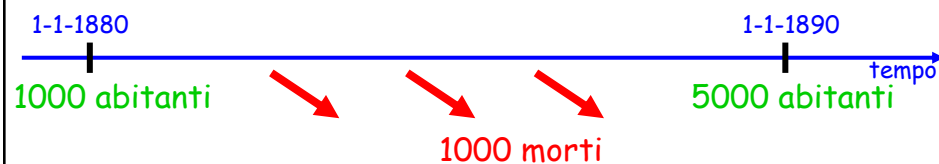
1 333 morti su 10 000 persone in 1 anno

133 morti su 10 000 persone in 1/10 di anno

Tasso di incidenza - 2

Popolazione candidata = la popolazione di una cittadina del Far-West (Tombstone) tra l'1-1-1880 e l'1-1-1890 (popolazione dinamica).

Evento = decesso.



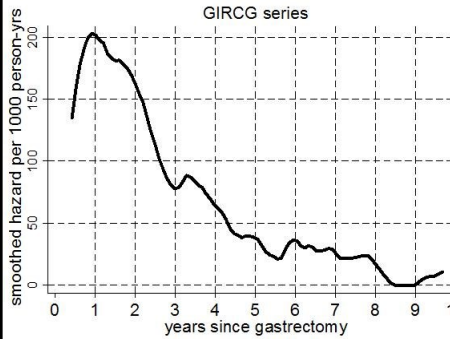
$$\text{Incidenza} = \frac{\text{numero di eventi}}{\text{popolazione media} * \text{periodo di osservazione}}$$

$$\text{popolazione media} = \frac{(\text{popolazione iniziale}) + (\text{popolazione finale})}{2} = \frac{1000 + 5000}{2} = 3000 \text{ ab.}$$

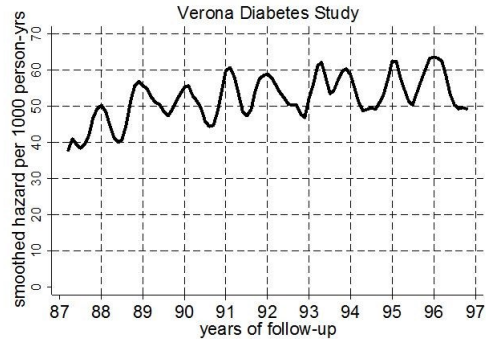
$$\text{Incidenza} = \frac{1000 \text{ eventi}}{(3000 \text{ ab}) * (10 \text{ anni})} = \frac{1 \text{ evento}}{30 \text{ persone} \cdot \text{anno}} = \frac{33,3 \text{ morti}}{1000 \text{ persone} \cdot \text{anno}}$$

Tasso grezzo di mortalità

Mortalità nel cancro gastrico



Mortalità nel diabete di tipo 2



Verlato et al, World J Gastroenterol 2014

Tasso di incidenza - 4

In generale:

PT = persone-tempo

d = numero di nuovi casi nel periodo tra t_0 e t_1

$$I = \frac{d}{PT} \text{ tempo}^{-1}$$

Il tasso di incidenza:

è espresso come numero di casi per tempo⁻¹

il denominatore viene generalmente espresso come multiplo di 10 (100; 1000; ...), moltiplicando numeratore e denominatore per una costante di convenienza

$$\text{Incidenza} = \frac{2}{200} * \frac{5}{5} = 10 / 1000 \text{ anni}$$

10 casi ogni 1000 persone osservate per un anno

Confronto fra incidenza cumulativa e tasso di incidenza

L' **incidenza cumulativa** è una proporzione, perchè tutte le persone nel numeratore sono anche al denominatore. E' una misura della **probabilità** o **rischio** della malattia, ovvero di quale proporzione della popolazione svilupperà la malattia durante uno specifico intervallo di tempo.

In contrasto, il **tasso di incidenza** è come la velocità misurata in chilometri all'ora. Indica quanto rapidamente la popolazione si ammala con una misura espressa in gente per anno.

Attenzione al denominatore !

• l'**unità di tempo è arbitraria**: il tasso può essere espresso in giorni^{-1} , settimane^{-1} , mesi^{-1} , anni^{-1} , ...

$$\begin{aligned} & 100 \text{ casi} / 1000 \text{ persone} \cdot \text{anno} = \\ & = 10\,000 \text{ casi} / 1000 \text{ persone} \cdot \text{secolo} = \\ & = 8,33 \text{ casi} / 1000 \text{ persone} \cdot \text{mese} = \\ & = 1,92 \text{ casi} / 1000 \text{ persone} \cdot \text{settimana} = \\ & = 0,27 \text{ casi} / 1000 \text{ persone} \cdot \text{giorno} \end{aligned}$$

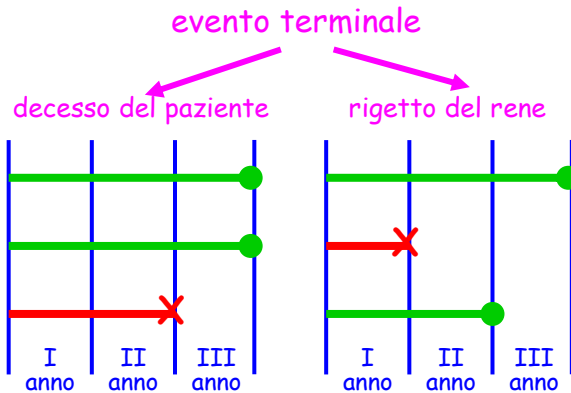
Attenti all'evento terminale !

Casistica: una coorte di 3 pazienti che ricevono un trapianto renale

tutto OK a 3 anni dal trapianto

rigetto del rene dopo 1 anno, paziente attualmente in dialisi

deceduto per incidente stradale dopo 2 anni, nessun rigetto



Incidenza

$$\frac{1 \text{ evento}}{8 \text{ persone} \cdot \text{anno}}$$

$$\frac{1 \text{ evento}}{6 \text{ persone} \cdot \text{anno}}$$

Esempio sul tasso di incidenza (coorte fissa)

1000 studenti si iscrivono ad un Corso di Laurea triennale.

Nei 3 anni di corso 200 studenti si ritirano, mentre 800 riescono a conseguire la laurea.

Qual è l'incidenza dell'evento "ritiro" in questa popolazione?

$$\text{Incidenza} = \frac{\text{numero di eventi}}{\text{popolazione media} \cdot \text{periodo di osservazione}}$$

$$\text{Incidenza} = \frac{200 \text{ eventi}}{(1000 \text{ studenti}) \cdot (3 \text{ anni})} = \frac{0,0667 \text{ eventi}}{1 \text{ persona} \cdot \text{anno}} = \frac{66,7 \text{ eventi}}{1000 \text{ persone} \cdot \text{anno}}$$

Questo calcolo è grossolano: non tiene conto del fatto che gli studenti ritirati rimangono nello studio meno di 3 anni.

Assumiamo che le persone ritirate abbiano in media un periodo di osservazione di 1,5 anni.

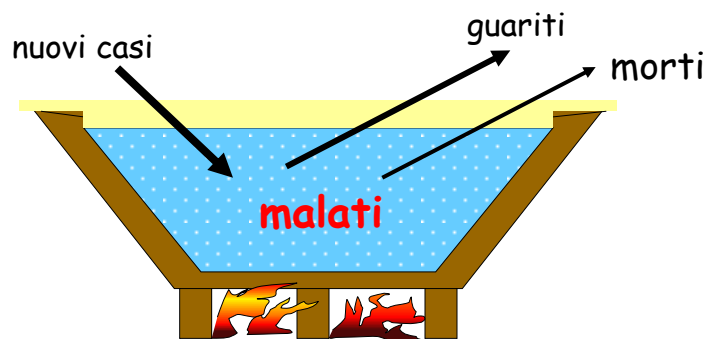
$$\text{Incidenza} = \frac{200 \text{ eventi}}{800 \cdot 3 + 200 \cdot 1,5} = \frac{200 \text{ eventi}}{2700 \text{ persone} \cdot \text{anno}} = \frac{74,1 \text{ eventi}}{1000 \text{ persone} \cdot \text{anno}}$$

RELAZIONE tra PREVALENZA, INCIDENZA e DURATA

La prevalenza dipende sia dall'incidenza (rischio) che dalla durata della malattia. L' elevata prevalenza di una malattia all'interno di una popolazione può riflettere un rischio elevato o una sopravvivenza prolungata senza guarigione. Viceversa, una bassa prevalenza può riflettere una bassa incidenza, o un'evoluzione rapidamente fatale o una pronta guarigione.

La prevalenza è spesso usata al posto dell'incidenza per misurare la frequenza delle malattie cronicodegenerative come il diabete o la BPCO, che hanno una lunga durata e date di insorgenza difficili da determinare in modo preciso.

Relazione fra incidenza, prevalenza e durata di una malattia



$$\text{Prevalenza} \approx \text{incidenza} * \text{durata per Prev} < 0,1$$

$$\text{Prevalenza} = \text{incidenza} * \text{durata}$$

$$(2 / 100\ 000 \text{ persone*anno}) * 5 \text{ anni}$$

$$10 / 100\ 000$$

Durata ?

$$\text{Durata} = \text{prevalenza} / \text{incidenza}$$

$$= (10 / 100\ 000) / (2 / 100\ 000 \text{ anni})$$

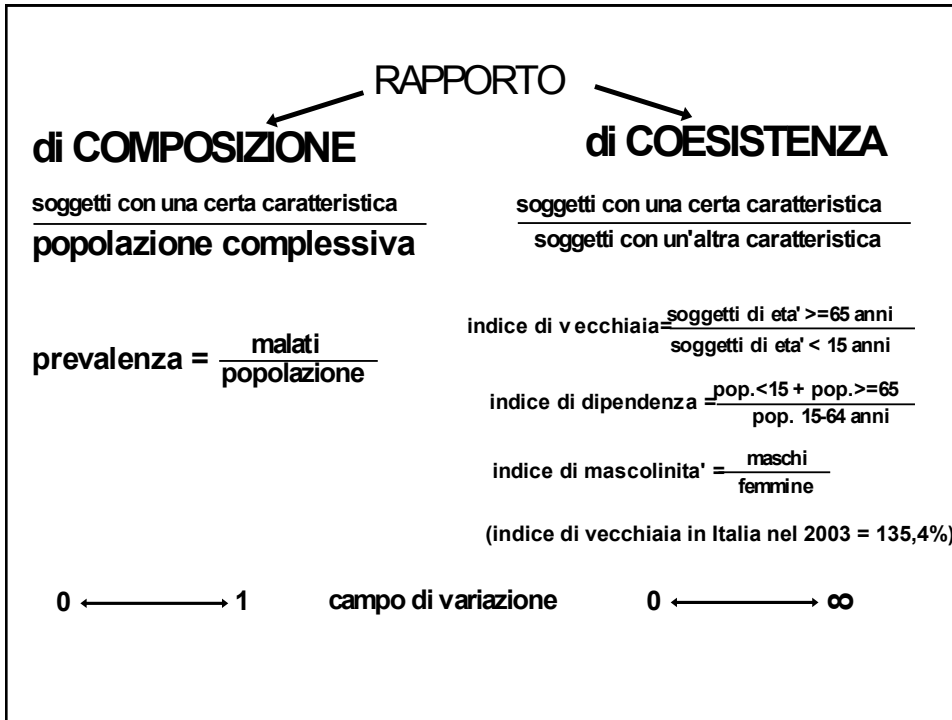
$$= (10 / 100\ 000) * (100\ 000 \text{ anni} / 2)$$

$$10 \text{ anni} / 2 = 5 \text{ anni}$$

Patologia	Prevalenza	Studi più indicati
malattie acute (malattie infettive)	molto variabile, alta durante le epidemie, altrimenti praticamente zero	studi di tipo longitudinale (denuncia obbligatoria)
malattie rapidamente letali (ca. pancreas)	prevalenza bassa	studio di tipo longitudinale (registro tumori)
malattie cronicodegenerative	durata lunga, pertanto prevalenza elevata	studi trasversali

Studio longitudinale = studio che si protrae nel tempo

Studio trasversale = studio effettuato in un tempo limitato, che taglia l'asse del tempo



Tasso di letalità

Incidenza = $\frac{\text{numero di eventi}}{\text{popolazione media} * \text{periodo di osservazione}}$

Tasso di letalità = $\frac{\text{numero di morti per una determinata malattia}}{\text{numero medio di ammalati} * \text{periodo di osservazione}}$

Esempio: in una determinato anno in una popolazione di 1 000 000 di abitanti ci sono in media 30 000 diabetici e 100 ammalati di cancro del pancreas. Nel corso dell'anno 600 persone muoiono per diabete e 80 per cancro del pancreas.

	prevalenza media	tasso di mortalità specifico per causa	tasso di letalità
diabete	$30000 / 1000000 = 3\%$	$600 / 1000000 \text{ pa} = 6 / 10000 \text{ pa}$	$600 / 30000 = 20/1000 \text{ pa}$
ca.pancreas	$100 / 1000000 = 0,01\%$	$80 / 1000000 \text{ pa} = 0,8 / 10000 \text{ pa}$	$80 / 100 \text{ pa} = 800/1000 \text{ pa}$

ALTRI INDICATORI SANITARI O DEMOGRAFICI IMPORTANTI in Italia

tasso di natalità =	$\frac{\text{numero annuo di nati vivi}}{\text{popolazione media (in persone*anno)}}$	9,4 / 1000 p.a. nel '03
tasso di fecondità = totale	$\frac{\text{numero totale di figli messi al mondo durante l'intero periodo fecondo da 1000 donne non toccate dalla mortalità}}{1000 \text{ donne non toccate dalla mortalità}}$	1,27 figli per donna nel '03
speranza di vita = (alla nascita)	$\frac{\text{numero di anni che un nuovo nato potrebbe vivere se la durata della vita fosse distribuita uniformemente in tutta la popolazione}}{\text{popolazione}}$	42 nei M e 43 nelle F nel 1899 77 nei M e 82,9 nelle F nel 2003 <i>(female survival advantage)</i>
tasso di mortalità =	$\frac{\text{numero annuo di morti}}{\text{popolazione media (in persone*anno)}}$	9,8 / 1000 p.a. nel '98 (10,2 nei M e 9,5 nelle F)
mortalità infantile =	$\frac{\text{numero di morti nel I anno di vita}}{\text{totale dei nati vivi}}$	4,9 / 1000 nel '99
mortalità perinatale =	$\frac{\text{numero di morti dalla 28a settimana di gravidanza alla I settimana di vita}}{\text{totale dei nati (vivi e morti)}}$	

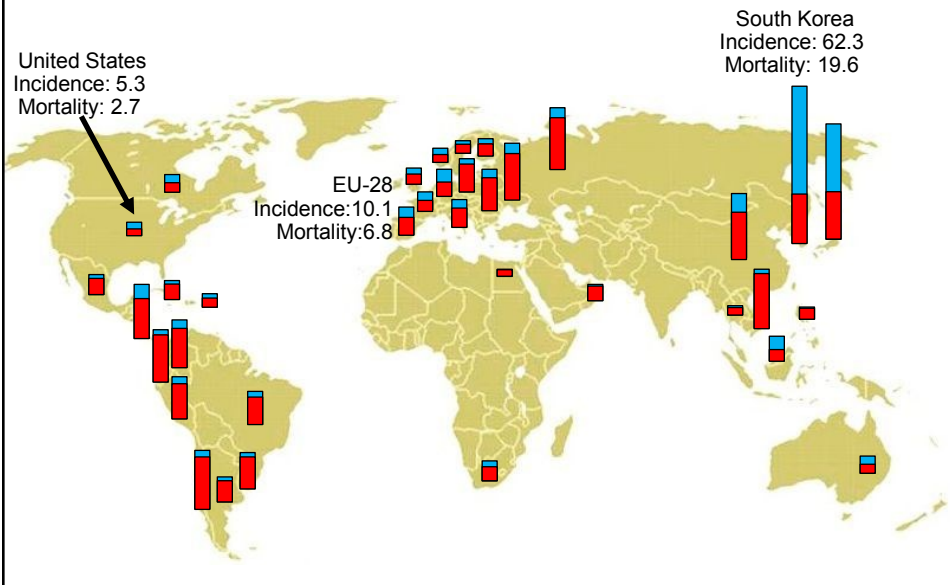
MISURE DI FREQUENZA NELL'EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI

New cases of gastric cancer in 2012, according to GLOBOCAN 2012



Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 3/1/2014r

Age-standardized incidence (blue+red columns) and mortality (red columns) from gastric cancer in men in 2012 (GLOBOCAN 2012). Rates are expressed per 100,000 person-years



Prevalenza del tumore gastrico in Italia

In Italia al 1 gennaio 2006:

58 751 711 residenti

2 243 953 (3.82%) persone con tumore

69 225 (0.12%) con tumore dello stomaco

0.11% nel Veneto, 0.31% in Romagna

AIRTUM Working Group. Italian cancer figures – Report 2010.
Cancer prevalence in Italy. Epidemiol Prev 2010; 34 (5-6) suppl 2.

Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne uno che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool AIRTUM 2008-2013.

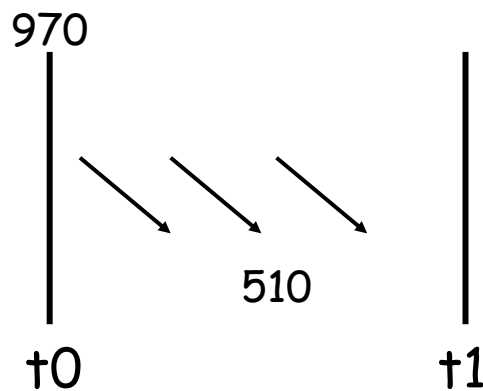
	Maschi	Femmine
Prostata	8	-----
Polmone	10	36
Colon-retto	11	18
Vescica	14	77
Stomaco	32	65
Fegato	33	89
Reni/pelvi/uretere	39	90
Os/Faringe/Laringe	41	182
Tutti i tumori	2	3

	Maschi	Femmine
Mammella	598	8
Colon-retto	11	18
Polmone	10	36
Utero (corpo)	-----	47
Tiroide	130	49
Linf.non-Hodgkin	44	62
Stomaco	32	65
Pancreas	49	65
Tutti i tumori	2	3

I numeri del cancro in Italia 2017, a cura di AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2017.

CORREZIONE DELLA I ESERCITAZIONE

Calcolo della prevalenza



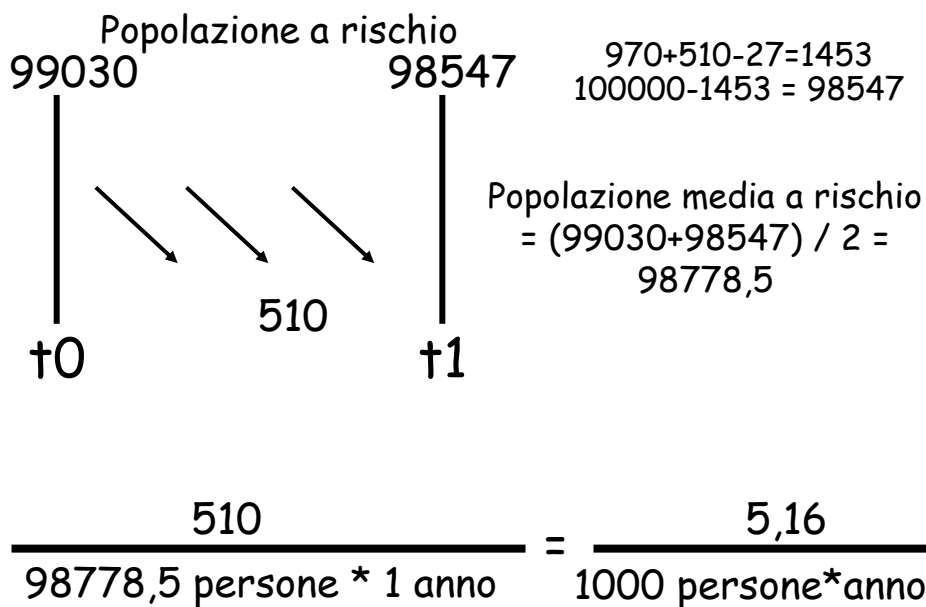
Prevalenza iniziale

$$\frac{970}{100\ 000} = 0,97\%$$

Prevalenza annuale

$$\frac{970+510}{100\ 000} = 1,48\%$$

Calcolo dell'incidenza



SCLEROSI MULTIPLA

$$\frac{55}{100\,000} \times \frac{100\,000 \text{ anni}}{5} = 11 \text{ anni}$$

MALATTIA DEI MOTONEURONI

$$\frac{7}{100\,000} \times \frac{100\,000 \text{ anni}}{1,7} = 4,12 \text{ anni}$$

	Centro storico	Periferia
≤65 anni	5/440 = 1,2%	70/6311 = 1,1%
>65 anni	310/3617 = 8,6%	72/717 = 10,0 %
Totale	315/4057 = 7,8%	142/7028 = 2,0 %