

Disegno di studi osservazionali

Prof. Giuseppe Verlatto
Sezione di Epidemiologia e Statistica
Medica – Università di Verona

Epidemiologia

Osservazionale

Descrittiva

Studi trasversali
cross-sectional

Analitica

Studi di
coorte Studi caso-
controllo Studi
ecologici

Sperimentale

Valutativa

Intervento
sugli individui
(Field trial) Intervento sul-
la comunità
*community
intervention trial*

Epidemiologia Clinica

Sperimentazione
clinica control-
lata (*randomized
clinical trial*)

SPERIMENTAZIONE	OSSERVAZIONE PIANIFICATA
Il ricercatore manipola attivamente la realtà	Il ricercatore si limita ad osservare, rimanendo al di fuori del corso naturale dei fenomeni
Si possono introdurre solo perturbazioni positive : 1) interventi preventivi (fluorazione delle acque, iodio nel sale) 2) interventi terapeutici (fibrinolisi nell'infarto, mastectomia totale vs quadrantectomia) 3) interventi riabilitativi	Si studiano fattori eziologici (cause di malattia) dannosi per la salute: 1) stili di vita errati (fumo, eccesso di alcool) 2) situazioni ambientali (Chernobyl)
RANDOMIZZAZIONE	AUTOSELEZIONE (Self-selection)
Assegnazione casuale al trattamento ↓ Controllo dei confondenti	Manca il controllo dei confondenti. Al limite si può ipotizzare che: fattori genetici → desiderio irrefrenabile di fumare ↘ Aumento del rischio di ca.polmonare

Studi osservazionali

- Se ci si aggiunge alla normale pratica clinica una procedura diagnostica (ad esempio una TAC) che non modifica il decorso della malattia

Per i biostatistici

Per la legge italiana

(G.U. **31/03/2008** – AIFA -
Determinazione 20 marzo 2008)

Lo studio è
osservazionale

Lo studio **NON** è
osservazionale

Studi osservazionali

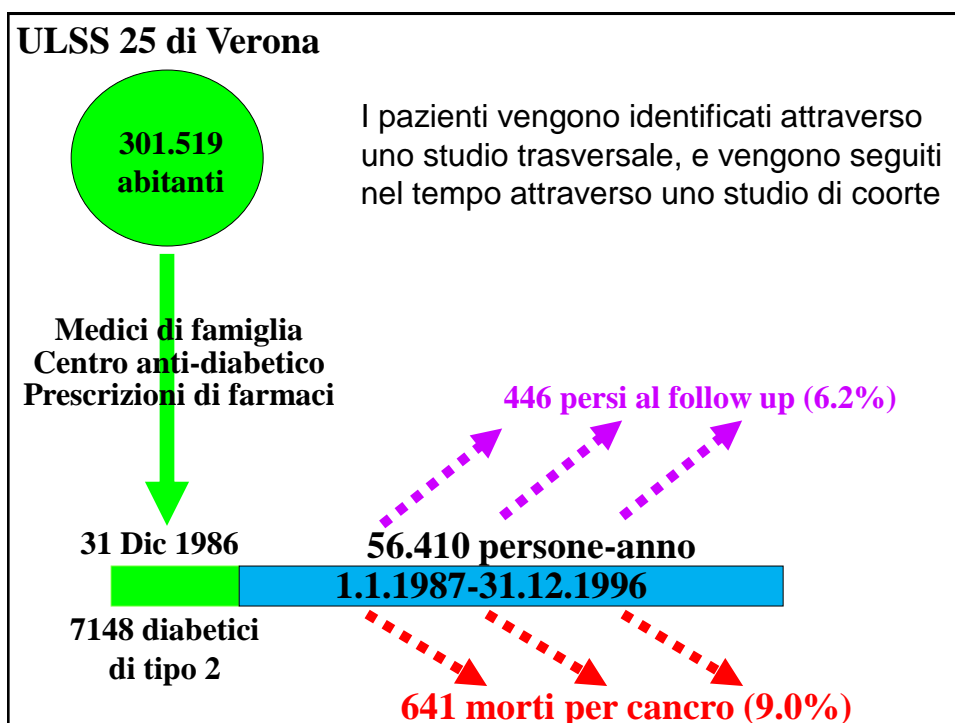
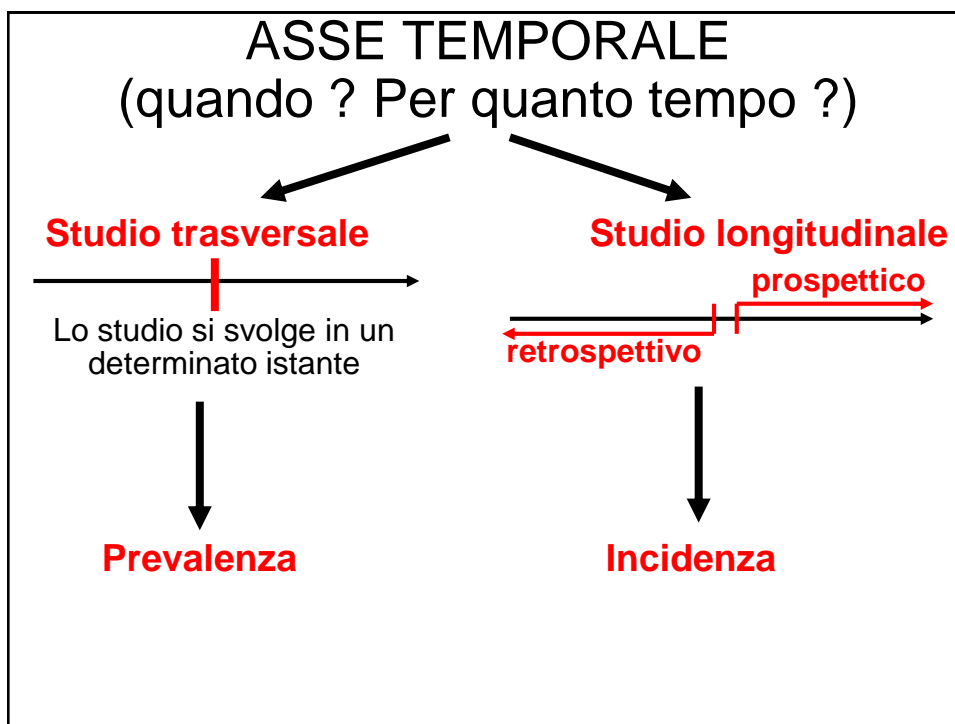
- Negli studi non-interventistici (osservazionali) "i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione alla immissione in commercio.
- *L'assegnazione del paziente ad una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio.*
- **Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio** e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici." (decreto legge 24 giugno 2003 no.11)

Studi osservazionali

"... per poter essere considerati osservazionali gli studi riguardanti i farmaci devono soddisfare le seguenti condizioni:

- 1) Il farmaco deve essere prescritto nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia;
- 2) La prescrizione del farmaco in esame deve essere parte della normale pratica clinica
- 3) La decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto deve essere del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio (ove applicabile);
- 4) La procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica corrente

(Gazzetta Ufficiale n.76 del 31/03/2008 – AIFA - Determinazione 20 marzo 2008)



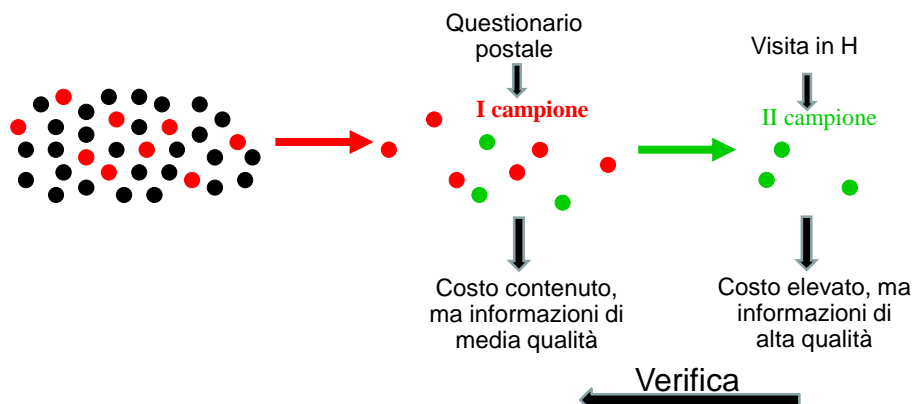
STUDIO TRASVERSALE (CROSS-SECTIONAL)

- Consente di stimare la prevalenza delle malattie
- E' adatto per studiare le malattie cronic-degenerative (diabete, ipertensione, osteoartrosi):
lunga durata → alta prevalenza
(Prevalenza ≈ Incidenza * durata)
- Non si possono trarre informazioni sui nessi causali, ma solo descrivere delle associazioni fra malattia e fattore di rischio
- Può essere di tipo campionario o di tipo esaustivo (sull'intera popolazione come il censimento)
- Nello studio trasversale di tipo campionario il campionamento deve essere corretto (probabilistico)

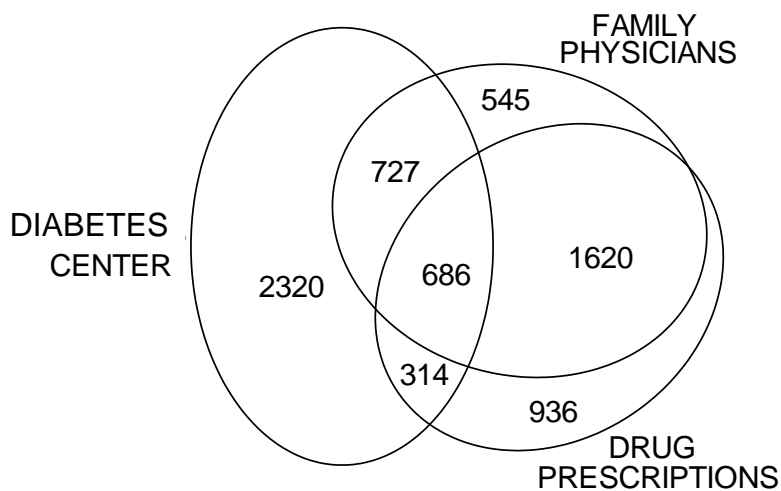
Esempio di studio CAMPIONARIO: European Community Respiratory Health Survey

CAMPIONAMENTO A DUE FASI:

viene estratto un **primo campione** da sottoporre a **indagini meno approfondite**, dal quale viene estratto un **secondo campione** da sottoporre ad **indagini più approfondite**.



Esempio di studio ESAUSTIVO:
il Verona Diabetes Study



Verlato and Muggeo, Diabetes Care, 2000

Lo studio trasversale non dà informazioni sui nessi causali

In uno studio trasversale effettuato a Verona:

$p(\text{asma} / \text{non-fumatori}) = 4,0\%$

$p(\text{asma} / \text{ex-fumatori}) = 5,3\%$

$p(\text{asma} / \text{fumatori}) = 3,9\%$

Cosa possiamo concludere? Smettere di fumare fa venire l'asma ??????

No, chi ha l'asma smette di fumare !!

Studio di coorte

Una popolazione fissa (coorte) è un insieme di individui:

- 1) caratterizzati dallo sperimentare un evento comune all'inizio dello studio
- 2) seguiti nel tempo

Per essere arruolati i soggetti:

- 1) Non devono essere affetti dalla malattia
- 2) Devono essere caratterizzati per quanto riguarda l'esposizione

Studio di coorte

Criteri di uscita:

- 1) Verificarsi dell'evento in studio (decesso, rigetto, malattia, ...)
- 2) Fine del follow-up (ad esempio nel Verona Diabetes Study il 31.12.1996)
- 3) Perdita al follow-up (dovrebbe essere inferiore al 10%)
- 4) Morte del soggetto se la morte non è l'evento di interesse (possibile problema di rischi competitivi)

Studio di coorte - esempio

- 1) Si vuole studiare la relazione tra fumo e ischemia miocardica
- 2) All'inizio dello studio viene arruolata una coorte di soggetti senza ischemia miocardica
- 3) La coorte viene suddivisa in fumatori e non-fumatori
- 4) I soggetti vengono seguiti nel tempo (follow-up) per vedere quanti fumatori e quanti non-fumatori sviluppano l'ischemia miocardica

Studio di coorte - vantaggi

- 1) Consentono di **ridurre le fonti di bias**
- 2) Permettono di misurare l'**incidenza** di una malattia
- 3) Quindi consentono di stimare **tutte le misure di associazione** (RR, RD, frazione eziologica)
- 4) Permettono di raccogliere informazioni sulle **fasi precoci** di una malattia
- 5) E' il disegno più efficiente quando **l'esposizione è rara**; studi di coorte sono in corso a Černobyl' o a Seveso.

A Chernobyl sono stati osservati più 4000 casi di tumore alla tiroide tra i ragazzi di età <18 anni al momento del disastro nei 25 anni successivi.

Studio di coorte - svantaggi

- 1) Gli studi di coorte, essendo per la maggior parte prospettici, sono **lunghi, onerosi, complessi**
- 2) Sono **inadatti** per **patologie rare** o **lunga latenza** (mesotelioma pleurico)
- 3) Nel tempo possono migliorare gli strumenti diagnostici o terapeutici, e questo può porre **problemi etici**
- 4) Gli studi di coorte diventano meno attendibili quando vengono **persi al follow-up oltre il 10% dei soggetti**. Può essere oneroso **rintracciare** questi soggetti, che in genere si sono trasferiti.

Studio caso-controllo

- 1) All'inizio dello studio i soggetti vengono classificati sulla base della malattia in casi (malati) e controlli (sani)
- 2) Si accerta a quali fattori di rischio i soggetti siano stati esposti nel passato

Operativamente:

- 1) Si identificano tutti i **casi** presenti in un determinato periodo in un determinato luogo
- 2) Per ogni caso si scelgono dei **controlli** (1-5), ovvero individui con caratteristiche il più possibile simili (stessa età, stesso sesso, stessa residenza, stessa professione, ...) ma senza la malattia.
- 3) Si stabilisce quanti fra i casi e i controlli siano stati esposti ai fattori di rischio in studio.

Studio caso-controllo

Tra 1966 e 1969 a Boston si osservarono 8 casi di ADENOCARCINOMA VAGINALE in donne di età 15-22 anni.

FATTO INUSUALE: il cancro vaginale è raro colpisce donne con più di 50 anni, il tipo istologico è carcinoma epidermoide.

MALATTIA IN CERCA DI
UNA CAUSA

MALATTIA RARA

NECESSITA' DI TROVARE
LA CAUSA IN FRETTA

STUDIO CASO-CONTROLLO

8 CASI ↔ 32 CONTROLLI

1 CASO ↗ ↘ ↙ ↚
4 controlli della stessa età, nati
nello stesso ospedale...

Anamnesi remota

- Età della Madre=nessuna differenza
- Madre fumatrice=nessuna differenza
- Emorragia in gravidanza nel 38% dei casi e nel 3% dei controlli
- Aborto pregresso nel 75% dei casi e nel 16% dei controlli
- Somministrazione di dietilstilbestrolo in gravidanza nell'88% dei casi e in nessun controllo

LO STUDIO CASO-CONTROLLO INDIVIDUO' LA CAUSA DELLA MALATTIA:

DIETILSTILBESTROLO
IN GRAVIDANZA



ADENOCARCINOMA
VAGINALE DOPO 15-20
ANNI dall'esposizione
in utero

Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the Vagina — Association of Maternal Stilbestrol Therapy with Tumor Appearance in Young Women. N Engl J Med 1971; 284:878-881.

Studio caso-controllo - vantaggi

- 1) Sono utili per lo studio di **malattie in cerca di una causa**
- 2) Sono utili **per malattie rare e con lunga latenza**
- 3) Sono **veloci e poco costosi.**
- 4) Non richiedono **campioni numerosi.**
- 5) Consentono di utilizzare informazioni già esistenti.

Studio caso-controllo - vantaggi

Se condotti in modo appropriato, gli studi caso-controllo consentono di confrontare tutti i casi, insorti in un determinato periodo, con un campione dei soggetti sani tratti dalla stessa popolazione.

«The case control study design can be considered a more efficient form of the follow up design, in which the cases are the same as those that would be included in a follow-up study and the controls provide a fast and inexpensive means of inferring the distribution of the exposure in the population that gave rise to the cases”.

Rothman 1986. Modern epidemiology

Studio caso-controllo - svantaggi

- 1) Sono **molto suscettibili ai bias**
- 2) I dati dell'esposizione sono **di seconda mano**
- 3) Non forniscono nessuna misura di frequenza di malattia (prevalenza, incidenza), consentono di calcolare solo l'**odds ratio**.
- 4) Non sono opportuni se **l'accertamento dei casi è incompleto**.
- 5) Sono **inadatti** se **l'esposizione è rara**.
- 6) Per questi motivi vengono talora definiti **«quick and dirty»** (veloci e sporchi).

Esempi di bias negli studi caso-controllo

L'esercizio fisico → infarto miocardico !!!

Gli individui sportivi → sopravvivono all'infarto → vengono reclutati come casi

Gli individui sedentari → non sopravvivono all'infarto → non vengono reclutati come casi

Bias di selezione = vengono reclutati i casi prevalenti anziché i casi incidenti

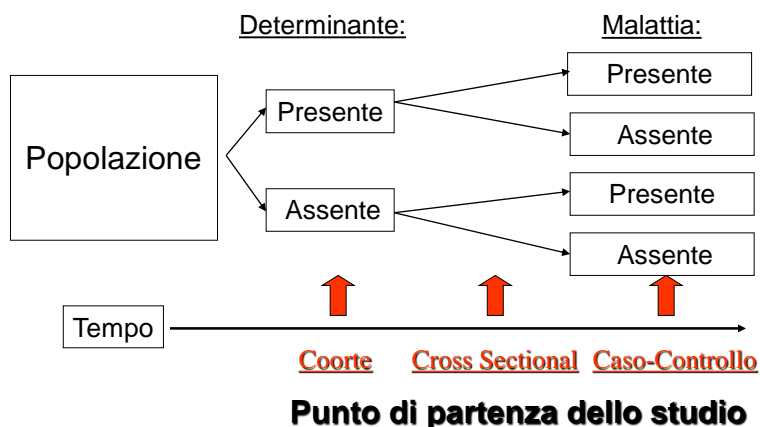
Qualunque cosa → malformazione fetale !!!

Le madri di bambini malformati → ricordano tutto quello che è successo in gravidanza

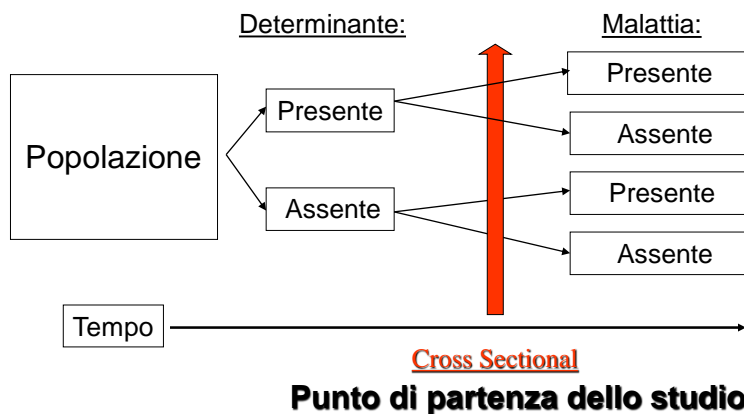
Le madri dei bambini sani → dimenticano molte eventi della gravidanza

Recall bias, o bias del ricordo

Confronto fra il disegno degli studi

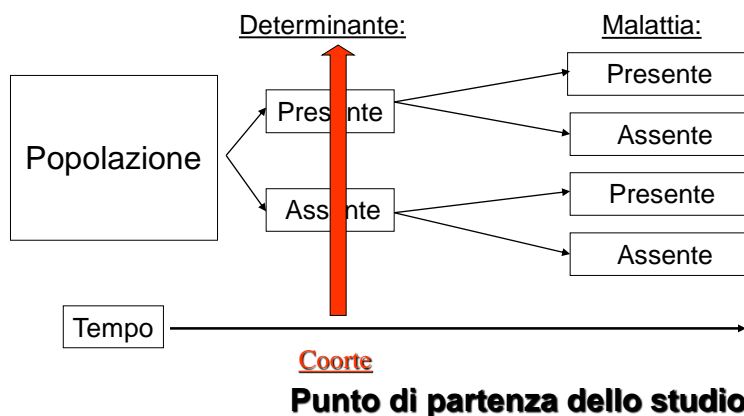


Studio Trasversale



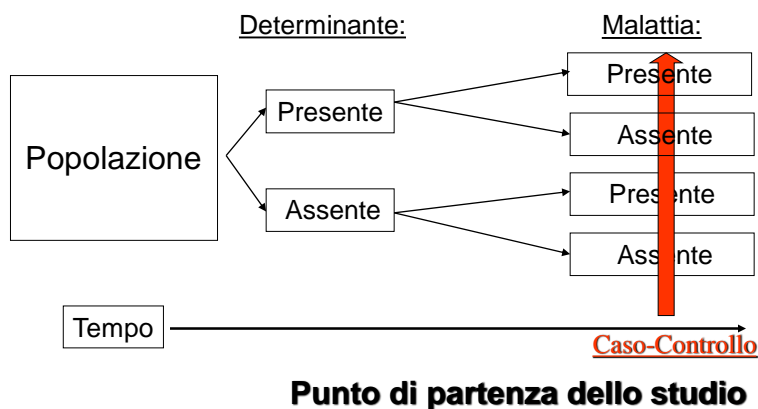
Mancano informazioni sulla relazione temporale tra determinante (spesso =fattore di rischio) e malattia

Confronto fra il disegno degli studi



Si parte dalla causa per arrivare all'effetto

Confronto fra il disegno degli studi



Si parte dall'effetto per risalire alla causa

Studi ecologici

Valutano la relazione temporale e/o spaziale fra misura di occorrenza (incidenza) e determinante, **non a livello di singoli individui ma a livello ambientale (eco- = ambiente), ad esempio a livello regionale, di ASL, di singole città.**

ESEMPI di STUDI ECOLOGICI

A Napoli e a Barcellona si sono osservate delle “epidemie” di attacchi d’asma, quando veniva scaricata la soia da una nave attraccata in porto.

Esiste una relazione TEMPORALE tra concentrazione di inquinanti atmosferici e ospedalizzazione per malattie respiratorie.

RELAZIONE GEOGRAFICA: In Inghilterra il tasso di suicidi è più basso nelle città dove era presente una sede dei Samaritani, un’organizzazione che offre aiuto a gente disperata e con intenti suicidari.