

# LEZIONI DI EPIDEMIOLOGIA

**Dott. Simone Accordini**

***Lezione n. 4:***

- Studi di coorte***
- Studio sperimentale***



*Sezione di Epidemiologia & Statistica Medica  
Università degli Studi di Verona*

# STUDIO DI COORTE

	ECOLOGICO	TRASVERSALE	CASO- CONTROLLO	A COORTI	SPERIMENTAZIONE CLINICA
<b>FINALITA':</b>					
• Descrittivo	X	X			
• Analitico		X	X	X	X
<b>STRATEGIA:</b>					
• Osservazionale	X	X	X	X	
• Sperimentale					X
<b>UNITA' STATISTICA:</b>					
• Gruppo	X				
• Individuo		X	X	X	X
<b>RELAZ. TEMPORALE:</b>					
• Trasversale	X	X			
• Longitudinale			X	X	X

**Indagine epidemiologica analitica, osservazionale, condotta su individui, in cui la relazione tra D e P è valutata longitudinalmente nel tempo**

## CONCORRENTE

ESPOSTI ( $D_1$ )

MALATI ( $M_1$ )

NON MALATI ( $M_0$ )

NON ESPOSTI ( $D_0$ )

MALATI ( $M_1$ )

NON MALATI ( $M_0$ )

tempo

momento dello studio

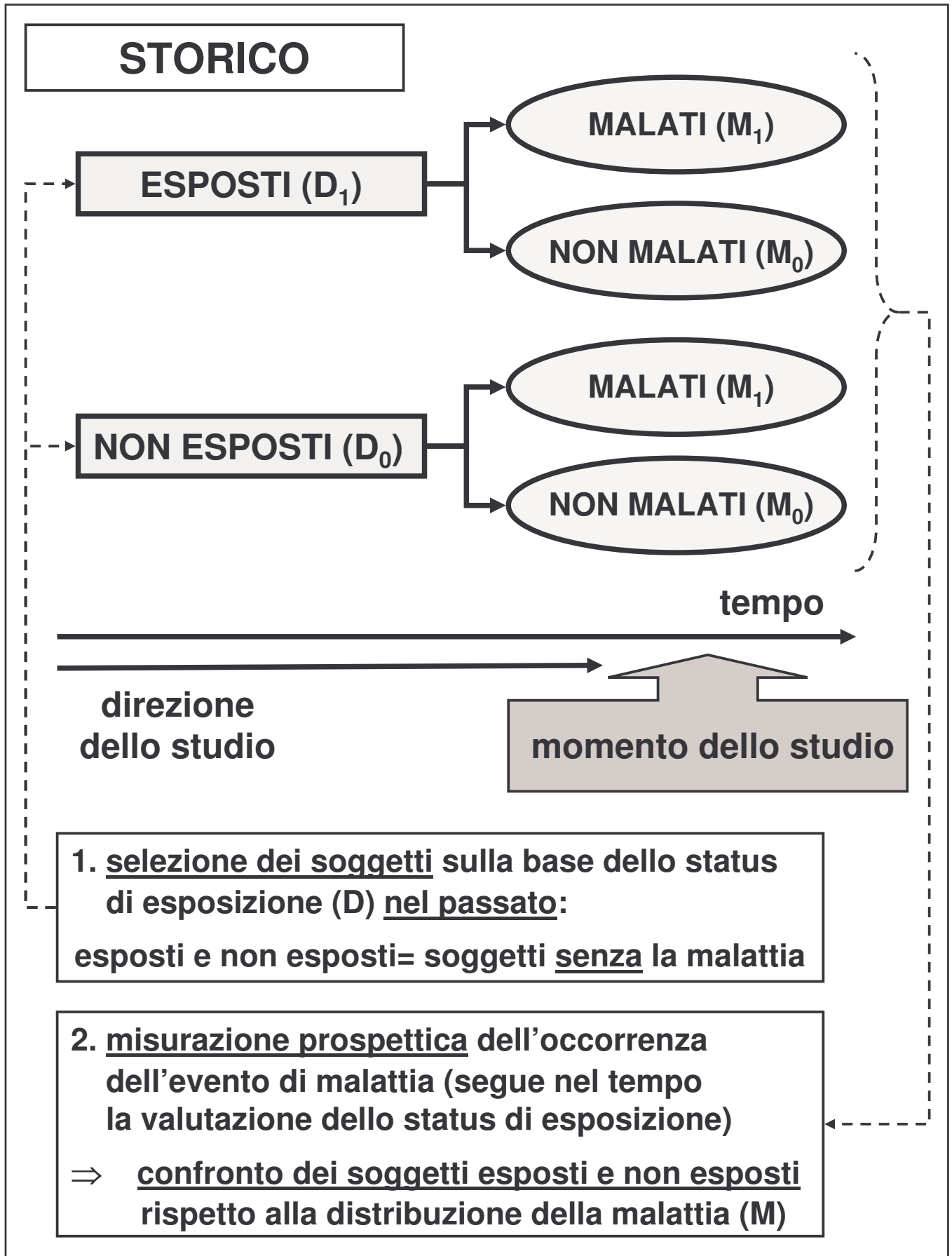
direzione  
dello studio

1. selezione dei soggetti sulla base dello status di esposizione (D):

esposti e non esposti = soggetti senza la malattia

2. misurazione prospettica dell'occorrenza dell'evento di malattia (segue nel tempo la valutazione dello status di esposizione)

⇒ confronto dei soggetti esposti e non esposti rispetto alla distribuzione della malattia (M)



### **Esempio (studio concorrente):**

*Per studiare l'effetto dell'uso di contraccettivi orali sul tumore della cervice, Peritz et al individuarono nel 1968 un gruppo di 17,942 donne di età 18-58 anni.*

*All'inizio dello studio le donne vennero classificate in base all'uso di contraccettivi orali.*

*La coorte fu seguita fino al 1978 e furono registrati tutti i casi di tumore alla cervice avvenuti nel periodo.*

⇒ **follow-up attivo (prospettico) della malattia**

### **Esempio (studio storico):**

*Per studiare l'effetto dell'esposizione al cromo e ai suoi derivati, nel 1985 un gruppo di ricercatori dell'Università di Pavia individuò, sulla base dei registri di una ditta specializzata nell'estrazione e lavorazione del cromo, tutti gli operai assunti dalla ditta tra il 1948 e il 1968 e che avessero lavorato per almeno 1 anno.*

*Lo stato di vita e la causa del decesso di tutti i soggetti della coorte fu accertato al 1/1/1985.*

⇒ **ricostruzione nel tempo della 'storia' di malattia**

## COORTE

insieme limitato di individui, definito rispetto ad un evento specifico che deve verificarsi in un determinato dominio nello spazio e nel tempo

### Esempio:

*Tola et al (1979) hanno studiato la mortalità per tumore al polmone tra i lavoratori delle fonderie.*

#### Criteri di ammissione alla coorte:

- *essere maschio*
- *almeno 1 anno di lavoro in una delle 13 fonderie considerate nello studio prima del 31/12/1972*
- *presenza del lavoratore nel registro degli operai*

## **SELEZIONE DELLA COORTE ESPOSTA (D<sub>1</sub>)**

### **1. esposizione rare ⇒ gruppi a speciale esposizione**

- *soggetti che hanno svolto determinate mansioni lavorative*
- *soggetti che hanno effettuato determinate terapie mediche*
- *soggetti residenti vicino a fonti di rischio ambientale*
- *gruppi con uno particolare stile di vita (Mormoni)*

### **2. esposizione comuni ⇒ gruppi di soggetti che possono favorire la raccolta dell'informazione (accessibilità a fonti centralizzate o volontà di partecipazione)**

- *membri di una certa professione (medici)*
- *lavoratori in una particolare azienda*
- *membri di sindacati*
- *studenti di un determinato istituto*
- *residenti in una particolare comunità*

### **3. esposizione comuni per malattie croniche comuni**

**⇒ popolazione in un'area geografica ben definita**

## SELEZIONE DELLA COORTE NON ESPOSTA (D<sub>0</sub>)

### 1. garantire la comparabilità degli effetti

⇒ nel gruppo di riferimento deve essere presente l'effetto residuo della categoria esposta

Esempio: *studio sull'effetto dei derivati del cromo sull'insorgenza di cancro al polmone*

*coorte esposta = operai esposti a derivati del cromo in una ditta produttrice*

*coorte non esposta = operai della stessa fabbrica che lavorano in reparti in cui non è presente l'esposizione a cromati*

### 2. garantire la comparabilità delle popolazioni

⇒ il gruppo di riferimento deve presentare lo stesso background di rischio della popolazione esposta

Esempio: *studio sull'effetto della reserpina (farmaco contro l'ipertensione) sull'insorgenza di tumore al seno*

*coorte esposta = donne che utilizzano il farmaco*

*coorte non esposta = donne che utilizzano un altro trattamento per l'ipertensione*

### 3. garantire la comparabilità dell'accuratezza e completezza dell'informazione



## **Fonti per l'accertamento dello status di esposizione e di malattia:**

### **ESPOSIZIONE:**

- **documentazione preesistente, medica o del datore di lavoro, se l'esposizione è registrata in modo routinario**
- **intervista o questionario compilato dai soggetti arruolati o da rispondenti surrogati (familiari)**
- **misurazione diretta, se l'esposizione è costituita da parametri biologici o da esposizioni ambientali**

### **MALATTIA:**

- **malattie fatali ⇒ certificati di morte**
- **malattia non fatali**
  - ⇒ **documentazione medica (registri di patologia, schede di dimissione ospedaliera, referti dell'anatomia patologica, archivi dei medici di base)**
  - ⇒ **monitoraggio attivo delle coorti tramite questionari o esami medici periodici con strumenti standardizzati**

## ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE (conteggi):

- breve periodo di follow-up
- assenza di perdite al follow-up

tabella di  
frequenza 2x2

	Malati ( $M_1$ )	Non malati ( $M_0$ )	Totale
Esposti ( $D_1$ )	a	b	a+b
Non Esposti ( $D_0$ )	c	d	c+d
Totale	a+c	b+d	N = a+b+c+d

fissati nel disegno

- L'incidenza cumulativa (rischio) è direttamente calcolabile nella coorte esposta e non esposta:

$$CI_1 = a / (a+b)$$

$$CI_0 = c / (c+d)$$

- Il rischio relativo (e l'odds ratio) e il rischio attribuibile sono direttamente calcolabili:

$$RR = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)}$$

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

$$RD = a / (a+b) - c / (c+d)$$

## ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE

(persone-tempo):

- lungo periodo di follow-up
- perdite al follow-up

	Malati ( $M_1$ )	Persone-tempo
Esposti ( $D_1$ )	a	$PT_1$
Non Esposti ( $D_0$ )	c	$PT_0$
Totale	a+c	PT

- Il tasso di incidenza è direttamente calcolabile nella coorte esposta e non esposta:

$$I_1 = a / PT_1 \quad I_0 = c / PT_0$$

- Il rischio relativo e il rischio attribuibile sono direttamente calcolabili:

$$RR = \frac{a / PT_1}{c / PT_0} \quad RD = a / PT_1 - c / PT_0$$

## Esempio:

*Studio di coorte sulla relazione tra la somministrazione ripetuta di esami radiografici al torace e l'occorrenza del tumore al seno in donne con la tubercolosi (Boice & Monson. J Natl Cancer Inst 1977;59:823-32).*

		Casi di tumore al seno ( $M_1$ )	Persone-anno
Radiazioni	SI ( $D_1$ )	41	28010
	NO ( $D_0$ )	15	19017
Totale		56	47027

$$I_1 = a / PT_1 = (41 / 28010 \text{ anni}) \times 100000 = 146 \text{ (x } 100000 \text{ anni}^{-1}\text{)}$$

$$I_0 = c / PT_0 = (15 / 19017 \text{ anni}) \times 100000 = 79 \text{ (x } 100000 \text{ anni}^{-1}\text{)}$$

$$RR = I_1 / I_0 = 1.85$$

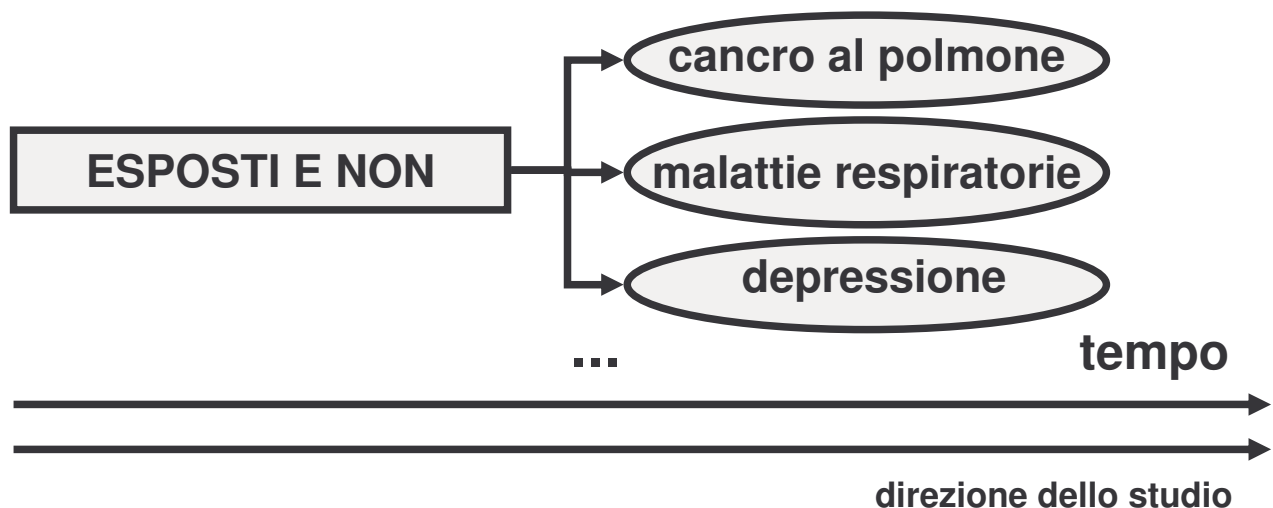
Una malata di tubercolosi esposta a ripetuti esami radiografici al torace ha un rischio di sviluppare un tumore al seno superiore dell'85% del rischio per una malata di tubercolosi non esposta.

$$RD = I_1 - I_0 = 67 \text{ (x } 100000 \text{ anni}^{-1}\text{)}$$

L'effetto della somministrazione ripetuta di esami radiografici nelle donne con tubercolosi è di produrre 67 nuovi casi di tumore al seno per 100000 pazienti all'anno.

## VANTAGGI:

- permette di valutare esposizioni rare  
→ altrimenti numero elevato di soggetti  
(studio caso-controllo)
- permette di esaminare gli effetti multipli sulla salute di una singola esposizione



- permette di calcolare direttamente i tassi di incidenza
- se prospettico, permette di minimizzare gli errori sistemati (di selezione e di informazione) e la relazione temporale tra l'esposizione e l'occorrenza dell'outcome può essere stabilita più chiaramente

## **SVANTAGGI:**

- **non è efficiente per valutare malattie rare**  
→ **numero elevato di soggetti**
- **se prospettico, il follow-up di un ampio numero di soggetti per un periodo di tempo sufficiente rende l'indagine lunga e costosa**
- **se retrospettivo, dipende dalla disponibilità di informazioni sull'esposizione rilevante da documentazioni preesistenti**

## Esercizio 9:

*Studio di coorte sulla diarrea da Vibrio Cholerae 01 in bambini allattati al seno, classificati sulla base del livello di anticorpi nel latte materno (basso livello = esposizione) (Glass et al. N Engl J Med 1983;308:1389-92).*

30 bambini sani furono seguiti per 10 giorni: 11 non ebbero diarrea, 16 erano non esposti, 9 bambini tra i 16 non esposti non ebbero diarrea durante i 10 giorni di follow-up.

		<hr/>		
		Diarrea (M <sub>1</sub> )	No diarrea (M <sub>0</sub> )	Totale
Livello anticorpi	basso (D <sub>1</sub> )			
	alto (D <sub>0</sub> )			
<hr/>				
		<b>Totale</b>		

**Il basso livello di anticorpi nel latte materno è un fattore di rischio per la diarrea nel periodo di 10 giorni?**

**In quale misura il rischio di diarrea negli esposti è attribuibile all'esposizione nel periodo di 10 giorni?**

# STUDIO SPERIMENTALE (SPERIMENTAZIONE CLINICA)

	ECOLOGICO	TRASVERSALE	CASO- CONTROLLO	A COORTI	SPERIMENTAZIONE CLINICA
<b>FINALITA':</b>					
• Descrittivo	X	X			
• Analitico		X	X	X	X
<b>STRATEGIA:</b>					
• Osservazionale	X	X	X	X	
• Sperimentale					X
<b>UNITA' STATISTICA:</b>					
• Gruppo	X				
• Individuo		X	X	X	X
<b>RELAZ. TEMPORALE:</b>					
• Trasversale	X	X			
• Longitudinale			X	X	X

**Indagine epidemiologica analitica, sperimentale, condotta su individui, in cui la relazione tra D e P è valutata longitudinalmente nel tempo**



## **SPERIMENTAZIONE CLINICA**

**Esperimento controllato e pianificato che coinvolge pazienti, finalizzato alla determinazione del trattamento più adatto per pazienti futuri con una determinata malattia**

### **1. esperimento**

- studio di coorte concorrente
- somministrazione di trattamenti (D) a pazienti
- osservazione nel tempo (follow-up attivo)  
per misurare l'effetto del trattamento (P)

### **2. controllato**

- confronto tra un gruppo di pazienti trattato con la terapia sperimentale ( $D_1$ ) e un gruppo di controllo ( $D_0$ )

### **3. pianificato**

- presenza di un protocollo (manuale operativo per la conduzione dell'indagine e per la verifica della validità scientifica, dell'eticità e della fattibilità)

**SOGGETTI ARRUOLATI:** pazienti con la patologia di interesse

giudicati idonei  
(criteri di eleggibilità)

assenso alla partecipazione  
(consenso informato)

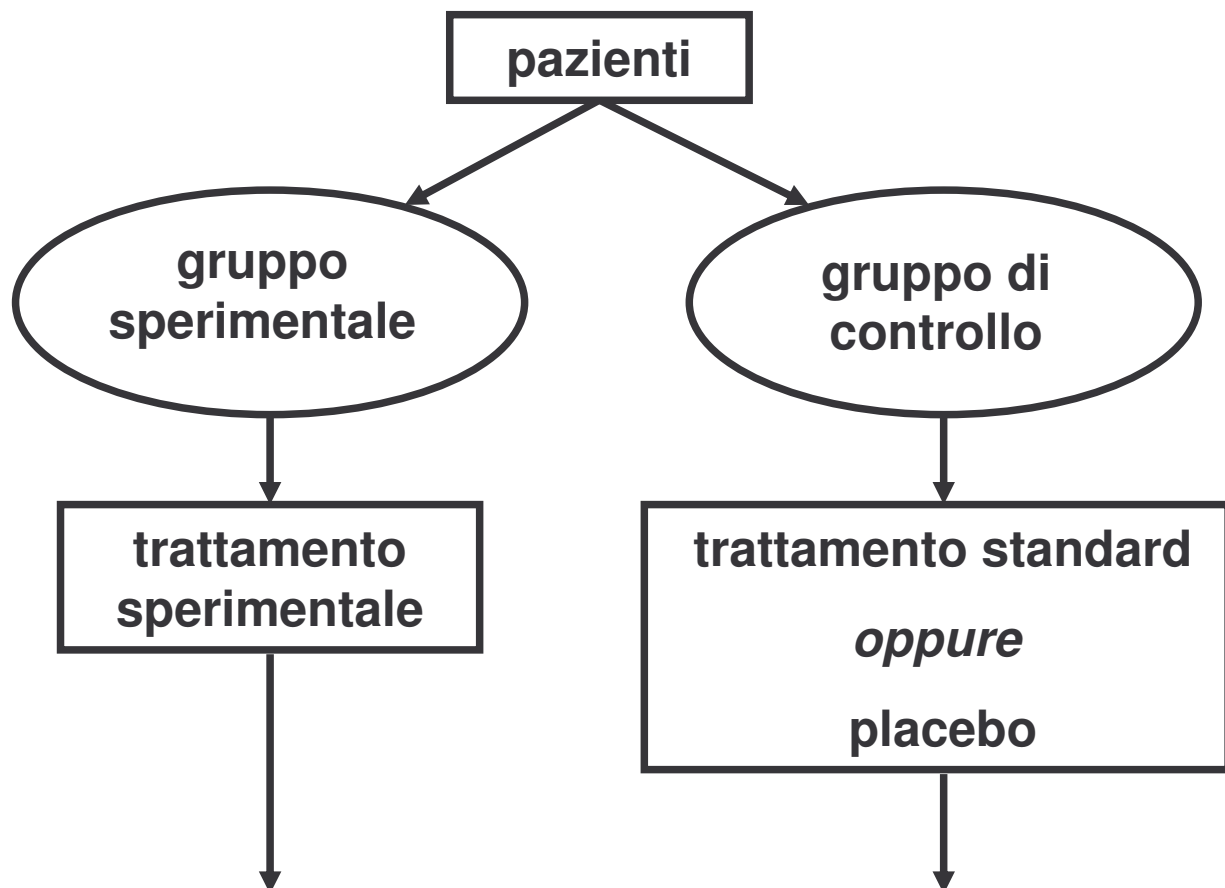
#### **CRITERI DI ELEGGIBILITA':**

- pazienti che possono trarre beneficio dal trattamento  
*(pazienti non in fase terminale)*
- pazienti per i quali è probabile osservare i risultati del trattamento *(uso dell'aspirina per ridurre il rischio di mortalità cardiovascolare ⇒ soggetti >40 anni)*
- pazienti per i quali è probabile non avere effetti dannosi  
*(donne non in gravidanza)*
- pazienti per i quali l'aderenza al protocollo è verosimilmente elevata *(pazienti non anziani)*

**ESPOSIZIONE:** trattamento (*terapia farmacologica, intervento chirurgico, trattamento radioterapico, metodo di assistenza*) somministrato ai pazienti



**variabile sperimentale**



- pazienti con le stesse caratteristiche
- ricevono nello stesso periodo di tempo e nelle medesime condizioni il trattamento sperimentale o il trattamento standard (oppure il placebo)

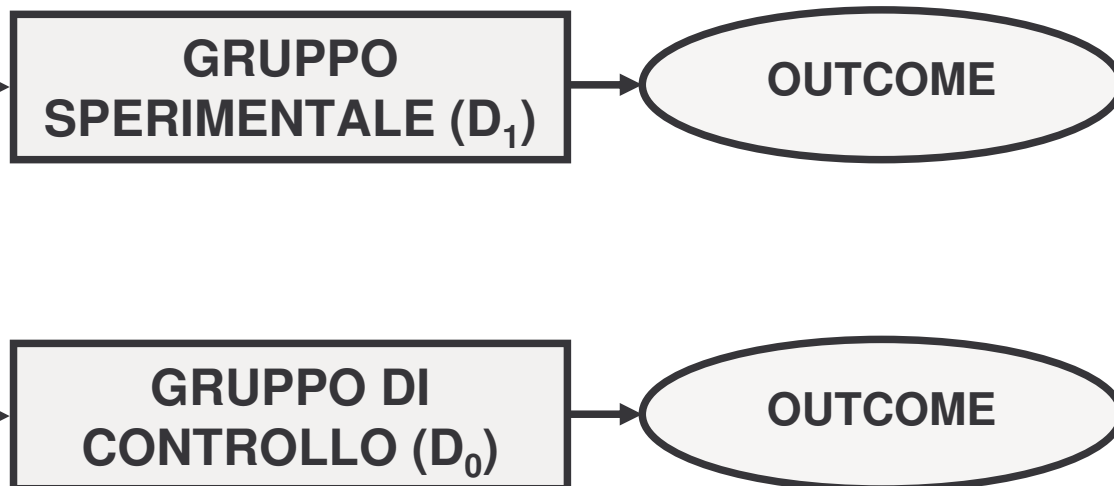
## **RANDOMIZZAZIONE:**

**processo casuale di assegnazione  
dei pazienti ai gruppi di trattamento**



- **l'assegnazione non è influenzata dai soggetti eleggibili o dalle persone responsabili del reclutamento**
  - **permette di evitare errori sistematici nella selezione**
- **fattori prognostici non sono verosimilmente sbilanciati nei gruppi di trattamento**
  - **permette di evitare il confondimento**

## A GRUPPI PARALLELI



1. assegnazione dei pazienti ai gruppi di trattamento (D)

2. misurazione prospettica dell'outcome (segue nel tempo l'assegnazione del trattamento) tramite follow-up attivo

⇒ confronto dei soggetti esposti e non esposti rispetto alla distribuzione dell'outcome

**Esempio:**

***Sperimentazione clinica su pazienti con cancro avanzato alle ovaie per valutare l'effetto sulla sopravvivenza di tre differenti trattamenti farmacologici [Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologia Ginecologica (GICOG). The Lancet 1987;2:353-9].***

**Pazienti = 531 donne con cancro avanzato alle ovaie  
stadio FIGO III o IV**

