LEZIONI DI EPIDEMIOLOGIA

Dott. Simone Accordini

Lezione n. 3:

- Studi epidemiologici
- Studio ecologico
- Studio trasversale
- Studio caso-controllo

Sezione di Epidemiologia & Statistica Medica
Università degli Studi di Verona

STUDI EPIDEMIOLOGICI

1. Finalita' dello studio:

- **DESCRITTIVO = valutare la distribuzione delle malattie**
  ⇒ ***generare ipotesi sulla relazione causale tra D e P***
- **ANALITICO = valutare i determinanti delle malattie**
  ⇒ ***verificare ipotesi sulla relazione causale tra D e P***

2. Strategia per la valutazione della relazione di occorrenza:

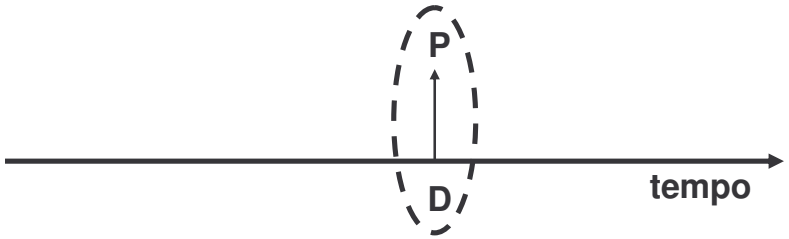
- **OSSERVAZIONALE = status di esposizione osservato**
  ⇒ ***abitudine al fumo, esposizioni professionali, inquinanti ambientali, comportamenti a rischio, ...***
- **SPERIMENTALE = status di esposizione assegnato**
  ⇒ ***interventi di prevenzione primaria (eliminazione di esposizioni), secondaria (screening) e terziaria (trattamenti)***

3. Unita' statistica:

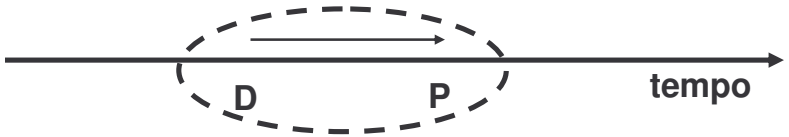
- **GRUPPO = informazione raccolta a livello ecologico**
  ⇒ ***popolazione, comunità, famiglia, ...***
- **INDIVIDUO = informazione raccolta a livello individuale**
  ⇒ ***soggetto sano, malato o deceduto***

4. Relazione temporale tra determinante (D) e parametro di occorrenza (P):

- **TRASVERSALE = D e P sono rilevati simultaneamente**



- **LONGITUDINALE = D è rilevato in un momento temporale che precede la misurazione di P**



STUDIO ECOLOGICO

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

Indagine epidemiologica descrittiva, osservazionale, condotta su gruppi, in cui la relazione tra D e P è valutata trasversalmente nel tempo

uso di informazioni raccolte di routine riferite ad <u>intere popolazioni</u>

- **tassi di mortalità, statistiche sull'uso di risorse sanitarie (ricoveri), …**
- **dati sul consumo di alimenti, farmaci, tabacco o altri prodotti, …**

⇒ studi poco costosi e di breve durata

Esempio:

Tassi annuali di mortalità (x 100000) per cardiopatie ischemiche (CHD) in funzione del numero di sigarette vendute pro-capite in ciascuno stato degli Stati Uniti nel 1960

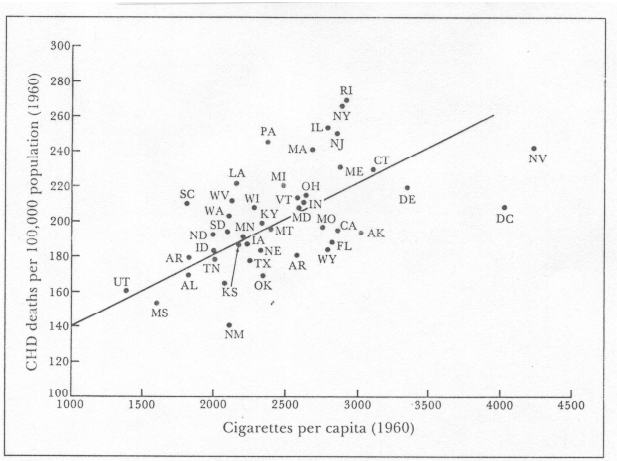
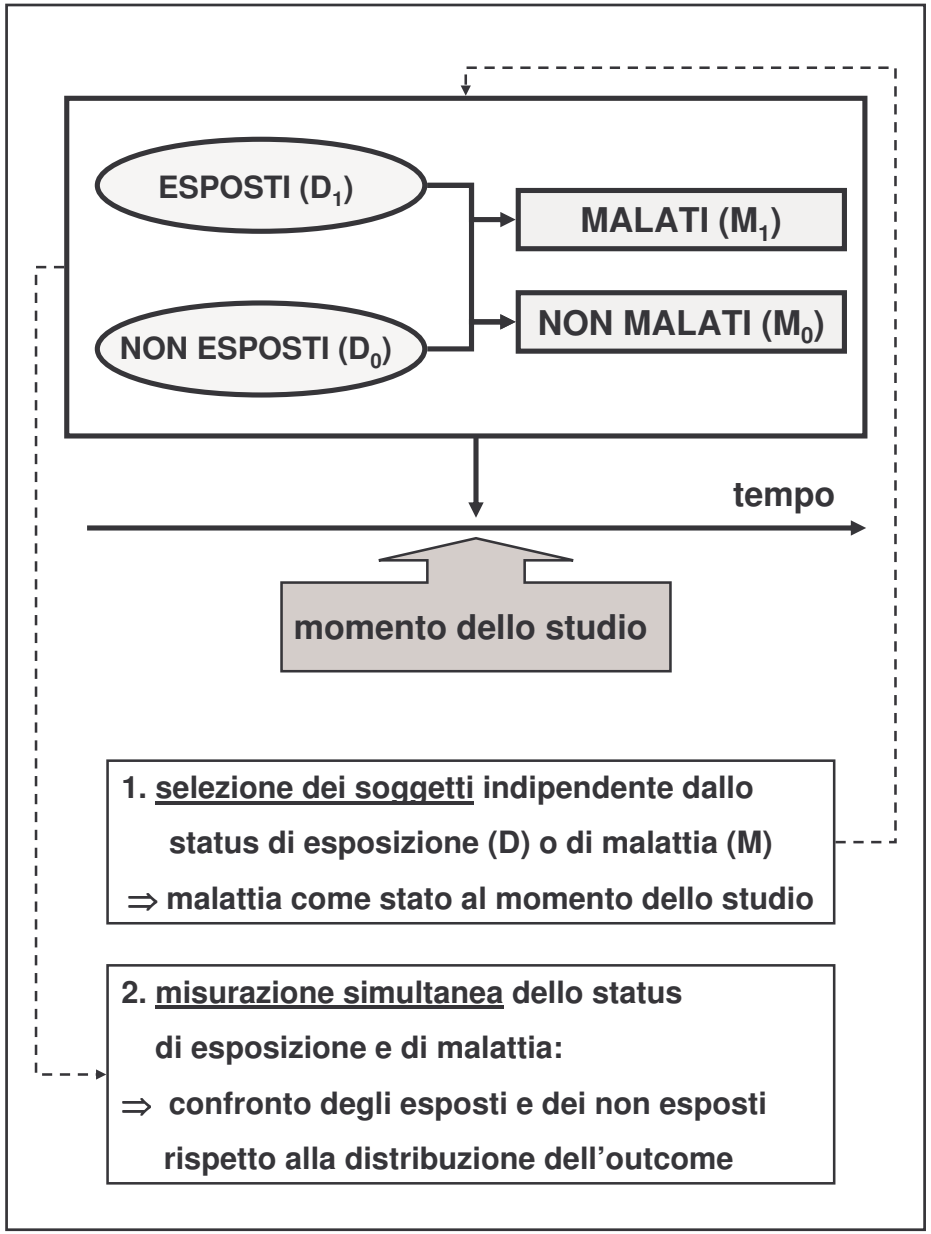


Fig. 5-1. Coronary heart disease mortality rates in the United States by per capita cigarette sales in 1960, by state. (From G. D. Friedman, Cigarette smoking and geographic variation in coronary heart disease mortality in the United States. *J. Chronic Dis.* 20:769, 1967.)

STUDIO TRASVERSALE

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

Indagine epidemiologica descrittiva (analitica), osservazionale, condotta su individui, in cui la relazione tra D e P è valutata trasversalmente nel tempo



1. <u>selezione dei soggetti</u> indipendente dallo status di esposizione (D) o di malattia (M)
⇒ malattia come stato al momento dello studio

2. <u>misurazione simultanea</u> dello status di esposizione e di malattia:
⇒ confronto degli esposti e dei non esposti rispetto alla distribuzione dell'outcome

ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE:

Soggetti classificati in 4 gruppi:

malati - esposti	malati - non esposti
non malati - esposti	non malati - non esposti

	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

fissato nel disegno

- l'<u>unico</u> parametro di occorrenza stimabile è la prevalenza (→ malattia come stato):

$Pr_1 = a / (a+b)$ negli esposti

$Pr_0 = c / (c+d)$ nei non esposti

- l'odds ratio è la misura di associazione utilizzata usualmente (valutata <u>trasversalmente</u> nel tempo)

Esempio:

Il fumo è uno dei determinanti dell'ostruzione bronchiale. Dai dati dell'ECRHS si ha:

	Bronco-ostruiti (M_1)	Non bronco-ostruiti (M_0)	Totale
Fumatori 'ever' (D_1)	455	8190	8645
Non fumatori (D_0)	210	6078	6288
Totale	665	14268	14933

Prevalenza di ostruzione bronchiale nei fumatori e non:

$Pr_1 = 455 / 8645 = 5.26\%$ $\qquad$ $Pr_0 = 210 / 6288 = 3.34\%$

OR per il rischio di ostruzione bronchiale (fumatori *vs* non):

$$OR = \frac{455*6078}{8190*210} = 1.61$$

Il rischio di ostruzione bronchiale per i fumatori è circa il 60% maggiore del rischio per i non fumatori

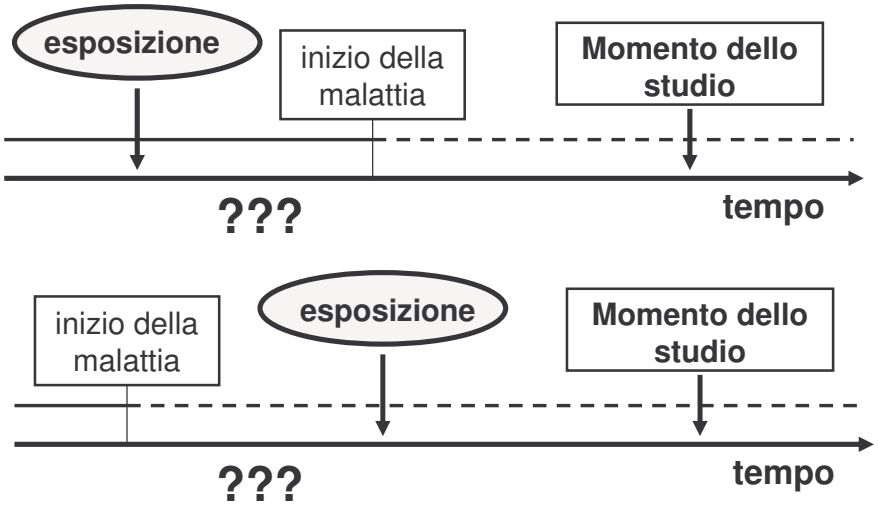
OR > 1 $\Rightarrow$ esposizione = fattore di rischio

VANTAGGI:

- **utile per la programmazione sanitaria e per generare ipotesi eziologiche da indagare con altri tipi di studi**
- **permette di valutare l'associazione tra una malattia e un determinante stabile nel tempo (gruppo sanguigno)**

SVANTAGGI:

- **è impossibile stabilire l'antecedenza temporale tra una malattia e un determinante che varia nel tempo (fumo)**



Esercizio:

Nell'ambito dell'ECRHS, 910 soggetti hanno partecipato all'indagine in 3 centri italiani (Pavia, Torino, Verona): di questi, 884 hanno fornito informazioni sui sintomi di tosse e catarro e sull'abitudine al fumo. Tra i 884 rispondenti, 95 soggetti avevano tosse e catarro, mentre tra i 493 fumatori 'ever' 426 erano asintomatici.

	Tosse e catarro (M_1)	Asintomatici (M_0)	Totale
Fumatori 'ever' (D_1)			
Non fumatori (D_0)			
Totale			

Prevalenza di tosse e catarro tra i fumatori =???

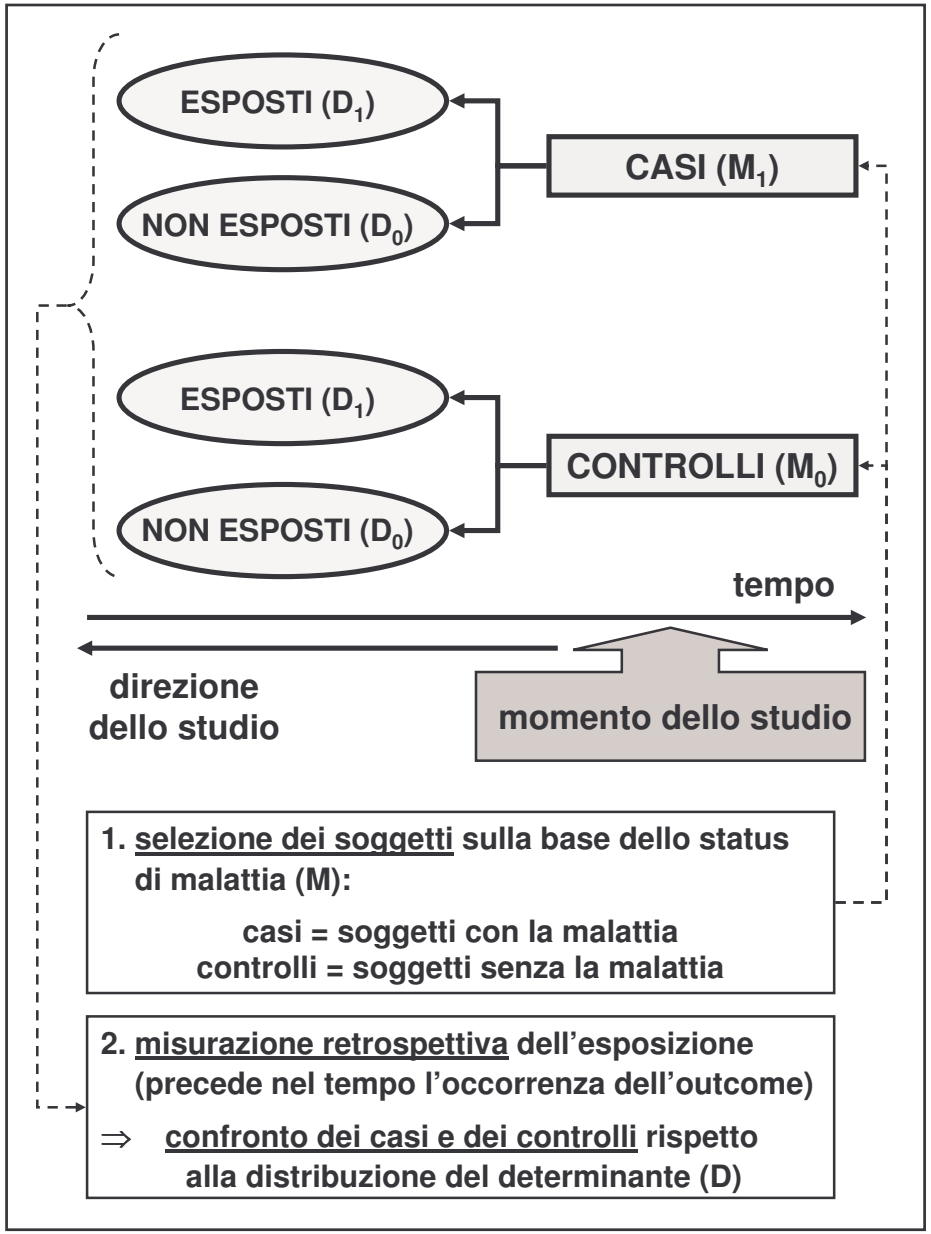
Prevalenza di tosse e catarro tra i non fumatori =???

OR = ???

STUDIO CASO-CONTROLLO

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



Esempio:

1966-1969: 7 casi di adenocarcinoma della vagina in giovani donne (15-22 anni) in un ospedale di Boston + 1 caso in un altro ospedale

MA...

- **è una malattia rara**
- **colpisce pazienti di età >50 anni**
- **il tipo istologico è usualmente epidermoidale**

⇓

8 casi + 4 controlli per ogni caso, accoppiati per data di nascita, ospedale in cui era avvenuta la nascita, tipo di servizio ospedaliero prestato (privato o pubblico)

Esempio (continua):

dietilstilbestrolo

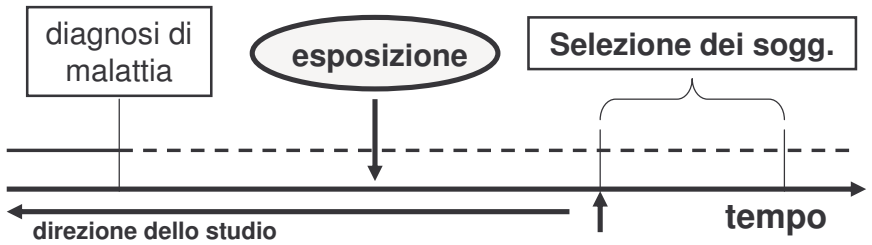
5 potenziali determinanti (D)

	Età della madre alla nascita		Madre fumatrice		Emorragie durante la gravidanza		Aborti pregressi		Estrogeni durante la gravidanza*	
caso n°	*casi*	*Media dei 4 controlli*	*casi*	*controlli*	*casi*	*controlli*	*casi*	*controlli*	*casi*	*controlli*
1	25	32	Sì	2/4	No	0/4	Sì	1/4	Sì	0/4
2	30	30	Sì	3/4	No	0/4	Sì	1/4	Sì	0/4
3	22	31	Sì	1/4	Sì	0/4	No	1/4	Sì	0/4
4	33	30	Sì	3/4	Sì	0/4	Sì	0/4	Sì	0/4
5	22	27	Sì	3/4	No	1/4	No	1/4	No	0/4
6	21	29	Sì	3/4	Sì	0/4	Sì	0/4	Sì	0/4
7	30	27	No	3/4	No	0/4	Sì	1/4	Sì	0/4
8	26	28	Sì	3/4	No	0/4	Sì	0/4	Sì	0/4
Totale			7/8	21/32	3/8	1/32	6/8	5/32	7/8	0/32
Media	26.1	29.3								
p-value	non significativo		non significativo		<0.05		<0.01		<0.00001	

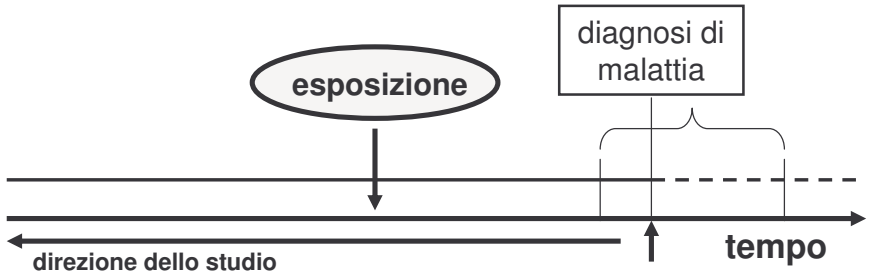
SELEZIONE DEI CASI

- **studi '*population-based*': casi diagnosticati in una popolazione durante uno specifico periodo di tempo**
- **studi '*hospital-based*': casi trattati in un determinato ospedale durante uno specifico periodo di tempo**

CASI PREVALENTI (casi presenti)



CASI INCIDENTI (nuovi casi)



SELEZIONE DEI CONTROLLI

I controlli devono appartenere alla popolazione che ha generato i casi, ovvero sono soggetti che:

- **non hanno sperimentato l'outcome**
- **sarebbero state inclusi come casi se avessero sviluppato la malattia durante il periodo di studio**
- **devono essere selezionati indipendentemente dall'esposizione**

Esempi:

- *pazienti ricoverati nello stesso ospedale dei casi per patologie diverse da quella in studio e non associate all'esposizione*
- *soggetti campionati dalla popolazione generale*
- *vicini di casa, amici o parenti dei casi*

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

MALATTIA:

- **certificati di morte**
- **schede di nascita**
- **registri di patologia**
- **documentazione ospedaliera**
- **archivi dei medici di base**
- **…**

ESPOSIZIONE:

- **intervista o questionario postale**
  - ⇒ **soggetti arruolati**
  - ⇒ **coniugi o familiari, se i casi sono deceduti o non sono nelle condizioni di poter rispondere**
- **documentazioni antecedenti all'occorrenza dell'outcome**

ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE:

	Casi (M_1)	Controlli (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

- **Non è stimabile alcun parametro di occorrenza**
  → il numero di casi (a+c) è fissato nel disegno
- **L'odds ratio è l'unica misura di associazione calcolabile (valutata longitudinalmente nel tempo)**
  → OR di esposizione ≡ OR di malattia

nei casi

$$\text{Odds}(D_1 \mid M_1) = \frac{\text{Prob}(D_1 \mid M_1)}{\text{Prob}(D_0 \mid M_1)} = \frac{a/(a+c)}{c/(a+c)} = \frac{a}{c}$$

$$\text{Odds}(D_1 \mid M_0) = \frac{\text{Prob}(D_1 \mid M_0)}{\text{Prob}(D_0 \mid M_0)} = \frac{b/(b+d)}{d/(b+d)} = \frac{b}{d}$$

Odds di esposizione

nei controlli

Esempio:

Studio caso-controllo sulla relazione tra l'uso di chlordiazepoxide durante la gravidanza e l'occorrenza di malformazioni cardiache congenite nel Massachusetts (Rothman et al. Am J Epidemiol 1979;109:433-9)

Informazione sull'uso del farmaco durante la gravidanza ottenuta da 390 madri di bambini nati con malformazioni e 1254 madri di bambini normali

		Casi (M_1)	Controlli (M_0)	Totale
Farmaco	SI (D_1)	4	4	8
	NO (D_0)	386	1250	1636
	Totale	390	1254	1644

$$\text{OR} = \frac{4*1250}{4*386} = 3.24$$

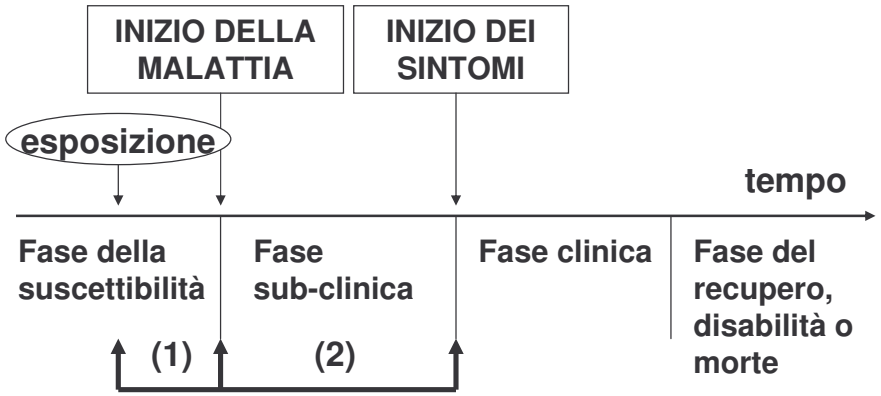
Il rischio di malformazioni congenite per i bambini nati da madri che hanno utilizzato il farmaco durante la gravidanza è più del triplo del rischio per i bambini nati da madri che non hanno utilizzato il farmaco

OR > 1 ⇒ esposizione = fattore di rischio

VANTAGGI:

• permette di valutare esposizioni caratterizzate da un lungo periodo di induzione (1) e malattie caratterizzate da un lungo periodo di latenza (2) in modo efficiente in termini di costo e tempo

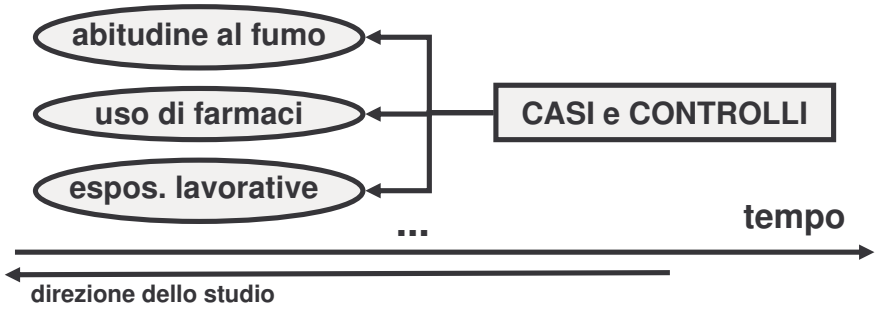
→ altrimenti lungo periodo di follow-up



• permette di valutare malattie rare in modo efficiente in termini di costo e tempo

→ altrimenti numero elevato di soggetti nello studio

• permette di valutare contemporaneamente più esposizioni potenzialmente eziologiche



SVANTAGGI:

• non è possibile calcolare alcun parametro di occorrenza negli esposti e nei non esposti

→ numero di casi (a+c) fissato nel disegno

• è maggiormente soggetto ad errori sistematici:

⇒ selezione dei casi e dei controlli (selection bias)

⇒ misurazione dell'esposizione (information bias)

• non è efficiente per valutare esposizioni rare

→ numero elevato di soggetti

Esercizio:

Hurwitz et al (1987) hanno studiato la relazione tra l'uso di aspirina e la sindrome di Reye (encefalopatia rara, acuta e spesso mortale):

casi = bambini ospedalizzati con sindrome di Reye (≥ stadio II) diagnosticata da un medico, che hanno avuto una malattia virale nelle 3 settimane antecedenti al ricovero

controlli = bambini senza sindrome di Reye, che hanno avuto una malattia virale nelle 3 settimane antecedenti alla selezione, appaiati ai casi per età, razza e malattie antecedenti (bambini visitati al Pronto Soccorso, ricoverati, alunni delle stesse scuole dei casi, bambini selezionati casualmente dalla popolazione generale)

Tra i 27 casi, 26 avevano usato il farmaco nelle 3 settimane antecedenti il ricovero, mentre tra i 140 controlli, 87 non l'avevano utilizzato.

		Casi (M_1)	Controlli (M_0)	Totale
Farmaco	**SI (D_1)**			
	NO (D_0)			
	Totale			

OR = ???