

# Classificazione degli studi epidemiologici

<b>STUDI DESCRITTIVI</b>	<b>- DI CORRELAZIONE O ECOLOGICI</b>
	<b>- CASE REPORT/SERIES</b>
	<b>- DI PREVALENZA O TRASVERSALI</b>

<b>STUDI ANALITICI O OSSERVAZIONALI</b>	<b>- A COORTE</b>
	<b>- CASO-CONTROLLO</b>

<b>STUDI SPERIMENTALI</b>	<b>- SPERIM. CLINICHE</b>
	<b>- SPERIM. SUL CAMPO</b>
	<b>- SPERIM. DI COMUNITA'</b>

# Cosa sono gli studi di coorte?

Si tratta di particolari tipi di studi che prevedono l'osservazione di un gruppo di soggetti per un determinato periodo di tempo al fine di indagare il rapporto causa-effetto tra un fattore ed una patologia.

# Cos'è una coorte?

E' un gruppo di persone che presentano una o più caratteristiche comuni (es. lavorare nella stessa fabbrica).



All'interno della coorte si possono distinguere soggetti esposti ad un fattore di rischio



e soggetti non esposti al fattore di rischio in esame.



# Come funzionano?

Un gruppo di individui esposti ad un fattore di rischio (es. sostanza tossica)



ed un gruppo di individui non esposti allo stesso fattore di rischio (impiegati in amministrazione)



vengono seguiti nel tempo per valutare l'incidenza di una malattia.

# Come funzionano? (2)

I due gruppi (esposti e non-esposti) devono essere identici e differire solo per la presenza/assenza dell'esposizione al fattore di rischio. Così, una volta concluso lo studio, se si accerta che l'incidenza della malattia è maggiore negli esposti, si potrà concludere che è proprio il fattore di rischio in studio a causare la malattia.

# Scelta del gruppo di controllo

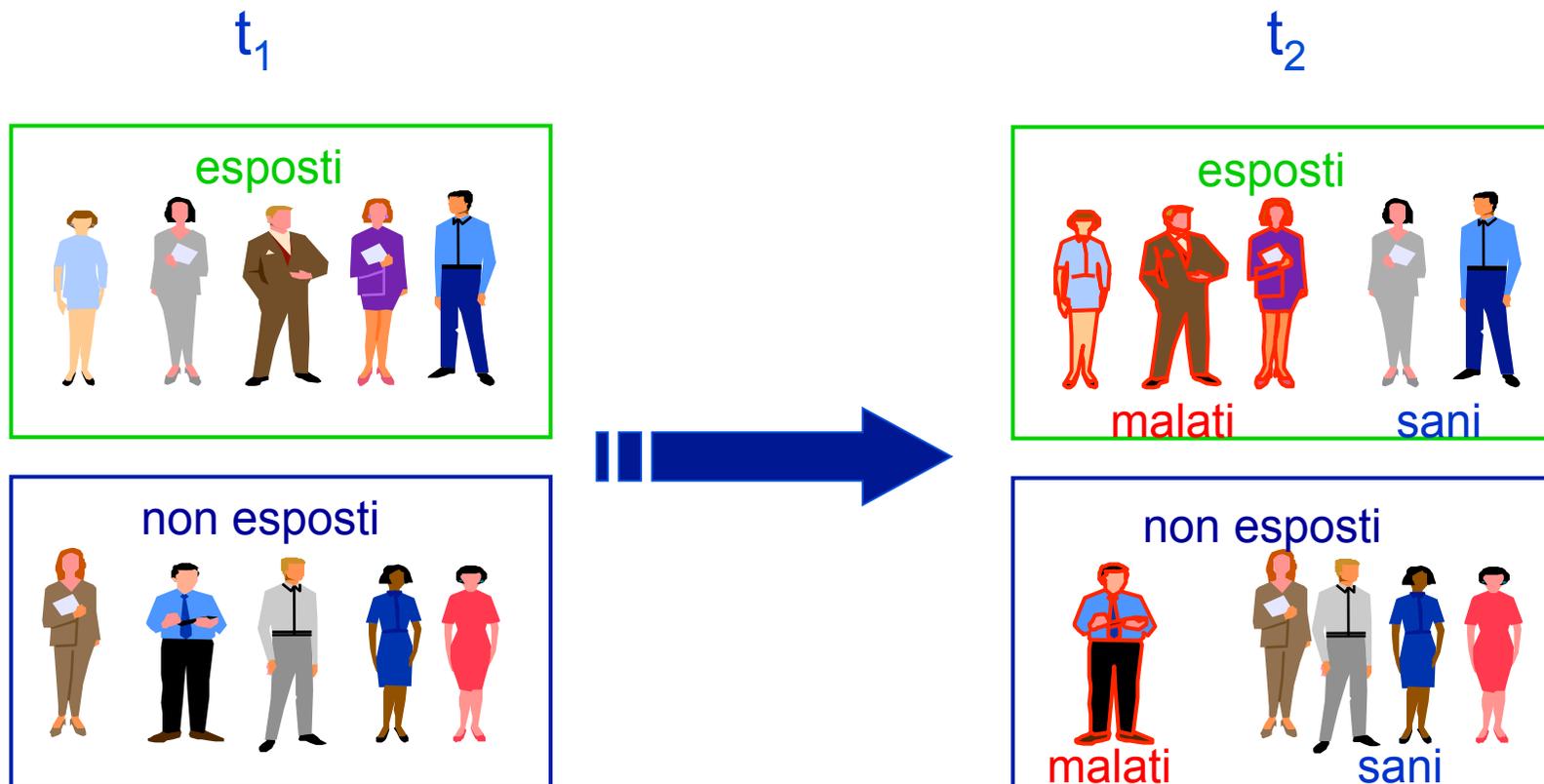
In uno studio di coorte il gruppo di controllo è rappresentato dai “non-esposti” al fattore di rischio sotto studio.

Questo gruppo deve essere il più simile possibile al gruppo degli “esposti” in tutte le caratteristiche.

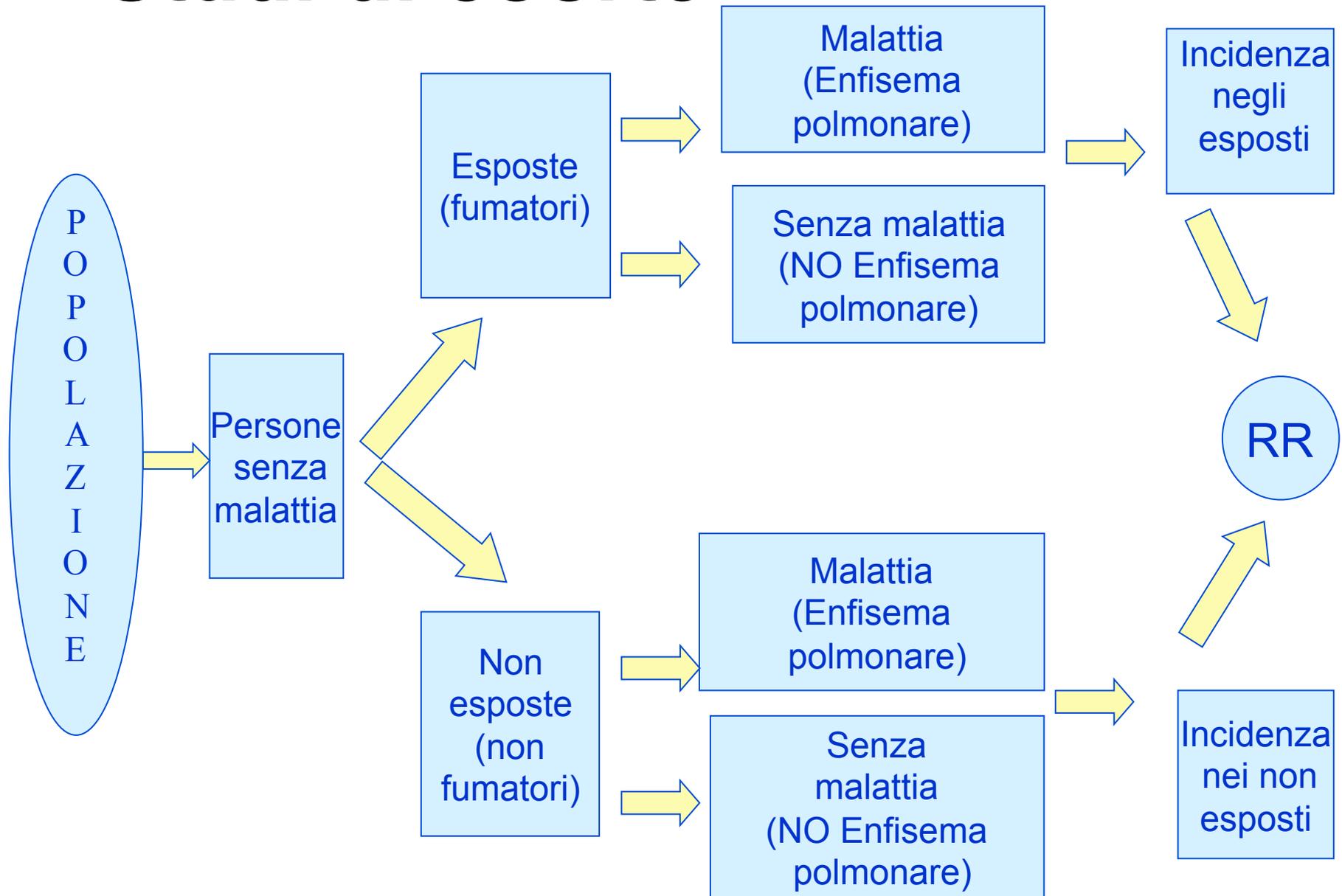
L'unica cosa che deve differire tra i due gruppi è l'esposizione al fattore di rischio.



# Rappresentazione di uno studio di coorte



# Studi di coorte



# **Bias (errori) comuni**

- **Perdite al follow-up.**
- **Cambiamento nel tempo dello stato di esposizione al fattore di rischio.**
- **Cambiamento nel tempo dei criteri diagnostici che permettono la classificazione sia dell'esposizione che della malattia.**
- **L'accertamento della malattia può essere influenzato dalla conoscenza dello stato di esposizione.**

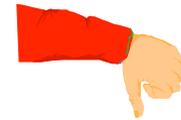
# Vantaggi e limiti degli studi di coorte



## Vantaggi

- **Misura diretta dell'incidenza**
- **Possibilità di valutare esiti multipli**
- **Possibilità di studiare fattori di rischio rari**

## Limiti

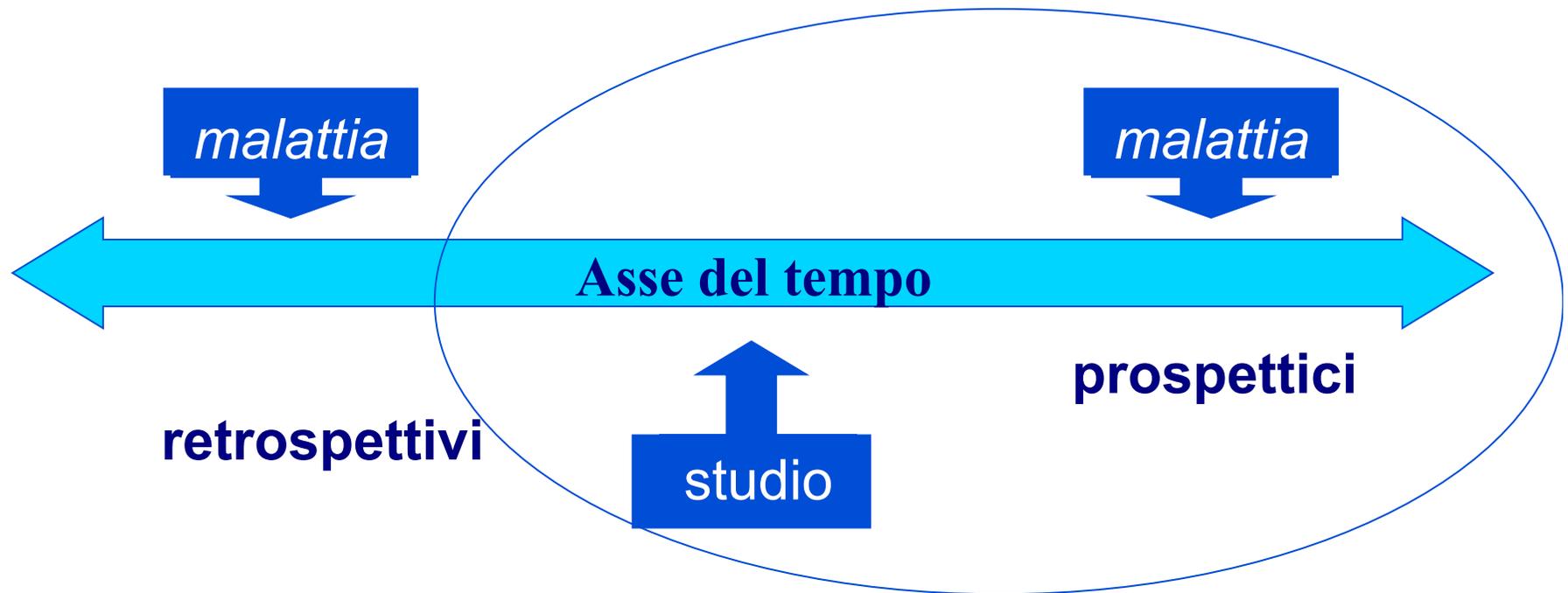


- **Costo elevato**
- **Lunga durata**
- **Non adatti allo studio di malattie rare**

# Studi di coorte prospettivi e retrospettivi



# Studi di coorte prospettici



# Studio di coorte prospettico

Un'importante studio di coorte prospettico fu progettato in Gran Bretagna nel 1951 da Doll per valutare il ruolo del fumo di tabacco nell'eziologia di diverse patologie croniche tra cui il tumore del polmone e le malattie cardiovascolari.

# Studio di coorte prospettico (2)

Nel 1951 fu selezionata una coorte di 59.600 medici inglesi a cui furono somministrati dei questionari per valutare l'abitudine al fumo. Questo permise di suddividere nella coorte, gli esposti dai non esposti al fumo di sigaretta.

# Studio di coorte prospettico (3)

La coorte fu seguita negli anni successivi ed i dati di mortalità furono raccolti attraverso schede a livello centrale.

# Studio di coorte prospettico (4)

Questo studio dimostrò che il fumo rappresenta un fattore di rischio sia per le malattie cardiocircolatorie che per il tumore polmonare.

RR (tumore polmonare)=14

RR (Mal. Cardiocircolatorie)=1,6

# Studi di coorte retrospettivi



# Studio di coorte retrospettivo

Un famoso studio di coorte retrospettivo fu condotto nel 1965 da un ricercatore, Enterline, che voleva indagare se l'esposizione all'asbesto era la causa di morte per carcinoma polmonare.

# Studio di coorte retrospettivo (2)

Attraverso i registri delle entrate fiscali Enterline identificò un gruppo di lavoratori di asbesto nel periodo 1948-1951. Dopo di che ricercò attraverso il “Social Security Administration” chi tra quei lavoratori era morto per carcinoma polmonare tra il 1948 ed il 1963.

# Studio di coorte retrospettivo (3)

Il passo successivo fu quello di cercare un gruppo di individui non esposti all'asbesto che avesse caratteristiche simili al gruppo degli esposti. Lo trovò selezionando un gruppo di lavoratori tessili.

# Studio di coorte retrospettivo (4)

Il risultato di questo studio portò Enterline a dimostrare che la mortalità per carcinoma polmonare era più alta tra i lavoratori di asbesto (esposti) rispetto ai lavoratori tessili (non-esposti).

RR>1

# Quale tipo usare?

## Studi retrospettivi

- **Veloci**
- **Economici**
- **Adatti per lo studio di malattie con lunghi periodi di latenza**
- **Dipendenti dalla disponibilità di dati di routine**
- **Assenza di informazioni su possibili fattori di confondimento**

## Studi prospettici

- **Lunghi**
- **Costosi**
- **Inadatti allo studio di malattie con lunghi periodi di latenza**
- **Precisi perché è possibile raccogliere esattamente i dati necessari per l'investigazione**

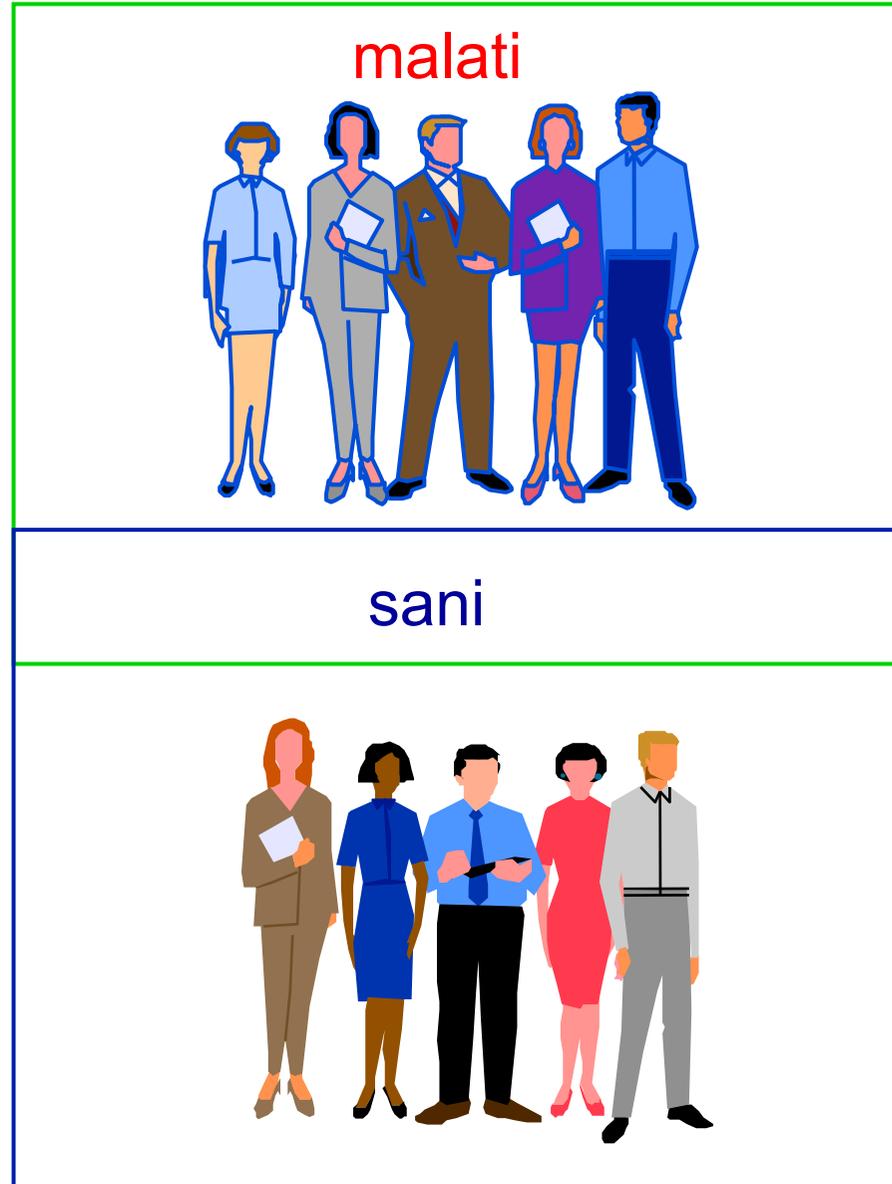
# Studi caso-controllo

Valutazione dell'esposizione a uno o più fattori di rischio in due gruppi: quelli malati (i casi) e quelli non malati (i controlli). La misura è l'Odds ratio (OR)



**NON SI CALCOLA NE' L'INCIDENZA NE' LA PREVALENZA**

# Lo studio caso-controllo



# CHI SONO I CASI?

Sono persone **CON LA MALATTIA** che voglio studiare.



Possono essere:

**CASI INCIDENTI** (meglio perché tutti i casi, più o meno gravi, hanno la stessa probabilità di essere inseriti nello studio)

**CASI PREVALENTI** (generalmente vengono inseriti nello studio i casi meno gravi solo perché, sopravvivendo di più, hanno più probabilità di essere inclusi nello studio.)

# CHI SONO I CONTROLLI ?

**Sono persone del tutto simili ai casi, ma **SENZA** la malattia dei casi o una malattia ad essa correlata.**



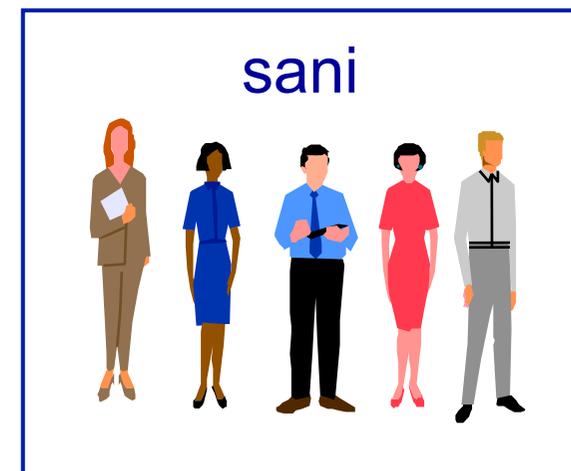
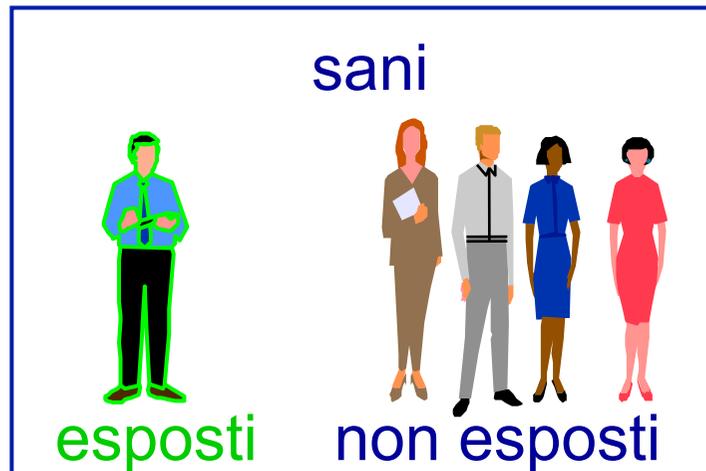
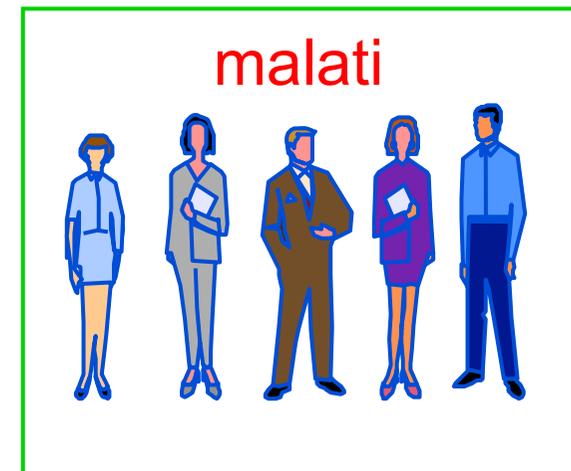
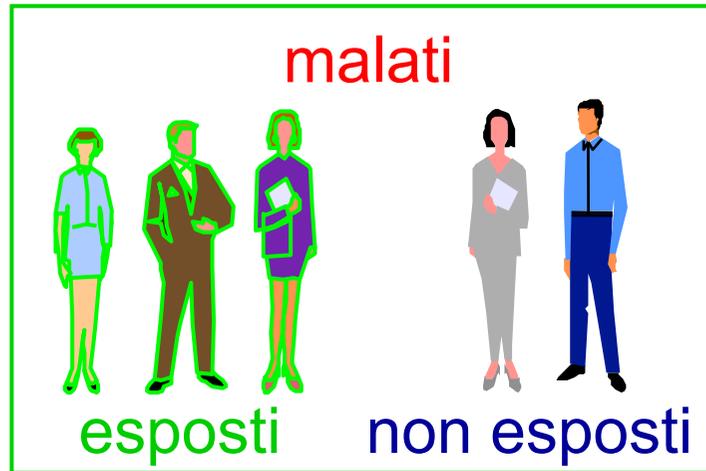
**Possono essere:**

**CONTROLLI DI POPOLAZIONE (familiari, amici, vicini di casa, ecc.)**

**CONTROLLI OSPEDALIERI (rep. Ortopedia)**

**Possono essere in numero uguale ai casi o in numero doppio o triplo.**

# Lo studio caso-controllo



# Direzionalità degli studi osservazionali



# DIFFERENZE TRA STUDI CASO-CONTROLLO E A COORTE

- STUDIO CASO  
CONTROLLO:



1 malattia

cancro polm

molti fattori di  
rischio

fumo  
esposizione occupazionale  
inquinamento atmosferico

- STUDIO A  
COORTE:



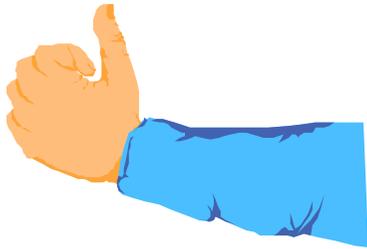
1 fattore di rischio

fumo

molte malattie

cancro polmonare  
cancro della laringe  
infarto cardiaco

# Vantaggi e limiti degli studi caso-controllo

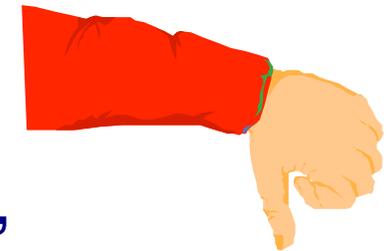


## Vantaggi

- 1) costo
- 2) possibilità di valutare fattori di rischio multipli per un'unica patologia
- 3) possibilità di studiare patologie rare

## Limiti

- 1) maggiore intervento di bias o distorsioni, soprattutto “recall bias” cioè difficoltà a ricordare eventi lontani, questo porta ad una imprecisa classificazione dell'esposizione.
- 2) inadeguatezza allo studio di fattori di rischio rari



# DIFFERENZE CONCETTUALI

## ■ STUDIO DI COORTE

- ◆ Vediamo se (e quanto) l'incidenza di malattia negli esposti è maggiore rispetto alla popolazione non esposta.

## ■ STUDIO CASO-CONTROLLO

- ◆ Vediamo se (e quanto) la probabilità di trovare soggetti esposti è maggiore fra i malati rispetto alla popolazione sana.

# DOMANDA

- **ma come facciamo a misurare l'associazione in uno studio caso-controllo, se non è possibile valutare l'incidenza della malattia?**
- **(i casi sono selezionati in partenza!)**

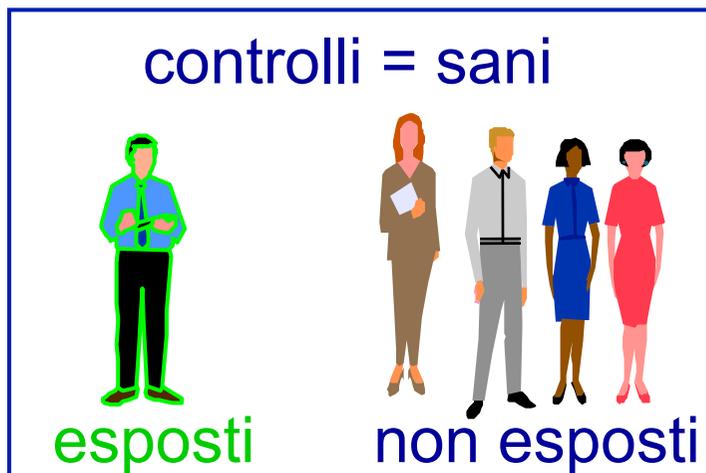
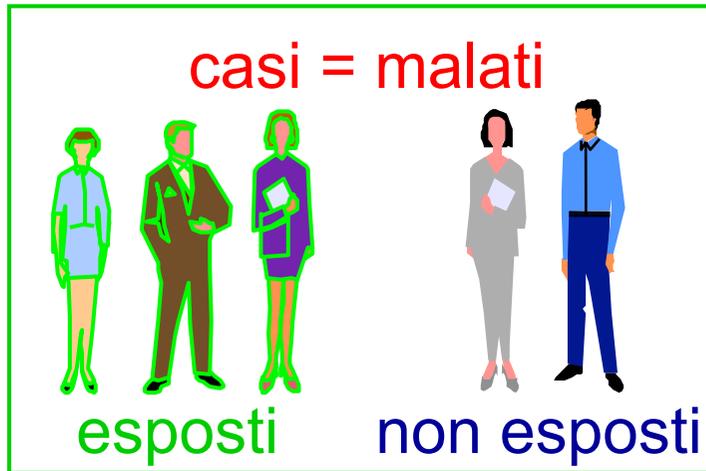
# STUDIO CASO-CONTROLLO 1

- Negli studi caso-controllo, quello che si deve verificare (in termini probabilistici e quindi di valutazione del rischio) non è il rischio di malattia (cioè l'incidenza) bensì il rischio di esposizione (cioè la probabilità di esposizione).

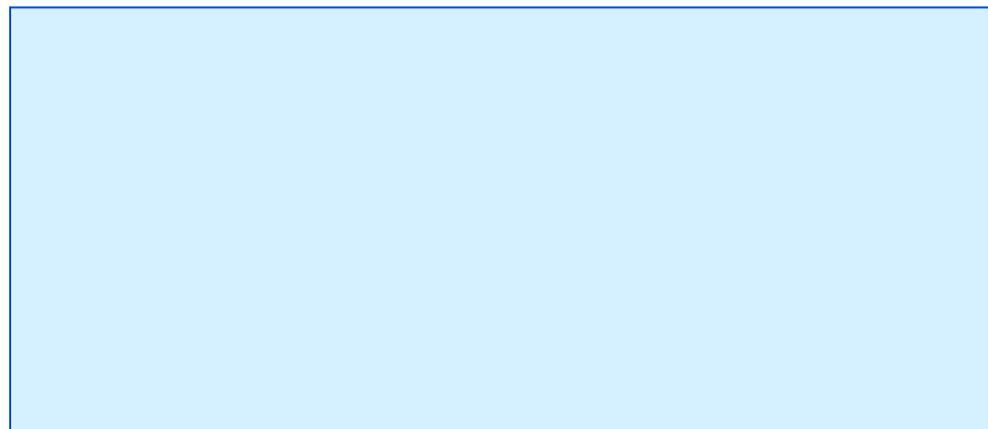
# STUDIO CASO-CONTROLLO 2

- Mentre negli studi di coorte si mettevano a confronto le probabilità di malattia (le incidenze), negli studi caso-controllo si mettono a confronto le probabilità di esposizione, misurate in termini di odds anziché di rischio.
- Si confronterà la probabilità di esposizione fra i casi rispetto alla probabilità di esposizione fra i controlli.

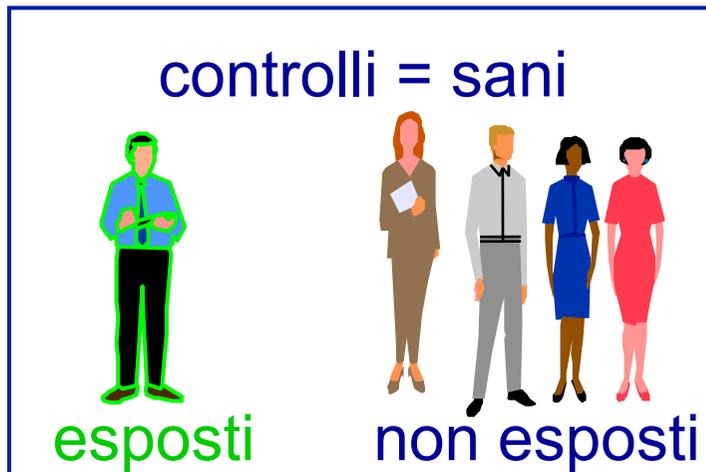
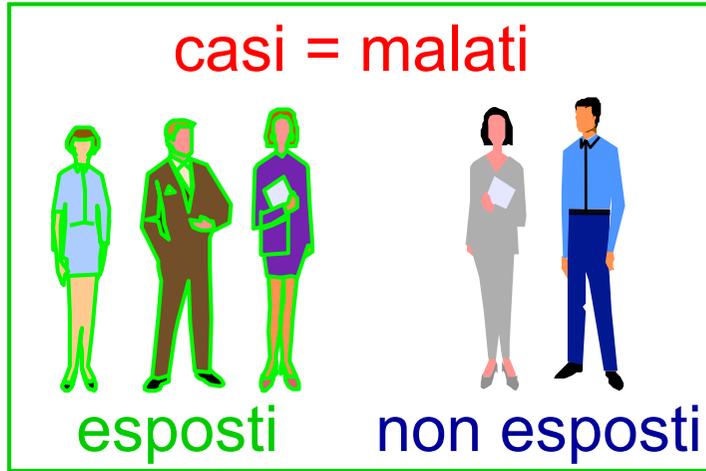
# Lo studio caso-controllo



	M+	M-	
E+	3 <i>a</i>	1 <i>b</i>	
E-	2 <i>c</i>	4 <i>d</i>	
	5	5	<b>10</b>



# Lo studio caso-controllo



	M+	M-	
E+	3 <i>a</i>	1 <i>b</i>	5
E-	2 <i>c</i>	4 <i>d</i>	5
	5	5	<b>10</b>

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\text{odds}_{M+}}{\text{odds}_{M-}} = \frac{3/2}{1/4} = 6$$

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

# STUDIO CASO-CONTROLLO 4

Facendo riferimento alla solita tabella 2x2, l'odds di esposizione per i malati sarà dato da  $a/c$ , mentre l'odds di esposizione per i sani sarà  $b/d$ .

	M+	M-
E+	a	b
E-	c	d

Il rapporto delle due odds (cioè delle due probabilità) viene chiamato odds ratio (OR).

# Esiti di uno studio caso-controllo

	Malati (M+)	Non malati (M-)	Totale
Esposti (Exp +)	a	b	
Non esposti (Exp -)	c	d	
Totale	a+c	b+d	N

**ODDS RATIO (OR) =  $a/c / b/d$**

**E' una stima del RR per malattie rare**

**L'OR è detto anche rapporto crociato:  $OR = a \times d / b \times c$**

# L'OR come stima del RR

- L'OR ci informa di quanto sia maggiore fra i casi la probabilità di essersi esposti rispetto ai controlli: il risultato, pertanto, deve essere letto nello stesso modo in cui abbiamo interpretato il valore di RR.
- Per l'OR vale dunque, esattamente quanto detto per il RR (distanza dall'1, gli intervalli di confidenza ecc.)

# Misura di rischio 1

L'Odds ratio (OR) è il rapporto tra:

$$\frac{\text{ODDS DI ESPOSIZIONE TRA I CASI}}{\text{ODDS DI ESPOSIZIONE TRA I CONTR.}} = 1$$

↗ <1  
↘ >1

Ci informa di quanto sia maggiore (o minore) fra i casi la probabilità di essersi esposti rispetto ai controlli.

# Misura di rischio 2



OR = 1 assenza di associazione fra fattore di rischio e malattia.

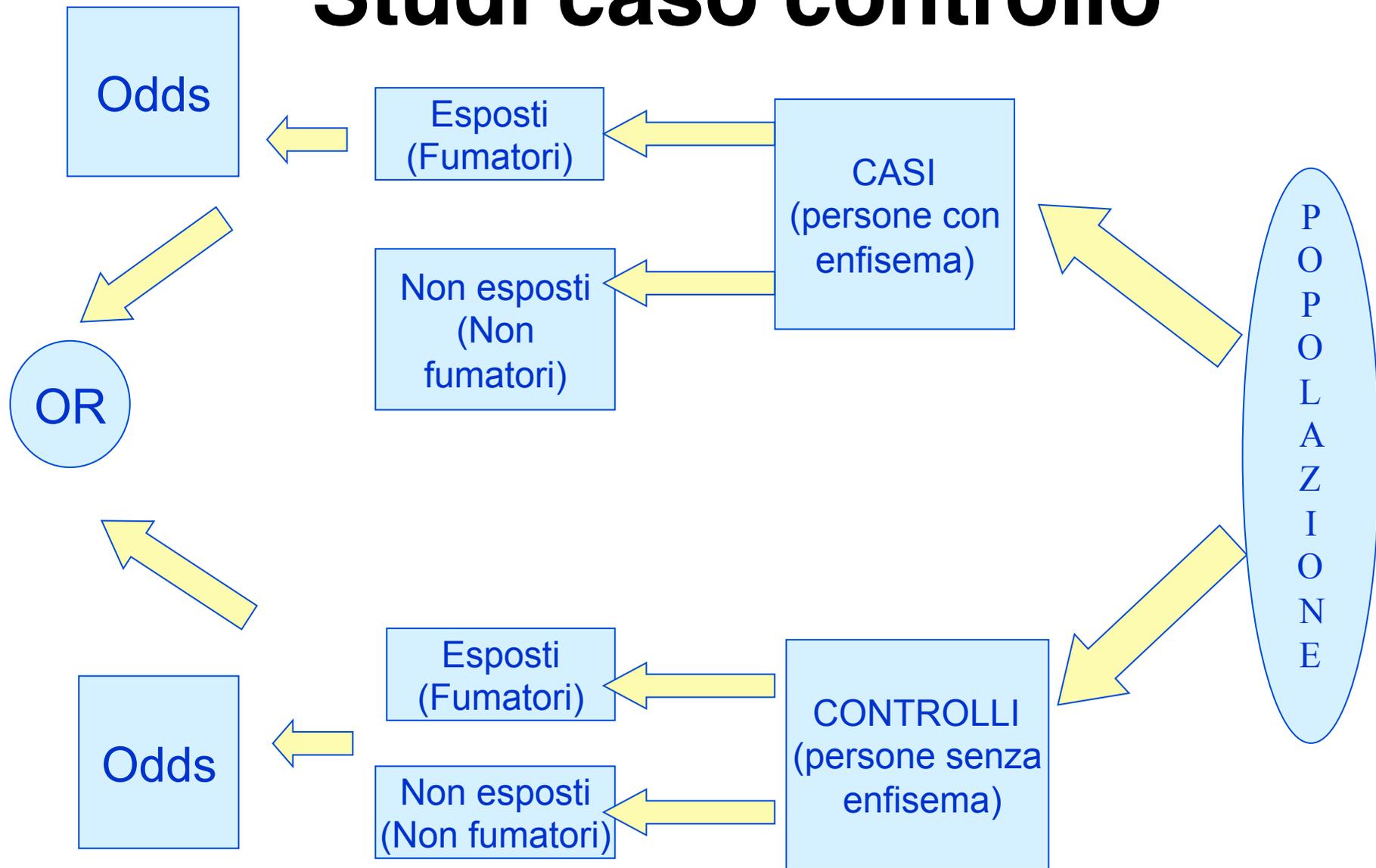


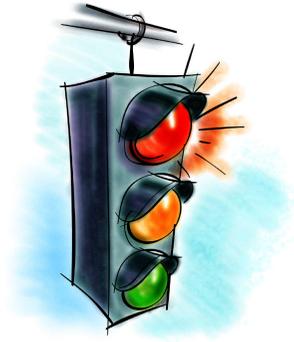
OR > 1 esiste un'associazione, cioè la probabilità di essere stati esposti è maggiore per i casi rispetto ai controlli.  
(l'esposizione è un fattore di rischio)



OR < 1 esiste un'associazione inversa, cioè la probabilità di essere stati esposti è minore per i casi rispetto ai controlli.  
(l'esposizione è un fattore di protezione)

# Studi caso controllo





# Limiti di confidenza

Delimitano l'intervallo entro cui è compreso, con una probabilità pari al 95%, il valore reale della misura nella popolazione. Per l'OR si valuta se l'intervallo include o meno il livello di 1 (rischio non presente)

**OR = 8,35 (95% C.I. 0,89-22,5)**

**OR = 1,05 (95% C.I. 0,99-1,14)**

**OR = 1,25 (95% C.I. 1,19-1,33)**

**OR = 0,75 (95% C.I. 0,68-0,80)**

# Indagine di un'epidemia di tossinfezione alimentare

## Approccio 1: studio di coorte

- intervista a tutti i partecipanti
- calcolo dei tassi d'attacco specifici per alimento
- valutazione del rischio relativo



## Approccio 2: studio caso-controllo

- intervista a un campione di partecipanti
- valutazione degli alimenti consumati da casi e controlli
- valutazione dell'odds ratio

# Indagine di un'epidemia di tossinfezione alimentare

Nome	sexso	età	Data sintomi	Ora sintomi	Antipasto	Primo	Secondo	Contorno	Dolce
Intervistato 1	M	20	12/12/97	12:00	X	X	X	X	X
Intervistato 2	M	24	13/12/97	09:00	X	X			
Intervistato 3	F	35	13/12/97	11:30	X	X	X	X	X
Intervistato 4	M	12	12/12/97	10:30	X		X	X	X
Intervistato 5	F	45	13/12/97	08:15		X	X	X	X
Intervistato 6	F	48	13/12/97	15:00		X			X
Intervistato 7	F	10			X		X	X	X
Intervistato 8	M	25				X			X
Intervistato 9	M	41			X		X	X	
Intervistato 10	F	10			X	X	X	X	X
Intervistato 11	F	5				X			X
Intervistato 12	M	49			X		X	X	X

Nome	sezzo	età	Data sintomi	Ora sintomi	Antipasto	Primo	Secondo	Contorno	Dolce
Intervistato 1	M	20	12/12/97	12:00	X	X	X	X	X
Intervistato 2	M	24	13/12/97	09:00	X	X			
Intervistato 3	F	35	13/12/97	11:30	X	X	X	X	X
Intervistato 4	M	12	12/12/97	10:30	X		X	X	X
Intervistato 5	F	45	13/12/97	08:15		X	X	X	X
Intervistato 6	F	48	13/12/97	15:00		X			X
Intervistato 7	F	10			X		X	X	X
Intervistato 8	M	25				X			X
Intervistato 9	M	41			X		X	X	
Intervistato 10	F	10			X	X	X	X	X
Intervistato 11	F	5				X			X
Intervistato 12	M	49			X		X	X	X

		M+	M-	
Secondo	SI	4	4	8
	NO	2	2	4
				12

coorte

$$RR_{\text{secondo}} = \frac{4/8}{2/4} = 1,0$$

Nome	sesso	età	Data sintomi	Ora sintomi	Antipasto	Primo	Secondo	Contorno	Dolce
Intervistato 1	M	20	12/12/97	12:00	X	X	X	X	X
Intervistato 2	M	24	13/12/97	09:00	X	X	.		
Intervistato 3	F	35	13/12/97	11:30	X	X	X	X	X
Intervistato 4	M	12	12/12/97	10:30	X		X	X	X
Intervistato 5	F	45	13/12/97	08:15		X	X	X	X
Intervistato 6	F	48	13/12/97	15:00		X	.		X
Intervistato 7	F	10			X		X	X	X
Intervistato 8	M	25				X			X
Intervistato 9	M	41			X		X	X	
Intervistato 10	F	10			X	X	X	X	X
Intervistato 11	F	5				X			X
Intervistato 12	M	49			X		X	X	X

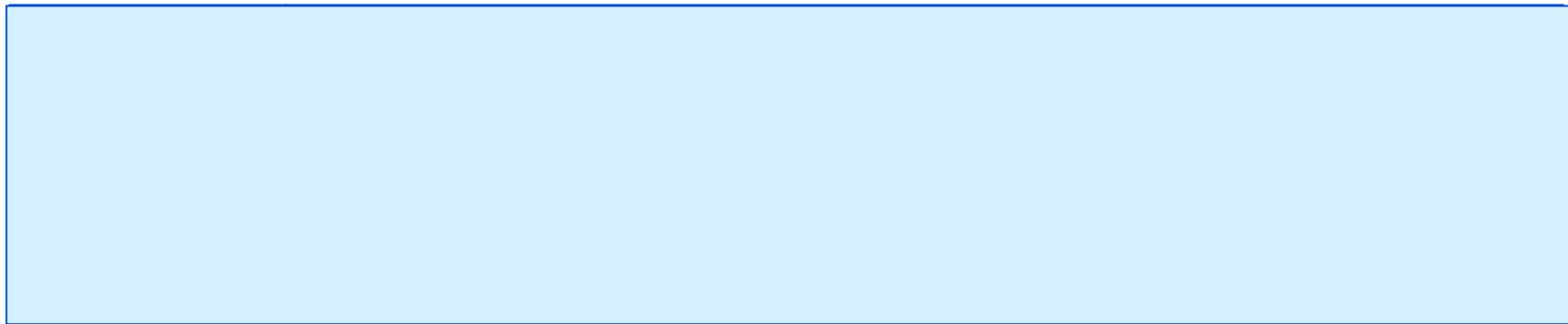
		M+	M-	
Secondo	SI	4	4	
	NO	2	2	
		6	6	12

Caso-  
controllo

$$OR_{\text{secondo}} = \frac{4/2}{4/2} = 1,0$$

# Indagine di un'epidemia di tossinfezione alimentare

Nome	sexso	età	Data sintomi	Ora sintomi	Antipasto	Primo	Secondo	Contorno	Dolce
Intervistato 1	M	20	12/12/97	12:00	X	X	X	X	X
Intervistato 2	M	24	13/12/97	09:00	X	X			
Intervistato 3	F	35	13/12/97	11:30	X	X	X	X	X
Intervistato 4	M	12	12/12/97	10:30	X		X	X	X
Intervistato 5	F	45	13/12/97	08:15		X	X	X	X
Intervistato 6	F	48	13/12/97	15:00		X			X
Intervistato 7	F	10			X		X	X	X
Intervistato 8	M	25				X			X
Intervistato 9	M	41			X		X	X	
Intervistato 10	F	10			X	X	X	X	X
Intervistato 11	F	5				X			X
Intervistato 12	M	49			X		X	X	X



Nome	sesso	età	Data sintomi	Ora sintomi	Antipasto	Primo	Secondo	Contorno	Dolce
Intervistato 1	M	20	12/12/97	12:00	X	X	X	X	X
Intervistato 2	M	24	13/12/97	09:00	X	X			
Intervistato 3	F	35	13/12/97	11:30	X	X	X	X	X
Intervistato 4	M	12	12/12/97	10:30	X		X	X	X
Intervistato 5	F	45	13/12/97	08:15		X	X	X	X
Intervistato 6	F	48	13/12/97	15:00		X			X
Intervistato 7	F	10			X		X	X	X
Intervistato 8	M	25				X			X
Intervistato 9	M	41			X		X	X	
Intervistato 10	F	10			X	X	X	X	X
Intervistato 11	F	5				X			X
Intervistato 12	M	49			X		X	X	X

		M+	M-	
Primo	SI	5	3	
	NO	1	3	
		6	6	12

Caso-  
controllo

$$OR_{\text{primo}} = \frac{5/1}{3/3} = 5,0 \quad OR_{\text{secondo}} = \frac{4/2}{4/2} = 1,0$$

# Indagine di un'epidemia di tossinfezione alimentare

Nome	sexso	età	Data sintomi	Ora sintomi	Antipasto	Primo	Secondo	Contorno	Dolce
Intervistato 1	M	20	12/12/97	12:00	X	X	X	X	X
Intervistato 2	M	24	13/12/97	09:00	X	X			
Intervistato 3	F	35	13/12/97	11:30	X	X	X	X	X
Intervistato 4	M	12	12/12/97	10:30	X		X	X	X
Intervistato 5	F	45	13/12/97	08:15		X	X	X	X
Intervistato 6	F	48	13/12/97	15:00		X			X
Intervistato 7	F	10			X		X	X	X
Intervistato 8	M	25				X			X
Intervistato 9	M	41			X		X	X	
Intervistato 10	F	10			X	X	X	X	X
Intervistato 11	F	5				X			X
Intervistato 12	M	49			X		X	X	X

coorte	$RR_{\text{primo}} = \frac{5/8}{1/4} = 2,5$	$RR_{\text{secondo}} = \frac{4/8}{2/4} = 1,0$
caso controllo	$OR_{\text{primo}} = \frac{5/1}{3/3} = 5,0$	$OR_{\text{secondo}} = \frac{4/2}{4/2} = 1,0$