

# DISEGNI DI STUDIO OSSERVAZIONALI

CARLO DI PIETRANTONJ  
SERVIZIO REGIONALE DI EPIDEMIOLOGIA  
COCHRANE VACCINES FIELD

# IL DISEGNO DI STUDIO ANALITICO OSSERVAZIONALE

- QUEGLI STUDI IN CUI IL RICERCATORE NON MANIPOLA IL FATTORE DI INTERESSE (L'ESPOSIZIONE) E NON PUÒ IN ALCUN MODO ASSEGNARLO ALLE UNITÀ IN STUDIO,
- IN QUESTI CASI SI INDICA LO STUDIO COME OSSERVAZIONE PIANIFICATA.

# I DIVERSI DISEGNI DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI

- STUDI DI COORTE :
  - CONFRONTO TRA GRUPPO ESPOSTI E GRUPPO NON ESPOSTI
- STUDI CASO-CONTROLLO:
  - CONFRONTO TRA CASI (MALATI) E CONTROLLI (NON MALATI)
- STUDI TRASVERSALI:
  - MISURA DELLA PREVALENZA DI MALATTIA E DI ESPOSIZIONE
- STUDI ECOLOGICI:
  - MISURA DELLA CORRELAZIONE NEI GRUPPI TRA ESPOSIZIONE E MALATTIA

# DEFINIZIONE

- UNA STRUTTURA LOGICO FORMALE :
- MODELLO BIOLOGICO:
  - *EVENTO=f ( DETERMINANTI, CONFONDENTI, MODIFICATORI D'EFFETTO )*
  - METODI DI MISURA DELLE COMPONENTI DEL MODELLO
  - DURATA DEL FOLLOW-UP
  - POPOLAZIONE-BASE-DELLO-STUDIO
  - OVVERO LA POPOLAZIONE CHE GENERA LE OSSERVAZIONI INCLUSE NELLO STUDIO.
  - CRITERI DI ELEGGIBILITÀ MODALITÀ DI SELEZIONE (CAMPIONAMENTO)

# OBIETTIVO DI UN DISEGNO DI STUDIO

- “CONFRONTARE” LA “*PROBABILITÀ DI COMPARSA*” DELL’EVENTO DI INTERESSE (OUTCOME) NEL GRUPPO DEGLI ESPOSTI RISPETTO ALLA “*PROBABILITÀ DI COMPARSA*” DELLO STESSO EVENTO IN UN ALTRO GRUPPO DETTO DI CONTROLLO.

## COSA DEVE GARANTIRE UN DISEGNO DI STUDIO

- GARANTIRE LE TRE COMPARABILITÀ
  - POPOLAZIONI; EFFETTI; MISURE
- MINIMIZZARE I BIAS
  - SELEZIONE; INFORMAZIONE; CONFONDIMENTO
- GARANTIRE LA PRECISIONE DELLE STIME
  - EFFICIENZA DEL DISEGNO; DIM.CAMPIONARIA

# INTERPRETAZIONE CRITICA DEI RISULTATI DI UNO STUDIO

- ESISTONO TRE TIPOLOGIE DI FONTI DI ERRORE CHE POSSONO INVALIDARE I RISULTATI DI UNO STUDIO:
  - BIAS
  - ERRORE CASUALE
  - CONFONDIMENTO

# CHE COSA È UN BIAS?

*È UN ERRORE SISTEMATICO!*

- ...UN PROCESSO CHE AD OGNI STADIO DI INFERENZA  
TENDE A PRODURRE RISULTATI CHE SI ALLONTANANO  
SISTEMATICAMENTE DAL VALORE VERO.
- NON È POSSIBILE CORREGGERE IN FASE DI ANALISI
  - CHE COSA SUCCEDA AI ALLA POP. PZ. DI UN MMG DURO  
D'ORECCHI?

# TIPI DI BIAS

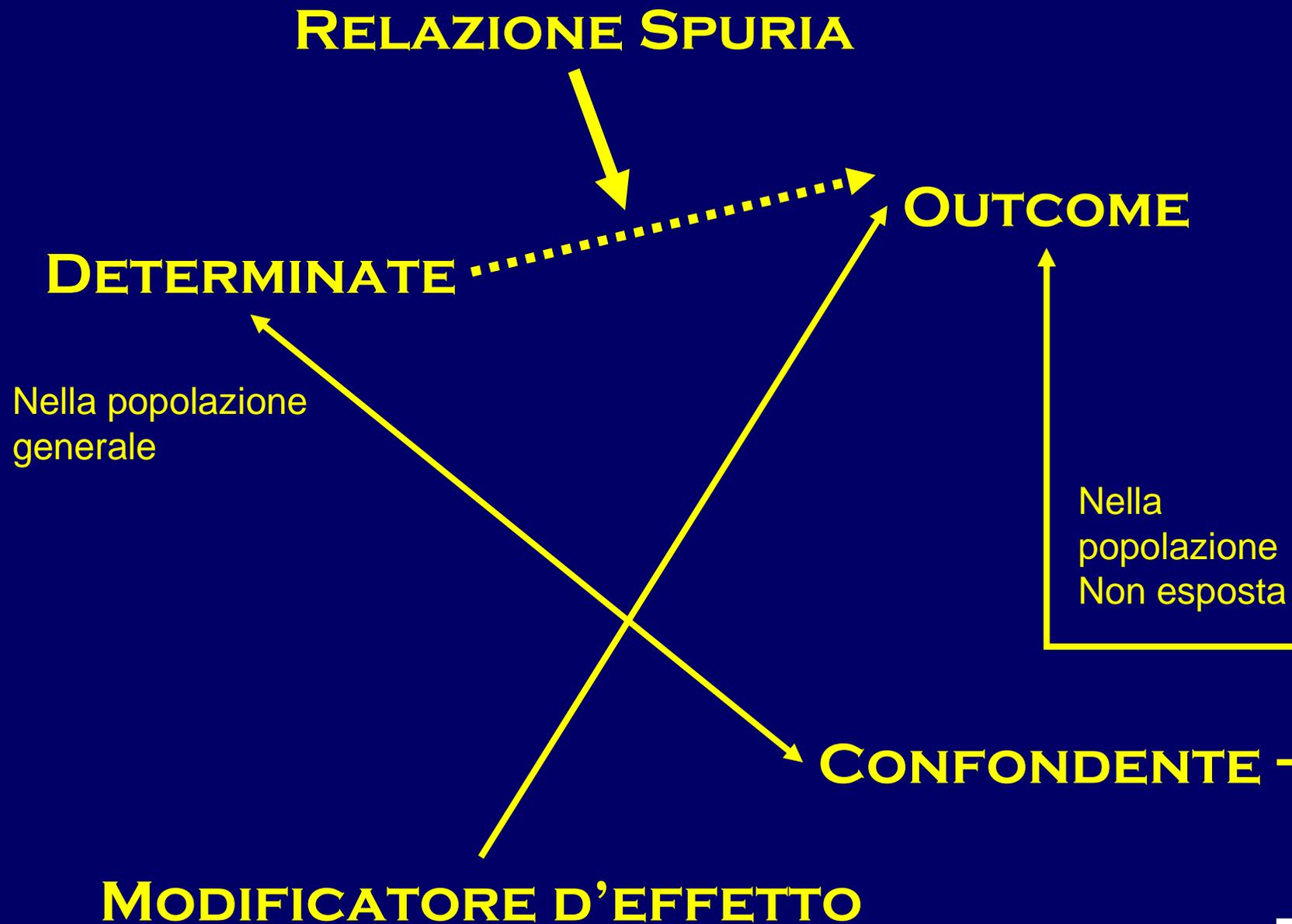
- **SELECTION BIAS** [BIAS SELEZIONE]
  - DIFFERENZA SISTEMATICA TRA I GRUPPI A CONFRONTO IN TERMINI DI FATTORI PROGNOSTICI E DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO.
- **PERFORMANCE BIAS** [...]
  - DIFFERENZA SISTEMATICA TRA I GRUPPI A CONFRONTO NEL TIPO DI ASSISTENZA, AD ESCLUSIONE DEL TRATTAMENTO IN STUDIO.
- **MEASUREMENT BIAS** [INFORMAZIONE]
  - DIFFERENZA SISTEMATICA TRA I GRUPPI A CONFRONTO NEL MODI DI ACCERTARE L'OUTCOME O L'ESPOSIZIONE.
- **ATTRITION BIAS**
  - DIFFERENZA SISTEMATICA TRA I GRUPPI A CONFRONTO IN TERMINI DI WITHDRAWALS O ESCLUSIONE DEI PARTECIPANTI (E.G. A CAUSA DEGLI EFFETTI COLLATERALI).

# L'ERRORE CASUALE

- DIPENDE:
  - DALLA NATURA DEL FENOMENO
- CONTROMISURE:
  - UNA ADEGUATA DIMENSIONE CAMPIONARIA
- MISURA:
  - INTERVALLI DI CONFIDENZA

# IL CONFONDIMENTO

- FATTORE DI CONFONDIMENTO
- CORRELATO AL DETERMINATE IN STUDIO
  - NELLA POPOLAZIONE GENERALE
- DETERMINATE DELL'ESITO
  - NEI NON SOGGETTI NON ESPOSTI
- NON DEVE APPARTENERE ALLA CATENA CAUSALE CHE LEGA DETERMINATE ED ESITO



## MODIFICATORI D'EFFETTO

- ANCHE LE MISURE DI RELAZIONE POSSONO NON ESSERE COSTANTI, MA DIPENDERE DA CARATTERISTICHE INDIVIDUALI.
- TALI CARATTERISTICHE INDIVIDUALI SONO CHIAMATE MODIFICATORI DI RELAZIONE O MODIFICATORI D'EFFETTO; SONO ESSI STESSI DETERMINANTI DELL'EVENTO.
- È UN FATTORE CHE MODIFICA L'EFFETTO DI UN POTENZIALE FATTORE CAUSALE IN STUDIO.
- L'INTERAZIONE O MODIFICAZIONE D'EFFETTO SI IDENTIFICA VALUTANDO LA DIFFERENZA “DELLE STIME DI EFFETTO” DEL FATTORE IN STUDIO PER DIVERSI LIVELLI DEL MODIFOCATORE.

# CONTROLLO DEL CONFONDIMENTO

## RESTRIZIONE:

- ELIMINAZIONE DALLA POPOLAZIONE-BASE DELLO STUDIO DI UNA O PIÙ CATEGORIE DI CONFONDENTE IN MODO CHE NE RIMANGA UNA SOLTANTO.

## ACCOPIAMENTO:

- IL CONTROLLO VIENE SCELTO IN BASE AL CASO: DEVE ESSERE PORTATORE DEGLI STESSI FATTORI DI CONFONDIMENTO.

## STRATIFICAZIONE:

- L'INFORMAZIONE SUL CONFONDENTE VIENE ACCURATAMENTE RACCOLTA DALLO STUDIO, E LE ANALISI EFFETTUATE SEPARATAMENTE PER I SOGGETTI CON CONFONDENTE RISPETTO A QUELLI SENZA.

## STANDARDIZZAZIONE / ANALISI MULTIVARIATA:

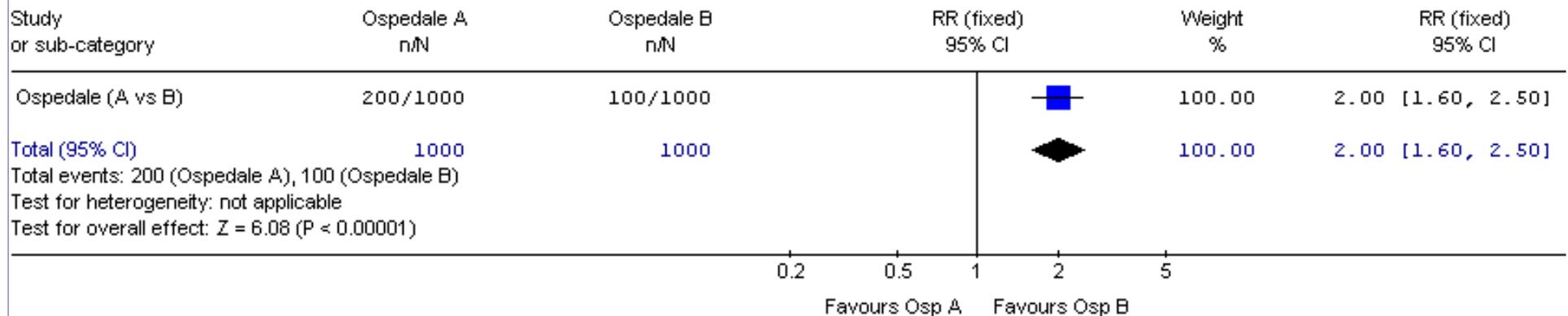
- APPLICAZIONE DI TECNICHE STATISTICHE (OR DI MANTEL-HAENSZEL, ANALISI MULTIVARIATA REG. LIN. REG. LOGISTICA.) PER AVERE RR AGGIUSTATI PER IL CONFONDIMENTO PER I "LIVELLI" DEL CONFONDENTE.

## RANDOMIZZAZIONE:

# IL CONFONDIMENTO

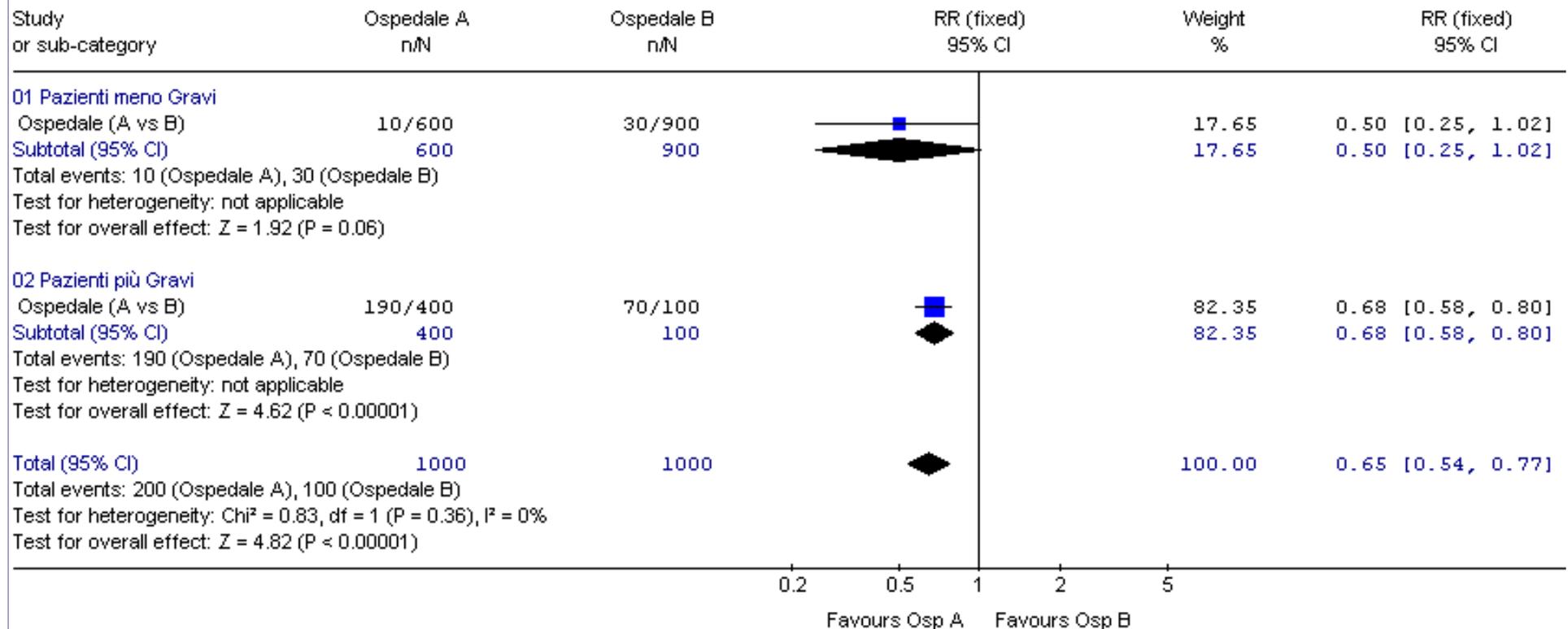
- SI VOGLIA CONFRONTARE LA MORTALITÀ IN DUE OSPEDALI
- OSP A 200 DECED. SU 1 000 RIC.
- OSP B 100 DECED. SU 1 000 RIC

Comparison: 01 Mortalità  
Outcome: 01 Mortalità Totale



# STRATIFICAZIONE PER GRAVITÀ

Comparison: 01 Mortalità  
Outcome: 02 Mortalità



# STUDI DI COORTE

- INDICATI QUANDO SI VUOLE VALUTARE L'ASSOCIAZIONE FRA UNA ESPOSIZIONE RARA ED UNA MALATTIA FREQUENTE NELLA POPOLAZIONE.
- LIMITI QUANDO:
  - L'ESITO DI INTERESSE HA UNA BASSA INCIDENZA NELLA POPOLAZIONE;
  - QUANDO SI È COSTRETTI A RICOSTRUIRE CON RACCOLTE DATI NON “AD HOC” L'AVVENUTA ESPOSIZIONE;

# POPOLAZIONI BASE – DELLO - STUDIO

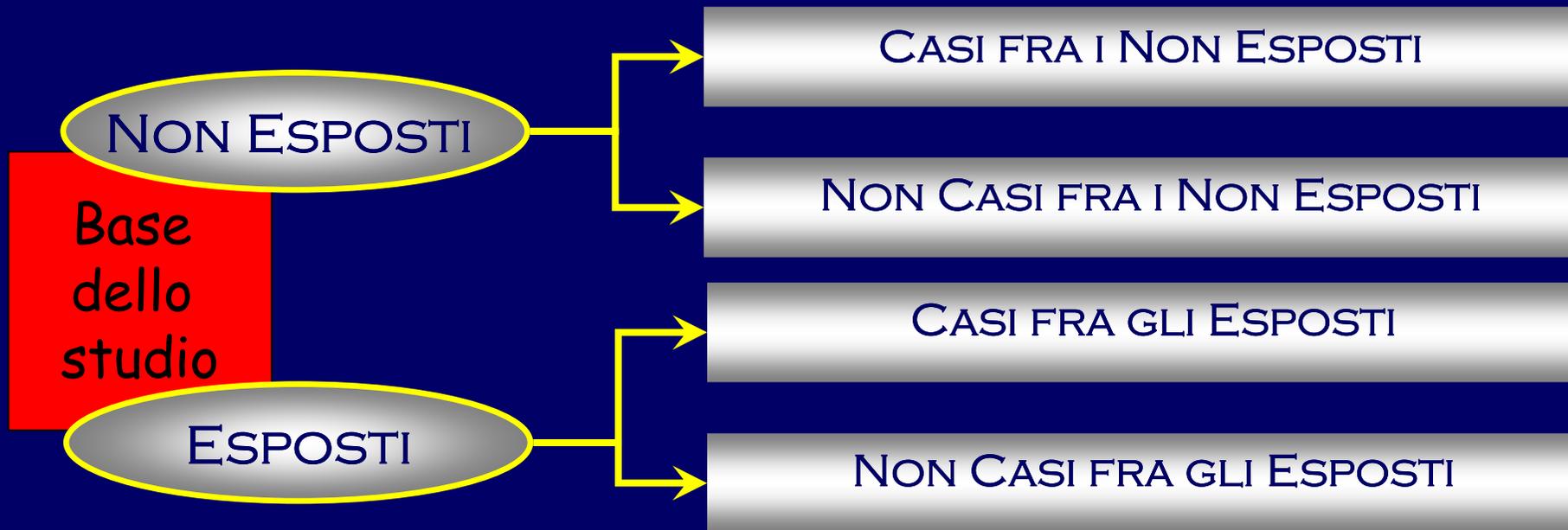
- COORTE FISSA:
  - AD ES. TUTTI I SOGGETTI CHE RISULTANO DIPENDENTI DI UNA AZIENDA AL 01-01-2005.
- COORTE DINAMICA:
  - ED ES. TUTTI I SOGGETTI CHE RISULTANO DIPENDENTI AL 01-01-05 E SUCCESSIVI NUOVI ASSUNTI, LA COORTE DINAMICA PUÒ ESSERE STAZIONARIA QUANDO RIMANGONO STABILI NEL TEMPO ALCUNE CARATTERISTICHE COME DISTRIBUZIONE PER SESSO ED ETÀ.
- COORTE OBLIQUA:
  - TUTTI I SOGGETTI FRA I 35 E I 65 ANNI SEGUITI PER 5 ANNI DI FOLLOW-UP

# STUDI DI COORTE

- LO STUDIO DI COORTE INIZIA PERTANTO CON UN BEN IDENTIFICATO GRUPPO DI SOGGETTI, NE DETERMINA LA PRESENZA/ASSENZA O IL LIVELLO DI ESPOSIZIONE E VALUTA LA ESISTENZA DI UNA RELAZIONE TRA EVENTO E ESITO TENENDO NEL CORSO DEL TEMPO.
- LA DOMANDA PRINCIPALE CHE CI SI PONE IN UNO STUDIO DI COORTE È “*QUALI SONO GLI EFFETTI DI UNA PARTICOLARE ESPOSIZIONE O INTERVENTO?*”

# STUDI DI COORTE

- UNA VOLTA IDENTIFICATA LA COORTE DI SOGGETTI SI CLASSIFICANO I SOGGETTI IN BASE AL FATTO DI ESSERE O MENO ESPOSTI AL FATTORE/INTERVENTO DA VALUTARE E SI OSSERVA L'OCCORRENZA DEGLI ESITI NEL TEMPO.



# STUDI DI COORTE

- NEL DISEGNO DI COORTE SI OSSERVA, NEL TEMPO, L'OCCORRENZA DI EVENTI IN FUNZIONE DELL'INTERVENTO/ESPOSIZIONE.
- PROSPETTICA :
- RETROSPETTIVA:
- AMBISPETTIVA

# LUNGHEZZA DEL FOLLOW-UP

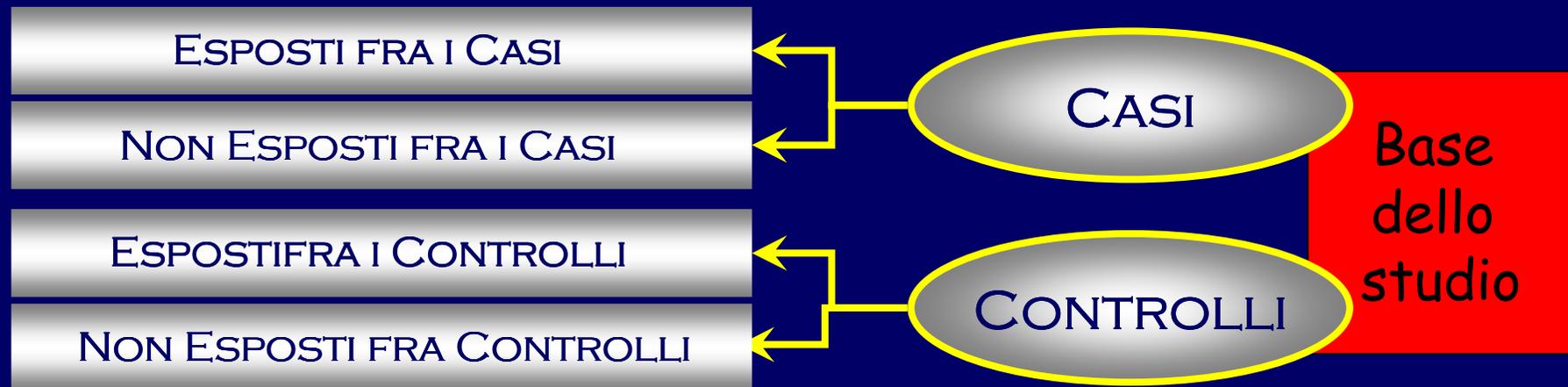
- (DATA DI FINE STUDIO – DATA DI INGRESSO IN OSS.)
- TEMPO FU > TEMPO DI INDUZIONE E DI LATENZA
- QUINDI BISOGNA ESCLUDERE DALLA POPOLAZIONE DEGLI ESPOSTI TUTTI COLORO PER I QUALI L'INTERVALLO FOLLOW-UP, SIA INFERIORE LA TEMPO MEDIO DI INDUZIONE E DI LATENZA.
- IN CASO CONTRARIO LA POPOLAZIONE DEGLI ESPOSTI RISULTEREBBE “GONFIATA” DI SOGGETTI CHE, PER RAGIONI BIOLOGICHE, NON AVREBBERO IL TEMPO DI SVILUPPARE L'ESITO DI INTERESSE.

# STUDIO CASO CONTROLLO

- SONO STUDI ADATTI A STUDIARE L'ASSOCIAZIONE FRA UNA MALATTIA A BASSA INCIDENZA E UNA ESPOSIZIONE RELATIVAMENTE FREQUENTE NELLA POPOLAZIONE.
- IL DISEGNO DI STUDIO PREVEDE DI INDAGARE L'ESPOSIZIONE SU DI UN GRUPPO DI CASI E SU DI UN GRUPPO DI NON CASI.

# STUDI CASO-CONTROLLO

- SI CONFRONTANO UN GRUPPO DI PERSONE CHE HA LA CONDIZIONE CLINICA DI INTERESSE (CASI) CON UN GRUPPO SIMILE, MA SENZA QUELLA CONDIZIONE (CONTROLLI) CAMPIONATI DALLA STESSA BASE DI STUDIO
- SI CERCANO DI IDENTIFICARE, RETROSPETTIVAMENTE, EVENTUALI DIFFERENZE (NELLA ESPOSIZIONE) TRA I DUE GRUPPI CHE POSSANO SPIEGARE LA DIVERSA SITUAZIONE CLINICA (MALATTIA/EVENTO).



# IL DISEGNO CASO-CONTROLLO

- VIENE IDENTIFICATO UN GRUPPO DI SOGGETTI CHE HA SPERIMENTATO UN DETERMINATO ESITO/STATO E LO SI CONFRONTA CON UN GRUPPO DI CONTROLLO CHE DEVE PROVENIRE DALLA STESSA BASE DI STUDIO
- SI VALUTA, PER CIASCUN SOGGETTO CAMPIONATO, LA PRESENZA/ASSENZA, ED IL GRADO DI ESPOSIZIONE AD UNA SERIE DI FATTORI DI INTERESSE.
- SI OTTIENE COSÌ UNA MISURA DELLA ASSOCIAZIONE TRA UNA DETERMINATA ESPOSIZIONE ED UNA MALATTIA NEI DUE GRUPPI E SI OTTIENE COSÌ UNA MISURA DELLA FORZA DELLA ASSOCIAZIONE TRA ESPOSIZIONE E MALATTIA.

## BASE DELLO STUDIO

- E' LA POPOLAZIONE-TEMPO CHE GENERA I *CASI* E I *NON CASI*
- PUÒ ESSERE DI 3 TIPI GENERALI
  - BASE DI POPOLAZIONE
  - BASE OSPEDALIERA
  - BASE DI COORTE

## BASE DI POPOLAZIONE

- POPOLAZIONE RESIDENTE IN UNA AREA GEOGRAFICA DEFINITA NELL'INTERVALLO DI TEMPO DI OSSERVAZIONE
  - CASI: I PAZIENTI DI NUOVA DIAGNOSI GENERATI DA UNA POPOLAZIONE DINAMICA IN UN LASSO DEFINITO DI TEMPO (DI SOLITO CENSUARIO)
  - CONTROLLI: SOGGETTI APPARTENENTI ALLA STESSA POPOLAZIONE MA CHE NON HANNO SVILUPPATO LA MALATTIA IN QUELL'ARCO DI TEMPO (DI SOLITO CAMPIONARIO)
  - È NOTA LA POPOLAZIONE SORGENTE
  - È STIMABILE LA PROPORZIONE DI ESPOSTI NELLA POPOLAZIONE GENERALE
  - È STIMABILE L'INCIDENZA DELLA MALATTIA

## BASE OSPEDALIERA

- LA POPOLAZIONE BACINO DI UTENZA DI UNO O PIÙ SERVIZI OSPEDALIERI
  - CASI: PAZIENTI DI NUOVA DIAGNOSI RICOVERATI C/O UNO O PIÙ SERVIZI NELL'INTERVALLO DI TEMPO IN STUDIO
  - CONTROLLI: PAZIENTI RICOVERATI NEGLI STESSI OSPEDALI NELLO STESSO PERIODO MA PER ALTRE PATOLOGIE SCELTE SULLA BASE DELLA TEORICA ASSENZA DI RELAZIONE CON L'ESPOSIZIONE IN STUDIO
  - MENO COSTOSI
  - PIÙ ACCURATI PER LA QUALITÀ DELL'INFORMAZIONE
  - MENO PROBLEMI DI RISPONDENZA FRA I CONTROLLI
  - MENO PROBLEMI DI NON RISPONDENZA SELETTIVA
  - MENO RISCHI DI RECALL BIAS

# BASE DI COORTE

## CC INNESTATO IN UNA COORTE

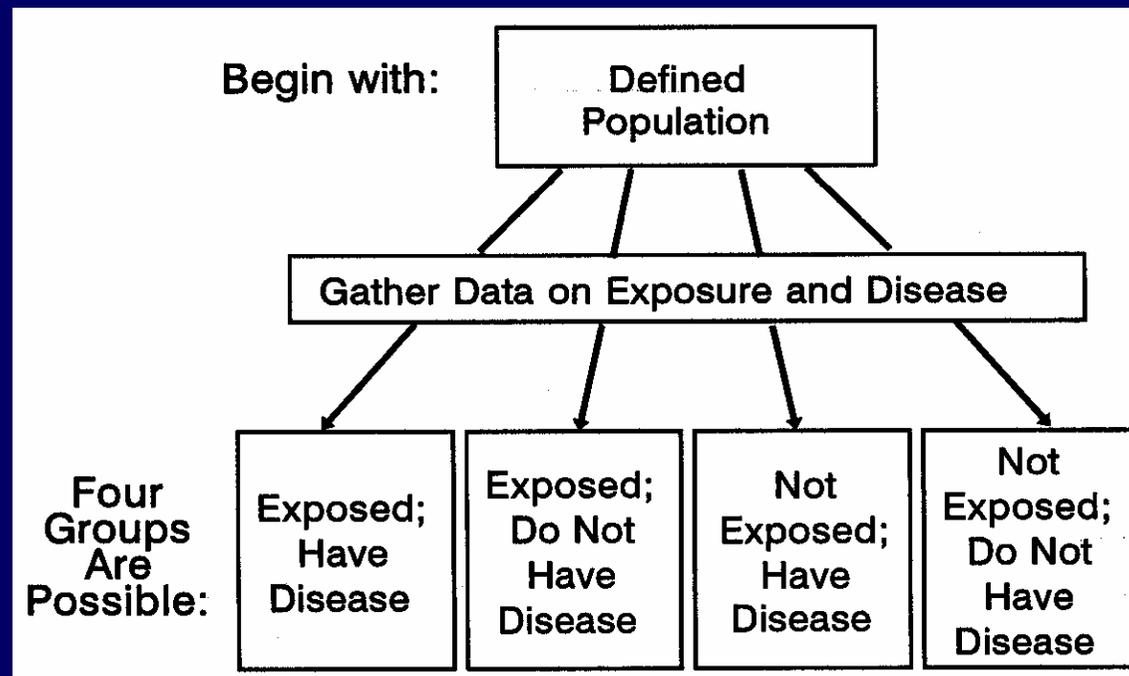
- LA POPOLAZIONE RECLUTATA PER UNO STUDIO DI COORTE
  - CASI: PAZIENTI CHE SVILUPPANO LA PATOLOGIA IN STUDIO DOPO IL RECLUTAMENTO NELLA COORTE, DURANTE L'INTERVALLO DI TEMPO IN STUDIO
  - CONTROLLI: SOGGETTI CHE NON SVILUPPANO LA PATOLOGIA IN STUDIO DURANTE L'INTERVALLO IN STUDIO

# DISEGNO TRASVERSALE

- RACCOLGONO CONTEMPORANEAMENTE LE INFORMAZIONI RIGUARDO IL PRESUNTO DETERMINANTE E LA MALATTIA.
- SCOPO PRINCIPALE È QUELLO DI MISURARE LA PREVALENZA (FREQUENZA IN UN DETERMINATO MOMENTO) DI UNA CONDIZIONE.
- SERVE A RISPONDERE A DOMANDE SEMPLICI COME:
  - QUALE È LA FREQUENZA DI ANEMIA NEI MIEI PAZIENTI?
  - QUALE È LA PREVALENZA DI IPERTENSIONE NELLA COMUNITÀ?
- IL DISEGNO TRASVERSALE PERMETTE ANCHE DI VALUTARE LA PRESENZA DI UNA ASSOCIAZIONE (...) MA IL TIPO DI INFERENZA CAUSALE IN QUESTO CASO È SOLO MOLTO DEBOLE (MANCA LA RELAZIONE TEMPORALE).

# DISEGNO TRASVERSALE

- CON IL DISEGNO TRASVERSALE SI POSSONO VALUTARE CONTEMPORANEAMENTE ESPOSIZIONE E PROBLEMA CLINICO MA, COME DETTO, LA INFERENZA CAUSALE È ASSAI DEBOLE PER LA MANCANZA DI RELAZIONE TEMPORALE



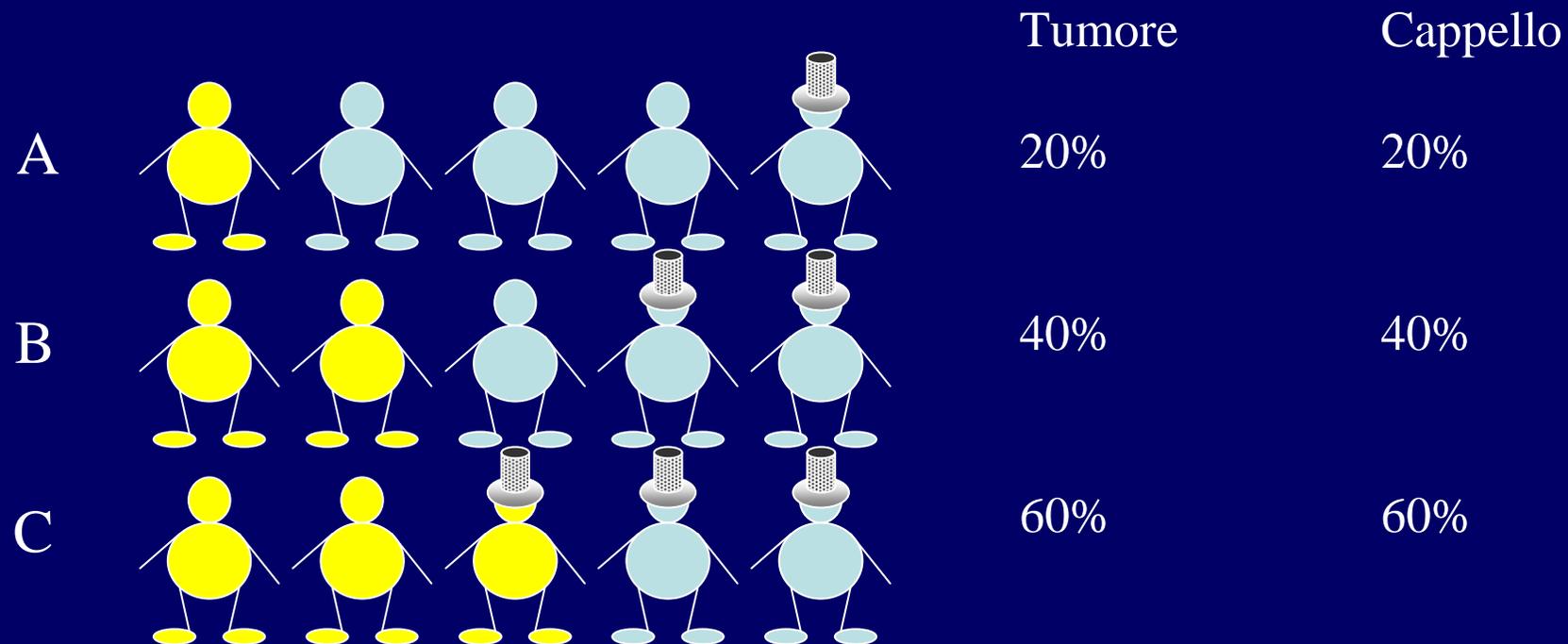
# STUDI ECOLOGICI

- LO SCOPO È QUELLO DI DESCRIVERE, IN TERMINI QUANTITATIVI, LA RELAZIONE DI OCCORRENZA DI UNA MALATTIA E IL LIVELLO DI ESPOSIZIONE AD UN PARTICOLARE AGENTE.
- L'UNITÀ DI OSSERVAZIONE NON È L'INDIVIDUO, MA UN GRUPPO DI INDIVIDUI O UNA COMUNITÀ.
- SPESSO USATI ASSIEME AD UNO STUDIO DESCRITTIVO, NEL TENTATIVO DI DETERMINARE QUANTO DELLA VARIAZIONE DELL'OCCORRENZA DI UNA MALATTIA, IN RAPPORTO ALLE POPOLAZIONI, È ASSOCIATO AD UNA CONCOMITANTE VARIAZIONE GEOGRAFICA DEL LIVELLO DI ESPOSIZIONE.

## VIZI (BIAS) E CONFONDENTI

- L'ERRORE ECOLOGICO: ASSUMERE CHE LA RELAZIONE TRA L'ESPOSIZIONE E LA MALATTIA NEL GRUPPO, SIA LA STESSA CHE ESISTE TRA L'ESPOSIZIONE E L'INDIVIDUO, È COMMITTERE L'ERRORE ECOLOGICO. (ECOLOGICAL FALLACY).

Associazione tra tumore al polmone e portare il cappello



## ELEMENTI DA ISOLARE NEGLI ARTICOLI PER IDENTIFICARE IL DISEGNO DELLO STUDIO

- 1) POPOLAZIONE BASE:
  - CRITERI DI SELEZIONE ; GENERALIZZABILITÀ
- 2) POPOLAZIONE IN STUDIO:
  - FATTORI DI SELEZIONE
- 3) GRUPPI IN STUDIO (CASI/NON CASI; ESPOSTI/NON ESPOSTI)
  - METODI DI SELEZIONE: RANDOM/NON RANDOM
- 4) POPOLAZIONE EFFETTIVAMENTE ESPOSTA AGLI INTERVENTI:
  - INTENTION TO TREAT
- 5) POPOLAZIONE SU CUI SONO STATI MISURATI GLI OUTCOME:
  - PERSI AL F-U

# CONCLUSIONI

## QUANDO USARE L'EVIDENZA DA COORTI?

- PER LO STUDIO DI EVENTI RARI O CON LUNGA LATENZA (P.E. EFFETTI COLLATERALI, PREVENZIONE DI EVENTI RARI)
- NEI CASI DI RILUTTANZA DA PARTE DI CLINICI O PAZIENTI QUALORA LA PARTECIPAZIONE SIA ESSENZIALE (P.E. PSICOTERAPIA)
- PER RAGIONI ETICHE (PLACEBO IN CASO DI UN TRATTAMENTO IN USO)

## CONCLUSIONI (I)

- GLI STUDI OSSERVAZIONALI SONO MAGGIORMENTE SUSCETTIBILI DI BIAS RISPETTO A QUELLI SPERIMENTALI
- GLI STUDI DI COORTE 'BEN DISEGNATI' GARANTISCONO PERÒ UN'ELEVATA VALIDITÀ
- ANCHE SE SONO DOCUMENTATI CASI DI CONFONDIMENTO RESIDUO ANCHE DOPO ACCURATO AGGIUSTAMENTO

# QUANDO È PREFERIBILE UNO STUDIO NON SPERIMENTALE

- GLI EVENTI DI INTERESSE SONO RARI TRA GLI INDIVIDUI NON ESPOSTI AL TRATTAMENTO (INTERVENTO)
- STUDIO EFFETTI COLLATERALI A LUNGO TERMINE
- NON È ETICO CONDURRE UN ESPERIMENTO
- QUANDO LA RANDOMIZZAZIONE INFLUISCE SUL TRATTAMENTO
- E' VEROSIMILE CHE NON VI SIANO FONTI DI ERRORE SISTEMATICO IN GRADO DI RENDERE SPURIA LA ASSOCIAZIONE



## BIAS DI SELEZIONE

- QUANDO LA STIMA OTTENUTA DALLA POP. SELEZIONATA DIFFERISCE DA QUELLA OTTENIBILE DALL'INTERA POP. O DALLA POP. ELEGGIBILE, MA NON INCLUSA NELLO STUDIO.
- QUANDO LA PROBABILITÀ DI ESSERE SELEZIONATO COME CASO O CONTROLLO È INFLUENZATA DALL'AVVENUTA ESPOSIZIONE,
- QUANDO ESSERE INCLUSO NEL GRUPPO DEGLI ESPOSTI DIPENDE DALLA SUSCETTIBILITÀ ALLA MALATTIA.

## BIAS DI INFORMAZIONE

- DIVERSA QUALITÀ DELL'INFORMAZIONE RACCOLTA DURANTE LA RICERCA FRA I GRUPPI IN STUDIO: PUÒ RIGUARDARE SIA LA DIAGNOSI SIA L'ESPOSIZIONE AL DETERMINANTE IN STUDIO.
- PUÒ DETERMINARE UN ERRORE DI CLASSIFICAZIONE DEI SOGGETTI SULL'ASSE DELL'ESPOSIZIONE INDIPENDENTEMENTE (NON DIFFERENZIALE) O DIPENDENTE (DIFFERENZIALE) DALLA CLASSIFICAZIONE SULL'ASSE DELLA MALATTIA.