



GLI STUDI EPIDEMIOLOGICI

Dot t . Massimiliano Panella

Novara 20 febbraio 2003

EPIDEMIOLOGIA

Επι δημοσ λογος = Studio del popolo



È lo studio, nelle popolazioni, dei diversi fattori (ambientali, genetici e comportamentali) che condizionano la presenza e la diffusione delle malattie. Branca delle scienze mediche che ha per oggetto lo studio dello stato di salute e di malattia di popolazioni umane in rapporto con i fattori genetici, l'ambiente e le abitudini di vita; con il fine di individuare i fattori positivi di benessere e quelli causali delle malattie, le loro modalità di intervento e le condizioni che ne favoriscono od ostacolano l'azione.

Un po' di Storia della Medicina...

500 A.C. – Ippocrate: filosofia e descrizione di tifo e tetano

I° secolo D.C. – Lucrezio: De Rerum Natura

1747 – James Lindt: marinai, agrumi e scorbuto

1846 – Ignaz Semmelweis: mani sporche e febbre puerperale

1830 – John Farr: demografia e registri di mortalità

1841 – Charles A. Louis: autopsie ed efficacia cure

1859 – John Snow: fontanelle, fogne e colera

1870 – Robert Koch: tubercolosi e criteri di causalità

1930 – Ronald A. Fisher: effetto placebo e randomizzazione

1938 – John Paul: definizione di epidemiologia clinica

1950 – Richard Doll: Medici e fumo di sigaretta

1991 – David Sackett: Evidence Based Medicine



DESCRIZIONE
della frequenza e della distribuzione della malattia nelle popolazioni.

COMPrensione
della relazione tra esposizione e malattia

*Dimensione del fenomeno
Generare ipotesi di studio
Indicare priorità per i servizi*

*Individuare il nesso di causalità
Prendere decisioni cliniche*





“Caro Watson, Voi non potete mai predire ciò che un individuo farà, ma potete dire con precisione ciò che farebbe la media dei soggetti di un gruppo.”

Sr Arthur Conan Doyle

RELAZIONE DI OCCORRENZA

$$E = f(D, C, M)$$

E = frequenza dell'evento in studio

D = determinante ipotizzato

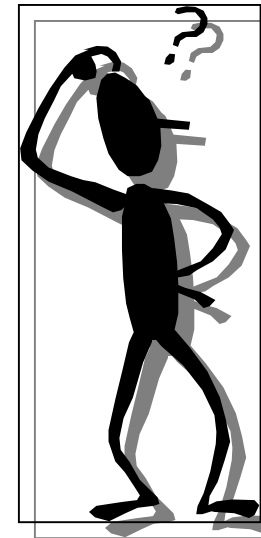
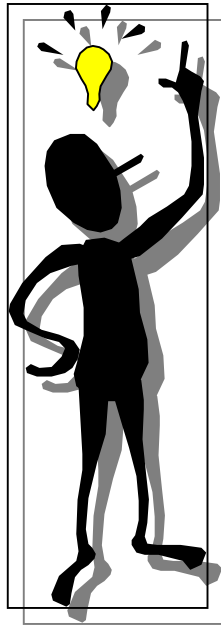
C = confondenti della relazione tra **D** ed **E**

M = modificatori d'effetto

f = funzione che lega il determinante alla frequenza dell'evento

Gli Studi Epidemiologici

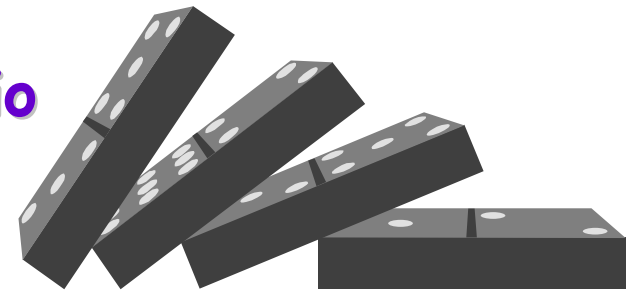
SPERIMENTALI



OSSERVAZIONALI

Fasi di uno studio epidemiologico

- 1) Definizione degli obiettivi dello studio
- 2) Valutazione del modello di studio
- 3) Rassegna bibliografica
- 4) Scelta e definizione della popolazione da studiare
- 5) Scelta e definizione delle variabili da rilevare
- 6) Scelta e definizione dei metodi di rilevazione



STUDI SPERIMENTALI

Sperimentazioni cliniche

Indagini che studiano l'effetto di uno specifico trattamento terapeutico in uno o più gruppi di pazienti malati e distribuiti tra i gruppi in modo randomizzato (**clinical trial**).

Interventi preventivi

Distinti in interventi sul campo (**field trial**) e sulla comunità (**community trial**); consistono nella rimozione di fattori di rischio in gruppi di persone sane.

EFFICACIA TERAPEUTICA

CAPACITÀ DELL'INTERVENTO DI MODIFICARE
IN SENSO POSITIVO LA STORIA NATURALE
DELLA CONDIZIONE PATOLOGICA
PER LA QUALE VIENE EFFETTUATO

...alcuni attributi da valutare accanto all'efficacia:

- ✦ **SICUREZZA** = tutti i possibili effetti di rilevanza clinica
- ✦ **ACCETTABILITA'** = da parte dei pazienti
- ✦ **ADESIONE (COMPLIANCE)** = al trattamento
- ✦ **COSTI (EFFICIENZA)** = del trattamento

...alcune considerazioni di ordine generale:

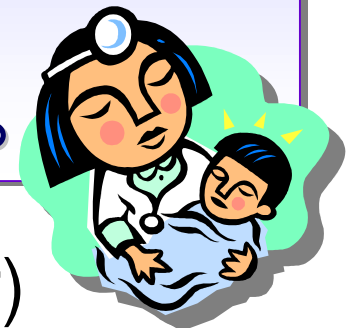
- ➡ il giudizio di efficacia è di ordine probabilistico
- ➡ il giudizio è comparativo

TRATTAMENTO DELLA SINDROME DA STRESS RESPIRATORIO NEONATALE

Relazione tra supposto beneficio terapeutico e uso negli studi di gruppi di controllo (G.C.)

tipo di studio	numero di studi	% di successi terapeutici
A senza gruppo di controllo	19	89%
B con gruppo di controllo	18	50%

A vs. **B** = $p < 0,01$ (test esatto di Fisher)



STUDI CLINICI: comuni cause di errori sistematici

NON COMPARABILITA'

a) delle popolazioni dei soggetti trattati

RANDOMIZZAZIONE

b) delle osservazioni su cui basare il giudizio di efficacia

BLINDING (CECITA')

c) degli effetti attribuiti al trattamento

PLACEBO

Altre fonti di distorsione:

CONTAMINAZIONE

somministrazione accidentale del trattamento ai pazienti del gruppo di controllo

COINTERVENTO

effettuazione di interventi diagnostici e/o terapeutici aggiuntivi nei gruppi a confronto

RANDOMIZZAZIONE

OGNI SOGGETTO DI UNA POPOLAZIONE DEVE AVERE LA STESSA PROBABILITA' DI ESSERE INCLUSO IN UNO DEI GRUPPI A CONFRONTO

In assenza del trattamento (es. farmaco) l'outcome delle popolazioni a confronto dovrebbe essere identico a causa del tendenziale bilanciamento dei fattori prognostici fra i gruppi assicurato dalla procedura di randomizzazione

BILANCIAMENTO DEI FATTORI PROGNOSTICI

In fase di:

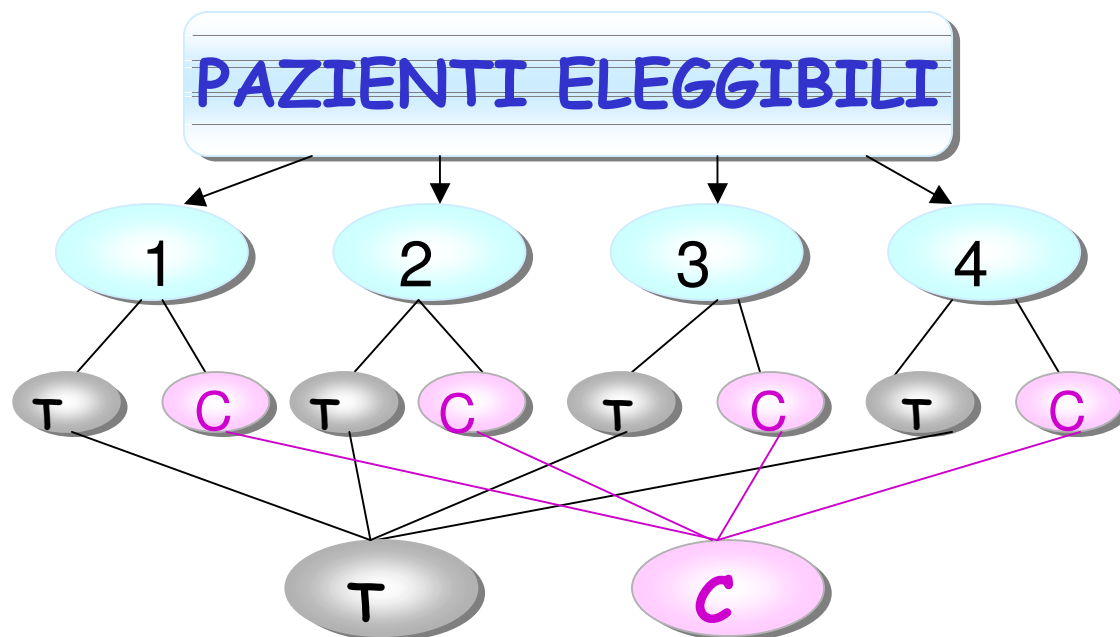
➤ ASSEGNAZIONE AL TRATTAMENTO

STRATIFICAZIONE per fattori prognostici NOTI

RANDOMIZZAZIONE per fattori prognostici I GNOTI

➤ ANALISI DEI DATI

STRATIFICAZIONE



STRATIFICAZIONE

RANDOMIZZAZIONE

T = trattati

C = controlli

BLINDING



SINGOLO CIECO

necessario per "END POINT" soggettivi (es. dolore, ansia...)



DOPPIO CIECO

desiderabile per "END POINT" :

★ SOFT la misurazione del parametro non è univoca/indiscutibile (ES. valutazione Rx)

★ HARD il parametro di valutazione non è influenzato da errori/pregiudizi del valutatore (ES. dato di laboratorio)

PLACEBO

OBIETTIVO

render e omogenee le condizioni di cont or no alla speriment azione

FARMACO

PRURITO

punteggio intensità

Ciproeptadina

27,6

Trimetazina

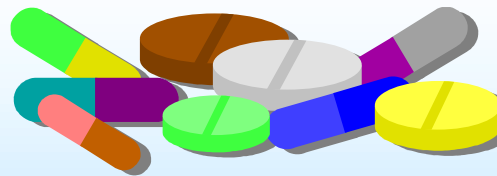
34,6

Placebo

30,4

Nessuno

49,6



STUDIO DI EFFICACIA



VALIDITA'

Capacità di evidenziare l'effetto di un trattamento quando questo effettivamente esiste



GENERALIZZABILITA'

Applicabilità delle conclusioni di uno studio alle popolazioni "reali" al di fuori delle condizioni "artificiali" create dalle sperimentazioni

VALIDITA' SCIENTIFICA

- a) analisi tipo procedura di randomizzazione
- b) controllo efficacia randomizzazione
- c) blinding
- d) valutazione compliance trattamento
- e) tipo e modalità follow-up
- f) stima dimensione del campione
- g) informazioni pazienti per si follow-up
- h) analisi risultati pazienti per si follow-up
- i) correzione analisi in base alla distribuzione dei fattori prognostici



VALIDITA'

A) TIPO DI PROCEDURA DI RANDOMIZZAZIONE

RANDOMIZZAZIONE "CECA"

(es. gestione centralizzata telefonica)

RANDOMIZZAZIONE "HARD"

(es. buste sigillate)

RANDOMIZZAZIONE "SOFT"

(numeri casuali, n° cartella clinica)

B) EFFICACIA PROCEDURE DI RANDOMIZZAZIONE

TABELLA CARATTERISTICHE GRUPPI DI
CONFRONTO

(bilanciamento fattori prognostici)

C) BLINDING

se sì:

- ➡ modalità di esecuzione
- ➡ modalità di accertamento del mantenimento della cecità

se no:

livello di conoscenza risultati intermedi della sperimentazione da parte dei medici

D) COMPLIANCE AL TRATTAMENTO

- ➡ % di “buona” adesione al trattamento
- ➡ modalità di accertamento della compliance

E) FOLLOW-UP

tipo e periodicità

F) STIMA DIMENSIONE CAMPIONE

ESPLICITARE:

- 1. Quale differenza minima di efficacia tra i trattamenti si giudica di rilevanza clinica**
- 2. Quale livello di significatività si sceglie per il test (ovvero quale errore α si accetta)**
- 3. Quale potenza si vuole abbia il test ($1-\beta$) ovvero con quale probabilità si intende avere un risultato statisticamente significativo qualora esista realmente almeno la minima differenza rilevante ipotizzata**

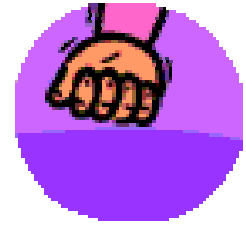
G) INFORMAZIONI PAZIENTI PERSI AL FOLLOW-UP

ESPLICITARE:

- 1. Quanti pazienti si sono persi?**
- 2. Che tipo di trattamento stavano ricevendo?**
- 3. Perché sono usciti dallo studio?**



Numerosità del campione!!!



$$n \geq \frac{z^2 N p_y (1 - p_y)}{(N - 1) \varepsilon^2 p_y^2 + z^2 p_y (1 - p_y)}$$

$$n \geq \frac{1}{d^2} [z_\alpha \sqrt{\pi_0 (1 - \pi_0)} + z_\beta \sqrt{\pi_1 (1 - \pi_1)}]^2$$

H) METODI DI ANALISI DEI RISULTATI DEI PAZIENTI PERSI AL FOLLOW-UP

"Intention to treat"

Stenosi bilaterale della carotide: terapia medica vs. chirurgica

TERAPIA	TIA, ictus, morte dopo ricovero disponibili al follow-up			% di rischio
	SI	NO	TOTALE	
MEDICA	53	19	72	74% (53/72)
CHIRURGICA	43	36	79	54% (43/79)

$$\text{Riduzione rischio} = \frac{74\% - 54\%}{74\%} = 27\% \quad p < 0.02$$

Ma in realtà avrei dovuto considerare che...

TERAPIA	TIA,ictus, morte in tutti i pz random			% di rischio
	SI	NO	TOTALE	
MEDICA	54	19	73	74%
CHIRURGICA	58	36	94	62%

E quindi...

$$\text{Riduzione rischio} = \frac{74\% - 62\%}{74\%} = 16\% \quad p < 0.09$$

GENERALIZZABILITA'

- a) descrizione criteri selezione del pz.
- b) informazioni sui pz. potenzialmente eleggibili ma non inclusi nello studio
- c) descrizione del trattamento
- d) modalità di presentazione dei principali endpoints
- e) informazioni sul tempo di realizzazione degli interventi
- f) discussione sugli effetti collaterali del trattamento



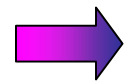
GENERALIZZABILITA'

B) INFORMAZIONI SUI PAZIENTI ELIGIBILI MA NON INCLUSI NELLO STUDIO

STUDIO GISSI (streptokinasi nell'infarto del miocardio)

Pazienti ammessi alle 178 unità coronariche con diagnosi di infarto

30.082



randomizzati 11.812

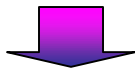


5360 SK

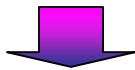
5372 C



non randomizzati



18.270



motivi di esclusione

3759 controindicazioni a SK

9499 ricovero oltre 12h

1377 problemi organizzativi

3328 diagnosi incerta

308 non determinato

ESITI CLINICI RILEVANTI

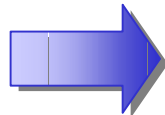
ESITO	RISULTATI	
	PLACEBO	CLOFIBRATO
Colesterolo sierico	- 1%	-9%
Infarti miocardici non fatali	7,2‰	5,8‰
Infarti miocardici fatali e non fatali	8,9‰	7,4‰
Mortalità	5,2‰	6,2‰

ADESIONE AL TRATTAMENTO

MORTALITA' A 5 ANNI

ADESIONE AL TRATTAMENTO	CLOFIBRATO	PLACEBO
<80 %	22,5 % *	25,8%*
≥ 80 %	15,7 % *	16,4%*
TOTALE	18,0 **	19,5**

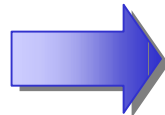
*



$P < 0,05$

*

**



$P > 0,05$

STUDI OSSERVAZIONALI



**STUDI
DESCRITTIVI**

**STUDI
ANALITICI**



- *Trasversali*
- *Caso-controllo*
- *Coorte*

STUDI DESCRITTIVI

Obiettivi

Identificare la proporzione di soggetti affetti da una determinata malattia e/o determinare la proporzione di quelli portatori di una certa caratteristica o esposti a fattori di particolare interesse. Rispondono a 3 domande fondamentali:

CHI ?

DOVE ?

QUANDO ?

Prodotti

Fotografia di una malattia

Generazione di ipotesi

Fasi di uno studio descrittivo

1. Definizione degli obiettivi dell'indagine
2. Definizione della popolazione da indagare
3. Definizione della malattia oggetto di studio
4. Selezione delle fonti informative (statistiche sanitarie correnti)
5. Definizione degli oggetti di osservazione (profilo sanitario)

5.1. *Caratteristiche delle persone (CHI)*

5.1.1. caratteristiche demografiche e sociali (sesso, età, razza, gruppo etnico, religione, occupazione, reddito, scolarità, nuzialità, ordine di nascita, ecc.)

5.1.2. caratteristiche sanitarie (costituzione fisica; malattie ereditarie; malattie intercorrenti; ecc.)

5.1.3. caratteristiche comportamentali (uso/abuso alcool, fumo, alimentazione, farmaci, droghe; attività fisica)

5.2. *Caratteristiche del tempo (QUANDO).*

Andamento attuale e trend, ecc.

5.3. *Caratteristiche del luogo (DOVE).*

Residenza, ambiente urbano o no, caratteristiche geografiche; ecc.

6. Definizione delle variabili, scelta delle scale di misura e delle tecniche di analisi statistica

STUDI DESCRITTIVI

VANTAGGI

- facili, rapidi ed economici
- buona sorgente di ipotesi
- disponibilità delle fonti

SVANTAGGI

- difficoltà/impossibilità in interpretare relazioni causali
- attendibilità delle fonti
- attendibilità stima dei rischi

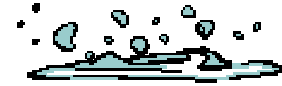
STUDI ANALITICI

Modello generale

1. FORMULARE IPOTESI
2. SCEGLIERE IL TIPO DI STUDIO
3. DEFINIRE TUTTE LE VARIABILI
4. IDENTIFICARE I FATTORI CONTROLLABILI E NON
5. FARE IL PIANO DI INDAGINE
6. RACCOGLIERE IL MATERIALE
7. VERIFICARE L'IMPATTO DEI NON RISPONDENTI
8. ESEGUIRE L'ANALISI STATISTICA
9. VALUTARE I RISULTATI SULLA BASE DELLA SIGNIFICATIVITA' STATISTICA, VALIDITA' EPIDEMIOLOGICA E PLAUSIBILITA' BIOLOGICA
10. VALUTARE LA POSSIBILITA' DI UNO STUDIO SPERIMENTALE

N.B. In tutte le fasi RIVEDERE, IDENTIFICARE, CONTROLLARE i possibili BIAS (selezione e informazione)

STUDI TRASVERSALI



Scopi di uno studio trasversale (prevalenza)

- determinare le caratteristiche quali-quantitative della distribuzione di una patologia in una comunità e dei suoi determinanti;
- determinare il livello di stato di salute (fisica e/o psichica: percepita c/o riferita) di una popolazione;
- descrivere la distribuzione di una variabile fisiologica in una collettività;
- descrivere gli atteggiamenti ed i comportamenti della popolazione nei confronti della salute, dell'uso dei farmaci, dell'uso dei servizi sanitari
- descrivere le caratteristiche quali-quantitative della domanda e dell'offerta di prestazioni sanitarie
- descrivere il grado di soddisfazione degli utenti e degli operatori nei confronti del sistema sanitario

Prevalenza

PUNTUALE

E' il rapporto tra numero di casi e popolazione considerata in uno specifico momento nel tempo. E' rappresentata da un numero assoluto che può assumere valori compresi tra 0 e 1.

n° di individui affetti da malattia in uno specifico momento nel tempo
popolazione totale

PERIODALE

E' il rapporto tra i soggetti che in un qualsiasi momento del periodo considerato si ammalano e la popolazione totale considerata.

n° di casi di malattia rilevati nel periodo
popolazione totale



STUDI TRASVERSALI

VANTAGGI

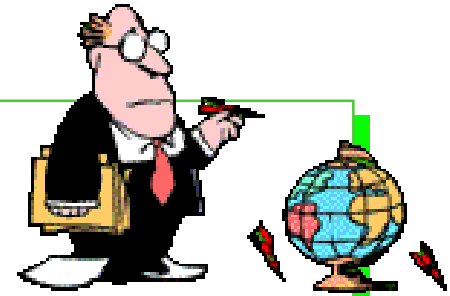
- Durata e costi contenuti
- Buon controllo dei fattori di confondimento (metodi di rilevazione; criteri diagnostici)

SVANTAGGI

- Non adatti per indagare condizioni rare o di breve durata
- Affidabilità delle stime dei rischi
- Dubbi nell'interpretazione dell'associazione Fdr \rightarrow M

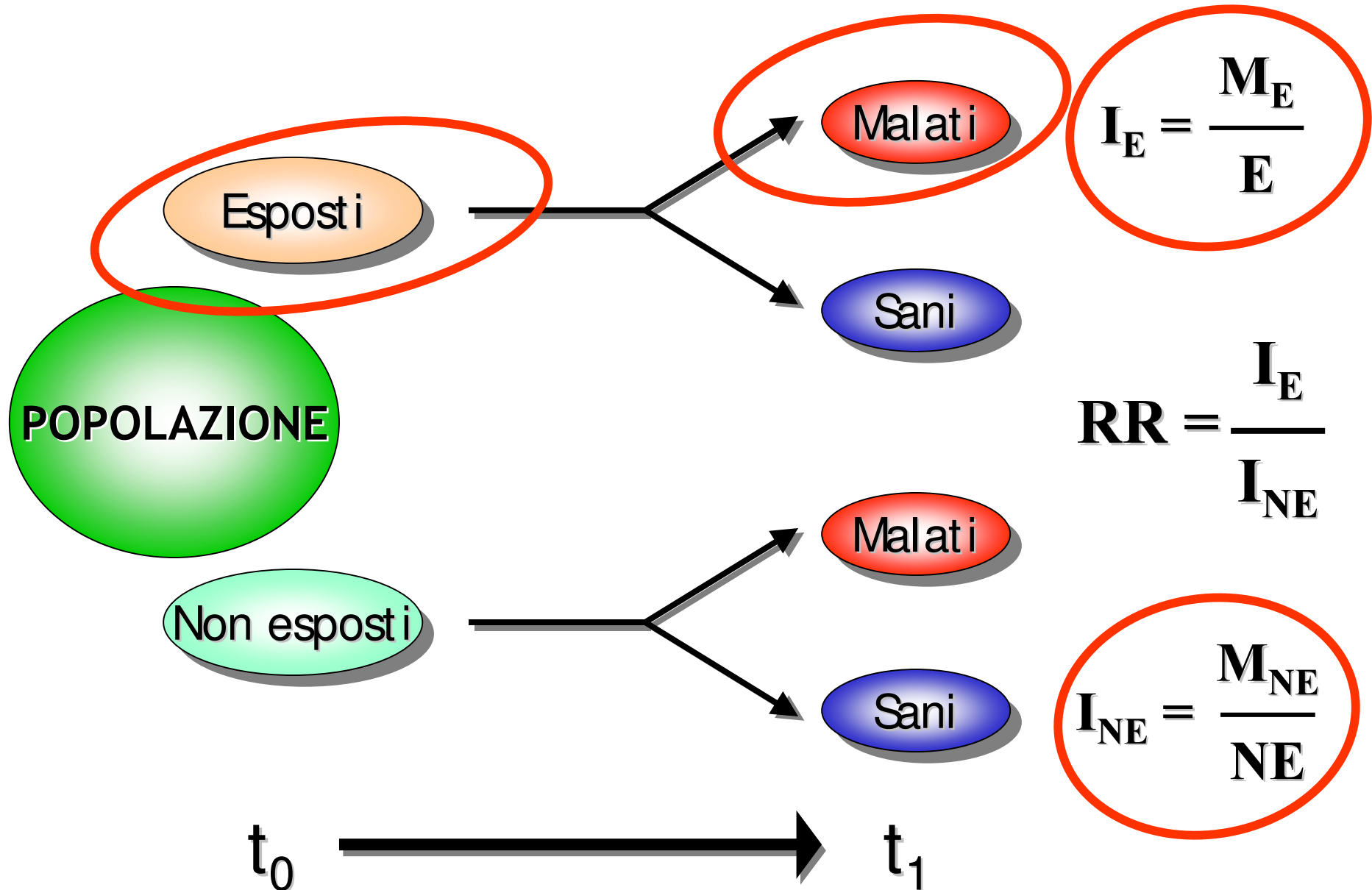
COORTE

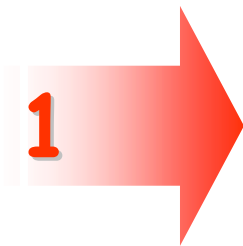
Fasi di uno studio di coorte



- Definizione dell'ipotesi di lavoro
- Criteri di definizione della malattia (end point)
- Definizione del tipo/grado di esposizione
- Selezione degli esposti
- Criteri di selezione e scelta dei controlli
- Scelta delle variabili da rilevare (confondenti, modificanti)
- Criteri per la sostituzione dei non rispondenti e di analisi dei persi al follow-up
- Identificazione dei criteri di analisi statistica
- Scelta ed addestramento dei rilevatori
- Studio pilota
- Definizione del programma di follow-up

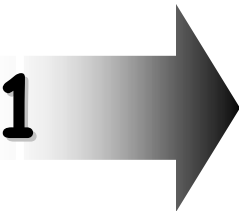
Disegno dello studio di coorte



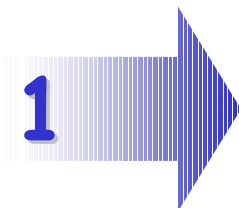
RR > 1 

Maggiore è il valore di RR maggiore è l'associazione dell'esposizione con la malattia



RR = 1 

Il fattore non ha influenza nello sviluppo della malattia

RR < 1 

Il fattore esplica azione protettiva

STUDI DI COORTE

VANTAGGI

- Pianificazione puntuale dello studio
- Calcolo esatto dei R.R. e R.A.

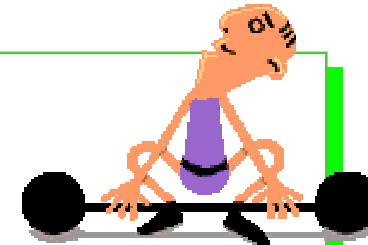
SVANTAGGI

- Costi elevati
- Tempi di esecuzione lunghi
 - Difficoltà nel follow-up
 - Difficoltà di ripetizione
 - Difficoltà nel mantenere l'uniformità del lavoro
 - Difficoltà nel saggiare nuove ipotesi etiologiche

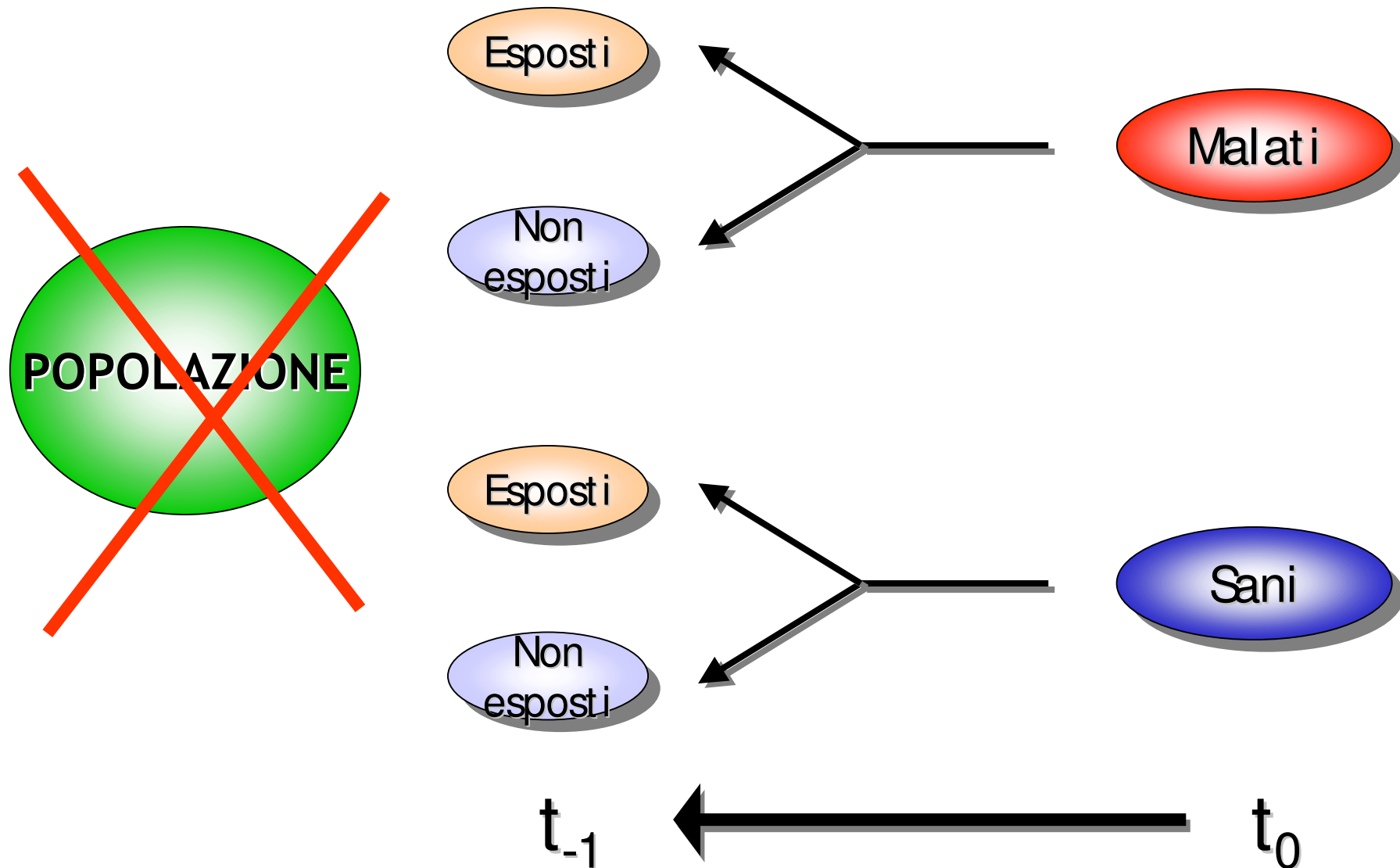
CASO CONTROLLO

Fasi di uno studio caso-controllo

- Definizione dell'ipotesi di lavoro
- Criteri di definizione della malattia
- Selezione dei malati
- Criteri di selezione e scelta dei controlli
- Scelta delle variabili da rilevare: tipo/grado di esposizione , confondenti
- Criteri per la sostituzione dei non rispondenti
- Identificazione dei criteri di analisi statistica
- Scelta ed addestramento dei rilevatori
- Studio pilota
- Esecuzione dello studio

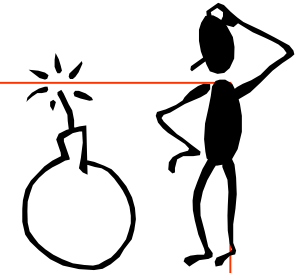


Disegno dello studio caso/controllo



ODDS RATIO

E' una stima del rischio relativo
Si utilizza negli studi caso-controllo



	<i>CASO</i>	<i>CONTROLLO</i>	tot
ESPOSTO	a	b	a+b
NON ESPOSTO	c	d	c+d

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

OR > 1

vi è associazione tra esposizione e malattia

STUDI CASO/CONTROLLO

VANTAGGI

- Tempi di esecuzione brevi
- Ripetibilità
- Economicità
- Utilizzabile per lo studio di malattie rare
- Permette di saggiare e nuove ipotesi etiologiche

SVANTAGGI

- Affidabilità della documentazione
- Distorsioni ("memoria" nei casi e nei controlli)
- Minor precisione delle stime del rischio

VALIDITA' DI UNO STUDIO EPIDEMIOLOGICO

VALIDITA' ESTERNA
Generalizzabilità

VALIDITA' INTERNA
Distorsioni

VALIDITA' DELLE MISURE
Accuratezza
Precisione



DISTORSIONI

BIAS DA SELEZIONE

Campione non rappresentativo
Caratteristiche dei controlli

BIAS DA INFORMAZIONE

Sulla malattia (bias di sorveglianza)
Sulla esposizione (recall bias)

BIAS DA CONFONDIMENTO

Controllo del Confondimento

In fase di pianificazione dello studio

A) RESTRIZIONE CRITERI DI AMMISSIONE

(scelta dei soggetti entro limiti ristretti di valori di potenziali confondenti)

B) APPAIAMENTO

(scelta dei controlli in modo tale da rendere la loro distribuzione dei confondenti simile a quella del gruppo indice)

In fase di analisi dei dati

A) STRATIFICAZIONE

(si stima l'effetto dell'oggetto di studio a vari livelli del confondente)

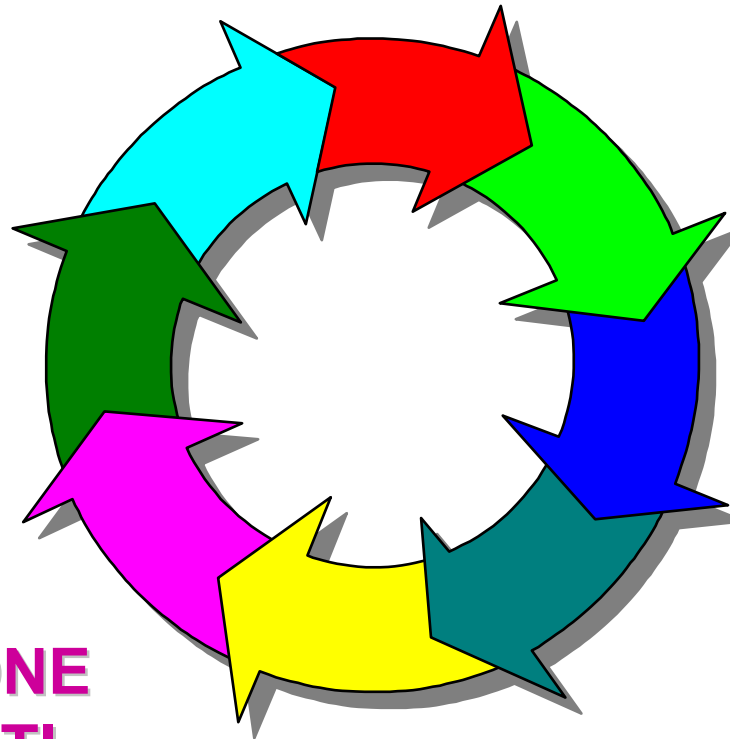
B) APPAIAMENTO

(si esegue analisi per dati appaiati)

Ciclo Indagine Epidemiologica

1. STUDI DESCRITTIVI

*Impostazione
nuovi studi
descrittivi*



**2.
FORMULAZIONE
DI IPOTESI**

**4. VALUTAZIONE
DEI RISULTATI**

**3. STUDI ANALITICI PER
VERIFICARE LE IPOTESI**

R I A S S U M E N D O

$$E = f(D)$$

DESCRITTIVO

studia E e D separatamente

$$E = f(D)$$

DESCRITTIVO

ESPLORATIVO

studia la relazione tra E e D

$$E = f(D/C)$$

ANALITICO

RELAZIONE CONDIZIONATA

studia come varia E al variare di D
con C fisso

$$E = f(D, M/C)$$

ANALITICO

RELAZIONE CONDIZIONATA

studia come varia E al variare di D
ed M con C fisso

VALUTAZIONE DELL'EVIDENZA SCIENTIFICA

