

Metodologia epidemiologica



1. L'epidemiologia

Epi = su

Demos = popolazione

Logos = studio

Studio dei fattori che determinano la frequenza e la distribuzione delle malattie e dei problemi sanitari in una popolazione




Definizione

- L'epidemiologia è una disciplina che ha principalmente per oggetto
 - lo studio delle caratteristiche di manifestazione di un evento (frequenze, distribuzioni, tassi) in una determinata popolazione (o in un suo campione)
 - l'individuazione dei fattori che sono all'origine dell'evento (o che contribuiscono a determinarlo o che si possano ritenere in causa nella sua comparsa), delle loro modalità di intervento e delle condizioni che ne favoriscono od ostacolano l'azione



I principali obiettivi

- La conoscenza delle caratteristiche di manifestazione di un evento, e in particolare
 - la sua distribuzione nella popolazione o in suoi sottogruppi (disaggregazioni per età, sesso, stili di vita, scolarità, professione, ecc.)
 - i suoi parametri spazio-temporali
 - le sue frequenze e tassi (prevalenza, incidenza)

- 
- l'analisi di associazione tra variabili (eventuale rapporto causa/effetto)
 - importante momento di conferma o esclusione di un ipotizzato rapporto causa/effetto tra fattore(i) di rischio ed evento
 - esso si concretizza in confronti tra
 - le frequenze (assolute, proporzionali, percentuali)
 - e/o i tassi di manifestazione dell'evento rilevati in gruppi diversi (generalmente esposti/non esposti) di popolazione,
 - trova espressione nei valori di OR, RA, RR



- la valutazione degli interventi sanitari attuati e la programmazione sanitaria permettendo
 - una precisa analisi della validità degli interventi preventivi, terapeutici e riabilitativi effettuati in una popolazione
 - una razionale programmazione sanitaria

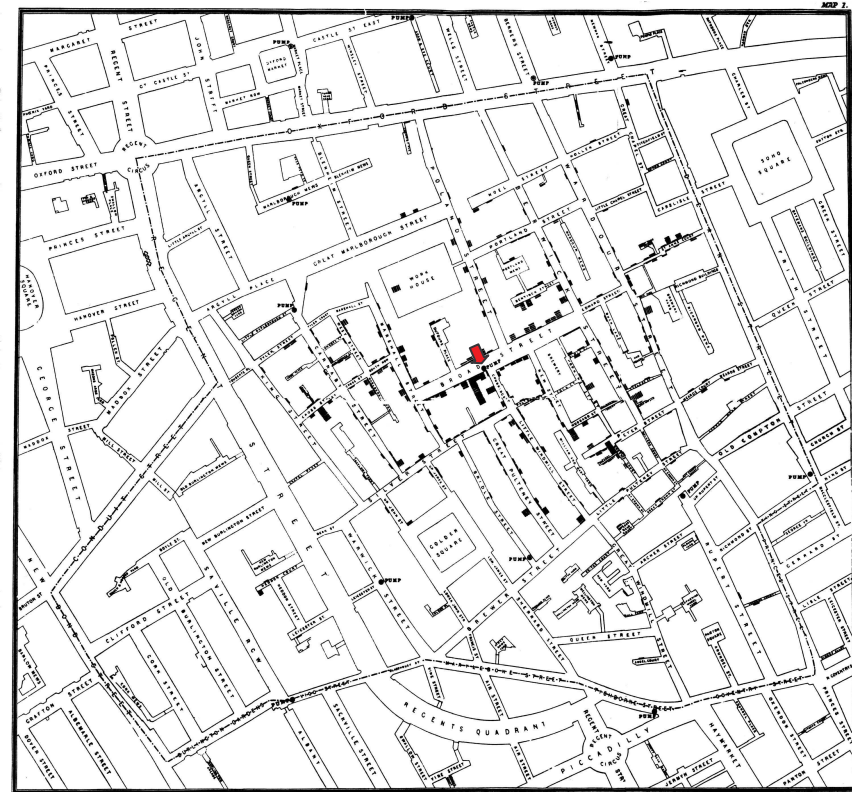


Cenni storici

V sec. A.C.	Ippocrate (V sec. a.C.): patologie correlate ad alcune condizioni ambientali o personali dell'individuo
1662	J. Graunt analisi della mortalità e della natalità a Londra. Valutandone le differenze per sesso, età e stagionalità. Studiò l'epidemia di peste.
1800	W. Farr elaborò un sistema di raccolta dei certificati di morte imponendo la segnalazione della causa accanto ai dati anagrafici in Inghilterra e Galles.
1850	J. Snow indagini epidemiologiche sul colera quando ancora non era conosciuto l'agente eziologico

Epidemia di colera a Londra

- Prima epidemia 1837
 - Osservazione dei casi distribuiti attorno ad una sola delle numerose pompe erogatrici di acqua potabile della City deducendo che l'acqua rivestiva un ruolo importante nella diffusione della malattia
 - La chiusura della *Broad Street pump* riuscì a ridurre i casi dell'epidemia
 - Il veicolo dell'agente eziologico (non ancora conosciuto a quel tempo) era l'acqua





Epidemia di colera a Londra

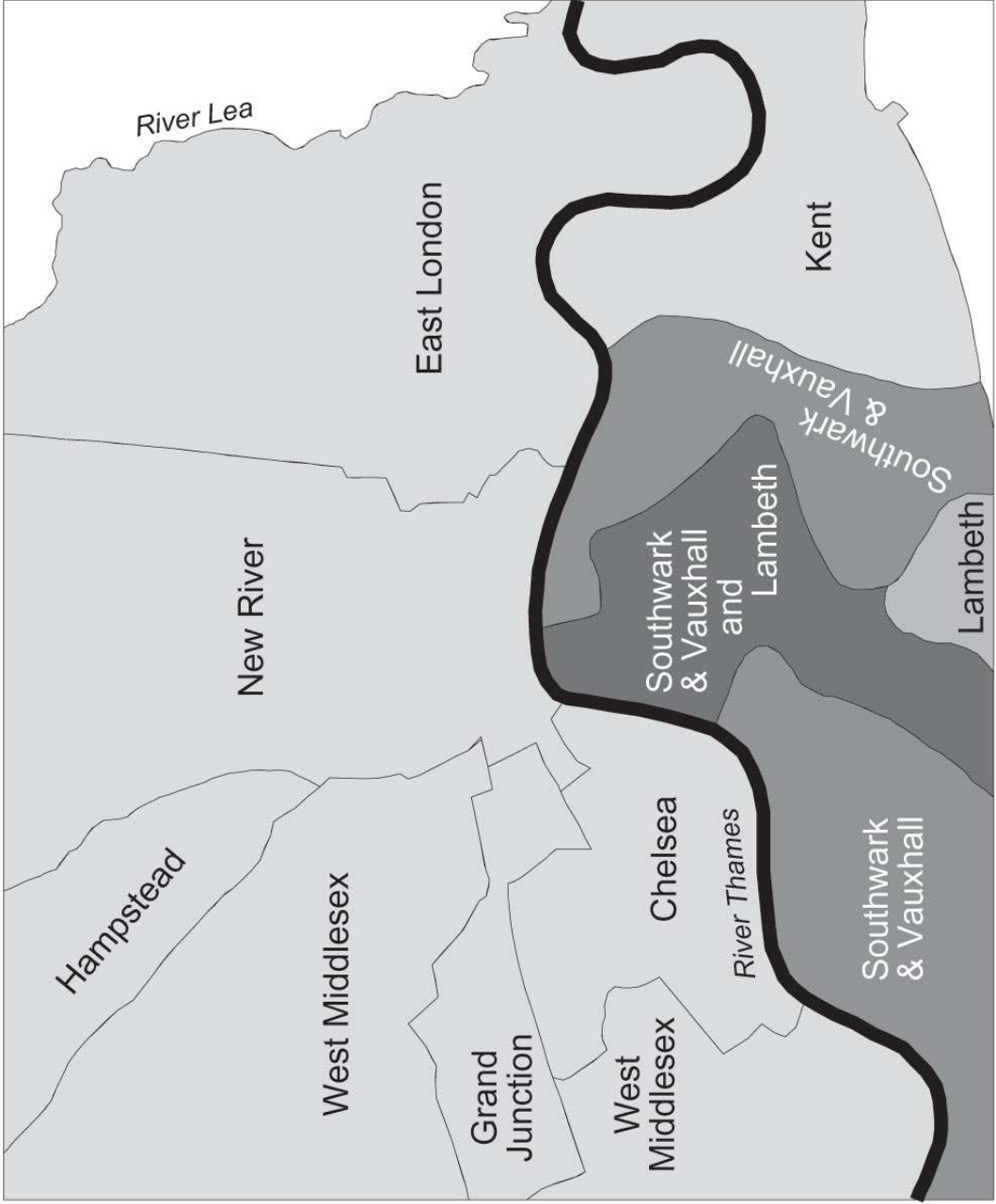
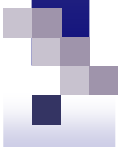
- Seconda epidemia 1850


- Colpiva esclusivamente i quartieri meridionali della città

- Tutti riforniti dallo stesso acquedotto (*Southwork and Vauxhall*) che attingeva l'acqua dal Tamigi a valle della City (114 morti su 100.00 utenti)


- Per il secondo acquedotto (*Lambeth Company*) che attingeva l'acqua all'entrata della città non registrò alcun decesso.

- Sulla base di questi studi R. Koch giunse all'isolamento del *Vibrio Cholerae*



- 
- L'epidemiologia assume, nella sua origine, la connotazione di ***epidemiologia delle malattie infettive*** con obiettivi specifici indirizzati

- Sulle relazioni causali fra i microrganismi e la patologia umana
- La modalità di trasmissione
- Definirne il grado di patogenicità
- Individuarne i fattori favorenti

- 
- Si è quindi verificato nel secolo scorso il ben noto fenomeno di ***transizione epidemiologica***, avvenuto prevalentemente nei paesi industrializzati, con
 - la riduzione delle patologie infettive
 - l'aumento delle patologie cronicodegenerative



- Le differenze tra i due raggruppamenti patologici hanno indotto un progressivo cambiamento della metodologia epidemiologica
- Adattamento ai più complessi meccanismi eziopatogenetici implicati nelle patologie cronico degenerative.



- ***L'epidemiologia delle malattie cronico degenerative***

- si sviluppa nella sua forma moderna nel XX secolo
- Fornisce un contributo fondamentale nella scoperta dei fattori di rischio o di protezione
- L'epidemiologia ambientale, occupazionale e nutrizionale ne rappresentano una derivazione diretta

- ***L'epidemiologia molecolare e sociale***

- Ulteriore sviluppo per l'analisi dei fattori determinanti la salute dell'uomo



La moderna epidemiologia

- Si possono identificare tre momenti precisi

1948-1965 Definizione delle principali metodiche epidemiologiche e stima del rischio e del RR

1965-1980 Valutazione dei fattori di confondimento, dei BIAS

Fiorire degli studi Caso-Controllo in relazione alla necessità di identificare le cause delle patologie cronico-degenerative

1980- Definizione e standardizzazione delle metodiche epidemiologiche



Classificazione in base alle aree di interesse

- **Epidemiologia preventiva**
- **Epidemiologia clinica**
- **Epidemiologia dei servizi sanitari**



Epidemiologia preventiva

- Disciplina che studia la **distribuzione** della salute e della malattia nella popolazione e **ricerca le cause** di tale diffusione
- Suddivisibile in epidemiologia
 - descrittiva
 - analitica
 - sperimentale



Identificazione dei fattori di rischio di malattia attraverso i tre tipi di indagine epidemiologica

AMBITO	TIPOLOGIA DELL'ATTIVITÀ	IDENTIFICAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO
Epidemiologia descrittiva	Descrizione dei fenomeni sanitari	Formulazione di ipotesi
Epidemiologia analitica	Ricerca di relazioni causali	Verifica delle ipotesi
Epidemiologia sperimentale	Applicazione di interventi preventivi con valutazioni epidemiologiche	Conferma delle ipotesi



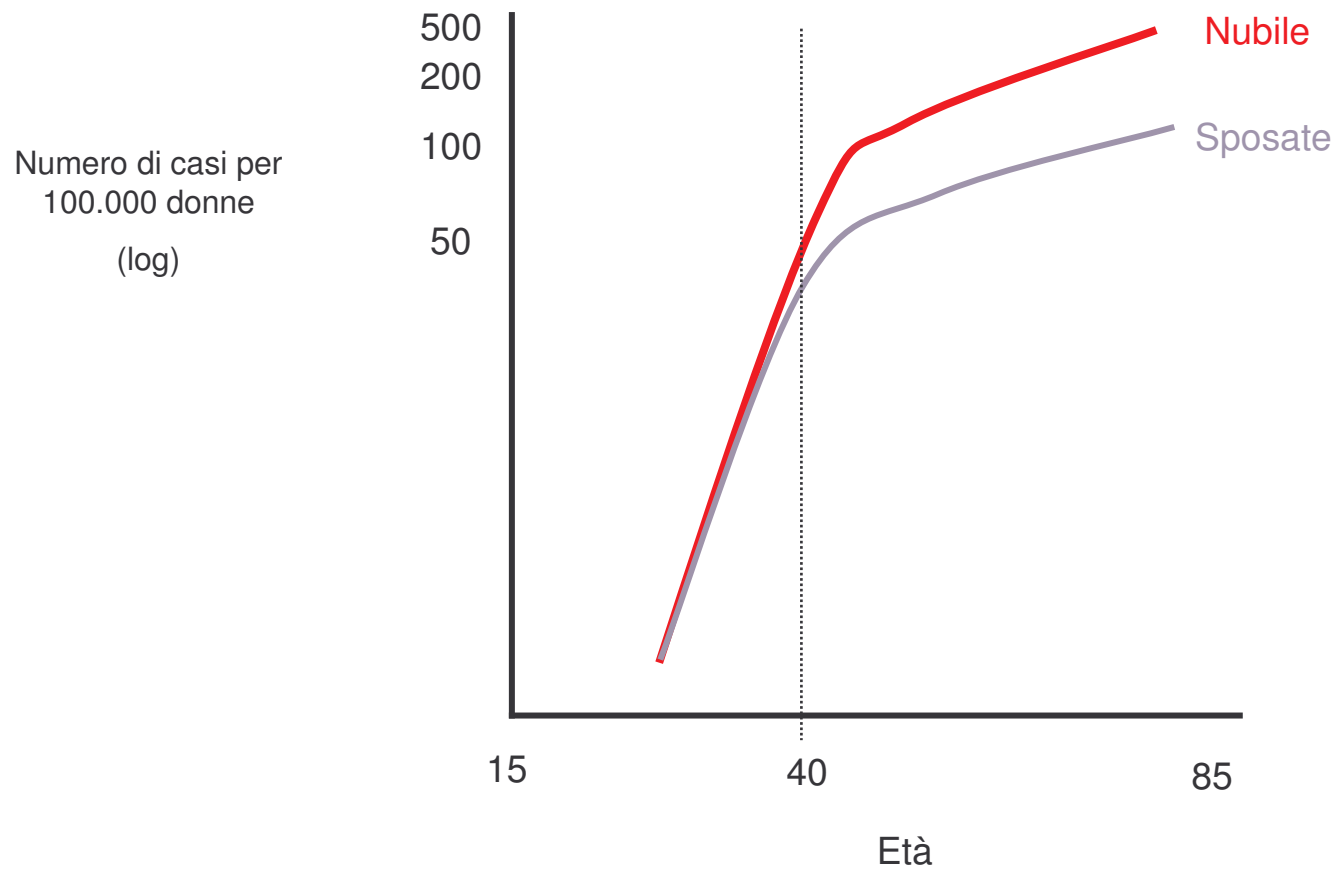
Allattamento al seno e tumore alla mammella

- **Epidemiologia descrittiva:** descrizione di un fenomeno sanitario:

la distribuzione del tumore della mammella in vari Paesi ha messo in evidenza la sua maggiore diffusione nei Paesi anglosassoni e del Nord Europa e una minore diffusione in Giappone e nei Paesi latini

- Perché?
- Quali fattori causali?

Tassi di mortalità per cancro della mammella in donne nubili e donne sposate nello stato di New York, per età (Lilienfield, 1956)





- **Epidemiologia analitica: ipotesi sui fattori in causa**

a seguito di tali osservazioni descrittive sono stati condotti numerosi studi per identificare le differenze in relazione alle diverse esposizioni.

Tra le differenze

- Diversa abitudine nel gruppo a più bassa morbosità per l'allattamento al seno
- Studi caso/controllo e di coorte dimostrarono che
 - Le donne che allattano al seno hanno una minore probabilità di sviluppare tale neoplasia



- **Epidemiologia sperimentale**

la **conferma della relazione** la si ha mediante manipolazione delle variabili in gioco nel rapporto causale.

- Si dovrebbe procedere mediante randomizzazione in due gruppi (allattamento naturale e artificiale) verificando a distanza di tempo lo sviluppo differenziato del tumore nei due sottogruppi
- Attenzione alle implicazioni etiche!



I modelli fondamentali di studio.

Gli studi epidemiologici possono essere suddivisi in:

- **Osservazionale** dove il ricercatore non interviene nel processo ma si limita a registrare modifiche spontanee nelle variabili indipendenti ed eventuali effetti sulle variabili dipendenti. Sono i modelli più frequentemente utilizzati.
- **Sperimentali** dove il ricercatore modifica o introduce variabili indipendenti (fattori positivi o negativi) e valuta gli effetti sulle variabili dipendenti (eventi). Ottimali per l'individuazione del rapporto causa effetto, sono attuabili con molte difficoltà.




Scopi dell'epidemiologia descrittiva

- Suggestire ipotesi eziologiche (per cause ignote di eventi sanitari)
- Fornire informazioni per
 - la programmazione sanitaria
 - l'applicazione di interventi preventivi (per cause note di malattia)



- La sequenza classica è da utilizzare quando non si conosce esattamente l'agente causale
- Attualmente tale sequenza è molto più rara




Miglioramento della salute della popolazione in presenza di relazioni causali confermate


AMBITO	TIPOLOGIA DELL'ATTIVITÀ	MIGLIORAMENTO DELLA SALUTE
Epidemiologia descrittiva	Descrizione dei fenomeni sanitari (es. presenza di un fattore di rischio)	Informazioni sul rischio di malattia per la sua popolazione
Igiene e sanità pubblica	Applicazione di interventi preventivi senza valutazioni epidemiologiche delle cause già note	Riduzione del rischio di malattia



ritornando all'esempio precedente

- Ormai è noto che l'allattamento al seno è un fattore di protezione per il tumore alla mammella
- Lo studio descrittivo mi permetterà di individuare le popolazioni in cui vi è
 - un'elevata abitudine a allattare artificialmente
 - cercare gli interventi preventivi più indicati
- Non ho necessità di effettuare studi sperimentali per confermare l'associazione

- 
- Epidemiologia descrittiva di tipo **preventivo** assume comunque una rilevanza per l'Igiene e la Sanità Pubblica
 - solo sulla base di conoscenze epidemiologiche circa la diffusione e le cause delle malattie l'Igiene può applicare gli interventi preventivi
 - la valutazione degli interventi si effettuerà comunque mediante il metodo epidemiologico (sperimentale)



L'epidemiologia che si effettua in relazione alla tipologia del centro che effettua la ricerca

■ **Centri di ricerca**

- Epidemiologia analitica
- Soluzione dei problemi generali
- Ricerca di relazioni causali
- Generalizzazione dei risultati
- Interventi per la conferma delle ipotesi eziologiche

■ **Servizi sanitari**

- Epidemiologia descrittiva
- Soluzione di problemi locali
- Applicazione dei risultati della ricerca
- Scarsa generalizzazione dei risultati
- Interventi per migliorare la salute della popolazione



Esempio

■ Nel centro di ricerca

- Identificazione dei fattori di rischio per il diabete
- Studio del fumo come fattore di rischio di malattia

■ Nei servizi sanitari

- Diffusione del diabete nella propria popolazione per regolare la domanda e l'offerta
- Numero di fumatori nella propria area e applicazione delle misure preventive e di educazione sanitaria




Epidemiologia clinica

- Descrive il buon andamento e la corretta interpretazione degli iter diagnostico-terapeutici
- Può essere definita come l'applicazione dei metodi dell'epidemiologia e della biometria allo studio dei processi diagnostici e terapeutici allo scopo di ottenere un miglioramento della salute della popolazione



Principali metodologie

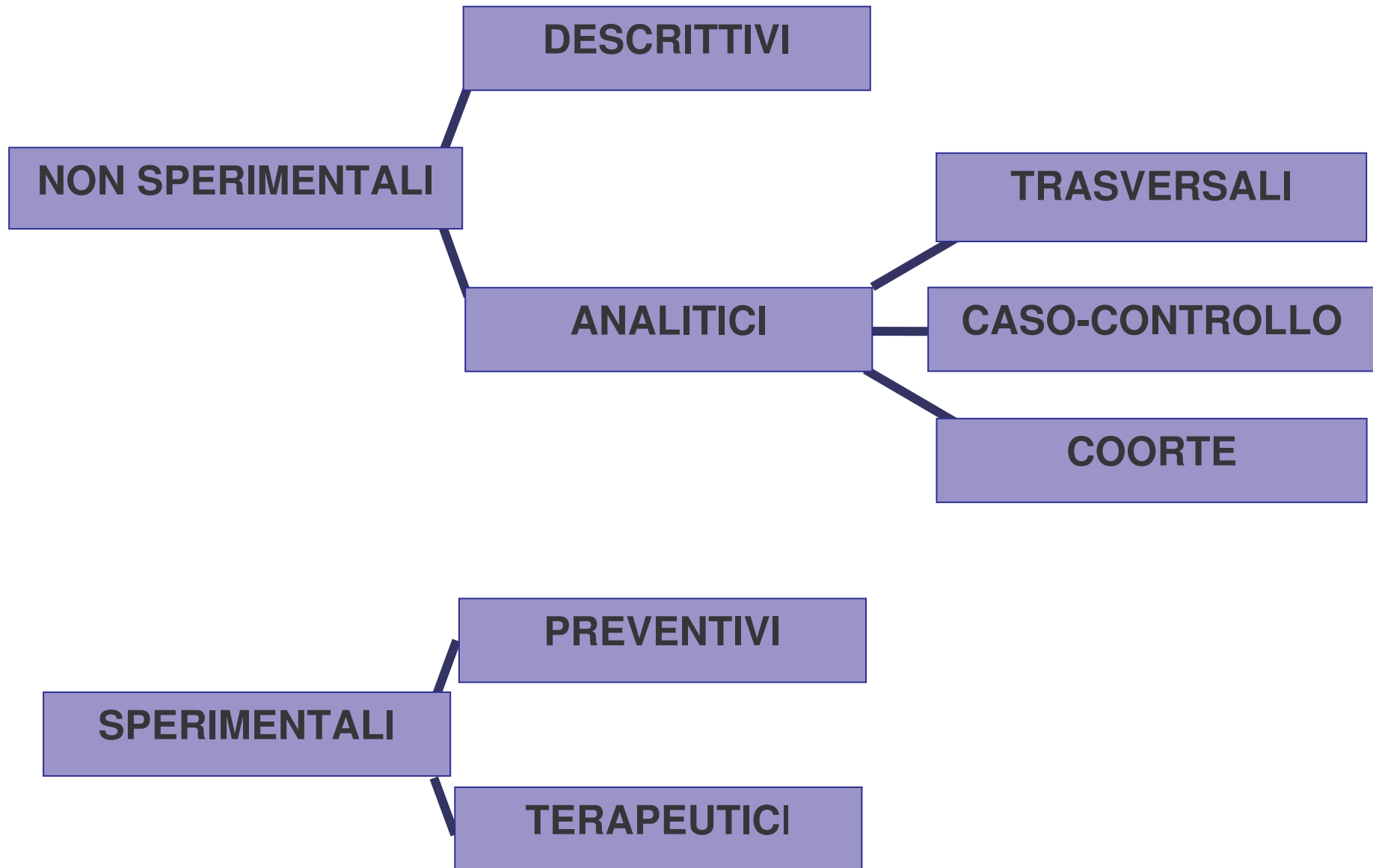
- Interventi sperimentali per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti terapeutici e di tutti gli atti sanitari come ad esempio i
 - Randomized controlled trial
 - Evidence based medicine
- Studio delle caratteristiche dei test diagnostici (affidabilità, validità)
- Analisi della prognosi di malattia
- Analisi delle decisioni cliniche



Epidemiologia dei servizi sanitari (*epidemiologia valutativa*)


- Definita come quel settore dell'epidemiologia che si occupa della valutazione
 - dell'adeguatezza, dell'efficacia e dell'efficienza dell'assistenza medica
- La peculiarità di tali studi è rappresentata dall'obiettivo
 - valutazione degli interventi sanitari messi in atto da qualsiasi tipo di servizio sanitario

Principali modelli epidemiologici





Causalità e rischio

- 
- In epidemiologia gli studi sono rivolti a determinare il nesso di causalità
 - La valutazione dei risultati presenta come obiettivo principale **l'esclusione** o **la conferma** (quali/quantitativa) del rapporto causale tra il fattore e l'evento.





Tipi di relazione causale

■ **Causa necessaria e sufficiente**

- Rapporto biunivoco fra causa ed effetto
- Ogni volta che interviene la causa si verifica l'effetto
- Ogni volta che c'è l'effetto si anteposta la causa
- In medicina questa relazione è rara
 - Traumatologia data una determinata forza applicata su di un osso si avrà sempre la frattura se quella forza agisce
 - Presenza di anomalia genetica in omozigosi



		malattia	
		presente	assente
Agente causale	presente	A	--
	assente	--	D

causa = effetto



■ **Causa necessaria ma non sufficiente**

- L'esempio è dato dalle malattie infettive dove
 - la presenza dell'agente è necessaria all'insorgenza della malattia
 - dipende sostanzialmente da fattori
 - Dell'ospite (stato immunitario)
 - Del microrganismo (patogenicità, carica infettante ecc.)
 - Ambientali (sterilità)



		malattia	
		presente	assente
Agente causale	presente	A	B
	assente	--	D

causa = effetto
causa = non effetto



■ **Causa non necessaria e non sufficiente**

- La maggior parte delle situazioni sanitarie di relazione causa effetto
- Il fumo
 - non è sempre in grado di provocare la neoplasia (non sufficiente)
 - si hanno casi di neoplasia in soggetti non fumatori (non necessaria)
 - Rete di causazione



		malattia	
		presente	assente
Agente causale	presente	A	B
	assente	B	D

causa = effetto
causa = non effetto
non causa = effetto



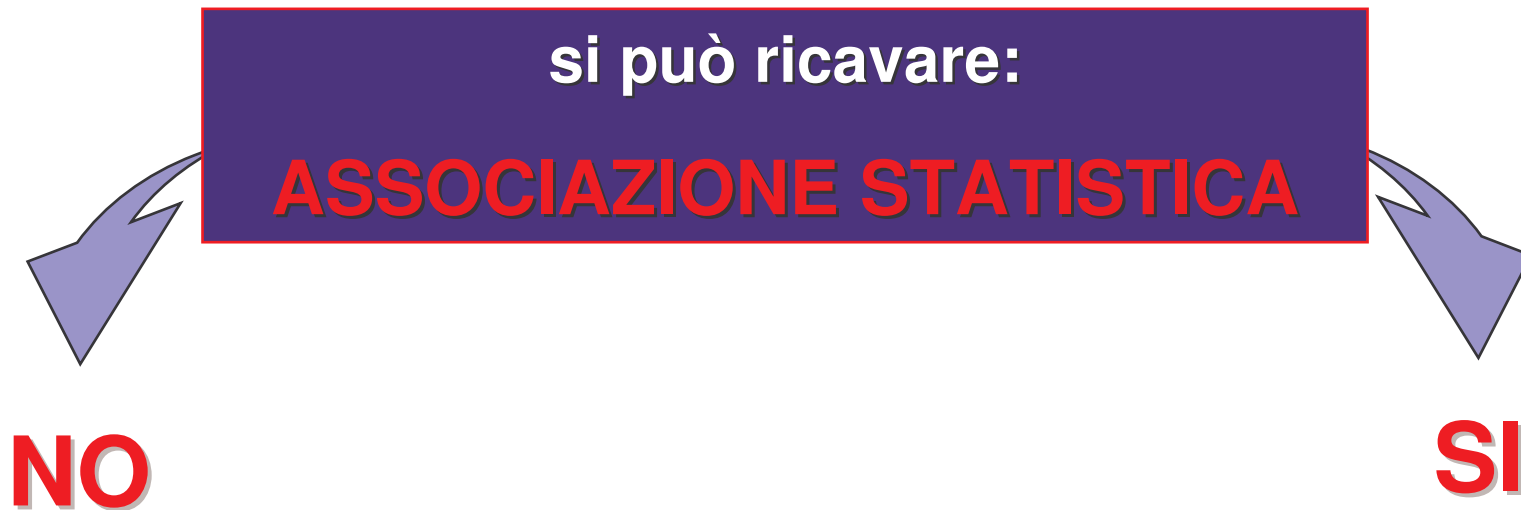
Associazione

- L'evento si manifesta più spesso nei soggetti con una determinata esposizione rispetto alla mancanza dell'esposizione
- Quindi esiste una differenza tra i due gruppi

Valutazione dei risultati

L'analisi dell'associazione tra il fattore e l'evento si può effettuare sia mediante

- la semplice valutazione di differenze e rapporti tra le frequenze e tassi rilevati
- più sofisticate metodiche dell'analisi statistica.



Associazione statistica: **SI**

RISULTATO CASUALE

(associazione spuria)

nel caso in cui, al riesame della metodologia di indagine utilizzata, si rilevino errori

- quali-quantitativi effettuati nel campionamento
- di impostazione/conduzione dell'indagine

RISULTATO CAUSALE

con rapporto causa/effetto se supportata da:

- sequenza temporale causa/effetto,
- forza di associazione statistica elevata ($p < 0.05$)
- relazione dose-risposta,
- plausibilità biologica (analoghi risultati in modelli animali)
- concordanza con risultati di altri studi analoghi



Criteri di causalità

- Postulati di Henle-Koch validi per le malattie infettive e in base ai quali l'agente sospetto deve poter:
 - essere isolato da tutti i casi della malattia in esame;
 - crescere in coltura pura in vitro;
 - riprodurre la malattia quando introdotto in ospiti suscettibili;
 - essere reisolato dall'ospite sperimentalmente infettato.



■ Criteri di HILL

- Sequenza temporale
l'evento considerato causa deve precedere l'effetto
- Forza dell'associazione
l'evento considerato deve essere osservato maggiormente negli esposti rispetto ai non esposti
- Relazione dose risposta
aumento quantitativo con l'aumento dell'intensità della causa
- Plausibilità biologica
- Coerenza alle conoscenze esistenti

Associazione statistica: **NO**

si può riesaminare l'insieme dell'indagine per
possibili errori a livello di

formulazione di ipotesi

dati di base (da altre ricerche) errati
male interpretati, insufficienti, ecc.

**rivalutare/ampliare
i dati di base;**

**riformulare, confermare o
annullare l'ipotesi di
partenza;**

progettazione/conduzione della ricerca


riesaminare per

- modello di ricerca più appropriato
- presenza di BIAS.



Problemi di interpretazione della relazione causale

- Due eventi possono essere correlati fra loro in due modi
 - Associazione statistica
 - Relazione causale
- Per esempio se uno studio epidemiologico mostra che una malattia è più frequente tra coloro che possiedono una certa caratteristica (fumo e k polmonare, I.O. e cateterizzazione) si può affermare che potrebbe esistere una associazione statistica
- Una associazione statistica potrebbe anche non essere relazione causale

- 
- **L'associazione statistica** è sostanzialmente ciò che si misura dopo uno studio epidemiologico è può essere considerata una **presunta relazione causale**
 - La relazione causale è ciò che accade nel mondo reale
 - Una associazione statistica non è una relazione causale in quanto non sempre le due cose coincidono per la possibilità di commettere errori

Relazione tra studio epidemiologico e situazione reale

		Relazione causale	
		presente	assente
Associazione statistica	presente	A	B (errore α tipo I) falso positivo
	assente	C (errore β tipo II) falso negativo	D

A = associazione statistica che è anche una relazione causale

B = associazione statistica che non è una relazione causale (errore tipo α)

C = assenza di associazione statistica in presenza di relazione causale (errore tipo β)

D = assenza di associazione statistica e di relazione causale



Tipologie di Errore

- Gli errori che conducono alle due condizioni di falso positivo o negativo sono causati
 - all'azione del caso (errore casuale)
 - Fenomeni di variabilità casuale
 - Potenza dello studio epidemiologico
 - alla non corretta esecuzione, pianificazione o analisi (errori sistematici)
 - BIAS
 - selezione
 - informazione
 - confondimento



Valutare la stessa associazione in studi successivi

- Un singolo studio mette in evidenza una presunta relazione causale, che si conferma anche dopo gli approfondimenti e correzioni all'interno dello stesso studio
- Attenzione comunque in quanto ci potrebbero essere errori effettuati dai ricercatori



- Gli studi di metanalisi servono a raggiungere conclusioni il più vicino possibili allo stato reale delle cose
- Le conoscenze certe con l'epidemiologia sono molto difficili



Il confondimento

- Causa più frequente di errore, soprattutto di tipo α
(statistica sì realtà no)
- La variabile di confondimento rappresenta il fattore che confonde l'associazione fra due fenomeni generando una relazione statistica che non è un'associazione reale (relazione spuria)
- Può accadere anche che la stessa variabile di confondimento non permetta il riconoscimento di una relazione causale vera



Esempio

- L'ospedale A il chirurgo X ha una elevata frequenza di mortalità intra-operatoria rispetto al chirurgo Y dell'ospedale B
- Associazione statistica chirurgo X e mortalità intra-operatoria



- In prima approssimazione

- Chirurgo X maggiore mortalità intra-operatoria

- Dopo approfondimento

- I casi trattati sono più gravi
- La gravità sarà associata statisticamente sia al chirurgo x che alla mortalità

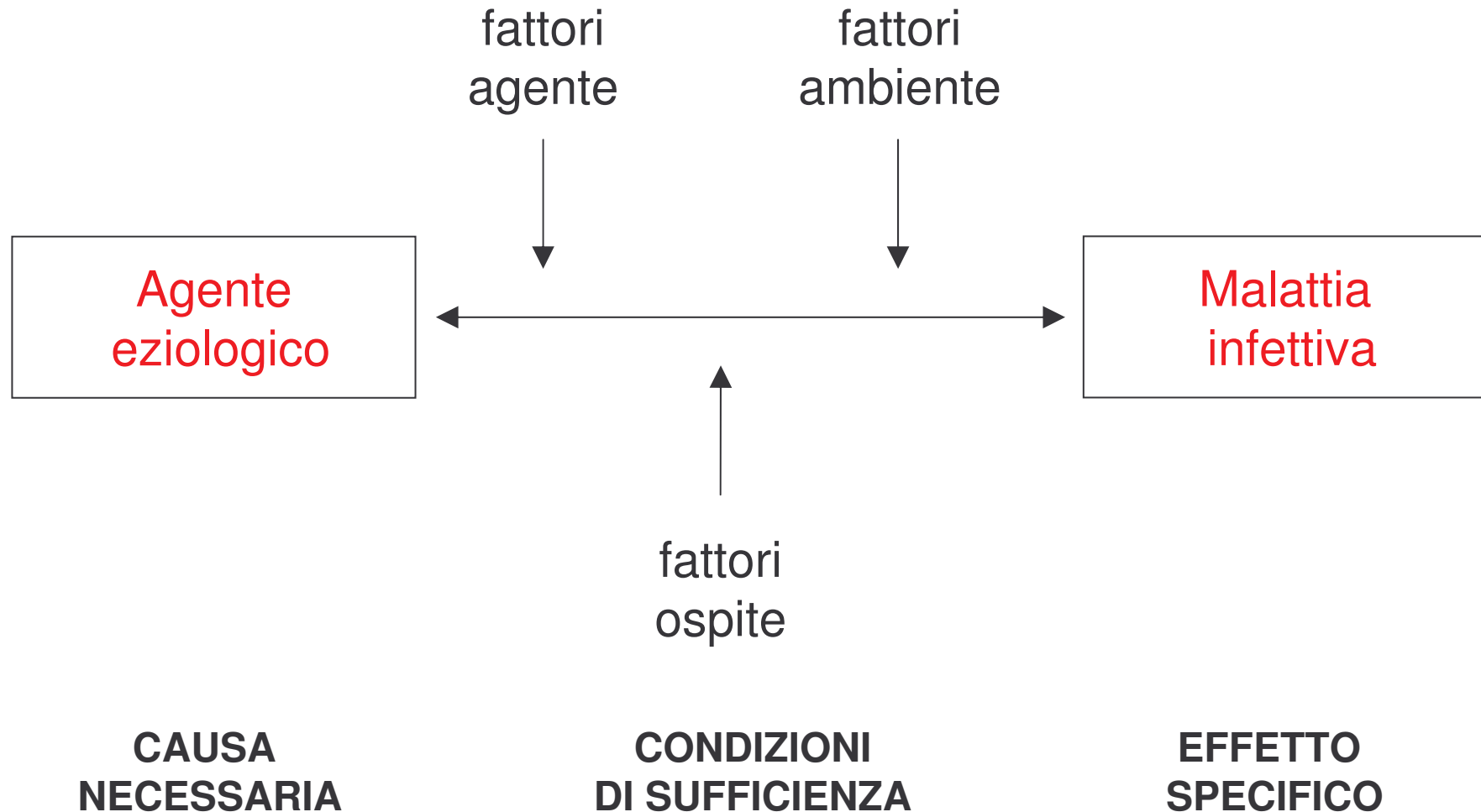
- Il fattore di rischio vero che induce un'elevata mortalità **è rappresentato dalla maggiore gravità dei soggetti trattati** e non dall'incompetenza del chirurgo




Basi concettuali

- Sino a tempi abbastanza recenti importanza primaria in epidemiologia aveva il concetto di causalità, valido soprattutto per le malattie infettive, che hanno generalmente un rapporto causale biunivoco con l'agente eziologico.


Rapporto biunivoco (*malattie infettive*)



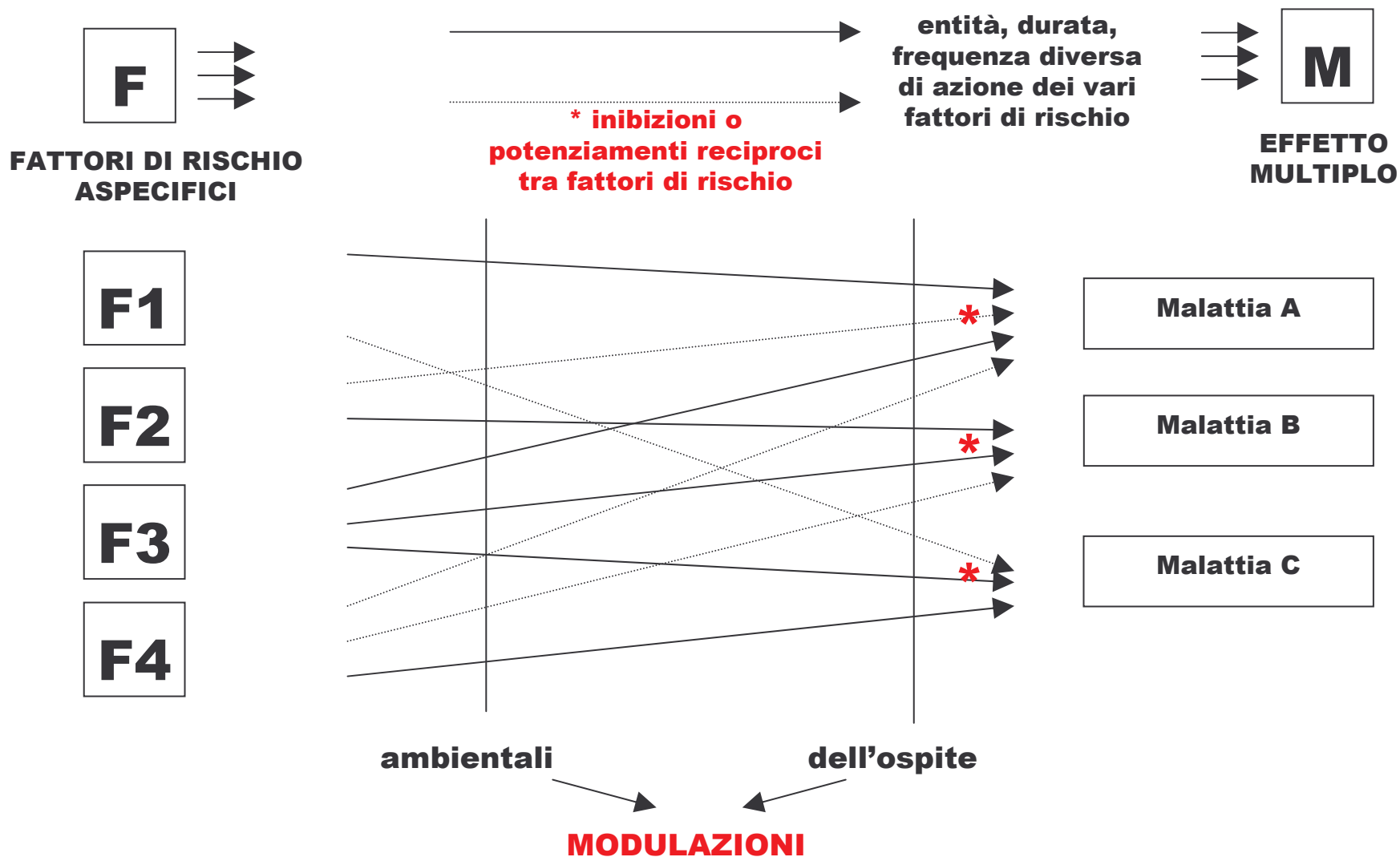



■ Le conoscenze scientifiche acquisite negli ultimi anni hanno però evidenziato che

- i vari agenti patogeni (microrganismi) sono causa necessaria ma non sufficiente di malattia
- anche per le malattie infettive al modello di causalità si è venuti sostituendo quello di probabilità
- l'agente infettivo rappresenta un fattore di rischio.


- 
- Il **rischio** viene definito come la probabilità di comparsa di un evento negativo.
 - Il **fattore di rischio** è ogni variabile collegata all'evento
 - Il **soggetto o gruppo a rischio** è ogni individuo o collettività in cui l'insorgenza di un evento negativo è più probabile rispetto alla comunità generale (ossia il suo rischio è più alto).
 - Il **fattore di rischio non è quindi una causa necessaria né sufficiente** per l'insorgenza di alcuna patologia; esso è però potenzialmente collegabile all'evento, anche se non in maniera diretta.


Rapporto di rischio aspecifico e multiplo (malattie multifattoriali)





- 
- Ogni fattore di rischio generalmente esplica un'azione negativa aspecifica,
 - non rapportabile cioè ad una singola e peculiare patologia,
 - è collegabile all'insorgenza di varie patologie.

 - Ogni malattia non riconosce quindi un singolo fattore necessario, ma è generalmente rapportabile a più fattori (multifattorialità).

- 
- Nelle **malattie multifattoriali a genesi complessa** (con reciproche interazioni tra fattori di rischio, ospite e ambiente), può quindi **essere artificioso indicare precisamente il “peso” eziologico** specifico di ogni singolo fattore nei riguardi di un evento,
 - infatti non esiste un rapporto diretto univoco causa/effetto tra fattore ed evento.

- 
- Ne deriva quindi anche, nel caso di malattie multifattoriali, che l'eradicazione è difficilmente ipotizzabile a causa
 - dell'assenza di cause necessarie e sufficienti
 - della presenza di diverse reti di fattori di rischio.

- 
- Quindi un **intervento preventivo** mirato contro un singolo fattore di rischio potrà sortire effetti di contrazione, sulla mortalità e sulla morbosità, su un'ampia serie di patologie, e cioè su tutte quelle correlate agli effetti specifici e aspecifici del fattore.



Esempio: campagna contro gli abusi alcolici

- Induce una riduzione

- del numero di cirrosi etilica,
- delle ulcere gastrico duodenali,
- dei tumori dell'apparato digerente,
- del numero di incidenti stradale
- ecc.



Principali misure in epidemiologia



Tipi di variabili

■ Qualitative

Nominali

presentano un numero finito, generalmente piccolo, di osservazioni alle quali si assegna un'etichetta

Ordinali

consentono di ordinare l'oggetto di osservazione in una scala, presentano un ordine crescente o decrescente



- Quantitative

- Discrete

- il numero assume un pieno significato ed è solo intero

- Continue

- possono assumere un numero infinito di possibilità

- Dicotomiche e dicotomizzate



Schema fra i diversi tipi di variabile

Tipo	Variabile	Esempio	Significato del numero attribuito ai diversi valori
Qualitativa	Nominale	Gruppo sanguigno	Puramente convenzionale (è possibile scambiare i numeri)
Qualitativa	Ordinale	Scala di gravità della malattia	Convenzionale ma con un ordina (non è consigliabile cambiare i numeri)
Quantitativa	Discreta	Numero di giornate di degenza, numero di figli	Aritmetico con solo numeri interi
Quantitativa	Continua	Peso, altezza, età, livello colesterolo	Aritmetico con differenze numeriche fra i valori infinitamente piccoli
Qualitativa	Dicotomica	Malato/sano, valori con cutoff	Convenzionale



Cosa significa statisticamente significativo?

- Formulazione ipotesi nulla

$A=B$ o assenza di associazione

- Formulazione ipotesi alternativa

$A \neq B$ o $A < B$ o $A > B$

presenza di associazione

- Livello alfa

probabilità massima di commettere un errore

$p < 0,05$ significativo

$p < 0,01$ altamente significativo

- Accettare l'ipotesi nulla o l'ipotesi alternativa



Test più comuni

- Chi quadro:

analizza **frequenze**

- T-student:

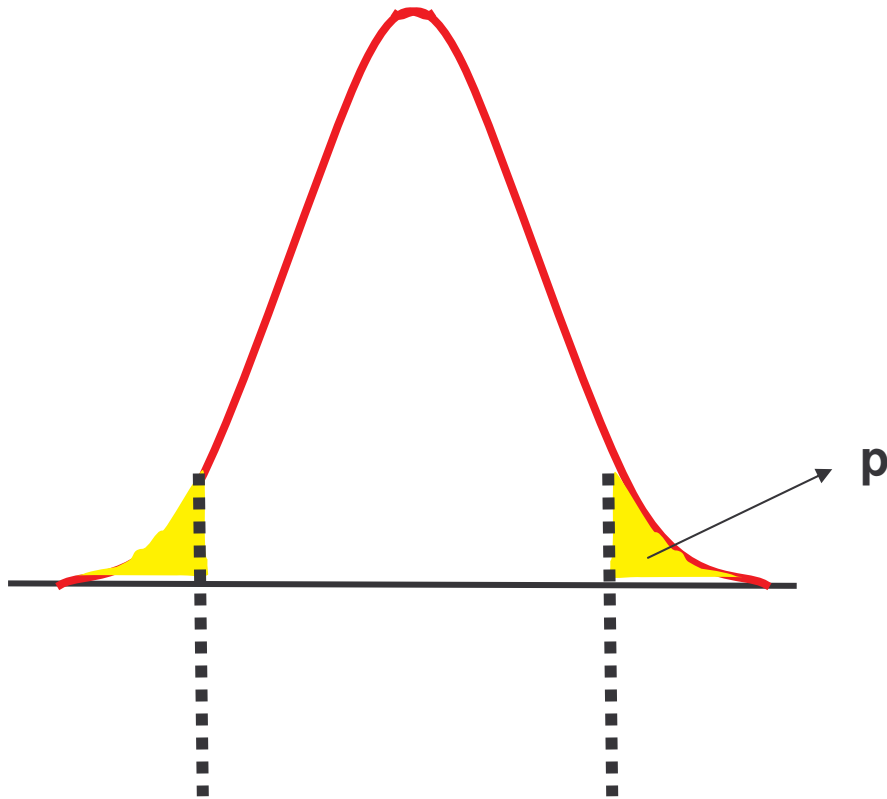
analizza **medie** per dati appaiati e non appaiati

- Analisi multivariata

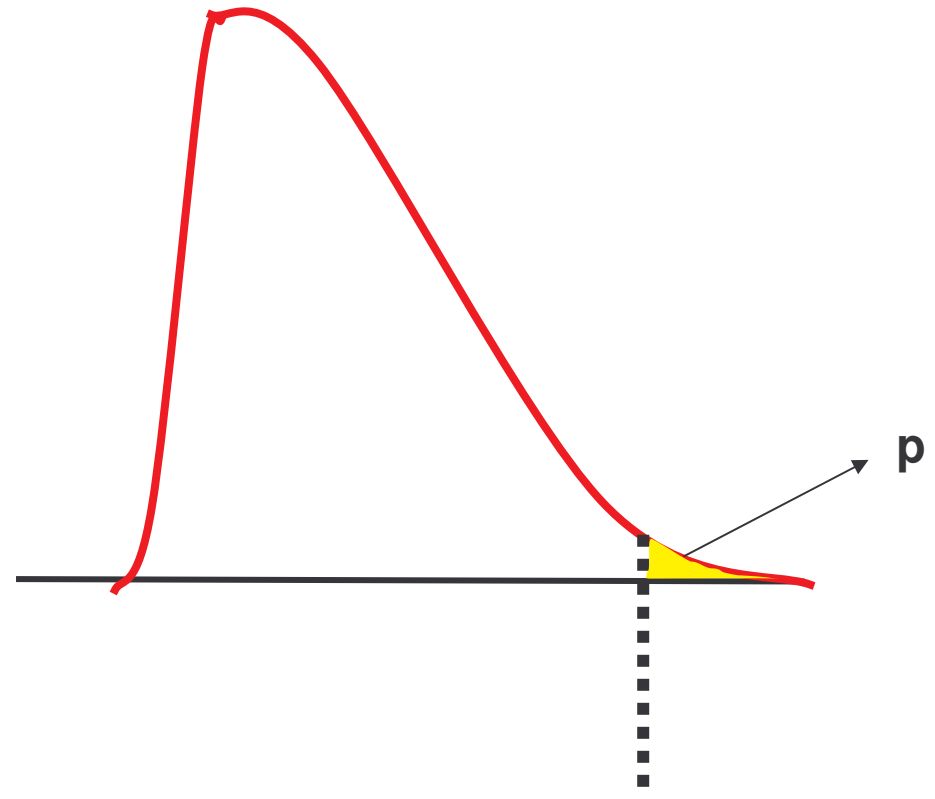
metodica complessa per analisi contemporanea di più variabili. Permette di valutare le variabili **INDIPENDENTEMENTE** associate alla variabile in studio

Significato

due code



una coda



Valore calcolato utilizzando le formula
"statistiche"



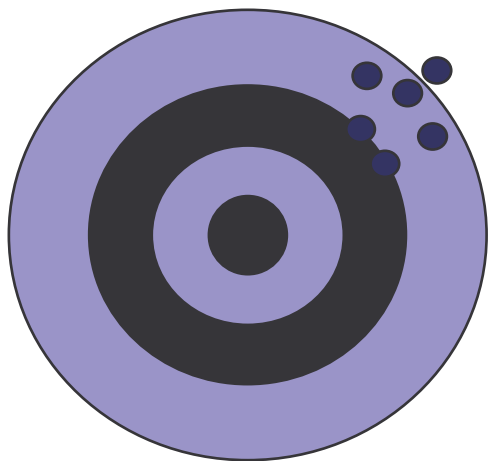
La qualità dei dati

- 1) **RIPRODUCIBILITÀ** (o precisione)
- 2) **VALIDITÀ** (o accuratezza)

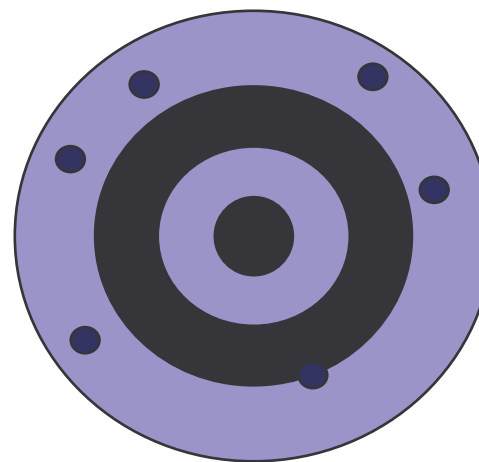
RIPRODUCIBILITÀ (o precisione)

Rappresenta la **concordanza** di una serie di misure ripetute sullo stesso “oggetto/soggetto di indagine”.


Per esempio la **concentrazione del colesterolo** misurata con **strumenti automatici** ripetuta più volte dovrebbe dare sempre **risultati uguali**.



preciso

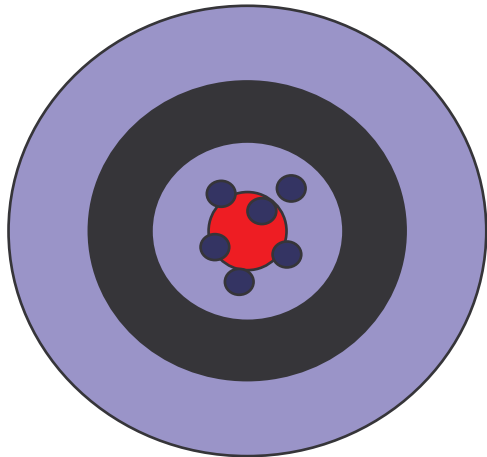


NON preciso

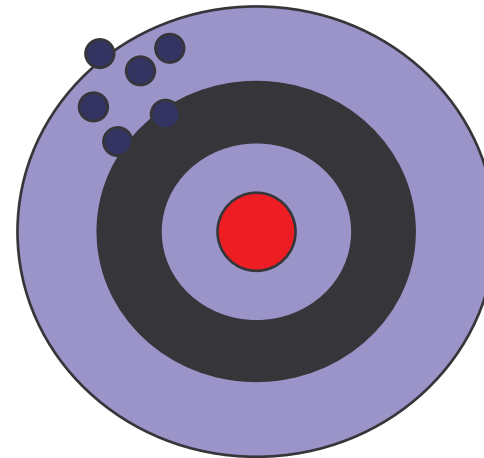
- 
- I fenomeni che possono ridurre la riproducibilità sono
 - le variazioni biologiche
 - **casuali**
 - (temperatura corporea che cambia in relazione all'attività fisica, all'alimentazione etc.);
 - **sistematiche**
 - (temperatura preovulazione in rapporto al ciclo mestruale).
 - le variazioni osservazionali
 - stesso osservatore (conta dei globuli rossi);
 - più osservatori (valutazione dell'ECG da più cardiologi).

VALIDITÀ (o accuratezza)

Definita come la corrispondenza dei risultati misurati e la situazione reale.



valido



NON valido



Caratterizzata da:

1. SENSIBILITÀ

Identificazione di *TUTTI* i casi positivi

Un **eccesso** include tra i casi rilevati soggetti NON casi (FALSI POSITIVI)

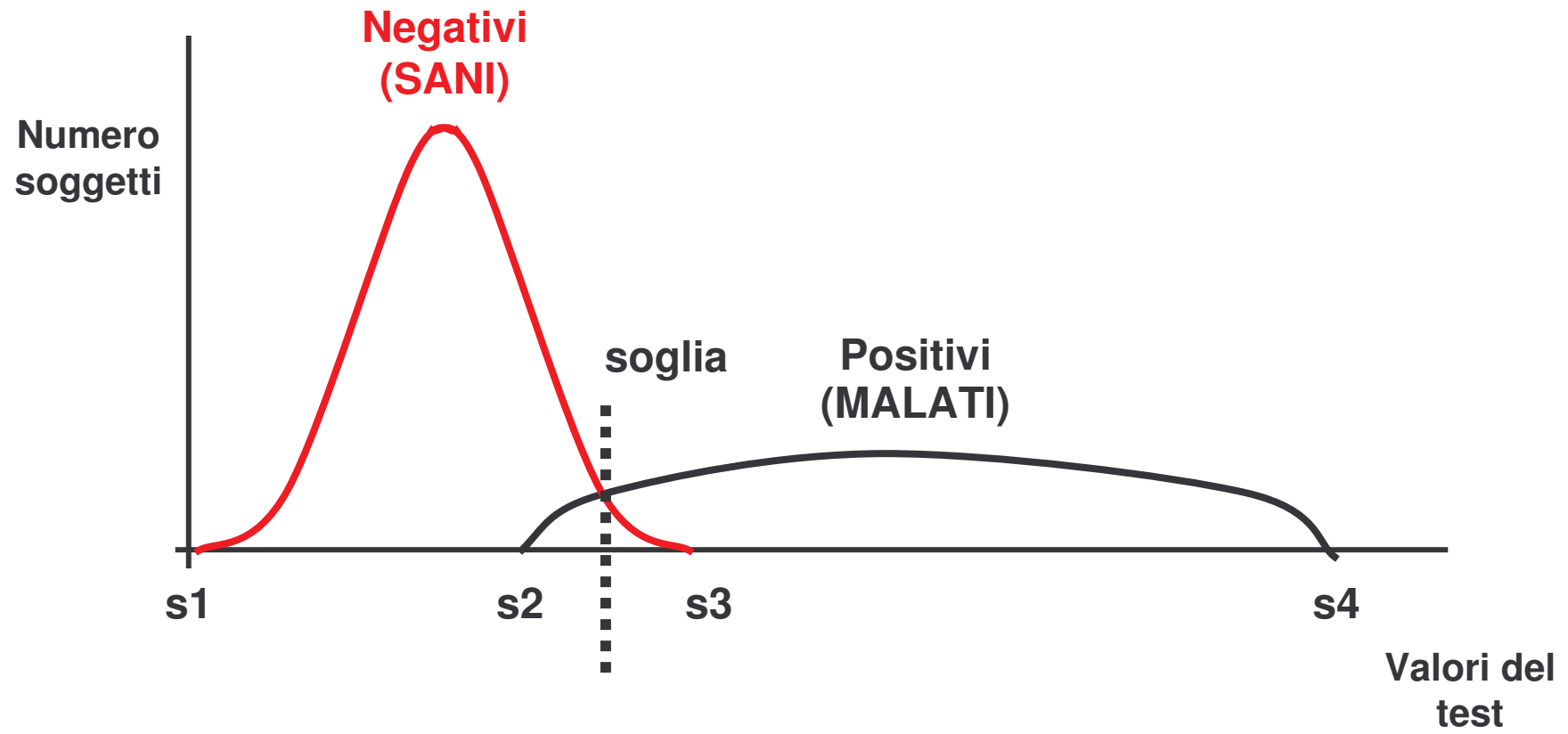
Un **difetto** esclude dai casi rilevati casi reali (FALSI NEGATIVI)

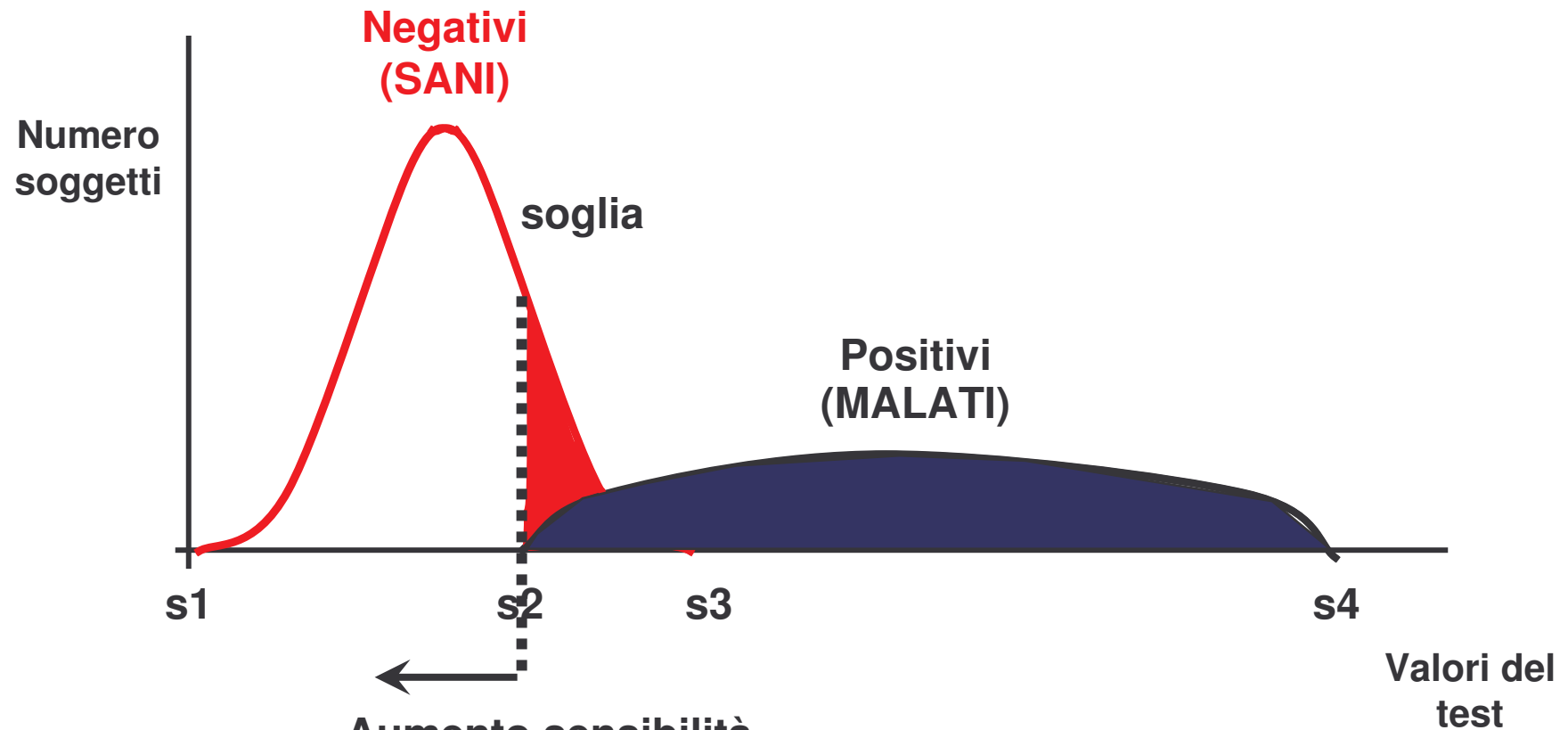
2. SPECIFICITÀ

Identificazione dei *SOLI* casi positivi

Un **eccesso** esclude soggetti positivi dai casi

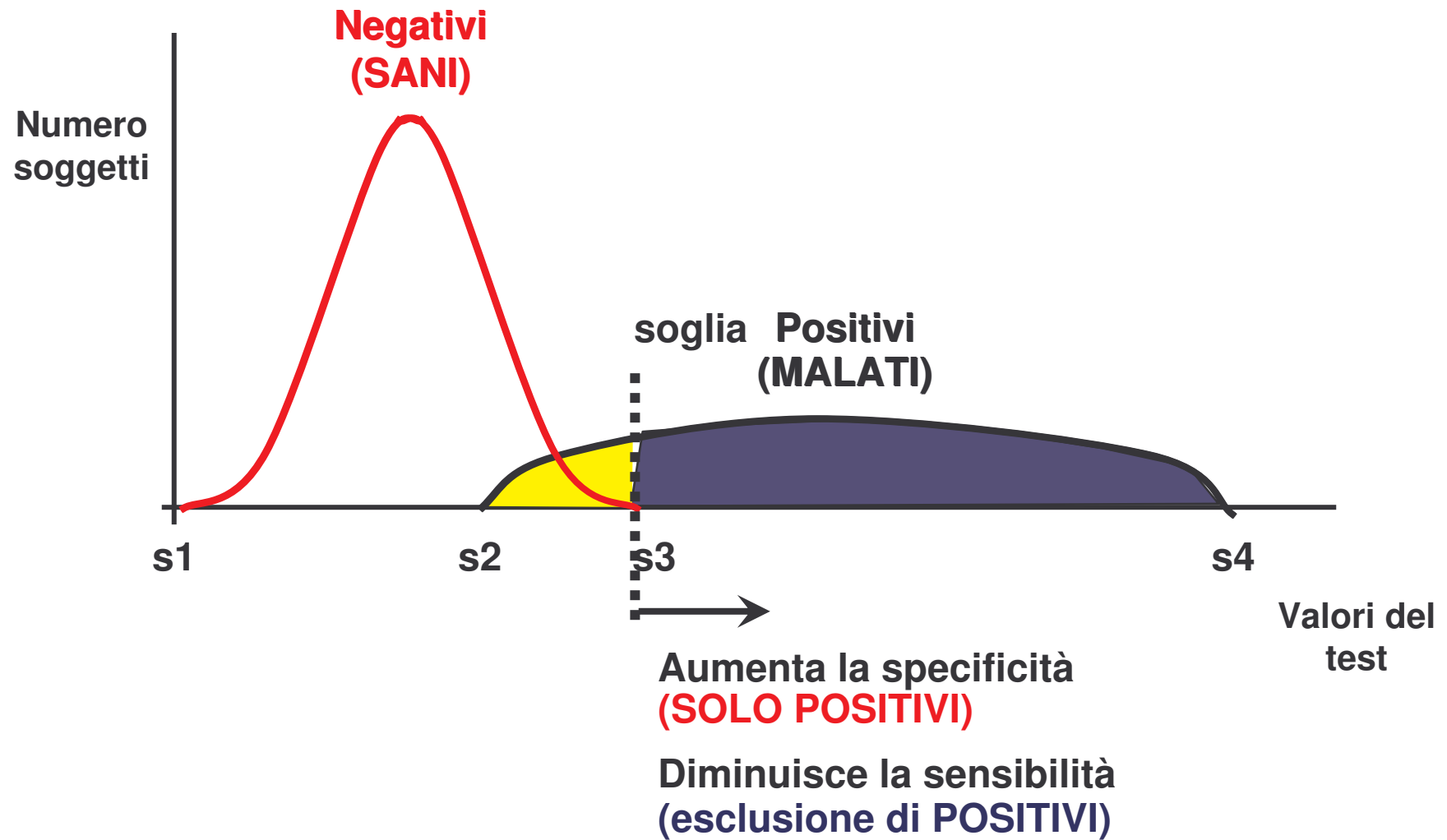
Un **difetto** include soggetti negativi nei casi

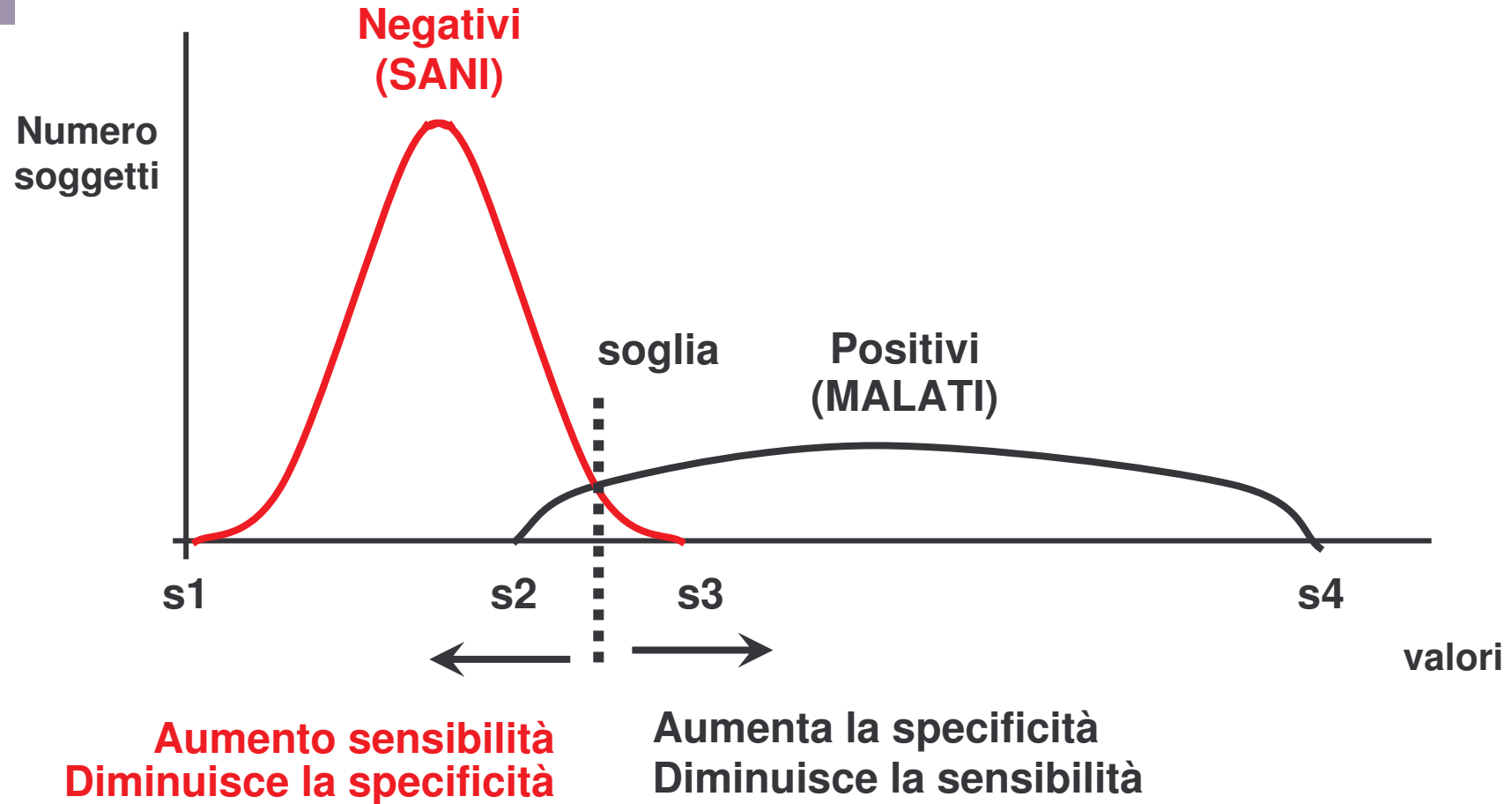




Aumento sensibilità
(inclusione TUTTI i positivi)

Diminuisce la specificità
(inclusione di **FALSI POSITIVI**)





La **SPECIFICITÀ** al 100% è a s3 (esclusione di soggetti positivi)

La **SENSIBILITÀ** al 100% è a s2 (inclusione di tutti i soggetti positivi ma anche di soggetti sani)

Calcolo della sensibilità e della specificità di un test

Risultato del test	Malati	Sani	Totale
Positivo	A (veri positivi)	B (falsi positivi)	A+B
Negativo	C (falsi negativi)	D (veri negativi)	C+D
Totale	A+C	B+D	A+B+C+D

$$\text{sensibilità} = (A/(A+C)) * 100$$

$$\text{specificità} = (D/(B+D)) * 100$$

$$\text{valore predittivo positivo: } A/(A+B) * 100$$

probabilità che un soggetto positivo al test ha di essere ammalato

$$\text{valore predittivo negativo: } D/(C+D) * 100$$

probabilità che un soggetto negativo al test ha di essere sano



Tipi di misure

■ Frequenza assoluta

- Rappresenta il più semplice risultato ottenibile dall'osservazione di un fenomeno presente in una popolazione.
- È dato da un numero che esprime la frequenza di comparsa di quel fenomeno nel tempo di osservazione (16 studenti hanno l'influenza)
- È possibile utilizzarla nell'analisi di periodi brevi e quando persistono condizioni di stabilità nella popolazione studiata



■ Proporzioni e percentuali

- Permettono di eliminare, nella valutazione del fenomeno, l'influenza confondente esercitata dalle variazioni socio-demografiche che si possono manifestare nella popolazione studiata.
- La frequenza viene rapportata al numero di componenti il gruppo. È infatti molto importante conoscere la numerosità dei soggetti in studio (16 soggetti su 50 hanno l'influenza: $16/50$)
- Percentuali: proporzioni moltiplicate per un fattore K (generalmente 100 o suoi multipli; $16/50=32\%$).



■ TASSI

- Sono proporzioni implicanti una relazione temporale
- **Tassi grezzi**: esprime tutti gli eventi verificatesi, in un certo periodo di tempo, nell'intera popolazione.
- **Tassi specifici**: si riferiscono a particolari gruppi di popolazione (in base al sesso, all'età, alla razza, etc.).
- **Tassi standardizzati**: permettono di confrontare i tassi di due popolazioni indipendentemente dalle caratteristiche peculiari delle popolazioni in studio (rispetto ad uno standard di riferimento)
 - Diretta
 - Indiretta



TIPOLOGIA	Indicazione	Modalità di definizione
Tassi grezzi	di natalità	$\frac{\text{N° totale nati vivi in un anno}}{\text{Popolazione a metà anno}} \times K$
	di mortalità	$\frac{\text{N° totale morti in un anno}}{\text{Popolazione a metà anno}} \times K$
Tassi specifici	Mortalità per cause	$\frac{\text{N° morti per una malattia in un anno}}{\text{Popolazione a rischio}} \times K$
	Mortalità per classi di età	$\frac{\text{N° morti in una certa età in un anno}}{\text{Popolazione a rischio stessa età}} \times K$



“Tasso” di prevalenza

- indica il numero di individui con l'evento rapportato al numero totale della popolazione in esame
 - in un preciso momento temporale (prevalenza puntuale)
 - in un determinato periodo (prevalenza periodale).



PREVALENZA PUNTUALE

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ di individui con l'evento}}{\text{N}^\circ \text{ totale del gruppo}}$$

Il 16% dei soggetti analizzati aveva l'influenza il 14 febbraio

PREVALENZA PERIODALE

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ di individui con l'evento durante un periodo di tempo}}{\text{N}^\circ \text{ totale del gruppo}}$$

Nella stagione influenzale 2003-2004 la prevalenza dell'influenza è stata del 19%.



Incidenza

- descrive la comparsa di nuovi casi di un evento (numeratore) ed il totale della popolazione a rischio (denominatore) in un determinato periodo.

N° di individui che sviluppano la malattia in un
periodo di tempo

N° totale di soggetti a rischio



N° di soggetti affetti da influenza dal
1 novembre al 31 marzo

N° totale di soggetti con età oltre i 65 anni

$$\frac{225}{1800} = 12,5\%$$

Nella stagione esaminata l'influenza ha colpito il 12,5% degli anziani ovvero la probabilità di un soggetto appartenente alla popolazione di riferimento era, in quel periodo pari a circa il 12,5%

- 
- Sulla base della modalità di considerare il denominatore si distinguono:


- Tasso di incidenza propriamente detto**
(incidence rate, incidence density)

- Incidenza cumulativa**
(cumulative incidence, incidence risk, attack rate)




Tasso di incidenza

- Rappresenta il tasso di cambiamento dallo stato di non malattia allo stato di malattia (o altro esito sanitario) tra le persone a rischio
- Il modo più corretto per calcolare il tasso di incidenza è quello di porre al denominatore le persone tempo di osservazione

- 
- L'unità tempo selezionata dipende dalla frequenza dell'evento sotto osservazione
 - Per malattie meno frequenti o a lungo periodo di osservazione si usano le *persone-anno*
 - Per eventi più concentrati nel tempo si usano unità di tempo più brevi quali *persone-mese* e *persone-giorni*

 - Il denominatore rappresentato da **persone-tempo** è calcolato mediante la somma dei periodi di osservazione di ogni singola persona che partecipa allo studio epidemiologico

- 
- Un'ulteriore modalità applicabile in popolazioni relativamente stabili è quella basata su **dati aggregati**
 - Il **denominatore** utilizzato è una stima della popolazione media rispetto alle presunte variazioni della stessa in un certo periodo di tempo
 - Per esempio in un anno solare si può utilizzare
 - La popolazione media tra l'inizio e la fine dell'anno
 - La popolazione presente al tempo intermedio



Incidenza cumulativa

- Descrive i nuovi casi di malattia ponendo al denominatore i soggetti reclutati all'inizio del periodo di osservazione
- Rappresenta la proporzione di soggetti, inizialmente sani, che sviluppano la malattia in un determinato periodo di tempo



Esempio

- Un MMG decide di misurare nei suoi 1500 assistiti la prevalenza e l'incidenza della rinite allergica e della sindrome influenzale
- Stabilisce i seguenti periodi
 - Prevalenza
 - Sindrome influenzale stabilisce la data del 14 dicembre
 - Rinite allergica il 15 luglio
 - Incidenza
 - Sindrome influenzale il periodo 1/9-1/5
 - Rinite allergica 1/5-1/9



- Essendo una coorte abbastanza piccola, ben delimitata, sufficientemente stabile viene utilizzata l'incidenza cumulativa
- Viene definito il caso clinico secondo le definizioni scientificamente riconosciute



- Denominatore **influenza**

- nessun ammalato o vaccinato
- quindi l'intero campione è a rischio

- Numeratore

- Numero soggetti malati nel periodo: **200**
- Numero soggetti ammalati il giorno indice: **9**

- Incidenza cumulativa: $200/1500=13,3\%$

- Prevalenza: $9/1500=0,6\%$



- Denominatore **rinite allergica**

- L'operatore si accerta che ci sono già 100 persone con la rinite all'inizio dell'indagine
- Soggetti a rischio di nuova insorgenza
 $1500-100=1400$

- Numeratore

- Numero soggetti malati nel periodo: **3**
- Numero soggetti ammalati il giorno indice: **105**

- Incidenza cumulativa: $3/1400=0,2\%$

- Prevalenza: $105/1500=7\%$

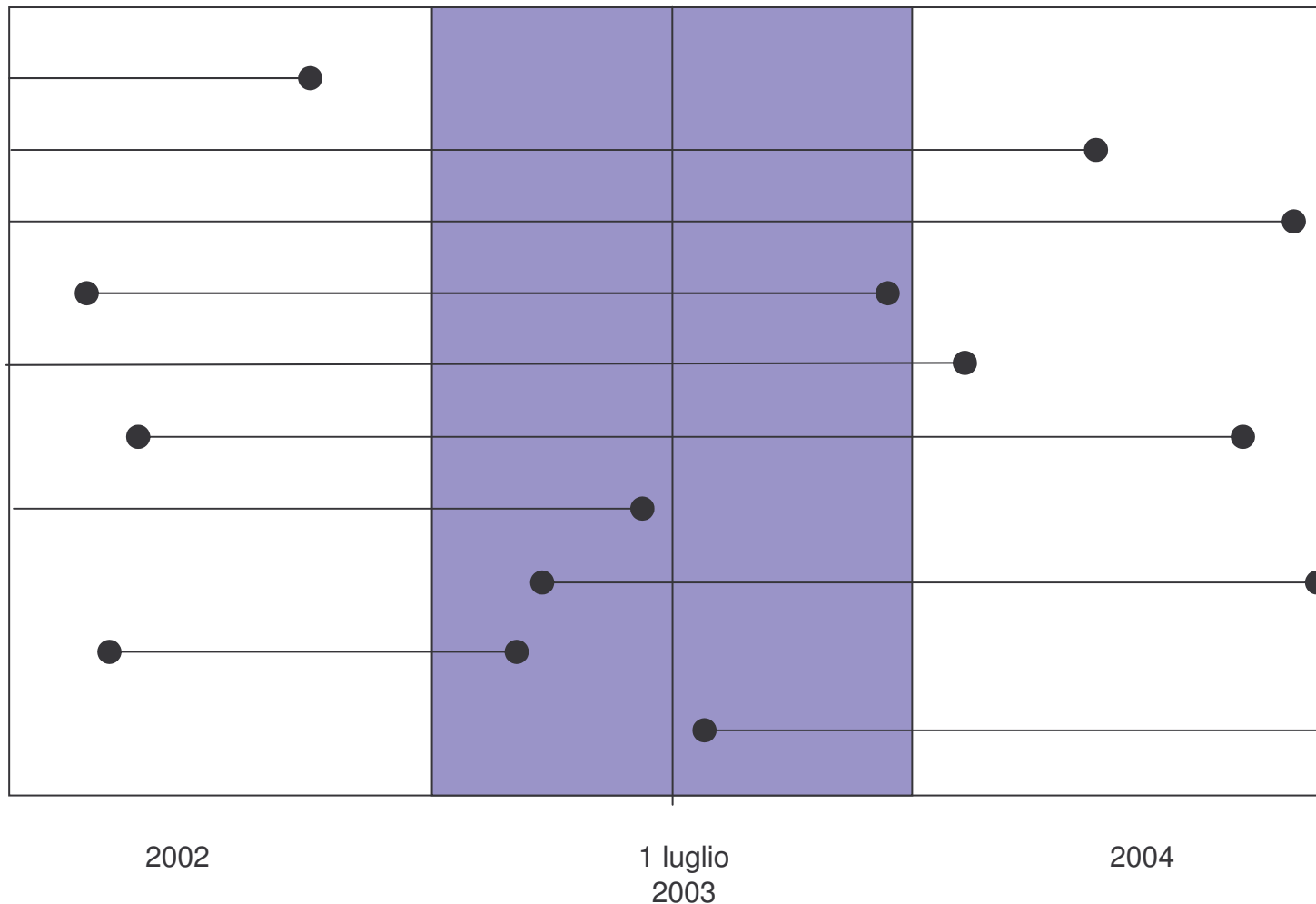


Differenze

- Per le malattie acute
 - alta incidenza
 - bassa prevalenza
- Per le malattie croniche
 - bassa incidenza
 - elevata prevalenza

MALATTIA CRONICA (poco frequente e lunga durata)

10 casi di malattia su un totale di 100 persone nel triennio 2002-2004

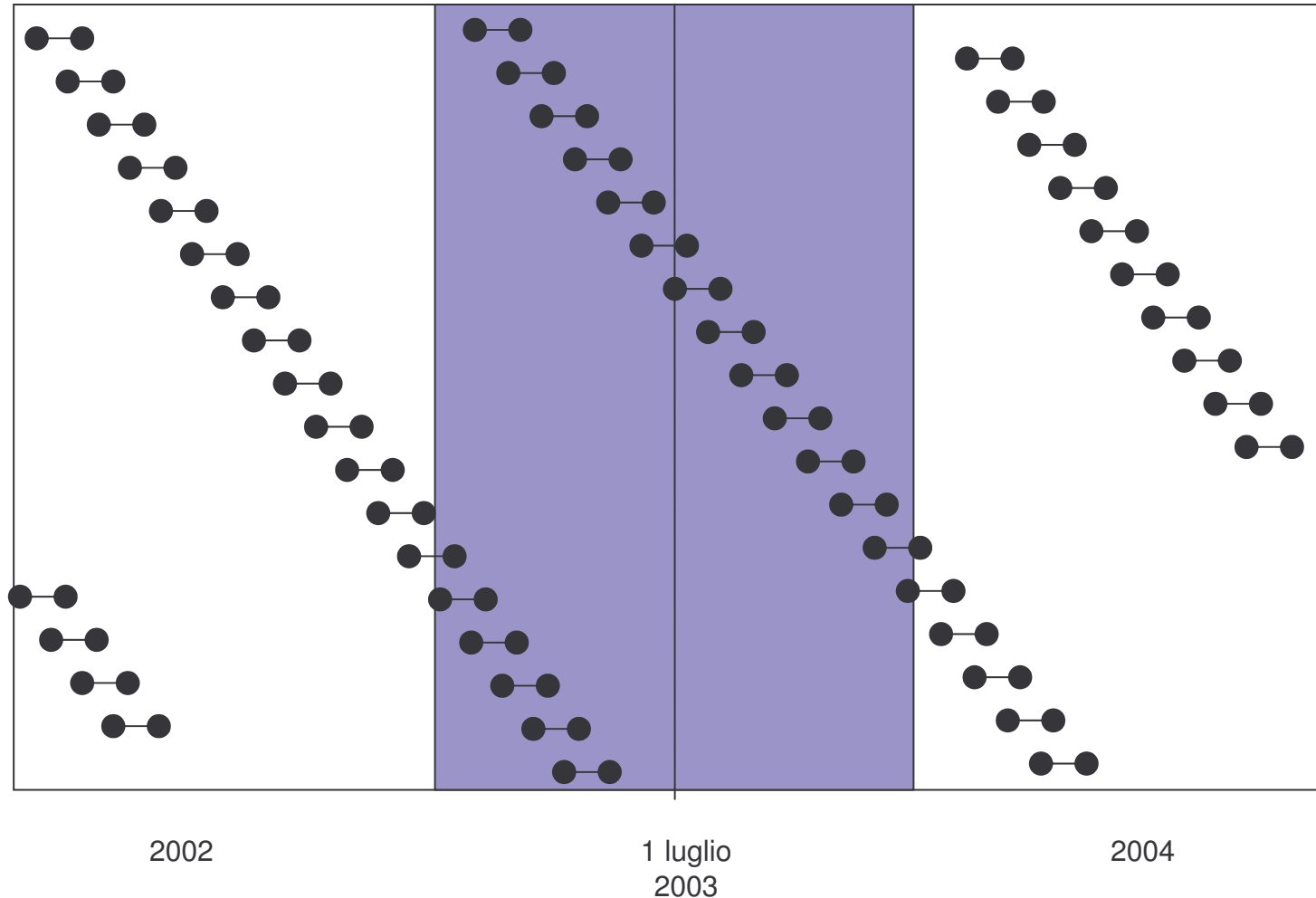


Incidenza cumulativa annuale: $2/100=1\%$

Prevalenza al 1 luglio: $6/100=6\%$

MALATTIA ACUTA (molto frequente e breve durata)

50 casi di malattia su un totale di 100 persone nel triennio 2002-2004



Incidenza cumulativa annuale: $19/100=19\%$

Prevalenza al 1 luglio: $2/100=2\%$



Esempio

In uno studio di incidenza si seguono 200 soggetti per un anno.

All'inizio dello studio risultano già ammalati 12 soggetti.

Nel corso dell'anno si verificano otto casi di malattia.

Calcolare:

incidenza cumulativa

tasso di incidenza (persone anno)

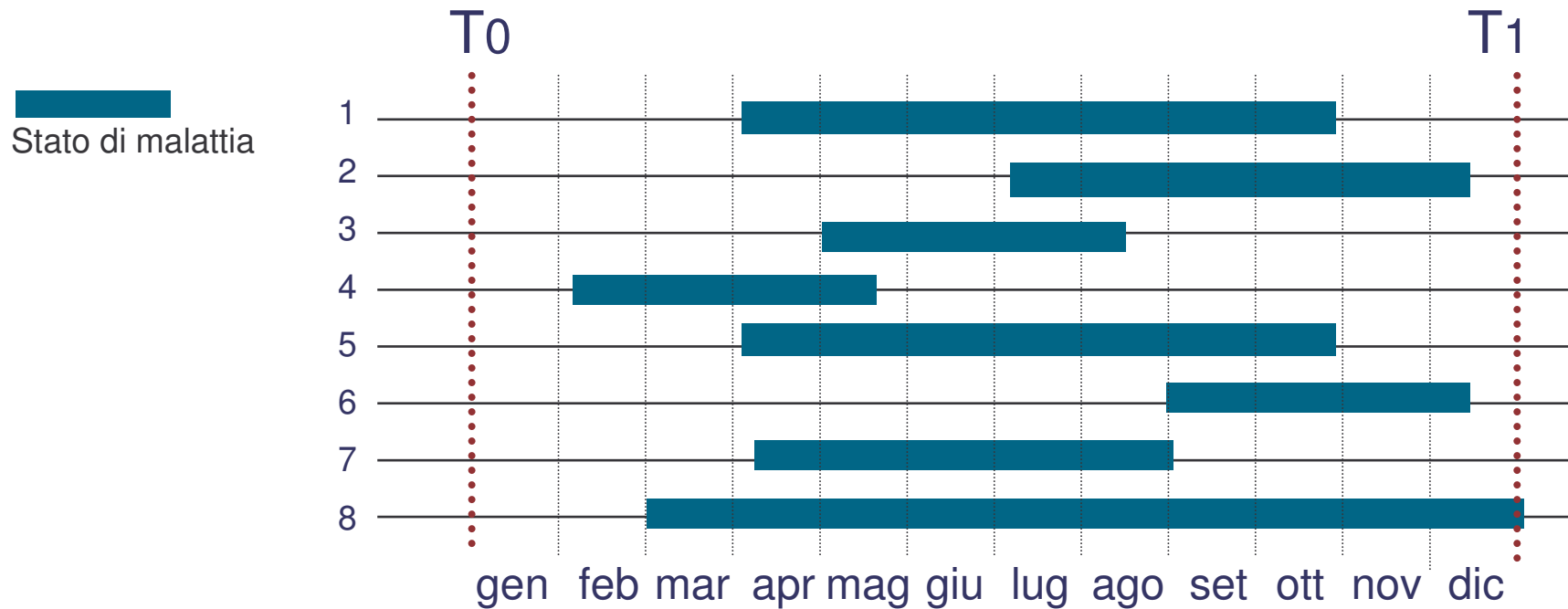


Esempio di calcolo: **incidenza cumulativa**

$$\text{Incidenza cumulativa} = \frac{8}{188} \times 1000 = 42,6 \times 1000 \text{ ab}$$

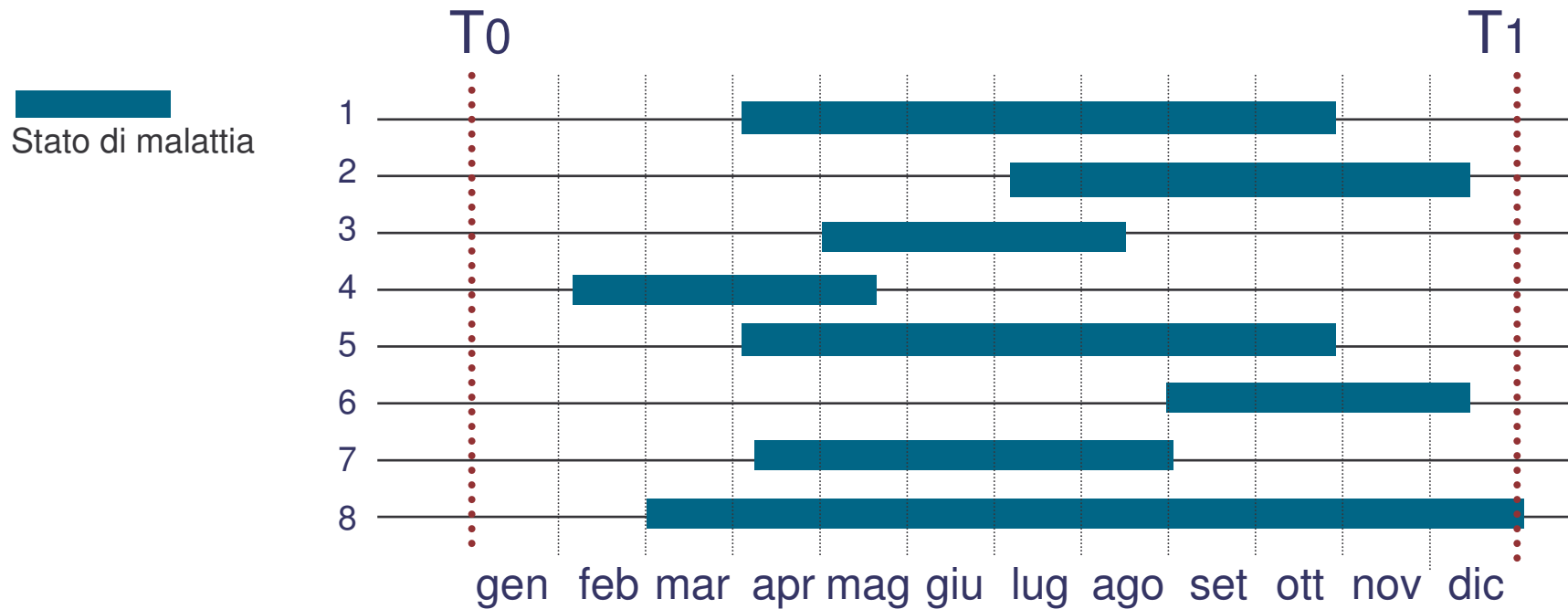


Esempio di calcolo: incidenza



Situazione per gli 8 soggetti che si ammalano

Esempio di calcolo: incidenza



1°: 3 mesi

5°: 3 mesi

2°: 6 mesi

6°: 8 mesi

3°: 4 mesi

7°: 3 mesi

4°: 1 mese

8°: 2 mesi

Totale: 30 mesi
ovvero 2,5 anni-persona



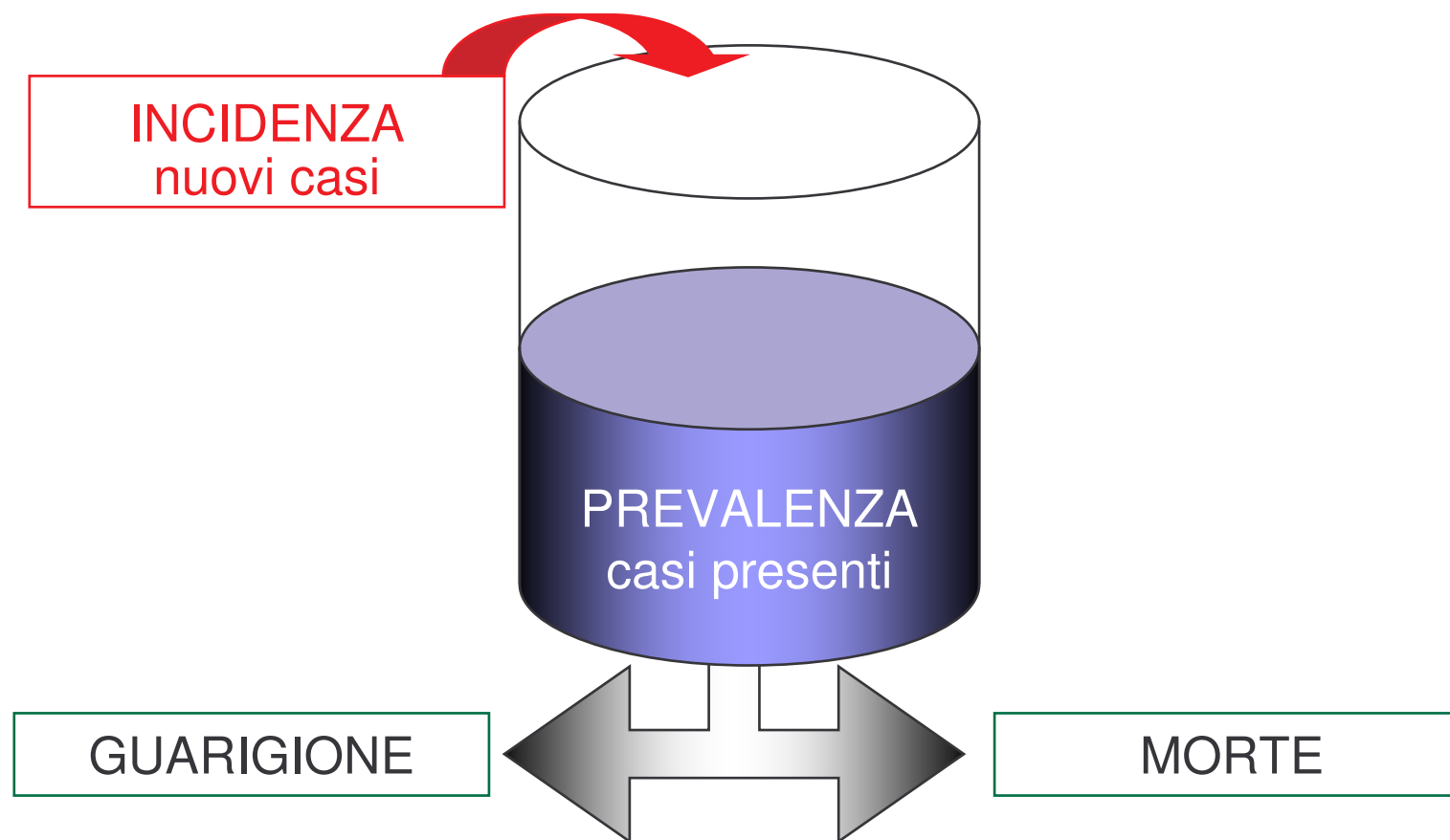
Esempio di calcolo: incidenza

$$\text{Incidenza cumulativa} = \frac{8}{188} \times 1000 = 42,6 \times 1000 \text{ ab}$$

Denominatore corretto: 180 soggetti sani (180 anni/persona)
(ricorda 200 - 12 già malati - che si ammalano)
8 casi di malattia (2,5 anni/persona)

$$\text{Tasso di incidenza} = \frac{8}{182,5} \times 1000 = 43,8 \times 1000 \text{ anni/persona}$$

Rapporto tra incidenza e prevalenza



Prevalenza = Incidenza x durata della malattia



Fattori che influenzano la prevalenza

■ Aumentata da

- Durata maggiore della malattia
- Aumento dell'incidenza
- immigrazione di casi o emigrazione di persone sane
- miglioramento delle capacità diagnostiche

■ Diminuita da

- Durata minore della malattia
- Diminuzione dell'incidenza
- Aumentata letalità
- Emigrazione di casi o immigrazione di persone sane
- Peggioramento del flusso informativo



Il campionamento




- Il campionamento è la metodica secondo la quale una parte di popolazione viene selezionata come rappresentativa dell'intera popolazione (universo statistico);
- Il campione costituisce quindi la parte dell'universo che, in rapporto ai mezzi a disposizione, posso esaminare.

- Affinché un campione possa definirsi tale è necessario che
 - tutti i soggetti della popolazione abbiano la stessa probabilità di far parte del campione
 - le unità formanti il campione siano selezionate in modo randomizzato (casuale).



- I singoli elementi della popolazione (N) in esame sono chiamati **unità di studio** o unità di campionamento.
- Un'unità di studio può essere una persona, un oggetto o qualsiasi cosa possa costituire l'unità di analisi.
- La popolazione ideale che si vuole descrivere è denominata **POPOLAZIONE BERSAGLIO**.
- In molte situazioni l'intera popolazione bersaglio non è accessibile.

- 
- Ad esempio supponendo di voler determinare il consumo medio di alcolici alla settimana in Italia da parte dei soggetti adolescenti (15-17 anni):
 - le **unità di studio** sono rappresentate dai soggetti di età compresa tra i 15 e i 17 anni residenti in Italia in un determinato periodo;
 - la **popolazione bersaglio** è la popolazione dei soggetti adolescenti residenti in Italia;
 - Il gruppo da cui selezioniamo il campione è denominato **popolazione di studio**.
 - Si potranno utilizzare i registri scolastici per selezionare le unità di studio.
(N.B.: i soggetti che non frequentano la scuola non potranno essere selezionati)



Le dimensioni del campione

- frequenza con la quale si manifesta il problema sanitario in studio (stima della prevalenza del fenomeno, che si ricava dai dati di letteratura);
- dalla precisione desiderata (scarto tra il valore rilevato nel campione e quello presente nella popolazione reale);
- dalle risorse disponibili;
- dalla compliance ipotizzata;
- dalla possibilità di drop-out.
- errore statistico che ritengo accettabile nella conduzione della ricerca.



Campionamento casuale semplice

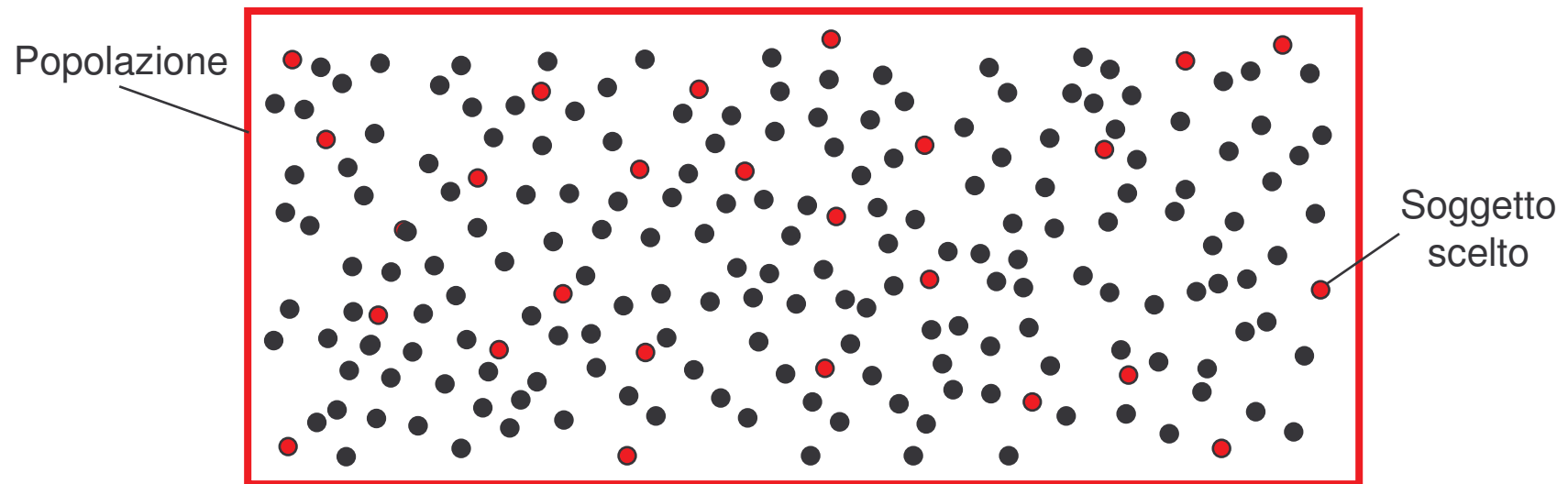
- È il tipo più semplice di campione che può essere selezionato dalla popolazione in studio.
- Le unità sono selezionate una alla volta fino al raggiungimento della dimensione desiderata.
- Poiché una unità può essere scelta una sola volta si tratta di un campionamento senza reintroduzione
- Ogni unità in studio selezionata ha la stessa probabilità di essere inclusa nel campione.
- Ogni soggetto viene quindi estratto direttamente dalla popolazione di studio.



Campionamento casuale semplice

- Può essere effettuato mediante
 - Elencare e numerare le singole unità di studio, mescolarle, e quindi selezionare da questo piano di campionamento le unità, fino al raggiungimento della dimensione desiderata.
 - Utilizzando un computer o attraverso le tabelle dei numeri casuali (tabelle numeriche che raccolgono lunghe sequenze casuali di numeri).

Campionamento casuale semplice

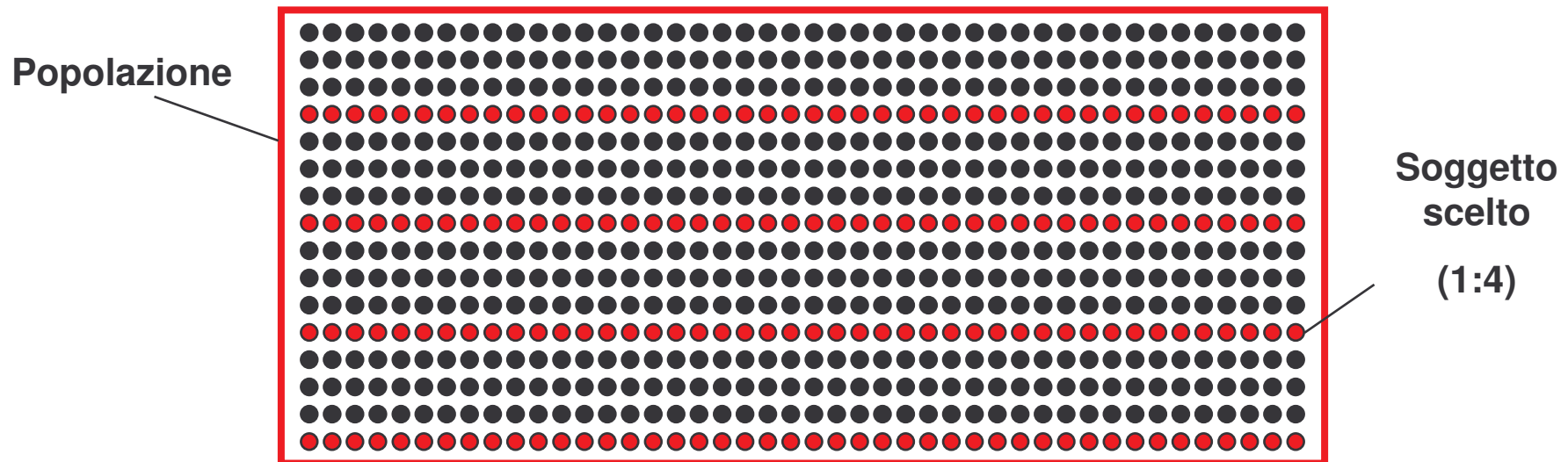




Campionamento sistematico

- Richiede la disponibilità di un elenco ordinato della popolazione (es. anagrafe) e si sceglie quindi
 - la frazione di campionamento (es.: 1 persona ogni 20)
 - il punto di partenza nell'elenco (scelto casualmente).
- Bisogna essere sicuri che le frazioni di campionamento non corrispondano a una distribuzione ricorrente dell'elenco (ad esempio se la popolazione da studiare è costituita da una serie di coppie sposate, con il marito posto nell'elenco sempre prima della moglie).

Campionamento sistematico





Campionamento casuale stratificato

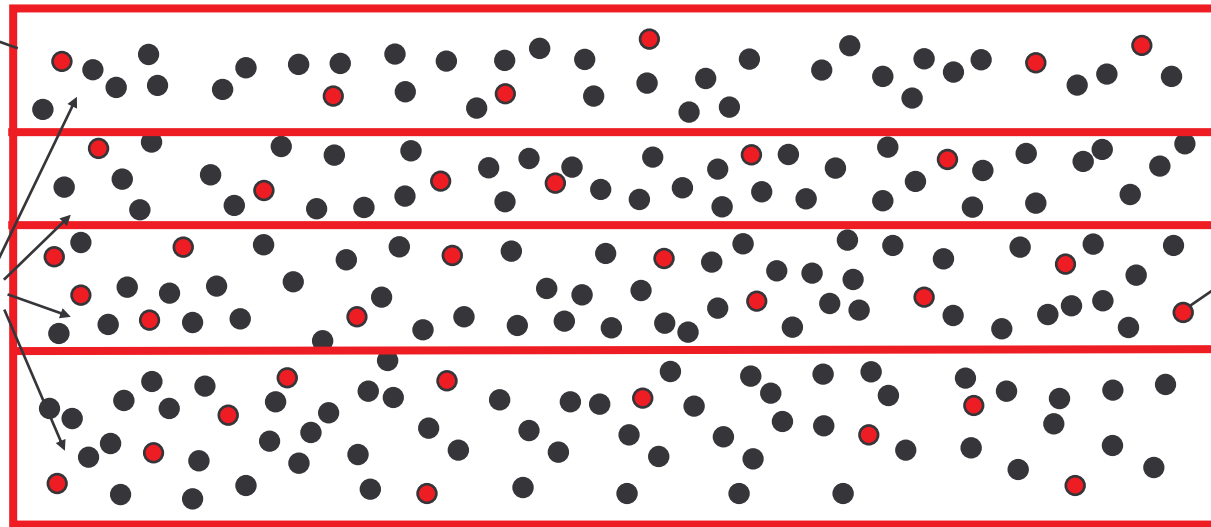
- Si effettua suddividendo la popolazione generale in sottogruppi in relazione a determinate caratteristiche (sesso, età, professione, area di residenza etc.) e si estrae quindi un campione casuale da ogni sottogruppo.
- È consigliabile mantenere nel campione selezionato la stessa proporzionalità presente nella popolazione generale per quella data caratteristica.
- Ad esempio se nella popolazione generale la frazione di sesso femminile è pari a 60% tale proporzione dovrà essere mantenuta nel campione).

Campionamento casuale stratificato

Popolazione

sottogruppi

Soggetto
scelto



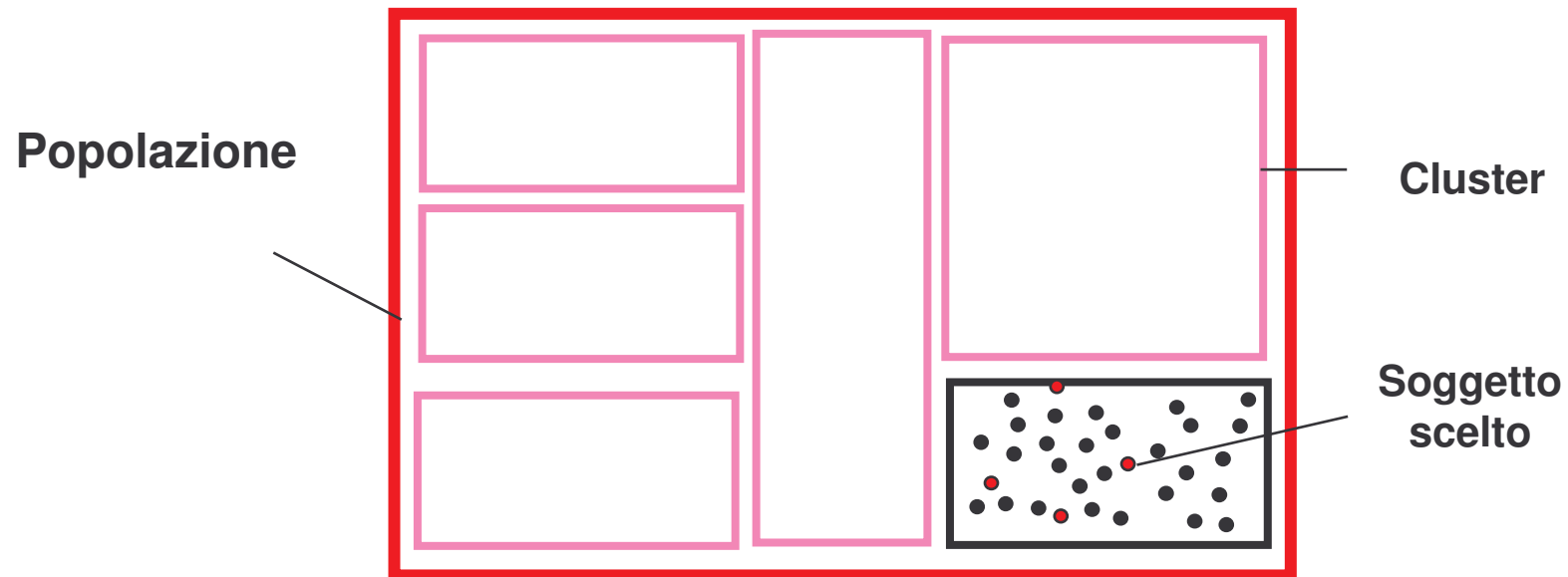


Campionamento a grappolo

■ Richiede


- la suddivisione della popolazione in sottogruppi (cluster) non necessariamente omogenei (come invece lo sono quelli del campionamento stratificato) ma caratterizzati da un elemento in comune (stessa classe, stesso quartiere ecc).
- L'estrazione casuale uno specifico cluster.
- La selezione casuale dei soggetti dallo stesso (o l'utilizzo di tutti i soggetti appartenenti al cluster).

Campionamento a grappolo





Gli studi descrittivi



“... il modo più semplice ed economico per condurre uno studio epidemiologico è quello di raccogliere, elaborare ed interpretare le informazioni relative alle distribuzioni alla frequenza delle malattie in popolazioni tra loro differenti per caratteristiche cronologiche, topografiche e personali..”

Mausner, Bahn 1974



Caratteristiche generali

■ WHEN

- quando il fenomeno decorre con maggior o minor frequenza?
- andamento temporale

■ WHERE

- dove si registrano i tassi di frequenza più alti o più bassi?
- distribuzione spazio-temporale

■ WHO

- Chi il fenomeno colpisce con maggiore o minore frequenza?
- Distribuzione rispetto alle caratteristiche individuali



... e ancora

■ WHY

- perché la condizione studiata si presenta
- Tali studi possono fornire una chiave interpretativa del fenomeno da studiare con ulteriori studi epidemiologici

■ WHAT

- Qual è la condizione o la malattia che viene studiata
- Bisogna definire in modo chiara, ripetibile e misurabile la condizione in studio

■ SO WHAT

- lo studio è di rilievo, socialmente importante, attuale



- Valutano la frequenza, la distribuzione e le dinamiche spazio-temporali di eventi in popolazioni o gruppi di individui
- Analizza i fenomeni connessi alla condizione di salute/malattia della popolazione
- Utilizzano informazioni già disponibili



- Sono di estrema importanza per

- **monitorare** e **descrivere** lo stato di salute della popolazione,
- **individuare**
 - gruppi a rischio di particolari patologie
 - rappresentare la distribuzione dell'uso dei servizi sanitari, farmaci
- **fornire informazioni** necessarie per la pianificazione e programmazione sanitaria.
- **richiamare** l'attenzione su
 - eventi nuovi
 - caratteristiche dei soggetti coinvolti
 - andamenti spazio-temporali degli eventi
- permettono di **formulare ipotesi** su possibili rapporti causa-effetto (da verificare con studi epidemiologici più sofisticati).



Definizione degli obiettivi

- Descrivono di un determinato fenomeno fornendone la collocazione spaziale, temporale e descrivendone dettagliatamente la popolazione interessata
- Definiscono un “ritratto” quanto più preciso possibile di un fenomeno sanitario, come base per eventuali studi analitici
 - Generazione delle ipotesi
 - Pianificazione interventi sanitari



LA POPOLAZIONE

- Obiettivo degli studi epidemiologici di tipo descrittivo è **una precisa definizione dei soggetti** rispetto alle loro caratteristiche peculiari.
- Le caratteristiche dei soggetti più frequentemente considerate in questi studi sono:
 - l'età,
 - il sesso,
 - la razza,
 - le condizioni socio-economiche.

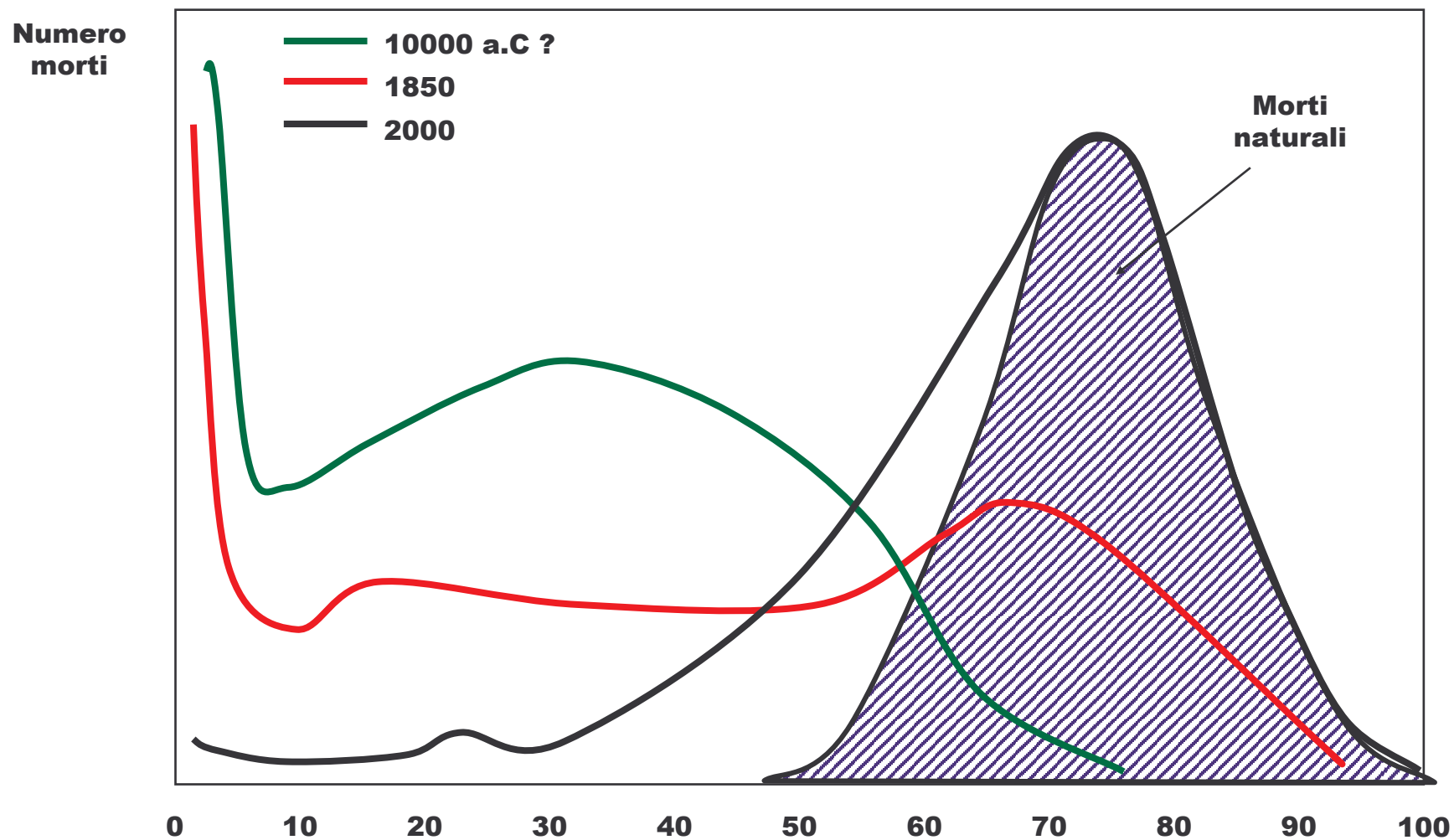


L'età

- Generalmente è la caratteristica individuale più studiata, in quanto molti dati sono ad essa collegati:
 - pressione arteriosa,
 - ingresso nel mondo del lavoro,
 - arrivo in collettività prescolari o scolari,
 - ecc.

- Certi eventi, inoltre, interessano solo o prevalentemente alcune età:
 - stato immunitario e malattie infettive;
 - accumulo di esposizione a fattori di rischio per neoplasie;
 - abitudini di vita.

CURVA DI LEXIS



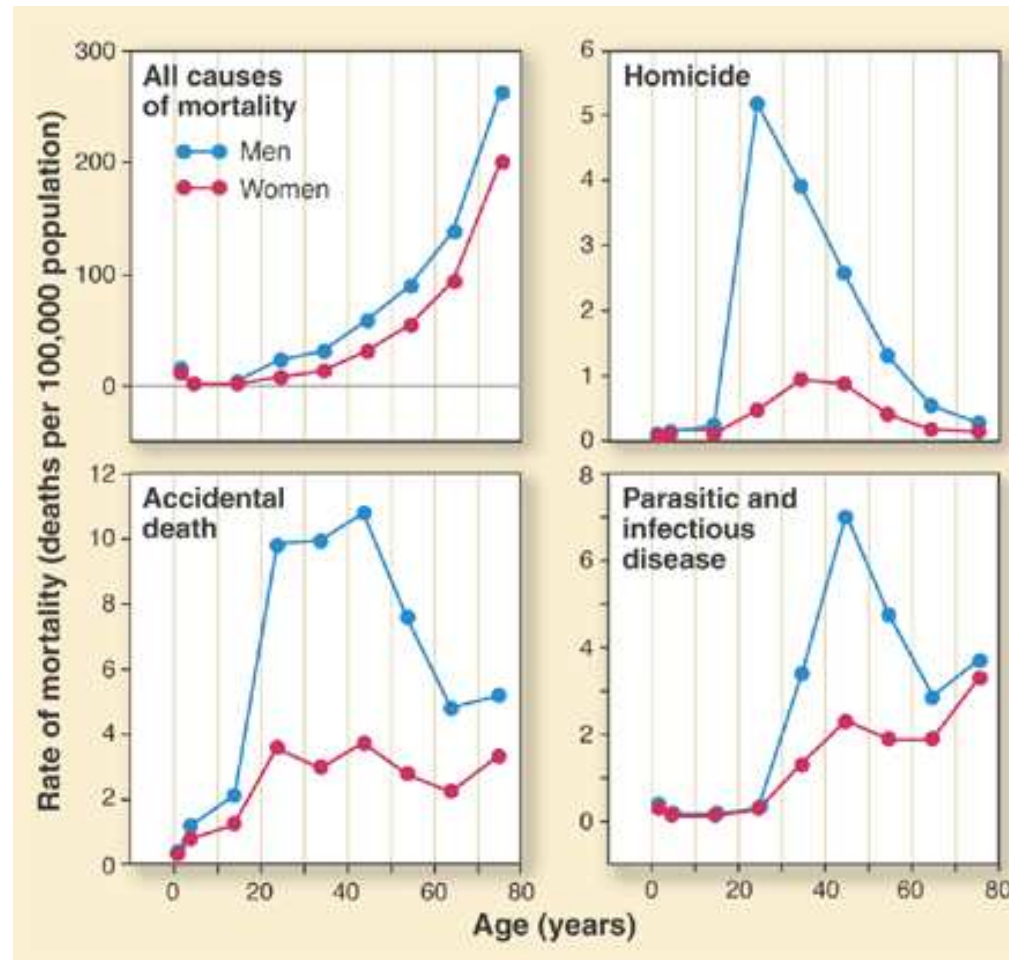
Dati mondiali OMS (modificata)



Il sesso

- Comprende importanti variabili di tipo **genetico, biologico, morfologico, professionale** ecc., che possono incidere sulla comparsa di un evento prevalentemente in uno dei due sessi.
- La presenza di differenze nelle frequenze di comparsa della patologie nei due sessi è un importante dato descrittivo che spesso apre la strada a successive ricerche

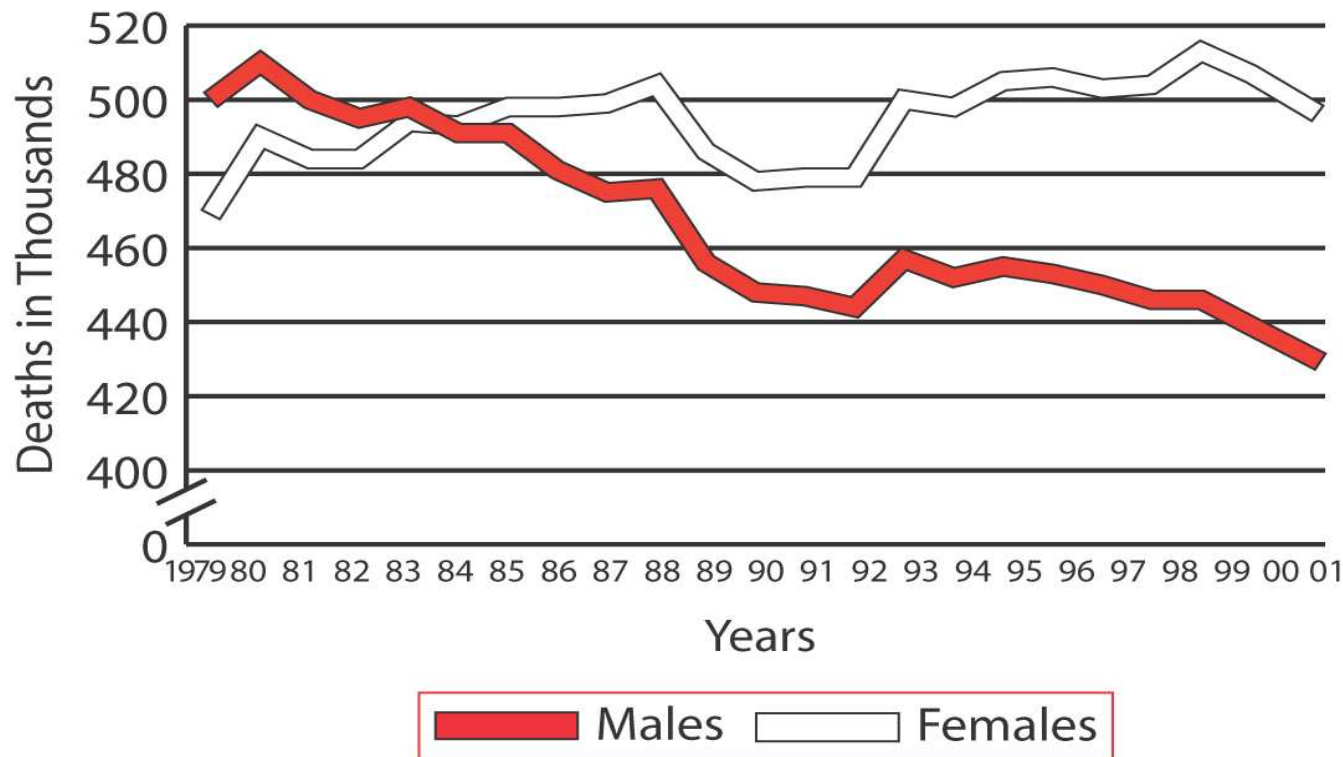
Sex Differences in Mortality Rate





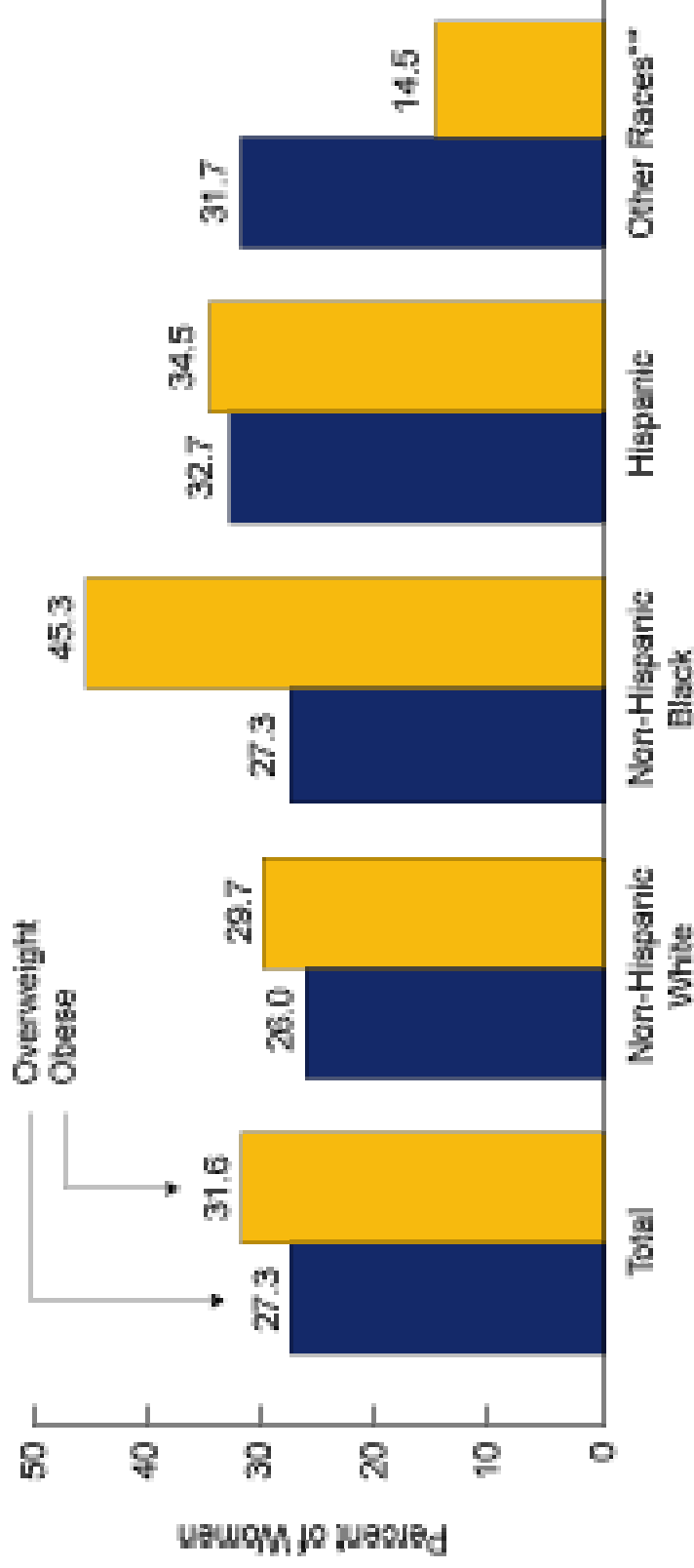
Maggior numero di cardiopatie nei giovani adulti di sesso maschile rispetto alle pari età di sesso femminile ha fatto pensare, oltre alle diversità legate alle abitudini di vita, alla protezione da parte degli estrogeni

Cardiovascular Disease Mortality Trends United States: 1979-2001



Overweight and Obesity* in Women Aged 18 and Older, by Race/Ethnicity, 1999-2002

Source (II.1): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Health and Nutrition Examination Survey



*Obesity was defined as a body mass index of 30.0 or higher. Overweight was defined as a body mass index of 25.0 to 29.9.

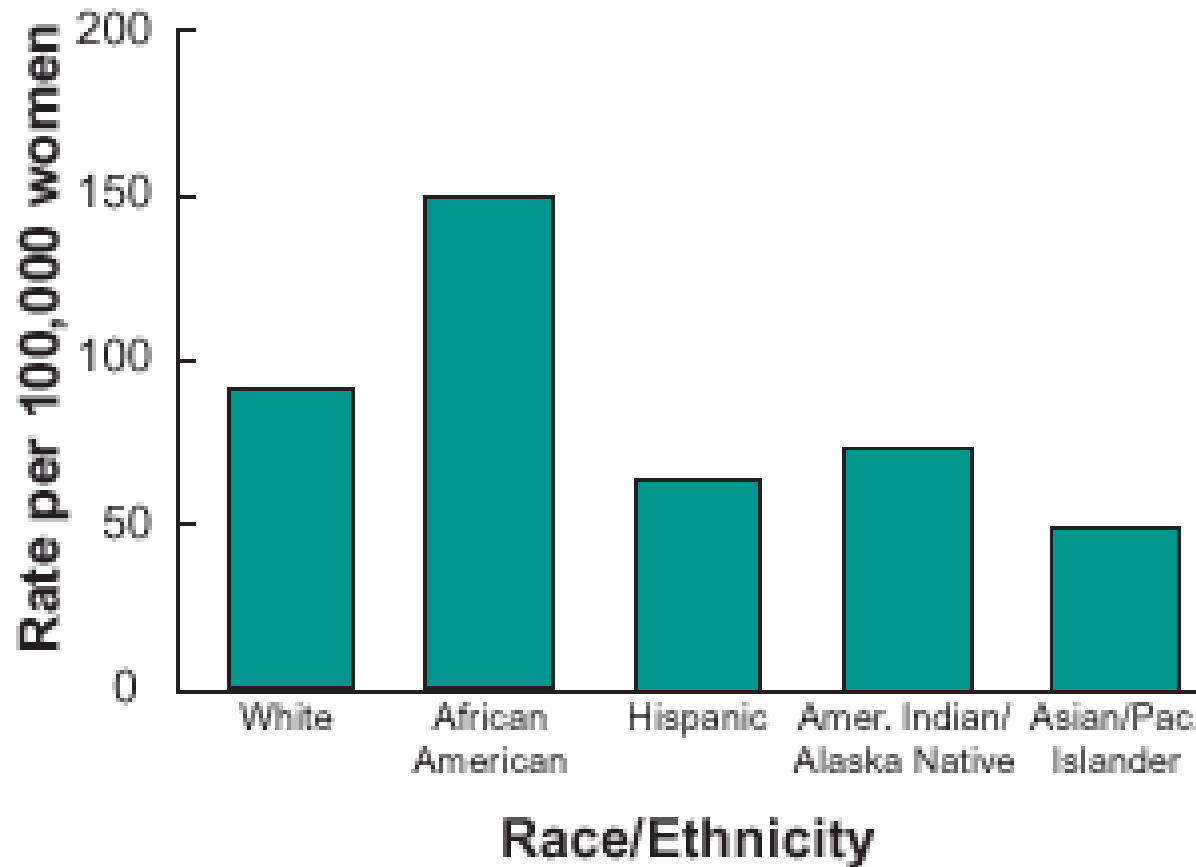
**Includes Asian/Pacific Islander, American Indian/Alaska Native and those of more than one race.



La razza

- Può comportare la presenza di caratteristiche peculiari di tipo biologico, comportamentale, socioeconomico e culturale. Tali fattori possono avere grande importanza nell'insorgenza di specifiche patologie.
- Esempio ne è la maggior prevalenza di ipertensione in soggetti di razza nera rispetto a quelli di razza bianca registrata negli Stati Uniti. Sono state prese in esame le seguenti ipotesi:
 - predisposizione genetica
 - stress psico-fisico maggiore
 - livello socio economico più basso
 - meno possibilità di accedere a cure mediche
 - maggior obesità nei soggetti di razza nera.

Age-Adjusted Death Rates for Diseases of the Heart Among Women, by Race/Ethnicity, 1996–1998





Le condizioni socioeconomiche

Possono essere misurate mediante l'uso di alcuni indicatori, quali, ad esempio, il reddito del capofamiglia o la professione.

Possono essere, in linea di massima suddivisibili in:

- popolazioni a basso livello, in cui si è registrata una maggiore frequenza di
 - TBC
 - bronchiti croniche
 - carcinoma dello stomaco
 - malattie da carenza
- popolazioni ad alto livello, con elevate frequenze di
 - Poliomielite (in epoca pre-vaccinale)
 - malattie da stress
 - minore mortalità infantile



LA DISTRIBUZIONE SPAZIALE

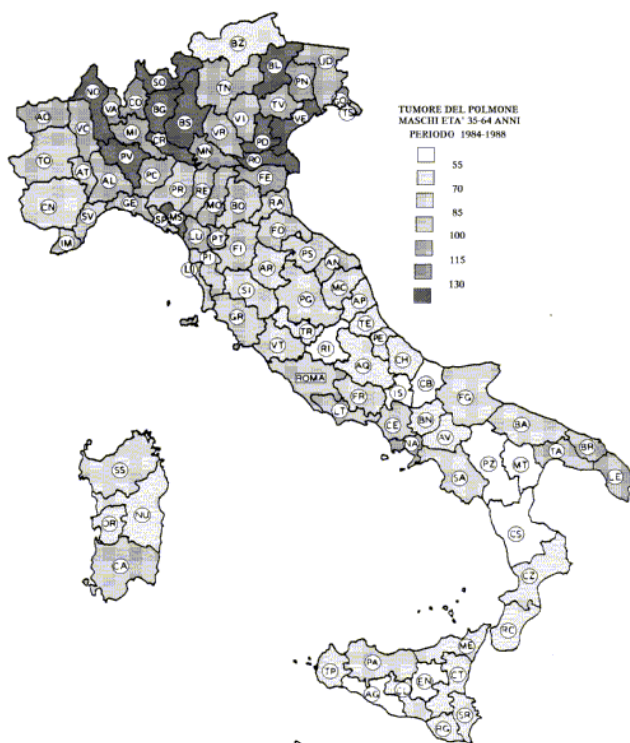
L'analisi della distribuzione geografica dei fenomeni ha il duplice obiettivo di

- fornire un quadro descrittivo del fenomeno secondo la sua distribuzione spaziale
- contribuire alla formulazione di ipotesi eziologiche.

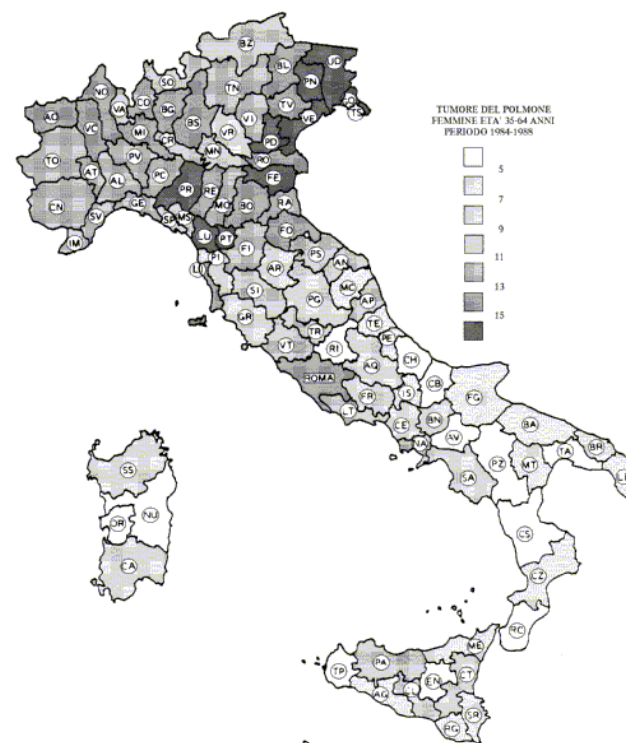
Le caratteristiche geografiche delle malattie seguono infatti spesso quelle dei fattori di rischio ambientale:

- malaria e zone paludose,
- malattie infettive e scarso livello igienico-sanitario,
- gozzo e iodio,
- ecc.

Tassi di mortalità per neoplasia polmonare per sesso e provincia in soggetti con età 35-64 (Italia, 1984-1988)



maschi



femmine



Il tempo

La distribuzione di una malattia nel tempo, con i suoi possibili incrementi o riduzioni, fornisce spesso informazioni di notevole importanza epidemiologica.

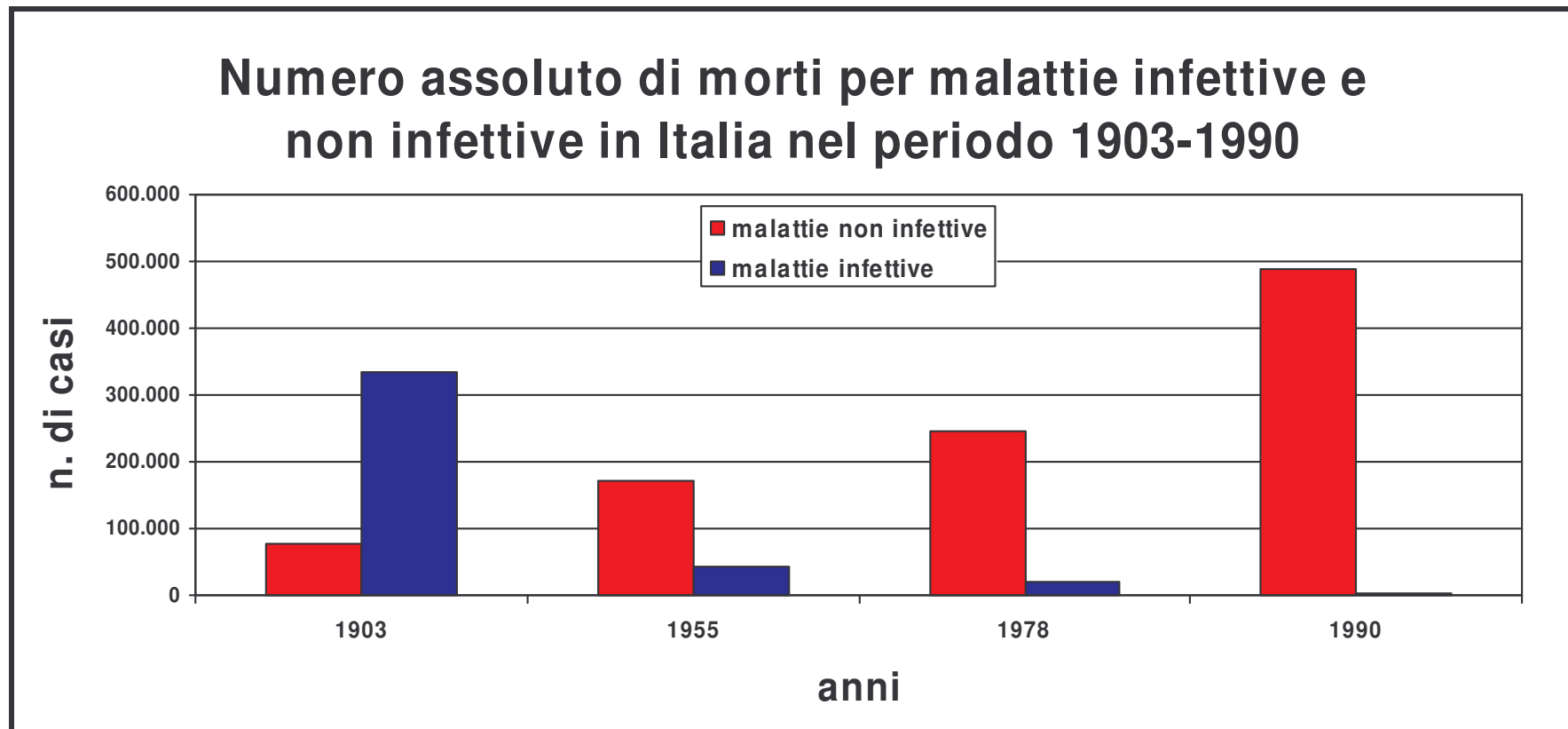
Una variazione nel tempo di un evento può dipendere da vari fattori (talora distinti, ma difficilmente o mai completamente separabili) quali ad esempio

- l'invecchiamento della popolazione,
- l'evoluzione della malattia,
- l'effetto coorte (coorti diverse di nati hanno differenti esperienze nella vita con vari fattori: sia agenti infettivi che fattori di rischio di patologie cronico-degenerative),
- creazione di una herd-immunity per le patologie infettive.

Modelli di variazione temporale

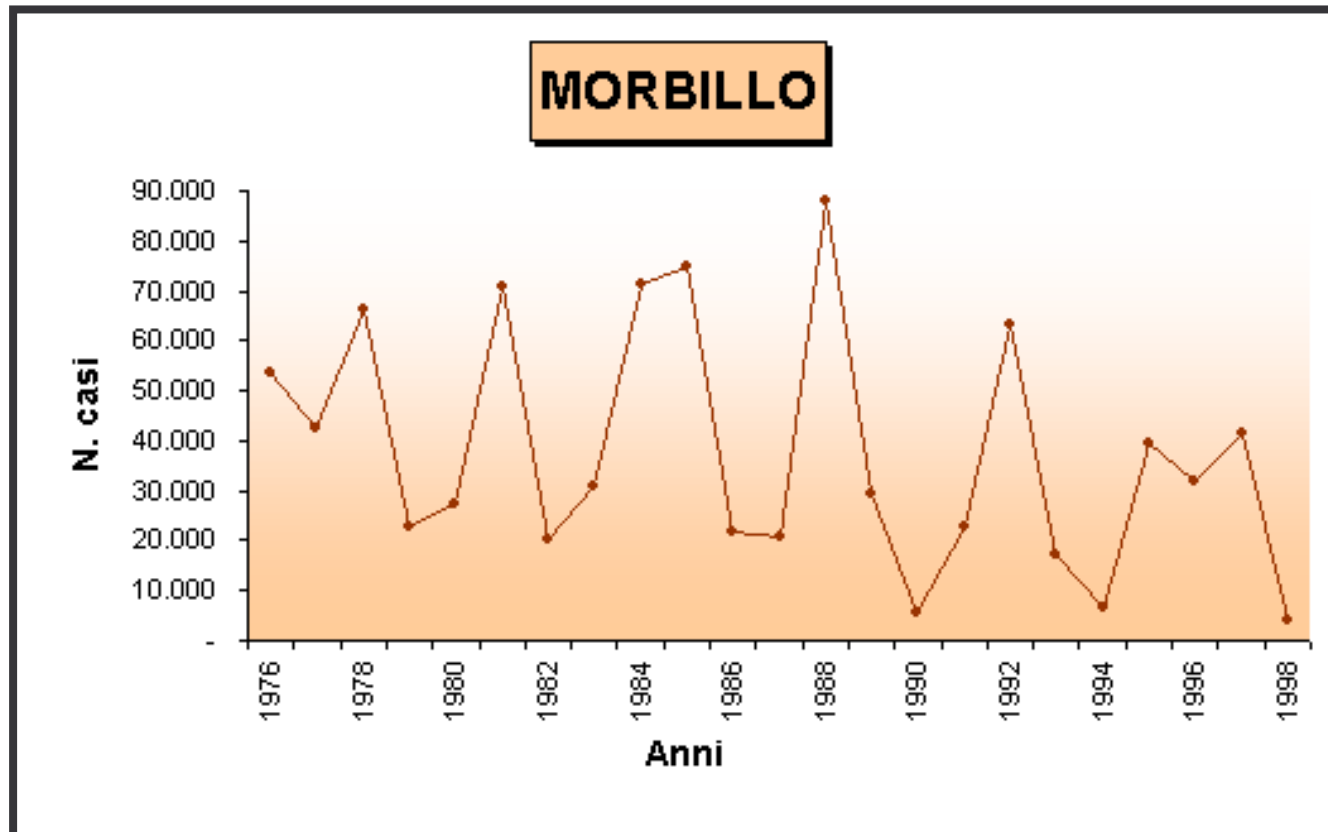
■ Trend secolari

- Variazioni della mortalità e della morbosità che si manifestano nel corso di anni o decenni



■ Variazioni cicliche

- Variazioni che interessano molte malattie infettive che presentano andamento stagionale diverso

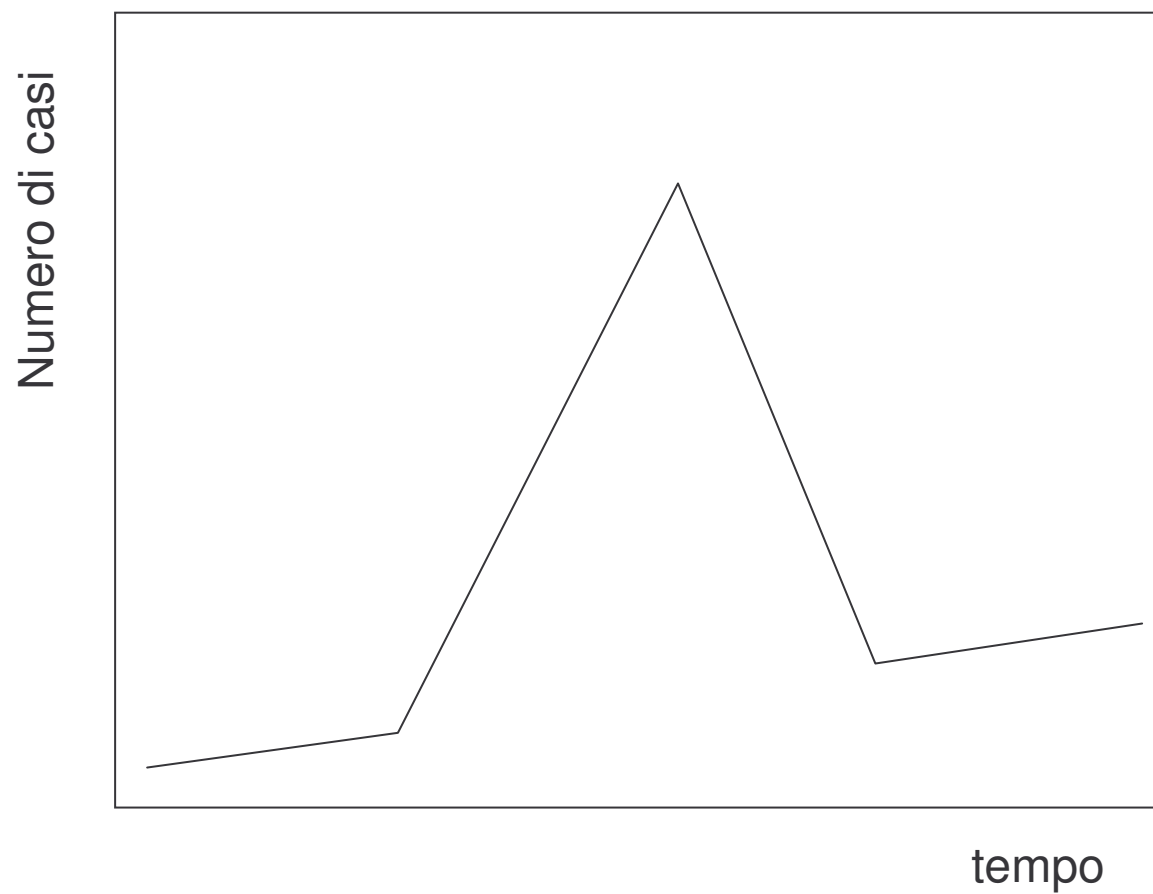




■ Raggruppamenti temporali

- Improvvisi aumenti di frequenza di malattia che possono essere dovuti all'esposizione simultanea di un gruppo di persone ad una singola sorgente di infezione
 - **Endemia:** andamento costante nel tempo del numero di casi di una patologia in una popolazione
 - **Epidemia:** improvviso aumento dei casi di una patologia rispetto al suo normale andamento.
 - **Pandemia:** epidemia che coinvolge vasti territori (anche l'intero globo).
 - **Caso sporadico:** basso numero di casi che si manifesta in modo discontinuo

Punta epidemica

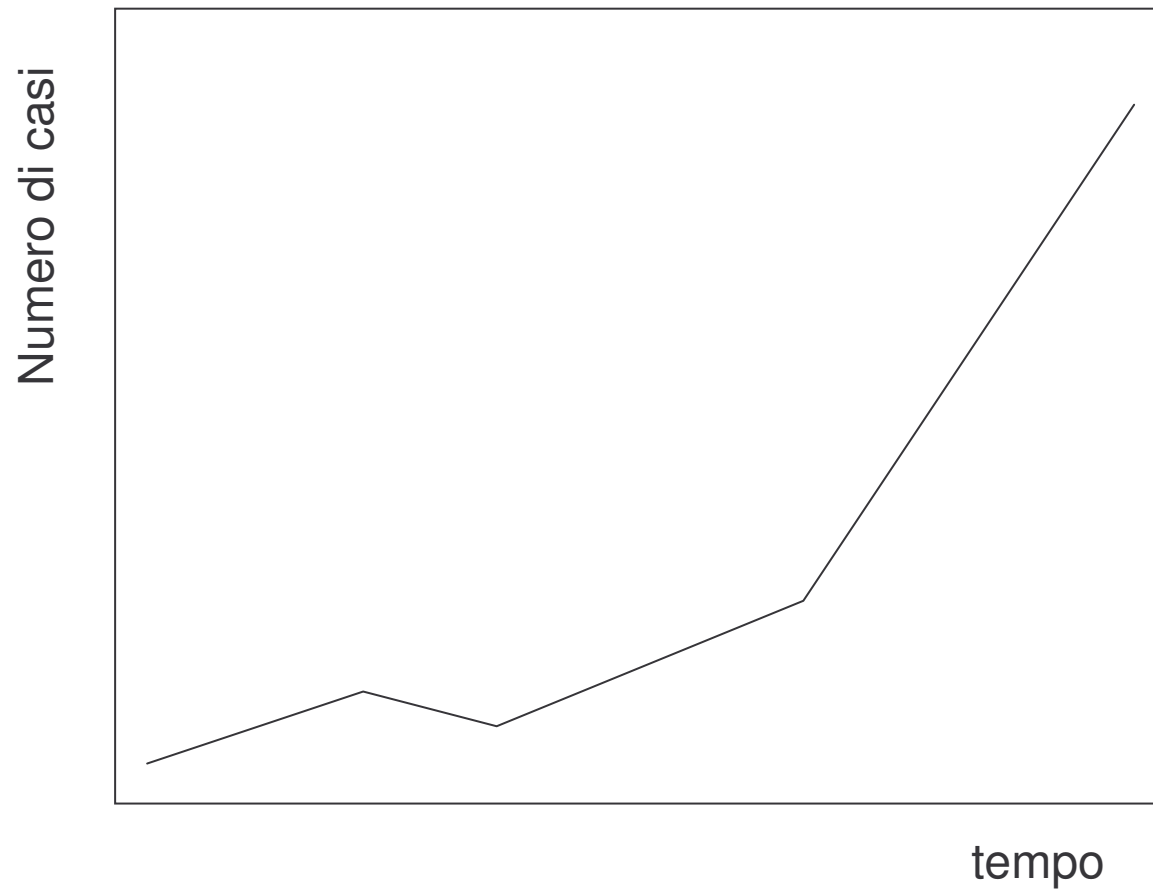




Un'epidemia termina quando si ha

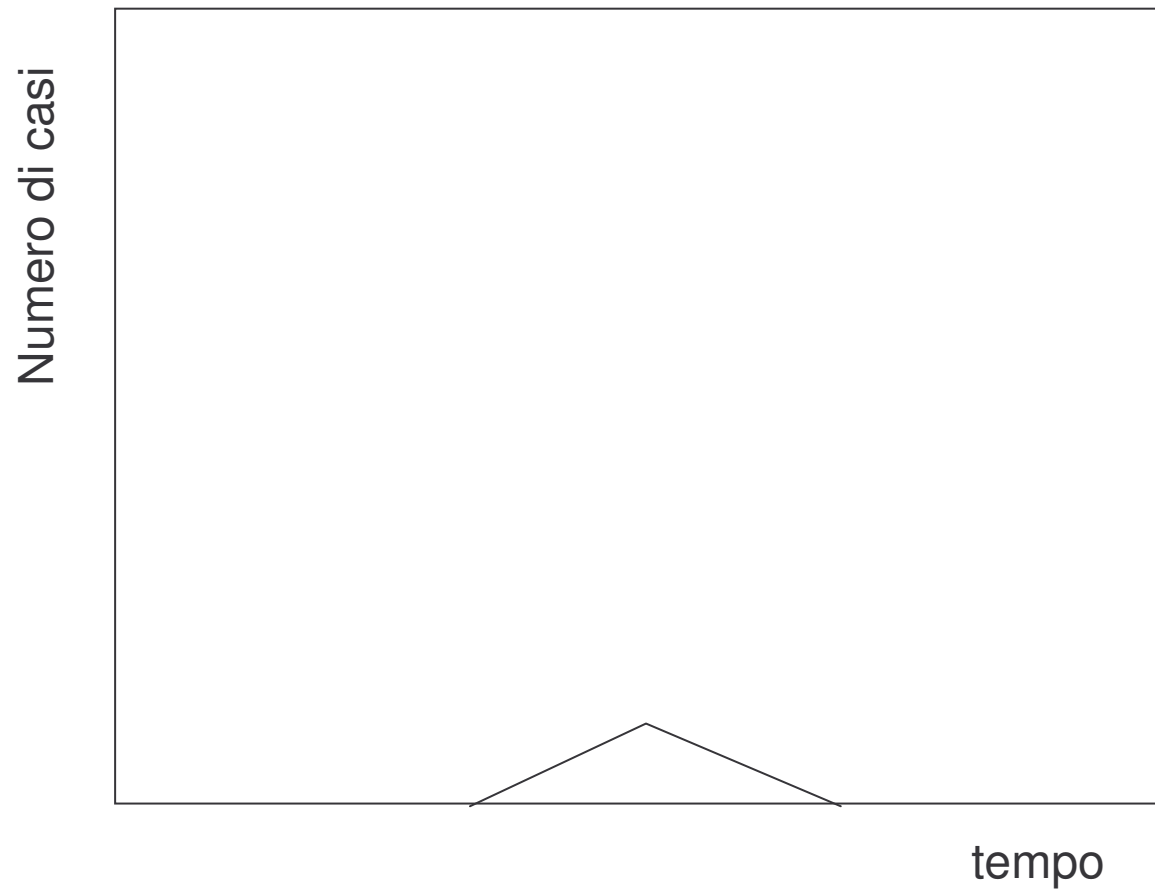
- La rimozione del patogeno responsabile
- Il blocco della trasmissione
- L'eliminazione dei soggetti suscettibili

Propagazione epidemica

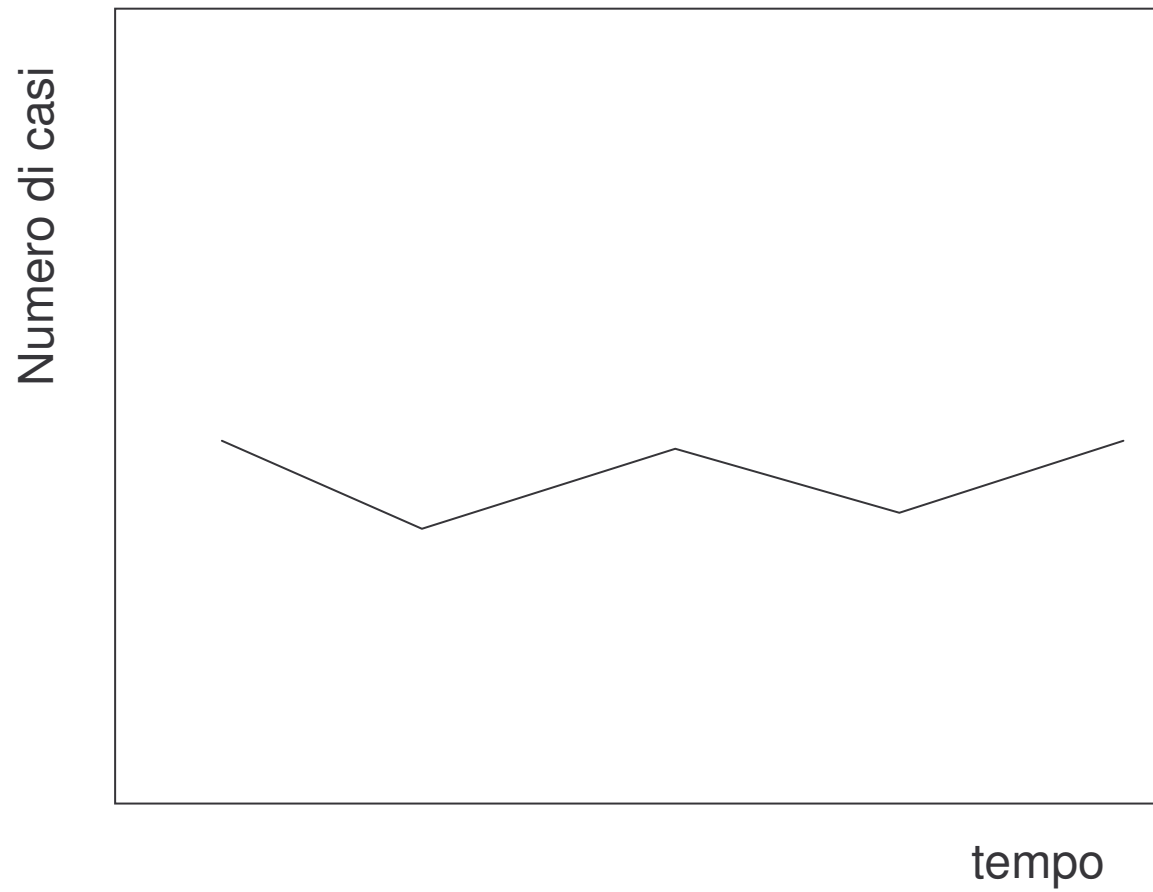




Caso sporadico



Andamento endemico

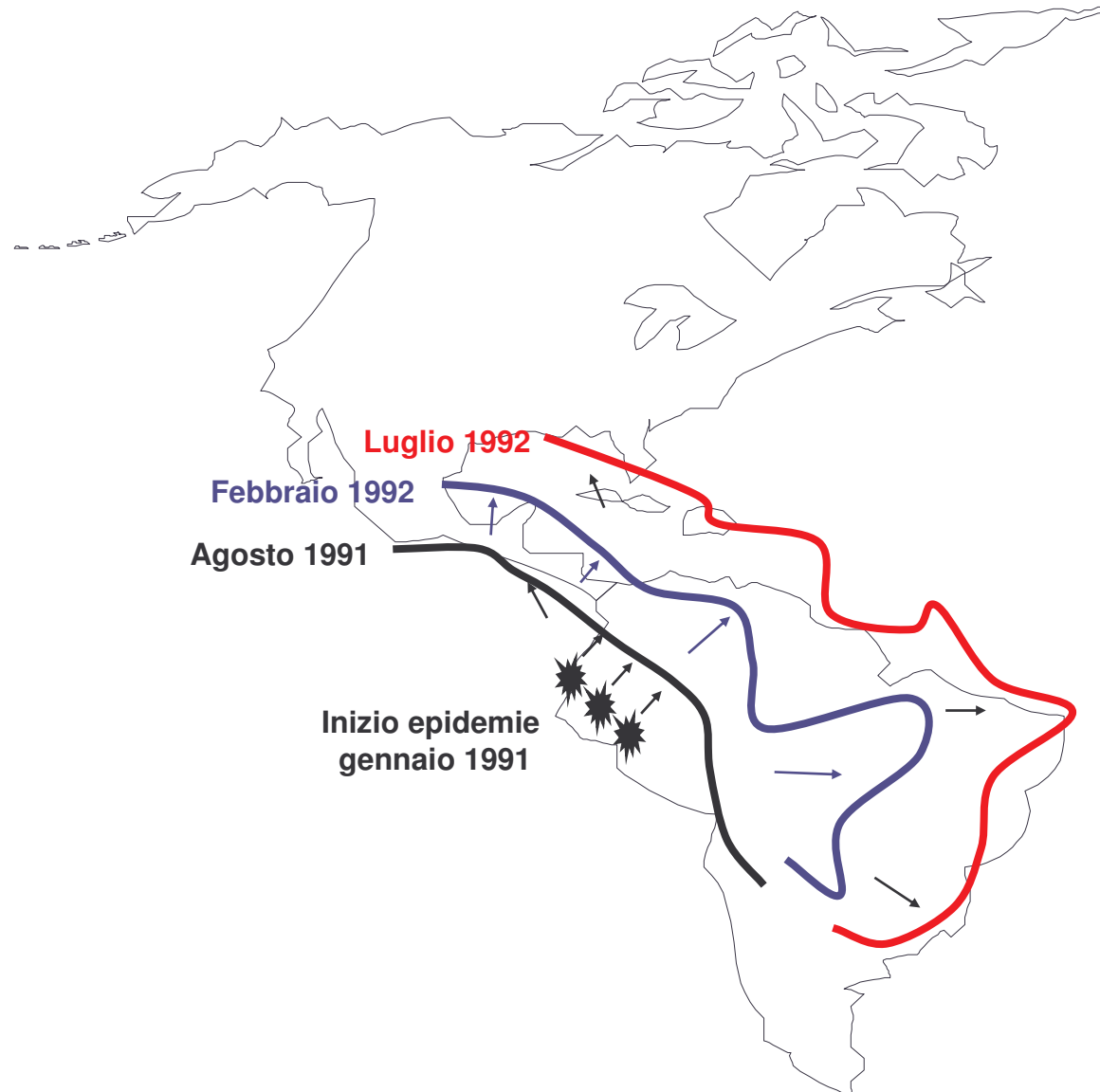




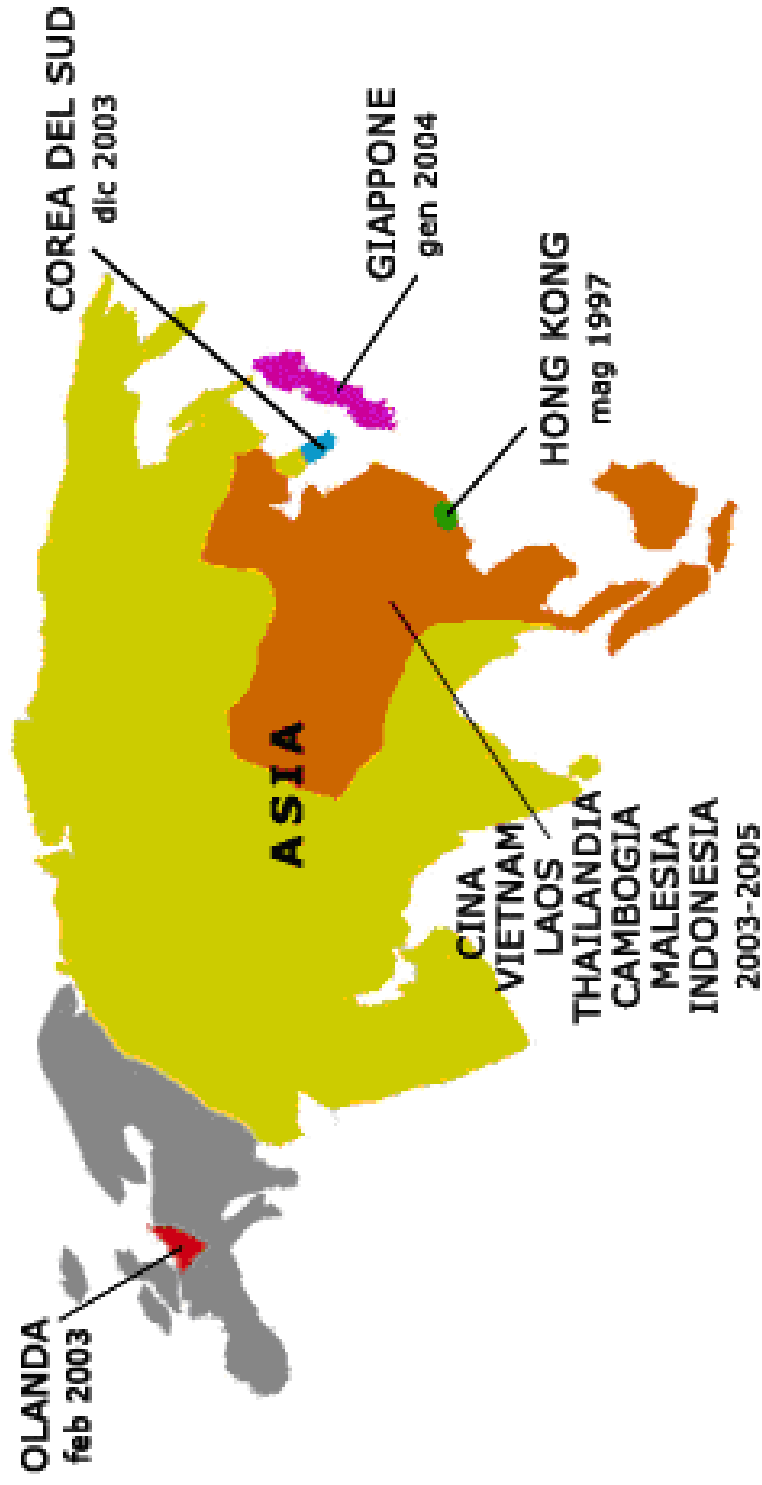
La costruzione delle relative curve è estremamente utile per

- **definire l'andamento** di quell'evento e le sue specifiche dinamiche temporali mensili, annuali, poliennali, secolari, sia per patologie acute (infettive), che per patologie cronico-degenerative (tumori);
- **delineare l'entità del fenomeno** e consentire la stima dei trends;
- fare ipotesi sulle **modalità di trasmissione** (respiratoria, fecale-orale, contatto diretto, attraverso fluidi, ecc.);
- individuare l'esistenza di **sorgenti uniche o multiple, periodiche o continue;**
- formulare ipotesi di **rapporto causa-effetto.**

Mappatura dell'epidemia di colera in America Latina da gennaio 1991 a luglio 1992



LE TAPPE DELL'INFLUENZA AVIARIA



La mappa dei Paesi colpiti da influenza aviaria dal 1997 a oggi. Sono stati esclusi i continenti dove non sono stati registrati casi provocati da virus ad alta patogenicità.



I vantaggi

- i dati sono spesso già disponibili, in quanto rilevati routinariamente da altri soggetti o enti;
- sono validi soprattutto i dati relativi alla mortalità o ai ricoveri ospedalieri;
- sono utili particolarmente quando si impiegano classificazione (es. ICD-9, ICDH, ICF) e protocolli diagnostici standard.



Gli svantaggi


- Mancanza di ipotesi eziologiche precise;
- spesso carenti (e talora del tutto privi) di dati personali specifici;
- dati spesso disponibili in ritardo (in rapporto ai ritardi di notifica);
- uso di classificazione degli “eventi” spesso superate o grossolane.

Sorgenti di distorsione

- dati difficilmente controllabili e talora di dubbia attendibilità;
- frequente variabilità nella classificazione e nelle codifiche dei dati utilizzati.



Gli studi trasversali

- 
- L'indagine trasversale prende generalmente in considerazione la presenza di una o più condizioni in una specifica popolazione in **UN IPOTETICO ISTANTE**
 - Nello studio trasversale, quindi, manca la dimensione tempo, anche se un'indagine istantanea generalmente è da considerare teorica, e quindi si ricorre, oltre che al concetto di **prevalenza puntuale**, anche a quello di **prevalenza periodale**.



OBIETTIVI PRINCIPALI

- RACCOGLIERE informazioni sulla distribuzione dell'evento nella popolazione
- OTTENERE elementi per generare le ipotesi eziologiche dell'evento
- ORGANIZZAZIONE SANITARIA (strutture, personale, ecc, necessari alla programmazione degli interventi per ridurre/eliminare l'evento)



PIÙ IN DETTAGLIO

- permettono di conoscere la prevalenza di un evento
- forniscono una stima della distribuzione nella popolazione dei fattori ipotizzati in rapporto con l'evento
- consentono una valutazione alcune “caratteristiche” della popolazione coinvolta/non coinvolta nell'evento
- studiano, attraverso la ripetizione dell'indagine in periodi diversi, l'evoluzione di un evento
- permettono di formulare ipotesi sul rapporto fattori /evento
- contribuiscono alla pianificazione ed attuazione di interventi sanitari mirati

Numero di partecipanti

The screenshot shows a DOS-style window titled "EPI6.EXE" with a menu bar containing "EpiInfo Version 6", "Statcalc", and "November 1993". The main window has a dark blue background with white text. The title of the survey is "Population Survey or Descriptive Study Using Random (Not Cluster) Sampling". There are three highlighted input fields in light blue boxes:

- The first field contains the text "Grandezza della popolazione dalla quale il campione dovrà essere selezionato" and the value "999999".
- The second field contains the text "Frequenza attesa del fattore sotto studio (errore verso 50%)" and the value "50.00 %".
- The third field contains the text "Peggior risultato accettato" and the value "0.00 %".

Below the input fields is a question: "Se il 50% è il vero rapporto nella popolazione, quale è il risultato più lontano dal rapporto che dovresti accettare nel tuo campione (più alto e più basso)?". At the bottom of the window is a menu bar with the following options: "F1-He lp", "F4-Calc", "F6-Open File", and "F10-Done".

STATCALC



RACCOLTA DELLE INFORMAZIONI

- Può essere fatta
 - direttamente dal ricercatore
 - indirettamente, mediante dati già raccolti e disponibili (ISTAT, registri, cartelle cliniche, etc.)
 - per mezzo di questionari.

- L'esposizione al fattore, come pure l'evento, devono essere valutati con strumenti dotati di sufficiente sensibilità e specificità.

- L'utilizzazione di interviste dirette o di questionari deve essere fatta con molta cautela per non condizionare le risposte (information bias).



RISULTATI

- Il risultato tipico di questi studi è la **PREVALENZA**
- questa misura è una proporzione più che un tasso (anche se il termine tasso è di impiego abbastanza comune), e rappresenta la percentuale di soggetti con l'evento nella popolazione in esame
- Sono abitualmente considerate
 - la **prevalenza puntuale**
 - la **prevalenza periodale**
- quest'ultima è una misura valida in popolazioni stabili, altrimenti è di scarso valore per le difficoltà di "stima" del denominatore

Calcolo della Prevalence Ratio

	M (malati)	N M (sani)	totale
E (esposti)	A	B	A+B
N E (non esposti)	C	D	C+D

$$\text{P.R} = \frac{\text{PREVALENZA ESPOSTI}}{\text{PREVALENZA NON ESPOSTI}} = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

Table 1. Prevalence of anti-HAV in the study population, according to age and sex

Age group	Males N (%)	Females N(%)	Total N(%)
< 19	2/239 (0.8) ^a	0/35 (0.0)	2/274 (0.7) ^b
20–29	9/265 (3.3) ^a	12/81 (14.8)	21/346 (6.0) ^b
Total	11/504 (2.7)	12/116 (10.3)	23/620 (3.7)

^a $p < 0.05$ (Mantel–Haenszel test).

^b $p < 0.001$ (Mantel–Haenszel test).

Males vs females (20–29) $p < 0.001$ (Mantel–Haenszel test).

Males vs females (total) $p < 0.001$ (Mantel–Haenszel test).

Table 2. Prevalence of anti-HCV, HBsAg and anti-HIV in 2059 pregnant women, by various characteristics

	Subjects		% Positive		
	N	(%)	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HIV
Age (year)					
≤31	1129	(54.8)	2.0	1.1	0.3
≥32	930	(45.2)	1.8	1.0	0.3
Country of origin					
Italy	1804	(87.6)	2.1	0.7	0.2
Other	255	(12.4)	1.2	3.1] ^a	0.8
Occupation					
Employed	1221	(59.3)	1.4	0.4	0.2
Housewife or student	683	(33.2)	1.8] ^a	1.0] ^a	0.3
Unemployed	155	(7.5)	7.1] ^a	5.8] ^a	0.6
Marital status					
Married	1555	(75.5)	1.3] ^a	0.6] ^a	0.1] ^a
Unmarried	504	(24.5)	4.0] ^a	2.2] ^a	1.0] ^a
Primiparous					
Yes	868	(42.2)	1.3	0.9	0.2
No	1191	(57.8)	2.4	1.1	0.3
History of previous abortion					
Yes	536	(26.0)	3.2] ^b	1.1	0.2
No	1523	(74.0)	1.5] ^b	1.0	0.3
Reason for attending					
Antenatal care	547	(26.6)	2.4	0.4	0.2
Delivery	889	(43.2)	1.8	0.9] ^a	0.1
Voluntary abortion	454	(22.0)	2.0	2.2] ^a	0.7
Spontaneous abortion	169	(8.2)	1.2	0.6	0.6

^a $p < 0.01$.

^b $p < 0.02$.



Vantaggi

- modello epidemiologico di elezione per descrivere lo stato di salute di una popolazione, in particolare per
 - malattie croniche e a larga diffusione
 - patologie a lenta evoluzione clinica;
- modesta necessità di risorse finanziarie e umane rispetto agli altri studi analitici;
- durata dello studio generalmente breve;
- base importante per successivi studi analitici più sofisticati.



Svantaggi

- Modesta validità per la conferma di rapporti causa-effetto
 - impossibilità di determinare la sequenzialità tra la causa e l'evento
 - difficile valutazione di fattori che agiscono in tempi lunghi
- **I casi prevalenti sono**
 - sovrastimati per le patologie a lunga durata
 - sottostimati per le patologie di breve durata
- **Selective survival bias:** le persone che guariscono o muoiono più rapidamente in relazione all'evento possono non essere incluse nel campione
- Talora manca un adeguato denominatore;
- Inadatto per lo studio di malattie molto rare e/o di breve durata.



Gli studi caso controllo



Obiettivi

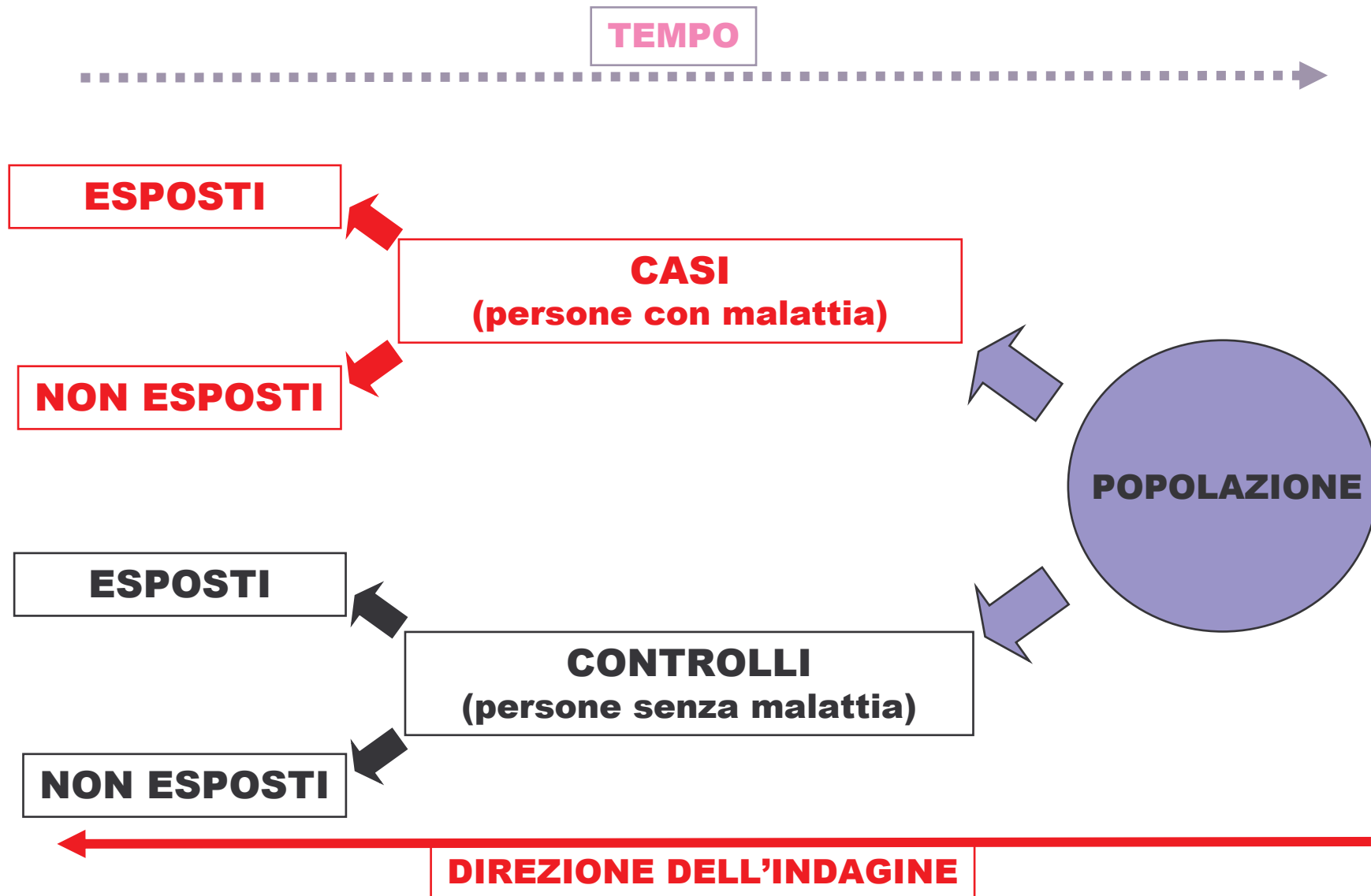
- Negli ultimi decenni questo modello di indagine è stato applicato soprattutto per lo **studio delle malattie cronico-degenerative** (le più frequenti cause di morte in tutti i Paesi sviluppati), particolarmente al fine di **valutare l'importanza di certe condizioni o stili di vita** (comportamentali, professionali, etc.) nel condizionare l'insorgenza di una determinata patologia.
- È da ricordare che talora è stato dimostrato, attraverso gli studi caso controllo, anche **l'effetto protettivo** di vari fattori.
- Agli studi caso-controllo seguono solitamente, **per validare l'ipotesi in esame**, gli studi di coorte.

- 
- Gli studi caso-controllo rappresentano spesso (specie in ambito clinico) il primo **approccio metodologico per l'identificazione** di un rapporto causa/effetto (associazione).
 - Sul piano concreto tali studi rivolgono la loro attenzione
 - ai **CASI** con un specifico evento in studio
 - ai **CONTROLLI** soggetti privi dell'evento in studio
 - Sono chiamati talvolta **studi retrospettivi o anamnestici** in quanto la causa, dovendo agire prima dell'evento, va ricercata nel passato



- **Il RISULTATO** di questi studi è **la stima del rischio relativo (ODDS RATIO)**, che ci dà la misura di quanto l'esposizione sia più frequente tra i malati che tra i non malati, e quindi la forza dell'associazione tra fattore ed evento.

DISEGNO DI UNO STUDIO CASO-CONTROLLO



Calcolo dell'ODDS RATIO

	CASI (Cr polmone)	CONTROLLI (sani)
E (esposti)	A (90)	B (40)
NE (non esposti)	C (10)	D (60)



$$\text{OR} = \frac{A \times D (90 \times 60)}{B \times C (40 \times 10)} = \frac{5400}{400} = 13,5$$



SCELTA DEI CASI

- Stabilire preventivamente i criteri di **DEFINIZIONE DEI CASI** (possibilmente basati su “documentazione” obbiettiva)
- I casi possono essere selezionati da una intera popolazione; generalmente, però, essi sono **scelti** in ambito ospedaliero o da cliniche e laboratori
- Il vantaggio della scelta in ambito “sanitario” è che le “caratteristiche” che fanno definire “casi” questi soggetti sono generalmente di tipo obbiettivo.



SCELTA DEI CONTROLLI

- In uno studio caso- controllo il confronto dei casi è fatto con un “gruppo selezionato” di soggetti (controlli) appartenenti alla popolazione. Tale selezione è il momento di maggiore difficoltà in questa ricerca (in uno studio trasversale, invece, i casi si confrontano con tutti i “non casi” di una popolazione).
- Mediante matching o unmatching



- **Campioni di popolazione:** nel caso che la patologia si sviluppi in una determinata popolazione di una circoscritta area geografica, il miglior gruppo di controllo sono soggetti sani della stessa popolazione (population-based control)
- **Controlli ospedalieri:** nel caso di casi ospedalieri è difficile identificare la zona di provenienza quindi i controlli, per semplicità e per approssimazione di popolazione possono essere scelti nella stessa struttura
- **Vicini di casa e amici del caso:** la mancanza dell'origine geografica dei casi e non presenta una localizzazione ben precisa (ospedali, ambulatori)

Numero di partecipanti

The screenshot shows the EpiInfo Version 6 Statcalc interface. The title bar reads 'EPI6.EXE'. The menu bar includes 'EpiInfo Version 6', 'Statcalc', and 'November 1993'. The main window title is 'Unmatched Case-Control Study (Comparison of ILL and NOT ILL)'. The results are as follows:

Probabilità che, se i due campioni differiscono, questo riflette una differenza reale nelle due popolazioni (limite fiduciario o 1-alfa)	: 25.00 %
Probabilità che, se le due popolazioni differiscono, i due campioni mostreranno una differenza significativa (potenza o 1-beta)	: 80.00 %
Rapporto tra malati e non malati	1 : 1
Frequenza attesa dell'esposizione fra i controlli	: 0.10 %
Aggiungi il valore più piccolo che è possibile rilevare fra UNO dei seguenti	
- OR atteso più vicino ad 1	: 0.00
- % di malattia fra gli esposti più vicina alla % di malattia fra i non esposti	: 0.00 %

At the bottom, the menu bar shows: F1-Help, F4-Calc, F6-Open File, and F10-Done.

STATCALC



Potenziali fonti di errore

- Carenza di informazioni sull'esposizione al o ai fattori di rischio
 - Dato anamnestico, mancanza di ricordo soprattutto se lontano nel tempo
 - Mancanza nella documentazione sanitaria
- Ricordi diversi nei casi e nei controlli
 - È presumibile che l'esposizione al fattore di rischio venga ricordata maggiormente dai casi rispetto ai controlli a causa della diversa motivazione, ne consegue una sovrastima nei casi e una sottostima nei controlli (*recall bias*)
 - Esempio madri di bambini malati rispetto a madri di bambini sani



- **Comportamento distorto del rilevatore**

- Enfatizzare la raccolta dei dati
- Ad esempio raccolta informazioni sul consumo di alcol nei soggetti con condizione nota di malattia

- **Corretta sequenza temporale**

- In alcuni casi è difficile identificare l'esatta sequenza temporale e in presenza di associazione potrebbe risultare difficile identificarla correttamente
- Depressione e tumore

- **Rappresentatività dei casi**

- Errata estensione dei miei risultati alla popolazione generale in dipendenza della scelta dei casi (popolazione generale o meno)

Appropriatezza dei controlli

■ Tumori polmonari e fumo

□ 1° caso: controlli sani

		Tumore del polmone	
		presente	assente
Fumo	presente	300	150
	assente	75	225

ODDS RATIO: $(300 \times 225) / (150 \times 75) = 6.0$


Appropriatezza dei controlli

■ Tumori polmonari e fumo

□ 2° caso: controlli stesso reparto ospedaliero

		Tumore del polmone	
		presente	assente
Fumo	presente	300	200
	assente	75	175

ODDS RATIO: $(300 \times 175) / (200 \times 75) = 3.5$

- 
- Se la condizione dei controlli è correlata al fattore di rischio sotto osservazione abbiamo una **sottostima** della forza di associazione viceversa avremo una **sovrastima** (bias berksoniano)



APPAIAMENTO

- Presuppone che il controllo venga scelto sulla base delle caratteristiche del caso.
- Di solito per quelle caratteristiche che possano presupporre un fattore di confondimento per la relazione in esame
- L'appaiamento
 - Elimina l'influenza di alcune variabili
 - Se la variabile di appaiamento risulta essere un fattore di rischio per la variabile malattia si annulla l'associazione statistica fra le due variabili
 - Metodo di controllo del confondimento
 - Si appaiano generalmente per variabili di cui si conosce già l'effetto sulla malattia



ALCOL e TUMORE POLMONARE

- Se voglio studiare l'effetto dell'alcol sul tumore del polmone si potrebbe appaiare, oltre che per età e sesso, anche per il fumo di sigaretta in modo da eliminare il confondimento di quest'ultimo sull'evento
- In pratica il controllo e il caso hanno la stessa età, lo stesso sesso e le stesse abitudine al fumo



Senza appaiamento

	Casi		Controlli	
	fumo	Alcol	fumo	alcol
1	Si	Si	Si	Si
2	Si	Si	Si	Si
3	Si	Si	No	Si
4	Si	Si	Si	No
5	Si	No	No	No
6	Si	No	No	No
7	No	Si	No	No
8	No	Si	No	No
9	No	No	No	No
10	No	No	No	No



Calcolo ODDS RATIO

		Tumore del polmone	
		presente	assente
Alcol	presente	6	3
	assente	4	7

ODDS RATIO: $(6 \times 7) / (3 \times 4) = 3.5$



Con appaiamento

	Casi		Controlli	
	fumo	Alcol	fumo	alcol
1	Si	Si	Si	Si
2	Si	Si	Si	Si
3	Si	Si	Si	No
4	Si	Si	Si	Si
5	Si	No	Si	Si
6	Si	No	Si	Si
7	No	Si	No	Si
8	No	Si	No	No
9	No	No	No	No
10	No	No	No	No



Calcolo ODDS RATIO

		Tumore del polmone	
		presente	assente
Alcol	presente	6	6
	assente	4	4

ODDS RATIO: $(6 \times 4) / (6 \times 4) = 1.0$



Modalità di appaiamento

- Individuale

- 1:1; 1:2; 1:3

- Per gruppi

- suddivisione dei casi in strati e quindi appaiamento



Overmatching

- Se l'appaiamento avviene
 - per il fattore di rischio sotto osservazione vanifico la ricerca di un'esposizione differenziale tra i due gruppi
 - mediante l'utilizzo di variabili di appaiamento non necessarie
 - in modo troppo elaborato



VANTAGGI

- Semplicità di esecuzione (es: consultazione di cartelle cliniche)
- Idonei anche per lo studio di patologie rare
- Scarsa numerosità del campione
- Tempi e costi relativamente modesti
- Importante momento ai fini di conferma di ipotesi causa-effetto



SVANTAGGI

- Difficoltà nell'effettuazione degli appaiamenti
- Solo “stima” del Rischio Relativo
- Facilmente soggette a BIAS



I PRINCIPALI BIAS

Di selezione

Di informazione

Di confondimento



BIAS DI SELEZIONE

(selection bias)

È una distorsione della stima del rapporto causa-effetto dovuta alle modalità di selezione della popolazione in studio.

Le principali cause di selection bias riguardano

- la dimensione dei gruppi da confrontare (tutti i modelli),**
- la composizione qualitativa dei campioni (specie negli studi caso controllo)**
- la diversità di procedure diagnostiche nei campioni (per studio caso-controllo).**

Esempio

Indagine sul rapporto tra consumo di alcol e un particolare tipo di cancro

Casi reclutati al centro di alcologia

Controlli in ortopedia.

BIAS: gli “incidenti” sono spesso correlati al consumo di alcol; si potrà avere in questi soggetti un consumo più elevato di alcol rispetto alla popolazione generale.



BIAS DI INFORMAZIONE

(information bias)

Sono dovuti ad un errata inclusione dei soggetti nei gruppi prescelti o all'uso di metodi impropri per la valutazione dei dati (problemi di validità dei test).

Le principali cause di information bias riguardano:

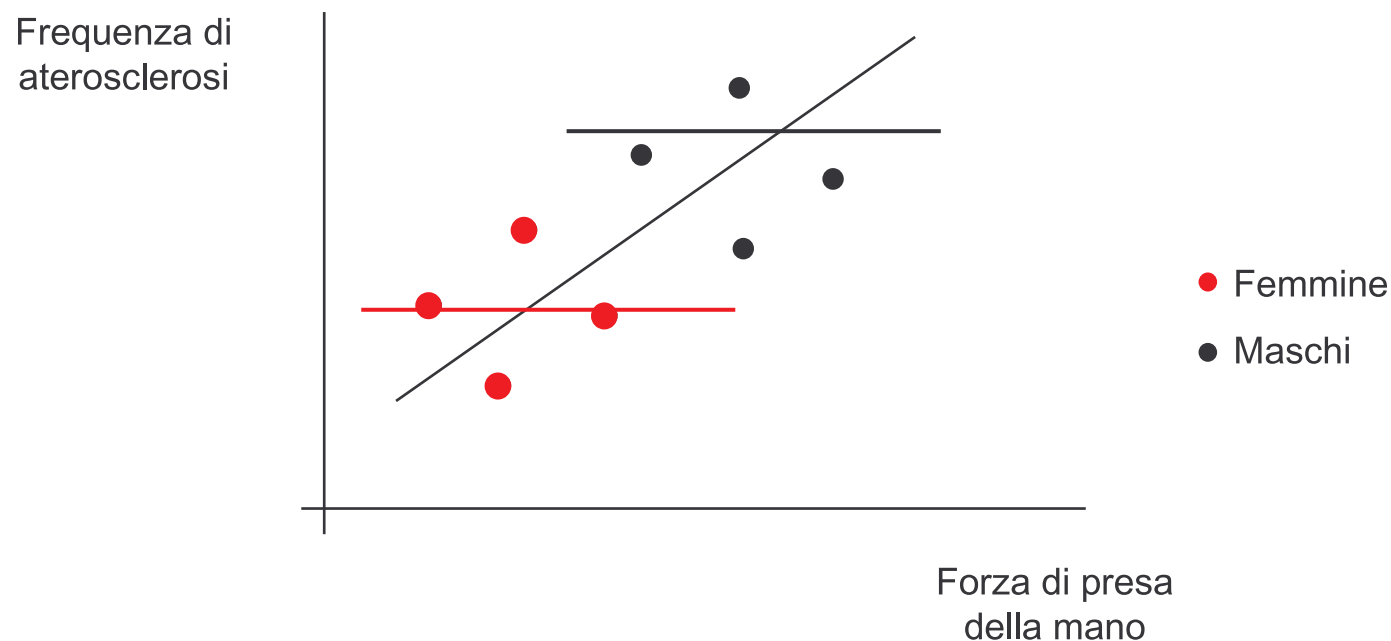
- l'uso di criteri diagnostici non corretti;**
- una diversità di sorveglianza diagnostica fra esposti e non esposti;**
- il coinvolgimento nell'evento, che induce frequentemente ad un eccesso di memoria.**

Esempio

RX in gravidanza e leucemia nel prodotto del concepimento

BIAS DI CONFONDIMENTO (confounding bias)

Sono dovuti a presenza nell'indagine di variabili (ignote/non valutate) che interferiscono con i risultati della ricerca



La mancata disaggregazione per sesso falsa i risultati portando ad un confounding bias



I BIAS IN QUESTI STUDI

■ Selection Bias

- Causa: non corretto “reclutamento” dei soggetti inclusi nello studio (casi e\o controlli)

■ Information Bias

- Causa: uso di metodi “impropri” nella raccolta dei dati
- (es.: studio sul rapporto tra “terapie” in gravidanza e malformazioni nel neonato; madri di bambini sani potrebbero non avere ricordato)

■ Confounding Bias

- Causa: intervento di variabili indipendenti addizionali (fattori) non conosciute o non considerate
- Es: studio su rapporto x-grafia in gravidanza e leucemia nei bambini: la leucemia potrebbe essere dovuta (anche) ai fattori che hanno portato alla richiesta di radiografie sulla gestante.



Gli studi di coorte



detti anche studi di "incidenza" o "follow-up"

- sono l'unico modello, fra i non sperimentali, che permette di ottenere informazioni precise e spesso definitive sul rapporto causa-effetto tra fattore/i ed evento
- seguono nel tempo una "popolazione" (coorte) per rilevare la frequenza di comparsa di un evento (che deve ovviamente essere assente all'inizio dello studio)
- sono di difficile attuazione per la lunga durata e per l'elevato impegno di risorse

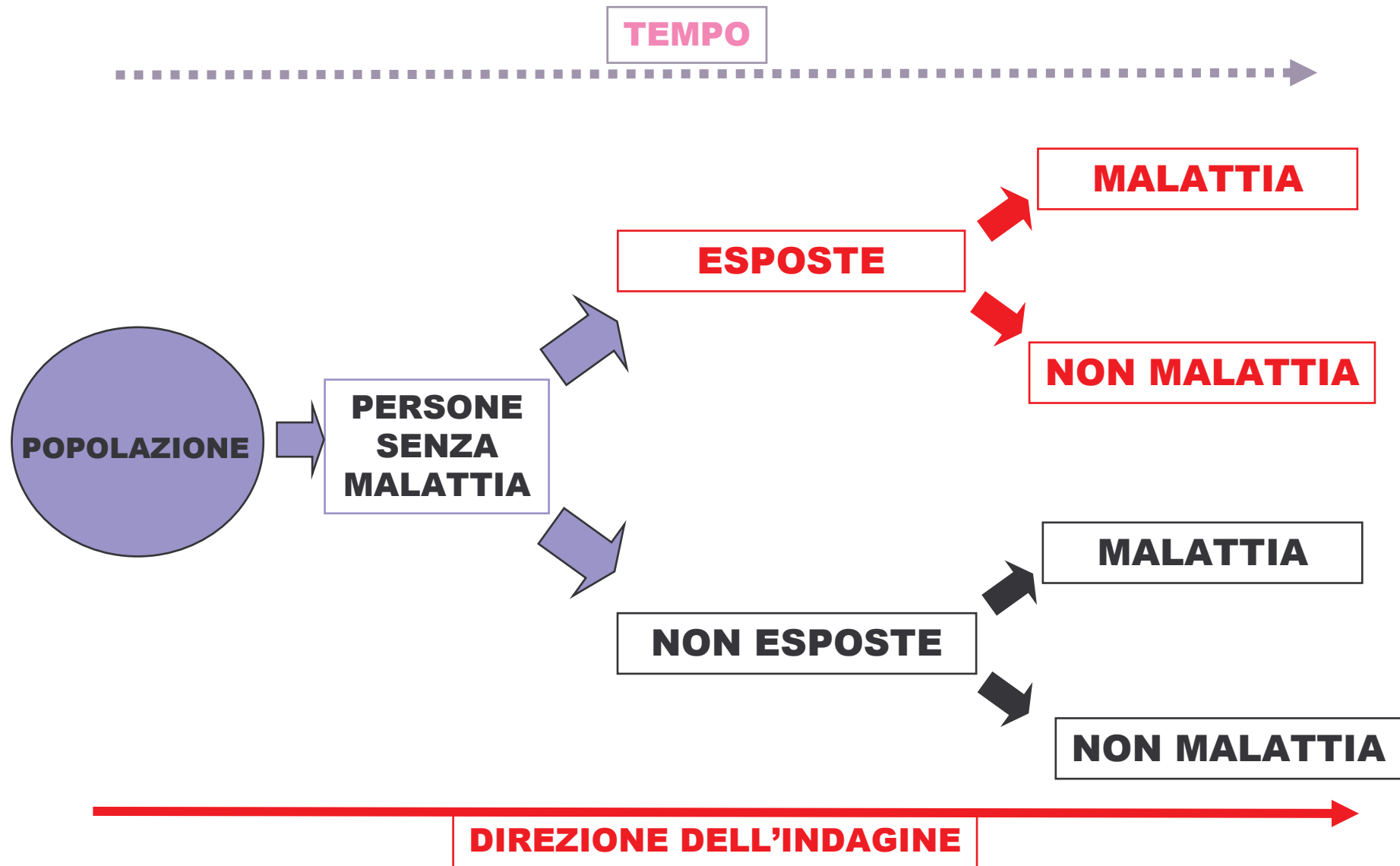


COORTE

GRUPPO DI PERSONE CON UNA O PIU' CARATTERISTICHE IN COMUNE

- soggetti nati nello stesso anno
 - studenti iscritti allo stesso corso
 - infartuati (sopravvivenza con vari trattamenti)
 - estrogeni o meno postmenopausa e osteoporosi
 - lavoratori esposti ad un ipotetico fattore di rischio
 - vaccinazione e persistenza degli anticorpi
-
- Corte chiusa: si analizzano le stesse persone per un arco di tempo
 - Corte aperta: le persone possono entrare ed uscire dal campione

DISEGNO DI UNO STUDIO DI COORTE





Studi di coorte prospettici e retrospettivi

- Lo studio di corte classico è quello prospettico e prosegue fino al raggiungimento di un numero di eventi tali da consentire una adeguata elaborazione
- Nello studio di coorte retrospettivo il tempo zero è spostato nel passato in modo tale da ridurre i tempi



Esempio: cancerogenicità e agenti chimici

- Prospettico: recluto lavoratori sani e li seguo nel tempo dopo averli suddivisi in esposti e non esposti e misuro gli eventi nei due gruppi
- Retrospektivo: l'inizio dell'indagine è spostata nel passato e si raccolgono i dati mediante la documentazione esistente sia in relazione alla malattia che agli agenti espositivi



Studi di coorte sperimentali

- La maggior parte di tali studi viene condotta secondo il disegno dello studio di coorte
- Differenza l'introduzione da parte del ricercatore della variabile indipendente



Studi di coorte multicentrici

- Condotti contemporaneamente in diversi centri di ricerca
- Aumentano le dimensioni del campione
- Attenzione alla confrontabilità dei dati



✓ Confronto tra tassi


I tassi rilevati a seguito di un'indagine a coorte permettono di giungere a conclusioni di estrema importanza.

La differenza tra i due tassi di incidenza (esposti/non esposti) ci consente di calcolare il rischio attribuibile, che indica la frazione dell'evento eliminabile qualora si elimini il fattore in causa.

Esempio: tasso di incidenza di mortalità per cr polmonare nei

-fumatori	188 su 10^5 /anno,
-non fumatori	19 su 10^5 /anno;
rischio attribuibile:	169 su 10^5 /anno

Esso indica la frazione di cr polmonare che può essere attribuito al fumo ed evitabile rimuovendo tale fattore di rischio



Il rapporto tra i due tassi di incidenza definisce il rischio relativo, che indica la forza di associazione, cioè di quante volte è maggiore la probabilità che l'evento si manifesti negli esposti rispetto ai non esposti.

Nell'esempio della mortalità per cr polmonare in fumatori e non fumatori il rischio relativo calcolato è 9,9 (188/19)

Esso rappresenta la probabilità che i soggetti esposti al fumo hanno di sviluppare il cr polmonare rispetto ai non fumatori.

Il rischio relativo può essere calcolato soltanto disponendo dell'incidenza (studi di coorte), mentre una stima di questo rischio (odds ratio) può essere ricavata anche dagli studi caso-controllo.

Stime del rischio

- Dalla diversa combinazione dello studio possono risultare quattro possibilità

		Malattia		
		presente	assente	
Fattore di rischio	presente	A	B	A+B
	assente	C	D	C+D
		A+C	B+D	A+B+C+D


Infezione ospedaliera

		Infezione ospedaliera		
		presente	assente	
CATETERE URINARIO	presente	A	B	A+B
	assente	C	D	C+D
		A+C	B+D	A+B+C+D



Infezione ospedaliera

		Infezione ospedaliera		
		presente	assente	
CATETERE URINARIO	presente	12	188	200
	assente	16	784	800
		28	972	1000

- 
- Tasso incidenza esposti= $12/200=6/100$
 - Tasso incidenza non esposti= $16/800=2/100$

 - **RISCHIO RELATIVO= $6/2 = 3$**
 - **RISCHIO ATTRIBUIBILE= $6-2 = 4/100$**

Persone anno

		Infezione ospedaliera		Persone anni osservazione	Tassi incidenza annuali
		presente	assente		
ESPOSIZIONE	presente	4	--	83	4.8%
	assente	2	--	74	2.7%
		6	--	157	3.8%



- **RISCHIO RELATIVO= $4.8/2.7 = 1.8$**
- **RISCHIO ATTRIBUIBILE= $4.8 - 2.7 = 2.1\%$ anni persona**



Dimensione del campione in esame

- in rapporto principalmente
 - alla prevalenza dell'esposizione al fattore di rischio;
 - alla necessità di ottenere un rischio relativo con predefinite caratteristiche di significatività (ad es. con tolleranza di errore al 5%).
- per definire le dimensioni del campione sono da tenere presenti anche:
 - la **compliance** (disponibilità a sottoporsi a test periodici);
 - la possibilità di perdita di soggetti nel corso del follow-up (**drop-out**) e quindi la perdita di significatività statistica nell'analisi dei risultati.

Numero di partecipanti

EPI6.EXE - □ X

EpiInfo Version 6 **Statcalc** **November 1993**

Unmatched Cohort and Cross-Sectional Studies (Exposed and Nonexposed)

Probabilità che, se i due campioni differiscono, questo riflette una differenza reale nelle due popolazioni (limite fiduciario o 1-alfa) : **25.00 %**

Probabilità che, se le due popolazioni differiscono, i due campioni mostreranno una differenza significativa (potenza o 1-beta) : **80.00 %**

Rapporto tra esposti e non esposti 1 : 1

Frequenza attesa della malattia tra i non esposti : **0.10 %**

Aggiungi il valore più piccolo che è possibile rilevare fra UNO dei seguenti :

- RR atteso più vicino ad 1 : **0.00**
- OR atteso più vicino ad 1 : **0.00**
- % di malattia fra gli esposti più vicina alla % di malattia fra i non esposti : **0.00 %**

F1-Help **F4-Calc** **F6-Open File** **F10-Done**

STATCALC



Durata del follow-up

Il tempo di osservazione, anche se talora difficilmente definibile, può essere calcolato in base al tasso di incidenza dell'evento nella popolazione in esame

esempio

coorte = 1.000 persone

tasso di incidenza = 1% anno = 10 casi / anno

se "statisticamente" occorrono 100 casi perché l'indagine diventi significativa, la durata del follow-up dovrà essere di 10 anni.

oppure aumentare l'entità della coorte (10.000 persone per un anno)



Vantaggi

- Uniformità delle osservazioni sia per quanto riguarda il fattore di rischio che per il riconoscimento dei nuovi casi
- Confronto tra esposti e non esposti sin dall'inizio dello studio e permettendo il controllo di eventuali fattori importanti
- Calcolo diretto del rischio
- Descrizione completa degli eventi



Svantaggi

- Possibilità di drop out
- Riduzione dell'interesse del ricercatore per la durata dello studio con irregolarità della raccolta dei dati
- Numero elevato di soggetti da arruolare, il costo e la durata
- Difficoltà di controllo di variabili esterne
- Nel caso di fattori di rischio gravi necessità di elevate numerosità



Epidemiologia Sperimentale



Gli studi sperimentali

- Rilevazione degli effetti prodotti da un intervento sullo stato finale delle persone trattate
- PREVEDE l'introduzione di variabili indipendenti
- NON PREVEDE l'intervento esterno del ricercatore su una parte dei soggetti in studio.




Generalità

- Valutare l'effetto di un intervento sanitario significa effettuare una valutazione di efficacia
- Per l'analisi dei risultati serve il raffronto con un gruppo di riferimento ma non sottoposto al trattamento in studio
- Gli studi sperimentali sono studi di tipo prospettico



Caratteristiche peculiari

- Presenza di un gruppo di controllo
- La randomizzazione
- L'effettuazione in "cieco"

- 
- ***Randomized Clinical Study***
(studio clinico randomizzato)
 - Effettuato per la valutazione di interventi terapeutici

 - ***Randomized Controlled Study***
(studio controllato randomizzato)
 - Effettuato per la valutazione di altri interventi sanitari

 - ***Studi quasi-sperimentali o semi-sperimentali***
in mancanza di una o più di queste
caratteristiche



GRUPPO DI CONTROLLO

- Non essere sottoposto ad alcun intervento
- Aver ricevuto trattamento PLACEBO
- Aver ricevuto trattamento TRADIZIONALE



MODELLI DI STUDIO SPERIMENTALE

- valutazione semplice
- valutazione sequenziale
- valutazione comparativa
- valutazione comparativa random



VALUTAZIONE SEMPLICE

- Applicazione intervento ad una popolazione in studio e successiva osservazione dei risultati (salute / malattia) dopo l' intervento
- SVANTAGGI
non tiene conto della situazione strutturale preesistente della popolazione studiata, al momento dell'avvio dell'indagine.



VALUTAZIONE SEQUENZIALE

- Si effettuano due determinazioni del grado di salute / malattia:
 - una PRIMA dell'intervento (riferimento sulla situazione precedente)
 - una DOPO l'intervento (valutazione degli effetti)




SVANTAGGI VALUTAZIONE SEQUENZIALE

- Non viene tenuto conto di fattori
 - concomitanti esterni / interni ;
 - noti/ non noti che influiscono sul decorso.
- Talora non è quindi facile dimostrare il nesso causale diretto:

intervento **→** **miglioramento**



VALUTAZIONE COMPARATIVA

- Raffronta le modificazioni dello stato di salute / malattia
 - In un gruppo di soggetti sottoposti all' intervento (CASI)
 - In un gruppo di soggetti NON sottoposti all' intervento (CONTROLLI)
- Più attendibile nel valutare la relazione
intervento  **miglioramento**



SVANTAGGI DELLA VALUTAZIONE COMPARATIVA

- I CONTROLLI devono essere il più possibile simili ai soggetti del gruppo in esame
- Difficile selezionare un gruppo idoneo di CONTROLLI (con analoghe caratteristiche per quanto riguarda i fattori che possono influenzare il risultato di salute / malattia)



VALUTAZIONE COMPARATIVA RANDOM

- Selezione del tutto CASUALE dei 2 gruppi (sperimentale e controllo)

In questo modo dovrebbero distribuirsi in modo casuale nei 2 gruppi le variabili



Comparabilità fra i risultati dei 2 gruppi



CONTROLLO DEI BIAS IN EPIDEMIOLOGIA SPERIMENTALE

- **FONDAMENTALE:**

In Epidemiologia Sperimentale né le persone in esame né gli sperimentatori devono **CONOSCERE** le persone che appartengono al gruppo dei **CASI** o ai **CONTROLLI**.

- Per fare ciò si ricorre agli studi in **CIECO**



STUDI IN CIECO

- SINGOLO CIECO: solo i soggetti in esame non conoscono la collocazione dei soggetti nel gruppo;
- DOPPIO CIECO: anche gli operatori non conoscono tale collocazione;
- TRIPLO CIECO: anche il ricercatore che elabora i dati è all'oscuro sulle relative appartenenze



EFFICACIA DEL TRATTAMENTO

- EFFICACIA RELATIVA

confronto della percentuale dei soggetti del gruppo sperimentale e del controllo

- EFFICACIA ATTRIBUIBILE

% soggetti migliorati nei casi

% soggetti migliorati fra i controlli

(stima quanta parte del beneficio registrato nel gruppo sperimentale si deve all'intervento e non ad altri fattori)



FRAZIONE PREVISTA DI EFFICACIA

- Si calcola conoscendo l' Efficacia Attribuibile e la quantità di soggetti nella popolazione generale che potrebbero trarre giovamento dall' intervento



NUMEROSITÀ CAMPIONARIA

- Più alta è la numerosità del campione in studio
 - minore è la differenza prevedibile tra risultati dell'intervento e non intervento
 - minore è il limite di errore accettabile nel valutare i risultati dell'intervento
 - maggiore è la significatività dei risultati (non possono essere casuali)



RILEVAZIONE DEI DATI

- Evitare interpretazioni soggettive
- Conoscere SENSIBILITA' e SPECIFICITA' delle tecniche di rilevazione
- Valutare le eventuali percentuali di errore dei mezzi tecnici usati
- Prevedere possibili distorsioni da non rispondenza
- Se la numerosità dei casi e dei controlli è diversa avvalersi di DIFFERENZA % e NON ASSOLUTA
- Il singolo o doppio cieco possono ridurre le distorsioni



VANTAGGI DEGLI STUDI RANDOM

- Distribuzione casuale dei vari fattori casuali interferenti non conosciuti
- Eliminazione dei condizionamenti psicologici di paziente e sperimentatore con gli studi in cieco
- Risultati validi ed estensibili a tutta la popolazione



SVANTAGGI DEGLI STUDI RANDOM

- Problemi etici per l' applicazione nell'uomo
- Difficile organizzazazione
- Alti costi
- Durata elevata
- Quantificazione "Binomiale" delle risposte
- Falsi Negativi (es. farmaco inefficace per dose troppo bassa)



CAMPI DI APPLICAZIONE

- **TERAPEUTICO:** campo più utilizzato per introdurre nuovi farmaci, in doppio cieco con il placebo
- **PREVENTIVO:** per introdurre misure di sanità pubblica
- **ASSISTENZA SANITARIA:** per una corretta definizione dei bisogni socio – sanitari di una popolazione e per una corretta programmazione dei servizi



RISULTATI DELLA RICERCA

- Attendibilità e validità:

- direttam. proporz. alla % di esiti NOTI

- inversam. proporz. Alla % di esiti NON NOTI



INDAGINE COMPLETA

- **O1**: osservazione pre – intervento
- **O2**: osservazione post – intervento
- **X**: intervento sperimentale

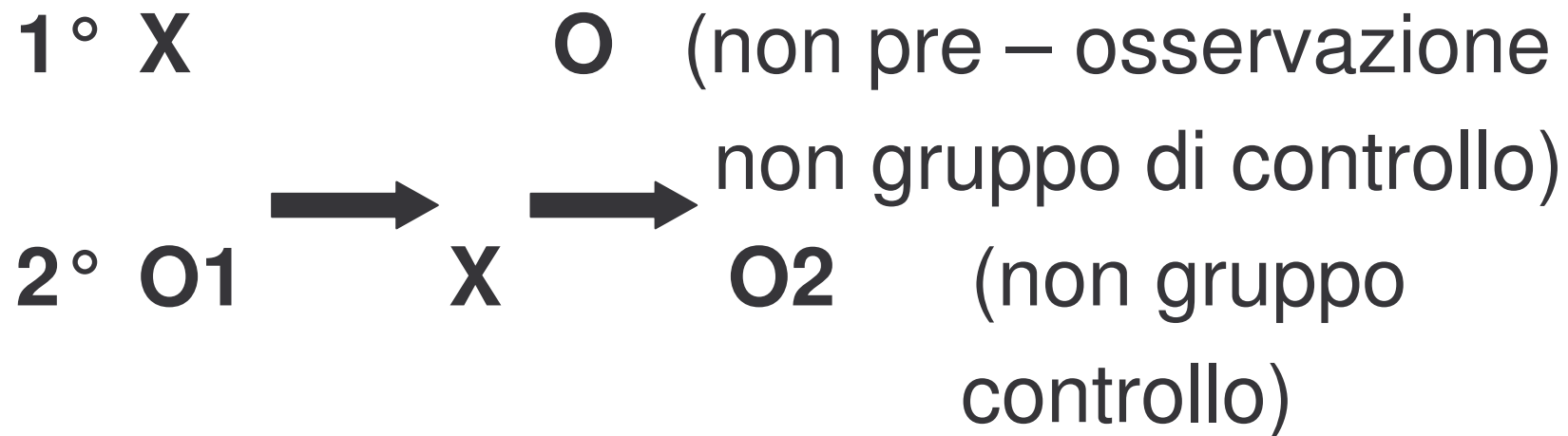
O1 **→** **X** **→** **O2** (Casi)

O1 **→** **O2** (controlli)



INDAGINE RIDOTTA

- **O1** : pre – intervento
- **O2** : post – intervento
- **X** : intervento sperimentale





CARENZE INDIVIDUABILI

- Di struttura
- Di educazione sanitaria
- Di Livello tecnico dei medici



PIANIFICAZIONE

- ANALISI DELLA SITUAZIONE
- FORMULAZ. PROGETTI ALTERNATIVI
- FASE DECISIONALE (COSTI / BENEFICI)
- DISCUSSIONE E REALIZZAZIONE
- VALUTAZ. RISULTATI



METODO EPIDEMIOLOGICO PER STUDIARE I SERVIZI SANITARI

- Motivi dell'attuale situazione
- Servono cambiamenti?
- Sono raggiunti gli obiettivi del SSN?
- Servizi erogati dal SSN :
 - accessibili?
 - accettabili?
 - ben distribuiti?



QUESITI DA CONOSCERE

- Bisogno di assistenza della popolazione
- “Domanda” di servizi socio – sanitari
- Uso di servizi (personale / lavoro / risorse)
- Risultati prodotti



BISOGNO DI ASSISTENZA

- Assistenza FISICA / PSICHICA
- Evidenziato da: - Medico
 - Paziente
 - familiari
- METODO: inchiesta sugli stati di salute della popolazione con i metodi suddetti



BISOGNO DEI SERVIZI

- Valutaz. In base a:
 - Statistica dei ricoveri e delle visite specialistiche
 - intervallo fra domanda ed erogazione delle prestazioni
 - Diffusione di cure domiciliari



USO DEI SERVIZI

- Valutaz. In base al personale ed alle risorse disponibili
- Verificare : - richiesta analisi/ricoveri
 - % popolazione soddisfatta
 - nuovi servizi necessari
- FONDAMENTALE:
 - ridurre durata media degenza
 - stimolare ricoveri per malattie più gravi (rapporto favorevole costi – benefici)



RISULTATI PRODOTTI

- Rapporto fra
 - assenze da lavoro / cure domiciliari
 - assenze da lavoro / ricoveri ospedalieri

(I rapporti variano in base alle diverse malattie)