

**Università degli Studi di Perugia  
FACOLTÀ DI FARMACIA  
- CORSO DI IGIENE E SANITA' PUBBLICA -**

# **EPIDEMIOLOGIA ANALITICA**

● **Prof. Silvano Monarca**

# Modalità di applicazione del metodo epidemiologico

## EPIDEMIOLOGIA OSSERVAZIONALE

### EPIDEMIOLOGIA DESCRITTIVA O ECOLOGICA

- Descrive correttamente eventi sanitari significativi
- Utilizza tecniche di statistica descrittiva
- Risponde alle domande: **chi? dove? quando?**
- Può portare a formulare ipotesi su eventuali relazioni causa-effetto

### EPIDEMIOLOGIA ANALITICA

- Indaga l'eventuale relazione causa-effetto
- Risponde alla domanda: **perchè?**

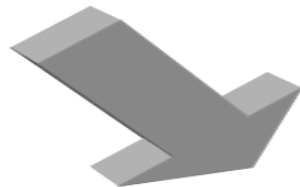
### EPIDEMIOLOGIA SPERIMENTALE

- Valuta l'efficacia di interventi sanitari (preventivi o terapeutici)
- Risponde alla domanda: **funziona?**

# EPIDEMIOLOGIA ANALITICA

L'**EPIDEMIOLOGIA ANALITICA** è la parte dell'epidemiologia OSSERVAZIONALE che si occupa di ricercare la correlazione tra l'esposizione ad un **FATTORE** (eziologico o di rischio) e la **MALATTIA** rilevata nella popolazione

Esposizione



Effetto

• Situazione in cui sono presenti insieme agente (o fattore di rischio) e ospite: sono possibili l'incontro e l'interazione tra essi.

• Risultato della interazione tra agente (o fattore di rischio) e ospite

# Studi analitici

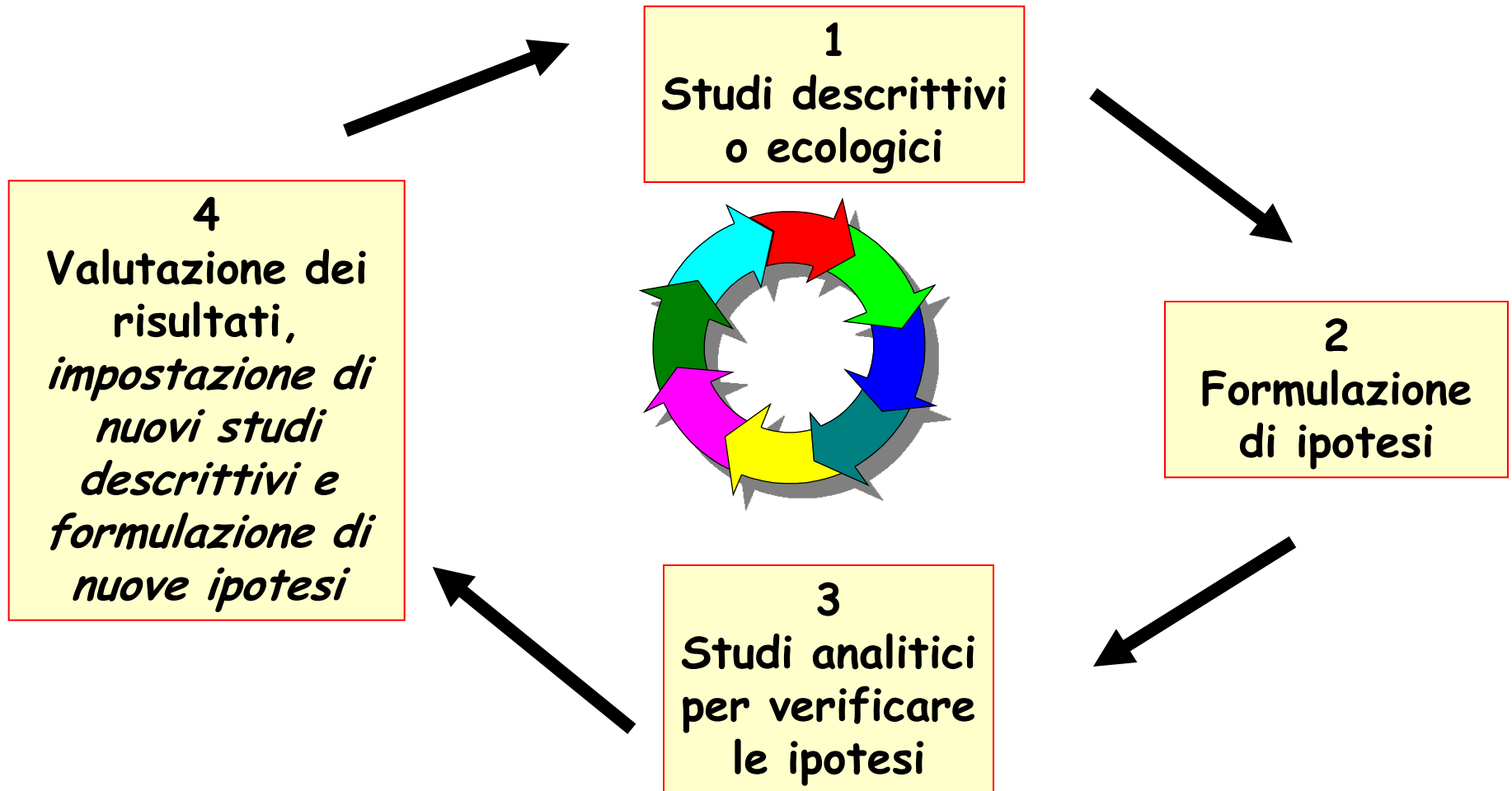
Indagare una **relazione causa-effetto** significa:

- dimostrare che il contemporaneo verificarsi di 2 eventi non è legato al caso, ma che esiste un certo grado di dipendenza

Per dimostrare che un'associazione tra 2 eventi sia realmente causale è necessario valutare:

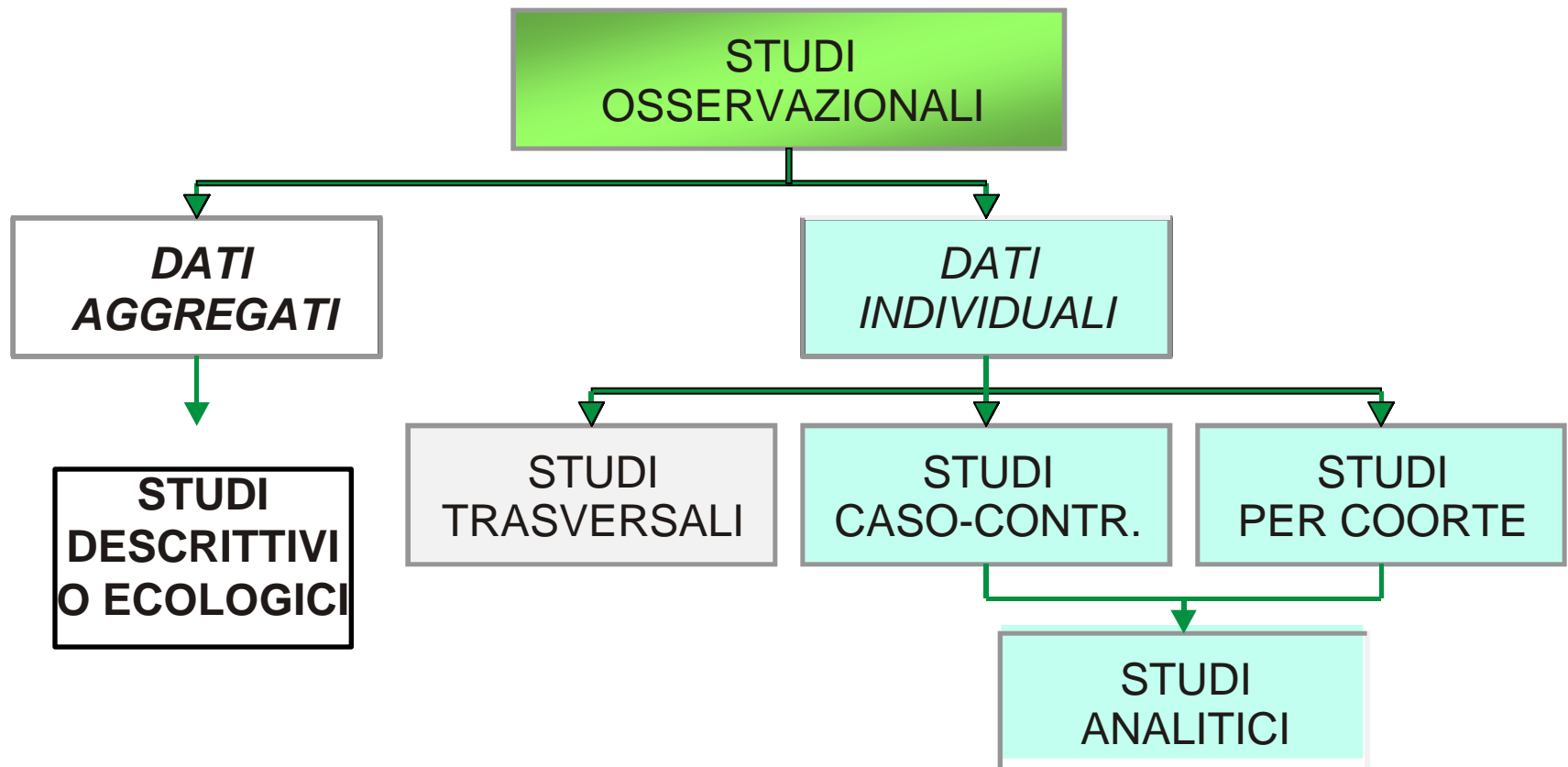
- **la forza** - rischio relativo (RR) ed *odds ratio* (OR)
- **la consistenza** - conferma di studi successivi
- **la relazione temporale**
- **la plausibilità biologica**
- **la relazione dose-risposta**
- **la reversibilità**
- **l'assenza di fattori confondenti**

# Ciclo delle indagini epidemiologiche



# Epidemiologia osservazionale: Studi analitici

Nell'ambito dell'EPIDEMIOLOGIA DI OSSERVAZIONE si riconoscono quattro principali categorie di studi

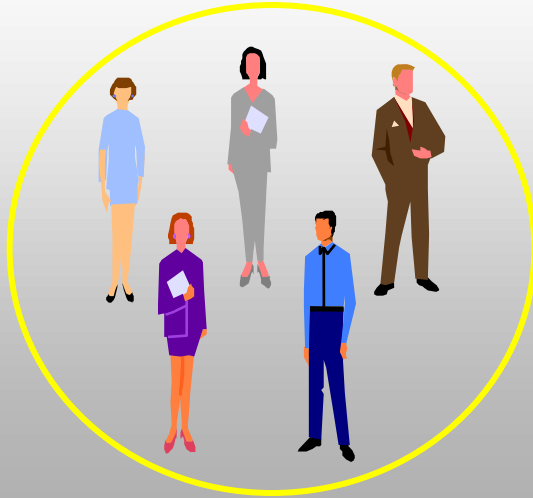


# Direzionalità dei tre più importanti studi osservazionali



# Schema generale di uno studio analitico

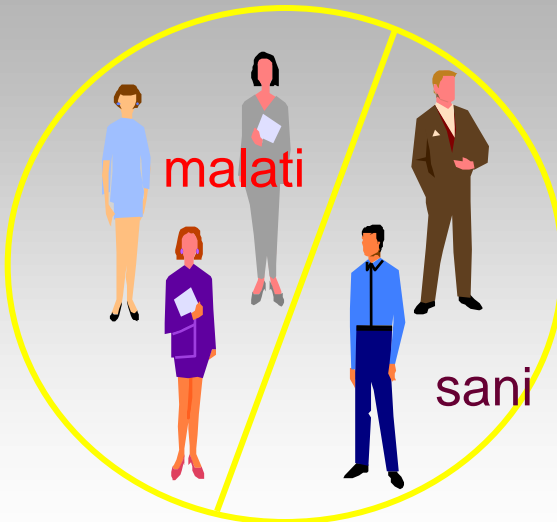
esposti



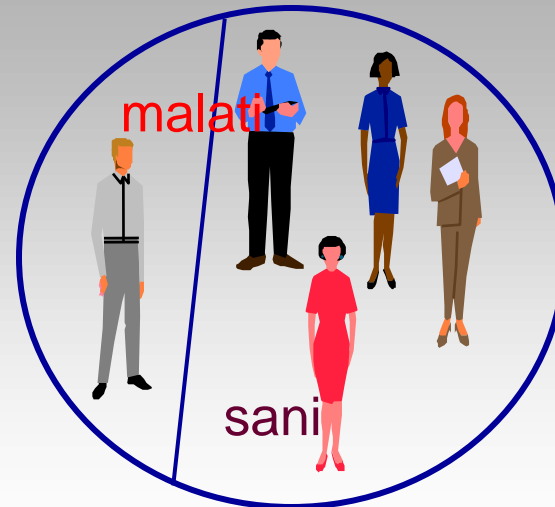
non esposti



esposti



non esposti



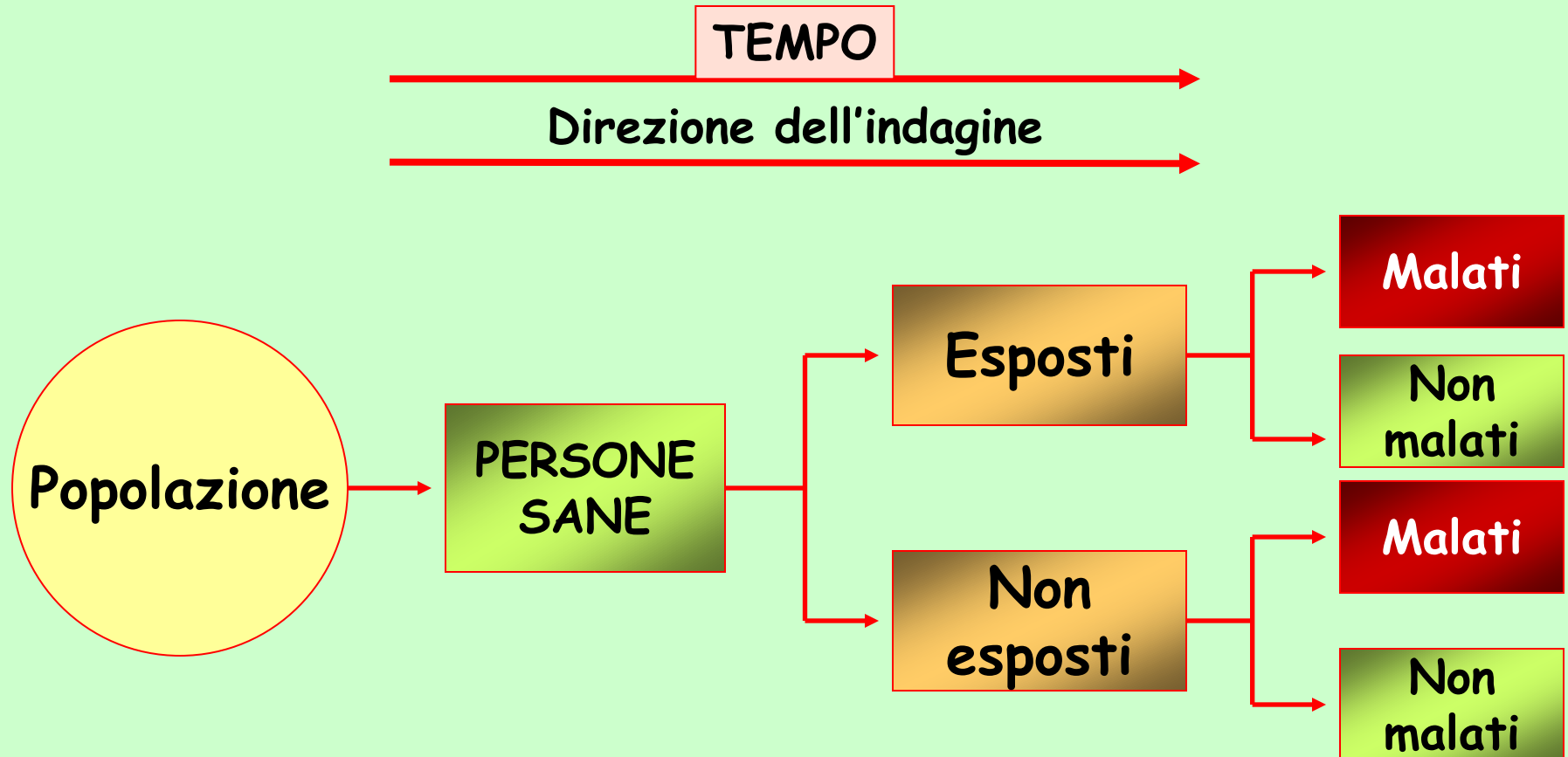


# Studi di coorte o studi prospettici

Cosa accadrà?

- Iniziano l'osservazione di individui sani non affetti da malattia che vengono **seguiti nel tempo** (studi prospettici)
- Gli individui selezionati sono liberi dalla malattia oggetto di studio e costituiscono la coorte suddivisa in due gruppi in relazione all'esposizione (**esposti**) o meno (**non esposti**) al fattore di rischio
- Alla fine dello studio si confrontano il **numero di nuovi casi** di malattia tra gli esposti (Incidenza-e) e il **numero di nuovi casi** tra i non esposti (Incidenza -ne)

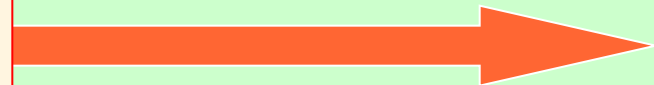
# Studi per coorte



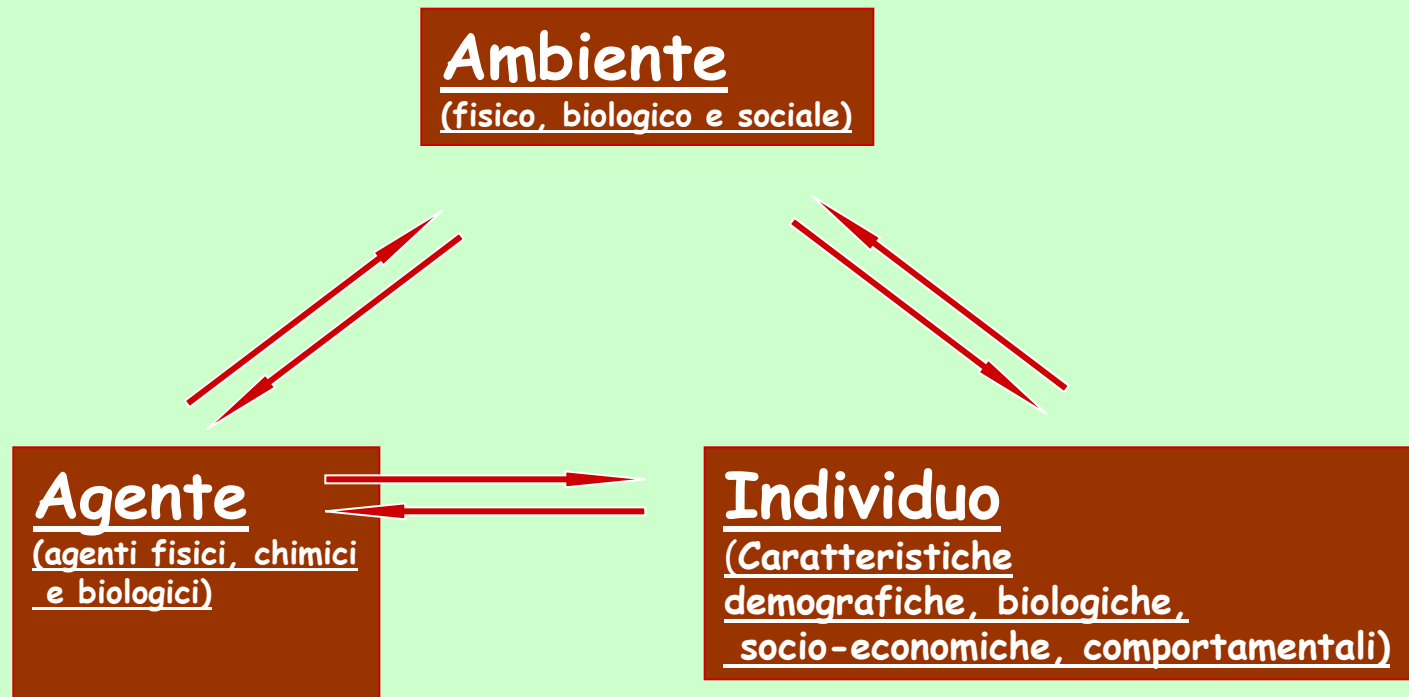
## Coorte: le coorti romane



La coorte è una antica unità militare romana formata da 600 uomini



# TRIADE EPIDEMIOLOGICA



L'inizio della storia naturale delle malattie è costituito dall'incontro e dall'interazione tra agente morboso ed individuo in un contesto ambientale che modula tale incontro.

# Applicazione dei differenti studi osservazionali

	Ecologici	Trasversali	Caso-controllo	A coorte
Malattie rare	++++	-	+++++	-
Cause rare	++	-	-	+++++
Effetti multipli di un fattore di rischio	+	++	-	+++++
Esposizioni multiple	++	++	++++	+++
Relazione temporale	++	-	+	+++++
Misura dell'incidenza	-	-	+	+++++
Lungo periodo di latenza	-	-	+++	-

## Studi per Coorte

Nello studio per coorte ci si chiede:

“vediamo se (e quanto) l'incidenza di malattia negli esposti é maggiore rispetto alla popolazione non esposta”

- ⇒ La coorte arruolata deve essere composta da soggetti con 1 o più caratteristiche in comune
- ⇒ L'associazione tra l'esposizione ad un presunto fattore di rischio e malattia viene misurata mediante il calcolo del **RISCHIO RELATIVO (RR)**

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

$$I(e) = \frac{a}{a + b}$$

$$I(ne) = \frac{c}{c + d}$$

$$RR = \frac{I(e)}{I(ne)}$$

# Interpretare il RR

**Rischio Relativo = RR:** *la probabilità che compaia un evento avverso in una popolazione esposta ad un particolare rischio, comparata con quella di una popolazione non esposta.*

$RR = \frac{I(e)}{I(ne)}$  Rapporto tra incidenza degli esposti e incidenza non esposti  $I(ne)$

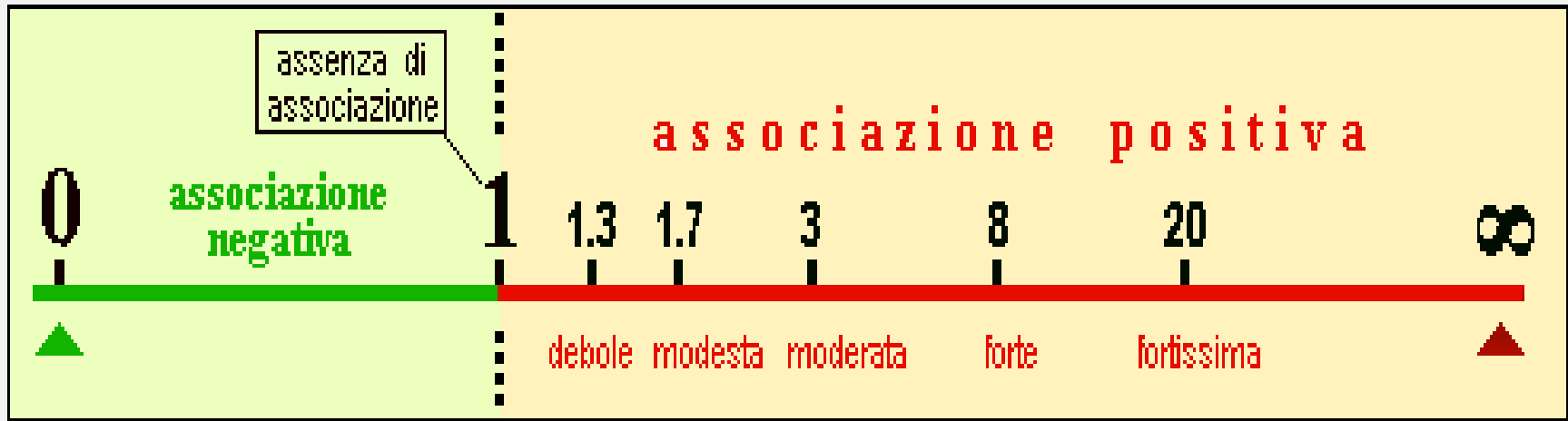
**$RR > 1$**  : La probabilità di malattia é maggiore nel gruppo dei soggetti esposti rispetto ai soggetti non esposti al fattore di rischio. Tanto più elevato é il valore di RR, tanto più forte è l'associazione

**$RR = 1$**  : assenza di associazione fattore di rischio-malattia

**$RR < 1$**  : Un valore di RR inferiore ad 1 indica che l'esposizione al fattore di rischio fa diminuire la probabilità di malattia, pertanto non si tratta di un fattore di rischio ma di un fattore protettivo

# Interpretare l'RR

Schema di interpretazione del rischio relativo e dell'odds ratio.



Esempi di interpretazione del RR:

**RR=3** significa che il verificarsi dell'evento è **3 volte maggiore** tra i soggetti esposti rispetto a quelli non esposti

Il RR può essere interpretato anche come eccesso di rischio (EER excess relative risk) rispetto ad un valore di riferimento che per definizione è 1 (RR-1) e per comodità si esprime in % ad es: **RR=1,3** il verificarsi dell'evento tra i soggetti esposti è del **30%** in più rispetto a quelli non esposti.

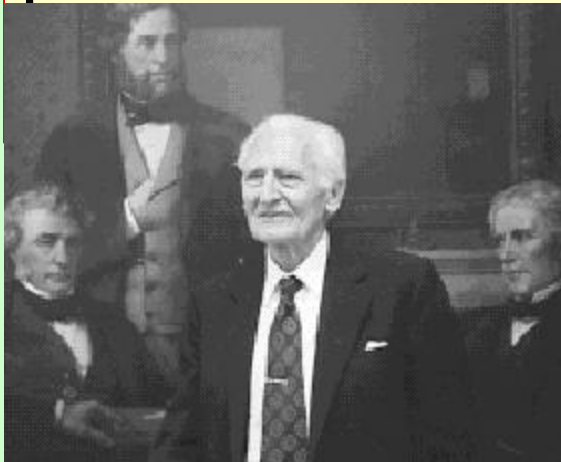
**RR=0,74** il verificarsi dell'evento tra i soggetti esposti è inferiore del **26%** rispetto ai non esposti



## Esempio di uno studio per coorte

“Quando, nel 1951, il professor Austin Bradford Hill ed io eravamo alla ricerca di modi per investigare la correlazione tra il fumo di sigarette ed il tumore del polmone che ci avrebbero permesso di confermare (o confutare) le conclusioni che avevamo raggiunto in base ad uno studio delle abitudini di fumatori dei pazienti con e senza la malattia, Bradford Hill ebbe un'ottima idea. Facciamo così, disse, chiediamo ai medici di dirci quanto fumano e poi seguiamoli per parecchi anni per vedere chi muore prima e se la loro mortalità a causa del tumore del polmone varia nel modo previsto dai nostri studi precedenti.”

*Sir Richard Doll  
Luglio 1999*



## Esempio di uno studio per coorte

Contattati 56.000 medici

1951 - Primo questionario con rispondenza del 69%

1966 - Secondo questionario

1972 - Terzo questionario

1) Raccolta dei dati di mortalità attraverso la consultazione di schede di decesso

2) Calcolo del tasso di mortalità per tumore al polmone

3) Allestimento della tabella con i tassi di mortalità

	NF	E	
<u>Tumore polmonare</u>	10	140	$RR = 140/10 = 14.0$
<u>Malattie cardiov.</u>	413	669	$RR = 669/413 = 1.6$

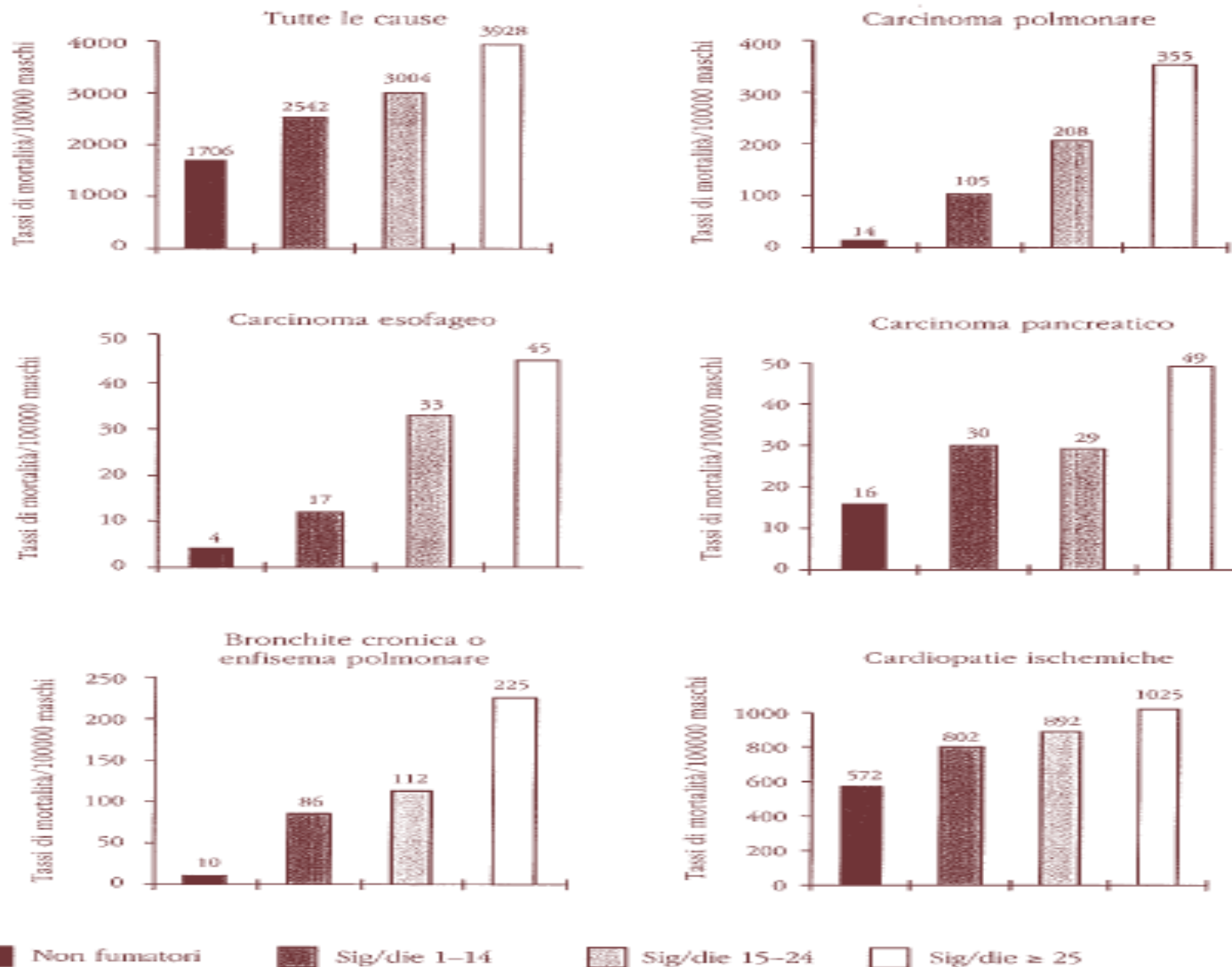
## Esempio di uno studio per coorte

Successive elaborazioni hanno consentito di dividere i fumatori in 3 categorie in base alle sigarette mediamente consumate al giorno

	1-14	15-24	>25	Tassi di mortalità
Tumore polmonare	78	127	251	
Malattie cardiov.	608	652	792	

	1-14	15-24	>25	RR
Tumore polmonare	7.8	12.7	25.1	
Malattie cardiov.	1.5	1.6	1.9	

# Studio di coorte dei medici inglesi sul fumo



**Figura 11.** Mortalità globale per cause selezionate in relazione alle abitudini al fumo nei maschi. Dati dallo studio prospettico dei medici inglesi (da: Doll et al., 1994).

## ● STUDI ANALITICI PER COORTE: ESERCIZIO

- La Tabella riporta i risultati di uno studio per coorte relativo all'incidenza decennale (standardizzata per età) del carcinoma broncopolmonare in rapporto al numero di sigarette fumate. Studio condotto su uomini di età compresa tra 40 e 50 anni.

SIGARETTE AL GIORNO	%	TASSO DI INCIDENZA (PER 10 ANNI)
0	40	70 (× 1000)
1 ÷ 9	20	85 (× 1000)
10 ÷ 19	25	101 (× 1000)
≥ 20	15	148 (× 1000)
TOTALE	100	92,45 (× 1000)

## ● STUDI ANALITICI PER COORTE: ESERCIZIO

### ■ Calcolare:

- a) il **rischio relativo** nelle 3 categorie di fumatori in rapporto alla categoria di riferimento (0 sigarette);
- b) il **rischio attribuibile** delle 3 categorie di esposizione.

# ● STUDI ANALITICI PER COORTE: ESERCIZIO

## (SVOLGIMENTO) [A]

- Calcolare: a) il **rischio relativo** nelle 3 categorie di fumatori in rapporto alla categoria di riferimento (0 sigarette);

SIGARETTE AL GIORNO	%	TASSO DI INCIDENZA (PER 10 ANNI)
0	40	70 (× 1000)
1 ÷ 9	20	85 (× 1000)
10 ÷ 19	25	101 (× 1000)
≥ 20	15	148 (× 1000)
TOTALE	100	92,45 (× 1000)

## ● STUDI ANALITICI PER COORTE: ESERCIZIO (SVOLGIMENTO)

### ■ Calcolare:

a) il **rischio relativo** nelle 3 categorie di fumatori in rapporto alla categoria di riferimento (0 sigarette);

$$RR_{1\div 9} = 85/70 = 1,21$$

$$RR_{10\div 19} = 101/70 = 1,44$$

$$RR_{>20} = 148/70 = 2,11$$



# Esempi di studi di coorte : il Framingham study

## The National Heart, Lung, and Blood Institute

- • nel 1948 iniziò uno studio di coorte su 5.209 uomini e donne di Framingham, Massachusetts
- • Nel 1971, si è aggiunta una seconda generazione e nel 2002 una terza generazione
- • Ha fornito numerose informazioni preziose sui fattori di rischio per le malattie cardiovascolari.

# Perché Framingham ?


La città di Framingham fu scelta per ...

- La stabilità economica (pochi spostamenti della popolazione e quindi in generale meno persi al follow-up)
- Il grande centro medico vicino utilizzato generalmente da tutta la popolazione
- Le dimensioni limitate (più controllabile)

Framingham al tempo in cui fu scelta per lo studio, era una cittadina situata a circa 20 miglia a ovest di Boston, con una popolazione di circa 28000 persone di cui 10000 erano adulti nella fascia di età 30-59 anni, considerata di interesse per lo studio.

# La “original cohort”

	Total	Men	Woman
Random sample	6507	3074	3433
Respondents	4469	2024	2445
Volunteers	740	312	428
Respondents free of CHD	4393	1975	2418
Volunteers free of CHD	734	307	427
Total free of CHD	5127	2282	2845
Framingham study group			



# Framingham Heart Study

## Longitudinal Population-Based Family Study

1948 → 1958 → 1968 → 1978 → 1988 → 1998 → 2008

### Original cohort

N = 5209 men & women (ages 28-62)

1644 spouse pairs, 596 sibships

1971 → → → → 2008

### Offspring study

N = 5124 men and women (ages 5-70)

1576 spouse pairs, 3514 biological offspring

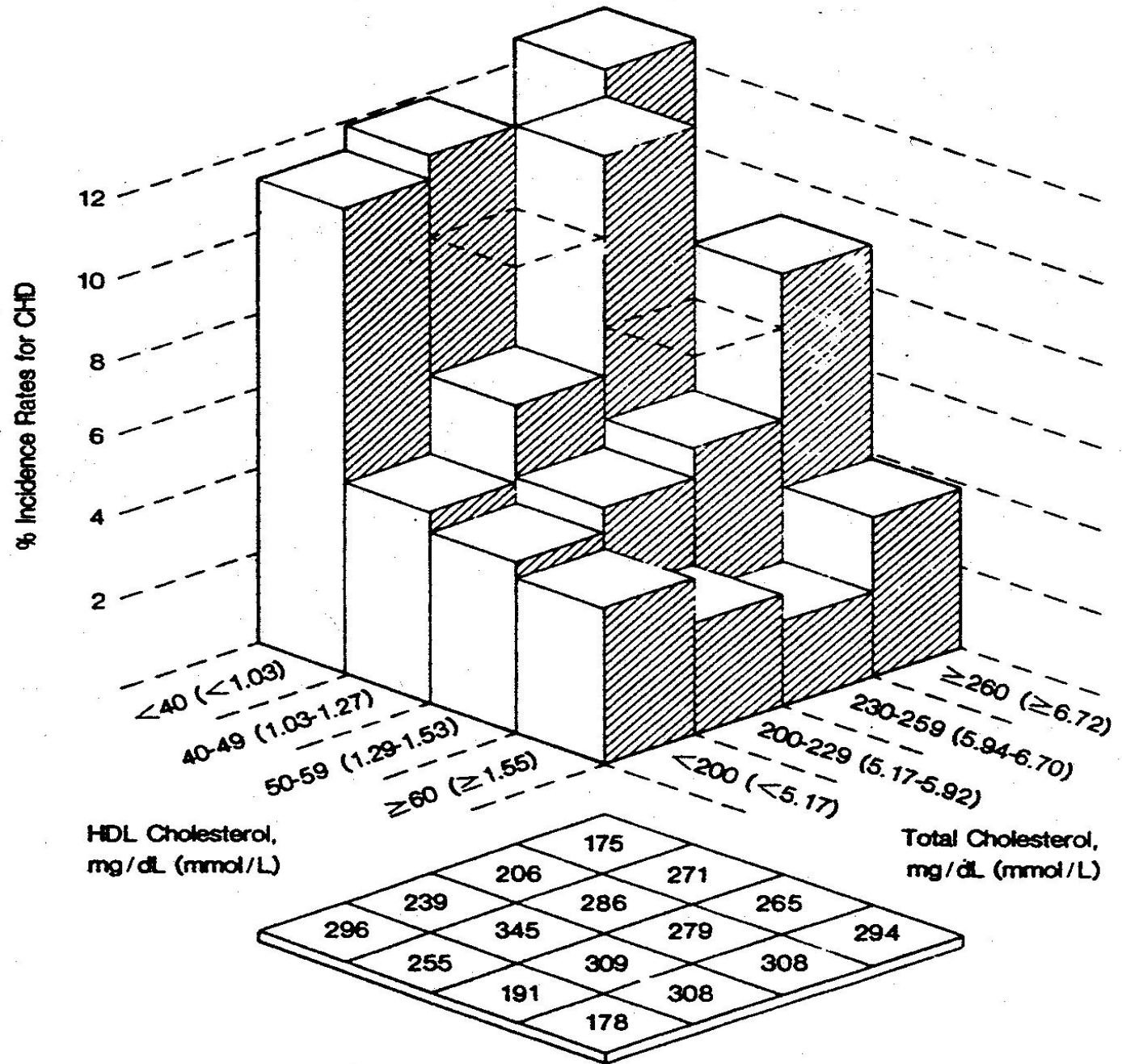
2002 → 2008

Third Generation study?

# Le domande implicavano la relazione tra ...

- **età, sesso,**
- **attività fisica,**
- **storia familiare,**
- **livello di colesterolo nel sangue,**
- **livello di trigliceridi nel sangue**
- **livello di istruzione,**
- **nazionalità di origine,**
- **occupazione,**

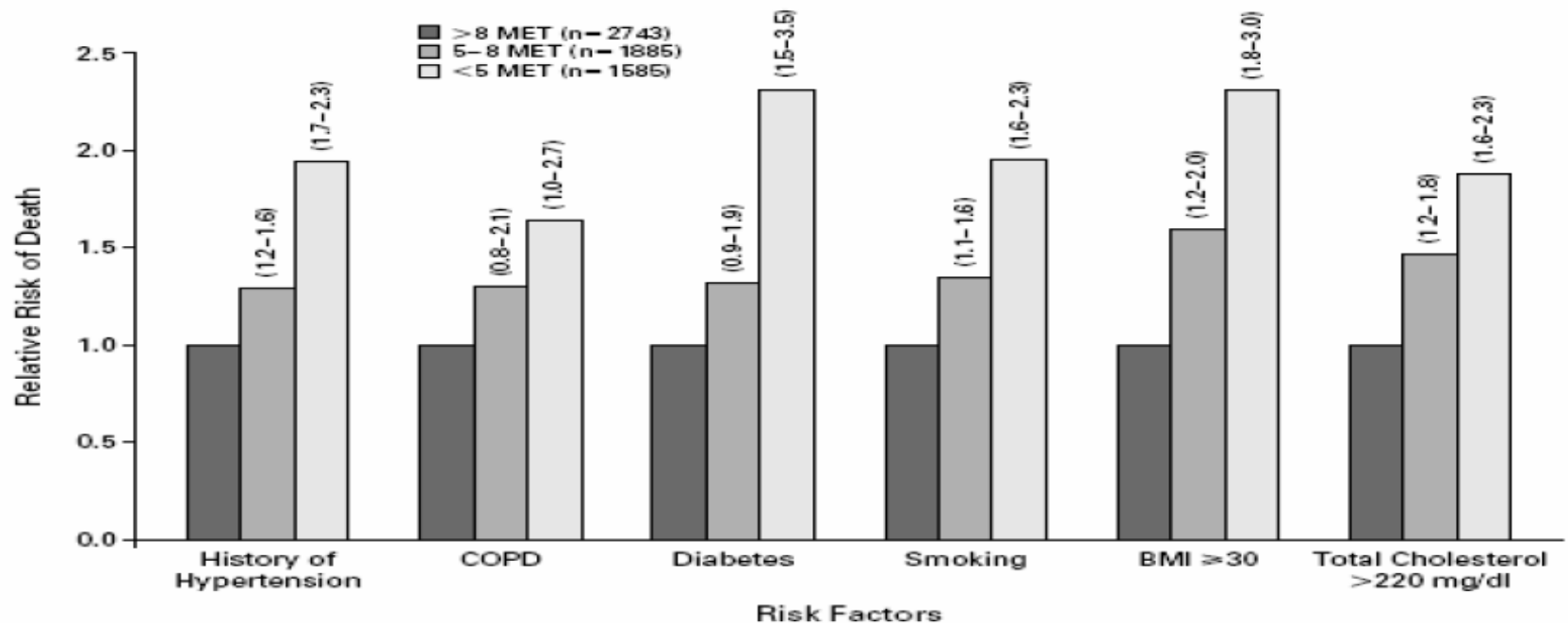
**e lo sviluppo di malattie coronariche (CHD) Coronary Heart Diseases.**



Plot of odds observed in the population sub-groups

# Studio di fattori protettivi. L'esercizio fisico e le malattie croniche

## Protective Effect of Exercise in Different Chronic Conditions





# Mass media e salute

## Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study

*Robert J Hancox, Barry J Milne, Richie Poulton*

### Summary

**Background** Watching television in childhood and adolescence has been linked to adverse health indicators including obesity, poor fitness, smoking, and raised cholesterol. However, there have been no longitudinal studies of childhood viewing and adult health. We explored these associations in a birth cohort followed up to age 26 years.

**Methods** We assessed approximately 1000 unselected individuals born in Dunedin, New Zealand, in 1972–73 at regular intervals up to age 26 years. We used regression analysis to investigate the associations between earlier television viewing and body-mass index, cardiorespiratory fitness (maximum aerobic power assessed by a submaximal cycling test), serum cholesterol, smoking status, and blood pressure at age 26 years.

**Findings** Average weeknight viewing between ages 5 and 15 years was associated with higher body-mass indices ( $p=0.0013$ ), lower cardiorespiratory fitness ( $p=0.0003$ ), increased cigarette smoking ( $p<0.0001$ ), and raised serum cholesterol ( $p=0.0037$ ). Childhood and adolescent viewing had no significant association with blood pressure. These associations persisted after adjustment for potential confounding factors such as childhood socioeconomic status, body-mass index at age 5 years, parental body-mass index, parental smoking, and physical activity at age 15 years. In 26-year-olds, population-attributable fractions indicate that 17% of overweight, 15% of raised serum cholesterol, 17% of smoking, and 15% of poor fitness can be attributed to watching television for more than 2 h a day during childhood and adolescence.

**Interpretation** Television viewing in childhood and adolescence is associated with overweight, poor fitness, smoking, and raised cholesterol in adulthood. Excessive viewing might have long-lasting adverse effects on health.



# Attività fisica e mortalità

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

## Leisure Time Physical Activity of Moderate to Vigorous Intensity and Mortality: A Large Pooled Cohort Analysis

Steven C. Moore<sup>1\*</sup>, Alpa V. Patel<sup>2</sup>, Charles E. Matthews<sup>1</sup>, Amy Berrington de Gonzalez<sup>1</sup>, Yikyung Park<sup>1</sup>, Hormuzd A. Katki<sup>1</sup>, Martha S. Linet<sup>1</sup>, Elisabete Weiderpass<sup>3,4,5,6</sup>, Kala Visvanathan<sup>7</sup>, Kathy J. Helzlsouer<sup>7</sup>, Michael Thun<sup>2</sup>, Susan M. Gapstur<sup>2</sup>, Patricia Hartge<sup>1</sup>, I-Min Lee<sup>8</sup>

1 Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, United States of America, 2 Epidemiology Research Program, American Cancer Society, Atlanta, Georgia, United States of America, 3 Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, 4 Cancer Registry of Norway, Oslo, Norway, 5 Department of Community Medicine, Tromsø, Norway, 6 Samfundet Folkhalsan, Helsinki, Finland, 7 Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, United States of America, 8 Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States of America

• <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001335>

### Abstract

**Background:** Leisure time physical activity reduces the risk of premature mortality, but the years of life expectancy gained at different levels remains unclear. Our objective was to determine the years of life gained after age 40 associated with various levels of physical activity, both overall and according to body mass index (BMI) groups, in a large pooled analysis.

**Methods and Findings:** We examined the association of leisure time physical activity with mortality during follow-up in pooled data from six prospective cohort studies in the National Cancer Institute Cohort Consortium, comprising 654,827 individuals, 21–90 y of age. Physical activity was categorized by metabolic equivalent hours per week (MET-h/wk). Life expectancies and years of life gained/lost were calculated using direct adjusted survival curves (for participants 40+ years of age), with 95% confidence intervals (CIs) derived by bootstrap. The study includes a median 10 y of follow-up and 82,465 deaths. A physical activity level of 0.1–3.74 MET-h/wk, equivalent to brisk walking for up to 75 min/wk, was associated with a gain of 1.8 (95% CI: 1.6–2.0) y in life expectancy relative to no leisure time activity (0 MET-h/wk). Higher levels of physical activity were associated with greater gains in life expectancy, with a gain of 4.5 (95% CI: 4.3–4.7) y at the highest level (22.5+ MET-h/wk, equivalent to brisk walking for 450+ min/wk). Substantial gains were also observed in each BMI group. In joint analyses, being active (7.5+ MET-h/wk) and normal weight (BMI 18.5–24.9) was associated with a gain of 7.2 (95% CI: 6.5–7.9) y of life compared to being inactive (0 MET-h/wk) and obese (BMI 35.0+). A limitation was that physical activity and BMI were ascertained by self report.

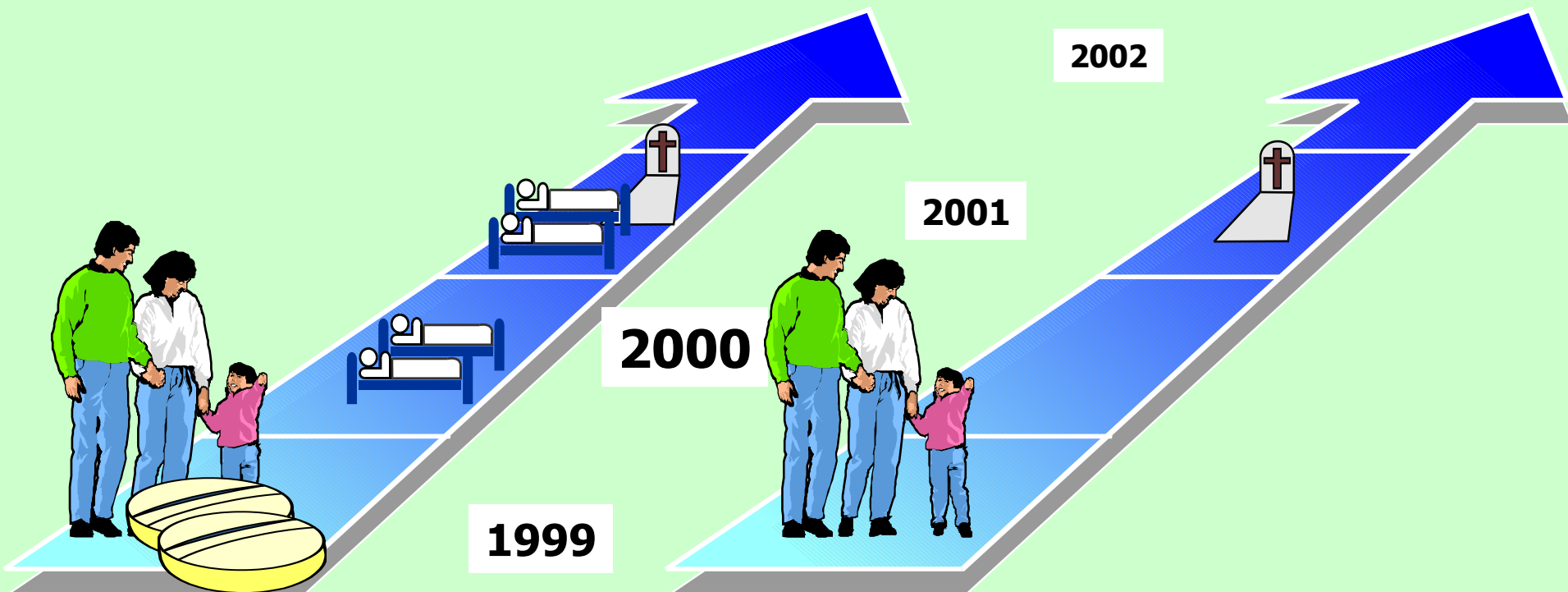
**Conclusions:** More leisure time physical activity was associated with longer life expectancy across a range of activity levels and BMI groups.

# Muoversi allunga la vita...Ora sai di quanto!

- **Gli scienziati americani hanno calcolato quanto si "guadagna" in termini di longevità in base all'intensità dell'attività fisica. Più minuti di esercizio settimanali più giorni da vivere**
- **Muoversi allunga la vita. Ok, ma tradotto in mesi, cosa significa? Un team di ricercatori ha calcolato quanti anni di vita possono essere ottenuti grazie a vari livelli di attività fisica. Lo studio, condotto dagli scienziati del Brigham and Women's Hospital di Boston in collaborazione con il *National Cancer Institute*, è stato pubblicato su Plos Medicine.**  
**I-Min Lee, epidemiologo e autore dello studio spiega: "Abbiamo scoperto che aggiungere piccole dosi di attività fisica alla propria routine quotidiana, come per esempio 75 minuti di camminata veloce a settimana, è associato a una maggiore longevità: si guadagnano 1,8 anni in termini di speranza di vita dopo i 40 anni, rispetto a chi non fa nulla".**  
**I benefici crescono con l'aumentare del tempo dedicato al movimento. L'esperto aggiunge: "L'attività fisica al di sopra di questo livello minimo è associata a ulteriori vantaggi. Per esempio, camminando di buon passo per almeno 150 minuti a settimana, si guadagnano 4,5 anni". Il beneficio si ottiene sia nelle persone normopeso, che in quelle sovrappeso oppure obese.**

# LO STUDIO DI COORTE e i FARMACI

**INCIDENZA DELLA PATOLOGIA**



Gruppo A trattato  
con il farmaco

Gruppo B  
controllo

# **La vaccinazione anti-HBV può produrre sclerosi multipla?**

*(Sadovnick & Scheifele, Lancet, 2000)*

- ❖ Incidenza di sclerosi multipla, prima e dopo l'inizio del programma di vaccinazione negli adolescenti
- ❖ **Coorte di vaccinati:** 289.651 adolescenti seguiti in media per 3,3 anni (periodo ott. 92 - set. 98)
- ❖ **Popolazione di confronto:** 288.657 adolescenti seguiti in media per 3,9 anni (periodo gen. 86 - set. 92)

# L'incidenza della sclerosi è simile

	<b>Post Vaccinazione</b>	<b>Pre Vaccinazione</b>
<b>Adolescenti con SM</b>	<b>5</b>	<b>9</b>
<b>Totale adolescenti</b>	<b>289.651</b>	<b>288.657</b>

✓ Incidenza vaccinati =  $5 / 289.651 = 1,7/100.000$

✓ Incidenza non vaccinati =  $9 / 288.657 = 3,1/100.000$

## ● STUDI ANALITICI PER COORTE: ESERCIZIO (SVOLGIMENTO) [B]

### ■ Calcolare:

a) il **rischio relativo** nelle 3 categorie di fumatori in rapporto alla categoria di riferimento (0 sigarette);

b) il **rischio attribuibile** delle 3 categorie di esposizione.

$$RR_{1\div 9} = 85/70 = 1,21 \quad RA_{1\div 9} = 85 - 70 = 15 (\times 1.000)$$

$$RR_{10\div 19} = 101/70 = 1,44 \quad RA_{10\div 19} = 101 - 70 = 31 (\times 1.000)$$

$$RR_{\geq 20} = 148/70 = 2,11 \quad RA_{\geq 20} = 148 - 70 = 78 (\times 1.000)$$

## ● STUDI ANALITICI PER COORTE: ESERCIZIO (SVOLGIMENTO) [B]

- Calcolare:  
il **rischio attribuibile** delle 3 categorie di esposizione.

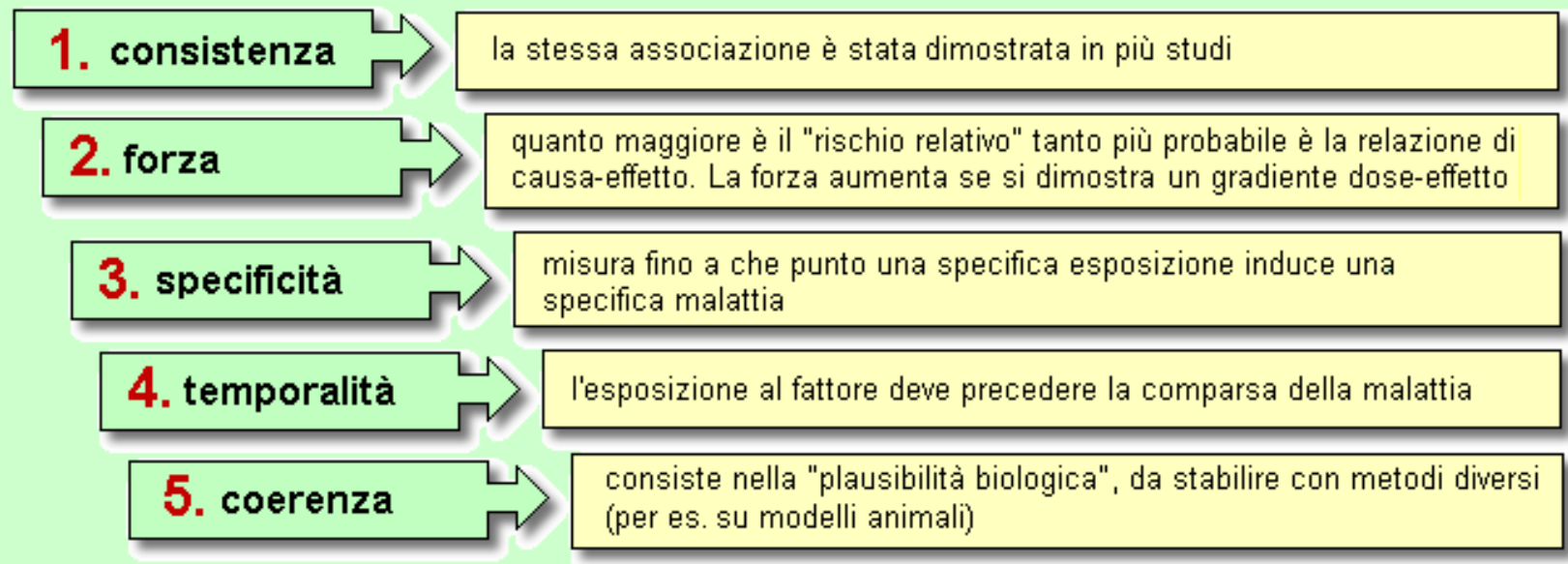
$$I_{\text{fum}} - I_{\text{nfum}}$$


$$RR_{1\div 9} = 85/70 = 1,21 \quad RA_{1\div 9} = 85 - 70 = \mathbf{15} (\times 1.000)$$

$$RR_{10\div 19} = 101/70 = 1,44 \quad RA_{10\div 19} = 101 - 70 = \mathbf{31} (\times 1.000)$$

$$RR_{>20} = 148/70 = 2,11 \quad RA_{>20} = 148 - 70 = \mathbf{78} (\times 1.000)$$

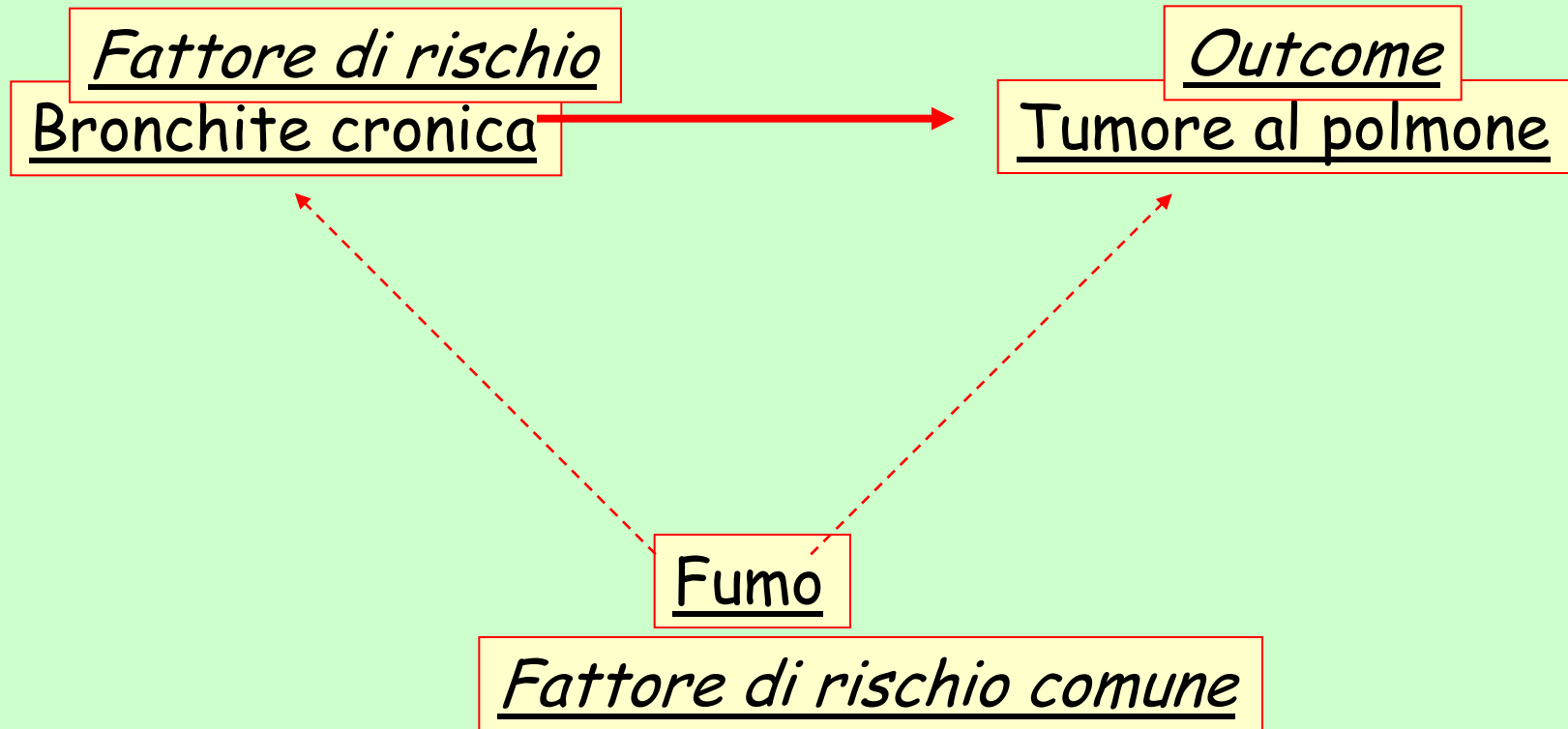
# Criteri di causalità: indispensabili ai fini dell'accertamento di una relazione **causa-effetto**



Sir Austin Bradford Hill (1965), Comitato Consultivo per la Salute Pubblica degli U.S.A.

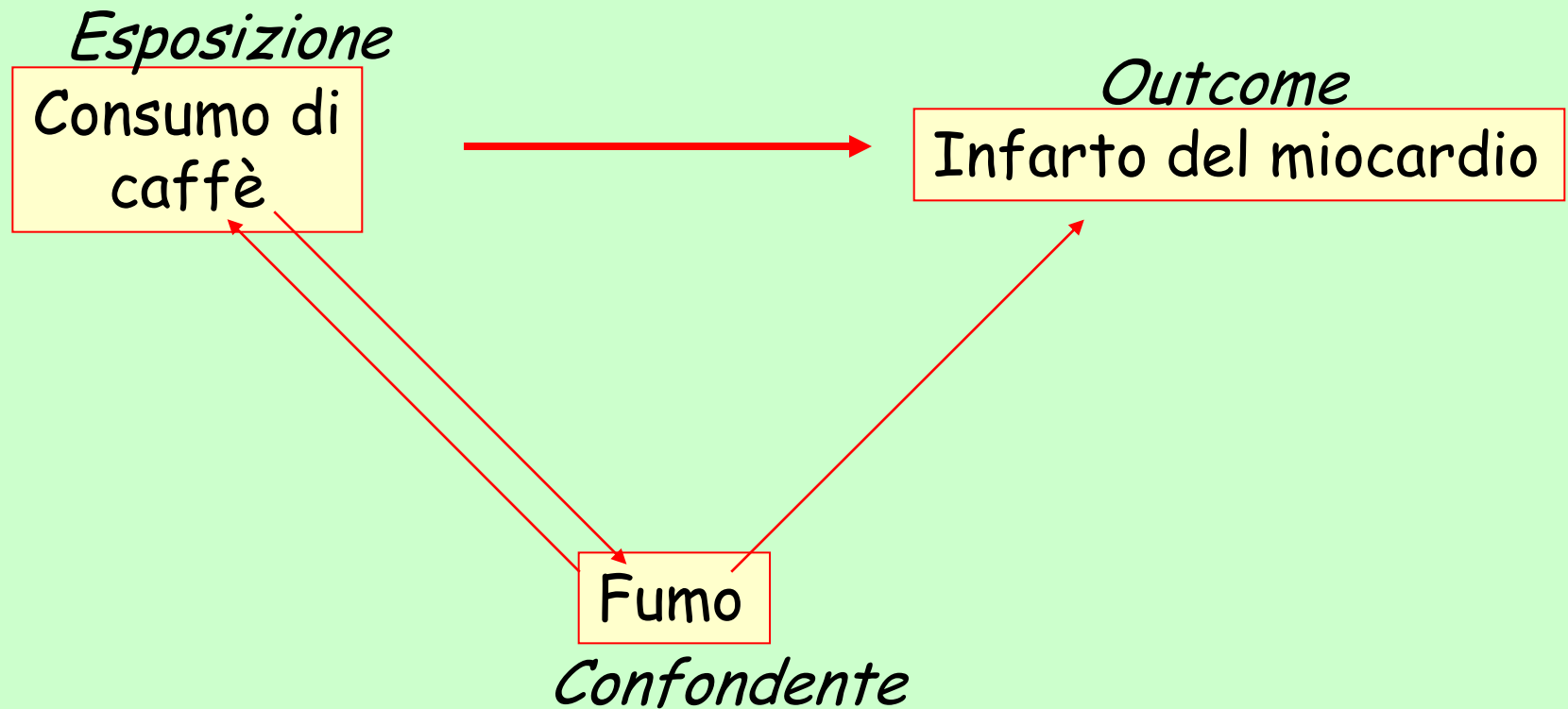


# Associazione indiretta



Il fattore di rischio comune può modulare l'insorgenza di entrambi gli effetti. La presenza di una associazione indiretta va descritta, ma non controllata né eliminata

# Esempio di fattore confondente (associazione spuria)



# Studi per coorte

## Vantaggi

- Misura diretta dell'incidenza
- Possibilità di valutare effetti multipli di un unico fattore di rischio
- Possibilità di studiare fattori di rischio rari

## Svantaggi

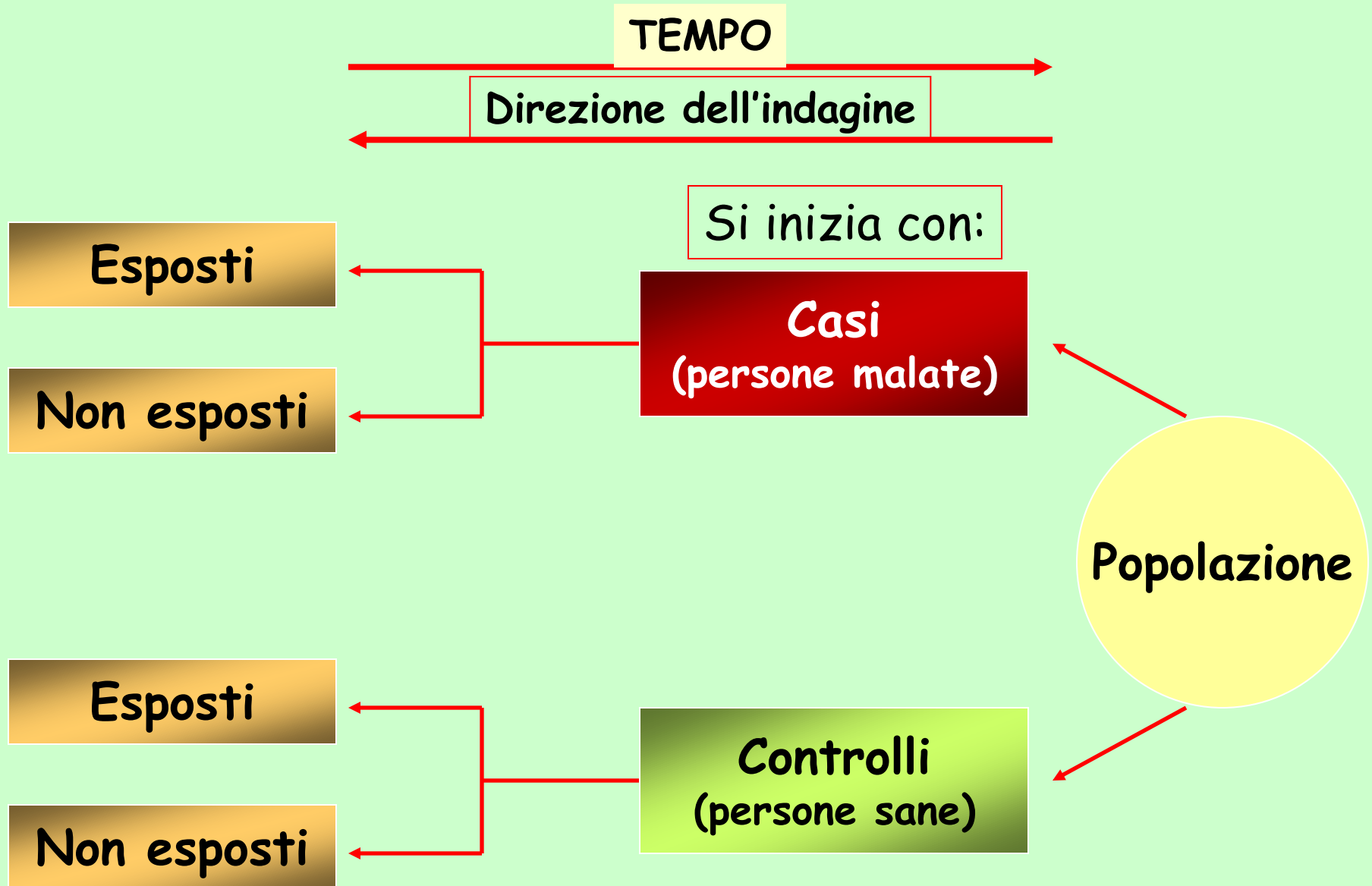
- Costi elevati
- Non adatti allo studio di patologie rare
- Tempi lunghi

# Gli studi caso-controllo o studi retrospettivi

Cosa è successo?

- L'oggetto di interesse riguarda l'**esposizione** ad un particolare fattore di rischio avvenuta nel passato (studi retrospettivi)
- Gli individui vengono suddivisi in due gruppi sulla base della presenza di uno stato di malattia: il gruppo con la malattia (**i casi**) e quello senza la malattia (**controlli**)
- L'obiettivo dello studio è la ricostruzione della storia dell'esposizione a particolari fattori di rischio presenti nel gruppo dei casi ma non in quello dei controlli

# Studi Caso-controllo o retrospettivi



# Differenze tra studi di coorte e caso-controllo

- Studio di coorte: - **1 fattore di rischio**  
- **molte malattie**

vediamo se (e quanto) l'**incidenza** di malattia negli esposti è maggiore rispetto ai non esposti

- Studio caso-controllo: - **1 malattia**  
- **molti fattori di rischio**

vediamo se (e quanto) la **probabilità** di trovare soggetti esposti è maggiore tra i casi (malati) che tra i controlli (sani).

# STUDI CASO-CONTROLLO *o* *retrospettivi* .

Rilevazione "*retrospettiva*" di dati da due gruppi paragonabili, di cui *uno con una* specifica *malattia* o esito ed *uno senza*.

## **OBIETTIVI PRINCIPALI:**

- ★ Iniziale esplorazione del *ruolo di possibili fattori di rischio*, particolarmente per le **patologie rare**.

## **SORGENTI di DISTORSIONE:**

- ★ *Scelta errata* dei *casi* e soprattutto dei *controlli* (la scelta dei controlli e dei criteri di appaiamento ai casi è la chiave di volta dello studio);
- ★ atteggiamenti psicologici e *ricordi diversi* nei casi e nei controlli; *mancano* quasi sempre *dati "obiettivi"* sull'esposizione,
- ★ atteggiamento diverso dell'intervistatore;

# Caso-controllo: fasi

- **Reclutamento:**

random (casi prevalenti, ma perdi i deceduti bias selezione)

consecutivo (casi incidenti, più vicini temporalmente all'esposizione, ma difficile se patologia rara)

- **Raccolta dati** (**questionario** per intervista diretta/a parenti, cartella clinica, registri...) nello stesso modo per casi e controlli considerare periodo di induzione e storia naturale

(es: tumore diagnosticato è presente già da tempo)

- **Analisi dei dati**

- **Diffusione risultati**



# STUDI CASO-CONTROLLO *o* *retrospettivi* .

## **Vantaggi:**

- ★ *Organizzativamente semplice*, rapido e poco costoso,
- ★ Permette di *indagare* facilmente su *molti* possibili *fattori*;
- ★ Permette si *saggiare ipotesi attuali* suggerite recentemente;
- ★ Può essere usato *per malattie molto rare*;
- ★ Poiché dura poco, è *facile mantenere costante* nel tempo *le modalità di rilevazione*.

## **Svantaggi:**

- ★ *Non permette di calcolare rischi assoluti*, ma solo rischi relativi;
- ★ Grande facilità di *distorsione*;
- ★ Non adatto se il rischio attribuibile percentuale nella popolazione non è elevato.

# Studi Caso-controllo

Nello studio caso-controllo ci si chiede:

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

- ⇒ La popolazione di controllo deve presentare caratteristiche sovrapponibili a quella dei casi
- ⇒ È bene arruolare da 1 a 3 controlli sani per ogni malato
- ⇒ L'associazione tra l'esposizione ad un presunto fattore di rischio e la malattia viene misurata mediante il calcolo del **rapporto di probabilità** :ODDS RATIO (OR)

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

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

⇒ Non si calcola né l'incidenza né la prevalenza

# Malattie rare: sclerosi multipla

## STUDI CASO-CONTROLLO

- **Soggetti scelti in base alla malattia**
- Es. Relazione tra sclerosi multipla e consumo di zuccheri nella dieta: non avrebbe senso seguire un gruppo di soggetti (esposti) che hanno una dieta ricca di zuccheri e un gruppo (non esposti) con pochi zuccheri nella dieta, perché la sclerosi multipla è una malattia molto rara; perciò si selezionano tutti i casi di malattia di una determinata area e si campionano dei controlli senza malattia: si confronteranno le loro diete.

# Odds e Odds Ratio (O.R.)

		Hanno la patologia		
		SI (casi)	NO (controlli)	
Esposti al fattore di rischio oggetto della ricerca	SI	a	b	<b>a + b</b>
	NO	c	d	<b>c + d</b>
	Totale	<b>a + c</b>	<b>b + d</b>	<b>n</b>

“Odds”:  
 probabilità di un evento =  $\frac{a}{a+b}$  rispetto alla probabilità dell'evento contrario =  $\frac{b}{a+b}$

$$\text{Odds negli esposti} = \frac{[a / (a+b)]}{[b / (a+b)]} = \frac{a \times \cancel{(a+b)}}{b \times \cancel{(a+b)}} = \frac{a}{b}$$

Allo stesso modo, si calcola anche l'odds nei non esposti e si ottiene:

(approssimazione del Rischio Relativo, RR per eventi rari nella popolazione)

$$\text{OR} = \frac{(a / b)}{(c / d)} = \frac{a \times d}{c \times b}$$

● Odds = probabilità

Odds Ratio = rapporto tra odds di esposti e odds non esposti

# Interpretare l'ODDS RATIO

## OR > 1

La probabilità di osservare il fattore di rischio è maggiore nel gruppo dei soggetti malati rispetto ai soggetti controllo.  
Tanto più elevato è il valore di OR, tanto più forte è l'associazione

## OR = 1

assenza di associazione fattore di rischio-malattia

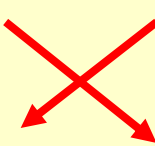
## OR < 1

La probabilità di osservare il fattore di rischio è maggiore nel gruppo dei soggetti controllo rispetto al gruppo dei soggetti malati, pertanto non si tratta di un fattore di rischio ma di un fattore protettivo

# Esempio di uno studio Caso-controllo

Quantità media di tabacco fumata giornalmente nel periodo di 10 anni precedenti l'insorgenza della malattia tra pazienti maschi con cancro polmonare e tra pazienti appaiati (controlli) affetti da altre malattie

		NON ESPOSTI		ESPOSTI sigarette fumate/giorno				
				<5	5-14	15-24	25-49	50+
Casi	7	55	489	475	293	38		
Controlli	61	129	570	431	154	12		



$$\text{OR (1-4 sigarette/giorno)} = (55 \times 61) / (7 \times 129) = \underline{3.7}$$

$$\text{OR (5-14 sigarette/giorno)} = (489 \times 61) / (7 \times 570) = \underline{7.5}$$

$$\text{OR (15-24 sigarette/giorno)} = (475 \times 61) / (7 \times 431) = \underline{9.6}$$

## Esempio di uno studio Caso-controllo

Rischio relativo per fumatori e non fumatori usando i dati della tabella precedente

Sigarette fumate in media al giorno	PAZIENTI		OR
	Tumore polmonare	Controlli	
1	7	61	1.0
1-4	55	129	3.7
5-14	489	570	7.5
15-24	475	431	9.6
25-49	293	154	16.6
50+	38	12	27.6

# Esempio (diabete vs *ictus*)

	casi (ictus +)	controlli (ictus -)
caratteristica + (diabete +)	5 (a)	4 (b)
caratteristica - (diabete -)	95 (c)	196 (d)
totale	100 (a+c)	200 (b+d)

La stima del rischio relativo è data da:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c} = \frac{5 \times 196}{4 \times 95} = 2,58$$



# La prevenzione e gli studi caso-controllo

# Studio caso-controllo e riduzione alcol e fumo

## Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer

**A Altieri<sup>\*,1</sup>, C Bosetti<sup>1</sup>, R Talamini<sup>2</sup>, S Gallus<sup>1</sup>, S Franceschi<sup>3</sup>, F Levi<sup>4</sup>, L Dal Maso<sup>2</sup>, E Negri<sup>1</sup> and C La Vecchia<sup>1,5</sup>**

<sup>1</sup>Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri', Milan, Italy; <sup>2</sup>Servizio di Epidemiologia, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano, Italy; <sup>3</sup>International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; <sup>4</sup>Registre Vaudois des Tumeurs, Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive, Lausanne, Switzerland;

<sup>5</sup>Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

A case-control study was conducted in Italy and Switzerland between 1992 and 2000 on 527 cases of laryngeal cancer and 1297 hospital controls. The risk of laryngeal cancer steadily decreased from 3 years after stopping smoking. Some decline in risk was observed only 20 years or more after stopping drinking.

*British Journal of Cancer* (2002) **87**, 1227–1229. doi:10.1038/sj.bjc.6600638 www.bjcancer.com

In the present study, 90% of laryngeal cancer was attributable to tobacco, while alcohol explained 58% of cases. Together, these two factors were responsible for 96% of laryngeal cancers (Bruzzi *et al*, 1985; Talamini *et al*, 2002). Stopping tobacco smoking, and possibly alcohol drinking, could therefore have a substantial impact in reducing laryngeal cancer risk. At public health level, however, stopping smoking remains the key measure to control laryngeal cancer.

**Table 1** Odds ratios (OR) and corresponding 95% confidence intervals (CI) of laryngeal cancer according to smoking and drinking status and time since cessation, among 527 cases and 1297 controls. Italy and Switzerland, 1992–2000

	Cases	Controls	OR <sup>a</sup> (95% CI)
<i>Tobacco Smoking</i>			
Current smokers	349	352	1 <sup>b</sup>
Ex-smokers	159	460	
<i>Time since cessation (years)</i>			
1–2	29	23	1.30 (0.70–2.40)
3–5	22	38	0.65 (0.36–1.17)
6–9	33	59	0.60 (0.37–0.98)
10–14	25	89	0.28 (0.17–0.46)
14–19	18	76	0.23 (0.13–0.40)
≥20	32	175	0.17 (0.11–0.27)
χ <sup>2</sup> <sub>1</sub> for trend			62.49 (P<0.001)
Never smokers	19	485	0.05 (0.03–0.08)
<i>Alcohol drinking</i>			
Current drinkers	448	1075	1 <sup>b</sup>
Ex-drinkers	60	87	
<i>Time since cessation<sup>c</sup> (years)</i>			
1–5	30	39	1.24 (0.69–2.24)
6–19	24	33	1.29 (0.68–2.47)
≥20	5	15	0.53 (0.15–1.94)
χ <sup>2</sup> <sub>1</sub> for trend			0.05 (P=0.82)
Never drinkers	19	135	0.56 (0.31–0.99)

**Table 2** Combined effect of time since smoking and drinking cessation on laryngeal cancer. Italy and Switzerland, 1992–2000

Time since drinking cessation (years)	Time since smoking cessation (years), odds ratios <sup>a</sup> , 95% confidence intervals		
	Current	1–9	≥10
Current	1 <sup>b</sup>	0.75 (0.52–1.09)	0.23 (0.16–0.32)
1–9	1.05 (0.49–2.26)	0.61 (0.20–1.91)	0.12 (0.04–0.39)
≥10	1.33 (0.55–3.26)	0.57 (0.09–3.72)	0.28 (0.05–1.64)

## EFFICACIA DELLA RICERCA DEL SANGUE OCCULTO FECALE

### Studi Caso-Controllo

Studio	Paese	O.R.	95% C.I.
<i>Selby 1993</i>	USA	0,69	0,5 – 0,9
<i>Wahrendorf 1993</i>	Germania		
Maschi Femmine		0,92	Ns
		0,43	0,2 – 0,9
<i>Lazovich 1995</i>	USA	0,72	0,5 – 1,0
<i>Saito 1995</i>	Giappone	0,43	0,3 – 0,6
<i>Zappa 1997</i>	Italia	0,61	0,4 – 0,9
<i>Bertario 1999</i>	Italia	0,64	0,4 – 1,1
<i>Faivre 1999</i>	Francia	0,64	0,5 – 0,9
<i>Cotterchio 2005</i>	Canada	0.76	0.59 - 0.97

## ● STUDI ANALITICI CASO-CONTROLLO: ESERCIZIO

- Di seguito vengono riportati i risultati di uno studio caso-controllo condotto per valutare il ruolo dell'alcool (a 2 diversi livelli di esposizione) nell'etiologia del tumore dell'esofago:

	CASI	CONTROLLI
> 1 LITRO / GIORNO	100	50
< 1 LITRO / GIORNO	400	750
ASTEMI	500	1.200
TOTALE	1.000	2.000

- Calcolare l' **OR** relativo:
  - a) a tutti i bevitori,
  - b) ai 2 diversi livelli di esposizione.

## ● STUDI ANALITICI CASO-CONTROLLO: ESERCIZIO (SVOLGIMENTO) [A]

- Calcolare l' **OR** relativo:  
a) a tutti i bevitori.

	CASI	CONTROLLI
> 1 LITRO / GIORNO	100	50
< 1 LITRO / GIORNO	400	750
ASTEMI	500	1.200
TOTALE	1.000	2.000

$$OR = \frac{500 \times 1.200}{800 \times 500} = \frac{600.000}{400.000}$$

## ● STUDI ANALITICI CASO-CONTROLLO: ESERCIZIO (SVOLGIMENTO) [A]

- Calcolare l' **OR** relativo:  
a) a tutti i bevitori.

	CASI	CONTROLLI
> 1 LITRO / GIORNO	100	50
< 1 LITRO / GIORNO	400	750
ASTEMI	500	1.200
TOTALE	1.000	2.000

$$OR = \frac{500 \times 1.200}{800 \times 500} = \frac{600.000}{400.000} = 1,5$$

## ● STUDI ANALITICI CASO-CONTROLLO: ESERCIZIO (SVOLGIMENTO) [B1]

- Calcolare l' **OR** relativo:  
b) ai 2 diversi livelli di esposizione (> 1 litro / giorno).

	CASI	CONTROLLI
> 1 LITRO / GIORNO	100	50
< 1 LITRO / GIORNO	400	750
ASTEMI	500	1.200
TOTALE	1.000	2.000

$$OR = \frac{100 \times 1.200}{50 \times 400} = \frac{120.000}{20.000}$$



## ● STUDI ANALITICI CASO-CONTROLLO: ESERCIZIO (SVOLGIMENTO) [B1]

- Calcolare l' **OR** relativo:  
b) ai 2 diversi livelli di esposizione (> 1 litro / giorno).

	CASI	CONTROLLI
> 1 LITRO / GIORNO	100	50
< 1 LITRO / GIORNO	400	750
ASTEMI	500	1.200
TOTALE	1.000	2.000

$$OR = \frac{100 \times 1.200}{50 \times 500} = \frac{120.000}{25.000} = 4,8$$

## ● STUDI ANALITICI CASO-CONTROLLO: ESERCIZIO (SVOLGIMENTO) [B2]

■ Calcolare l' **OR** relativo:

b) ai 2 diversi livelli di esposizione (< 1 litro / giorno).

	CASI	CONTROLLI
> 1 LITRO / GIORNO	100	50
< 1 LITRO / GIORNO	400	750
ASTEMI	500	1.200
TOTALE	1.000	2.000

$$OR = \frac{400 \times 1.200}{750 \times 500} = \frac{480.000}{375.000}$$

## • STUDI ANALITICI CASO-CONTROLLO: ESERCIZIO (SVOLGIMENTO) [B2]

■ Calcolare l' **OR** relativo:

b) ai 2 diversi livelli di esposizione (< 1 litro / giorno).

	CASI	CONTROLLI
> 1 LITRO / GIORNO	100	50
< 1 LITRO / GIORNO	400	750
ASTEMI	500	1.200
TOTALE	1.000	2.000

$$OR = \frac{400 \times 1.200}{750 \times 500} = \frac{480.000}{375.000} = 1,3$$

# Studi Caso-controllo

## Vantaggi

- Basso costo
- Possibilità di valutare fattori di rischio multipli per un'unica patologia
- Possibilità di studiare patologie rare

## Svantaggi

- Maggiore intervento di bias
- Non adatti allo studio di fattori di rischio rari
- Forniscono solo la stima del rischio nella popolazione

## ***Studi di epidemiologia analitica: vantaggi e svantaggi***

	STUDI		
	COORTE	CASO - CONTROLLO	TRASVERSALI
POSSIBILITA' DI PERDITA AL FOLLOW UP	elevata	-	-
VALUTAZIONE <b>SEQUENZA TEMPORALE</b> ESPOSIZIONE-MALATTIA	elevata	media	bassa
POSSIBILITA' DI STUDIARE GLI EFFETTI DI <b>ESPOSIZIONI RARE</b>	sì	no	no
POSSIBILITA' DI IDENTIFICARE FATTORI DI RISCHIO PER <b>MALATTIE RARE</b>	no	sì	no
<b>TEMPI</b>	lunghi	intermedi	brevi
<b>COSTI</b>	elevati	intermedi	bassi

# FAQ

- Qual è l'obiettivo degli studi analitici?
- Quali sono le fasi dello studio di coorte?
- Quali sono le fasi dello studio caso-controllo?
- Che cosa è il RR ed l'OR?
- Quali differenze ci sono tra gli studi analitici di coorte e caso-controllo?