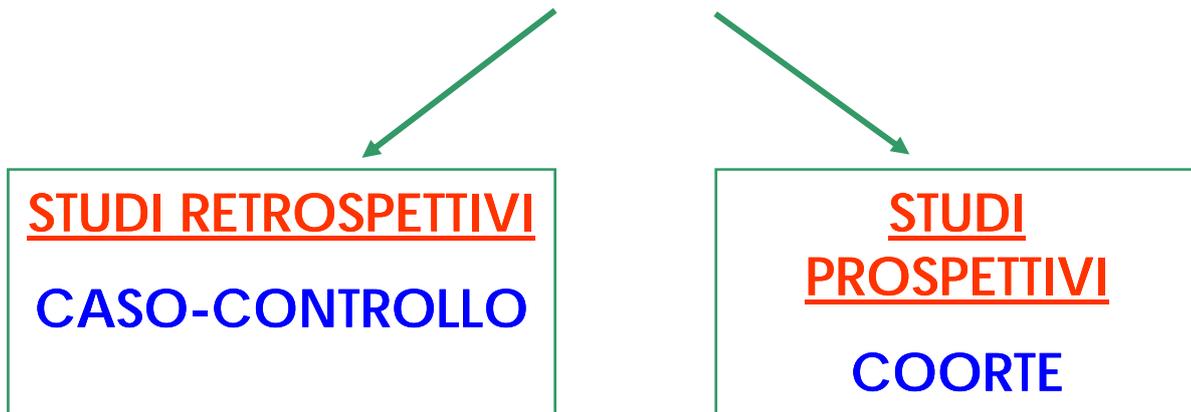


QUALCHE NOZIONE DI EPIDEMIOLOGIA

STUDI OSSERVAZIONALI



SCOPO: PRODURRE UNA STIMA VALIDA DI UNA RELAZIONE CAUSA-EFFETTO TRA UN FATTORE DI RISCHIO SOSPETTATO E UNA MALATTIA.

Negli **STUDI RETROSPETTIVI** persone cui è stata diagnosticata una malattia (casi) sono paragonate con persone che non hanno la malattia (controlli). Il fine è quello di determinare se i due gruppi differiscano nella proporzione di persone che erano state esposte a uno specifico fattore o a più fattori **NEL PASSATO**.

Negli **STUDI PROSPETTIVI** un gruppo di persone (coorte) senza malattia ma che siano diverse fra loro per esposizione ad un supposto fattore nocivo vengono **SEGUITE NEL TEMPO FUTURO** per determinare le differenze nei tassi di comparsa della malattia in relazione all'esposizione a quel fattore.

In pratica:

COSTRUZIONE DI TABELLE 2X2 IN CUI OGNI PERSONA È CLASSIFICATA SEMPLICEMENTE COME "ESPOSTA" O "NON ESPOSTA" E COME "MALATA" O "NON MALATA".

**STUDI RETROSPETTIVI
(CASO-CONTROLLO)**



MALATTIA

**PRESENTE
(CASI)**

**ASSENTE
(CONTROLLI)**

**STUDI PROSPETTIVI
(DI COORTE)**

FATTORE

**PRESENTE
(ESPOSTI)**

**ASSENTE
(NON ESPOSTI)**

a

b

c

d

PASSATO

PRESENTE

FUTURO

**RICERCARE LE
ESPOSIZIONI PASSATE
AL FATTORE NEI
CASI E NEI CONTROLLI**

**SELEZIONARE
CASI E CONTROLLI**

STUDI RETROSPETTIVI

**SELEZIONARE UNA
COORTE.
CLASSIFICARE IN
BASE
ALL'ESPOSIZIONE AL
FATTORE DI RISCHIO**

**SEGUIRE NEL TEMPO
PER OSSERVARE LA
FREQUENZA DI
COMPARSA DELLA
MALATTIA**

STUDI PROSPETTIVI

SE ESISTE UN'ASSOCIAZIONE POSITIVA TRA FATTORE DI RISCHIO E MALATTIA, IN ENTRAMBI I TIPI DI STUDIO CI SARÀ UNA AGGREGAZIONE SPROPORZIONATA DI SOGGETTI NEI GRUPPI "a" (esposti-malati) e "d" (non esposti-non malati) RISPETTO AI GRUPPI "b" e "c".

STUDI RETROSPETTIVI (o STUDI CASO-CONTROLLO)

All'inizio dello studio gli eventi "esposizione" e "malattia" sono già avvenuti

Si inizia raccogliendo i "casi" (a+c) e quindi si seleziona un gruppo di controllo (b+d)

esposizione	malattia	
	+	-
+	?	?
-	?	?
	a+c	b+d

Gli individui vengono quindi assegnati retrospettivamente alle righe della esposizione. Infine, si confronta il tasso di esposizione negli ammalati $[a/(a+c)]$ e nei controlli $[b/(b+d)]$

STUDI PROSPETTIVI (o STUDI DI COORTE)

All'inizio dello studio l'esposizione è già avvenuta, ma la malattia non è ancora comparsa

Si considerano i gruppi degli esposti (a+b) e non esposti (c+d)

espos.	malattia	
	+	-
+	?	?
-	?	?
	a+b	c+d

Col tempo gli individui vanno a distribuirsi nelle colonne degli ammalati e dei sani. Infine, si confronta il tasso di incidenza (malattia) negli esposti $[a/(a+b)]$ e nei non esposti $[c/c+d]$

STUDI PROSPETTIVI

IN QUESTO TIPO DI STUDI IL GRUPPO STUDIATO VIENE SEGUITO NEL SUO DIVENIRE.

Sono detti anche:

- ✓ STUDI DI COORTE IN RIFERIMENTO AL GRUPPO IN ESAME;
- ✓ STUDI DI INCIDENZA PERCHÉ CONSENTONO DI CALCOLARE L'INCIDENZA O RISCHIO;
- ✓ STUDI LONGITUDINALI PERCHÉ I PARTECIPANTI ALLO STUDIO, UNA VOLTA IDENTIFICATI, SONO SEGUITI INDIVIDUALMENTE MAN MANO CHE QUESTO PROCEDE E FINO ALLA SUA CONCLUSIONE.

COORTI DI SANI SONO ASSEMBLATE E SEGUITE NEL TEMPO PER VERIFICARE L'EVENTUALE COMPARSA DI MALATTIA.

UNA **COORTE** È UN GRUPPO CHE HA IN COMUNE UNA DATA ESPERIENZA IN UN PERIODO DI TEMPO DEFINITO (es. coorte di nati in un anno, coorte di sposati in un certo periodo di tempo, coorte di occupati in un certo lavoro).

È ESSENZIALE CHE GLI INDIVIDUI SIANO CORRETTAMENTE CLASSIFICATI PER QUANTO RIGUARDA L'ESPOSIZIONE AL FATTORE DI RISCHIO IPOTIZZATO.

VIENE ASSUNTO CHE GLI INDIVIDUI ESPOSTI SIANO RAPPRESENTATIVI DI TUTTE LE PERSONE ESPOSTE AL RISCHIO E CHE ANALOGAMENTE I NON ESPOSTI RAPPRESENTINO TUTTE LE PERSONE NON ESPOSTE DELLA POPOLAZIONE.

LA SCELTA DEL GRUPPO DA STUDIARE PUÒ ESSERE CONDIZIONATA DA:

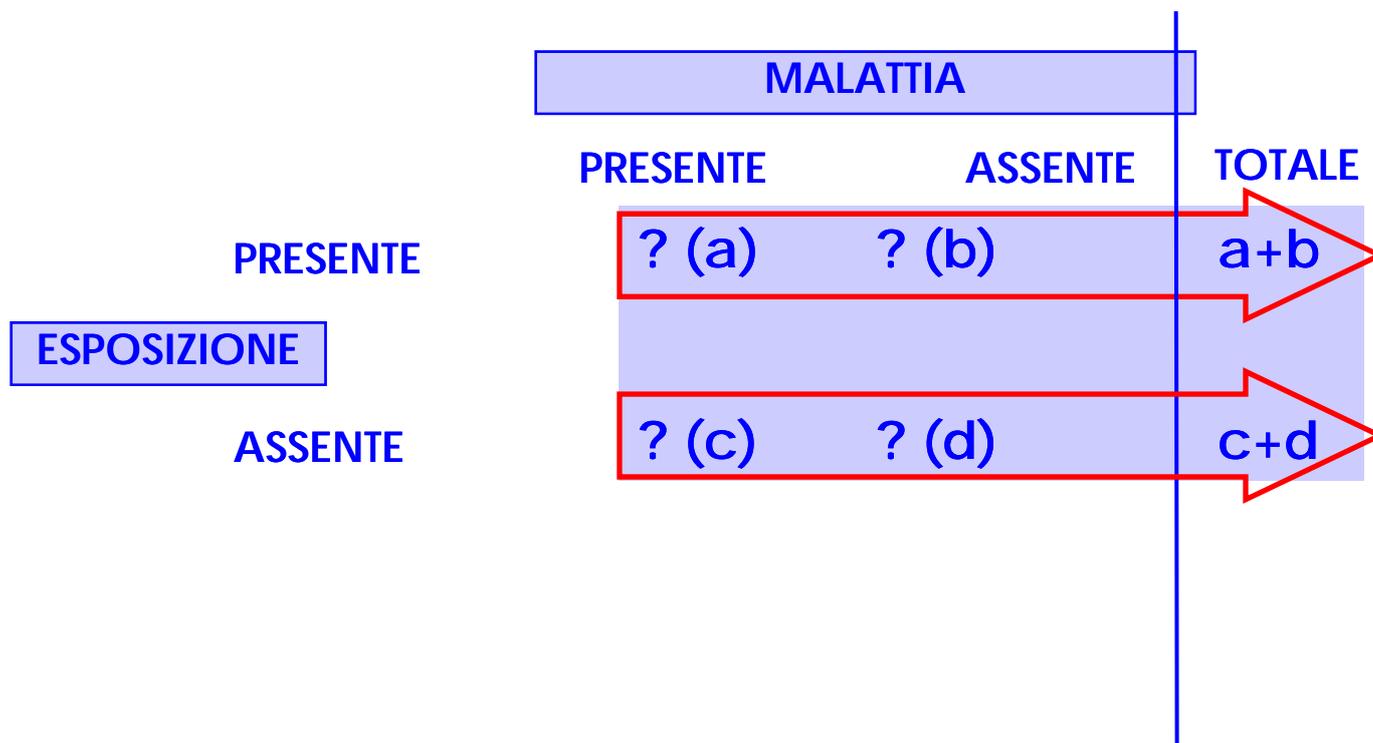
- ✓ LA SUA ACCESSIBILITÀ (es. **volontari**);
- ✓ LA DISPONIBILITÀ DI INFORMAZIONI OMOGENEE SULL'ESPOSIZIONE (es. **militari**);
- ✓ IL FATTO CHE IL GRUPPO È STATO ESPOSTO PER MOTIVI OCCUPAZIONALI.

LA COORTE PUÒ COSÌ ESSERE **ETEROGENEA** O **OMOGENEA** PER QUANTO RIGUARDA L'ESPOSIZIONE AL FATTORE DI RISCHIO.

SE È OMOGENEA, DOVREMO INCLUDERE NELLO STUDIO O UNA SECONDA COORTE DIVERSA PER ESPOSIZIONE O PARAGONARE I DATI OTTENUTI CON TASSI RICAVATI DA STATISTICHE SANITARIE.

Es. : **Eccesso di morti tra chi lavora con asbesto per cancro di polmone, stomaco, colon e mesotelioma rispetto alla popolazione generale.**

STUDI PROSPETTIVI



L'ANALISI È IMPOSTATA CONFRONTANDO I TASSI DI INCIDENZA NEGLI ESPOSTI E NEI NON ESPOSTI

$$\text{TASSO DI INCIDENZA TRA GLI ESPOSTI} = \frac{a}{a+b}$$

$$\text{TASSO DI INCIDENZA TRA I NON ESPOSTI} = \frac{c}{c+d}$$

STUDI PROSPETTIVI

VANTAGGI

- 1) RICORDI NON NECESSARI
- 2) INCIDENZA RILEVATA CON PRECISIONE
- 3) RISCHIO RELATIVO ACCURATO

SVANTAGGI

- 1) DI LUNGA DURATA
- 2) COSTOSI
- 3) RISERVATI A MALATTIE RELATIVAMENTE COMUNI
- 4) PROBLEMI ETICI POSSONO INFLUENZARE IL DISEGNO DELL'INDAGINE
- 5) NECESSITÀ DI VOLONTARI -RISULTATI NON SEMPRE GENERALIZZABILI

$$\text{Rischio relativo} = \frac{\text{incidenza esposti}}{\text{incidenza non esposti}}$$

$$\text{Rischio relativo} = \frac{a}{a+b} / \frac{c}{c+d} \quad \text{DOVE}$$

	Sì malattia	No malattia
Si esposizione	a	b
No esposizione	c	d

GLI STUDI DI COORTE (PROSPETTIVI) SONO MENO INFLUENZABILI DALLO STUDIO SO CHE LI APPLICA RISPETTO A QUELLI CASO-CONTROLLO (RETROSPETTIVI), PERCHÉ NON SI SA CHI SVILUPPERÀ LA MALATTIA E CHI NO.

INOLTRE È POSSIBILE RILEVARE PIÙ CONSEGUENZE DIVERSE DELLA ESPOSIZIONE ALLO STESSO FATTORE DI RISCHIO.

Es. I fumatori hanno un tasso più elevato di cancro del polmone ma anche di enfisema, malattie coronariche, ulcera peptica, cancro della laringe, del cavo orale, dell'esofago e della vescica.

PURTROPPO MOLTI SOGGETTI DEVONO ESSERE SEGUITI NEL TEMPO, SPECIE SE LA MALATTIA IN ESAME HA UNA BASSA INCIDENZA.

PROBLEMA DELLA PERDITA DI SOGGETTI (COESIONE):

→ SI PRESUME GENERALMENTE CHE I PARTECIPANTI PERDUTI ABBIANO LA STESSA INCIDENZA E LO STESSO ESITO DI MALATTIA DI QUELLI CHE RIMANGONO IN OSSERVAZIONE.

TUTTAVIA CIÒ PUÒ NON ESSERE VERO (Es. Chi si ammala può uscire dal gruppo per motivi di terapia o, al contrario, lasciare il gruppo più raramente di chi non si ammala) → SOTTOSTIMA O SOVRASTIMA DELLA INCIDENZA DI MALATTIA.

TALE FATTO SPINGE SPESSO IL RICERCATORE A SCEGLIERE GRUPPI DI LAVORATORI PIUTTOSTO CHE CAMPIONI DI POPOLAZIONE GENERALE → PROBLEMA DELLA GENERALIZZAZIONE DEI RISULTATI.

ANALISI DEI RISULTATI DI UNO STUDIO PROSPETTIVO

Consideriamo una coorte di 2000 persone, delle quali 800 fumano e 1200 no

	CARCINOMA DEL POLMONE	SENZA CARCINOMA DEL POLMONE	TOTALE
FUMATORI	a	b	800
NON FUMATORI	c	d	1.200
TOTALI	a+c	b+d	2.000

Se l'intera coorte viene seguita per 20 anni, alla fine dei quali 100 soggetti presentano carcinoma del polmone, 90 tra i fumatori e 10 tra i non fumatori, la tabella 2 x 2 può essere così completata:

	CARCINOMA DEL POLMONE	SENZA CARCINOMA DEL POLMONE	TOTALE
FUMATORI	90	710	800
NON FUMATORI	10	1.190	1.200
TOTALI	100	1.900	2.000

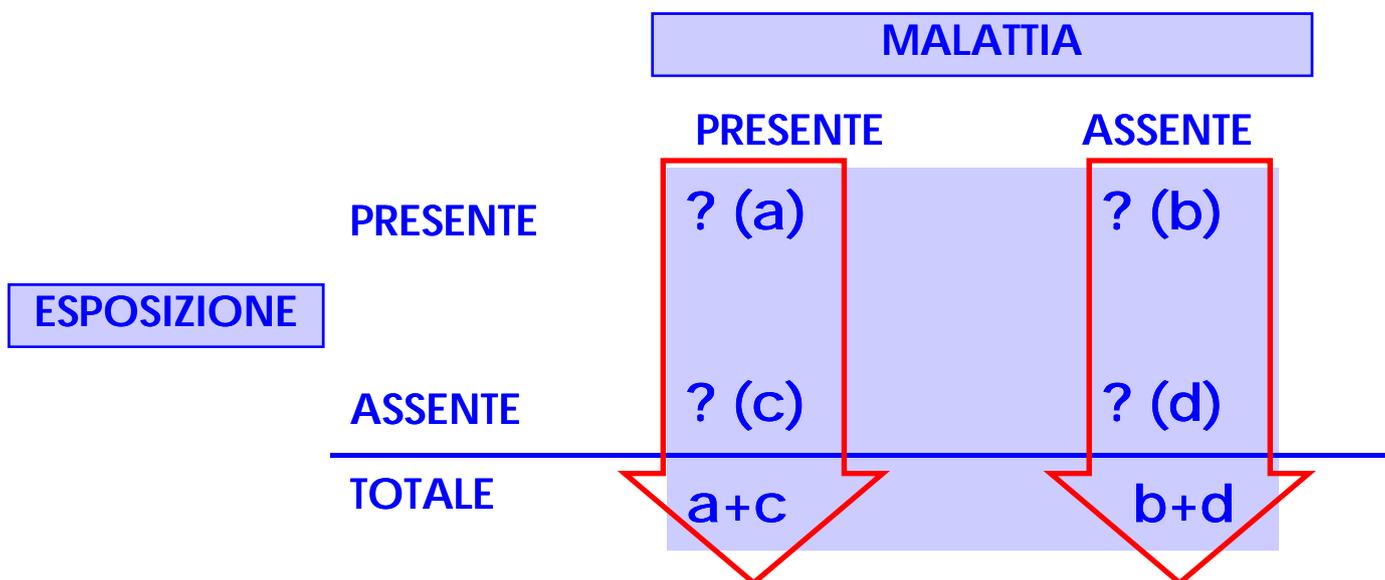
Se vogliamo confrontare i tassi di incidenza tra fumatori e non fumatori:

FUMATORI	=	$\frac{a}{a+b}$	=	$\frac{90}{800}$	=	112,5‰
NON FUMATORI	=	$\frac{c}{c+d}$	=	$\frac{10}{1200}$	=	8,3‰

RISCHIO RELATIVO

$$\frac{90/800}{10/1200} = 13,5$$

STUDI RETROSPETTIVI



L'ANALISI È IMPOSTATA CONFRONTANDO LE PROPORZIONI DI ESPOSIZIONE NEL GRUPPO DEI CASI E IN QUELLO DEI CONTROLLI

$$\text{PROPORZIONE DI ESPOSIZIONE TRA I CASI} = \frac{a}{a+c}$$

$$\text{PROPORZIONE DI ESPOSIZIONE TRA I CONTROLLI} = \frac{b}{b+d}$$

ANALISI DEI RISULTATI

Esempio: Si ipotizza che il fumo sia associato al carcinoma del polmone.

Prendiamo 100 casi di carcinoma del polmone e 1000 controlli sani. Si accerti l'abitudine al fumo nei due gruppi.

	CASI	CONTROLLI
FUMATORI	? (a)	? (b)
NON FUMATORI	? (c)	? (d)
TOTALE	100	1000

Supponiamo di aver trovato, al termine dello studio, i seguenti valori:

	CASI	CONTROLLI
FUMATORI	90	400
NON FUMATORI	10	600
TOTALE	100	1000

$$\text{PROPORZIONE DI ESPOSIZIONE NEI CASI} = \frac{a}{a+c} = \frac{90}{100} = 90\%$$

$$\text{PROPORZIONE DI ESPOSIZIONE NEI CONTROLLI} = \frac{b}{b+d} = \frac{400}{1000} = 40\%$$

ESSENDO LO STUDIO RETROSPETTIVO BASATO SU CASI DI MALATTIA SELEZIONATI, NON È POSSIBILE DERIVARE L'INCIDENZA DELLA MALATTIA TRA I FUMATORI.

(il ricercatore sceglie la numerosità dei controlli e quindi anche b e d → non si può calcolare il RR)

È TUTTAVIA POSSIBILE STIMARE IL RISCHIO RELATIVO, AMMESSO CHE SIANO VALIDE DUE CONDIZIONI:

- 1) LA MALATTIA ABBIA UNA BASSA INCIDENZA NELLA POPOLAZIONE GENERALE;
- 2) IL GRUPPO DI CONTROLLO SIA RAPPRESENTATIVO DELLA POPOLAZIONE GENERALE PER QUANTO CONCERNE LA FREQUENZA DELLA CARATTERISTICA STUDIATA.

IN TALI CONDIZIONI È POSSIBILE UTILIZZARE

UN INDICE STATISTICO DENOMINATO:

RAPPORTO INCROCIATO O "ODDS RATIO" (O.R.),

CHE FORNISCE CON ELEVATA

APPROSSIMAZIONE

IL VALORE DEL RISCHIO RELATIVO.

$$\text{ODDS RATIO} = \frac{ad}{bc}$$

NEL CASO SPECIFICO

$$\text{O.R.} = \frac{90 \times 600}{400 \times 10} = 13,5$$

Infatti, essendo il rischio relativo = $\frac{\text{incidenza esposti}}{\text{incidenza non esposti}}$

sarebbe: $\frac{a}{a+b} / \frac{c}{c+d}$



perciò: $\frac{a}{b} / \frac{c}{d}$

Ma se il numero di soggetti affetti dalla malattia è scelto inferiore al numero di soggetti senza malattia: a e c sono piccoli rispetto a b e d

oppure: $\frac{ad}{bc}$

**I FUMATORI HANNO APPROSSIMATIVAMENTE
UN RISCHIO DI 13,5 VOLTE PIÙ ELEVATO
RISPETTO AI NON FUMATORI
DI AMMALARSI DI CARCINOMA POLMONARE**

Odds ratio = $\frac{\text{Rapporto di esposizione nei casi}}{\text{Rapporto di esposizione nei controlli}}$

Odds ratio = $\frac{a/c}{b/d} = \frac{a}{b} * \frac{d}{c} = \frac{ad}{bc}$

dove

	Sì malattia	No malattia
Si esposizione	a	b
No esposizione	c	d

STUDI RETROSPETTIVI

VANTAGGI

- 1) DI BREVE DURATA
- 2) RELATIVAMENTE ECONOMICI
- 3) ADATTI ALLE MALATTIE RARE
- 4) SOGGETTI NON NECESSARIAMENTE VOLONTARI
- 5) POCHI SOGGETTI RICHIESTI
- 6) ADATTI ALLO STUDIO DI MALATTIE INDOTTE DA FARMACI

SVANTAGGI

- 1) RICORDI VIZIATI
- 2) IMPOSSIBILE DETERMINARE INCIDENZA
- 3) RISCHIO RELATIVO APPROSSIMATO

Esercizio

CONSUMO GIORNALIERO DI ALCOOL RIFERITO DA CASI E CONTROLLI NELL'INFARTO MIOCARDICO.

	CASI	CONTROLLI
Bicchierini al giorno	n° (%)	n° (%)
1) 0 (NON BEVITORE)	136 (34,8)	110 (26,3)
2) ≤ 2	202 (51,7)	238 (56,9)
3) 3 - 5	42 (10,7)	46 (11,0)
4) ≥ 6	11 (2,8)	24 (5,7)

Calcolare il rischio relativo di chi beve "due o meno di due", da "tre a cinque" e "più di sei" bicchierini al giorno in confronto a coloro che non bevono alcolici utilizzando il rapporto incrociato o "odds ratio".

L'associazione tra consumo di alcool e infarto del miocardio è negativa o positiva?

RISPOSTE

≤ 2 bicchierini al giorno:	$(202 \times 110) / (136 \times 238) = 0,7$
3 - 5 "	$(42 \times 110) / (136 \times 46) = 0,7$
≥ 6 "	$(11 \times 110) / (136 \times 24) = 0,4$

POICHÉ IL RISCHIO DIMINUISCE CON L'AUMENTO DEL CONSUMO DI ALCOOL SI TRATTA DI UN'ASSOCIAZIONE NEGATIVA.

STUDI TRASVERSALI O DI PREVALENZA (CROSS-SECTIONAL STUDIES)

GLI STUDI TRASVERSALI ESAMINANO LA SITUAZIONE ESISTENTE IN UN DATO TEMPO IN UN GRUPPO O IN UNA POPOLAZIONE O IN UN INSIEME DI GRUPPI O DI POPOLAZIONI.

Queste indagini possono interessarsi:

- ✓ della PRESENZA DI CONDIZIONI PATOLOGICHE, come malattie, invalidità, sintomi;
- ✓ della SALUTE IN SENSO POSITIVO (es. benessere fisico);
- ✓ di PARAMETRI IMPORTANTI PER LA SALUTE come la pressione del sangue o la colesterolemia;
- ✓ dei FATTORI ASSOCIATI CON LA SALUTE O LA MALATTIA, come l'esposizione a specifici fattori ambientali, definiti attributi sociali e comportamentali, caratteristiche demografiche.

OBIETTIVI:

- a) Descrivere in una comunità il peso di una condizione patologica
 - * per pianificare i servizi sanitari;
 - * per interventi preventivi a livello di singoli e di gruppi a rischio.
- b) Descrivere la distribuzione di una variabile fisiologica
 - * per valutare i parametri di normalità.
- c) Analizzare l'associazione, cioè stimarne il grado e stabilirne il significato, tra un fattore (es. esposizione) e una patologia.

Obiettivi a) e b) EPIDEMIOLOGIA DESCRITTIVA

Obiettivo c) EPIDEMIOLOGIA ANALITICA

RISCHIO RELATIVO (RR) (STUDI DI COORTE)

RR = 1



IL FATTORE DI RISCHIO NON
HA INFLUENZA SULLO SVILUPPO
DELLA MALATTIA

RR > 1



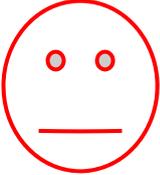
PROBABILE ASSOCIAZIONE
TRA IL FATTORE DI RISCHIO
E LA MALATTIA

RR < 1



IL FATTORE DI RISCHIO
POTREBBE ESPLICARE UNA
AZIONE PROTETTIVA NEI
CONFRONTI
DELL'INSORGENZA DELLA
MALATTIA

ODDS RATIO (OR) (STUDI CASO-CONTROLLO)

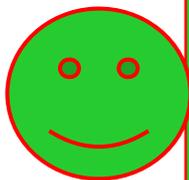
OR = 1  IL FATTORE DI RISCHIO NON
HA INFLUENZA SULLO
SVILUPPO DELLA MALATTIA

OR > 1



PROBABILE ASSOCIAZIONE
TRA IL FATTORE DI RISCHIO
E LA MALATTIA

OR < 1



IL FATTORE DI RISCHIO
POTREBBE ESPLICARE UNA
AZIONE PROTETTIVA NEI
CONFRONTI DELL'INSORGENZA
DELLA MALATTIA

STUDI SPERIMENTALI

Gli studi sperimentali forniscono il mezzo più valido per la verifica e la dimostrazione un'ipotesi eziologica, ma sono spesso difficili da applicare per PROBLEMI DI ORDINE ETICO.

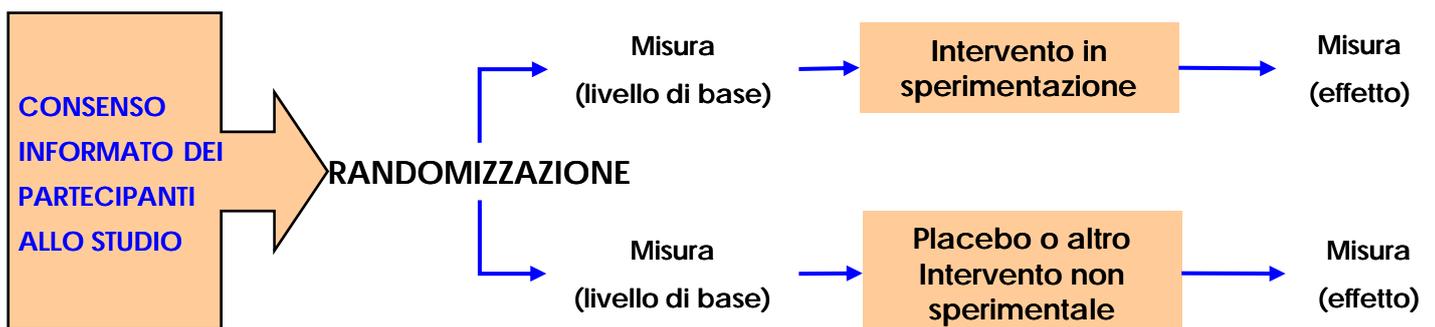
Ogni **ESPERIMENTO** deve iniziare con alcune **IPOTESI** chiaramente formulate alle quali deve seguire la definizione delle **STRATEGIE** e dei **MEZZI** volti a:

- 1) MISURARE L'ESPOSIZIONE AL FATTORE DI RISCHIO
- 2) EVIDENZIARE LE CONSEGUENZE DELL'ESPOSIZIONE
- 3) STABILIRE LE LORO RELAZIONI TEMPORALI

È FONDAMENTALE STABILIRE UN PROTOCOLLO "STANDARD" DI STUDIO CHE DEFINISCA QUALI SIANO LE DOMANDE CUI LO STUDIO INTENDE RISPONDERE E I DETTAGLI RIGUARDANTI LA SELEZIONE DEI SOGGETTI, LE CARATTERISTICHE PERSONALI DA REGISTRARE E LE PROCEDURE DI STUDIO DA ADOTTARE.

Il progetto della ricerca dovrà inoltre prevedere specificazioni sul metodo con cui assegnare i partecipanti ai diversi gruppi di trattamento e se i volontari debbano essere suddivisi (stratificati) ad esempio per fasce d'età, la frequenza del follow-up, le circostanze in cui è prevista la sospensione di un soggetto dallo studio e l'epoca in cui i dati dello studio saranno analizzati.

N.B.: L'ASSEGNAZIONE DEI PARTECIPANTI AL GRUPPO DEI TRATTATI O DEI NON TRATTATI DEVE ESSERE FATTA DOPO CHE I VOLONTARI ABBIANO DATO IL LORO CONSENSO INFORMATO ALLO STUDIO (FIRMA).



I PREREQUISITI DI ETICITÀ DELLA SPERIMENTAZIONE SONO VERIFICATI DA UN "COMITATO ETICO" DI ESPERTI NON INTERESSATI AI RISULTATI DELLA RICERCA CHE DEVONO CONTROLLARE SIA NELLE FASI INIZIALI CHE DURANTE LO SVOLGERSI DELLO STUDIO, CHE SIANO VERIFICATI E RISPETTATI I CRITERI SPERIMENTALI INDICATI NEL PROTOCOLLO DI PARTENZA.

EVENTUALI MODIFICHE DI OBIETTIVI NEL CORSO DELLA SPERIMENTAZIONE DEVONO ESSERE ULTERIORMENTE SOTTOPOSTE ALL'APPROVAZIONE DEL COMITATO ETICO LOCALE (Es. Azienda ospedaliera)

“RANDOMIZZAZIONE”

Procedura per l’assegnazione di un trattamento ai pazienti in modo che tutte le assegnazioni di trattamento siano ugualmente probabili (entro i limiti del progetto di studio) per tutti i partecipanti alla sperimentazione.

La “RANDOMIZZAZIONE” è fondamentale per:

- 1) ELIMINARE I VIZI (BIAS) DA PARTE DEI PARTECIPANTI E DELL’INVESTIGATORE;
- 2) CREARE GRUPPI PARAGONABILI IN TUTTI I FATTORI CHE POSSONO INFLUENZARE LA PROGnosi, SIANO ESSI NOTI O IGNOTI;
- 3) CONFERIRE VALIDITÀ ALL’ELABORAZIONE STATISTICA DEI DATI.

STUDI CLINICI RANDOMIZZATI CONTROLLATI

STUDI RANDOMIZZATI CONTROLLATI DI POPOLAZIONE

IN OGNI CASO, PRIMA DI ANALIZZARE I RISULTATI DELLA SPERIMENTAZIONE È OPPORTUNO VERIFICARE CHE I GRUPPI SCELTI A “RANDOM” SIANO FONDAMENTALMENTE SIMILI PER COMPOSIZIONE.

STUDI CLINICI RANDOMIZZATI CONTROLLATI

I pazienti una volta inclusi nello studio vengono assegnati in maniera casuale ai due gruppi (sperimentale e di controllo).

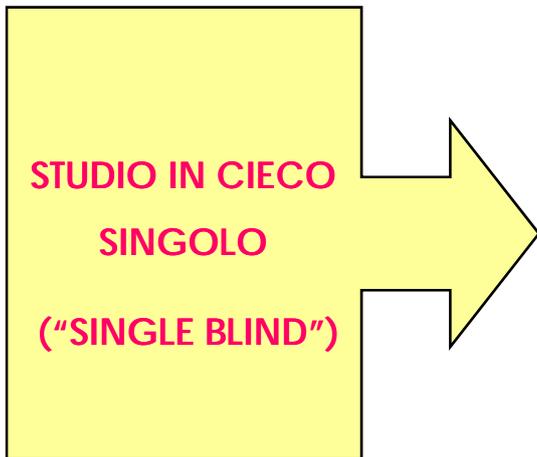
Questi studi sono considerati ideali per la valutazione di interventi terapeutici, poiché sono ridotti al minimo gli errori (bias) di informazione relativi ai pazienti.

STUDI RANDOMIZZATI CONTROLLATI DI POPOLAZIONE

Sono studi che presentano una metodologia simile a quella dei precedenti tranne per il fatto che mirano alla valutazione di interventi **preventivi** piuttosto che **terapeutici**.

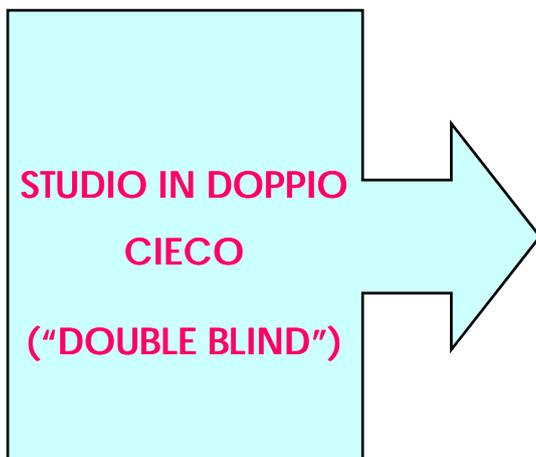
I soggetti selezionati sono assegnati a random al gruppo che viene sottoposto alla misura preventiva (vaccino o farmaco) o al gruppo che riceve un placebo (soluzione salina sterile o farmaco privo di effetto)

"CIECO SINGOLO" – "CIECO DOPPIO"

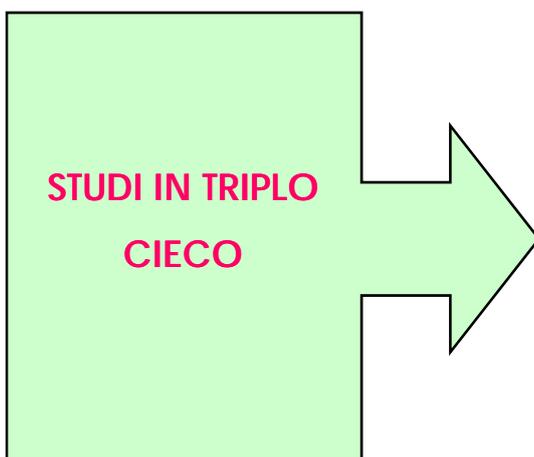


NEL CASO IN CUI IL RISULTATO DELLO STUDIO SIA DETERMINATO SOGGETTIVAMENTE È OPPORTUNO CHE IL PAZIENTE NON SAPPIA DI ESSERE STATO ASSEGNATO AL GRUPPO DEI TRATTATI O DEI NON TRATTATI (PLACEBO).

(es: giudizio "di miglioramento", "stazionarietà" o "peggioramento clinico")



SE NÉ IL PAZIENTE NÉ LO SPERIMENTATORE CONOSCONO L'ASSEGNAZIONE AL GRUPPO SPERIMENTALE O DI CONTROLLO



QUANDO È NECESSARIO CHE NEANCHE CHI ANALIZZA I DATI CONOSCA IL TRATTAMENTO CUI SONO STATI SOTTOPOSTI I PARTECIPANTI

ESPERIMENTI NATURALI

IN RARE OCCASIONI È POSSIBILE CHE SI VERIFICHINO DEI COSIDDETTI “ESPERIMENTI NATURALI” QUANDO 2 GRUPPI DI SOGGETTI SONO SIMILI IN TUTTO TRANNE CHE PER UNA PARTICOLARE ESPOSIZIONE.

Es. lo studio effettuato nel 1855 da John Snow a Londra sul colera è un esempio di esperimento naturale:

2 COMPAGNIE DI APPROVVIGIONAMENTO IDRICO

Acqua del Tamigi
presa a monte di
Londra

Acqua del Tamigi
presa a valle di
Londra

Tassi di mortalità per
colera 8 volte più alti!

Numero di morti per colera in rapporto alla azienda di distribuzione dell'acqua

Azienda di distribuzione acqua	n. abitazioni	n. morti per colera
<i>Southwark & Vauxhall</i>	40.046	1.263
<i>Lambeth</i>	26.107	98
Altre	256.423	1.422

26

Es. acque a diversa concentrazione di fluoro → CARIE

PROBLEMI RISCONTRABILI NELLA RICERCA DI

CAUSALITÀ DI UNA MALATTIA

- ✓ **ASSENZA DI UN AGENTE NOTO** (malattie croniche e difficoltà di diagnosi);
- ✓ **MULTIFATTORIALITÀ DELL'EZIOLOGIA** (fattori ambientali e/o costituzionali) – **FATTORI ADDITIVI SINERGICI** (moltiplicativi: Fumo + esposizione lavorativa e tumore polmone);
- ✓ **LUNGO PERIODO DI LATENZA** (malattie croniche);
- ✓ **DIFFICILE DEFINIZIONE DELL'EPOCA DI INIZIO DELLA MALATTIA**;
- ✓ **DIVERSO EFFETTO DEI FATTORI DI RISCHIO SULL'INCIDENZA E SULL'EVOLUZIONE DELLA MALATTIA** (es. tumore della mammella e classe socio-economica della donna: rischio di malattia più alto in donne di classe economica elevata, ma migliore prognosi; es. più forte associazione del fumo con la morte improvvisa da attacco coronarico che con forme non fatali della malattia).

IL CONCETTO DI CAUSALITÀ: PASSI DA SEGUIRE PER STABILIRE UNA RELAZIONE CAUSALE

Gli studi epidemiologici spesso sono rivolti a stabilire l'esistenza di un'associazione statistica tra un presunto determinante (o un'esposizione ad un certo fattore) ed una malattia. L'identificazione delle relazioni causali attraverso studi osservazionali è molto difficile, ma di fondamentale importanza per cercare di interrompere la catena di eventi che conduce alla malattia. Tuttavia, prima di accettare un'associazione come causale, devono essere considerate tutte le spiegazioni alternative.

L'ACCERTAMENTO DELL'ASSOCIAZIONE È SOLTANTO IL PRIMO PASSO, CHE RICHIEDE POI L'INTERPRETAZIONE DEL SIGNIFICATO DELL'ASSOCIAZIONE.

INFATTI, ASSOCIAZIONE NON È SINONIMO DI CAUSALITÀ, DAL MOMENTO CHE ESISTONO ANCHE ASSOCIAZIONI NON CAUSALI.

SUPPONENDO CHE UN'ASSOCIAZIONE STATISTICA TRA UN FATTORE ED UNA MALATTIA SIA STATA DIMOSTRATA, SARÀ POSSIBILE CLASSIFICARE TALE ASSOCIAZIONE IN UNO DEI SEGUENTI 3 TIPI:

1) ASSOCIAZIONE SPURIA (O ARTEFATTA)

2) ASSOCIAZIONE INDIRETTA

3) ASSOCIAZIONE CAUSALE

1) ASSOCIAZIONE SPURIA

È UN'ASSOCIAZIONE FALSA RISULTANTE O DA UN CASO O DALLA PRESENZA DI VIZI.

Le fluttuazioni casuali (random) possono talora dare luogo ad associazioni significative. La ripetizione dello studio permetterà di accorgersi della mancanza di consistenza (non riproducibilità).

Per quanto riguarda i VIZI DI METODO, essi possono essere:

- **VIZI NELLA PROGETTAZIONE DELLO STUDIO** (di difficile identificazione);
- **VIZI NELLA RACCOLTA DEI DATI** (es. influenza della conoscenza da parte dell'investigatore del fatto che l'intervistato sia un caso o un controllo);
- **VIZI NELLA SELEZIONE DEL GRUPPO DI STUDIO** (es. la selezione dei controlli tra pazienti ospedalizzati per patologie diverse da quella in esame può non essere rappresentativa della popolazione generale).

2) ASSOCIAZIONE INDIRECTA

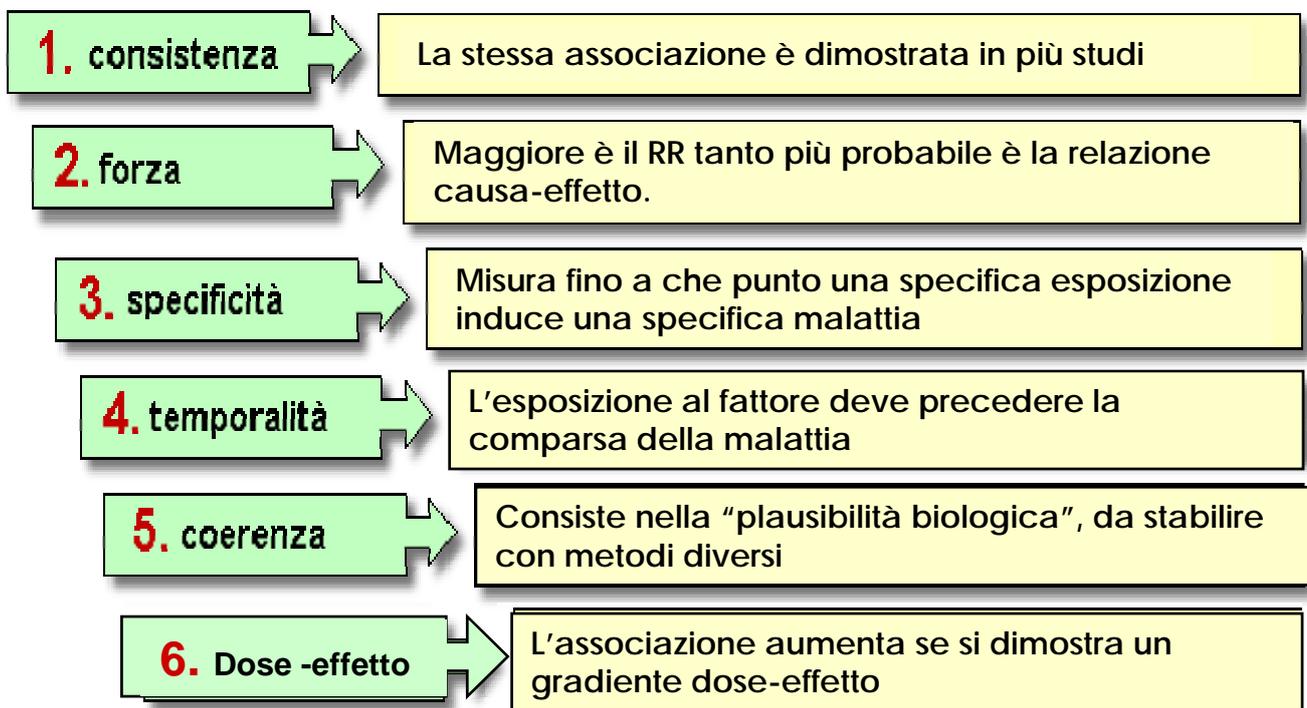
IL FATTORE E LA MALATTIA SONO ASSOCIATI SOLO PERCHÉ ENTRAMBI SONO CORRELATI CON UNA TERZA CONDIZIONE SOTTOSTANTE.

Esempio: Nel XIX secolo era stata notata l'associazione inversa tra altitudine sul mare e morti per colera → apparente conferma della teoria "miasmatica" che correlava la malattia alla "cattiva aria" delle zone basse.

In realtà → le zone con bassa altitudine sono anche quelle con acque di approvvigionamento meno pure.

Esempio: La povertà non è di per sé causa di malattia o morte, ma in mancanza di adeguata nutrizione, alloggio sicuro e cure mediche, essa può provocare malattia ed un'alta probabilità di morte prematura.

3) ASSOCIAZIONE CAUSALE



LA PROBABILITÀ CHE UN'ASSOCIAZIONE SIA CAUSALE È VERIFICATA DALLA RISPONDEZZA AI SEGUENTI 6 CRITERI:

1. CONSISTENZA DELL'ASSOCIAZIONE

Un'associazione rilevata in uno studio deve persistere in studi svolti con altri soggetti e in altre circostanze.

2. FORZA DELL'ASSOCIAZIONE

Più è elevato il rischio relativo per il fattore, maggiori sono le probabilità che esso sia causale.

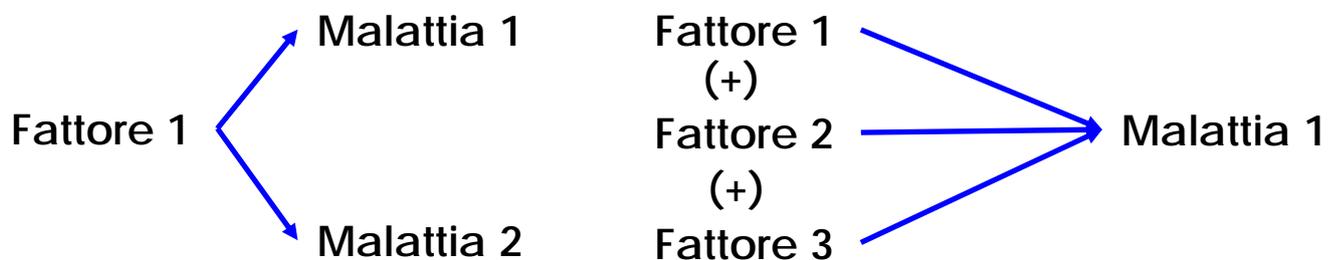
3. SPECIFICITA' DELL'ASSOCIAZIONE

Idealmente un fattore dovrebbe essere necessario e sufficiente a causare la malattia.

(es. cloruro di vinile → angiosarcoma epatico;

DES in gravidanza → adenocarcinoma della vagina nelle figlie)

Tuttavia: un fattore può talora causare più malattie e, di converso, molte malattie sono multifattoriali.



Nota: La specificità non è indispensabile

4. RELAZIONE TEMPORALE DELL'ASSOCIAZIONE

L'esposizione al fattore sospetto deve essere antecedente alla malattia e consentire il tempo di latenza necessario perché essa si manifesti.

5. COERENZA DELL'ASSOCIAZIONE CON LE CONOSCENZE CORRENTI (PLAUSIBILITA' BIOLOGICA)

Normalmente l'ipotesi di un'associazione causale è maggiormente supportata se in linea con le conoscenze del momento sul fattore e la malattia.

Talora però è stata la dimostrazione di un'associazione causale apparentemente contraria alle opinioni del tempo a produrre grossi avanzamenti e "rivoluzioni" nelle conoscenze scientifiche.

6. RELAZIONE DOSE – EFFETTO

La probabilità di una relazione causale è rafforzata se si può dimostrare che a un aumento del livello di esposizione corrisponde un aumento del numero dei casi di malattia.

ASSOCIAZIONI NON CAUSALI E FATTORI DI CONFONDIMENTO

Infarto al miocardio e due presunti fattori causali legati ad abitudini molto diffuse: l'assunzione di caffè ed il fumo di sigaretta. POPOLAZIONE: individui di sesso maschile fra 39 e 59 anni ("a rischio" per la patologia considerata).

SCOPO dello studio: verificare se il consumo di caffè può essere ritenuto un determinante dell'infarto alle coronarie.

Per lo studio sono state reclutate 2600 persone, di cui 1300 erano forti bevitori di caffè e 1300 invece non consumavano questa bevanda. Definiamo i primi "C+" ed i secondi "C-". Tutte le persone sono state seguite per 8 anni (periodo di "*follow-up*"), registrando i casi di infarto avvenuti nei due gruppi. Questa impostazione di indagine è tipica dei cosiddetti "studi prospettivi" o "studi di coorte".

(Dati fittizi)

TABELLA 1



		Infarto		tot.
		+	-	
Caffè	+	215	1085	1300
	-	80	1220	1300
tot.		295	2305	2600

I dati dimostrano che l'incidenza nei C+ è nettamente superiore rispetto ai C-:

Incidenza nei C+ = $215/1300 = 0.165 = 16.5\%$

Incidenza nei C- = $80/1300 = 0.061 = 6.1\%$

DUBBIO che la differenza osservata non sia dovuta al caffè, ma a qualche altro elemento *legato al consumo di caffè* e non tenuto in considerazione nello studio. Ad esempio, si può supporre ragionevolmente che i C+ siano anche più dediti al vizio del fumo. Il fumo di sigaretta è notoriamente un determinante di infarto, e in questo studio esso potrebbe aver rappresentato quello che viene detto un "FATTORE DI CONFONDIMENTO".

Riesaminiamo la stessa popolazione di 2600 individui e, attraverso le schede anamnestiche, risaliamo allo stato di fumatore (F+) o non fumatore (F-) di ciascun individuo. Poi tabuliamo i dati delle due nuove sottopopolazioni (F+ e F-) riguardo all'insorgenza di infarto. Con un linguaggio più propriamente epidemiologico potremmo dire: "stratifichiamo la popolazione in base al fattore fumo". Otteniamo i dati della Tabella 2:

(Dati fittizi)

TABELLA 2.

		Infarto		tot.
		+	-	
Fumo	+	220	880	1100
	-	75	1425	1500
tot.		295	2305	2600

L'incidenza negli F+ è molto superiore rispetto all'incidenza negli F- :

Incidenza negli F+ = $220/1100 = 0.20 = 20\%$

Incidenza negli F- = $75/1500 = 0.05 = 5\%$

A questo punto siamo di fronte ad un dilemma: l'aumentata incidenza di infarto è dovuta al caffè, al fumo o a entrambi i fattori?

(Dati fittizi)

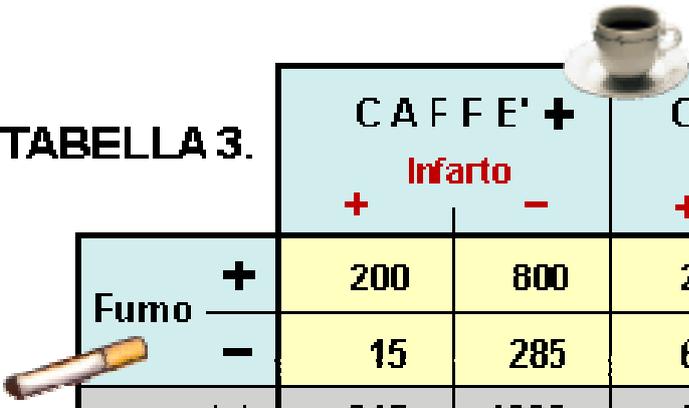


TABELLA 3.

		CAFFÈ +		CAFFÈ -		tot.
		+	-	+	-	
		Infarto		Infarto		
		+	-	+	-	
Fumo	+	200	800	20	80	1100
	-	15	285	60	1140	1500
tot.		215	1085	80	1220	2600

Notare che si tratta degli stessi dati delle tabelle 1 e 2, come può essere facilmente verificato calcolando - ad esempio - l'incidenza nei fumatori $[(20+200)/1100]= 0.20$ o nei bevitori di caffè $[(215/1300 = 0.165)]$.

Tuttavia, i dati della Tabella 3 forniscono nuove, importanti informazioni. Ad esempio, proviamo a controllare come varia l'incidenza nei C+ e nei C- tenendo fissa la variabile fumo:

Nei fumatori:

$$\text{Incidenza in F+C+} = 200/1000 = 0.20 = 20\%$$

$$\text{Incidenza in F+C-} = 20/100 = 0.20 = 20\%$$

Nei non-fumatori

$$\text{Incidenza in F-C+} = 15/300 = 0.05 = 5\%$$

$$\text{Incidenza in F-C-} = 60/1200 = 0.05 = 5\%$$

Tenendo costante il fumo, l'effetto del caffè scompare!

Verifichiamo ora come varia l'incidenza nei F+ e F- tenendo fissa la variabile caffè:

Nei bevitori:

Incidenza in C+F+ = $200/1000 = 0.20 = 20\%$

Incidenza in C+F- = $15/300 = 0.05 = 5\%$

Nei non-bevitori

Incidenza in C-F+ = $20/100 = 0.20 = 20\%$

Incidenza in C-F- = $60/1200 = 0.05 = 5\%$

Si vede chiaramente che l'associazione fra infarto e consumo di caffè non è reale, ma è mediata dal fumo di sigaretta.

La variabile "fumo" ha agito come fattore di confondimento, a causa del fatto che non era distribuita uniformemente all'interno dei due gruppi C+ e C- (vedere i due sottostanti diagrammi a torta) e che era in grado di influenzare l'effetto studiato (l'infarto).

Se essa fosse stata distribuita uniformemente, l'effetto di confondimento non avrebbe potuto essere evidenziato. In sostanza, l'eccesso di casi di infarto riscontrato nei C+ è dovuto alla più alta proporzione di fumatori in questo stesso gruppo rispetto al gruppo C-.



Con la locuzione «**INDICATORE DI RISCHIO**» si indica soltanto l'esistenza di una associazione statistica, non necessariamente causale. Quindi, nell'esempio in questione, il caffè è un indicatore di rischio.

La locuzione «**FATTORE DI RISCHIO**» è riservata invece a quel fattore che si ritiene sia causale. Nell'esempio, il fumo è un fattore di rischio.