

# Disegno di studi osservazionali

Prof. Giuseppe Verlatto  
Sezione di Epidemiologia e Statistica  
Medica – Università di Verona

## Epidemiologia

### Osservazionale

#### Descrittiva

Studi trasversali  
*cross-sectional*

#### Analitica

Studi di  
coorte    Studi caso-  
controllo    Studi  
ecologici

### Sperimentale

#### Valutativa

Intervento  
sugli individui  
*(Field trial)*    Intervento sul-  
la comunità  
*community  
intervention trial*

#### Epidemiologia Clinica

Sperimentazione  
clinica control-  
lata (*randomized  
clinical trial*)



## Studi osservazionali

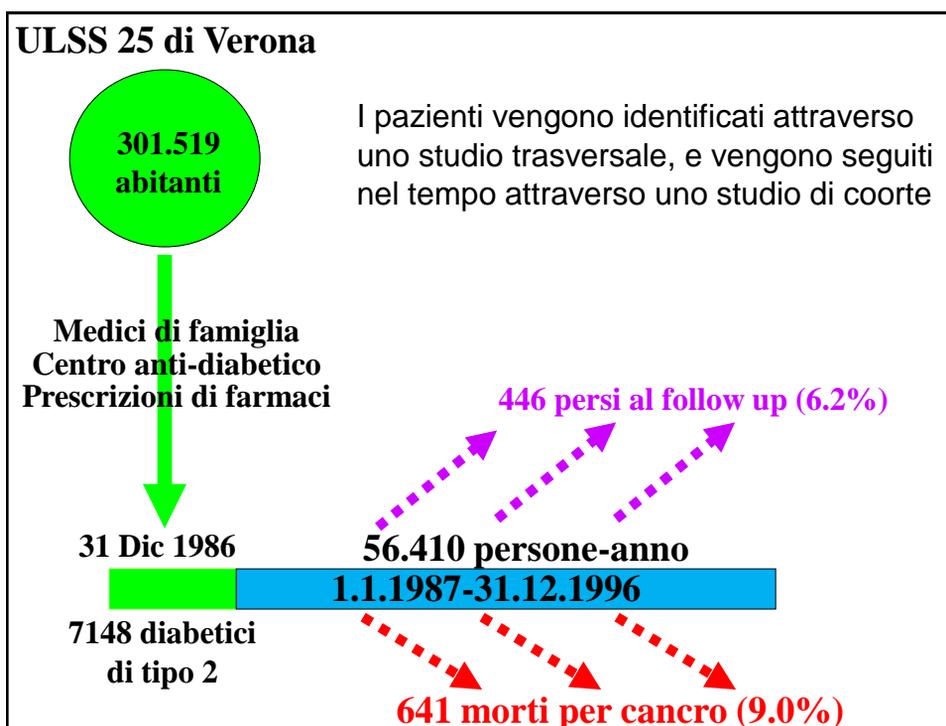
- Negli studi non-interventistici (osservazionali) *"i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione alla immissione in commercio.*
- *L'assegnazione del paziente ad una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio.*
- **Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio** e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici." (decreto legge 24 giugno 2003 no.11)

## Studi osservazionali

“... per poter essere considerati osservazionali gli studi riguardanti i farmaci devono soddisfare le seguenti condizioni:

- 1) Il farmaco deve essere prescritto nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia;
- 2) La prescrizione del farmaco in esame deve essere parte della normale pratica clinica
- 3) La decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto deve essere del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio (ove applicabile);
- 4) La procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica corrente

**(Gazzetta Ufficiale n.76 del 31/03/2008 – AIFA - Determinazione 20 marzo 2008)**



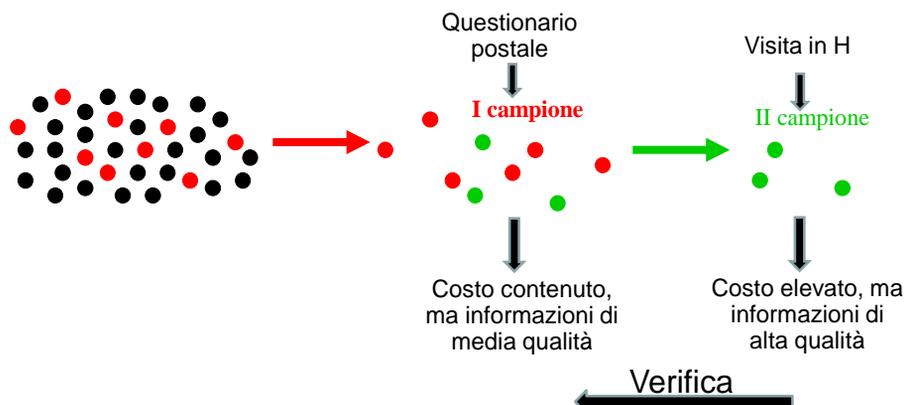
## STUDIO TRASVERSALE (CROSS-SECTIONAL)

- Consente di stimare la prevalenza delle malattie
- E' adatto per studiare le malattie cronic-degenerative (diabete, ipertensione, osteoartrosi):  
lunga durata → alta prevalenza  
(Prevalenza ≈ Incidenza \* durata)
- Non si possono trarre informazioni sui nessi causali, ma solo descrivere delle associazioni fra malattia e fattore di rischio
- Può essere di tipo campionario o di tipo esaustivo (sull'intera popolazione come il censimento)
- Nello studio trasversale di tipo campionario il campionamento deve essere corretto (probabilistico)

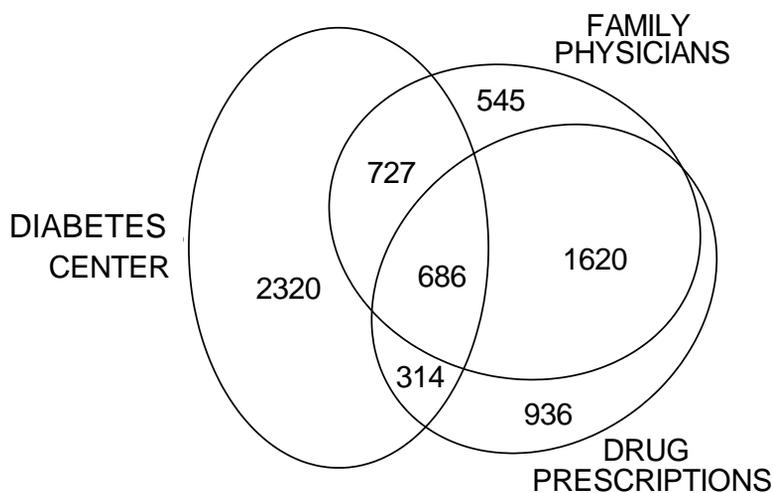
### Esempio di studio CAMPIONARIO: European Community Respiratory Health Survey

#### CAMPIONAMENTO A DUE FASI:

viene estratto un **primo campione** da sottoporre a **indagini meno approfondite**, dal quale viene estratto un **secondo campione** da sottoporre ad **indagini più approfondite**.



Esempio di studio ESAUSTIVO:  
il Verona Diabetes Study



Verlato and Muggeo, Diabetes Care, 2000

## Lo studio trasversale non dà informazioni sui nessi causali

In uno studio trasversale effettuato a Verona:

$p(\text{asma} / \text{non-fumatori}) = 4,0\%$

$p(\text{asma} / \text{ex-fumatori}) = 5,3\%$

$p(\text{asma} / \text{fumatori}) = 3,9\%$

Cosa possiamo concludere? Smettere di fumare fa venire l'asma ??????

No, chi ha l'asma smette di fumare !!

## Studio di coorte

**Una popolazione fissa (coorte)** è un insieme di individui:

- 1) caratterizzati dallo sperimentare un evento comune all'inizio dello studio
- 2) seguiti nel tempo

**Per essere arruolati i soggetti:**

- 1) Non devono essere affetti dalla malattia
- 2) Devono essere caratterizzati per quanto riguarda l'esposizione

## Studio di coorte

**Criteri di uscita:**

- 1) Verificarsi dell'evento in studio (decesso, rigetto, malattia, ...)
- 2) Fine del follow-up (ad esempio nel Verona Diabetes Study il 31.12.1996)
- 3) Perdita al follow-up (dovrebbe essere inferiore al 10%)
- 4) Morte del soggetto se la morte non è l'evento di interesse (possibile problema di rischi competitivi)

## Studio di coorte - esempio

- 1) Si vuole studiare la relazione tra fumo e ischemia miocardica
- 2) All'inizio dello studio viene arruolata una coorte di soggetti senza ischemia miocardica
- 3) La coorte viene suddivisa in fumatori e non-fumatori
- 4) I soggetti vengono seguiti nel tempo (follow-up) per vedere quanti fumatori e quanti non-fumatori sviluppano l'ischemia miocardica

## Studio di coorte - vantaggi

- 1) Consentono di **ridurre le fonti di bias**
- 2) Permettono di misurare l'**incidenza** di una malattia
- 3) Quindi consentono di stimare **tutte le misure di associazione** (RR, RD, frazione eziologica)
- 4) Permettono di raccogliere informazioni sulle **fasi precoci** di una malattia
- 5) E' il disegno più efficiente quando **l'esposizione è rara**; studi di coorte sono in corso a Černobyl' o a Seveso.

A Chernobyl sono stati osservati più 4000 casi di tumore alla tiroide tra i ragazzi di età <18 anni al momento del disastro nei 25 anni successivi.

## Studio di coorte - svantaggi

- 1) Gli studi di coorte, essendo per la maggior parte prospettici, sono **lunghi, onerosi, complessi**
- 2) Sono **inadatti** per **patologie rare** o **lunga latenza** (mesotelioma pleurico)
- 3) Nel tempo possono migliorare gli strumenti diagnostici o terapeutici, e questo può porre **problemi etici**
- 4) Gli studi di coorte diventano meno attendibili quando vengono **persi al follow-up oltre il 10% dei soggetti**. Può essere oneroso **rintracciare** questi soggetti, che in genere si sono trasferiti.

## Studio caso-controllo

- 1) All'inizio dello studio i soggetti vengono classificati sulla base della malattia in casi (malati) e controlli (sani)
- 2) Si accerta a quali fattori di rischio i soggetti siano stati esposti nel passato

### Operativamente:

- 1) Si identificano tutti i **casi** presenti in un determinato periodo in un determinato luogo
- 2) Per ogni caso si scelgono dei **controlli** (1-5), ovvero individui con caratteristiche il più possibile simili (stessa età, stesso sesso, stessa residenza, stessa professione, ...) ma senza la malattia.
- 3) Si stabilisce quanti fra i casi e i controlli siano stati esposti ai fattori di rischio in studio.

## Studio caso-controllo

Tra 1966 e 1969 a Boston si osservarono 8 casi di ADENOCARCINOMA VAGINALE in donne di età 15-22 anni.

**FATTO INUSUALE:** il cancro vaginale è raro colpisce donne con più di 50 anni, il tipo istologico è carcinoma epidermoide.

MALATTIA IN CERCA DI  
UNA CAUSA

MALATTIA RARA

NECESSITA' DI TROVARE  
LA CAUSA IN FRETTA

STUDIO CASO-CONTROLLO

8 CASI ↔ 32 CONTROLLI

1 CASO ↗ ↘ ↙ ↚  
4 controlli della stessa età, nati  
nello stesso ospedale...

### Anamnesi remota

- Età della Madre=nessuna differenza
- Madre fumatrice=nessuna differenza
- Emorragia in gravidanza nel 38% dei casi e nel 3% dei controlli
- Aborto pregresso nel 75% dei casi e nel 16% dei controlli
- Somministrazione di dietilstilbestrolo in gravidanza nell'88% dei casi e in nessun controllo

LO STUDIO CASO-CONTROLLO INDIVIDUO' LA CAUSA DELLA MALATTIA:

DIETILSTILBESTROLO  
IN GRAVIDANZA



ADENOCARCINOMA  
VAGINALE DOPO 15-20  
ANNI dall'esposizione  
in utero

Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the Vagina — Association of Maternal Stilbestrol Therapy with Tumor Appearance in Young Women. N Engl J Med 1971; 284:878-881.

## Studio caso-controllo - vantaggi

- 1) Sono utili per lo studio di **malattie in cerca di una causa**
- 2) Sono utili **per malattie rare e con lunga latenza**
- 3) Sono **veloci e poco costosi.**
- 4) Non richiedono **campioni numerosi.**
- 5) Consentono di utilizzare informazioni già esistenti.

## Studio caso-controllo - vantaggi

Se condotti in modo appropriato, gli studi caso-controllo consentono di confrontare tutti i casi, insorti in un determinato periodo, con un campione dei soggetti sani tratti dalla stessa popolazione.

«The case control study design can be considered a more efficient form of the follow up design, in which the cases are the same as those that would be included in a follow-up study and the controls provide a fast and inexpensive means of inferring the distribution of the exposure in the population that gave rise to the cases”.

Rothman 1986. Modern epidemiology

## Studio caso-controllo - svantaggi

- 1) Sono **molto suscettibili ai bias**
- 2) I dati dell'esposizione sono **di seconda mano**
- 3) Non forniscono nessuna misura di frequenza di malattia (prevalenza, incidenza), consentono di calcolare solo l'**odds ratio**.
- 4) Non sono opportuni se **l'accertamento dei casi è incompleto**.
- 5) Sono **inadatti** se **l'esposizione è rara**.
- 6) Per questi motivi vengono talora definiti **«quick and dirty»** (veloci e sporchi).

## Esempi di bias negli studi caso-controllo

L'esercizio fisico → infarto miocardico !!!

Gli individui sportivi → sopravvivono all'infarto → vengono reclutati come casi

Gli individui sedentari → non sopravvivono all'infarto → non vengono reclutati come casi

**Bias di selezione = vengono reclutati i casi prevalenti anziché i casi incidenti**

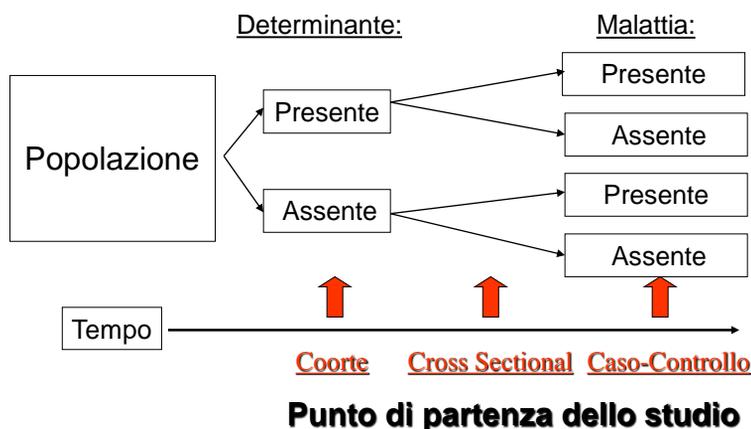
Qualunque cosa → malformazione fetale !!!

Le madri di bambini malformati → ricordano tutto quello che è successo in gravidanza

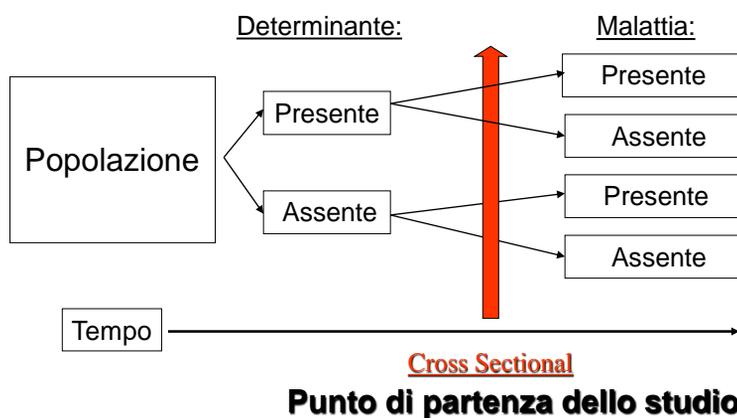
Le madri dei bambini sani → dimenticano molte eventi della gravidanza

**Recall bias, o bias del ricordo**

## Confronto fra il disegno degli studi

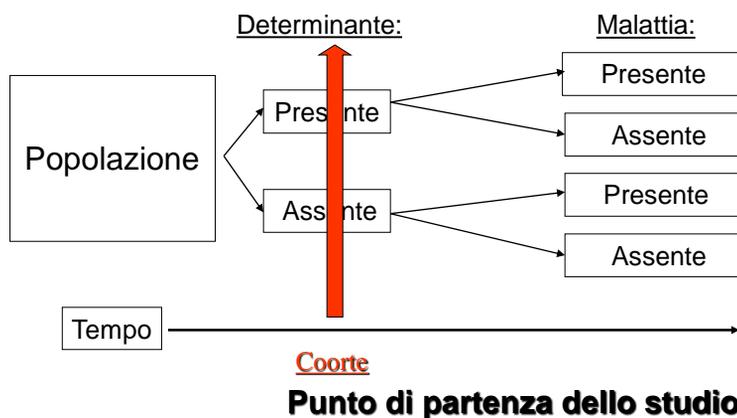


## Studio Trasversale



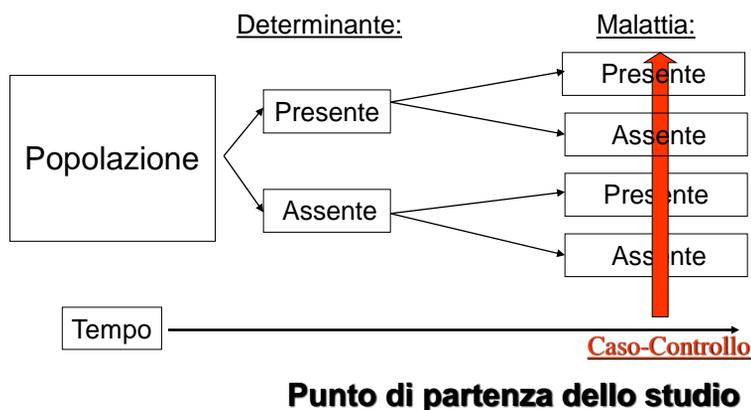
Mancano informazioni sulla relazione temporale tra determinante (spesso =fattore di rischio) e malattia

## Confronto fra il disegno degli studi



Si parte dalla causa per arrivare all'effetto

## Confronto fra il disegno degli studi



Si parte dall'effetto per risalire alla causa

## Studi ecologici

Valutano la relazione temporale e/o spaziale fra misura di occorrenza (incidenza) e determinante, **non a livello di singoli individui ma a livello ambientale (eco- = ambiente), ad esempio a livello regionale, di ASL, di singole città.**

## **ESEMPI di STUDI ECOLOGICI**

**A Napoli e a Barcellona si sono osservate delle “epidemie” di attacchi d’asma, quando veniva scaricata la soia da una nave attraccata in porto.**

**Esiste una relazione TEMPORALE tra concentrazione di inquinanti atmosferici e ospedalizzazione per malattie respiratorie.**

**RELAZIONE GEOGRAFICA: In Inghilterra il tasso di suicidi è più basso nelle città dove era presente una sede dei Samaritani, un’organizzazione che offre aiuto a gente disperata e con intenti suicidari.**