

Epidemiologia

Disciplina che studia la distribuzione degli stati e degli eventi di salute, dei loro determinanti in specifiche popolazioni umane e le applicazioni di questi studi al fine del controllo dei problemi sanitari

Obiettivo dell'epidemiologia analitica

**Studiare la relazione tra un
determinante e un outcome**

definizioni

- ***OUTCOME*** - evento di cui si studia l'occorrenza
- ***DETERMINANTE*** – fattore di cui si vuole studiare la relazione con l'outcome (sinonimi: fattore di rischio, f. protettivo, f. causale, trattamento o manovra)

Outcomes sanitari

- Morte
- Malattia
- Disabilità – stato funzionale, abilità a vivere in modo indipendente
- Disagio
- Insoddisfazione – stato mentale ed emozionale

Tipologie di studi epidemiologici

Studi osservazionali

- Studi descrittivi
- Studi analitici
 - Ecologici
 - Trasversali
 - *Caso - controllo*
 - *Coorte*

Studi sperimentali

- trial controllati randomizzati *pazienti*
- trial sul campo *persone sane*
- trial di comunità *comunità*

Misure di associazione

- Rischio Relativo
- Odds Ratio
- Rapporto di prevalenze
(prevalence ratio)

Rischio relativo

Si calcola dividendo l'incidenza negli esposti per l'incidenza nei non esposti al fattore di rischio

$$\mathbf{RR} = \frac{\mathit{Incidenza\ esposti}}{\mathit{Incidenza\ non\ esposti}}$$

Rischio relativo

Il valore del RR è un numero che dice di quante volte è più grande la probabilità di ammalare nei soggetti esposti al fattore di rischio rispetto ai non esposti

Rischio relativo

- $RR=1$ non vi è differenza di rischio tra esposti e non esposti – il fattore è **INDIFFERENTE**
- $RR>1$ gli esposti hanno un rischio più alto di ammalare rispetto ai non esposti – Fattore di **RISCHIO**
- $RR<1$ gli esposti hanno un rischio più basso di ammalare rispetto ai non esposti – Fattore di **PROTEZIONE**

Rischio relativo

- Nella standardizzazione diretta il CMF può essere interpretato come rischio relativo
- Nella standardizzazione indiretta il SMR/SIR può essere interpretato come rischio relativo

Odds ratio

- Rapporto tra odds:
 - Studio caso-controllo

$$\text{OR} = \frac{\text{Odds esposizione casi}}{\text{Odds esposizione controlli}}$$

- Rapporto tra odds:
 - Studio di coorte
 - Trial randomizzato

$$\text{OR} = \frac{\text{Odds malattia esposti}}{\text{Odds malattia non esposti}}$$

Odds ratio

Campioni	Risposte		Totale
	+	-	
Caso	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
Controllo	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
Totale	---	---	N

$$OR = \frac{\frac{p_1}{q_1}}{\frac{p_2}{q_2}} = \frac{p_1 \cdot q_2}{p_2 \cdot q_1}$$

Odds ratio o rapporto di probabilità

Campioni	Risposte		Totale
	+	-	
Caso	a	b	$a + b$
Controllo	c	d	$c + d$
Totale	---	---	N

$$p_1 = \frac{a}{a+b} \quad q_1 = \frac{b}{a+b} \quad p_2 = \frac{c}{c+d} \quad q_2 = \frac{d}{c+d}$$

$$OR = \frac{\frac{a}{a+b} \cdot \frac{d}{c+d}}{\frac{c}{c+d} \cdot \frac{b}{a+b}} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

Odds ratio

L'odds ratio quando i casi sono rappresentativi della popolazione malata, i controlli di quella sana e la malattia è relativamente rara nella popolazione costituisce una stima del rischio relativo

Rischio relativo e odds ratio

P D/nE	P D/E	RR	OR	(OR-RR)/RR
0.01	0.01	1.00	1.00	0
	0.02	2.00	2.02	1.0%
	0.05	5.00	5.21	4.2%
	0.10	10.00	11.00	10%
0.10	0.10	1.00	1.00	0
	0.20	2.00	2.25	12.5%
	0.40	4.00	6.00	50.0%
	0.50	5.00	9.00	80.0%
0.20	0.60	3.00	6.00	100.0%

Odds Ratio

- $OR=1$ non vi è differenza di rischio tra esposti e non esposti – il fattore è **INDIFFERENTE**
- $OR>1$ gli esposti hanno un rischio più alto di ammalare rispetto ai non esposti – Fattore di **RISCHIO**
- $OR<1$ gli esposti hanno un rischio più basso di ammalare rispetto ai non esposti – Fattore di **PROTEZIONE**

Odds Ratio

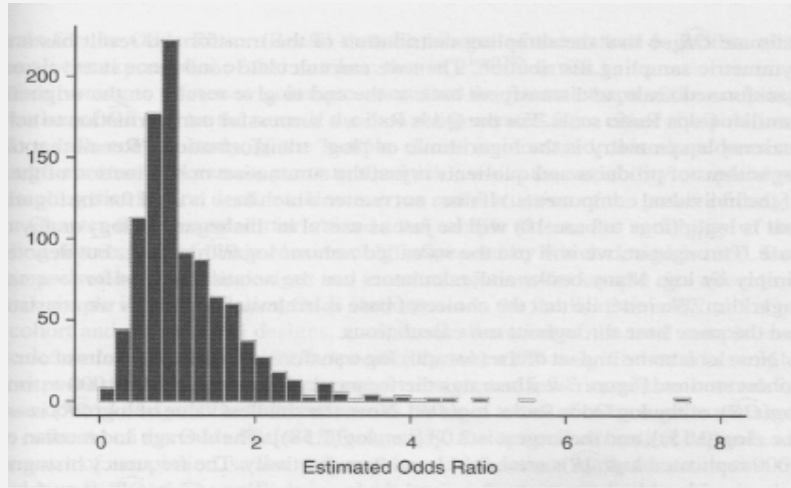
- La differenza tra il valore del OR e 1 esprime l'eccesso/difetto di rischio dovuto all'esposizione. Generalmente viene espresso in percentuale.
- $OR=1,5$ $1,5-1=0,5$
l'esposizione aumenta di 0,5 (50%) la probabilità di ammalare.
- $OR=0,6$ $0,6-1= -0,4$
l'esposizione riduce di 0,4 (40%) la probabilità di ammalare.

Distribuzione degli odds ratio

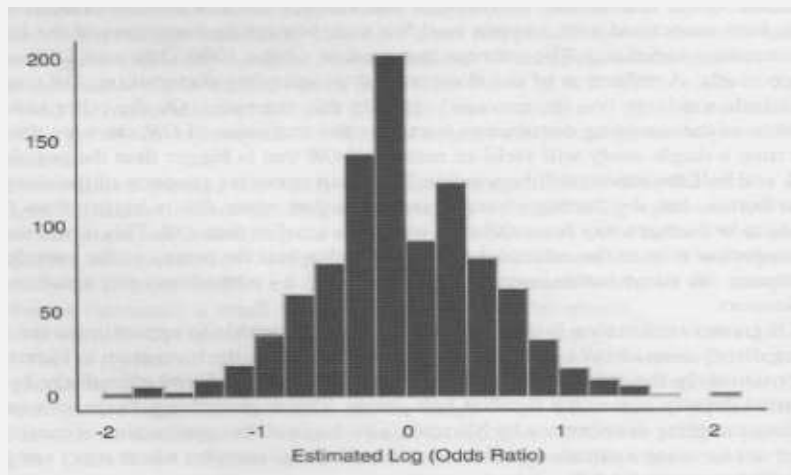
	Basso peso neon.	Normo-peso	totale
Supplem. Vitamine +	8	42	50
Supplem. Vitamine -	12	38	50
totale	20	80	100

$$\text{Odds ratio} = (8 \times 38) / (42 \times 12) = 0.60$$

Distribuzione degli odds ratio



Distribuzione di 1.000 odds ratio ottenuti da uno studio di 50 +50 soggetti e OR=1



Distribuzione dei log odds ratio

- Media degli OR = 1.16
 - Mediana = 1
 - Range 0.15 – 7.58
 - Distribuzione non normale
 - No intervallo di confidenza?
-
- La distribuzione dei logaritmi degli odds ratio è di tipo normale
 - Range -1.90 – 2.03
 - Si può calcolare l'intervallo di confidenza!

Intervallo di confidenza dell'odds-ratio

- $1.9 < 4 < 16$ Fattore di rischio
- $0.4 < 0.6 < 0.9$ Fattore di protezione
- $0.8 < 2 < 8$???

L'intervallo di confidenza di un odds ratio mi dice se i risultati dello studio sono

- Precisi
- Significativi

Misure di impatto

- Misurano il «peso» che ha un fattore di rischio nel causare una determinata malattia
- Si utilizzano quando si vuole valutare l'effetto dell'eventuale rimozione di un fattore di rischio da una popolazione attraverso una campagna di prevenzione.

Rispondono alle domande

- Quanti casi di malattia sono attribuibili al fattore di rischio?
- Quanti casi di malattia eviterei se eliminassi il fattore di rischio nella popolazione?

Misure di Impatto

- Rischio attribuibile degli esposti
- Frazione attribuibile degli esposti

Rischio attribuibile

Incidenza esposti – incidenza non esposti

Frazione attribuibile

$$\frac{\text{Incidenza esposti} - \text{incidenza non esposti}}{\text{Incidenza esposti}} \times 100$$

Rischio attribuibile

Il rischio attribuibile informa sulla frazione di incidenza della patologia che può essere attribuita al fattore di rischio e quindi che può essere prevenuta eliminando il fattore stesso

Rischio attribuibile nella popolazione

Incidenza popolazione – incidenza non esposti

Frazione attribuibile nella popolazione

$$\frac{\text{Incidenza popolazione} - \text{incidenza non esp.}}{\text{Incidenza popolazione}} \times 100$$

RR e RA: mortalità in relazione al fumo –
(Doll & Peto, Br Med J 1976)

	Tasso di mortalità annuale (x100.000)	
	Ca Polmoni	Malattie Coronariche
Fumatori	140	669
Non fumatori	10	413
RR	14,0	1,6
RA	130	256

Rischio attribuibile

$$\frac{\mathbf{b (r - 1)}}{\mathbf{b (r - 1) + 1}} \quad \mathbf{x 100}$$

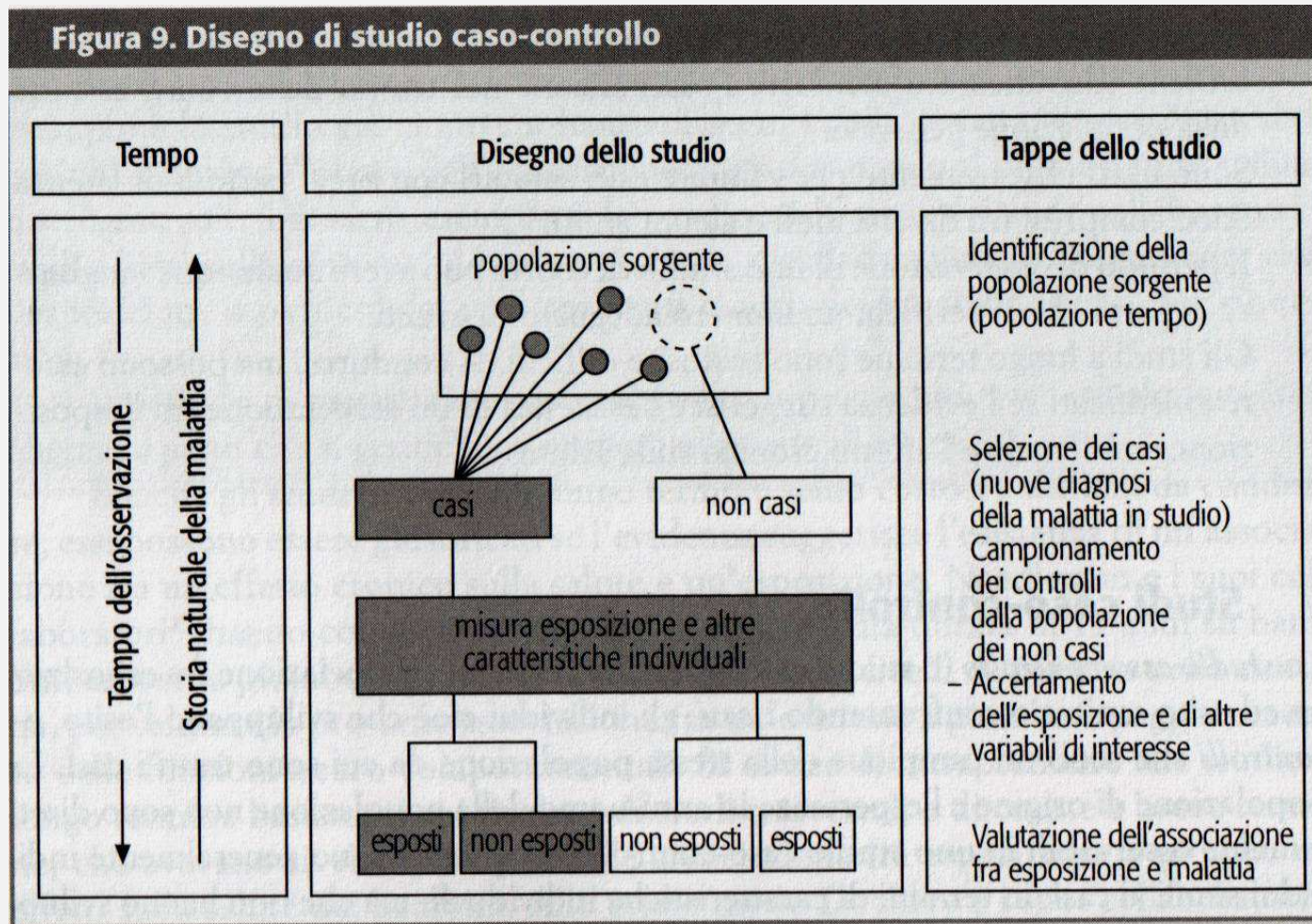
r = rischio relativo (stimato)

**b = proporzione della popolazione
con la caratteristica**

Studi caso - controllo

In questo tipo di studio una serie di casi viene confrontata con una opportuna serie di controlli

Studio caso-controllo



Studio caso controllo

determinante	casi	controlli	totale
presente	a	b	a + b
assente	c	d	c + d
totale	a + c	b + d	a+b+c+d

Casi

I casi dovrebbero essere
rappresentativi della
popolazione ammalata

Controlli

I controlli dovrebbero
essere rappresentativi della
popolazione sana

Casi

Generalmente si includono nello studio i nuovi casi di malattia che vengono diagnosticati in un intervallo di tempo definito.

È preferibile includere i casi incidenti e non quelli prevalenti per evitare il

Bias del tempo lungo

Controlli

Costituisce la difficoltà maggiore di questo tipo di studio.

I controlli dovrebbero essere scelti in maniera da non differire sensibilmente dai casi per le principali variabili demografiche e socio-economiche (sempre che queste non siano oggetto di studio)

Campionamento dei controlli

In ambiente sanitario

- Indipendentemente dalla diagnosi
- Escludendo particolari malattie
- Includendo malattie non associate ai fattori causali studiati
- Soggetti sani alla visita medica

Campionamento dei controlli

In ambiente esterno

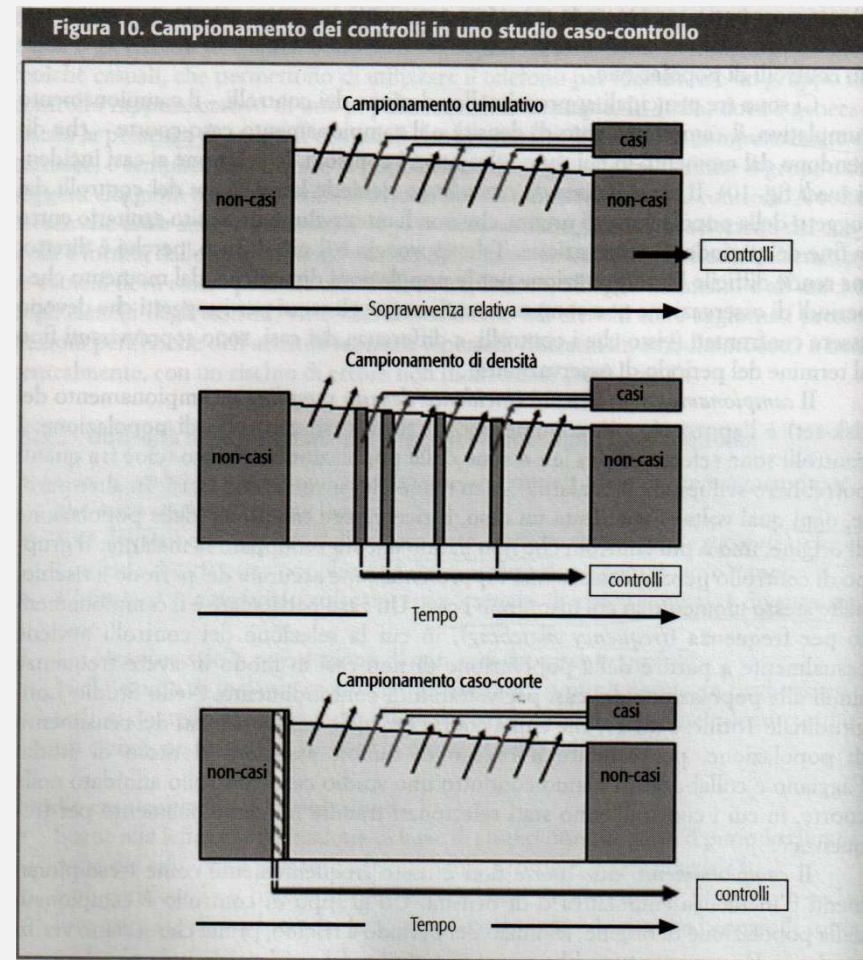
- Campione di popolazione generale
- Amici e conoscenti del paziente
- Colleghi
- Vicini di casa
- familiari

Campionamento dei controlli

È opportuno, se le risorse lo consentono, selezionare un gruppo di controllo più numeroso di quello dei casi per ridurre la variabilità campionaria

Campionamento di controlli

- Campionamento cumulativo: selezione dei controlli dai soggetti che non hanno sviluppato l'esito entro la fine del periodo di osservazione
- Campionamento di densità: controlli selezionati nella popolazione a rischio man mano che si verificano i casi
- Campionamento caso-coorte: il gruppo di controllo viene campionato dalla popolazione di origine, all'inizio del periodo a rischio



Controlli appaiati

Si possono scegliere i controlli individuando per ciascun caso un controllo con le stesse caratteristiche epidemiologiche principali come età e sesso

Quanti soggetti campionare

Dipende da

- Frequenza dell'evento nella popolazione
- Frequenza di esposizione nella popolazione
- grado di significatività statistica
 - Errore α (5% o 1%)
 - Errore β (10%)

Relazione tra risultati di uno studio e realtà

		realtà	
		Relazione causale SI'	Relazione causale NO
studio	Associazione statistica SI'	a	Errore α
	Associazione statistica NO	Errore β	d

Calcolo dei soggetti da esaminare

$$n = \left[\frac{z_{\alpha} \sqrt{2\pi(1-\pi)} - z_{\beta} \sqrt{\pi_i(1-\pi_i) + \pi_c(1-\pi_c)}}{\delta} \right]^2$$

π = frequenza di esposizione nella popolazione generale

π_i = frequenza di esposizione casi

π_c = frequenza di esposizione controlli

$z_{\alpha} = 1.96$ (5%) **2.58** (1%)

$z_{\beta} = -1.28$ (10%)

δ = differenza frequenze esposizione casi e controlli

Raccolta dei dati

- Deve essere per quanto possibile omogenea per i casi e per i controlli
- Possibilmente con questionari strutturati
- Possibilmente in cieco
- Dati di laboratorio in cieco

Analisi dei dati

- Dati qualitativi >> confronto di proporzioni
- Dati quantitativi >> confronto statistiche di centralità e di dispersione
- Misure di rischio >> odds ratio

Analisi dei risultati

	Basso peso neon.	Normo-peso	totale
Supplem. Vitamine +	8	42	50
Supplem. Vitamine -	12	38	50
totale	20	80	100

40% vs 52,5%

$$\text{Odds ratio} = (8 \times 38) / (42 \times 12) = 0.60$$

Ipotesi nulla

Osservati

		Malattia		Totali
		Sì	No	
esposizione	Sì	8	42	50
	No	12	38	50
Totali		20	80	100

Attesi

		Malattia		Totali
		Sì	No	
esposizione	Sì			50
	No			50
Totali		20	80	100

L'ipotesi nulla dice che non c'è differenza di esposizione tra i casi e i controlli. Secondo l'ipotesi nulla la proporzione di esposti nei due gruppi sarà uguale: 50/100

Ipotesi nulla

Osservati

		Malattia		Totali
		Sì	No	
esposizione	Sì	8	42	50
	No	12	38	50
Totali		20	80	100

Attesi

		Malattia		Totali
		Sì	No	
esposizione	Sì	10	40	50
	No	10	40	50
Totali		20	80	100

Quanto è grande la distanza tra i valori osservati e quelli attesi secondo l'ipotesi nulla?

Analisi dei risultati

$$X^2 = \frac{(|O - E| - 0.5)^2}{E}$$

$$X^2 = \frac{(ad - bc)^2 (N-1)}{(a+b)(b+c)(a+c)(b+d)}$$

Chi quadrato

Osservati

		Malattia		Totali
		Sì	No	
esposizione	Sì	8	42	50
	No	12	38	50
Totali		20	80	100

Attesi

		Malattia		Totali
		Sì	No	
esposizione	Sì	10	40	50
	No	10	40	50
Totali		20	80	100

$$(8-10-0,5)^2/10 + (42-40-0,5)^2/40 + (12-10-0,5)^2/10 + (38-40-0,5)^2/40 \\ 2,25/10 + 2,25/40 + 2,25/10 + 2,25/40 = 0,56$$

Distribuzione X^2

	<i>Area nella coda di destra</i>			
<i>g.l.</i>	<i>0.10</i>	<i>0.05</i>	<i>0.01</i>	<i>0.001</i>
1	2.71	3.84	6.63	10.83
2	4.61	5.99	9.21	13.82
3	6.25	7.81	11.34	16.27
4	7.78	9.49	13.28	18.47
5	9.24	11.07	15.09	20.52
6	10.64	12.59	16.81	22.46

Odds ratio

$$ad / bc$$

Analisi dei risultati

	Basso peso neon.	Normo-peso	totale
Supplem. Vitamine +	8	42	50
Supplem. Vitamine -	12	38	50
totale	20	80	100

40% vs 52,5% $\chi^2 = 0,56$ ($p > 0,10$)

Odds ratio = $(8 \times 38)/(42 \times 12) = 0.60$ (CI₉₅ 0,223-1,634)

Analisi dei dati (potenza dello studio)

		Infezione ospedaliera		
		Malati	Sani	Totale
Cateterismo	Sì	7	193	200
	No	16	784	800
		23	977	1000

Epi Info: Analysis of single Table

		X^2	p
Odds ratio = 1,78 (0,65<OR<4,67)	Uncorrected	1,60	0,205
Relative Risk = 1,75 (0,73<RR<4,20)	Mantel-Haenszel	1,60	0,205
95% confidence limits for RR	Yates corrected	1,00	0,316
	Fisher exact: 1 tailed		0,157
	2 tailed		0,195

Ignore relative risk if case control study

An expected cell value is less than 5.

Fisher exact test results recommended

Analisi dei dati (potenza dello studio)

		Infezione ospedaliera		
		Malati	Sani	Totale
Cateterismo	Sì	70	1930	2000
	No	160	7840	8000
		230	9770	10000

Epi Info: Analysis of single Table

Odds ratio = 1,78 (1,32<OR<2,39)		X²	p
95% confidence limits for RR	Uncorrected	16,02	0,000063
Relative Risk = 1,75 (1,33<RR<2,31)	Mantel-Haenszel	16,02	0,000063
95% confidence limits for RR	Yates corrected	15,36	0,000089

Ignore relative risk if case control study

RESEARCH

Open Access



Sestrin2 is involved in asthma: a case-control study

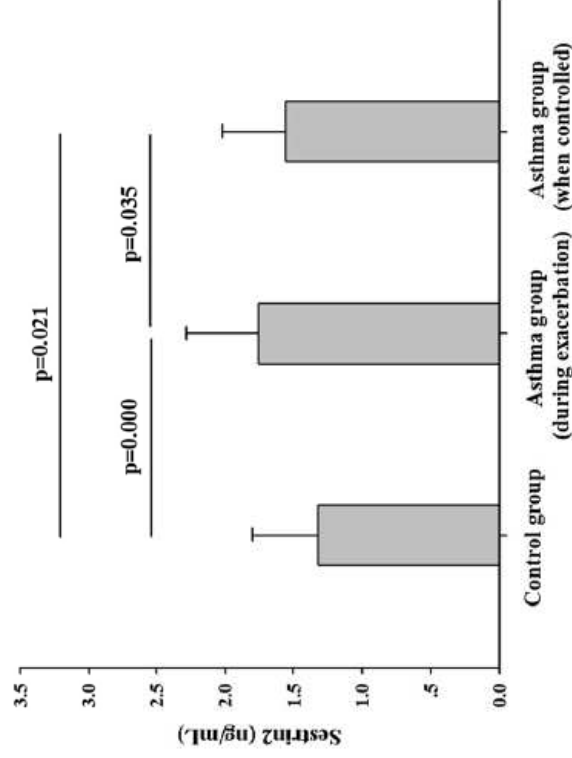


Fig. 1 Concentrations of sestrin2 in the asthma and control groups

Table 2 Spearman's correlations between sestrin2 and the other factors

	Asthma during exacerbation		Asthma when controlled	
	r	p value	r	p value
Age	0.209	0.173	0.034	0.825
Gender	-0.014	0.929	-0.057	0.712
Body mass index	0.144	0.351	-0.026	0.868
Smoking index	0.099	0.524	-0.028	0.855
PEF	-0.309	0.041*	-0.237	0.121
FEV ₁ % predicted	-0.393	0.008*	-0.543	<0.001*
FVC% predicted	-0.264	0.083	-0.424	0.004*
FEV ₁ /FVC ratio	-0.379	0.011*	-0.433	0.003*

PEF peak expiratory flow, FEV₁ forced expiratory volume in 1 s, FVC forced vital capacity

* Statistically significant difference



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



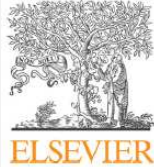
Original Article

Tramadol- and codeine-induced severe hyponatremia: A Swedish population-based case-control study

Henrik Falhammar^{a,b,*}, Jan Calissendorff^{a,b}, Jakob Skov^a, David Nathanson^{b,c,d},
Jonatan D. Lindh^e, Buster Mannheimer^d

Cases were all adult patients (≥ 18 years) hospitalized with a first-ever (defined as not occurring since 1 January 1997) principal ICD10 code of hyponatremia or of syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH) in The National Patient Register (NPR) during the period 1 October 2005 to 31 December 2014.

For each case, four age-, sex- and municipality-matched controls with no previous diagnosis of hyponatremia (since 1 January 1997) were randomly identified from the Total Population Register.

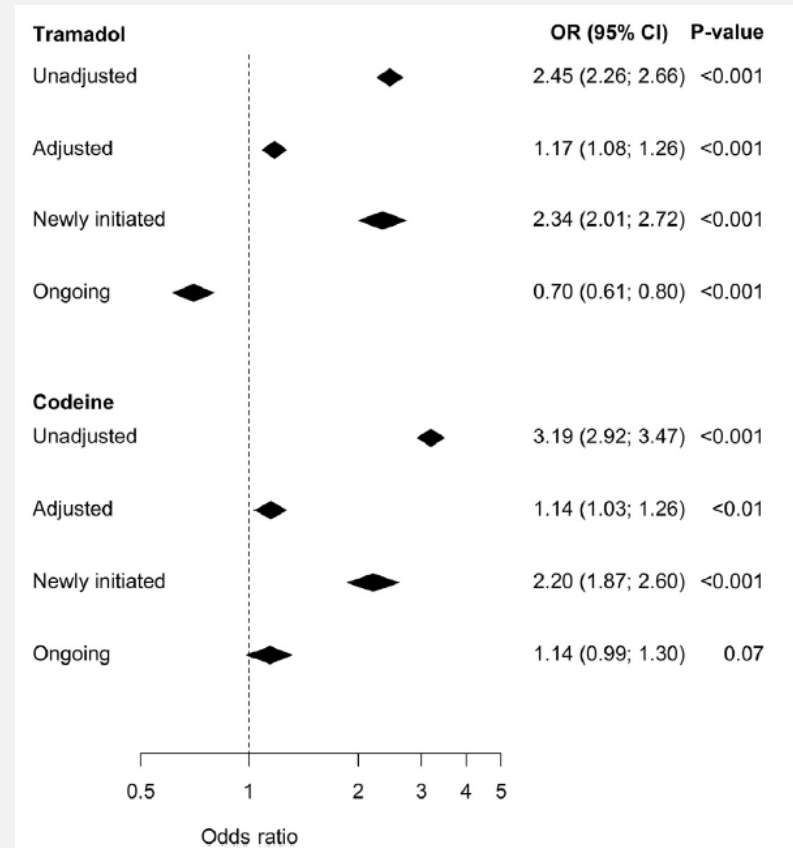


Original Article

Tramadol- and codeine-induced severe hyponatremia: A Swedish population-based case-control study

Henrik Falhammar^{a,b,*}, Jan Calissendorff^{a,b}, Jakob Skov^a, David Nathanson^{b,c,d}, Jonatan D. Lindh^e, Buster Mannheimer^d

- the unadjusted OR (95%CI) for hospitalization due to hyponatremia was 2.45 (2.26–2.66) for tramadol
- the unadjusted OR (95%CI) for hospitalization due to hyponatremia was 3.19 (2.92–3.47) for codeine
- after adjustment for confounding factors the OR decreased to 1.17 [1.08–1.26] for tramadol
- after adjustment for confounding factors the OR decreased to 1.14 [1.03–1.26] for codeine.



Is there any association between green tea consumption and the risk of head and neck squamous cell carcinoma: Finding from a case-control study

Nasrin Rafieian^{a,b}, Somayyeh Azimi^{c,*}, Soheila Manifar^d, Hamideh Julideh^e,
Mohammad ShirKhoda^f

Study design: Data about amount of green tea consumption was recorded from 147 patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and 263 age and gender matched controls.

Regression analysis, before and after adjustment for risk factors.

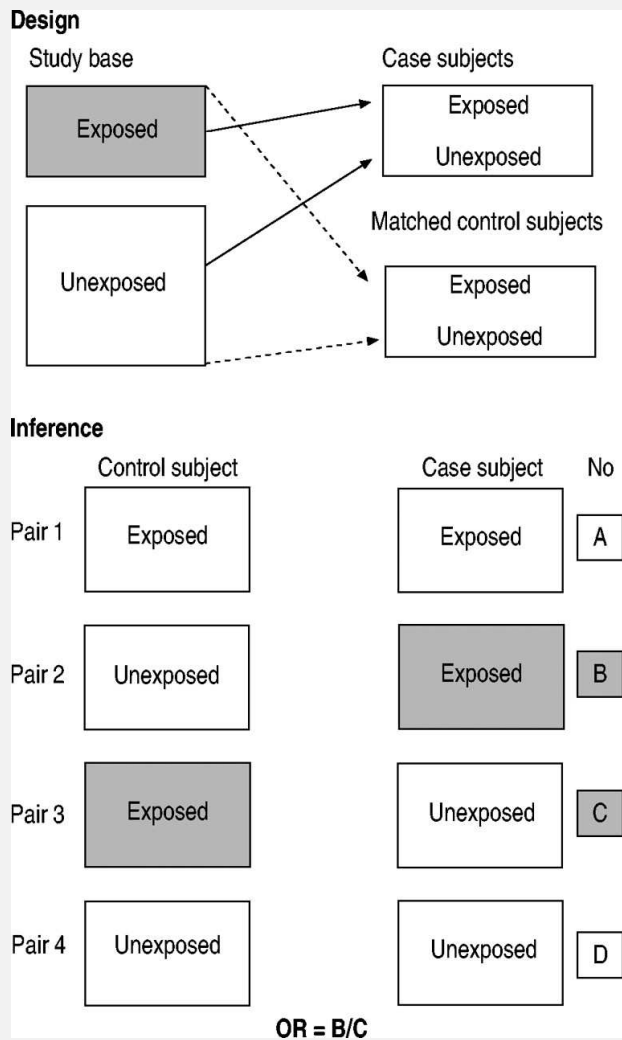
Variable	Crude OR (CI 95%)	Model1* OR (CI 95%)	Model 2# OR (CI 95%)	Model3@ OR (CI 95%)
Never	Ref	Ref	Ref	Ref
Green tea < 1 cup	0.32(0.18–0.55)	0.31(0.17–0.54)	0.29 (0.16–0.52)	0.30(0.16–0.56)
Green tea > = 1 cup	0.46(0.22–0.95)	0.42(0.19–0.90)	0.38(0.17–0.86)	0.44(0.18–1.04)
P value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

* Adjusted for age and gender.

Adjusted for age and gender and cigarette smoking.

@ Adjusted for age and gender and cigarette smoking, alcohol, other types of tobacco.

The design of the **matched case-control** study and a schematic presentation of the scientific inference.



J.J.K. Jaakkola Eur Respir J 2003;21:81s-85s

Analisi dei dati appaiati

determinante	controlli		
casi	presente	assente	totale
presente	2	18	20
assente	8	72	80
totale	10	90	100

$$X^2 = \frac{(|O - E| - 0.5)^2}{E} \quad X^2 = \frac{(|r - s| - 1)^2}{r + s}$$

Analisi dei dati appaiati

$$\mathbf{X^2 = 3.11, p > 0.05}$$

$$\mathbf{Odds\ ratio = b / c = 2.25}$$

Distorsioni da campionamento

Bias Berksoniano

Si può osservare in studi condotti in popolazioni ospedalizzate quando i casi e i controlli hanno tassi di ospedalizzazione diversi anche in relazione al fattore causale

Frequenza del fattore X nei malati A e B nella popolazione

	malati	
	A	B
Con X	200	200
Senza X	800	800
totale	1000	1000
% con X	20	20

Tassi di ospedalizzazione

- **A = 10 %**
- **B = 70 %**
- **X = 50 %**

CALCOLO DELLA POPOLAZIONE OSPEDALIZZATA

POPOL.	N°	TASSO OSPEDAL. A o B	N° OSPED.	RESTANTI	TASSO OSPED. X	N° OSPED. X	TOTALE
A + X	200	0,1	20	180	0,5	90	110
A	800	0,1	80	720	0	0	80
B + X	200	0,7	140	60	0,5	30	170
B	800	0,7	560	240	0	0	560

Popolazione ospedalizzata

	malati	
	A	B
Con X	110	170
Senza X	80	560
totale	190	730
% con X	58	23

Risultati di uno studio caso
controllo in ospedale

$$\mathbf{X^2 = 83 \quad p < 0.001}$$

Odds ratio: 4.5

Rischio relativo
(odds ratio)

o

confronto di proporzioni?

Esempio popolazione A

	Numero persone		totale	Incidenza %
	Con ernia	Resto popolazione		
Guidatori L.P.	75	2.425	2.500	3
Guidatori B-P.	75	7.425	7.500	1
rotale	150	9.850	10.000	

Esempio popolazione B

	Numero persone		totale	Incidenza %
	Con ernia	Resto popolazione		
Guidatori L.P.	270	8.730	9.000	3
Guidatori B-P.	10	990	1.000	1
rotale	280	9.720	10.000	

Criteri di arruolamento

- Casi:
- Tutti i soggetti con ernia al disco

- Controlli:
- Il 10% della popolazione sana

Campione studiato popolazione A

	Numero persone		totale
	Con ernia	Resto popolazione	
Guidatori L.P.	75	243	318
Guidatori B-P.	75	743	818
rotale	150	986	1.136

Campione studiato popolazione B

	Numero persone		totale
	Con ernia	Resto popolazione	
Guidatori L.P.	270	873	1143
Guidatori B-P.	10	99	109
rotale	280	972	1.252

Analisi dei dati

Popolazione A

- Proporzione Casi con determinante

$$75 / 150 = 50 \%$$

- Proporzione controlli con determinante

$$243 / 986 = 25 \%$$

- Odds ratio = 3.06

$$75 \times 743 / 75 \times 243$$

Popolazione B

- Proporzione Casi con esposizione

$$270 / 280 = 96 \%$$

- Proporzione controlli con esposizione

$$873 / 972 = 90 \%$$

- Odds ratio = 3.06

$$270 \times 99 / 10 \times 873$$

Studio caso controllo su fumo e ca. polmonare (Doll 1952)

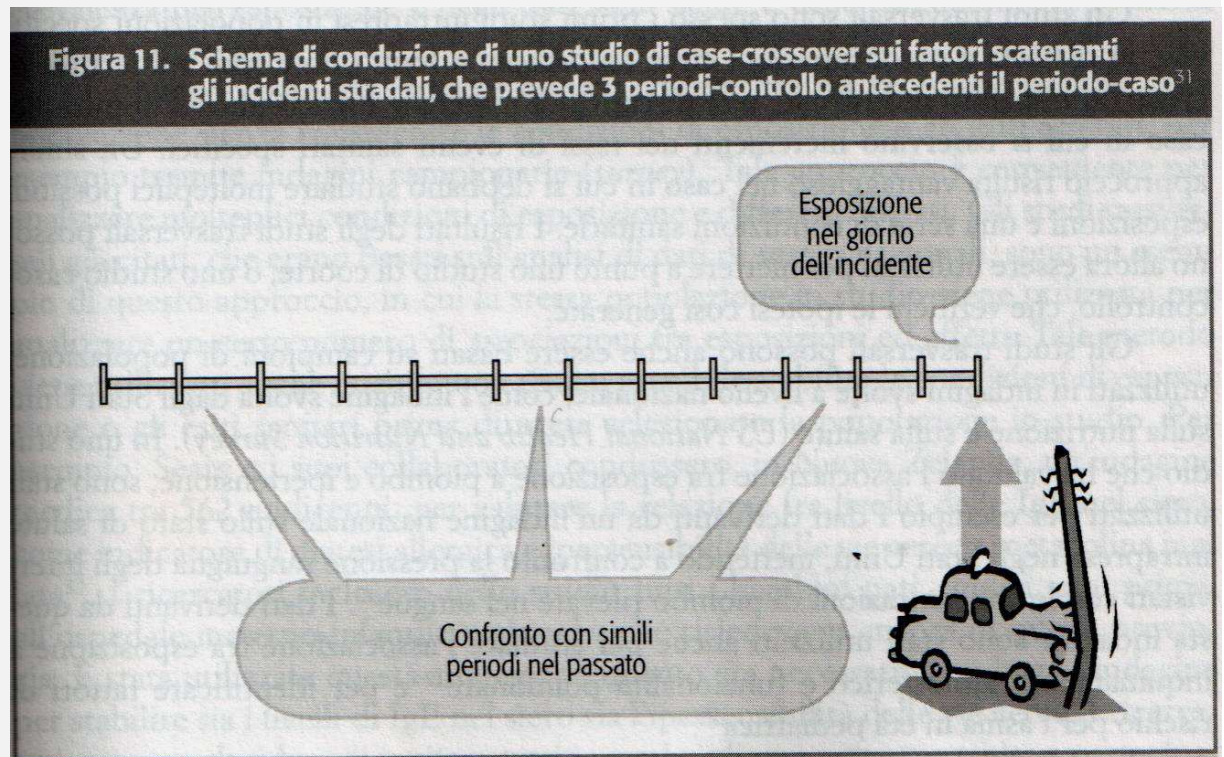
Soggetti	N°	distribuzione in base alle sigarette fumate % (n°)					
		0	< 5	5 - 14	15-24	25-49	> 50
Casi ca polmonare	1.357	0.5 (7)	4.0 (55)	36.0 (489)	35.0 (475)	21.6 (293)	2.8 (38)
controlli	1.357	4.5 (61)	9.5 (129)	42.0 (570)	31.8 (431)	11.3 (154)	0.9 (12)

Studio caso controllo su fumo e ca. polmonare (Doll 1952)

N° sigarette fumate	casi	controlli	odds ratio
0	7	61	1,0
1 - 4	55	129	3,7
5 - 14	489	570	7,5
15 - 24	475	431	9,6
25 - 49	295	154	16,7
> 49	38	12	27,6

Studi case-crossover

- Disegno finalizzato allo studio dell'associazione tra “esposizione intermittenti” e rischi acuti di malattia
- Case crossover: tutti i soggetti sono casi
- Viene confrontata l'esposizione tempo-persona, esposizione potenzialmente efficace a determinare l'evento
- La malattia deve avere insorgenza acuta
- la presenza o il livello di esposizione deve variare nel periodo di studio del soggetto

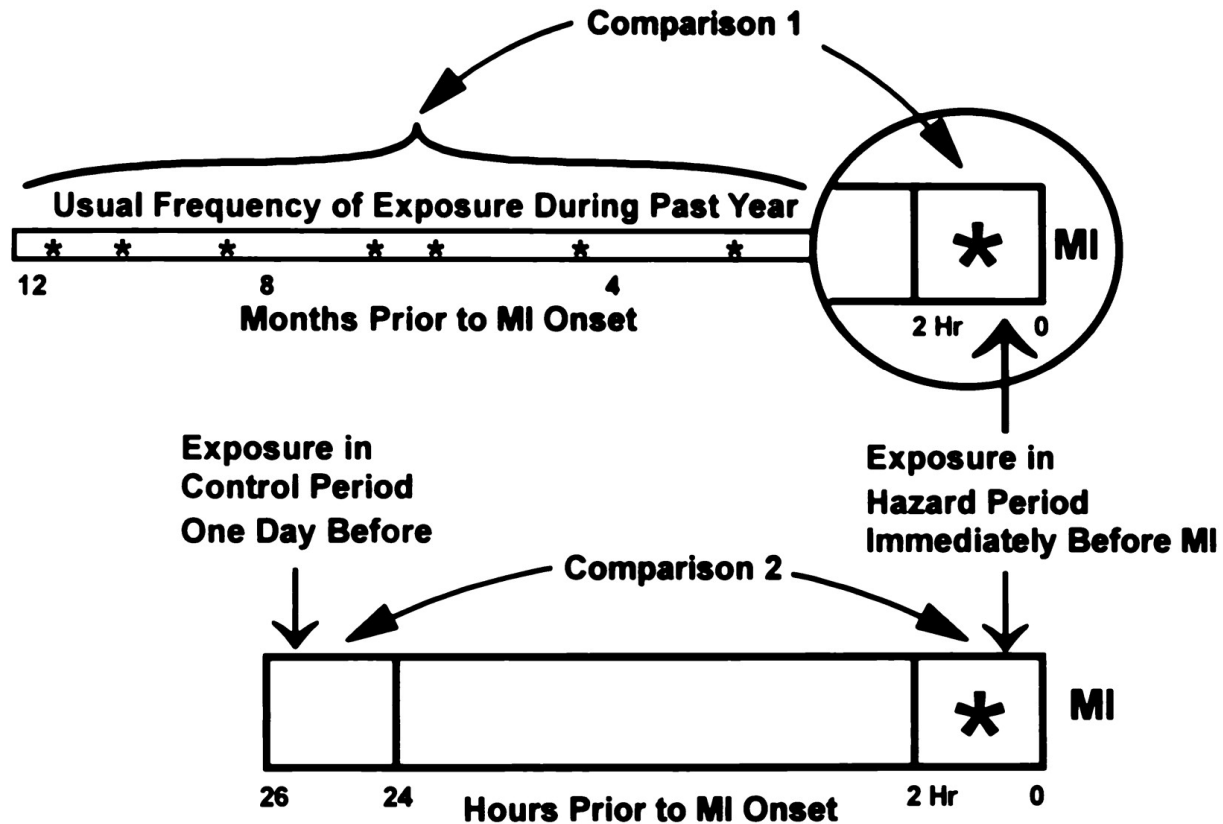


Studi case-crossover

- L'assunzione è che il soggetto sia esposto ad esposizioni intermittenti a seguito delle quali è a rischio per un breve periodo di tempo, poi non è più a rischio fino al momento della successiva esposizione (no carry-over effect)
- Vengono selezionati solo i casi ("case"), ed i relativi controlli sono costituiti da istanti temporali pregressi, in cui il soggetto era a rischio di sperimentare l'evento in studio.

Schematic representation of the case-crossover study design.

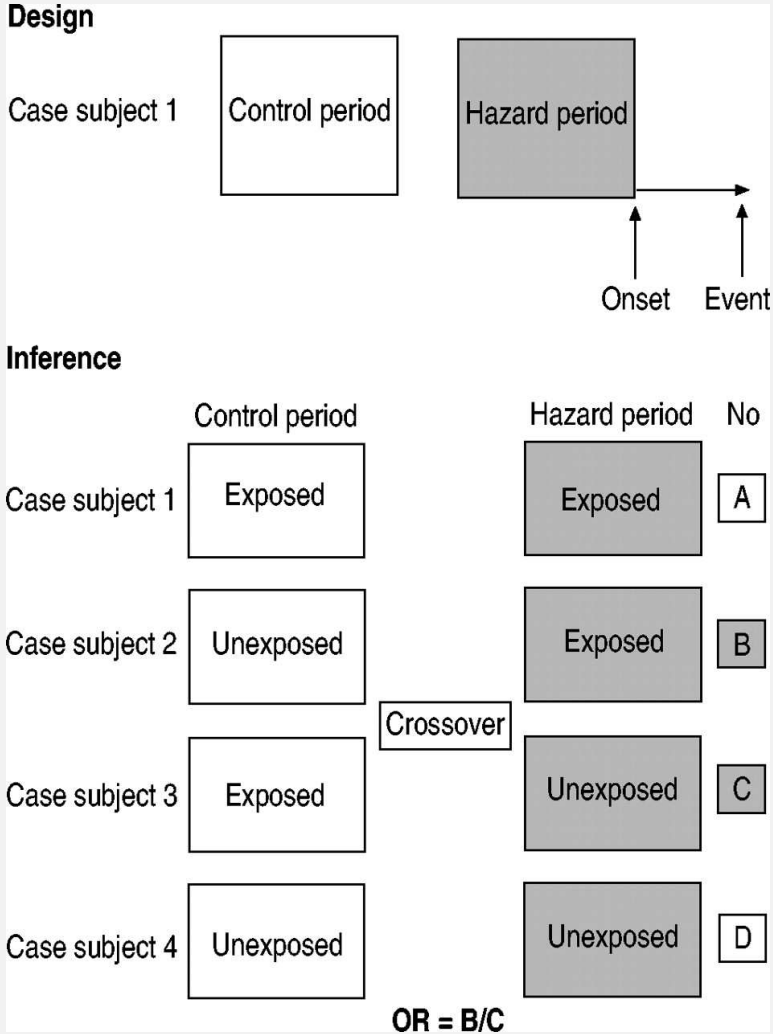
Case-crossover Study Design



Murray A. Mittleman et al. *Circulation*. 1995;92:1720-1725

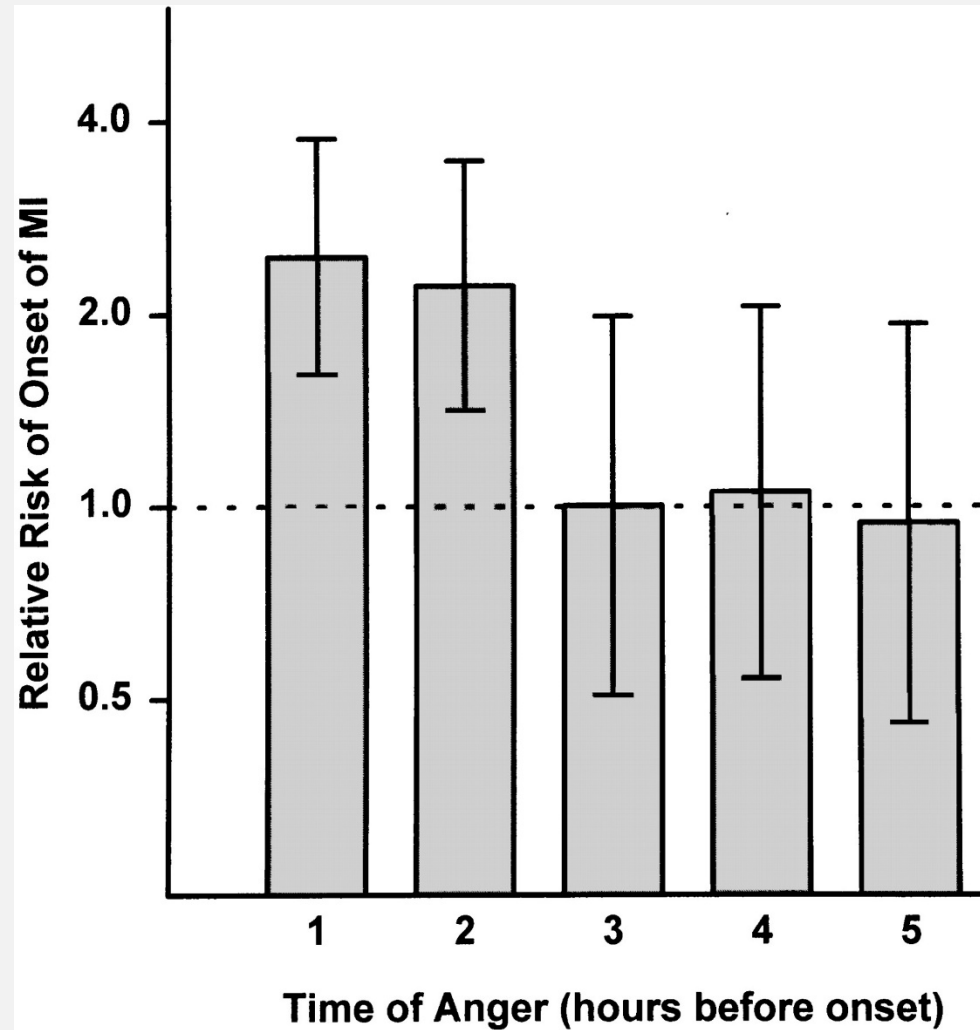


The design of case-crossover study and schematic presentation of the scientific inference.



J.J.K. Jaakkola Eur Respir J 2003;21:81s-85s

Bar graph shows time of onset of myocardial infarction (MI) after an outburst of anger (induction time).



Murray A. Mittleman et al. *Circulation*. 1995;92:1720-1725



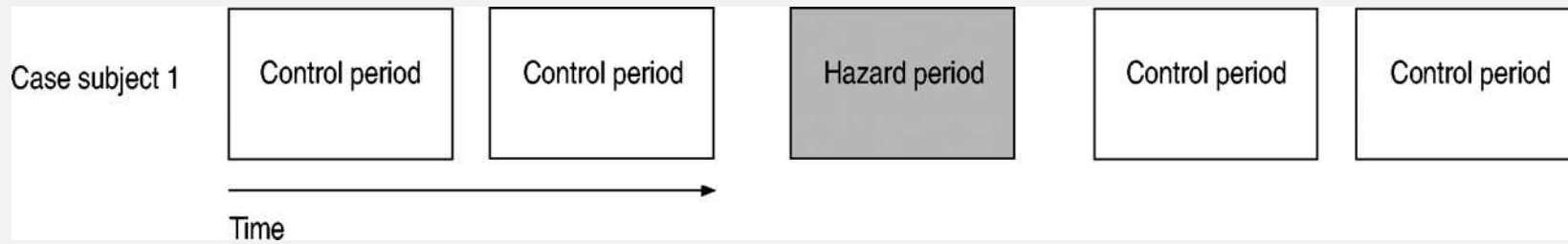
Table 4. Number of Subjects Above the 75th Percentile on the State Anger, Anxiety, and Curiosity Subscales of the State-Trait Personality Inventory During the Hazard, Control, or Both Periods: Relative Risks of Myocardial Infarction Onset Based on Exposure to Scores Above the 75th Percentile on Each Subscale

	Period			Relative Risk (95% Confidence Interval)	<i>P</i>
	Hazard Only	Control Only	Both		
Anger subscale	97	51	84	1.9 (1.3, 2.7)	<.001
Anxiety subscale	79	51	92	1.6 (1.1, 2.2)	.01
Curiosity subscale	53	57	74	0.9 (0.6, 1.4)	.70

Murray A. Mittleman et al. *Circulation*. 1995;92:1720-1725



Bidirectional sampling of control time in the case-crossover study.



J.J.K. Jaakkola Eur Respir J 2003;21:81s-85s

Studi case-crossover

Table 1. Adjusted^a odds ratios for the association of daily mortality with a 100 µg/m³ increment in the 48-hr average of total suspended particulates (TSP), Philadelphia, Pennsylvania, 1973–1980.

Control periods	Without seasonal adjustment ^b	With seasonal adjustment ^b
Before and after case period		
7 days	1.105	1.104
7 and 14 days	1.050	1.048
7, 14, and 21 days	1.056	1.055
Before case period only		
7 days	1.123	1.106
7 and 14 days	1.073	1.047
7, 14, and 21 days	1.072	1.041

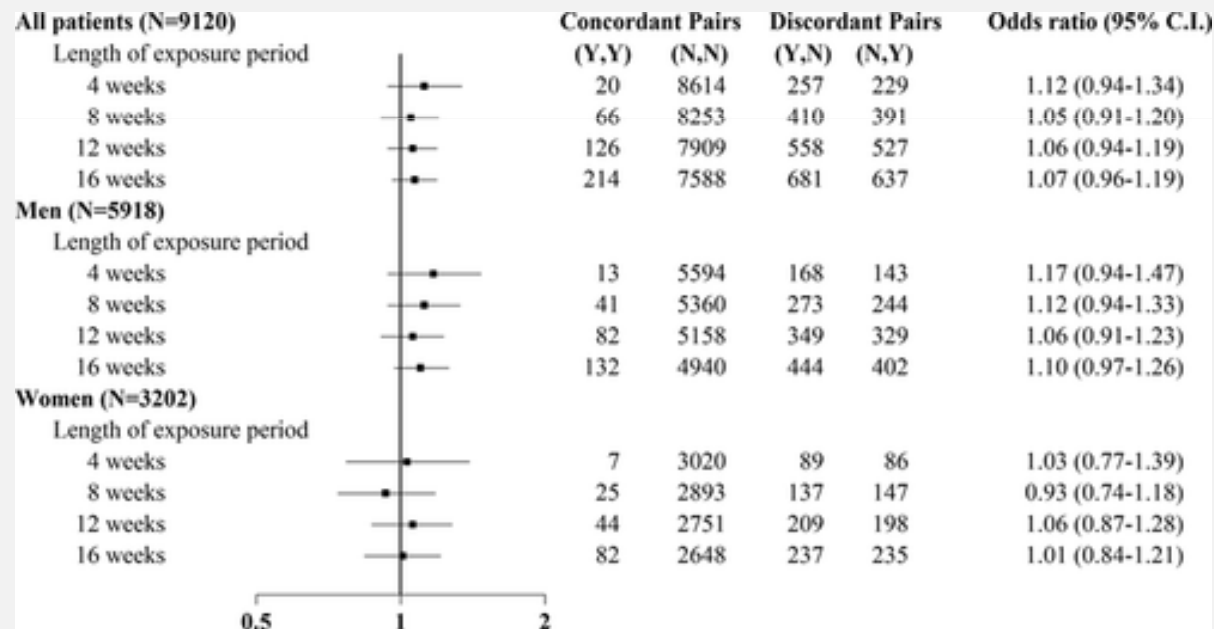
The common case period for exposure was a 48-hr average TSP ending on the day of death.

^aAdjusted for yesterday's 24-hour average temperature, today's dew point, winter temperature, and an indicator of hot days. ^bAdjustment for season with four sine and cosine functions with periods of 365 and 120 days.



Risk of Infective Endocarditis After Invasive Dental Treatments

Case-Crossover Design - The index date for controls was defined as 6 months before the onset of IE. We considered the length of exposure period to be either 4, 8, 12, or 16 weeks before the index date for both cases and controls.



Dental Procedures and the Risk of Infective Endocarditis

Pei-Chun Chen, PhD, Ying-Chang Tung, MD, Patricia W. Wu, MD, Lung-Sheng Wu, MD, Yu-Sheng Lin, MD, Chee-Jen Chang, PhD, Suefang Kung, DMD, MS, and Pao-Hsien Chu, MD

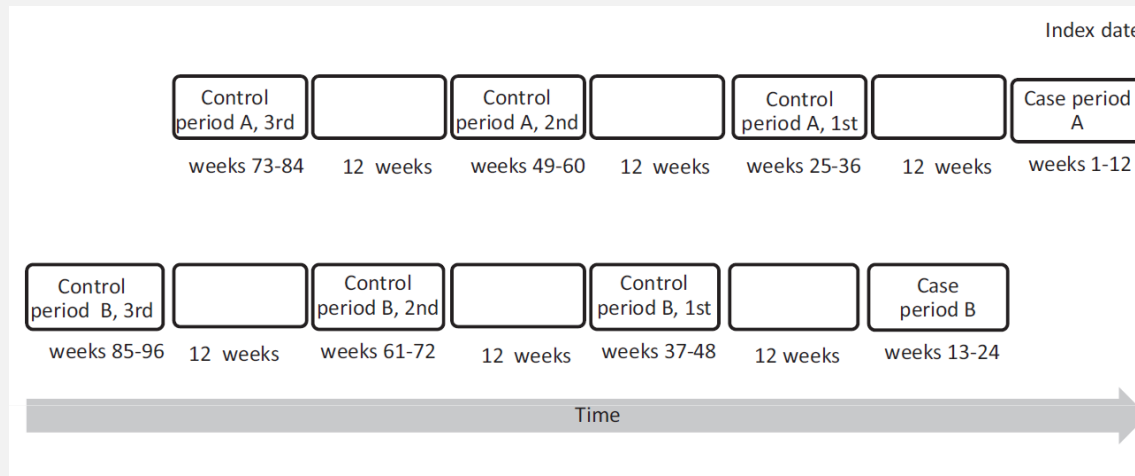


TABLE 3. Association Between Exposures of Dental Procedures and Hospitalization With Infective Endocarditis

	Case Period A Weeks 1–12 Before Index Date		Case Period B Weeks 13–24 Before Index Date	
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
Tooth extraction	0.93 (0.54–1.59)	0.56 (0.22–1.41)	0.98 (0.57–1.70)	0.92 (0.38–2.23)
Surgery	1.64 (0.61–4.42)	–†	1.34 (0.48–3.76)	1.00 (0.28–3.50)
Dental scaling	0.92 (0.59–1.42)	0.85 (0.54–1.35)	1.21 (0.81–1.79)	1.24 (0.81–1.88)
Periodontal treatment	1.69 (0.88–3.21)	1.24 (0.59–2.62)	1.28 (0.65–2.49)	1.62 (0.73–3.63)
Endodontic treatment	1.29 (0.72–2.31)	1.20 (0.64–2.25)	1.62 (0.89–2.94)	1.88 (0.93–3.79)



Contents lists available at ScienceDirect

Science of the Total Environment

journal homepage: www.elsevier.com/locate/scitotenv

Full moon and traffic accident-related emergency ambulance transport: A nationwide case-crossover study

Daisuke Onozuka ^{a,b,*}, Kunihiro Nishimura ^b, Akihito Hagihara ^{a,b}



HHS Public Access

Author manuscript

Accid Anal Prev. Author manuscript; available in PMC 2019 October 01.

Published in final edited form as:

Accid Anal Prev. 2018 October ; 119: 195–201. doi:10.1016/j.aap.2018.07.025.

Heat waves and fatal traffic crashes in the continental United States

Connor Y.H. Wu^{a,*}, Benjamin F. Zaitchik^b, Julia M. Gohlke^c

Studi case crossover

Lo studio case-crossover è particolarmente adatto per valutare l'associazione di:

- 1) Esposizioni che variano in tempi brevi;
- 2) Malattie ad esordio improvviso;
- 3) Periodo di induzione breve.

Studi di coorte

In questo tipo di studio si confronta l'incidenza di una malattia in due gruppi di soggetti, dei quali uno esposto e l'altro non esposto al fattore di rischio, seguiti nel tempo.

Studi di coorte

- **Coorte chiusa**– lo studio inizia in un preciso momento e viene seguito lo stesso gruppo di persone per tutto l'arco dello studio
- **Coorte aperta** – le persone entrano ed escono dalla coorte in tempi diversi

Studi di coorte

- **Coorte prospettica** – l'esposizione al fattore di rischio viene accertata all'inizio dello studio e le coorti vengono seguite nel tempo (mesi / anni) per individuare i nuovi casi di malattia
- **Coorte retrospettiva** – l'esposizione e l'incidenza della malattia vengono valutate retrospettivamente

Studio di coorte prospettico



Inizio dello studio

coorte di soggetti esposti
ad un determinato fattore

Nuovi casi di malattia
nella coorte degli esposti

Soggetti che
rimangono sani

coorte di soggetti non
esposti ad un
determinato fattore

Nuovi casi di malattia
nella coorte dei non esposti

Soggetti che
rimangono sani

Studio di coorte retrospettivo



Inizio dello studio



coorte di soggetti esposti
ad un determinato fattore

Casi di malattia
nella coorte degli esposti

Soggetti che
rimangono sani

coorte di soggetti non
esposti ad un
determinato fattore

Casi di malattia
nella coorte dei non esposti

Soggetti che
rimangono sani

Studio di coorte retrospettivo

Uno studio di coorte retrospettivo
può essere effettuato **solo** quando
esiste una documentazione completa
sulle coorti studiate
sia sulla esposizione al fattore di
rischio
sia sulla incidenza della malattia

esempi

- Incidenza di leucemia nei bambini ed esposizione a radiografie in gravidanza nelle madri
- Incidenza di sarcoma alla mandibola e lavori con vernici fluorescenti

Studio di coorte

		Infezione ospedaliera		
		Malati	Sani	Totale
Cateterismo	Presente	12	188	200
	Assente	16	784	800
		28	972	1000

Incidenza esposti: 12/200

Incidenza non esposti 16/800

$RR = 6\%/2\% = 3$

Analisi dei dati

		Infezione ospedaliera		
		Malati	Sani	Totale
Cateterismo	Sì	12	188	200
	No	16	784	800
		28	972	1000

Epi Info: Analysis of single Table

Odds ratio = 3.13 (1.36<OR<7.12)

Cornfield 95% confidence limits for RR

Relative Risk = 3.00 (1.44<RR<6,24)

Taylor series 95% confidence limits for RR

Ignore relative risk if case control study

Analisi dei dati

		Infezione ospedaliera		
		Malati	Sani	Totale
Cateterismo	Sì	12	188	200
	No	16	784	800
		28	972	1000

Epi Info: Analysis of single Table

	Chi-Squares	P-values
Uncorrected	9,41	0,0021625
Mantel-Haenszel	9,40	0,0021736
Yates corrected	7,99	0,0046935

Numero di individui richiesti per ciascun gruppo

Rischio relativo	Tasso incidenza in un gruppo di controllo			
	1/10,000	1/1,000	1/500	1/100
2	100,000	10,000	5,000	1,000
3	70,000	7,000	3,500	700
4	40,000	4,000	2,000	400
5	25,000	2,500	1,250	250
10	10,000	1,000	500	100

Sulla base della probabilità dell'80% di trovare una differenza tra i due gruppi al livello di significatività del 5%

Confronto studi caso-controllo/coorte

CASO CONTROLLO

- Poco costoso
- Di breve durata
- Valuta più fattori di rischio
- Studia anche malattie rare
- Più esposto a errore metodologico e sistematico
- Problematico per esposizioni rare
- Non permette il calcolo del RR ma solo dell'OR (malattie rare)

COORTE

- Costoso
- Di lunga durata
- Valuta più outcomes
- Non adatto a studiare malattie rare
- Valuta effetti multipli per un fattore di rischio
- Adatto a studiare esposizioni rare
- Misura il RR

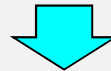
Vantaggi e svantaggi dei diversi disegni di studio osservazionale

	Ecologico	Trasversale	Caso controllo	Coorte
Bias di selezione	<i>Non applicabile</i>	<i>medio</i>	<i>alto</i>	<i>basso</i>
Bias di richiamo	<i>Non applicabile</i>	<i>alto</i>	<i>alto</i>	<i>basso</i>
Perdita al follow - up	<i>Non applicabile</i>	<i>Non applicabile</i>	<i>basso</i>	<i>alto</i>
confounding	<i>alto</i>	<i>medio</i>	<i>medio</i>	<i>basso</i>
Tempo richiesto	<i>basso</i>	<i>medio</i>	<i>medio</i>	<i>alto</i>
costo	<i>basso</i>	<i>medio</i>	<i>medio</i>	<i>alto</i>

Metodo epidemiologico applicato alla individuazione delle cause di malattia

STUDI EPIDEMIOLOGICI DESCRITTIVI

consentono di formulare le prime ipotesi su uno o più fattori causali possibili



STUDI EPIDEMIOLOGICI ANALITICI

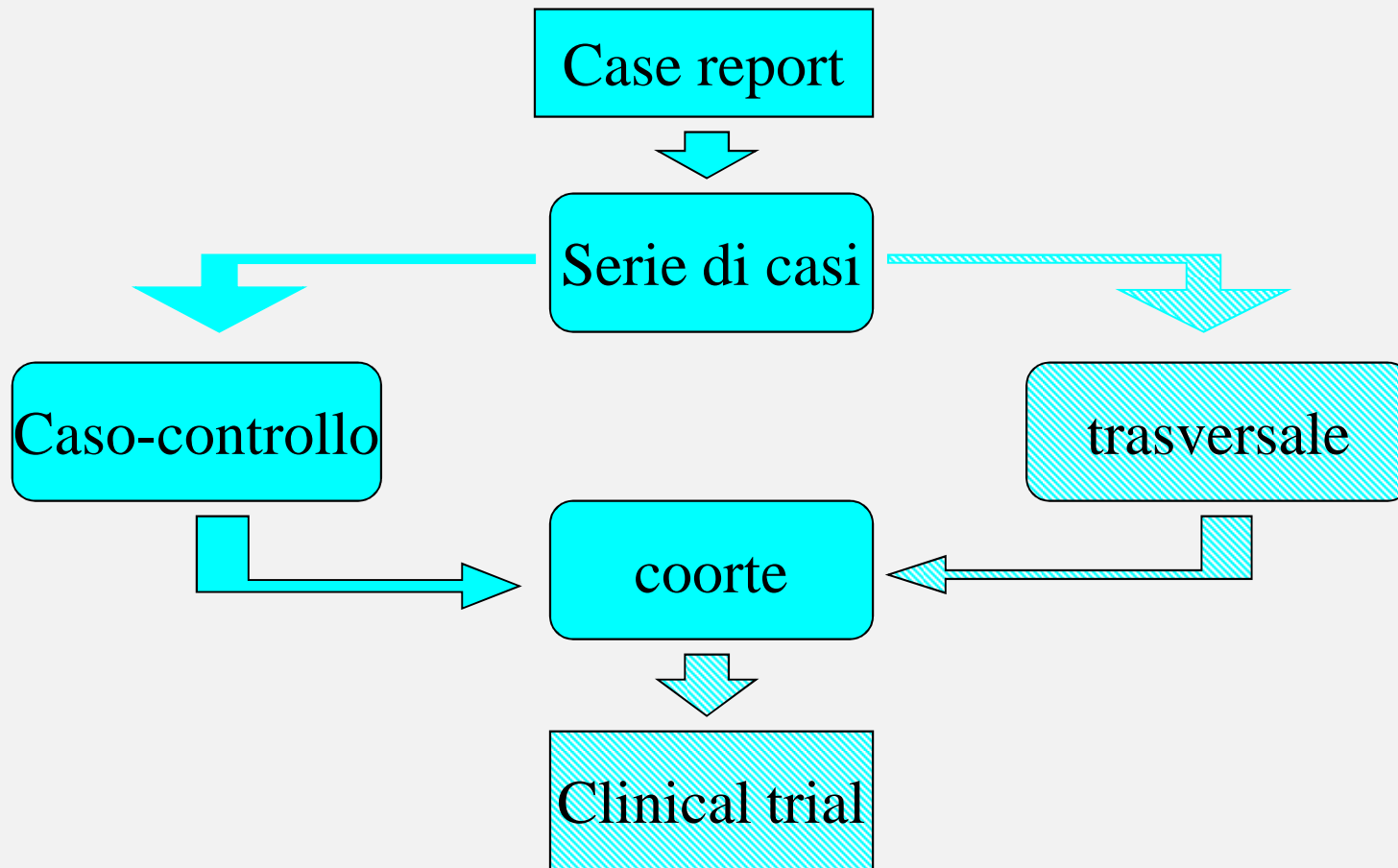
verificano se i presunti fattori causali sono associati alla malattia in studio



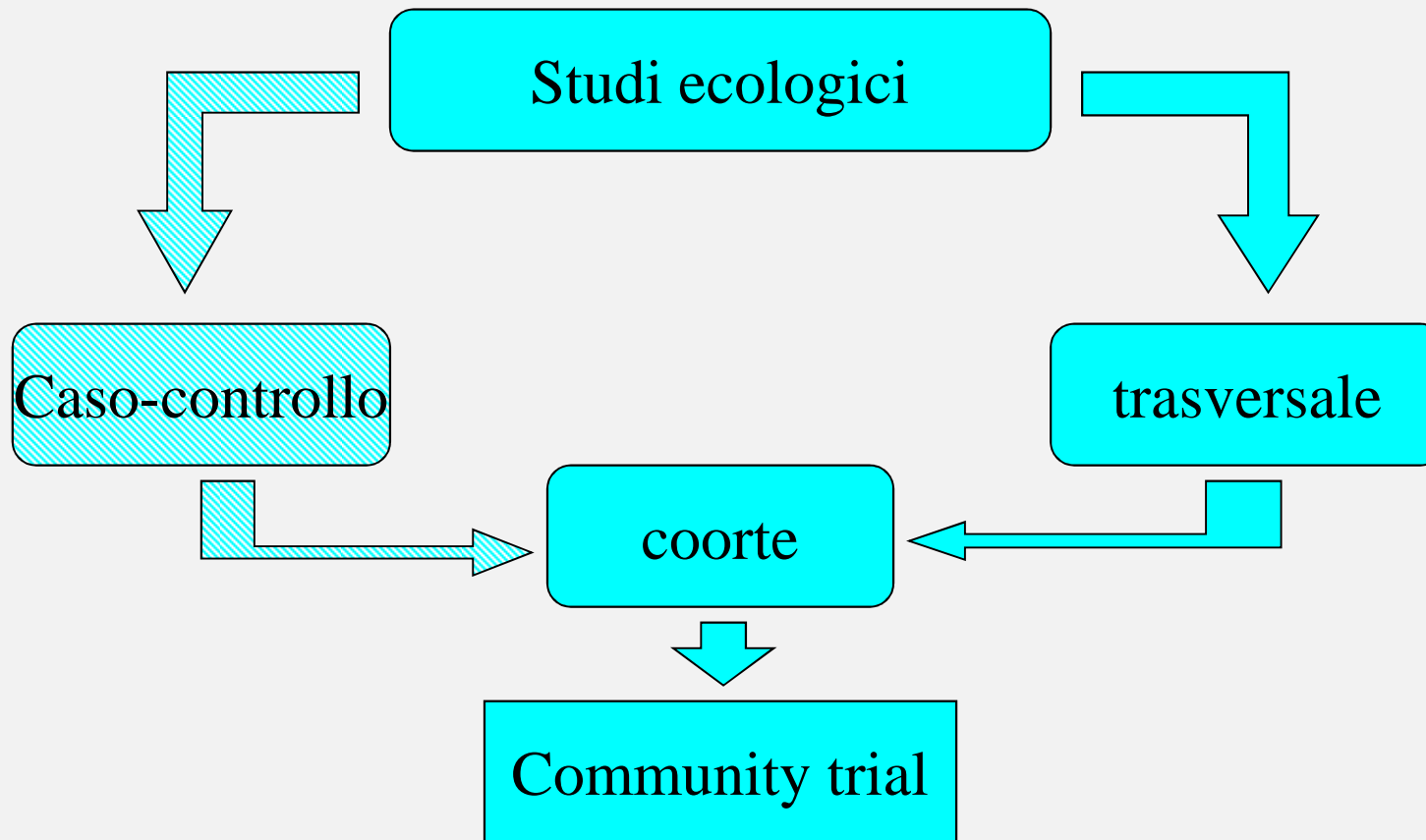
STUDI SPERIMENTALI

verificano se l'associazione è causale o no

Tipica progressione delle tipologie di studio nella ricerca clinica



Tipica progressione delle tipologie di studio in medicina di comunità



Epidemiologia sperimentale

- Studi clinici controllati randomizzati
 - Studi sull'efficacia di farmaci
 - Studi sull'efficacia di un nuovo vaccino
- Studi sul campo
 - Studi sull'efficacia di un nuovo vaccino
- Studi di comunità
 - Modificazione epidemiologia in seguito ad interventi su una comunità (fluorazione acque)

Studi sperimentali controllati randomizzati (randomized controlled trial RCT)

- Lo studio con assegnazione casuale delle unità sperimentali a due (trattato verso non trattato o trattamento A verso trattamento B) o più gruppi è il disegno in grado di fornire le evidenze scientifiche più solide
- È un disegno prospettico
- Quando possibile al gruppo di controllo si somministra un falso trattamento che differisce dal vero per la sola assenza del principio attivo detto placebo

Studio controllato randomizzato

- Si tratta di una sperimentazione clinica che prevede almeno un gruppo di trattamento e un gruppo di controllo e follow-up dei gruppi controllo e di studio, ed in cui vengono selezionati i trattamenti che si somministreranno con un procedimento casuale.

Studio controllato randomizzato

- È uno Studio nel quale i pazienti sono assegnati in modo casuale per ricevere un intervento clinico.
- Uno di questi interventi sarà lo standard di paragone o di controllo.
- Il controllo può essere una pratica standard, un placebo o nessun tipo di intervento.
- Importanza di avere un gruppo di controllo

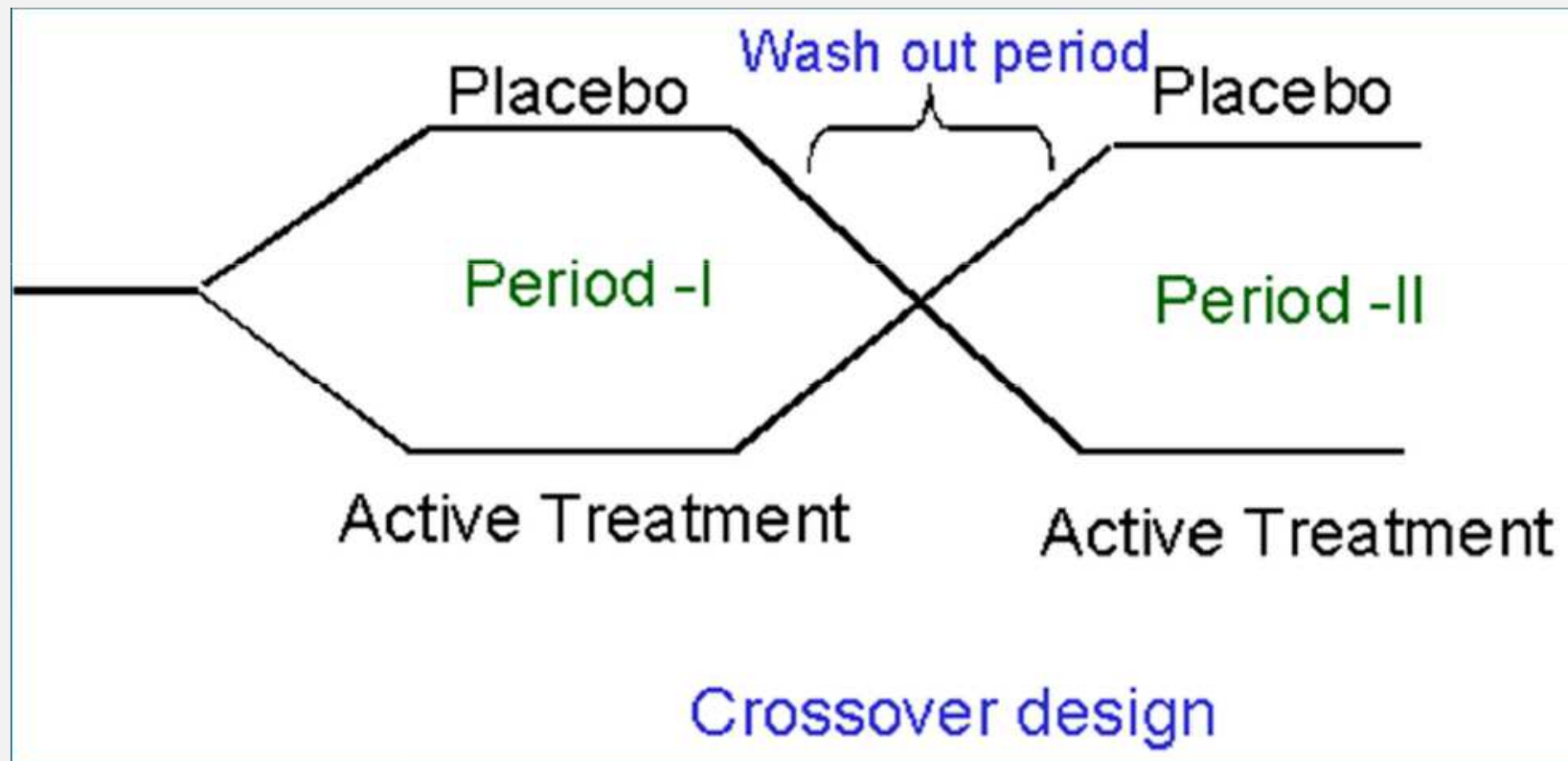
Sperimentazione in cieco

Tipo di “cecità”	Fase sperimentale	oggetto
singolo	assegnazione	Soggetto trattato
doppio	Assegnazione + trattamento	Sogg. trattato + osservatore
triplo	Assegnazione + trattamento + analisi	Sogg. trattato + osservatore + analista

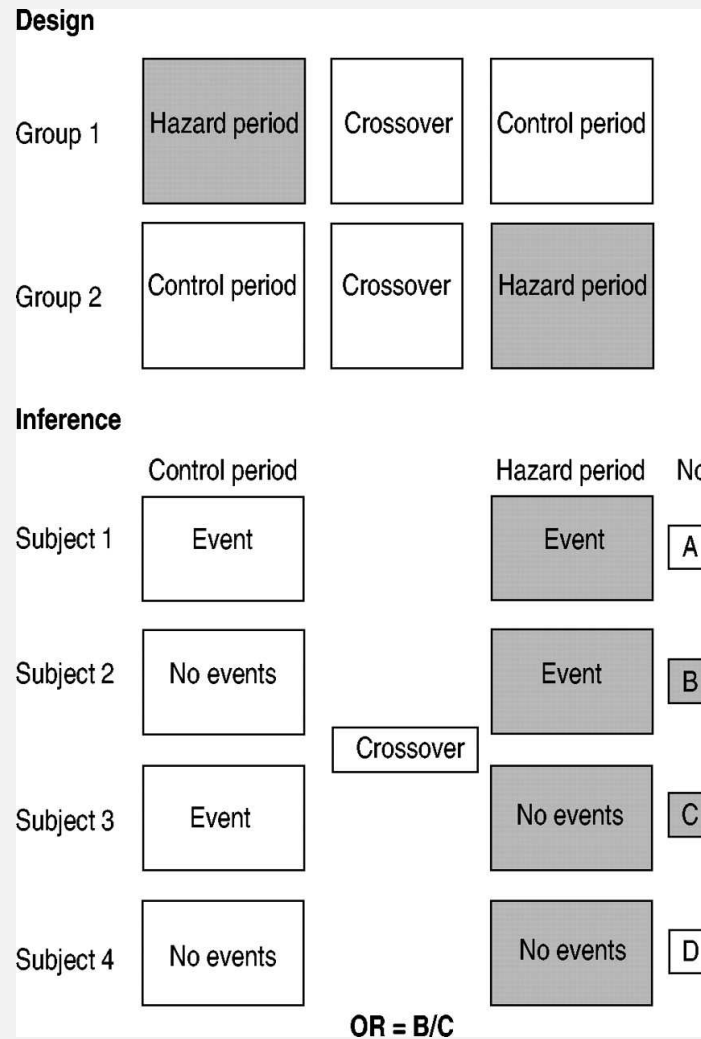
STUDIO CLINICO e TRATTAMENTO

- **PARALLELO:** studio clinico nel quale ogni gruppo di pazienti riceve simultaneamente un solo trattamento.
- **INCROCIATO (CROSSOVER):** studio clinico nel quale ogni individuo riceve in modo consecutivo ognuno dei trattamenti sottoposti a studio.
- **SEQUENZIALE:** studio clinico nel quale le osservazioni si valutano mano a mano che si verificano ed il numero totale di partecipanti non è predeterminato, ma dipende dai risultati accumulati.

Cross-over study

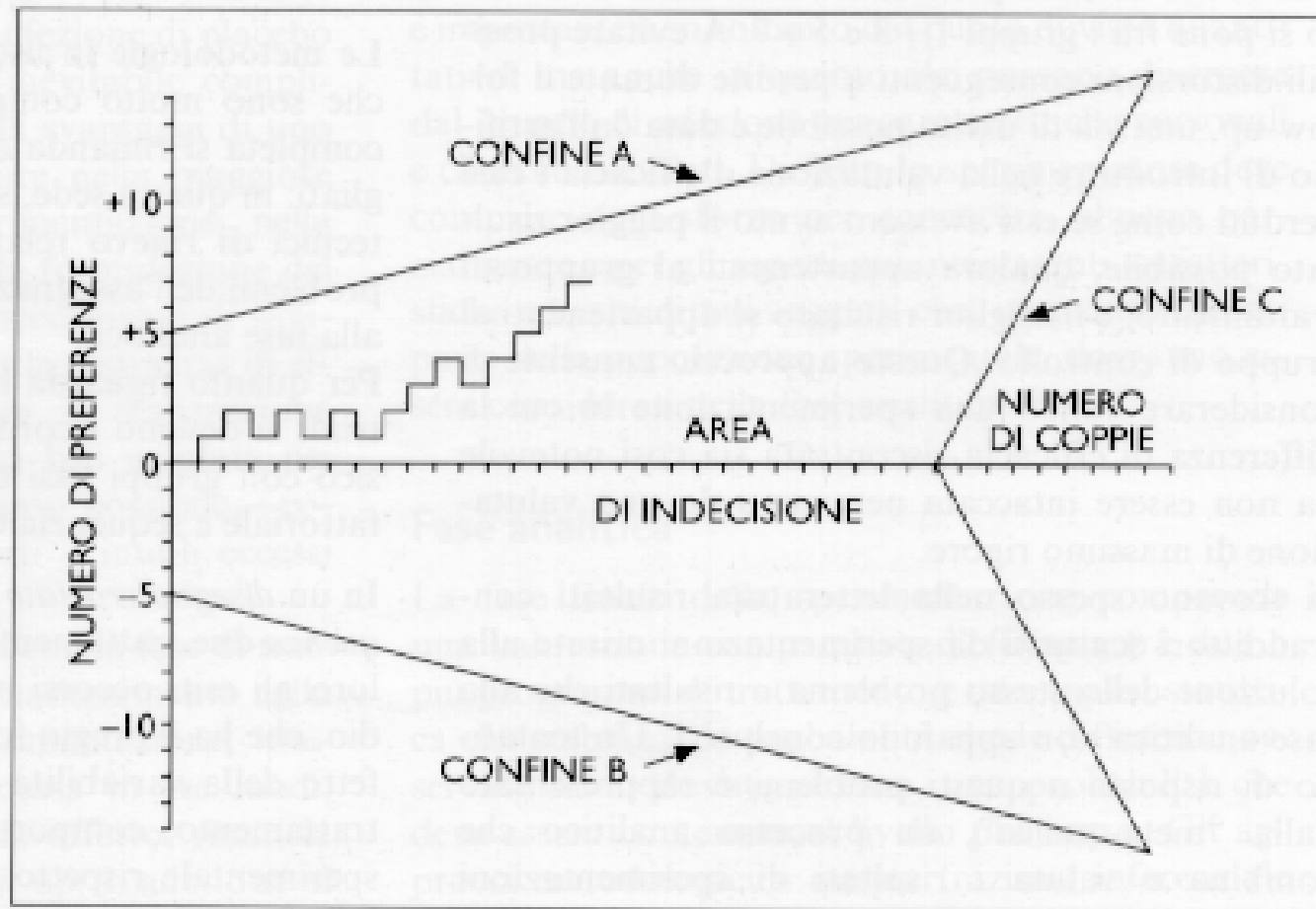


The design of the crossover trial and schematic presentation of the scientific inference.

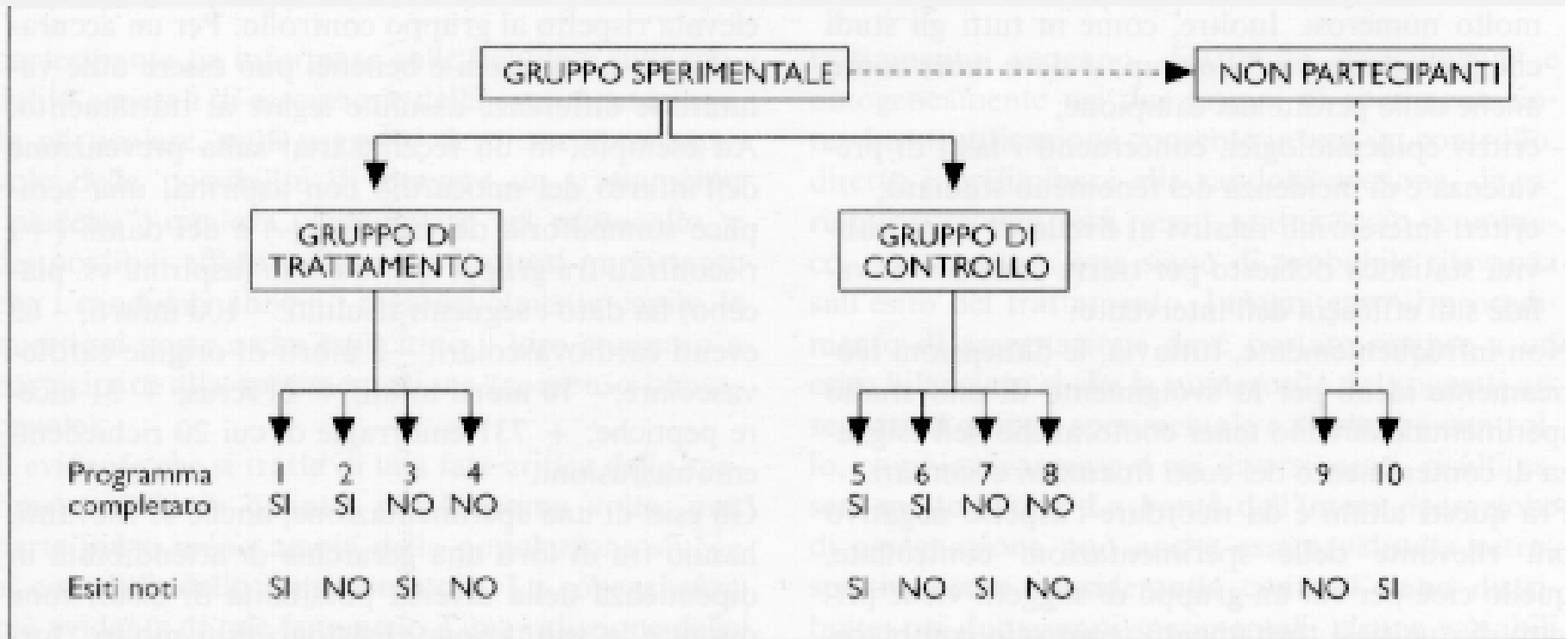


J.J.K. Jaakkola Eur Respir J 2003;21:81s-85s

Disegno sequenziale



Gruppi di analisi



- Confronto tra i gruppi 1 e 5 – analisi parziale
- Confronto tra i gruppi 1 + 3 e 5 + 7 – analisi più completa
- Attribuire a 2 e 4 il peggior risultato e a 6 e 8 il migliore – aumenta il rigore