

# Obiettivo dell'epidemiologia analitica

Studiare la relazione tra un  
determinante e un outcome

$$y = f(x)$$

Dove

Il determinante (x) definisce  
la frequenza (f) di eventi morbosi (y)

# 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

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

# 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
	+	-	
<b>Caso</b>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
<b>Controllo</b>	<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
	+	-	
<b>Caso</b>	$a$	$b$	$a + b$
<b>Controllo</b>	$c$	$d$	$c + d$
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

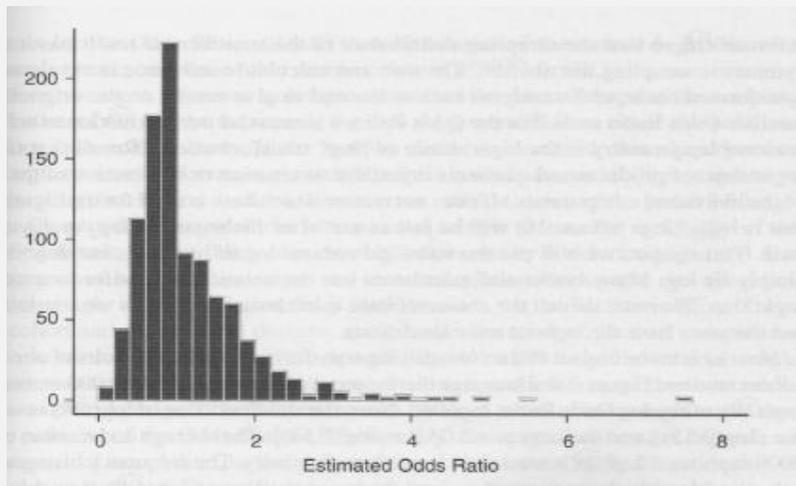
- La differenza tra il valore del OR e 1 esprime l'eccesso/difetto di rischio dovuto all'esposizione. Generalmente viene espresso in percentuale.
- $OR=1,5$     $1,5-1=0,5$   
l'esposizione aumenta di 0,5 (50%) la probabilità di ammalare.
- $OR=0,6$     $0,6-1=-0,4$   
l'esposizione riduce di 0,4 (40%)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

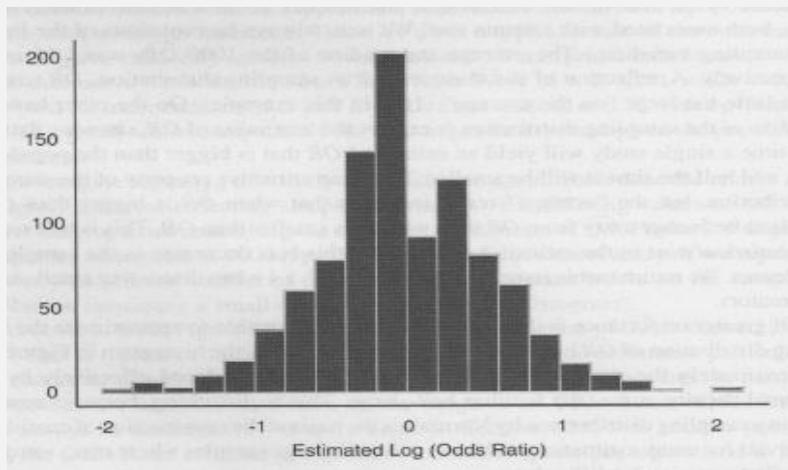
$$\text{Odds ratio} = (8 \times 38) / (42 \times 12) = 0.60$$

# Distribuzione degli odds ratio



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

- Media degli OR = 1.16
- Mediana = 1
- Range 0.15 – 7.58
- Distribuzione non normale
- No intervallo di confidenza?



Distribuzione dei log odds ratio

- 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**

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

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)**

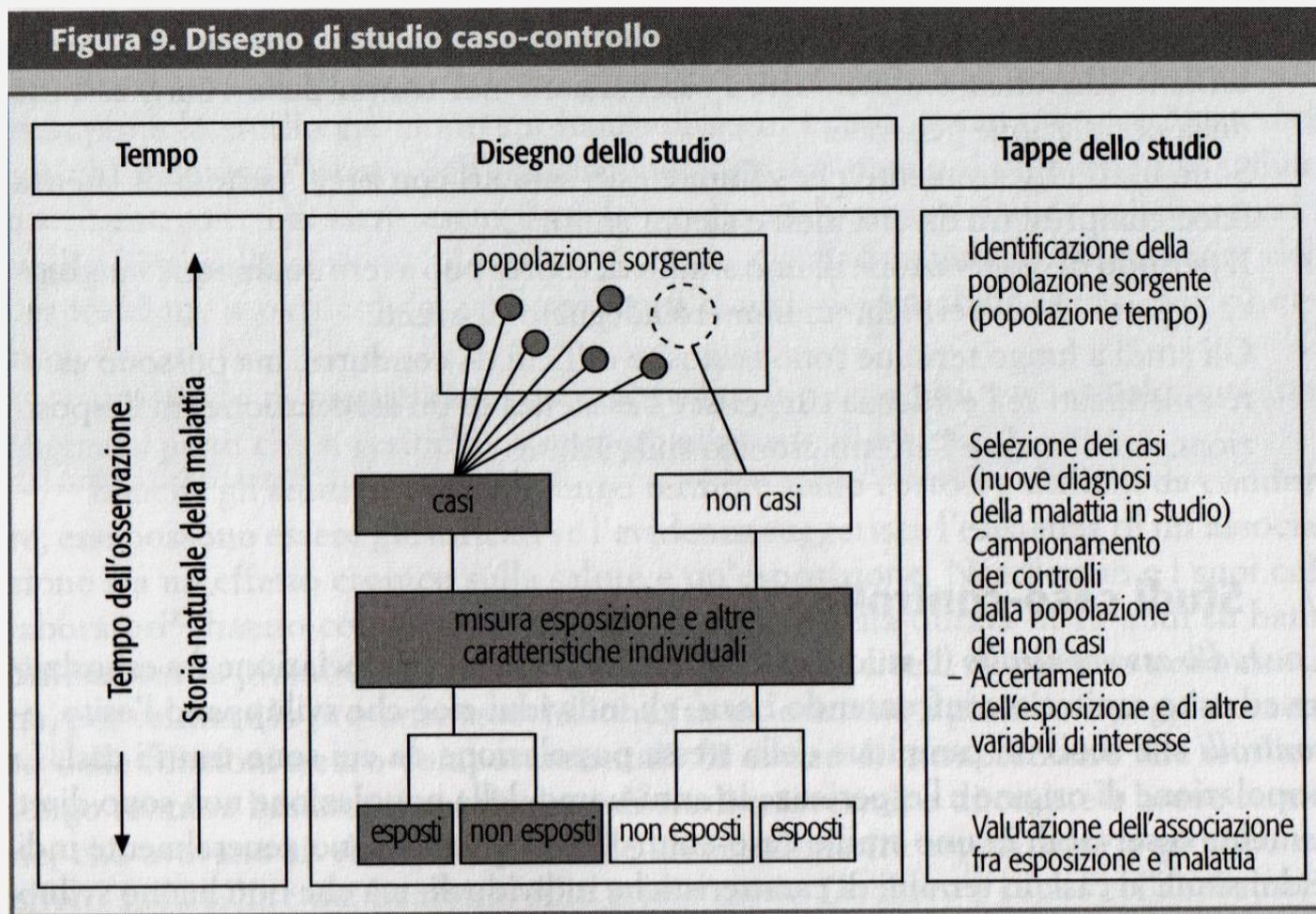
**b = proporzione della popolazione  
con la caratteristica**

# Studi caso - controllo

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

# Studio caso-controllo

Figura 9. Disegno di studio caso-controllo



# Studio caso controllo

<b>determinante</b>	<b>casi</b>	<b>controlli</b>	<b>totale</b>
<b>presente</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>a + b</b>
<b>assente</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>c + d</b>
<b>totale</b>	<b>a + c</b>	<b>b + d</b>	<b>a+b+c+d</b>

# 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

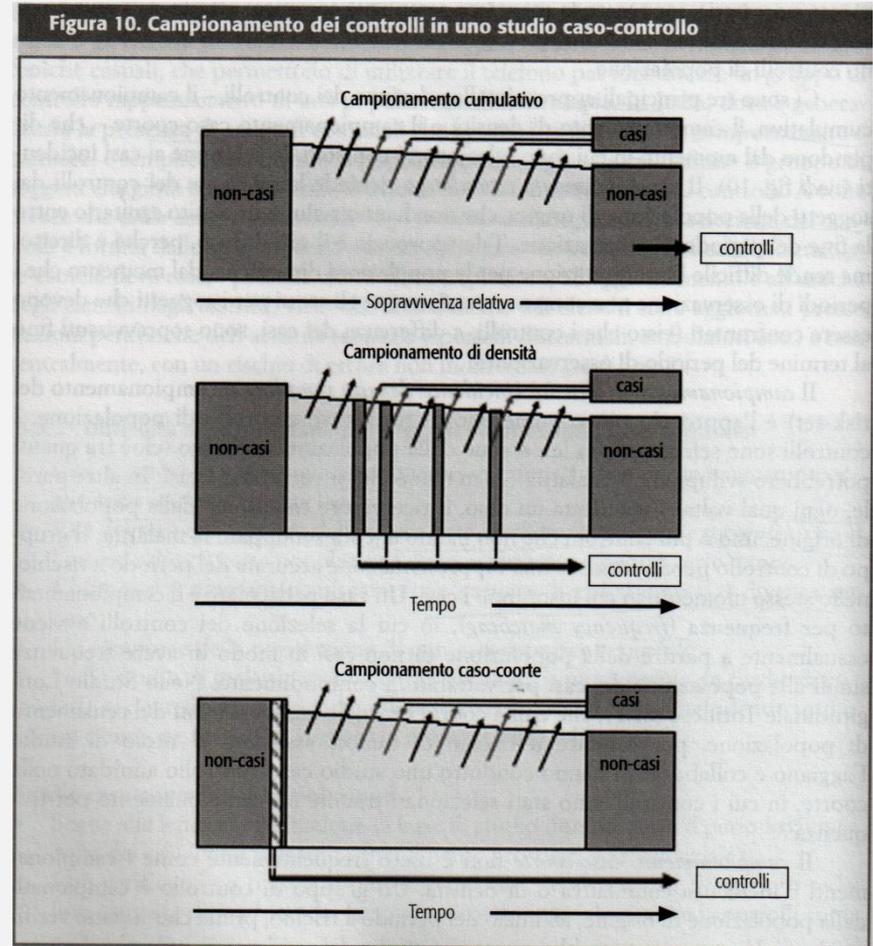
- Campione di popolazione generale
- Amici e conoscenti del paziente
- Colleghi
- Vicini di casa
- familiari

# 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  $\alpha$  (5% o 1%)
  - Errore  $\beta$  (10%)

# Relazione tra risultati di uno studio e realtà

		realtà	
		Relazione causale SI'	Relazione causale NO
studio	Associazione statistica SI'	<b>a</b>	<b>Errore <math>\alpha</math></b>
	Associazione statistica NO	<b>Errore <math>\beta</math></b>	<b>d</b>

# Calcolo dei soggetti da esaminare

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

$\pi$  = frequenza di esposizione nella popolazione generale

$\pi_i$  = frequenza di esposizione casi

$\pi_c$  = frequenza di esposizione controlli

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

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

$\delta$  = 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>			
g.l.	<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 =  $(8 \times 38)/(42 \times 12) = 0.60$  (CI<sub>95</sub> 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)		<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
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

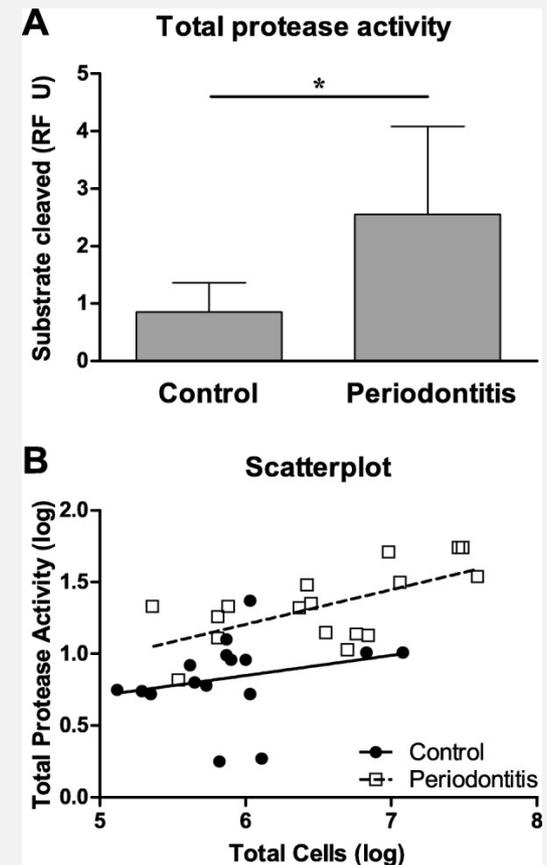
*Ignore relative risk if case control study*

# Characterization of oral polymorphonuclear neutrophils in periodontitis patients: a case-control study

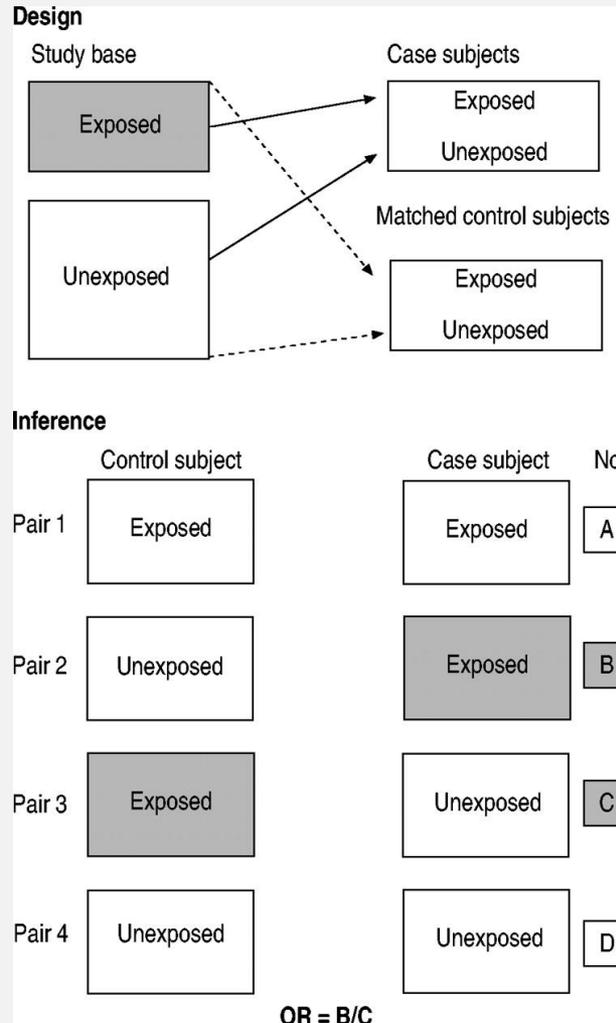
Elena A. Nicu<sup>1,2\*</sup>, Patrick Rijkschroeff<sup>1†</sup>, Eva Wartewig<sup>1</sup>, Kamran Nazmi<sup>3</sup> and Bruno G. Loos<sup>1</sup>

**Table 1** Characteristics of the study population stratified according to periodontal condition

	Control (n = 16)	Periodontitis (n = 19)	p-value
Age	44.1 ± 11.6	47.9 ± 12.4	0.354
Sex (male)	8 (50%)	11 (55%)	0.765
Ethnicity (Caucasian)	12 (75%)	7 (37%)	<b>0.024</b>
Smoking (current smoker)	4 (25%)	11 (58%)	0.050
Body mass index	23.5 ± 2.2	27.9 ± 5.0	<b>0.006</b>
# of teeth	27.7 ± 3.0	26.6 ± 3.3	0.303
# of teeth with > 50% bone loss	0	9.8 ± 6.0	–
Counts (× 10 <sup>6</sup> )			
cPMNs <sup>a</sup>	19.3 ± 11.2	17.6 ± 9.0	0.873
oPMNs <sup>b</sup>	1.8 ± 3.2	8.1 ± 11.5	<b>0.007</b>



# 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

<b>determinante</b>	<b>controlli</b>		
<b>casi</b>	<b>presente</b>	<b>assente</b>	<b>totale</b>
<b>presente</b>	2	<b>18</b>	<b>20</b>
<b>assente</b>	<b>8</b>	<b>72</b>	<b>80</b>
<b>totale</b>	<b>10</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

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

# Analisi dei dati appaiati

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

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

# 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<sup>a,b</sup>, Somayyeh Azimi<sup>c,\*</sup>, Soheila Manifar<sup>d</sup>, Hamideh Julideh<sup>e</sup>,  
Mohammad ShirKhoda<sup>f</sup>

**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 <sup>*</sup> OR (CI 95%)	Model 2 <sup>#</sup> OR (CI 95%)	Model3 <sup>@</sup> 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.

# 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

	<b>malati</b>	
	<b>A</b>	<b>B</b>
<b>Con X</b>	<b>200</b>	<b>200</b>
<b>Senza X</b>	<b>800</b>	<b>800</b>
<b>totale</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>
<b>% con X</b>	<b>20</b>	<b>20</b>

# Tassi di ospedalizzazione

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

# CALCOLO DELLA POPOLAZIONE OSPEDALIZZATA

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

# Popolazione ospedalizzata

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

# 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.	<b>75</b>	<b>2.425</b>	<b>2.500</b>	<b>3</b>
Guidatori B-P.	<b>75</b>	<b>7.425</b>	<b>7.500</b>	<b>1</b>
rotale	<b>150</b>	<b>9.850</b>	<b>10.000</b>	

# Esempio popolazione B

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

# 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.	<b>75</b>	<b>243</b>	<b>318</b>
Guidatori B-P.	<b>75</b>	<b>743</b>	<b>818</b>
rotale	<b>150</b>	<b>986</b>	<b>1.136</b>

# Campione studiato popolazione B

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

# 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)

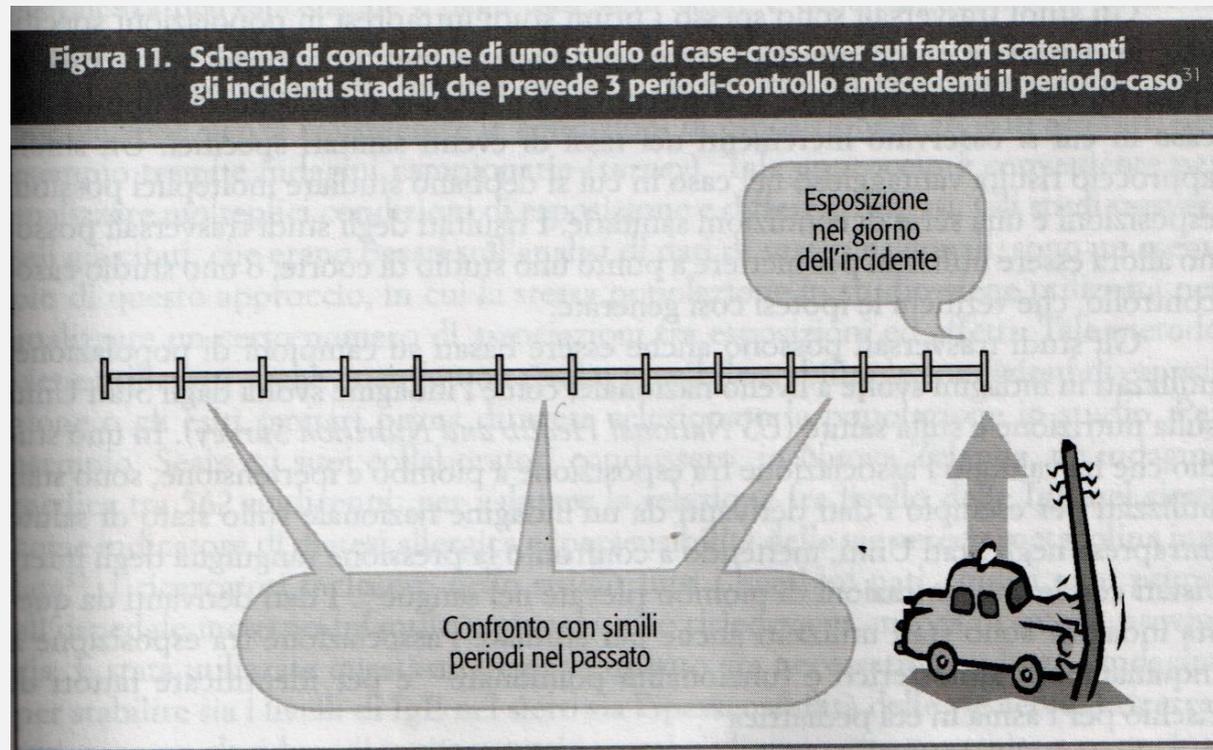
Soggetti	N°	distribuzione in base alle sigarette fumate % (n°)					
		0	< 5	5 - 14	15-24	25-49	> 50
Casi ca polmonare	1.357	<b>0.5</b> <b>(7)</b>	<b>4.0</b> <b>(55)</b>	<b>36.0</b> <b>(489)</b>	<b>35.0</b> <b>(475)</b>	<b>21.6</b> <b>(293)</b>	<b>2.8</b> <b>(38)</b>
controlli	1.357	<b>4.5</b> <b>(61)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

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

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

# 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

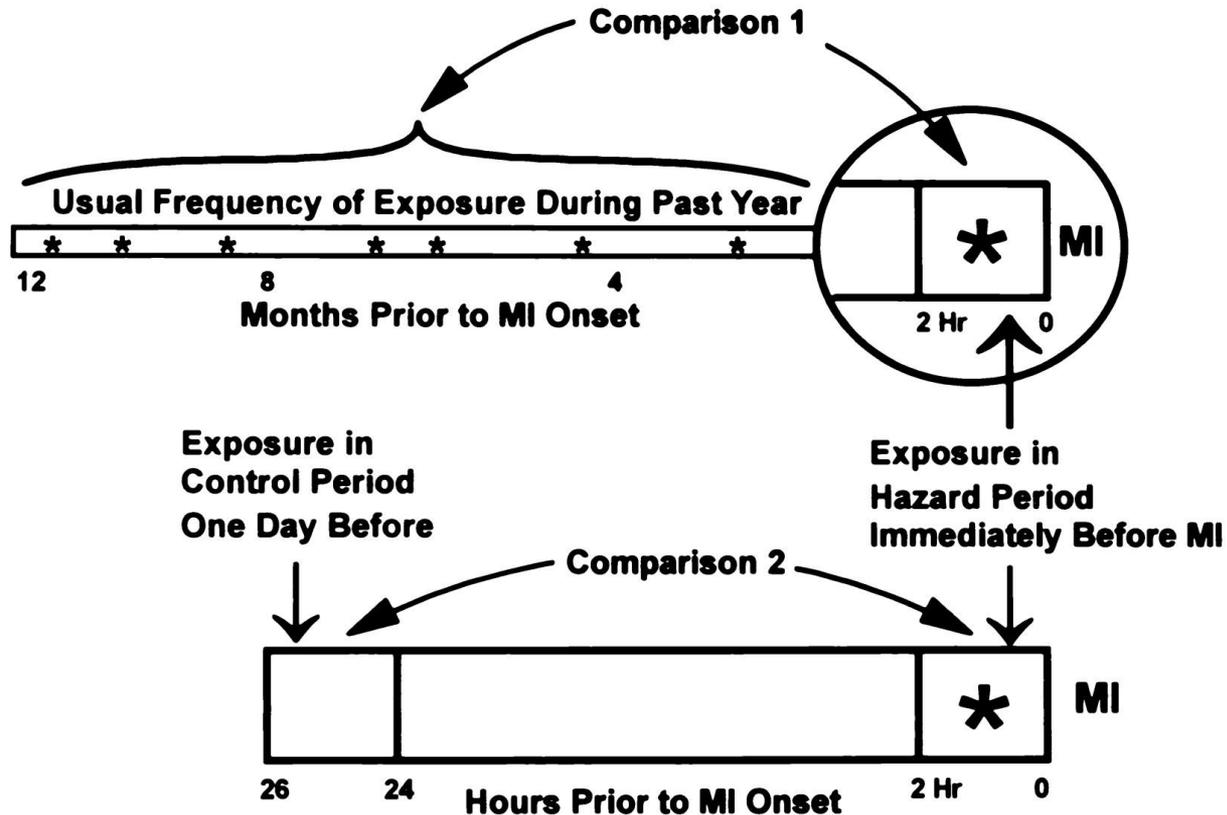


# Studi case-crossover

- 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.

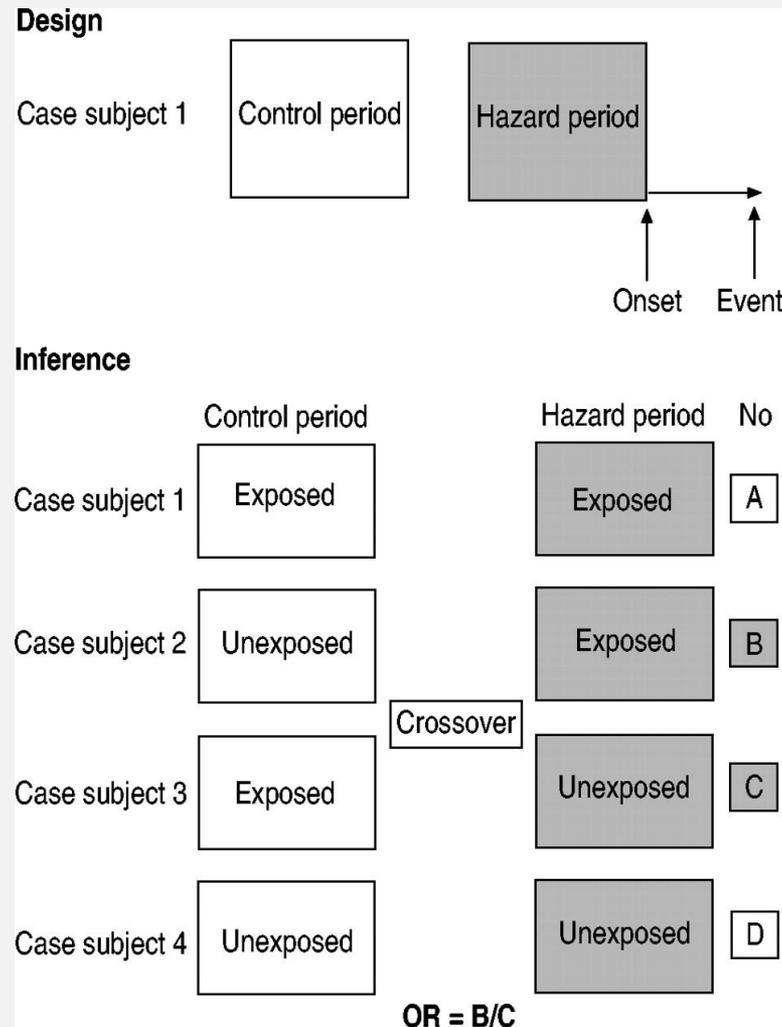
Schematic representation of the case-crossover study design.

# Case-crossover Study Design



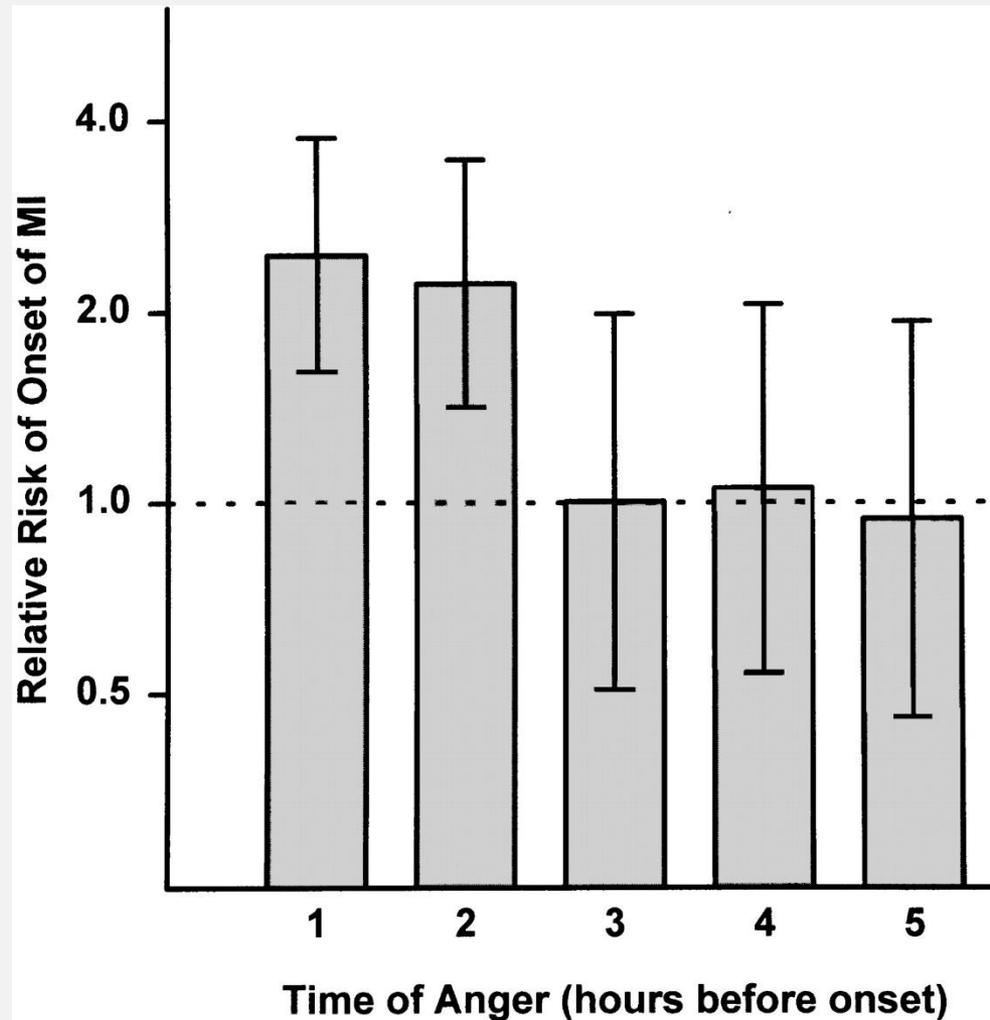
Murray A. Mittleman et al. *Circulation*. 1995;92:1720-1725

# 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).



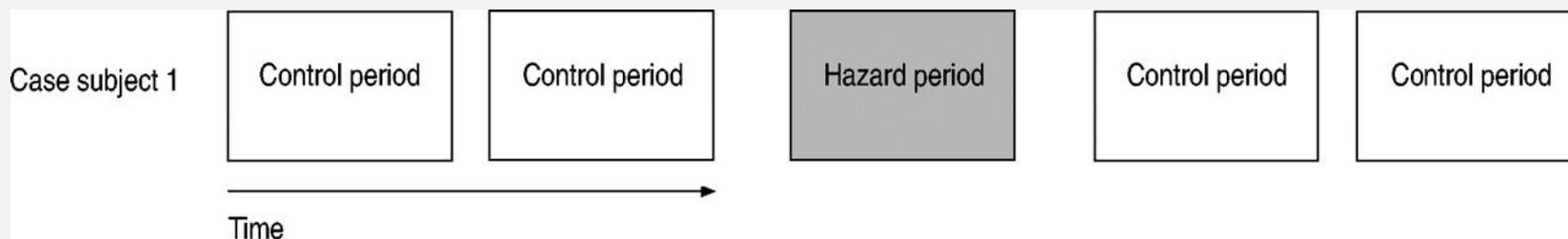
Murray A. Mittleman et al. *Circulation*. 1995;92:1720-1725

**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<sup>a</sup> odds ratios for the association of daily mortality with a 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  increment in the 48-hr average of total suspended particulates (TSP), Philadelphia, Pennsylvania, 1973–1980.

Control periods	Without seasonal adjustment <sup>b</sup>	With seasonal adjustment <sup>b</sup>
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

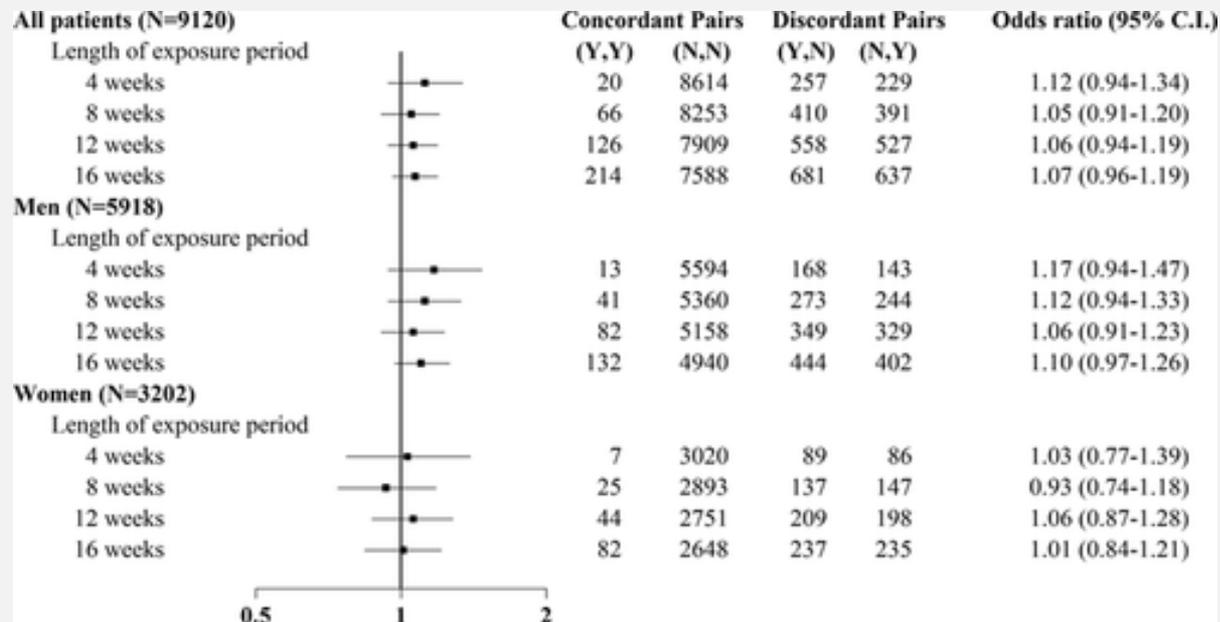
The common case period for exposure was a 48-hr average TSP ending on the day of death.

<sup>a</sup>Adjusted for yesterday's 24-hour average temperature, today's dew point, winter temperature, and an indicator of hot days. <sup>b</sup>Adjustment for season with four sine and cosine functions with periods of 365 and 120 days.



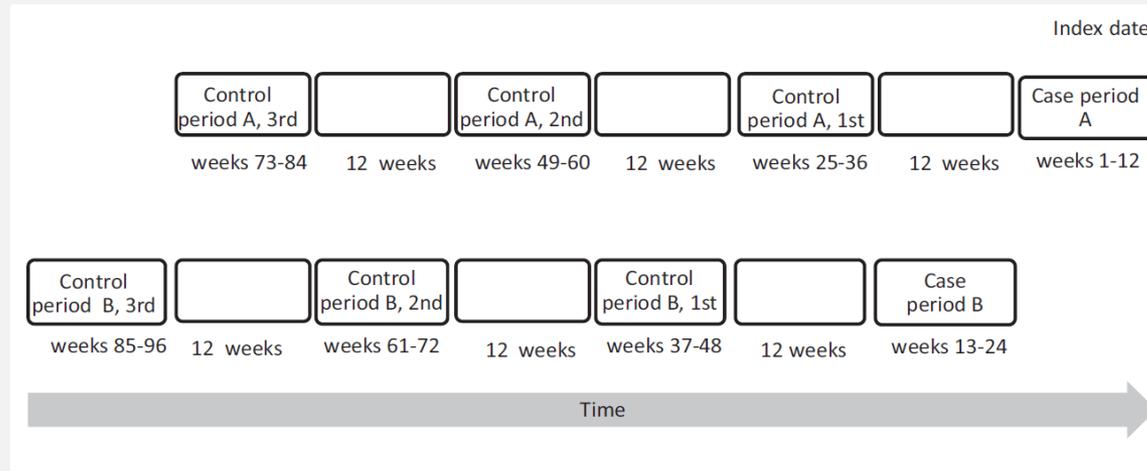
# Risk of Infective Endocarditis After Invasive Dental Treatments

**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.



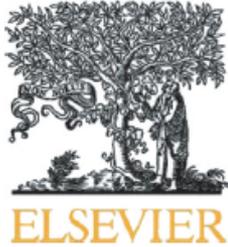
# Dental Procedures and the Risk of Infective Endocarditis

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](http://www.elsevier.com/locate/scitotenv)

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

Daisuke Onozuka <sup>a,b,\*</sup>, Kunihiro Nishimura <sup>b</sup>, Akihito Hagihara <sup>a,b</sup>



### 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<sup>a,\*</sup>, Benjamin F. Zaitchik<sup>b</sup>, Julia M. Gohlke<sup>c</sup>

# 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

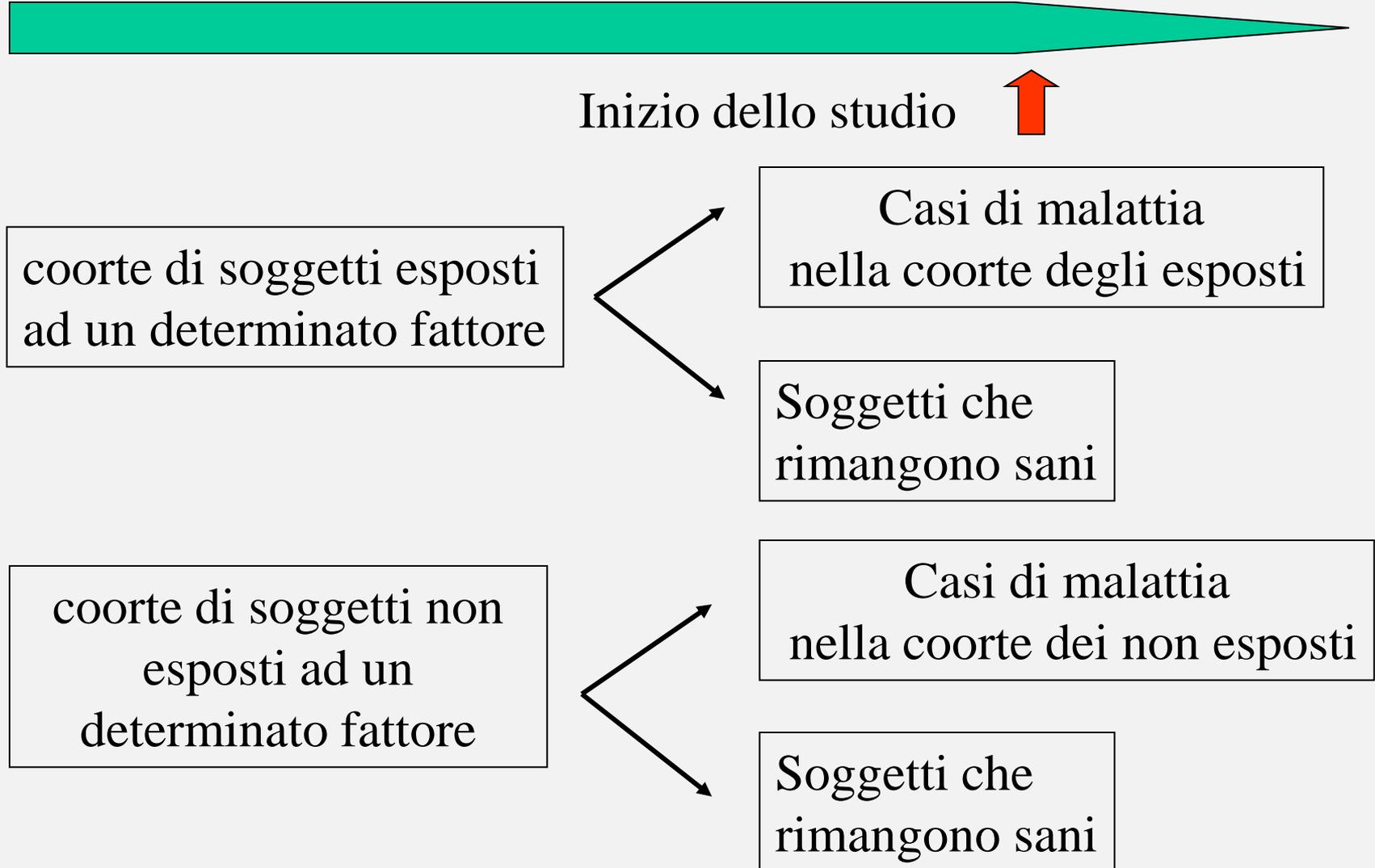
# Studi di coorte

- **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



# Studio di coorte retrospettivo



# 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
		<b>28</b>	<b>972</b>	<b>1000</b>

---

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

---

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

---

## Epi Info: Analysis of single Table

	<b>Chi-Squares</b>	<b>P-values</b>
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

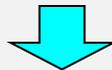
## **STUDI EPIDEMIOLOGICI DESCRITTIVI**

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



## **STUDI EPIDEMIOLOGICI ANALITICI**

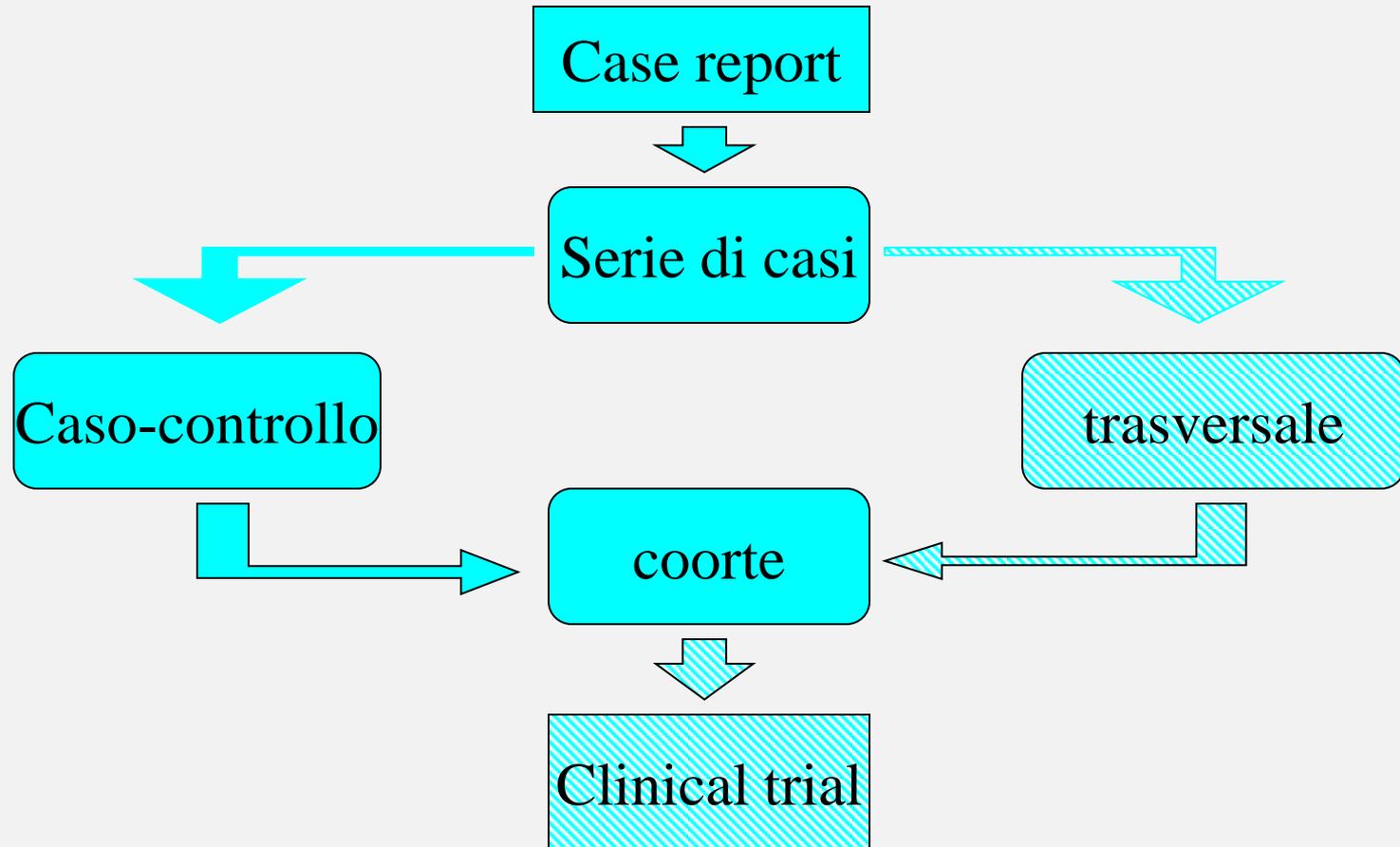
verificano se i presunti fattori causali sono associati alla malattia in studio



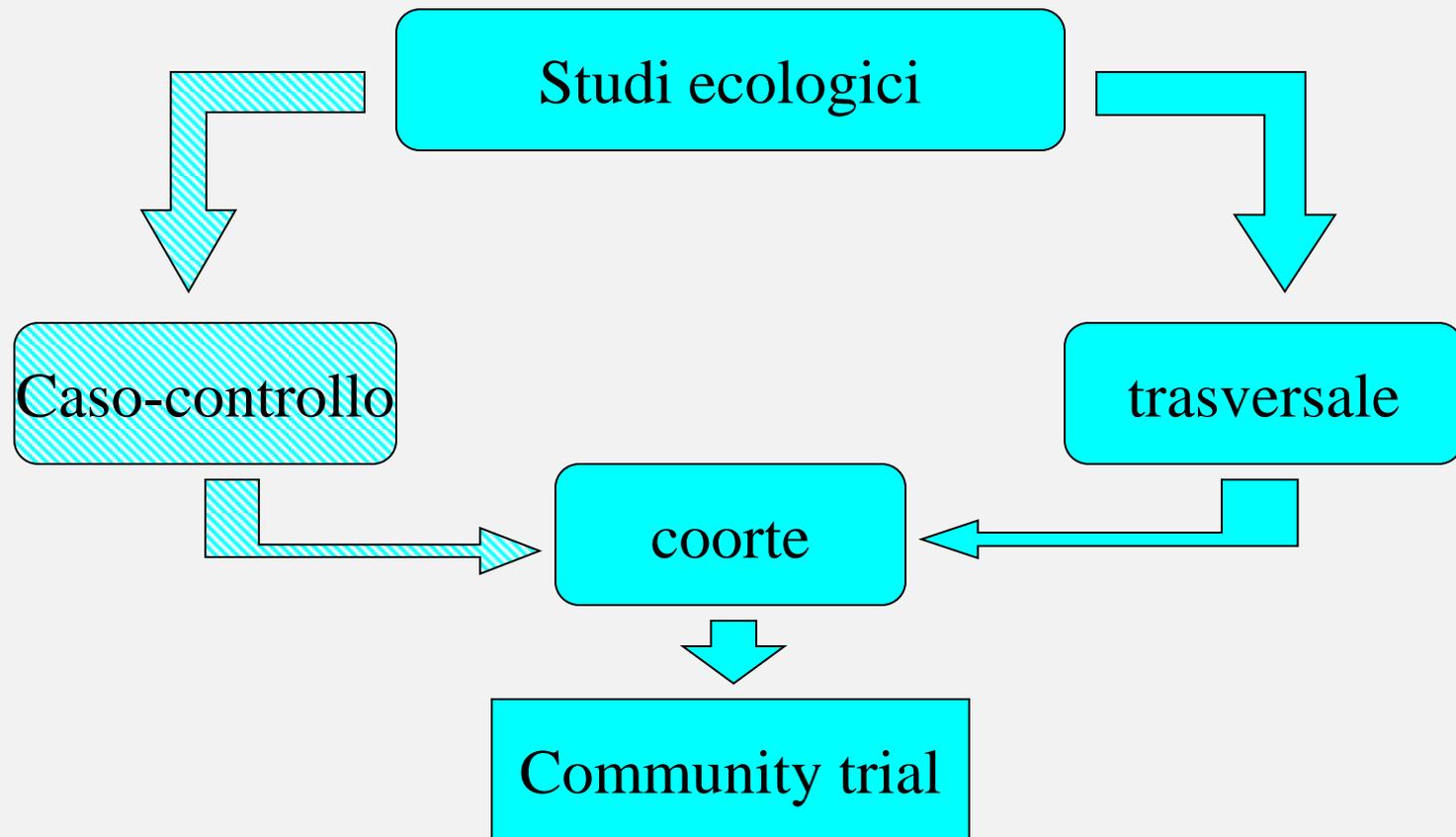
## **STUDI SPERIMENTALI**

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

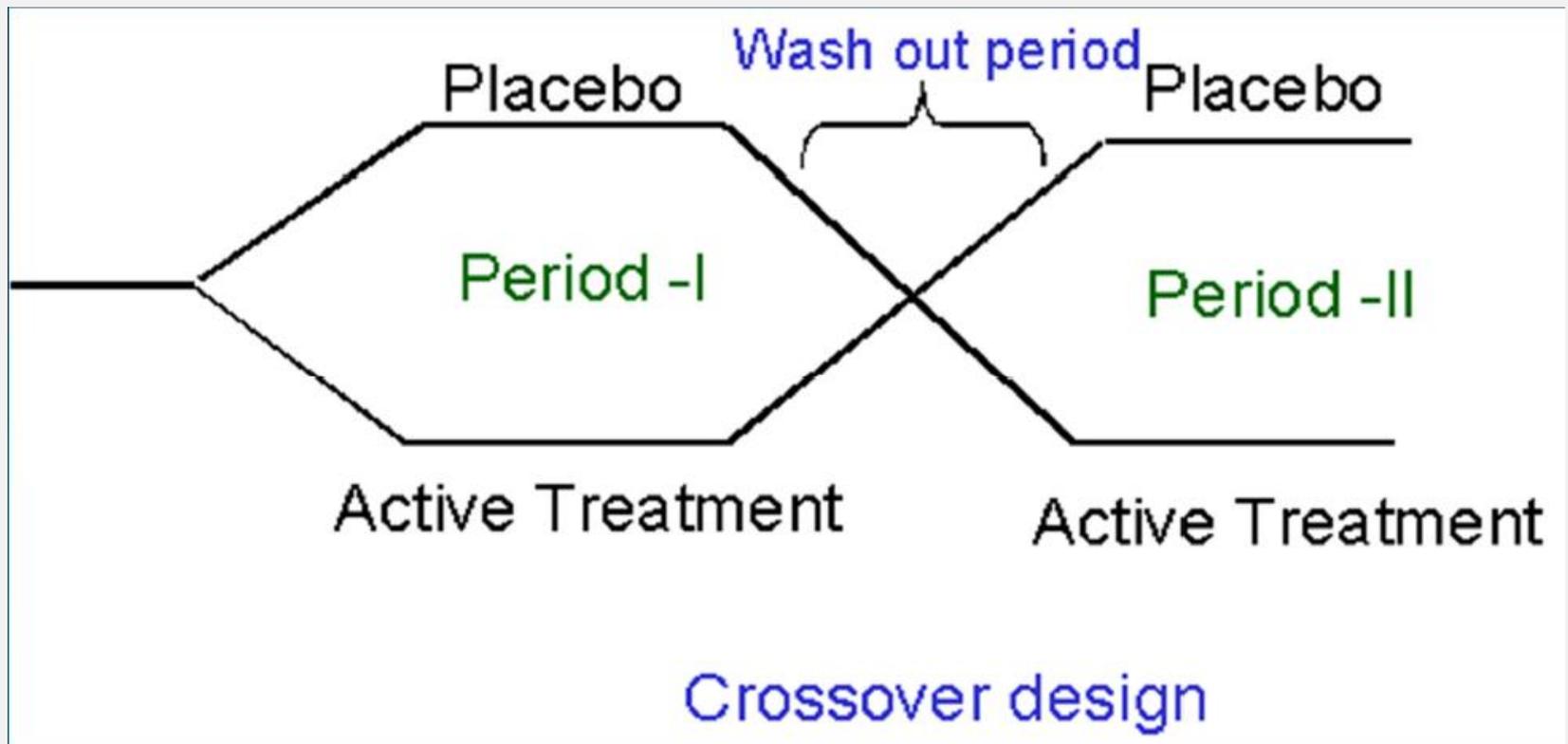
# Sperimentazione in cieco

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

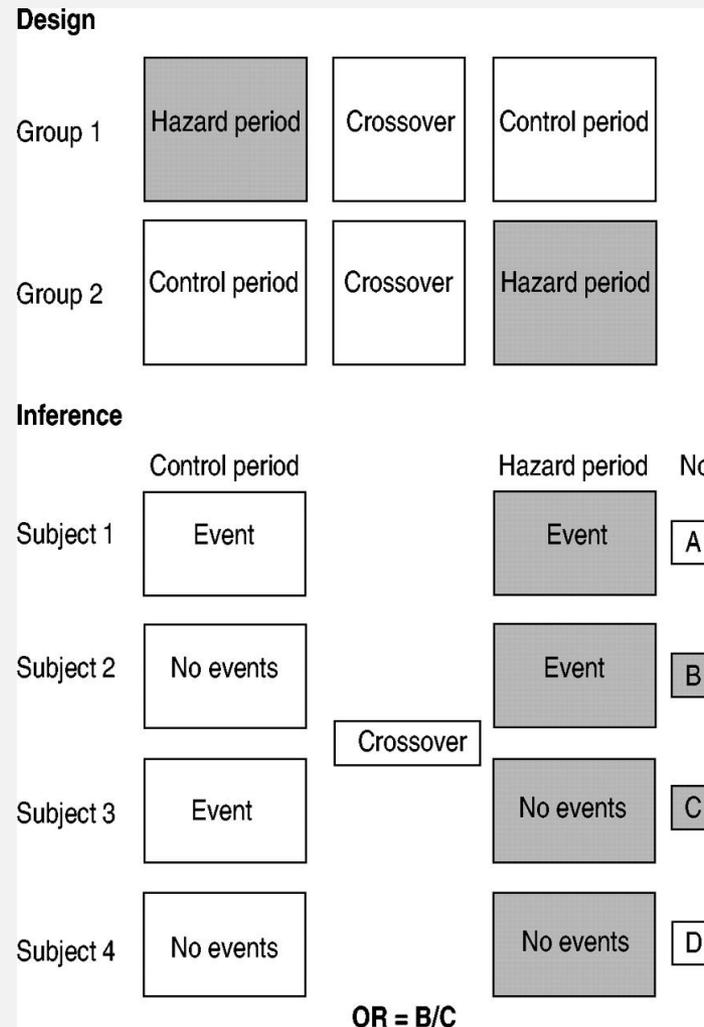
# STUDIO CLINICO e TRATTAMENTO

- **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

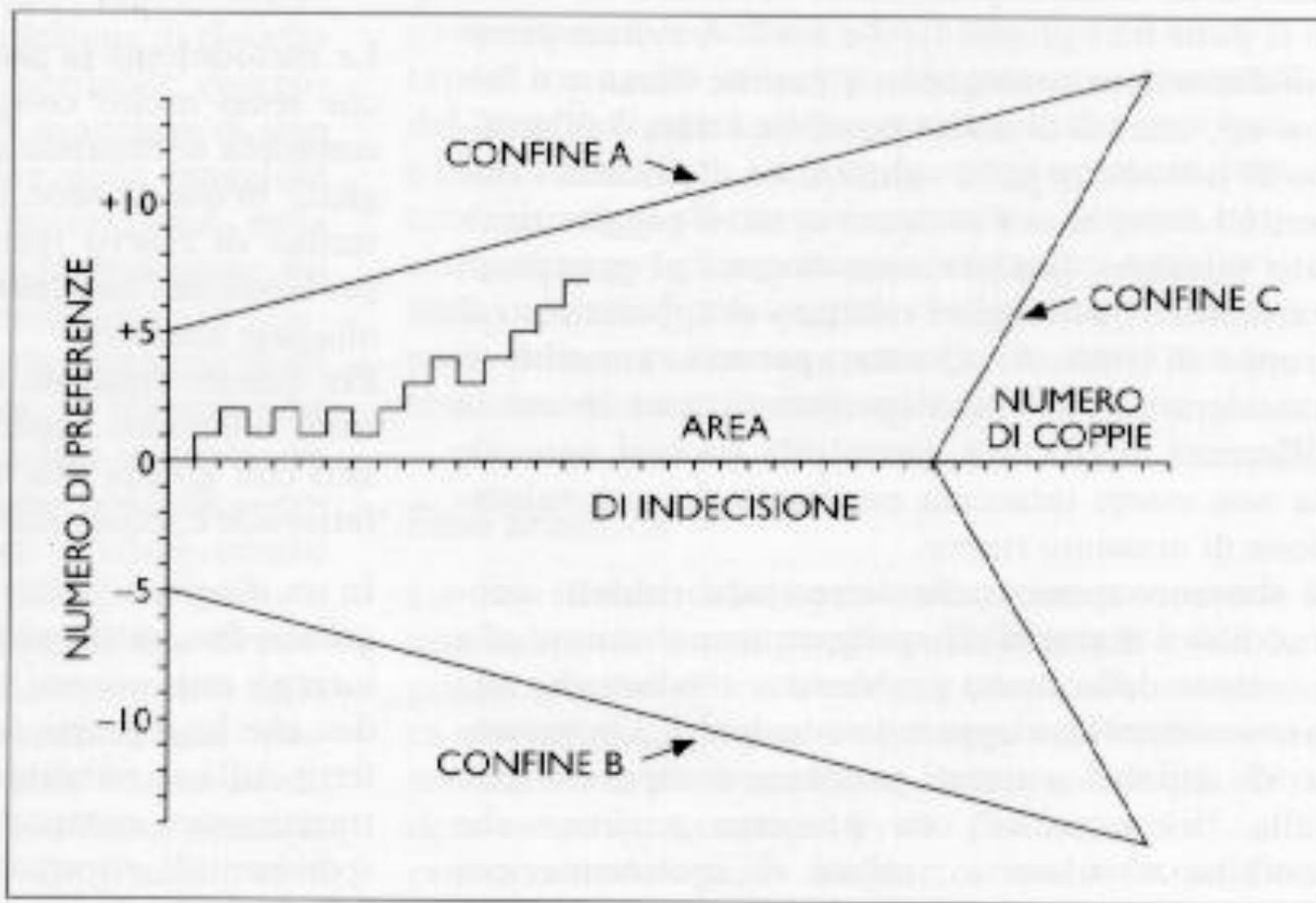


# The design of the crossover trial and schematic presentation of the scientific inference.

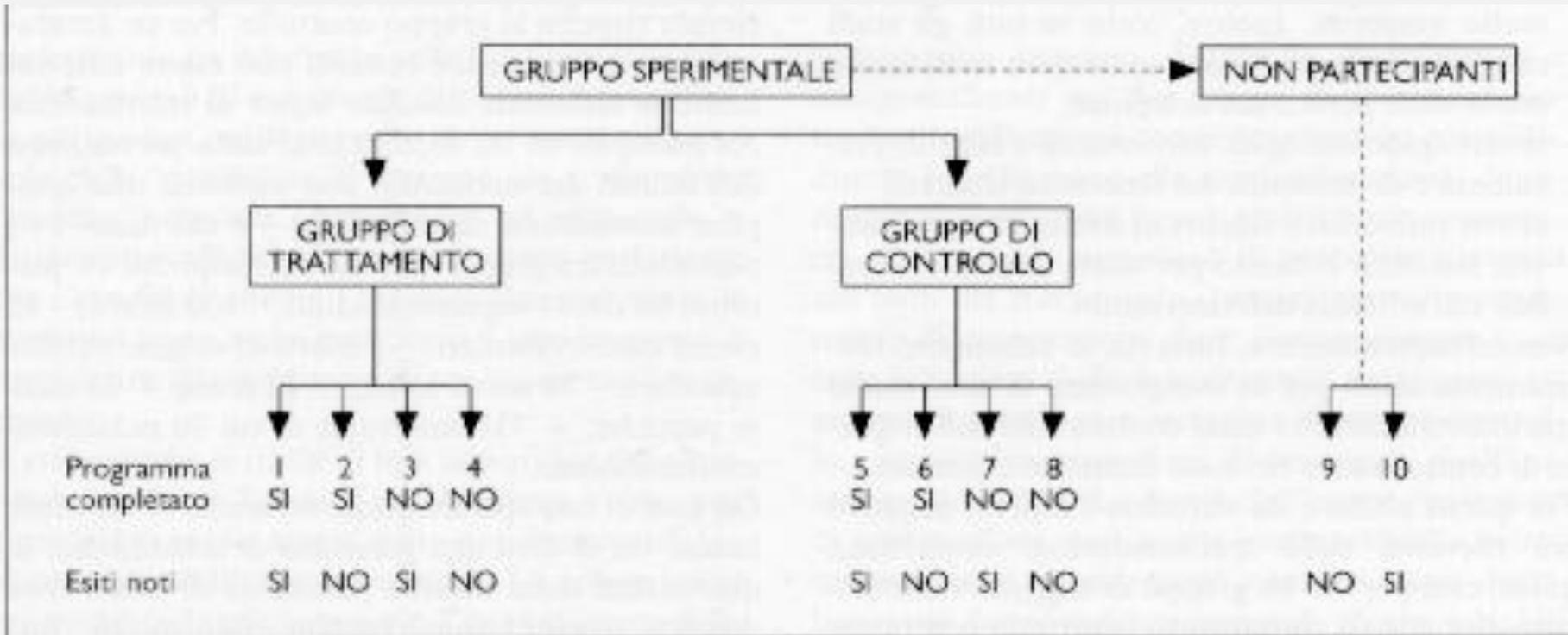


J.J.K. Jaakkola Eur Respir J 2003;21:81s-85s

# 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