

Gli oggetti della ricerca empirica

- *Outcome* (endpoint; variabile di risposta)
- *Parametro d'outcome* (misura di frequenza o sintesi)
- *Determinante* (fattore, esposizione, trattamento)
- *Relazione di occorrenza* (associazione, effetto)
- *Modificatore d'effetto* (interazione, sinergia)

Oggetti della ricerca empirica [1]:

Outcome: evento o stato di cui si misura
l'occorrenza in una popolazione

Esempi:

- *morte per cancro*
- *presenza di una malattia (asma, diabete, ...)*
- *presenza di sintomi*
- *livello di glicemia*
- *tempo di sopravvivenza*

...

L'outcome è sempre misurato a livello individuale e rappresenta il risultato di qualche processo fisiopatologico

OUTCOMES IN EPI-LITERATURE

Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years..... Lancet 2008; 372: 1039–48

Long term survival after evidence based treatment of acute myocardial infarction and revascularisation: follow-up of population based Perth MONICA cohort, 1984-2005 BMJ 2009;338:b36

Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups BMJ 2009;338:a3115

La misura dell'outcome a livello individuale richiede:

- a) Esplicita e chiara definizione della malattia(o evento in studio)**
- b) Validità del metodo di misurazione** [sensibilità e specificità]
- c) Alta riproducibilità del metodo** [K di cohen]

Esempio 1 - Misura della BPCO secondo le linee guida GOLD

FVC (Capacità Vitale Forzata) e FEV1 (Volume Espiratorio Massimo nel 1° Secondo) sono stati misurati secondo i criteri ATS (Gould 2100 equipment), 15 minuti dopo inalazione di polvere di salbutamolo (Turbohaler).

Ogni dose di broncodilatatore era di 0.1 mg, e le tre inalazioni furono somministrate a distanza di 1,2 minuti, risultando in una dose cumulativa totale di 0.3 mg di salbutamolo.

La BPCO fu definita come post-bronchodilatatore FEV1/FVC <0.7.

Johannessen A et al. Thorax. 2005 Oct;60(10):842-7

ES: 2 –

Briffa T et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years..... *Lancet* 2008; 372: 1039–48

Methods

.....

The study consisted of *two simple standardised questionnaires* that were completed by the parent or guardian of the child.

The first (prevalence) questionnaire, which was about symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema, was identical to that used in Phase One of the ISAAC programme.^{29–32}

...

References

.....

29 Asher MI et al , *Eur Respir J* 1995; **8**: 483–91.

30 Asher MI et al ISAAC. *Eur Respir J* 1998;**12**: 315–35.

31 Williams H et al *J Allergy Clin Immunol* 1999; **103**: 125–38.

32 Strachan D et al. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; **8**: 161–76.

ES 3-

Madsen MV et al. Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. *BMJ* 2009;338:a3115

METHODS Inclusion criteria

.....

We included trials if the pain had been estimated by the patients (self reported pain) on a visual analogue scale When pain had been assessed at several time points we chose the first time point after the end of treatment. All authors evaluated the eligibility of the trials, resolving disagreements by discussion

Oggetti della ricerca osservazionale [2]

Parametro di occorrenza (P): misura che riassume la frequenza con cui compare l'outcome nella popolazione

Esempi:

- *tasso di mortalità per tumore al polmone*
- *tasso di incidenza del diabete*
- *prevalenza di asma*
- *valore medio della glicemia*
- *mediana del tempo di sopravvivenza*

In genere è una stima della probabilità (rischio) che un particolare gruppo di soggetti ha di sviluppare la malattia in studio

Esempio:

In un campione casuale di giovani adulti della USL di Verona (N = 3000) sono stati individuati 150 soggetti affetti da asma nel 1997

$$P = \frac{150}{3000} = 5\% \quad 95\% \text{ C.I.} = 4.2\% - 5.8\%$$

Nella precedente comunità il RISCHIO che una persona tra i 20 e i 44 anni abbia l'asma è del 5%.

Si prevede che la vera prevalenza della malattia nell'intera USSL sia compresa tra 4.2% e 5.8%

Esempio:

In un campione casuale di 762 asmatici europei (20-44 anni) visitati nel 1992 il FEV1 medio era di 3.42 litri (ds 0.84); nei 10 anni successivi il declino della funzionalità respiratoria è stato stimato in media 28.3 ml/anno (ds 46.8)

L'asmatico europeo tra i 20 e i 44 anni ha un valore medio di FEV1 basale di 3.4 (95%CI: 3.3-3.5) litri e in media il suo declino nei successivi dieci anni sarà di 28.3 (95%CI: 24.9-31.6) ml/anno

Oggetti della ricerca osservazionale [3]:

DETERMINANTE: caratteristica in funzione della quale variano i valori del parametro di occorrenza P

ESEMPI:

- Il fumo è un determinante dell'incidenza del tumore al polmone (il rischio dei fumatori è > di quello dei non fumatori)
- L'atopia è un determinante dell'incidenza di asma (il rischio che un soggetto atopico diventi asmatico è > di un soggetto non atopico)
- La data di nascita è un determinante dell'età

Determinante è una caratteristica misurata (generalmente) a livello individuale che ammette almeno 2 valori:

D_0 = assente (non esposto)

D_1 = presente (esposto)

ESEMPI:

fumo

- variabile qualitativa $\Rightarrow 0$ = non fumatore
1 = fumatore
- variabile quantitativa $\Rightarrow 0$
1
2
....
100 sigarette / die

Esempio:

Nell'ECRHS è stata misurata la broncoreattività bronchiale, la presenza di sibili o fischi nel torace e l'abitudine al fumo in un campione random di giovani adulti (20-44 anni) in tre città del Nord Italia

N° di soggetti, n° (%) di broncoreattivi e n° (%) di soggetti con wheezing in varie categorie di fumatori

| | N | n | BHR* % | WHEEZING** n | % |
|--------------|-----|----|-----------|-----------------|--------|
| fumatori | 422 | 71 | (16.8) | 115 | (27.3) |
| ex fumatori | 209 | 38 | (18) | 34 | (16.3) |
| non fumatori | 472 | 83 | (17.5) | 48 | (10.2) |

P-value : * n.s.; ** <0.001

Il fumo è un determinante della broncoreattività?

Il fumo è un determinante di wheezing?

Esempio:

In ECRHS II è stata misurato il declino del FEV1 (Δ FEV in ml/anno) tra il 1992 e il 2002 in un campione di asmatici classificati in base all'utilizzo o meno di ICS durante il periodo di Follow-up. L'utilizzo di ICS è un determinante del declino?

N° di soggetti, DFEV medio e 95%CI in utilizzatori e non utilizzatori di ICS nel periodo 1992-2002

| | N | Δ FEV | 95%CI |
|---------------|-----|--------------|-----------|
| ICS users | 391 | 23.7 | 19.0-28.0 |
| ICS non users | 299 | 34.2 | 29.7-38.7 |

Oggetti della ricerca osservazionale [4]:

Relazione di occorrenza : *tipo di relazione esistente tra un determinante e un parametro di outcome (associazione)*

$$P = f (D)$$

Esempi:

- la relazione tra pressione sistolica ed età è approssimativamente data da:

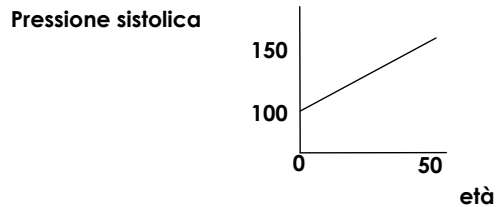
$$P = a + b \cdot \text{età}$$

dove:

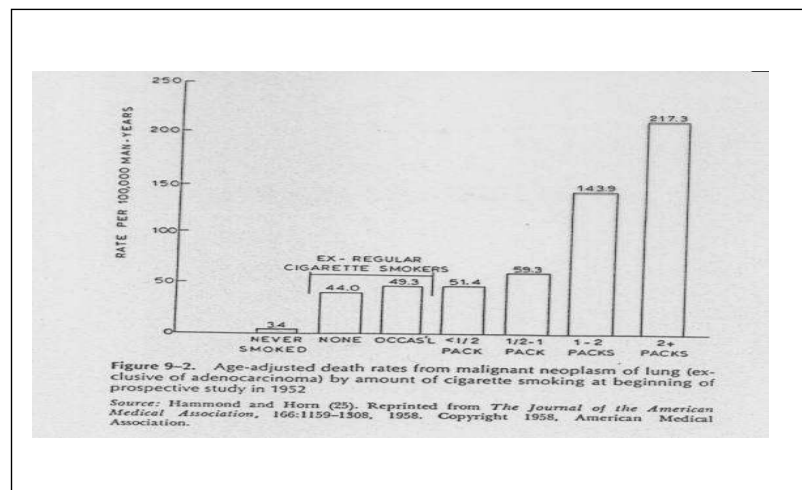
P= mediana della pressione sistolica

A= 100 mm/Hg

B= 1 mm/Hg (coefficiente angolare)



- la relazione tra fumo di tabacco e mortalità per tumore polmonare è stata empiricamente stimata da Hammond e Horn (J.Am.Med.Ass; 166:1159-1308, 1958) nel seguente modo:



La misura dell'associazione

Nel caso più semplice di un determinante che ha solo due livelli ($D_0 = \text{exp. assente}$; $D_1 = \text{exp. presente}$) la relazione di occorrenza si misura confrontando i parametri corrispondenti:

$$D_0 \longrightarrow P_0 \qquad D_1 \longrightarrow P_1$$

La relazione tra D e P è misurata da:

$$P_1 / P_0 = \text{RR} = \text{risk ratio}$$

$$P_1 - P_0 = \text{RD} = \text{risk difference}$$

se:

- i) $P_1 > P_0 \longrightarrow$ associazione positiva
- ii) $P_1 < P_0 \longrightarrow$ associazione negativa
- iii) $P_1 \sim P_0 \longrightarrow$ non esiste associazione

Esempio:

Stime della probabilità di sviluppare infezioni respiratorie nei primi 6 mesi di vita in funzione del tipo di allattamento

$$D_1 = \text{Allat. seno} \qquad \longrightarrow \qquad P_1 = 0.04$$

$$D_0 = \text{Allat. artificiale o misto} \qquad \longrightarrow \qquad P_0 = 0.08$$

$$\text{RR} = \frac{0.04}{0.08} = 0.5 \qquad \text{RD} = 0.04 - 0.08 = -0.04$$

K. polmone

$$D_1 = \text{fumatori} \qquad P_1 = 8.1\%$$

$$D_0 = \text{non fumatori} \qquad P_0 = 1.1\%$$

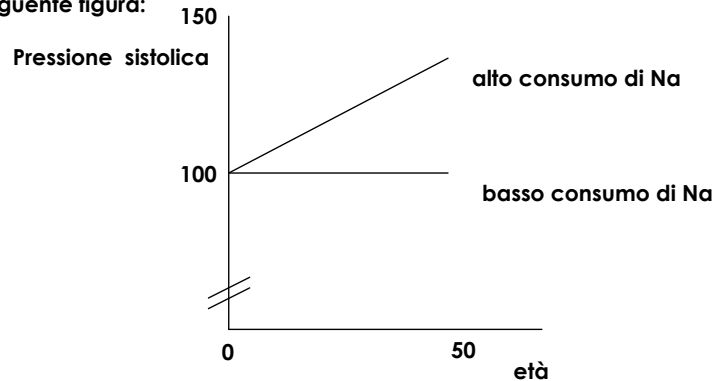
$$\text{RR} = \frac{8}{1} = 8 \qquad \text{RD} = 7\% \quad (\text{associazione positiva})$$

Oggetti della ricerca osservazionale [5]

Modificatore d'effetto (interazione): anche la relazione d'occorrenza non è una costante ma essa può variare in funzione di caratteristiche individuali. I fattori in grado di modificare la relazione di occorrenza prendono il nome di modificatori d'effetto.

Esempi:

- il consumo di sodio è un modificatore della relazione tra età e pressione arteriosa come presentato nella seguente figura:

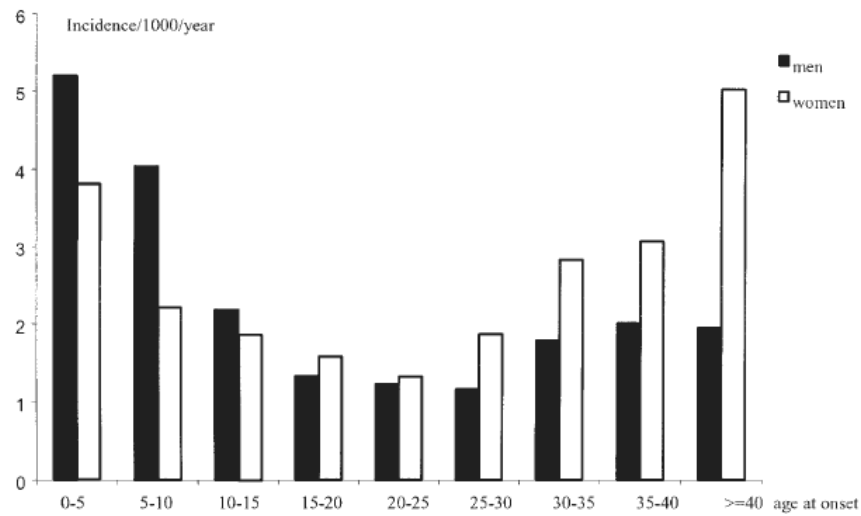


Esempi di modificatori d'effetto

- il sesso è un mod. della relazione tra K.seno ed età
- la condizione sociale è un mod. della relazione tra trattamento e decorso della TBC
- il tipo di coronarie lese è un mod. della relazione tra by-pass e mortalità per CHD
- l'esposizione ad asbesto è un modif. della relazione tra fumo e K. polmone

N.B. *Un modificatore d'effetto è esso stesso un determinante del parametro d'outcome. Il concetto di modificatore è frutto di una gerarchia di interessi relativamente a un dato problema*

INCIDENZA IL SESSO E L'ETA' - ISAYA 1998-2000

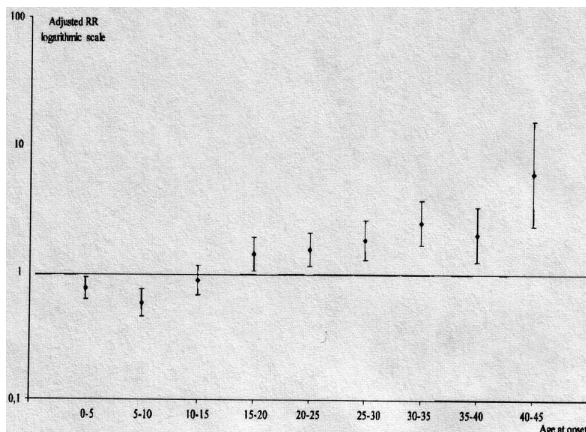


Tassi d'incidenza di asma specifici per età in uomini (barre scure) e donne (barre chiare)

de Marco et al. *J Allergy Clin Immunol* 2002

ECRHS 1991-1993

Rischi relativi di incidenza di asma nelle donne rispetto agli uomini specifici per età e relativi intervalli di confidenza al 95%



| Age | Rate Ratio (Mantel-Haenszel) | 95% Confidence Interval |
|-------|------------------------------|-------------------------|
| 0-5 | 0.74 | 0.60-0.90 |
| 5-10 | 0.56 | 0.43-0.71 |
| 10-15 | 0.84 | 0.65-1.10 |
| 15-20 | 1.38 | 1.01-1.88 |
| 20-25 | 1.49 | 1.09-2.01 |
| 25-30 | 1.79 | 1.25-2.55 |
| 30-35 | 2.42 | 1.61-3.63 |
| 35-40 | 1.98 | 1.21-3.26 |
| 40+ | 5.91 | 2.31-15.12 |

L'incidenza di asma mostra un andamento diverso nei 2 sessi. Nell'infanzia, le femmine mostrano un rischio significativamente inferiore di sviluppare l'asma rispetto ai maschi. Durante la pubertà il rischio è quasi uguale nei 2 sessi. In seguito, il rischio per le donne è sempre più elevato che negli uomini.

de Marco R et al. *Am J Resp Crit Care* 2000, 162:68-74