

## GLI STUDI CASO-CONTROLLO

F. Barazzoni, A. Ghirlanda

Gli *studi caso-controllo* (o in inglese *case-control study*) rappresentano il secondo tipo di studio appartenente agli studi osservazionali nei quali, come abbiamo visto, il ricercatore non assegna il soggetto ad alcuna esposizione.

Questo tipo di studio è utilizzato per investigare ed ottenere, in tempi relativamente brevi ed a costi abbastanza contenuti, informazioni attendibili su fattori eziopatogenetici concernenti malattie anche rare. Questo tipo di studio è quindi soprattutto utilizzato nel campo delle malattie croniche in quanto la loro bassa incidenza rende impossibile l'uso di studi di tipo longitudinale. Gli studi caso-controllo sono quindi impiegati per valutare il ruolo di uno o più fattori di rischio nell'eziopatogenesi di una malattia, nella stima del rischio relativo (RR) attraverso il calcolo dell'odds ratio (OR) e nella valutazione del ruolo di singoli fattori di rischio e della loro eventuale interazione.

L'impostazione dello studio considera due gruppi di soggetti: i malati (o le persone affette da una particolare condizione) che costituiscono i *cas* ed i *controlli* ovvero i soggetti con le stesse caratteristiche dei primi ma dai quali differiscono solo per il fatto che non presentano la malattia. L'attendibilità e l'affidabilità dello studio dipendono evidentemente dalla corretta selezione dei casi e dei controlli. Pertanto la definizione di caso deve essere rigorosamente descritta nel protocollo di studio e deve considerare i criteri di inclusione ed esclusione

in modo oggettivo. Per il reclutamento dei casi non è fondamentale che essi rappresentino un campione randomizzato di tutti quelli esistenti. E' invece importante che i controlli abbiano le stesse caratteristiche individuali dei casi tranne che la malattia o la condizione correlata con essa. Per quanto riguarda il numero di controlli di regola si seleziona uno per ogni caso; talvolta si selezionano anche due o più controlli. Per la scelta dei controlli si utilizza sovente la tecnica dell'appaiamento (*matching*). In questo caso, per ogni malato, si seleziona una persona che abbia le stesse caratteristiche ritenute importanti per lo studio (età, sesso, ecc.) purché non sia malato o portatore di condizioni correlate con la malattia stessa.

L'analisi statistica verte sulla ricerca se, in passato, i casi sono stati esposti in modo differente rispetto ai controlli ad uno o più fattori di rischio. Il confronto può essere quantitativo (numero di sigarette fumate ogni

giorno) o qualitativo (fattore presente o assente).

Un'associazione tra malattia e fattore di rischio è presente quando una percentuale degli esposti tra i casi è significativamente maggiore di quella degli esposti nel gruppo di controllo. E quindi l'odds ratio è superiore ad 1. La presenza di un'associazione statistica significativa non comporta però direttamente la conclusione dell'esistenza di una relazione causa-effetto [1,2,3].

I risultati di uno studio caso-controllo possono essere descritti in una tabella 2 x 2. Dati prodotti da uno studio caso-controllo possono essere utilizzati per ottenere una stima del rischio relativo (RR). Il rapporto tra gli "odds" (meglio noto come Odds Ratio o OR) - e che corrisponde al rapporto (a/b)/(c/d) secondo la tabella sottostante - rappresenta una stima del RR.

Pertanto l'OR è una stima del RR secondo la formula seguente:

$$RR = (a/b)/c/d = ad/bc$$

	Casi (malati)	Controlli (non malati)
Esposti	a	b
Non esposti	c	d
Totale	a+c	b+d

**Tabella:** 2 x 2 per uno studio caso-controllo

### Principali vantaggi e svantaggi degli studi caso-controllo

#### *Vantaggi*

- Organizzazione semplice, poco costosa e rapida
- Raccomandato nel caso di malattie croniche
- Ideale per malattie rare o molto rare con un lungo intervallo tra esposizione e risultato
- Possibilità di indagare contemporaneamente diversi fattori di rischio per una singola malattia
- Permette di sondare ipotesi

#### *Svantaggi*

- Non permette di calcolare l'incidenza o la prevalenza ma solo la stima del rischio della malattia
- Selezione del gruppo di controllo difficile
- Non adatto se il fattore di rischio è raro
- Mancano dati oggettivi sull'entità dell'esposizione pregressa
- In alcuni casi può essere difficile stabilire la relazione temporale tra esposizione e malattia

#### *Distorsioni (bias) più frequenti*

- Selezione non accurata dei casi e dei controlli (*selection bias*)
- Dati anamnestici diversi nei casi rispetto ai controlli (*recall bias*)
- Comportamenti differenti degli intervistatori con i casi rispetto ai controlli (*interviewer bias*)

#### **Bibliografia**

- [1] Signorelli C. Elementi di metodologia epidemiologica. Società Editrice Universo, Roma 2001.
- [2] Grimes D. A., Schulz K. F. An overview of clinical research: the lay of the land. *The Lancet* 2002; 338: 57-61.
- [3] Hennekens C.H., Buring J.E. *Epidemiology in medicine*. Little Brown and Company, Boston-Toronto 1987.

## Glossario: "Epidemiologia in pillole" (4)

### 1. Intervallo di confidenza

L'intervallo di confidenza (IC) intorno ad una misura fornisce una "forchetta" di valori plausibili di essa, tenendo conto della dimensione del campione. All'interno dei due valori limite della forchetta si trova una certa proporzione di valori plausibili della misura. Il margine di errore è dato dalla percentuale di valori plausibili non inclusi nella forchetta [1].

### 2. Likelihood Ratio o LR (rapporto di verosimiglianza)

Il rapporto di verosimiglianza o Likelihood Ratio (LR) è la probabilità del risultato di un test effettuato sui malati diviso per la stessa probabilità ricavata dai non malati. In altre parole rappresenta il risultato del rapporto fra la percentuale di veri positivi e la percentuale di falsi positivi [1].

### 3. Media

La media è un parametro di tendenza centrale della distribuzione [1,2].

### 4. Meta-analisi

La meta-analisi è la tecnica di sintesi delle conoscenze che utilizza metodi statistici per combinare e riassumere i risultati di più studi. E' un'alternativa quantitativa e statistica alla tradizionale rassegna della letteratura.

Una meta-analisi si effettua con le seguenti procedure [1]:

1. Definizione del problema clinico
2. Raccolta di tutti gli studi disponibili sul problema
3. Definizione di una scala qualitativa per valutare ciascuno studio secondo svariati criteri, quali il disegno dello studio, il gruppo di riferimento utilizzato, i bias potenziali
4. Attribuzione a ciascuno studio di un punteggio stabilito da almeno due esperti indipendentemente
5. Rigetto degli studi di qualità insufficiente
6. Classificazione degli studi accettabili in ordine di qualità
7. Riunione ed analisi dei dati di tutti gli studi accettabili
8. Analisi di sensibilità per verificare la robustezza delle conclusioni rispetto alle ipotesi di base

### Bibliografia

- [1] Morabia A. L'epidemiologia clinica. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma. 1999.  
[2] Last J. M. A Dictionary of Epidemiology Oxford University Press 2001.

Dott. med. F. Barazzoni e  
Dott. med. A. Ghirlanda  
Settore sanitario - Direzione generale EOC  
Viale Officina 3  
6501 Bellinzona  
e-mail: settore.sanitario@eoc.ch