# Epidemiologia bolii si a sanatatii – abordari metodologice

## Clasificarea anchetelor epidemiologice - OMS

**I. Dupa obiectivul urmarit:**

* **DESCRIPTIVE**
  + populationale (anchete de prevalenta, corelationale/ecologice)
  + Individuale (raport de caz, serii de cazuri)
* **ANALITICE**
  + observationale (de cohorta caz-control)
  + de interventie (clinical trials)

**II. Dupa rolul investigatorului**

* + Anchete observationale
  + Anchete de interventie/experimentale

**III. Dupa directia temporala**

* + Anchete transversale
    - de prevalenta
    - ecologice
  + Anchete longitudinale
    - de cohorta (prospective, prospectiv istorice-ambispective, cohorta retrospectiva)
    - caz-control (retrospective)

## Anchete analitice

**De tip observational**

* investigheaza relatiile dintre EXPUNERE / REZULTAT (Factor de risc/Boala)
* permit evaluarea asociatiei epidemiologice
* permit inferente de tip cauzal

**Tipuri:**

* de cohorta
* caz-control

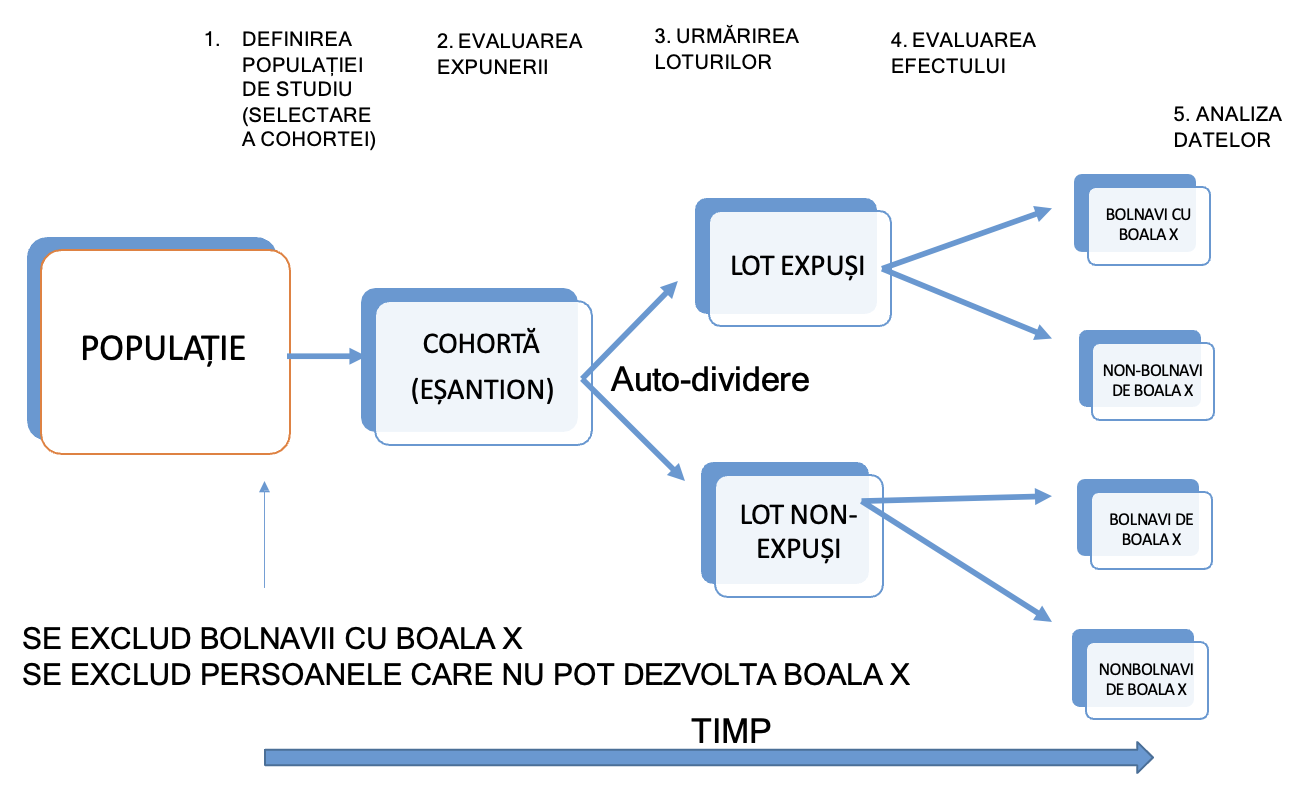
## Ancheta de cohorta (studii de asteptare, studii de urmarire – follow-up, studii etiologice, studii de incidenta)

* Dovedesc existenta sau inexistenta unei asociatii epidemiologice (masoara forta asociatiei epidemiologice – RR, RA)
* Permit generalizari de tip cauzal
* Verifica validitatea unei ipoteze epidemiologice formulate in urma studiilor descriptive

## Tipuri de anchete de cohorta

* Propriu-zis prospective – efectul e vazut ca rezultat al expunerii pecedente
* De cohorta retrospective – datele despre FR si B sunt culese din trecut (documente medicale)
* De tip prospectiv istoric (ambispective) – Expunere si Rezultatul au aparut in trecut, dar se urmareste in timp aparitia altor rezultate datorate aceleiasi expuneri (x. razboiul din Golf, Cernobal)

## Ancheta de cohorta tip I



## Ancheta de cohorta tip II

A diagram of a diagram

Description automatically generated

## Repere

* Obiectul investigatiei – INTREBAREA DE CERCETAT
* Populatia de studiu
* Variabilele de cercetat (EXPUNERE SI REZULTAT)
  + **expunerea - factor incriminat a fi responsabil de un anumit rezultat (pasiva)**
    - Naturala/ cu variabila intrinseca (TA, G)
    - comportamente
  + **rezultat - orice efect considerat ca s-ar datora unei expuneri**
    - trebuie definit anterior inceperii anchetei
      * simptome/caracteristici ale bolii – soft end point
      * Hard end point-relationate rezultatului bolii

## 1. DEFINIREA POPULATIEI DE STUDIU

### Anchetele de cohorta – criterii de includere in studiu

* La inceperea studiului, subiectii NU TREBUIE SA AIBA BOALA
* Inaintea inceperii studiului, trebuie exclusi cei care NU POT FACE BOALA
  + prin anamneza, ex.clinic, teste diagnostice

**Cohorta tip 1**

* Esantion din populatia de interes
* Dupa includerea in studiu se cerceteaza nivelul de expunere
* Esantionul se autodivide in expusi si neexpusi
* **Alternative:**
  + Utilizarea unei “cohorte tip” ca in cazul studiului de la Framingham, in care populatia a reprezentat un model tipic pentru orasele mai mici din SUA
  + Populatii “captive” (scolari, militari)

**Cohorta tip 2:**

* Se porneste de la expusi si neexpusi (calitate mai scazuta comparativ cu cohorta tip 1)
* Utilizare:
  + Grupuri profesionale expuse la un anumit risc profesional.
  + (ex: fumatori, mineri uraniu, muncitori cu azbest, locuitori Cernobil) + martori neexpusi - cand FR are frecventa mica in populatie

## 2. MASURAREA DATELOR

### A. MASURAREA EXPUNERII

**Metode:**

* **directe prin:**
  + observare
  + examen clinic, paraclinic
  + interviu
* **indirecte prin:**
  + culegerea de date individuale din diverse inscrisuri (foaia de observatie, fisa de consultatie)
  + culegere de date din inscrisuri colective care se refera la expunerea colectiva la un anumit factor de risc

### B. MASURAREA REZULTATULUI (EFECTULUI/BOLII)

* Se efectueaza identic la expusi ca si la neexpusi (procedurile de identificare a bolii trebuie sa fie aceleasi la expusi si neexpusi)
* Se definesc detaliat efectele de interes (criteriile diagnostice)

**Surse rezultate:**

* Certificatele constatatoare de deces
* Foile de observatie, fisele de consultatie, concediile medicale sau registre speciale (cancer, malformatii)
* Examinarea periodica a cohortelor urmarite, cu inregistrarea rezultatelor, precum si cu consemnarea schimbarilor care apar in expunerea la factorul de risc si in comportamente, reprezinta cea mai frecventa modalitate de a obtine informatii despre expunere si rezultate.

## 3. ANALIZA DATELOR

Pe baza datelor obtinute din ancheta se masoara:

**1. Frecventa bolii sau deceselor**

**2. Forta asocierii epidemiologice**

**3. Impactul actiunii factorului de risc in populatie.**

Datele rezultate din ancheta se introduc intr-un tabel de contingenta de tipul “2x2”:

A white paper with blue squares and black text

Description automatically generated

🡪 riscul efectului in lotul test

🡪 riscul efectului in lotul control

## Masurarea asociatiei epidemiologice

* riscul bolii (decesului) la expusi
* riscul bolii (decesului) la cei neexpusi

**Riscul relative**

* Arata de cate ori este mai mare riscul bolii (decesului) la expusi fata de neexpusi
* Masoara forta asocierii epidemiologice

**Riscul atribuibil**

* arata cu cat este mai mare riscul la cei expusi fata de neexpusi
* masoara excesul riscului la expusi adica partea din risc care se datoreaza factorului de risc

**Fractiunea riscului atribuita la expusi**

* arata cat la suta din riscul expusilor se datoreaza factorului de risc
* se calculeaza in anchetele de tip 1

**RISCUL ATRIBUIBIL IN POPULATIE (RAP) masoara impactul actiunii factorului de risc in populatie**

* Interes pentru epidemiolog, medic SPM in elaborarea strategiilor de interventie pentru prevenirea si controlul bolilor in populatie!!!

## Ancheta de cohorta

**Avantaje:**

* calitate mare - in momentul proiectarii rezultatele nu sunt cunoscute, apar dupa act FR
* permit evaluarea directa a riscului relativ si atribuabil
* se pot masura toate efectele generate de un FR

**Dezavantaje/Limite:**

* de ordin logistic – greu de proiectat, de condus, necesita expertiza.
* de ordin administrativ - populatii largi, costuri mari.
* perioada lunga de urmarire.
* subtierea loturilor (prin pierdere de persoane)
* nu se pot repeta pe aceleasi loturi.

## ANCHETELE CAZ-CONTROL

* Analitice
* Observationale
* Retrospective
* Unitatea de observatie: individul (nu grupul, populatia)
* Alte denumiri: studii caz-martor, retrospective, anamnestice

**Scopul:**

* dovedesc existenta sau inexistenta unei asociatii epidemiologice (estimata prin Odds Ratio)
* verifica validitatea unei ipoteze epidemiologice formulate in urma unor tipuri de studii descriptive

Sunt cele mai frecvente studii epidemiologice analitice, sunt necesare 2 loturi: lotul cazurilor (bolnavi cu o anumita afectiune) care reprezinta lotul test lotul de comparare (non-bolnavi) care reprezinta lotul martor.

* In ambele loturi se cauta anamnestic factorul de risc
* Sunt singura modalitate practica de a identifica factorii de risc pentru bolile rare (prevalenta in populatie <10%)
* Permit studiul asocierii dintre mai multi factori de risc si boala (specific bolilor cronice)

## ETAPA 1. SELECTIONAREA LOTURILOR

**Etape:**

* formularea unor criterii de diagnostic - eliminate ambiguitatile legate de forma, de stadiul bolii
* delimitarea in timp si spatiu (de unde se selectioneaza cazurile)
* baza de selectie (eligibilii) trebuie sa fie mai numeroasa pentru a obtine numarul cazurilor necesare
* Nr de cazuri depinde de: prevalenta expunerii in gr de control, marimea RR estimat, eroarea de speta I si II

A diagram of a process

Description automatically generated

## 1. SELECTIONAREA LOTURILOR

**Lotul test poate fi constituit din:**

* Bolnavi spitalizati
* Bolnavi din populatia generala, ceea ce creste reprezentativitatea anchetei nu mai exista factorul de distorsiune reprezentat de atractia bolnavului fata de spital

Se prefera sa fie selectionate:

* Cazuri noi de boala si nu cele vechi, deoarece pot apare factori de distorsiune (de exemplu, la cazurile vechi de boala, frecventa factorului de risc sa fie mai mica, urmare a modificarii comportamentului unor bolnavi)
  + in cazul cind boala este rara suntem constrinsi sa luam in studiu atit cazuri noi cit si cazuri vechi de boala.
* Cazuri din populatia generala- formele bolii intilnite in populatia generala fiind diferite de cele care ajung in spital
* **Lotul test martor poate fi constituit din**
  + Martorii trebuie sa fie similari lotului de cazuri, cu exceptia bolii
  + Martorii - persoane de acelasi gen, din aceeasi grupa de virsta, dar fara boli care se asociaza altor factori de risc
  + Efectivul grupului martor - mai mare decat lotul cazurilor, pentru a creste puterea statistica atunci cand cazurile sunt greu de obtinut (3:1)

## 2. CULEGEREA DATELOR

**2 conditii:**

* folosirea acelorasi metode si pentru lotul cazurilor si pentru lotul control
* acuratetea informatiilor sa fie cit mai mare.

**Datele pot fi culese:**

* din foile de observatie
* prin examinarea directa sau interviu.

**Distorsiuni (deoarece informatiile se culeg dupa aparitia bolii) generate:**

* bolnavi (nu-si amintesc despre factorii de risc)
* investigator (va cauta cu insistenta prezenta factorilor de risc la cei care au boala).
* evitabile daca persoana care culege informatiile nu cunoaste:
  + ipoteza epidemiologica care se doreste a fi verificata
  + loturile luate in studiu.

## 3. ANALIZA DATELOR → – MASURAREA FORTEI ASOCIATIEI EPIDEMIOLOGICE

In ancheta cazuri-control, riscul relativ nu se poate calcula direct pentru ca nu se poate masura riscul bolii la expusi si la neexpusi.

Pentru masurarea fortei asociatiei epidemiologice in anchetele de tip caz-control se foloseste odds ratio (raportul cotelor, OR).

A white table with blue squares and black text

Description automatically generated

🡪 riscul efectului in lotul test

🡪 riscul efectului in lotul control

## ATENTIE LA FACTORII DE CONFUZIE!

* **Creeaza aparenta unei asociatii cauza efect care, in realitate, nu exista (ex: varsta, categoria sociala)**
* Pot sa apara in studii epidemiologice care studiaza asociatia dintre o expunere si un rezultat, in abordare retrospectiva. Daca exista o alta expunere care se asociaza direct atit cu boala, cit si cu expunerea luata in considerare initial.
* Confuzia apare daca efectele celor doua expuneri nu sunt separate si se ajunge la concluzia incorecta ca efectul este datorat factorului asociat si nu expunerii reale

## ANCHETA CAZ CONTROL

**Avantaje**

* realizare mai facila comparativ cu cohorta
* ieftine
* realizare mai rapida
* frecvent lotul test este alcatuit din cazuri clinice (bolnavi internati in spital, deci acces facil pentru investigator)
* indicate pentru boli rare si/sau boli cu perioada de latenta mare.
* pot fi repetate pe aceleasi populatii

**Dezavantaje/Limite**

* nu permit o estimare directa a riscurilor / fortei de asociatie epidemiologice (ci o estimare indirecta prin OR)
* pot induce distorsiuni de selectie, de informatie,
* necesita controlul factorilor de confuzie
* alegerea grupului control care este foarte importanta creeaza deseori probleme.

## Mesaje cheie cu privire la organizarea studiului (Kumar Clarck)

A close-up of a text

Description automatically generated

## ANCHETELE INTERVENTIONALE

* Definitie - Studii de cohorta (FR - B) in care cercetatorul manipuleaza factorul studiat si observa efectul asupra criteriului de rationament
* Sunt singurele anchete in masura sa dovedeasca relatia cauzala sau eficacitatea unor tratamente, interventii, decizii diagnostice si organizatorice
* Probeaza practic, o ipoteza elaborata in cadrul anchetelor descriptive si verificata analitic
* Dovada experimentala- ultimul dintre criteriile de plauzibilitate Hill-Evans
* Considerente etice

## UNITATEA DE ANALIZA

* Indivizi
* Familii
* Grupuri
* Organizatii
* Comunitati

## DOMENII DE APLICARE

* Evaluarea eficacitatii vaccinurilor noi
* Experimentarea medicamentelor noi
* Evaluarea unor noi conduite terapeutice
* Evaluarea unor forme de organizare a serviciilor de sanatate
* Evaluarea unor programe de educatie
* Evaluarea unor modalitati noi de depistare a unor factori de risc sau maladii.

## ETAPELE UNEI ANCHETE INTERVENTIONALE/EXPERIMENTALE

**I. Alegerea loturilor**

**II. Administrarea interventiei**

**III. Culegerea datelor (consemnarea rezultatelor)**

**IV. Analiza datelor si testarea statistica a deosebirilor constatate**

**V. Interpretarea datelor**

## I. ALEGEREA LOTURILOR

**A. Criterii de includere:**

* clinice si demografice (grupa de varsta, sex) care defines populatia potentiala la care pot fi generalizate rezultatele
* geografice si temporale - definesc populatia accesibila (disponibila pentru studiu)

**B. Criterii de excludere:**

* Caracteristici care risca sa altereze calitatea datelor sau interpretarea rezultatelor (alcoolici, alta afectiune)
* Aspecte etice (nu doresc sa participe la studiu)

**Esantionarea**

* Probabilistica - fiecare individ are o anumita probabilitate de selectie specificata (tragere la sorti simpla, stratificata, a grupelor, pasul mecanic)
* Neprobabilistica (calitativa)- nu specifica o probabilitate de selectie practica dar mai putin riguroasa

**Pregatirea loturilor**

* Evaluarea subiectilor (inregistrare, masurarea diferitilor parametri importanti pt studiu)
* consimtamantul informat = drept al pacientului
* dreptul de a se retrage in orice etapa

**Repartizarea subiectilor in loturi - randomizarea (sanse egale de a fi in unul din loturi)**

* repartizarea = ireversibila
* alocarea randomizata =/= esantionarea randomizata

A diagram of a group of people

Description automatically generated

## II. ADMINISTRAREA INTERVENTIEI

* Mod deschis – erori
* Orb (simplu orb)
* Dublu orb
* Triplu orb

## III. CONSEMNAREA REZULTATELOR

* Stabilirea cat mai exacta a rezultatului interesant pt studiu (criteriul de rationament)
  + Ex fibrinolitice-IMA
* Important: monitorizarea compliantei subiectilor (masurare prin chestionare, analiza metaboliti urinari)

## IV. PRELUCRAREA DATELOR

Tabel de contingenta 2x2

* R1 = riscul aparitiei evenimentului la lotul test
* R0 = riscul aparitiei evenimentului la lotul martor
* Forta asociatiei – RR, RA (partea atribuibila interventiei)

## C. ANALIZA RISCURILOR

A table with black text and white text

Description automatically generated

a = persoanele din lotul de interventie care ating rezultatul

b = persoanele din lotul de interventie care nu ating rezultatul c = persoanele din lotul de control care ating rezultatul

d = persoanele lotul de control care nu ating rezultatul

a+b = totalul subiectilor care au primit interventia (lotul test)

c+d = totalul subiectilor care au primit alternativa la interventie (lot control) a+c = totalul subiectilor care au atins rezultatul

b+d = totalul subiectilor care nu au atins rezultatul

🡪 riscul efectului in lotul test

🡪 riscul efectului in lotul control

🡪 **riscul relativ –** arata de cate ori este mai mare riscul efectului la lotul de interventie, fata de lotul de control; **masoara forta asocierii epidemiologice**

## Tipuri anchete experimentale si de interventie

* Studii clinice randomizate (Randomized Clinical Trials/RCT)
* Studii in teren (Field trials)
* Studii comunitare (Community trials)

## 1. STUDII CLINICE RANDOMIZATE

* Experimentale (quasiexperimentale)
* Esentiale pentru dezvoltarea de noi tratamente
* Proiectate in vederea evaluarii unui tratament pe om, prin compararea rezultatelor obtinute pe un grup test, care primeste tratamentul respectiv cu rezultatele dintr-un grup martor, comparabil, care primeste placebo
* Ambele grupuri sunt incluse in studiu, tratate si urmarite de-a lungul aceleiasi perioade de timp

## Fazele studiului clinic pe om

* Studiile de faza I se efectueaza pe un numar mic de subiecti si au drept scop precizarea sigurantei si tolerantei (sunt serii de cazuri clinice-descriptive)
* Studiile de faza II precizeaza eficacitatea optimala a tratamentului (descriptive)
* Studiile de faza III stabilesc eficacitatea tratamentului, cel mai frecvent prin teste terapeutice comparative, ideal randomizate (clinical trials experimentale)
* Studiile de faza IV, dupa comercializarea produsului (post- marketing), au drept scop precizarea eventualelor indicatii noi si a efectelor nedorite, nedecelate in decursul etapelor precedente (descriptive analitice-cohorte).

## 2. STUDII CLINICE IN TEREN (FIELD TRIALS)

* **Scop: prevenirea aparitiei bolii**
* Evaluare logistica si financiara
* Implica persoane care nu prezinta semne de boala, dar despre care se presupune ca sunt expuse FR
* Colectarea datelor – in teren, de la pers din populatia generala

**Exemple de studii in teren”:**

* testarea vaccinului Salk pentru prevenirea poliomielitei (pe copii)
* prevenirea bolii coronariene la barbatii de varsta mijlocie cu risc crescut
* testarea unor metode de protectie impotriva efectului pesticidelor
* evaluarea impactului eliminarii vopselelor pe baza de plumb din mediul domestic asupra saturnismului la copii
* AR (Risc atribuibil) = R1 – R0 (cu cat este mai mare probabilitatea de aparitie a efectului in lotul de interventie fata de lotul de control)
  + Daca R1-R0<0, AR = ARR
* ARR (reducerea absoluta a riscului/absolute risk reduction) = R0 – R1
* NNN (number needed to treat) = 1 / (R0-R1)
  + (cati subiecti este necesar sa fie tratati pentru o obtine un rezultat favorabil, pozitiv)
* NNH (number needed to harm) = 1 / (R1-R0), daca R1 > R0
  + (cati subiecti trebuie tratati pentru a obtine efecte adverse)
* RRR (relative risk reduction) = (R1-R0) / R0

## 3. STUDII COMUNITARE

* Grupurile la care se refera interventia – comunitati
* Ideale pt bolile care au la origine factori sociali
* Limite: nr mic de comunitati, nu se pot randomiza sunt necesare alte metode pt a dovedi ca diferentele nu sunt date de particularitatile comunitatilor.
* Riscul subestimarii efectului.

**Exemple:**

* Studiul cariilor dentare in doua comunitati comunitatatea A a primit florura de sodiu, administrata in apa de baut / comunitatea din B -Kingston a primit apa fara florura-a aratat reduceri clinice importante si semnificative statistic ale aparitiei dintilor cariati, frecventei lipsei dintilor sau a dintilor plombati.

## ANCHETELE INTERVENTIONALE

**Avantaje:**

* Principalul mod de a dovedi asociatia epidemiologica
* Sunt de tip longitudinal
* Acuratete – relativa

**Dezavantaje:**

* greu de generalizat rezultatele
* obiectivele – fezabile pe grupuri mici, atipice – concl nu pot fi generalizate
* disponibilitatea de participare la studiu
* considerente etice
* Rezultatele pot fi afectate de asteptarile cercetatorului
* complexe, costisitoare

## CONCLUZII

* Probleme de fezabilitate, cost, etica
* Mai dificil de proiectat si de condus comparativ cu alte studii
* Anchetele de interventie pe subiecti suficient de numerosi, proiectate si conduse dupa criterii stiintifice, pot furniza dovada cea mai puternica si mai directa dovada a existentei relatiei Cauza-Efect

## Intrebari-cheie in evaluarea critica (Kumar Clarck)

## A white and black text on a white background Description automatically generated

## Abordari in studii bazate pe date reale (RWD)

* RWD: informatii colectate de rutina provenind din raportari pe populatii heterogene de pacienti din mediul real, studii clinice, anchete pe pacienti.
* Surse RWD: inregistrari electronice, documente contabile (facturi), registre de boala, inregistrari de date biologice din aplicatii individuale

## Abordari bazate pe date reale (RWD)

* Utilizare RWD: dezvoltare de ghiduri de practica, introducerea de medicamente noi in practica curenta, compensarea medicamentelor si dispozitivelor
* Argument pentru utilizarea RWD il reprezinta PMS (practica de monitorizare a sigurantei produselor farmaceutice sau dispozitivelor medicale- o practica a farmacovigilentei)
* Real Word Evidences (EWR)= dovada clinica referitoare la beneficiul sau riscul provenind din RWD

## De ce ne trebuie Real Word Evidences (RWE)?

**Exemplul 1:**

* Terapia genetica pentru talasemie – promite sa rezolve boala intr-o singura administrare (unica), dar care se aproba dupa cativa ani de supraveghere intr-un studiu clinic, ceea ce face sa se modifice nivelul de risc al pacientului si administrarea sa nu mai fie realista
* RWE ofera solutia pentru recomandare sigura cu rambursare justificata

**Exemplul 2:**

* In oncologie terapiile combinate ofera cele mai mari sanse pentru cei mai multi pacienti
* ”Complexitatea combinatiei”: stabilirea dozelor, a medicamentelor partenere, secventialitatea trata,mentelor, stratificarea biomarkerilor
  + Noile produse nu pot fi caracterizate de recomandarile de rutina
* RWE – singura speranta in ”complexitatea combinatiei”

A table with text on it

Description automatically generated

## CERINTE

* Date colectate de rutina
* Protejarea datelor pacientului
* Consimtamant informat
* Reglementari legislative

## ABORDARI METODOLOGICE

* Utilizarea de metode statistice pentru extragere, analiza si interpretare a datelor
* Asigurarea calitatii prin minimizarea barierelor
* Incurajarea utilizarii datelor personale inregistrate individual

## EXEMPLE DE SUCCES

* Kaiser Permanente, Algoritm de predictia riscului infectiei la nou-nascuti → reducerea antibioticelor care nu sun necesare.
* FDA Santinele Initiative, eHR (electronic health Record) → cresterea aderentei la medicatia pentru HTA si Glicemie imbunatatirea managementului bolii.

## CONCLUZII

* Acum, stiinta progreseaza mai repede decat sistemul
* Utilizarea RWE este o nevoie → tinta de atins