



DI EP / Lazio

Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio (ex ASL Roma E)



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO

Elementi di Epidemiologia per la Valutazione Comparativa di Esito

Mirko Di Martino

Roma, 2019

- **Misure di occorrenza (frequenza)**
- **Misure di associazione**
- **P-value e intervalli di confidenza**
- **Confondimento**

Prevalenza

La prevalenza indica la proporzione di individui in una popolazione che presentano la malattia **in uno specifico momento temporale** (*dato di stock*).

Incidenza

L'incidenza fa riferimento all'occorrenza di **nuovi casi di malattia** durante un determinato **periodo di osservazione** (*dato di flusso*).

Il primo passo: il conteggio dei casi

La misura della **frequenza di malattia** in una popolazione ha inizio con un semplice **conteggio dei casi**, descrivendo:

- il loro numero in un particolare istante temporale (*conteggio di prevalenza*);
- il numero di nuovi casi di malattia durante un periodo di tempo (*conteggio di incidenza*).

Nelle valutazioni comparative, tuttavia, è necessario che il conteggio (ad esempio, il numero di complicanze dopo un intervento chirurgico) sia espresso in relazione alla **dimensione** della popolazione da cui i casi hanno avuto origine (il “volume di attività”).

Le proporzioni

L'espressione del conteggio dei casi in relazione alla dimensione della popolazione si realizza nelle forme di **proporzione** o **tasso**.

Entrambe le misure sono **rapporti**, costituiti, quindi, da un **numeratore** e da un **denominatore**.

La proporzione è un rapporto in cui il numeratore è un sottoinsieme del denominatore: varia tra zero e uno, non ha unità di misura (adimensionale) ed è assimilabile al concetto di probabilità. Può essere espressa come percentuale.

Ad esempio, potremmo aver osservato che, in un determinato ospedale, il 15% dei pazienti operati per colecistectomia laparoscopica era diabetico.

Rischio o incidenza cumulativa

ASSISTENZA OSPEDALIERA - CONDIZIONE CLINICA

INTERVENTO DI APPENDICECTOMIA LAPAROSCOPICA IN ETÀ PEDIATRICA: RIAMMISSIONI A 30 GIORNI

[chiudi]

- >  Cardiovascolare
- >  Procedure Chirurgiche
 - > Riparazione aneurisma cerebrale
 - > Adenoidectomia senza tonsillectomia
 - > Tonsillectomia
 - > By-pass Aortocoronarico
 - > Valvuloplastica
 - > Interventi per difetti congeniti del cuore
 - > Interventi cardiocirurgici pediatrici
 - > Riparazione aneurisma aorta addominale
 - > Colectomia
 - > Appendicectomia
 - > Laparotomica
 - > Laparoscopica
 - > volume di ricoveri in età pediatrica
 - > riammissioni a 30 giorni

STRUTTURA	N (n/N)	% GREZZA
Lazio	486	3,50
IRCCSpr Bambino Gesù	137	6,57
A.O. S. Camillo	65	3,08
Pol. U. A. Gemelli	49	2,04

Ospedale S. Camillo:

numero di riammissioni a 30 giorni dalla data di dimissione = 2.

$$\text{Rischio} = \frac{2}{65} * 100 = 3.08\%$$

Rischio: definizione

Il **rischio**, anche noto come *incidenza cumulativa*, è una misura di incidenza basata sulle proporzioni. E' calcolata come rapporto tra il numero di nuovi casi di malattia avvenuti durante un determinato periodo di osservazione e il numero di soggetti inizialmente esposti a rischio.

Per un corretto calcolo e una corretta interpretazione di questa misura, è necessario che **tutti i soggetti siano stati osservati per un identico periodo di *follow-up***, e che questo sia chiaramente **esplicitato** nella presentazione dei rischi.

ASSISTENZA TERRITORIALE - CONDIZIONE CLINICA

[chiudi]

- >  Gastroenterite pediatrica
- >  Tonsillectomia
- >  Influenza
- >  Asma
- >  BPCO
- >  Ipertensione arteriosa
- >  Perinatale
- >  Scompenso cardiaco
- >  Angina senza procedure
- >  Arteriopatie
- >  Embolia polmonare
- >  Urogenitale
- >  ICTUS
- >  PTCA
- >  Infarto Miocardico Acuto (IMA)
- >  Diabete
 - > Ospedalizzazioni
 - > complicanze a breve termine
 - > complicanze a lungo termine
 - > amputazione arti inferiori
 - > complicanze a breve e lungo termine

ASL	<i>N oppure n ?</i>	N (n/N)	TASSO GREZZO X1.000
LAZIO		23787	65,05
ASL RM 2		5494	69,73
ASL RM 1		3869	66,53
ASL RM 6		2627	73,68
ASL RM 3		2298	63,50
ASL LATINA		2294	60,56
ASL FROSINONE		2144	63,54
ASL RM 5		1989	59,42
ASL VITERBO		1170	57,68
ASL RM 4		1110	54,99
ASL RIETI		792	69,80

In questo caso la misura di
occorrenza è un **tasso**

I tassi, una misura per l'incidenza

Il **tasso** è una particolare tipologia di rapporto utilizzato per quantificare processi dinamici, come la crescita o la velocità.

In epidemiologia viene utilizzato per esprimere, con un'unica grandezza, sia la **frequenza** di una malattia (quanti pazienti sviluppano la malattia) che la sua "**velocità**" (quando i pazienti sviluppano la malattia).

Il tasso, anche noto come *densità di incidenza*, viene calcolato rapportando il numero di nuovi casi di malattia, sviluppati durante un periodo di osservazione, al totale di anni-persona. Può variare tra 0 e ∞ , ed ha unità di misura, il $(\text{tempo})^{-1}$: ad esempio, 150 casi per 100.000 anni-persona.

Un esempio concreto: due tassi di mortalità

Figura 1

Tasso = 0.29
Rischio = 0.67

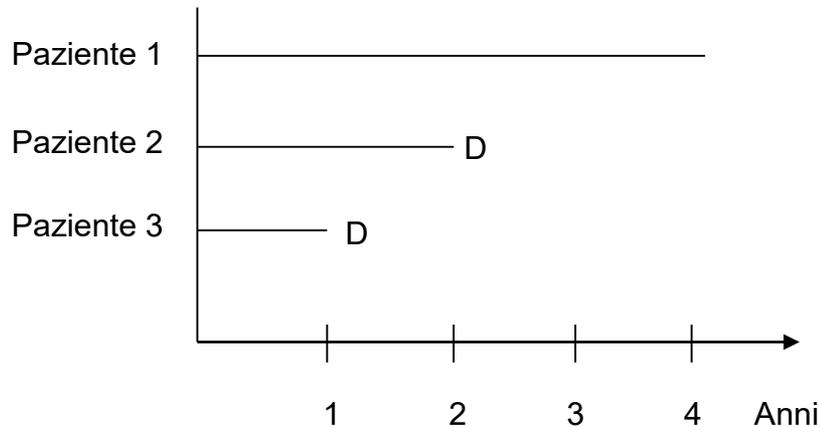
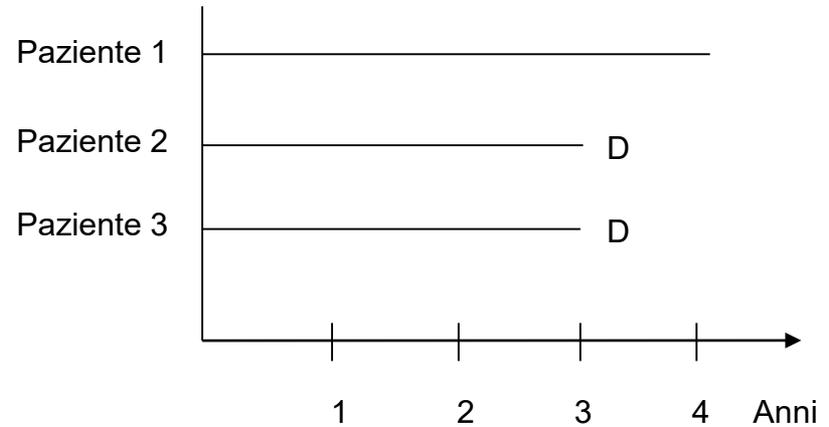


Figura 2

Tasso = 0.20
Rischio = 0.67



D = Esito, dall'inglese *death* o *disease*.

I tassi vengono calcolati dividendo la somma degli esiti per la somma degli anni-persona:

$$t_1 = \frac{2}{4 + 2 + 1} = 0.29$$

esiti per anno-persona

$$t_2 = \frac{2}{4 + 3 + 3} = 0.20$$

esiti per anno-persona

Le misure di associazione

Le misure di associazione vengono calcolate per **quantificare l'effetto di un'esposizione sull'occorrenza di malattia.**

Vengono calcolate confrontando l'occorrenza di malattia tra un gruppo di “**esposti**” e un gruppo di “**non esposti**”.

Nel PReValE l'esposizione è costituita dalla struttura di ricovero e presenta, pertanto, molteplici livelli.

L'associazione può essere **positiva** (se l'esposizione è un fattore di rischio), **negativa** (se l'esposizione è un fattore protettivo), **neutrale** (se gli esposti e i non esposti presentano una simile incidenza di malattia).

Le misure di associazione: assolute e relative

Misure assolute di associazione

$$\text{Risk Difference} = 30\% (R_E) - 10\% (R_{NE}) = 20\%$$

Negli esposti, ogni 100 individui, 20 casi di malattia sono attribuibili all'esposizione.

Misure relative di associazione

$$\text{Risk Ratio} = 30\% (R_E) / 10\% (R_{NE}) = 3.0$$

Gli esposti presentano un rischio 3 volte maggiore rispetto ai non esposti di sviluppare la malattia.

Risk Ratio e tabella 'a doppia entrata'

Infarto Miocardico Acuto: mortalità a 30 giorni dal primo accesso. Lazio 2018

	Osp. Sandro Pertini	P. O. S. Filippo Neri
Deceduti	22	14
Non deceduti	298	301
Totale	320	315



Inizialmente esposti a rischio

Rischio	6.88% (22/320)	4.44% (14/315)
Risk Ratio	1.55 (6.88%/4.44%)	

I Rischi Relativi nel PreVale: diversi confronti a disposizione

Infarto Miocardico Acuto: mortalità a 30 giorni dal primo accesso. Lazio 2018

	Mortalità aggiustata	Rischio Relativo aggiustato (RR)
Osp. C. G. Vannini	5.36%	0.73
Media regionale	7.34%	-

	Mortalità aggiustata	Rischio Relativo aggiustato (RR)
Osp. C. G. Vannini	5.36%	1.08
Benchmark regionale	4.98%	-

I Rischi Relativi nel PreValE: *outcome negativo o positivo?*

Infarto Miocardico Acuto: mortalità a 30 giorni dal primo accesso. Lazio 2018

	Mortalità aggiustata	Rischio Relativo aggiustato (RR)
Osp. C. G. Vannini	5.36%	0.73
Media regionale	7.34%	-

Frattura del collo del femore: intervento chirurgico entro 48 ore. Lazio 2018

	Proporzione aggiustata	Rischio Relativo aggiustato (RR)
P. O. S. Filippo Neri	71.07%	1.43
Media regionale	49.53%	-

Esito negativo (mortalità dopo l'infarto): RR < 1

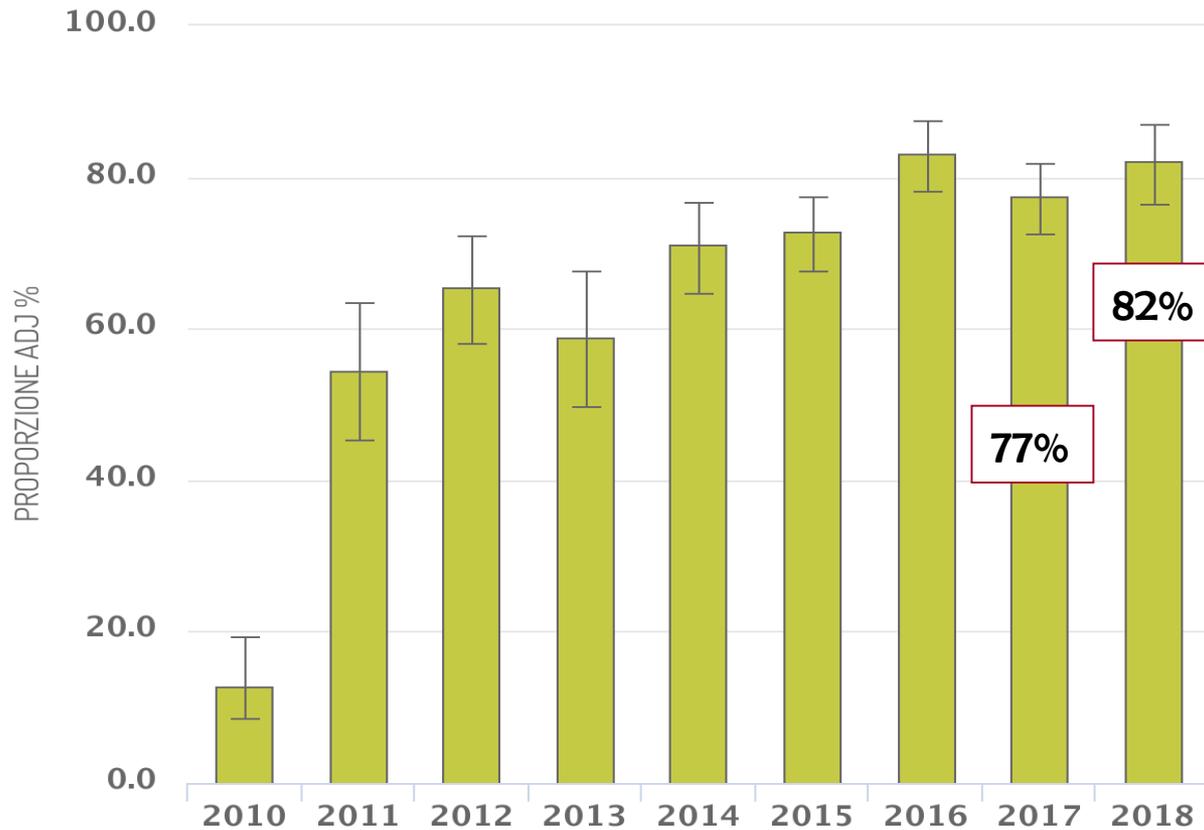
Esito positivo (intervento per frattura del femore entro 48 ore): RR > 1

Entrambi i risultati sono "favorevoli"

Una particolare tipologia di 'confronto': l'analisi del *trend*

Frattura del collo del femore: intervento chirurgico entro 48 ore.

Pol.U. A.Gemelli



Confronto con anno precedente:
2017: anno di riferimento
2018: RR = 1.06

Questi risultati favorevoli sono
statisticamente significativi?

Il *p-value*

Il *p-value* è la probabilità di un errore, ovvero la probabilità di affermare che esiste una differenza tra ospedali quando, in realtà, questa differenza non esiste ed è interamente attribuibile al caso.

Per convenzione, una differenza viene considerata **statisticamente significativa** se il *p-value* prodotto dal test statistico risulta minore o uguale a **0.05**.

L'interpretazione del *p-value*

Frattura del collo del femore: intervento chirurgico entro 48 ore. Lazio 2018

STRUTTURA	RR ADJ 	P
Lazio	-	-
Osp.C. G.Vannini	1.45	0.000
Osp. S.Pertini	0.91	0.175
Osp. S.Eugenio	1.14	0.019
A.O. S.Camillo	0.95	0.459
Pres. Casilino	1.42	0.000
Osp. G.Grassi	1.05	0.451
Pol.U. A.Gemelli	1.66	0.000
Osp.C. S.Pietro Fatebenefratelli	1.20	0.003
A.O.U.U. Tor Vergata	0.94	0.437
A.O.U.U. Umberto I	1.04	0.615
Osp. S.Spirito	1.12	0.101

La probabilità di sbagliare per effetto del caso se dichiariamo che la proporzione di pazienti operati entro le 48 ore nell'Osp. G. Grassi è diversa dalla media regionale è pari al 45.1%.

Le due grandezze fondamentali che determinano il *p-value*: quali relazioni?

1. Tenendo costanti la media regionale e il numero di osservazioni, il *p-value* diminuisce all'aumentare della forza della misura di associazione;
2. tenendo costanti la media regionale e il rischio relativo, il *p-value* diminuisce all'aumentare del numero di osservazioni analizzate.

1. Variazione del *p-value* al variare della forza della misura di associazione

Identificativo dell'ospedale	Numero di ricoveri analizzati	Rischio	Media regionale	Rischio Relativo	P-value
Ospedale A	60	15%	10%	1.5	?
Ospedale B	60	20%	10%	2.0	
Ospedale C	60	25%	10%	2.5	

2. Variazione del *p-value* al variare della numero delle osservazioni analizzate

Identificativo dell'ospedale	Numero di ricoveri analizzati	Rischio	Media regionale	Rischio Relativo	P-value
Ospedale A	40	20%	10%	2.0	?
Ospedale B	50	20%	10%	2.0	
Ospedale C	60	20%	10%	2.0	

Un caso particolare

INFARTO MIocardico ACUTO: MORTALITÀ A 30 GIORNI DAL PRIMO ACCESSO

STRUTTURA	COMUNE - tutti ▾	N (n/N) ↓↑	% GREZZA ↓↑	% ADJ ↓↑	RR ADJ ↓	P
Lazio		7833	7,34	-	-	-
Osp. S.Eugenio	Roma	267	10,86	11,72	1,60	0,017
Osp. Di Anzio E Nettuno	Anzio	97	11,34	11,71	1,60	0,137

La precisione della stima e gli intervalli di confidenza

Ipotizziamo di aver stimato per una determinata struttura ospedaliera un rischio relativo rispetto alla media pari a 1.95 e di aver calcolato attorno ad esso il seguente intervallo di confidenza al 95%: [1.08 – 3.33].

Ebbene, **siamo confidenti al 95% che questo intervallo comprenda il “valore reale” del rischio relativo**, ovvero il valore che avremmo osservato per quella struttura all'aumentare indefinito del numero delle prove (ovvero i ricoveri analizzati).

In generale, all'aumentare dell'ampiezza dell'intervallo, diminuisce la **precisione** della stima (rischio, tasso, misura di associazione).

Ampiezza dell'intervallo e test statistici

L'ampiezza dell'intervallo è legata al risultato del test statistico. Si supponga di aver calcolato un rischio relativo pari a 2.00 e di aver ottenuto un *p-value* pari a 0.161 (>0.05). Quale dei due intervalli di confidenza al 95% è compatibile con questo risultato?

~~[1.21 – 3.30]~~

[0.74 – 5.43]

Infatti, se un intervallo di confidenza per il rischio relativo comprende il valore “1”, ad esempio [0.74 – 5.43], allora il test statistico risulterà **NON significativo** ($p>0.05$) e non sarà possibile rifiutare l'ipotesi di indipendenza tra l'esposizione e la malattia.

Proporzioni grezze o aggiustate?

Il tema del confondimento

ASSISTENZA OSPEDALIERA - CONDIZIONE CLINICA

PROPORZIONE DI PARTI CON TAGLIO CESAREO PRIMARIO

[chiudi]

- >  Cardiovascolare
- >  Procedure Chirurgiche
- >  Cerebrovascolare
- >  Digerente
- >  Muscoloscheletrico
- >  Perinatale
 - > Parti
 - > volume di ricoveri
 - ➔ **taglio cesareo primario**
 - > parto naturale dopo cesareo
 - > Parto naturale
 - > Parto cesareo

STRUTTURA	N (n/N) ↓↑	% GREZZA ↑↓	% ADJ ↑↓
Lazio	31234	26.66	-
Pres. Casilino	2955	26.90	28.04
Osp.C. S.Pietro Fatebenefratelli	2859	27.35	26.62
Pol.U. A.Gemelli	2832	22.56	19.14
Osp.C. Fatebenefratelli	2465	30.22	30.05
A.O. S.Camillo	1439	29.46	22.81
C.C.A. S.Famiglia	1306	24.35	25.81
Osp.C. Cristo Re	1291	23.93	22.91
Osp. S.Maria Goretti	1191	21.91	15.09

Confondimento: un esempio concreto

Ipotizziamo di aver analizzato la **mortalità a 30 giorni dal ricovero per Infarto Miocardico Acuto** in una determinata struttura ospedaliera, l'Ospedale "A", e di aver ottenuto un **rischio relativo rispetto alla media pari a 1.55**.

Pertanto, l'Ospedale "A" presenta una mortalità del 55% superiore rispetto alla media regionale.

A cosa può essere attribuibile questo risultato sfavorevole? Questo eccesso di rischio esprime realmente una peggiore qualità dell'assistenza rispetto alla media regionale?

Il confronto delle caratteristiche demografiche e cliniche

Per una valutazione più completa, si decide di **confrontare le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti** ricoverati nell'Ospedale "A" con quelle del totale dei pazienti ricoverati per infarto nel Lazio.

Caratteristiche demografiche e cliniche	Ospedale A	Regione Lazio
Rischio grezzo di mortalità	17%	11%
Età media (anni)	77	68
Diabete (%)	28	14
Pregresse malattie cerebrovascolari (%)	20	8
Pregresso scompenso cardiaco (%)	40	27
Nefropatie croniche (%)	25	11

Una 'confusione' di effetti

I pazienti trattati dall'Ospedale "A" presentano una situazione clinica più sfavorevole rispetto alla media regionale.

Perché l'Ospedale "A" presenta una mortalità maggiore rispetto alla media? Si tratta realmente di un problema legato alla qualità dell'assistenza o dipende soltanto dalla maggiore complessità clinica dei suoi pazienti?

Questa "confusione di effetti" prende il nome di **confondimento**.

Fattore confondente: definizione

Un fattore può essere definito confondente se:

- 1) è causalmente associato con l'*outcome*: il fattore confondente deve essere associato all'*outcome* in studio come causa e non come effetto;
- 2) è associato con l'esposizione: ciò vuol dire che la distribuzione del fattore confondente deve essere diversa tra “esposti” e “non esposti”;
- 3) non deve costituire un passaggio intermedio nel percorso causale tra l'esposizione e la malattia: questo vuol dire che il fattore confondente non deve essere un effetto dell'esposizione.

La distorsione della stima

Tornando all'esempio dell'Ospedale "A", il rischio relativo grezzo di 1.55 potrebbe risultare sovrastimato dal confondimento, perché parte dell'eccesso di rischio sarà spiegato dalla maggiore complessità clinica dei suoi pazienti.



Questo rende necessario l'utilizzo di **metodi statistici per il controllo del confondimento**.

Consumo di caffè e mortalità per cardiopatia coronarica

Obiettivo dello studio: analizzare la relazione tra consumo di caffè, l'**esposizione**, e mortalità per cardiopatia coronarica.

Caffè (tazze al giorno)	Mortalità per cardiopatia coronarica in maschi di 55-64 anni (<i>morti/1000/anno</i>)
0	6
1-5	8
>5	12

Da: Morton F., Hebel J.R., 1985 (mod)

Il consumo di caffè è un fattore di rischio?

Abitudine al fumo e mortalità per cardiopatia coronarica

Sigarette (pacchetti al giorno)	Mortalità per cardiopatia coronarica in maschi di 55-64 anni (<i>morti/1000/anno</i>)
0	4
1-2	10
>2	15

Da: Morton F., Hebel J.R., 1985 (mod)

L'abitudine al fumo è un fattore di rischio?

L'analisi stratificata

Mortalità per cardiopatia coronarica (decessi ogni 1000 anni-persona) per consumo di caffè e abitudine al fumo

	Sigarette (pacchetti al giorno)			
Caffè (tazze al giorno)	0	1-2	>2	Totale
0	4	9	15	6
1-5	6	10	13	8
>5	5	9	16	12
Totale	4	10	15	

- 1) Il fumo è un **fattore di rischio**.
- 2) Il consumo di caffè non è causalmente associato alla mortalità per cardiopatia coronarica.
- 3) Il fumo è un **fattore confondente**.

I limiti della stratificazione

Le tecniche per il controllo del confondimento basate sulla stratificazione **non** trovano applicazione nei casi in cui:

1. i potenziali fattori confondenti siano molto numerosi;
2. si voglia controllare il confondimento per variabili di natura continua (età, pressione arteriosa).

Il controllo del confondimento nel PreVale

Nel PReVale il confondimento viene controllato mediante una procedura di *risk-adjustment* basata sull'**analisi statistica multivariata**.

Questo metodo utilizza la distribuzione dei fattori di rischio di una **popolazione di riferimento** come base per tutti i confronti, la popolazione costituita dall'insieme di tutti i ricoveri selezionati a livello **regionale** per l'indicatore oggetto di interesse.

Tutti i confronti sono possibili

Attraverso i parametri stimati dai modelli statistici, per ciascuna struttura e ASL di residenza, vengono calcolati i **rischi aggiustati**.

Dopo l'aggiustamento, i rischi possono essere interpretati **come se tutte le strutture e tutte le ASL presentassero la stessa distribuzione dei fattori di rischio** (età, genere, gravità della patologia e comorbidità) **della popolazione di riferimento**.

Pertanto, dopo l'aggiustamento, le differenze osservate tra gli ospedali non potranno più essere attribuibili alla diversa gravità dei pazienti e rifletteranno le reali differenze nella qualità delle cure.

A patto che tutti i **fattori confondenti siano stati correttamente misurati e inclusi nelle analisi**.

Proporzioni grezze o aggiustate?

Il tema del confondimento

ASSISTENZA OSPEDALIERA - CONDIZIONE CLINICA

PROPORZIONE DI PARTI CON TAGLIO CESAREO PRIMARIO

[chiudi]

- >  Cardiovascolare
- >  Procedure Chirurgiche
- >  Cerebrovascolare
- >  Digerente
- >  Muscoloscheletrico
- >  Perinatale
 - > Parti
 - > volume di ricoveri
 -  > taglio cesareo primario
 - > parto naturale dopo cesareo
 - > Parto naturale
 - > Parto cesareo

STRUTTURA	N (n/N) ↓↑	% GREZZA ↑↓	% ADJ ↑↓
Lazio	31234	26.66	-
Pres. Casilino	2955	26.90	28.04
Osp.C. S.Pietro Fatebenefratelli	2859	27.35	26.62
Pol.U. A.Gemelli	2832	22.56	19.14
Osp.C. Fatebenefratelli	2465	30.22	30.05
A.O. S.Camillo	1439	29.46	22.81
C.C.A. S.Famiglia	1306	24.35	25.81
Osp.C. Cristo Re	1291	23.93	22.91
Osp. S.Maria Goretti	1191	21.91	15.09

Grazie a tutti per l'attenzione!

