

# Epidemiologia

L'**epidemiologia** trae le sue origini dall'idea, espressa per la prima volta oltre 2000 anni fa da Ippocrate, che i fattori ambientali possano influenzare il verificarsi della malattia.

**Etimologia** dal greco epì (sopra), demos (popolazione) e logos (ragionamento o studio), letteralmente, assume il significato di “studio della popolazione”.

O.M.S. «L'epidemiologia è lo studio della distribuzione e dei determinanti degli stati e degli eventi correlati con la salute, e l'applicazione di questo studio al controllo delle malattie e di altri problemi di salute.»

Studi **epidemiologici** spesso sono rivolti a stabilire l'esistenza di un'associazione statistica tra un'esposizione a un certo fattore e un esito di salute (comparsa della malattia).




# A cosa serve l'epidemiologia?

Lo studio di una data malattia in rapporto a una popolazione viene condotto osservando il numero di nuovi casi in un determinato intervallo di tempo (tasso di incidenza) e il numero totale di casi, vecchi e nuovi, osservabile in un certo tempo (tasso di prevalenza).

Questo metodo, alla base dell'epidemiologia detta **descrittiva**, consente di rilevare in termini statistici la frequenza e la distribuzione nei vari strati della popolazione dei diversi fenomeni morbosi.

Le indagini tese a individuare le relazioni causali tra una data malattia e i numerosi fattori individuali e ambientali che ne favoriscono lo sviluppo, proprie della epidemiologia detta **analitica**, consentono di valutare l'esistenza dei fattori di rischio e di mettere in atto i provvedimenti adeguati per eliminarli o evitarne l'azione.

# Origini dell'epidemiologia

Inizio formale dell'epidemiologia  lavoro di John Snow nel XIX secolo sulle morti di colera a Londra e l'associazione al fatto di bere l'acqua fornita da una particolare compagnia idrica.

Suggerì l'ipotesi che il colera fosse diffuso tramite la contaminazione dell'acqua usando un approccio epidemiologico.

Preparò un confronto statistico delle morti di colera nei vari quartieri, ognuno con un diverso approvvigionamento di acqua.

Riuscì a favorire i progressi della fornitura di acqua prima della scoperta del microorganismo responsabile del colera.

La sua ricerca ebbe un impatto diretto sulle decisioni di politica sanitaria.

# Nesso causale

La concezione di **causalità** non ha carattere strettamente deterministico.

L'affermazione che X causa Y non significa che ad ogni occorrenza di X si verifichi anche Y, né che Y avvenga solo in presenza di X.

Significa semplicemente che se interveniamo facendo avvenire X, risulta che Y tende a verificarsi più spesso.



X aumenta la percentuale di volte in cui avviene Y.

Es. il fumo provoca il cancro ai polmoni. Le probabilità di sviluppare un cancro ai polmoni sono maggiori per chi fuma.

# Apofenia

**Apofenia** è bias cognitivo che consiste nella tendenza umana a percepire delle connessioni significative tra eventi che non hanno nessuna relazione tra di loro, indipendenti l'uno dall'altro.

L'apofenia è un fenomeno implicato in diversi comportamenti umani ad es. nella fallacia dei giocatori d'azzardo.

E' l'errore logico che porta i giocatori a vedere *pattern* nei numeri che compaiono in lotterie, giochi di carte o roulette.

Es. un giocatore osserva uscire per quattro volte di seguito il nero alla roulette ed è portato la volta successiva a credere che debba uscire il rosso.

Nelle statistiche è noto come errore di tipo I o falso positivo e può distorcere radicalmente i risultati di un esperimento.

# Studi clinici controllati randomizzati

Gli **studi clinici** (clinical trials) hanno lo scopo di valutare con rigore scientifico la sicurezza e la l'efficacia di uno specifico trattamento (farmaco, terapia, device) in una determinata popolazione.

Prima di introdurre un trattamento o raccomandarne l'uso nella pratica clinica corrente si deve dimostrare che sia:

- sicuro, l'assenza di effetti collaterali oppure di danni intollerabili
  - efficace, la capacità di determinare l'effetto benefico ricercato
- e che il rapporto rischio legato all'intervento/potenziale beneficio sia favorevole.

Il gruppo di ricerca definisce un protocollo che contiene tutti i dettagli rilevanti sullo studio e che necessita dell'approvazione delle autorità competenti e di un Comitato etico indipendente.



# Caratteristiche dello studio

- **Controllato**: il gruppo dei partecipanti allo studio viene selezionato con criteri definiti, in modo che sia ragionevolmente omogeneo. I partecipanti vengono poi suddivisi in due gruppi:



Gruppo che riceve il trattamento  
«**gruppo di trattamento**»



Gruppo che riceve il placebo  
«**gruppo di controllo**»

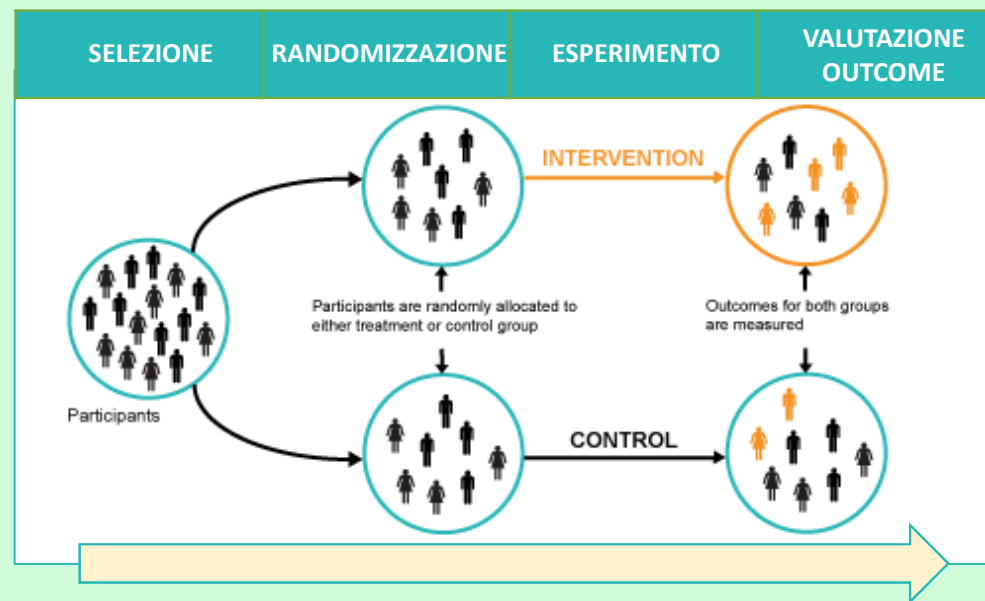


A parte questa differenza, i due gruppi devono essere trattati in modo uguale, fare gli stessi esami, controlli etc. Ciò permette di controllare che le variabili in gioco siano uguali nei due gruppi a eccezione del trattamento da studiare e, quindi, di stabilire con minore possibilità di errore se gli effetti positivi o negativi osservati nel corso dello studio sono attribuibili o meno al nuovo trattamento.

# Caratteristiche dello studio

- **Randomizzato**: se prevede che i partecipanti alla ricerca siano assegnati in maniera del tutto casuale al gruppo che riceverà il trattamento da testare o al gruppo di controllo.

La randomizzazione assicura che i gruppi siano paragonabili tra loro all'inizio dell'indagine. Le differenze tra i gruppi sono eventi casuali.





# Caratteristiche dello studio

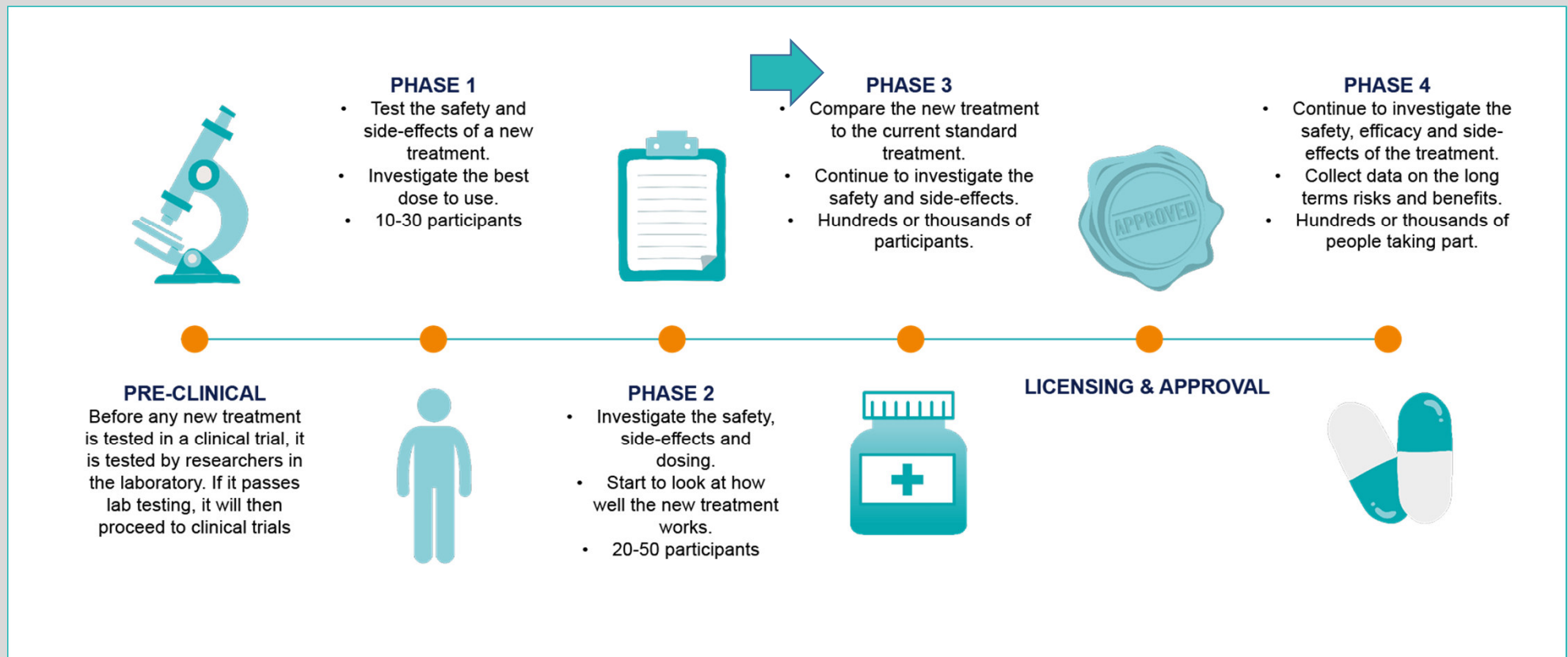
- **In cieco**: i partecipanti non sanno che cosa stanno ricevendo
- **In doppio cieco**: né i partecipanti né i ricercatori sanno chi sta assumendo il trattamento standard o il placebo.

Il ricercatore che crede nell'efficacia di una certa terapia potrebbe esagerarne i benefici tramite una distorsione involontaria (observer bias).



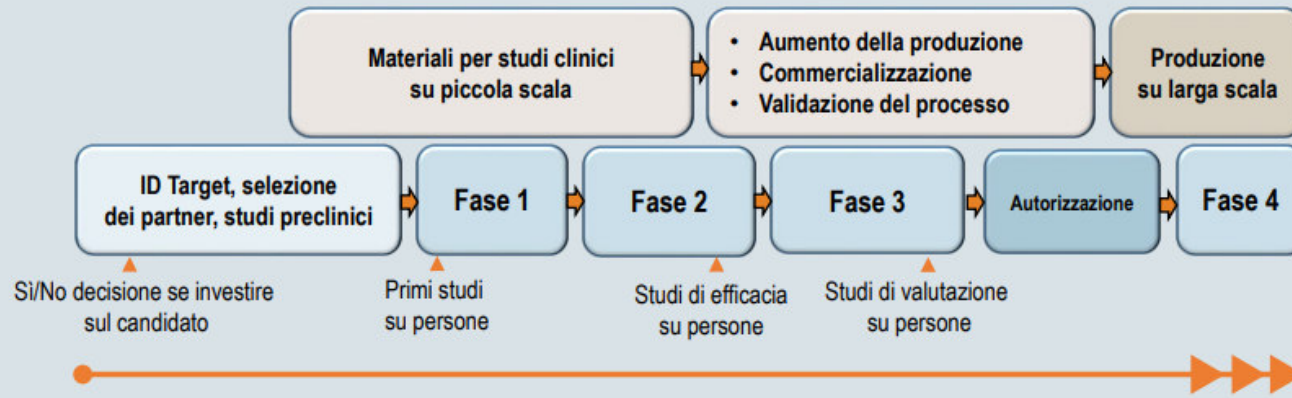
- **Triplo cieco**: anche chi valuta i risultati (es. chi elabora statisticamente i dati) deve essere all'oscuro di quali partecipanti siano nel gruppo di trattamento o controllo.
- **Prospettico**: risultati ottenuti dalla sperimentazione vengono analizzati alla fine dello studio.
- **Condotto su grandi numeri**: in quanto il valore statistico dei risultati è rinforzato dall'ampiezza del campione.

# Le fasi della ricerca clinica

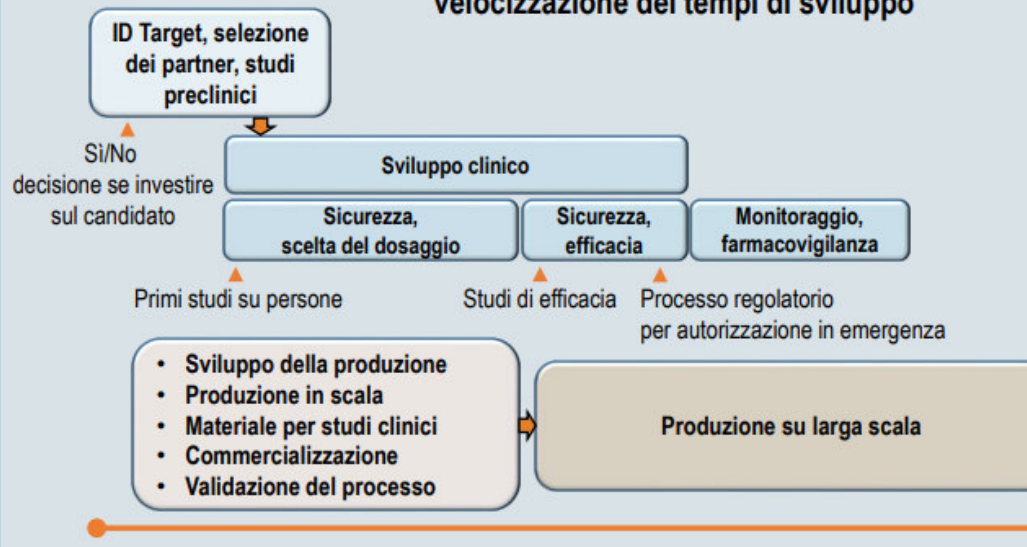


Fonte: <https://www.prostate-cancer-research.org.uk/clinical-trials/>

### Paradigma tradizionale – diversi anni



### Paradigma epidemico - sovrapposizione delle fasi velocizzazione dei tempi di sviluppo



Modificato da: Lurie et al., 2020a

# Errori sistematici

Anche se gli studi randomizzati e controllati rappresentano gli studi più rigorosi per analizzare i trattamenti, essi devono comunque garantire una conduzione metodologica appropriata per evitare l'insorgenza di **errori sistematici (bias)** che possano distorcere i risultati ai quali lo studio perviene e nello stesso tempo compromettere la credibilità e l'autorevolezza delle conclusioni in esso riportate.

Si verifica quando vi è una tendenza a produrre risultati che differiscono in maniera sistematica dai veri valori.

I bias possono occorrere nel disegno o nell'esecuzione di uno studio e determinano una stima non corretta dell'associazione fra esposizione e outcome.

Principali cause di errore sistematico sono:

- **bias di selezione**
- **bias di performance**
- **bias di detection**
- **attrition bias**

# Principali Bias

Il **bias di selezione** è un errore sistematico nell'identificazione/selezione dei partecipanti allo studio.

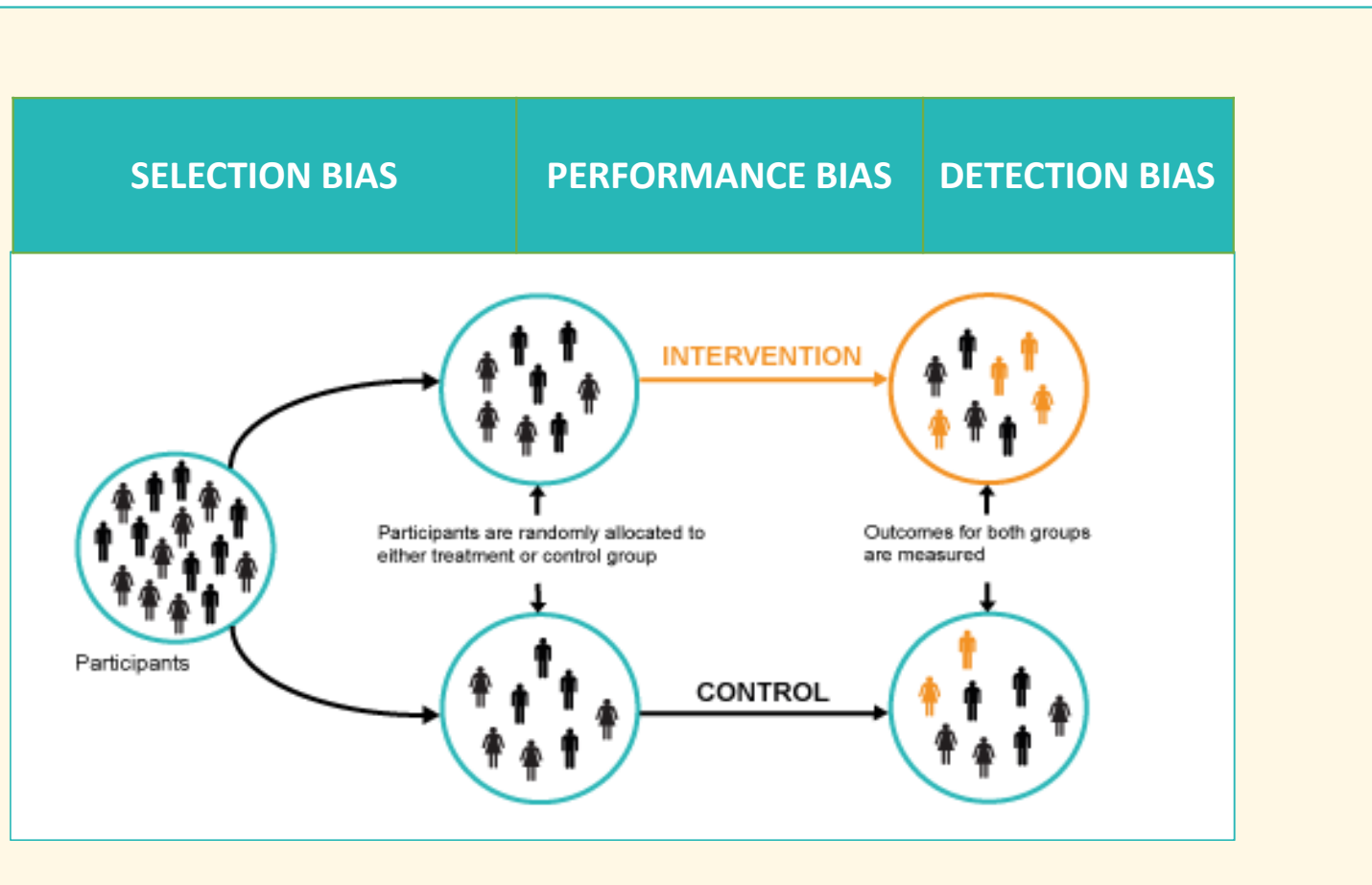
L'errore può riguardare anche la randomizzazione. Avviene quando si riscontrano differenze sistematiche nei 2 gruppi dovute alle modalità di assegnazione dei soggetti.

Il **bias di performance** è legato alla possibile influenza che la conoscenza del trattamento assegnato da parte del paziente e/o del medico può avere sulla rilevazione dell'effetto del trattamento.

Il **bias di detection** è legato alla possibile influenza che la conoscenza del trattamento assegnato da parte del valutatore può avere sul giudizio di efficacia (o meno) del trattamento.

L'**attrition bias** riguarda la possibile distorsione legata al ritiro da parte dei pazienti. Ciò può compromettere la valutazione dell'outcome di interesse clinico.

# Principali bias



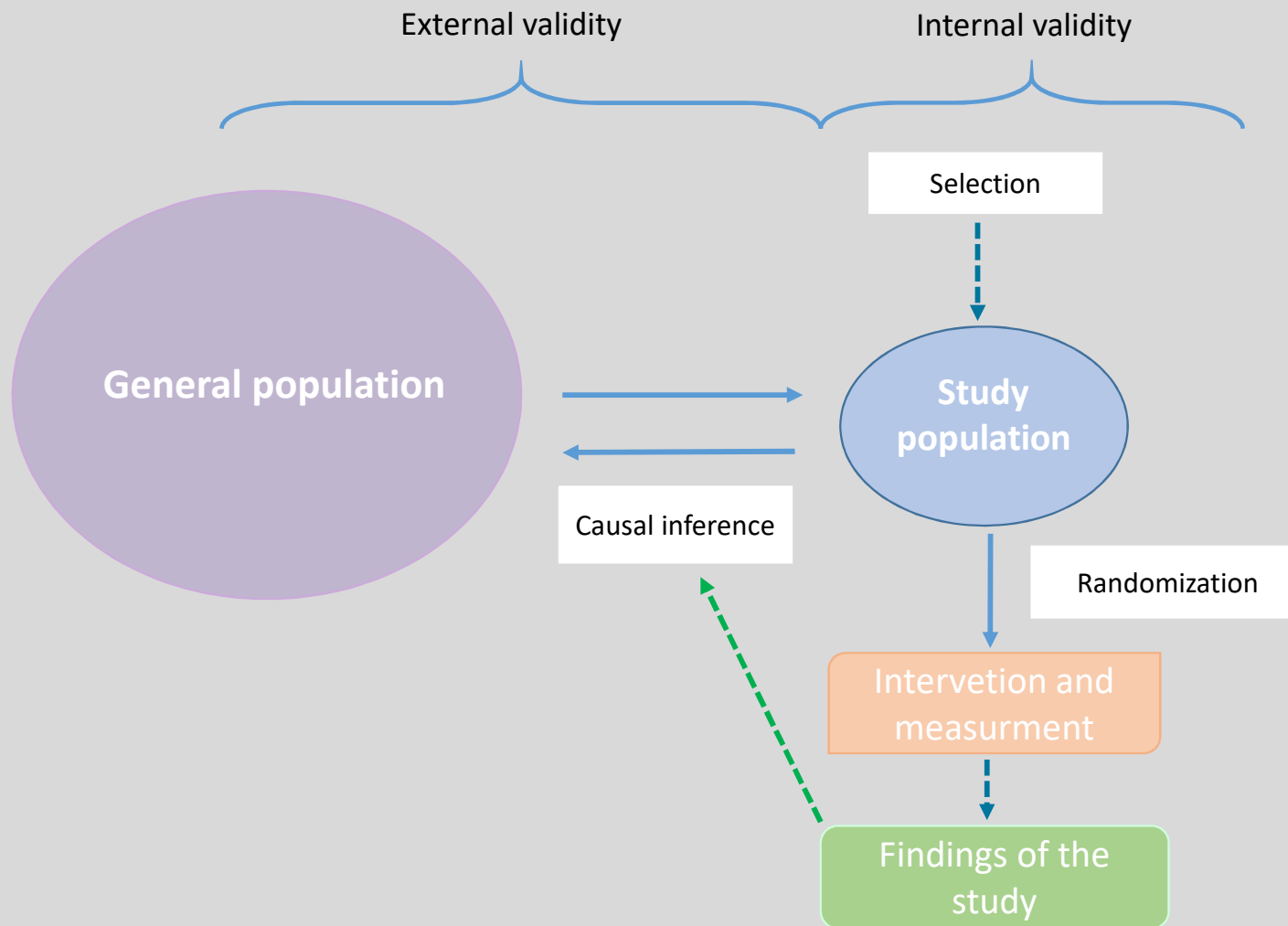
# Validità

➡ La **validità interna** misura quanto i risultati di uno studio sono corretti per il campione di individui che sono stati studiati. Essa viene detta «interna» perché si applica al campione e non necessariamente agli altri individui della popolazione.

La validità interna è condizione necessaria ma non sufficiente perché uno studio sia utile.

➡ La **validità esterna** è il grado di «generalizzabilità» delle conclusioni tratte da uno studio.

Anche se studio è provvisto di ottima validità interna ciò non significa che le conclusioni che ne abbiamo tratto sono certamente valide per gli individui del campione, ma non possiamo dire se e quanto tali conclusioni siano generalizzabili alla popolazione da cui il campione è stato estratto.





# Consistenza

Definita anche come **riproducibilità** della ricerca, si riferisce al fatto che i risultati di uno studio siano confermati da altri studi.

La consistenza non può essere valutata nel singolo studio: infatti, lo strumento ideale è costituito dalle rassegne sistematiche di studi già condotti con meta-analisi.

Occorre tener presente che il bias di pubblicazione (tendenza a non pubblicare gli studi con risultati negativi) aumenta artificialmente la consistenza della ricerca.

ORIGINAL ARTICLE

## Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents

Kashif Ali, M.D., Gary Berman, M.D., Honghong Zhou, Ph.D., Weiping Deng, Ph.D., Veronica Faughnan, B.S., Maria Coronado-Voges, M.S., Baoyu Ding, M.S., Jacqueline Dooley, B.A., Bethany Girard, Ph.D., William Hillebrand, M.S., Rolando Pajon, Ph.D., Jacqueline M. Miller, M.D., Brett Leav, M.D., and Roderick McPhee, M.D., Ph.D.

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

The incidence of coronavirus disease 2019 (Covid-19) among adolescents between 12 and 17 years of age was approximately 900 per 100,000 population from April 1 through June 11, 2021. The safety, immunogenicity, and efficacy of the mRNA-1273 vaccine in adolescents are unknown.

#### METHODS

In this ongoing phase 2–3, placebo-controlled trial, we randomly assigned healthy adolescents (12 to 17 years of age) in a 2:1 ratio to receive two injections of the mRNA-1273 vaccine (100  $\mu$ g in each) or placebo, administered 28 days apart. The primary objectives were evaluation of the safety of mRNA-1273 in adolescents and the noninferiority of the immune response in adolescents as compared with that in young adults (18 to 25 years of age) in a phase 3 trial. Secondary objectives included the efficacy of mRNA-1273 in preventing Covid-19 or asymptomatic severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection.

#### RESULTS

A total of 3732 participants were randomly assigned to receive mRNA-1273 (2489 participants) or placebo (1243 participants). In the mRNA-1273 group, the most common solicited adverse reactions after the first or second injections were injection-site pain (in 93.1% and 92.4%, respectively), headache (in 44.6% and 70.2%, respectively), and fatigue (in 47.9% and 67.8%, respectively); in the placebo group, the most common solicited adverse reactions after the first or second injections were injection-site pain (in 34.8% or 30.3%, respectively), headache (in 38.5% and 30.2%, respectively), and fatigue (in 36.6% and 28.9%, respectively). No serious adverse events related to mRNA-1273 or placebo were noted. The geometric mean titer ratio of pseudovirus neutralizing antibody titers in adolescents relative to young adults was 1.08 (95% confidence interval [CI], 0.94 to 1.24), and the absolute difference in serologic response was 0.2 percentage points (95% CI, –1.8 to 2.4), which met the noninferiority criterion. No cases of Covid-19 with an onset of 14 days after the second injection were reported in the mRNA-1273 group, and four cases occurred in the placebo group.

#### CONCLUSIONS

The mRNA-1273 vaccine had an acceptable safety profile in adolescents. The immune response was similar to that in young adults, and the vaccine was efficacious in preventing Covid-19. (Funded by Moderna and the Biomedical Advanced Research and Development Authority; Teen COVE ClinicalTrials.gov number, NCT04649151.)

From Kool Kids Pediatrics, DM Clinical Research, Houston (K.A.); the Clinical Research Institute, Minneapolis (G.B.); and Moderna, Cambridge, MA (H.Z., W.D., V.F., M.C.-V., B.D., J.D., B.G., W.H., R.P., J.M.M., B.L., R.M.). Address reprint requests to Dr. McPhee at Moderna, 200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, or at roderick.mcphee@modernatx.com.

Drs. Ali and Berman contributed equally to this article.

This article was published on August 11, 2021, at NEJM.org.

N Engl J Med 2021;385:2241–51.  
DOI: 10.1056/NEJMoa2109522  
Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.