

# Gli studi di coorte: pro e contro.

## Cohort studies: pros and cons.

**Elena Ricci, Sonia Cipriani**

Dipartimento Madre-Bambino-Neonato, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

**Autore  
per la corrispondenza:**

**Elena Ricci**  
Fondazione IRCCS Ca'  
Granda Ospedale Maggiore  
Policlinico, Via Commenda  
12, 20122 Milano, Italy.  
ed.ricci@libero.it

**Keywords:**  
cohort study; pharmacovigilance; epidemiology

**Potenziali conflitti  
di interesse:** nessuno

JHA 2018; 3(1): 26-30

DOI: 10.19198/JHA31446

**Riassunto**

Prove valide dei rischi e benefici di un intervento sono essenziali per migliorare la qualità delle cure, definire le linee guida, informare le politiche sanitarie. Gli studi clinici controllati randomizzati (RCT) e le metanalisi di RCT sono considerate il *gold standard* nel fornire le prove di efficacia di un intervento. Gli RCT sono spesso basati sulle ipotesi fornite dagli studi osservazionali; inoltre, possono talvolta essere non necessari, non etici o non adeguati. Dove gli studi clinici controllati non arrivano, si possono effettuare studi osservazionali, che forniscono informazioni sull'efficacia dell'intervento nella vita reale, su popolazioni molto più ampie di quelle incluse negli RCT, per durate maggiori. Tuttavia, dal momento che gli studi osservazionali sono esposti alla possibilità di bias, caso e confondimento, è necessaria un'attenta valutazione nel progettarli, descriverli e valutarli criticamente.

**Abstract**

*Valid evidence of risks and benefits of intervention is essential to improve health care, define guidelines, inform health policy. Randomized controlled trials (RCT) and their meta-analysis are considered the gold standard for providing evidence. However, RCTs are often based on hypothesis provided by observational studies; moreover, RCTs can be sometimes unnecessary, unethical, or inadequate. Where RCTs cannot reach, observational studies can be performed: they provide information on effectiveness of intervention in real life setting, in much wider population than those included in RCTs, for longer duration. However, as observational studies are exposed to bias, chance and confounding, their design, report and critical appraisal requires a careful assessment.*

Nonostante il *gold standard* per la ricerca medica sia rappresentato dagli studi clinici controllati randomizzati (RCT), studi osservazionali ben disegnati contribuiscono alla comprensione dei rischi e benefici degli interventi sanitari, compresi i trattamenti farmacologici. Studi di questo tipo sono spesso i primi a rilevare o a confermare se esistono importanti eventi avversi associati ai farmaci, e se il rischio varia nel tempo. Sono utili a prendere decisioni informate sia a livello di pratica clinica che di politica sanitaria, e la loro importanza è confermata dal recente proliferare di strumenti per la progettazione, la conduzione, il report dei diversi tipi di studi osservazionali (1,2).

Questi studi non prevedono alcun intervento, ma si limitano ad osservare i soggetti in studio, nel mondo reale, per rilevare le associazioni causali. Si dividono classicamente in base al fatto che la selezione dei soggetti sia fatta in funzione della presenza di una patologia, o in funzione dell'esposizione a un fattore. Nel primo caso, un gruppo con patologia viene confrontato con un gruppo senza patologia, e lo studio viene detto caso-controllo. Nell'altra

situazione, invece, avremo un gruppo esposto al fattore confrontato con un gruppo non esposto allo stesso fattore: ed ecco lo studio di coorte, che a sua volta può essere prospettico o retrospettivo (studio di coorte storico).

È vero che nella gerarchia dell'evidenza gli studi osservazionali vengono dopo quelli interventistici (Figura 1), dove il podio è saldamente tenuto dagli RCT e dalle metanalisi di RCTs. La forza di questo tipo di disegno sta nel fatto che la randomizzazione, se adeguatamente eseguita, garantisce che nei gruppi a confronto tutti i potenziali confondenti, noti e non noti, siano distribuiti nella stessa maniera. L'unica differenza sarà quindi rappresentata dall'intervento in studio, la cui relazione con l'esito sarà quindi con la massima probabilità causale. Tuttavia, esistono situazioni che ostano allo svolgimento di un RCT.

Ci sono pur rari casi in cui la forza dell'evidenza osservazionale è tale da rendere inutile un RCT: la penicillina nelle infezioni batteriche, l'immobilizzazione delle fratture, la vaccinazione contro il vaiolo. Altre situazioni in cui svolgere un RCT non è etico:

quando si debba accertare la nocività di alcune esposizioni (fattori di rischio ambientali, fumo, sospetti carcinogeni o teratogeni). Infine, un RCT non è in genere sufficiente a definire con sicurezza il profilo di rischio di un intervento, se il follow-up è di durata non comparabile a quella del potenziale utilizzo – ad esempio un trattamento cronico. Analogamente, eventi che si verificano raramente possono non emergere in un RCT, ma avere un impatto notevole dove l'intervento abbia un potenziale bacino di applicazione di milioni di soggetti.

Un altro limite degli RCT è inoltre la scarsa generalizzabilità dei risultati alla totalità dei pazienti potenzialmente interessati all'intervento: infatti, oltre alla selezione in entrata dei pazienti eleggibili, c'è nel RCT un'attenzione alla gestione del paziente e all'aderenza al trattamento che difficilmente si trova nel mondo reale.

Esiste quindi un posto nella gerarchia dell'evidenza per gli studi osservazionali, particolarmente per quelli di coorte, che presentano diversi vantaggi (Tabella 1).

Al momento dell'ingresso in studio, quando si accerta lo stato dell'esposizione, il soggetto è privo di esito; è quindi molto chiara la sequenza temporale esposizione-esito. Se si raccolgono dati ad hoc, questi potranno provenire da cartelle cliniche, esame fisico, test appositamente eseguiti, ma anche da informazioni riportate dal soggetto stesso. Quanto questo genere di informazioni sia affidabile è oggetto di discussione e verifica. Tuttavia, nelle coorti prospettiche è meno probabile il verificarsi di bias di memoria, rispetto allo studio caso-controllo o di coorte storico, dove il fatto di avere l'esito può influenzare quanto il soggetto scava nella memoria per riesumare antiche esposizioni.

Lo studio di coorte permette la valutazione della causalità tra esposizione ed esito. I criteri di causalità ampiamente riconosciuti (proposti da Hill nel 1965 (3)) pongono l'accento sul fatto che l'esposizione deve precedere l'esito, deve esserci una coerenza tra i risultati dei diversi studi e con quanto sia emerso in altri campi collegati. Inoltre, la relazione deve essere forte e presentare un gradiente dose-risposta.

Lo studio di coorte esamina diversi esiti per una stessa esposizione: la condizione per la validità dello studio è in questo caso che controlli e diagnosi negli esposti e nei non esposti siano eseguiti con lo stesso criterio. Qui occorre prestare attenzione



Figura 1. La piramide dell'evidenza.

al rischio di bias di selezione: se si è più attenti a segnalare reazioni avverse di un intervento nuovo, lo standard di confronto risulterà artificialmente più sicuro.

Lo studio di coorte serve a esaminare esposizioni rare: possiamo studiare gli individui esposti a condizioni non comuni, ponendo attenzione a sele-

Tabella 1. Vantaggi e svantaggi degli studi di coorte.

PRO
Raccoglie informazioni su eventi che si sviluppano in successione temporale
Può valutare la causalità
Esamina diversi esiti per una stessa esposizione
Serve a esaminare esposizioni rare
Permette di calcolare i tassi negli individui esposti e non esposti, nel tempo (incidenza, rischio relativo)
CONTRO
Può richiedere un elevato numero di soggetti, se indaga un esito raro
Suscettibile a bias di selezione
Rischio di follow-up differenziali
Se <b>prospettico</b> , può durare molti anni ed essere costoso
Se <b>retrospettivo</b> , può essere soggetto a bias di memoria o di informazione

zionare adeguatamente il gruppo dei non esposti. Ad esempio, uno stesso trattamento utilizzato in pazienti senza co-patologie e con co-patologie infrequenti può mostrare profili di rischio diversi o, al contrario, dimostrarsi ugualmente efficace e sicuro. Porre attenzione a creare un gruppo di confronto simile in tutto, tranne che per la condizione di interesse, ci garantisce dall'introdurre una distorsione sistematica che rischia di invalidare i risultati.

Infine, lo studio di coorte permette di calcolare i tassi di evento negli individui esposti e non esposti, dando informazione sul rischio assoluto dell'esito, nel tempo (incidenza), e sul rischio relativo in chi ha avuto esposizioni particolari.

Oltre alla possibilità del bias di selezione, un altro svantaggio degli studi di coorte è che, potendo durare molti anni, rischiano di avere elevate percentuali di pazienti persi al follow-up: in particolare, se la proporzione di perdita è molto diversa tra esposti e non esposti, i risultati non sono affidabili. Il problema degli studi di coorte, soprattutto se prospettici, è che possono richiedere un elevato numero di soggetti, se indagano un esito raro, e per molti anni, se l'esito è a lento sviluppo. Si tratta quindi di studi costosi.

Gli studi di coorte storica sono da questo punto di vista di esecuzione più semplice, ma più soggetti a

bias di memoria o di selezione, nonché al rischio di follow-up differenziale.

RCT e studio di coorte prospettico si somigliano per la direzione temporale, ma si differenziano per altri aspetti (Tabella 2). L'assegnazione del trattamento è randomizzata nel RCT, fatto che garantisce che eventuali confondenti siano distribuiti casualmente tra i gruppi di trattamento. Al contrario, nello studio di coorte, il trattamento in studio viene assegnato a pazienti che hanno già fallito o che hanno mostrato intolleranze o effetti avversi nel trattamento standard. Questo introduce un bias, detto di indicazione. Per tentare di ovviare a questa distorsione, è necessario raccogliere informazioni quanto più possibile complete sulle caratteristiche del paziente o della patologia, in modo da tenerne conto in sede di analisi dell'efficacia o della sicurezza. Confrontare gruppi diversi non è una condizione desiderabile, ma è quanto va fatto per cercare di stabilire come funziona l'intervento nel mondo reale.

Un'ulteriore differenza che porta a esiti diversi tra lo studio clinico controllato randomizzato e la normale pratica clinica è la gestione del paziente. Nel RCT, questa è particolarmente attenta, sia nel tenere sotto controllo il paziente, che nel rilevare l'efficacia, nel controllare l'aderenza al trattamento, nel registrare gli eventi avversi. Le visite e gli esami

**Tabella 2.** Studi clinici controllati e studi di coorte a confronto.

TIPO DI STUDIO	SOGGETTI	ASSEGNAZIONE DELL'INTERVENTO	GESTIONE	ESITO	GENERALIZZABILE
<b>RCT</b>	Selezionati (età, sesso, patologie concomitanti)	Random	Speciale (attenzione all'aderenza, maggiore frequenza delle visite)	Valutazione attiva (chi valuta efficacia e sicurezza è – dovrebbe essere – inconsapevole dell'esposizione; sforzo speciale nel follow-up)	Poco
<b>Coorte</b>	Tutti (qualunque condizione concomitante se non espressamente sconsigliata)	Guidata (da precedenti fallimenti, eventi avversi, esperienza del clinico, preferenze del paziente)	Standard	Valutazione standard (possibile follow-up differenziale; chi valuta conosce l'esposizione)	Molto

**TEMPO** 

**Tabella 3.** I principali problemi degli studi di coorte.

<b>Confondente</b>	È un fattore legato sia all'esposizione in studio che all'esito indagato e può sia rafforzare che indebolire, fittiziamente, l'associazione, se è distribuito in maniera diversa nei gruppi a confronto. Raccogliere informazioni sui possibili confondenti permette di tenerne conto in fase di analisi ed è un elemento di qualità dello studio.
<b>Bias di selezione</b>	Errore sistematico che può presentarsi in diversi momenti dello studio di coorte, assumendo nomi diversi.
	Bias di indicazione o di prescrizione: i pazienti sono esposti a un intervento perché hanno caratteristiche diverse dai non esposti (es. non rispondono al trattamento standard, hanno uno stadio di malattia più avanzato, hanno mostrato intolleranze a precedenti interventi) Attrition bias: l'essere persi al follow-up è associato all'esito (follow-up differenziale) Bias di informazione: deriva da un errore di misurazione effettuato in maniera diversa tra esposti e non esposti, in qualunque momento dello studio. Bias di diagnosi: nella valutazione dell'esito se effettuata in maniera diversa in esposti e non esposti, in particolare se si presta maggiore attenzione alla valutazione dell'esito quando si è a conoscenza dell'esposizione.
<b>Immortal time bias</b>	Si presenta quando esiste per uno dei due gruppi confrontati un periodo in cui l'esito di interesse non può presentarsi
<b>Chance</b>	È possibile che l'associazione rilevata nello studio sia dovuta al caso. Si è relativamente protetti da questo rischio se il potere dello studio è adeguato: da notare che negli studi di coorte il potere non dipende dal numero di soggetti arruolati ma dal numero di eventi attesi e dalla frequenza del fattore di rischio nella popolazione generale.

sono più frequenti e più approfonditi: una gestione che nel mondo reale è difficile da replicare.

Anche gli esiti sono rilevati in maniera diversa: nel RCT, preferibilmente e se possibile, sia il soggetto che il clinico non sono al corrente del trattamento assegnato, quindi la valutazione dell'esito (o degli esiti) è obiettiva. Nello studio di coorte, entrambi i valutatori (medico e paziente) sono consapevoli dell'intervento assegnato, e portano nella sua valutazione (a meno che non si tratti di esiti valutabili oggettivamente) i propri pregiudizi e sensazioni. Inoltre, nella maggior parte dei casi lo studio di coorte dura più a lungo, e con ciò rischia maggiormente un elevato numero di pazienti persi al follow-up: se la perdita al follow-up è in qualche modo legata all'esito, si introduce un ulteriore fattore di distorsione.

Per quanto si possa fare attenzione a raccogliere e tenere in conto i potenziali confondenti che stanno sulla strada tra esposizione ed esito, il rischio di risultati inaffidabili esiste sempre. Tuttavia, migliore è la qualità dello studio, maggiore sarà la probabilità di riconoscere relazioni vere e scartare relazioni fittizie.

Una recente revisione (1) mette a confronto nove standard/linee guida per la progettazione e conduzione di studi osservazionali. Le linee guida concordano in gran parte su quali sono gli elementi critici di qualità, ma mancano di accordo su come affrontare questi elementi. Ciò contribuisce a una notevole variabilità nella conduzione degli studi e a valutazioni variabili su cosa si considera un risultato credibile. A seconda che si adotti uno strumento o un altro, si giunge a conclusioni diverse rispetto a quale evidenza sia preferibile adottare.

Altri strumenti sono stati sviluppati per la valutazione della qualità di uno studio di coorte, a posteriori. Possono essere usati nella valutazione dell'evidenza osservazionale (per una revisione critica della letteratura), o come supporto nell'attività di *peer-review*, o per informare la propria attività clinica. La GRACE (Good ReseArch for Comparative Effectiveness) checklist (4) è specifica per gli studi di efficacia, mentre la Newcastle-Ottawa Scale (5) e il Medical Education Research Study Quality Instrument (6), sono utili per gli studi di coorte in generale. In tabella 3 un elenco (certo non esaustivo) dei punti chiave da considerare nel valutare la qualità

di uno studio di coorte e quindi l'affidabilità dei suoi risultati.

In conclusione, il motivo principale per cui gli studi osservazionali mantengono saldo un ruolo nella costruzione dell'evidenza è la ridotta generalizzabilità e la relativamente breve durata degli studi clinici.

Sia pure per validi motivi, gli RCT includono in genere pazienti in classi di età selezionate, privi di particolari patologie concomitanti, afferenti a centri che, per il solo fatto di partecipare alla sperimentazione, hanno caratteristiche diverse da quelli in cui l'intervento sarà dispensato in caso di esito positivo dello studio.

Inoltre, il numero di soggetti coinvolti è limitato, soprattutto a confronto con la potenziale platea di persone cui l'intervento è applicabile. Se poi si tratta di trattamenti cronici, la durata di esposizione valutata nel RCT sarà per forza una frazione di quella reale.

Per questo anche dopo l'approvazione del farmaco

da parte dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), sicurezza e efficacia continuano a essere monitorate mediante un processo di farmacovigilanza finalizzato "all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, al fine di assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione" (7). Solo dopo questa fase le conoscenze su efficacia e sicurezza si completano nel contesto delle reali e molteplici condizioni all'interno delle quali il farmaco viene somministrato, come ben mostrato nell'articolo di Gervasoni e Cattaneo sulla *polypharmacy* (8).

In breve, quello dello studio clinico è un mondo ideale, dove l'intervento in studio si mostra nella sua luce migliore. Le ombre delle reazioni avverse rare, o ritardate, per esempio, arrivano in seguito, e devono essere tenute in conto nella valutazione complessiva dell'intervento applicato nel mondo reale. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Morton SC, Costlow MR, Graff JS, Dubois RW. *Standards and guidelines for observational studies: quality is in the eye of the beholder*. J Clin Epidemiol 2016; 71: 3-10.
2. Equator Network. *Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*. Available at: <http://www.equator-network.org/library/translations-of-reporting-guidelines/> Ultimo accesso 6 febbraio 2018
3. Hill AB. *The environment and disease: association or causation?* J R Soc Med 1965; 108: 32-7.
4. GRACE Initiative. *A Validated Checklist for Evaluating the Quality of Observational Cohort Studies for Decision-Making Support*. Available at: <https://www.graceprinciples.org/doc/GRACE-Checklist-031114-v5.pdf>. Ultimo accesso 7 febbraio 2018
5. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Available at: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) . Ultimo accesso 6 febbraio 2018
6. Reed DA, Beckman TJ, Wright SM, Levine RB, Kern DE, Cook DA. *Predictive validity evidence for medical education research study quality instrument scores: Quality of submissions to JGIM's Medical Education*. Special Issue. J Gen Intern Med. 2008;23: 903-7.
7. AIFA. Farmacovigilanza. Available at: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/farmacovigilanza>, ultimo accesso 13 febbraio 2018
8. Gervasoni C, Cattaneo D. *La polipharmacy nel paziente con infezione da HIV: l'esperienza dell'ambulatorio GAP*. JHA 2018; 3: 17-25.