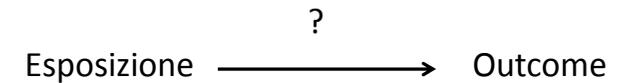


## CONFONDIMENTO (Confounding)

## CAUSALITA'

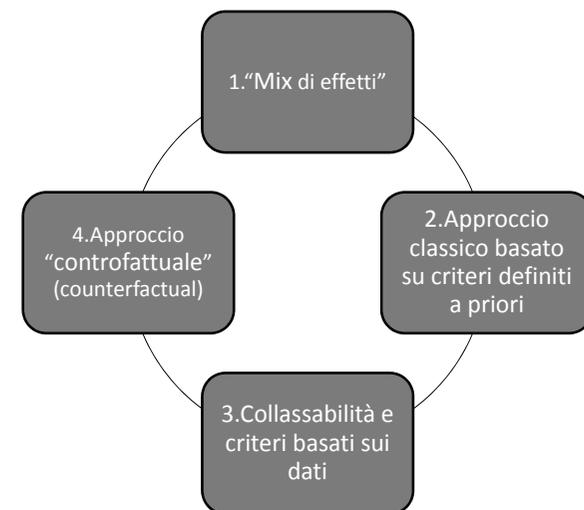
La più importante applicazione dell'epidemiologia:  
Identificare un'associazione eziologica (causale) tra  
un'esposizione e un outcome



## CONFONDIMENTO (Confounding)

- Il confondimento è uno dei problemi più importanti quando si valuta la causalità nella ricerca epidemiologica
- L'individuazione di associazioni causali spurie (non autentiche) è spesso la conseguenza di un confondimento che non è stato eliminato

## CONFONDIMENTO



# CONFONDIMENTO (Confounding)

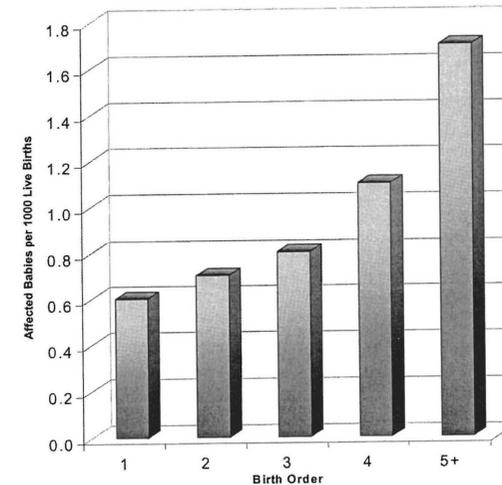
“Confounding is confusion, or mixing, of effects; the effect of the exposure is mixed together with the effect of another variable, leading to bias”  
Rothman, 2002

Dal latino: “confundere”

Rothman KJ. Epidemiology. An introduction.  
Oxford: Oxford University Press, 2002

## Mix di effetti

Associazione ordine di nascita e sindrome di Down

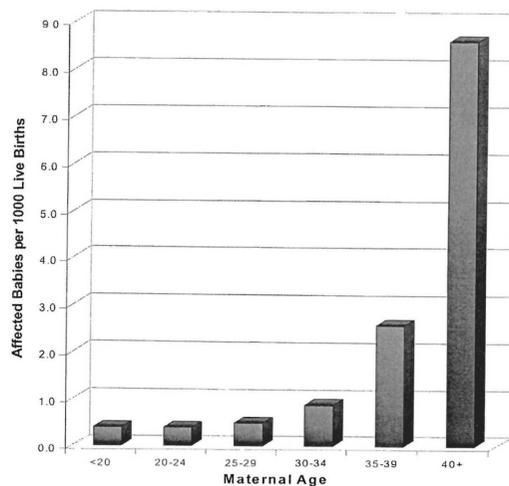


- Esiste un'associazione tra ordine di nascita e sindrome di down?

Stark & Mantel. JNCI J Natl Cancer Inst (1966) 37 (5): 687-698.

## Mix di effetti

Associazione età materna alla nascita e sindrome di Down

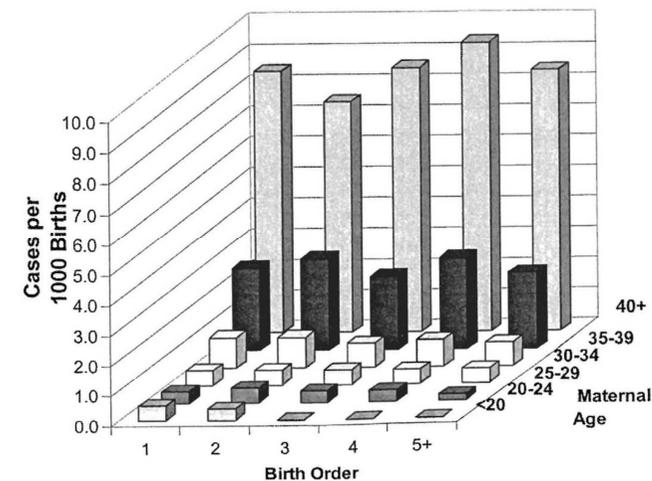


- Esiste un'associazione tra età materna e sindrome di down?

Stark & Mantel. JNCI J Natl Cancer Inst (1966) 37 (5): 687-698.

## Mix di effetti

Associazione età materna alla nascita e sindrome di Down, stratificata per ordine di nascita



- Esiste un'associazione tra età materna e sindrome di down?
- Esiste un'associazione tra ordine di nascita e sindrome di down?

Stark & Mantel. JNCI J Natl Cancer Inst (1966) 37 (5): 687-698.

## Mix di effetti

Stark & Mantel. JNCI J Natl Cancer Inst (1966) 37 (5): 687-698.

### Summary

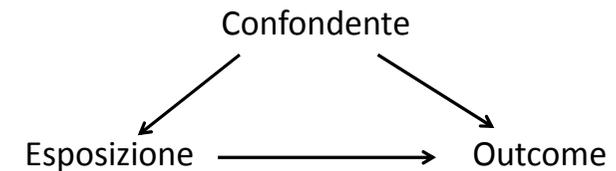
The maternal-age and birth-order effects on the risk of mongolism and leukemia were determined for children born in Michigan during 1950–64.

**There was a striking association between maternal age and mongolism, but birth order did not independently affect the risk of mongolism.**

On the other hand, both maternal age and birth order independently affected the risk of death from leukemia. Risk of death from leukemia decreased with advancing birth order and increased with advancing maternal age. Except for the older maternal age groups, these trends for leukemia are in contrast to the effects of maternal age and birth order on death due to all causes. This contrast suggests maternal age and birth order may be closely associated with the etiological agents of childhood leukemia

## Mix di effetti

Mix di effetti – Non è possibile separare l'effetto dell'esposizione da quello di un confondente



## Approccio classico basato su criteri definiti a priori

A confounding factor :

1. must be an extraneous risk factor for the disease;
2. must be associated with the exposure under study in the source population (the population at risk from which the cases are derived)

e

3. Must not be affected by the exposure or the disease. In particular it cannot be an intermediate step in the causal path between the exposure and the disease

Rothman et al. Modern Epidemiology. 3<sup>rd</sup> Edition. 2008

## Approccio classico basato su criteri definiti a priori

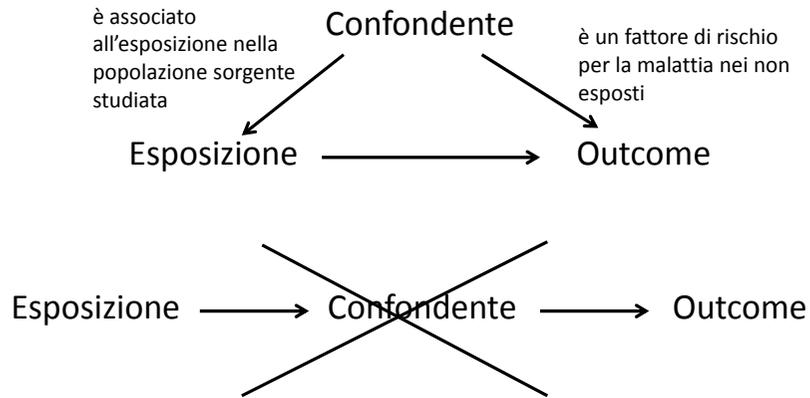
Un fattore è un confondente se :

1. è un fattore di rischio per la malattia nei non esposti;
2. è associato all'esposizione nella popolazione sorgente studiata

e

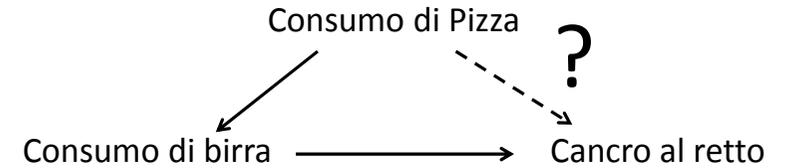
3. Non dipende dall'esposizione, né dalla malattia, in particolare, non è uno step intermedio nel percorso causale tra l'esposizione e la malattia

# Approccio classico basato su criteri definiti a priori



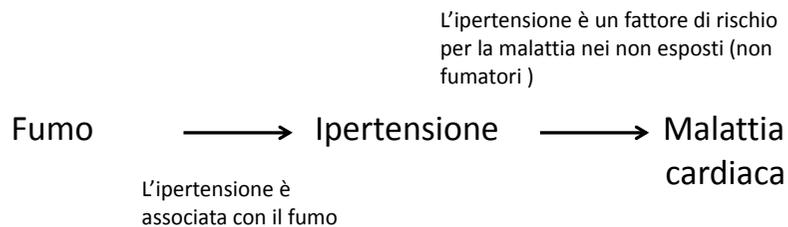
# Approccio classico basato su criteri definiti a priori

Consideriamo il primo criterio: il confondente è un fattore di rischio per la malattia nella coorte dei non esposti



Se l'associazione che vediamo tra consumo di pizza e cancro al retto è dovuto all'associazione tra consumo di pizza e consumo di birra, allora il consumo di pizza NON è un confondente

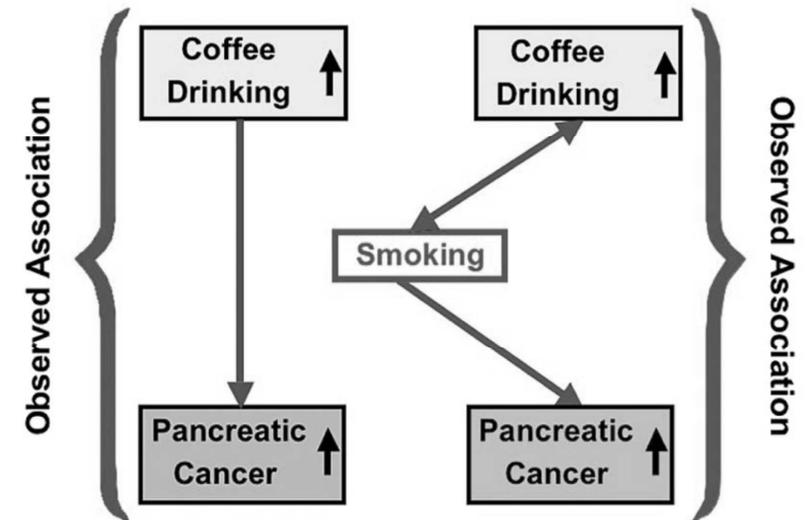
# Approccio classico basato su criteri definiti a priori



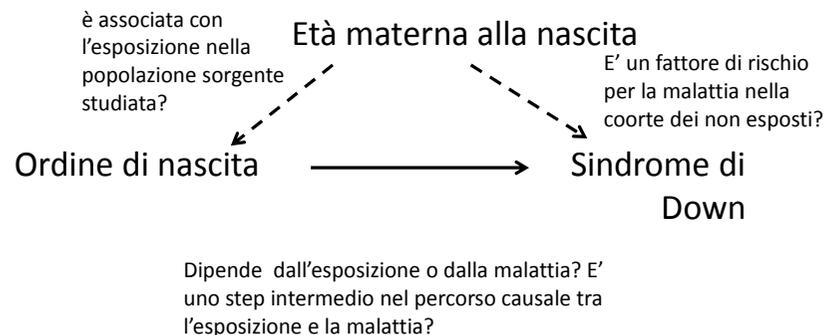
Consideriamo il terzo criterio: un confondente non dipende dall'esposizione, né dalla malattia; non è uno step intermedio nel percorso causale tra l'esposizione e la malattia

## A. Causal

## B. Due to Confounding



Gordis: Epidemiology, 4th Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved



## Esempio

The Nun Study – Studio di Coorte

Suore (n=678) con un'età di almeno 75 aa- Valutazione cognitiva e funzionale ogni anno, disposte a donare il loro corpo dopo la morte.

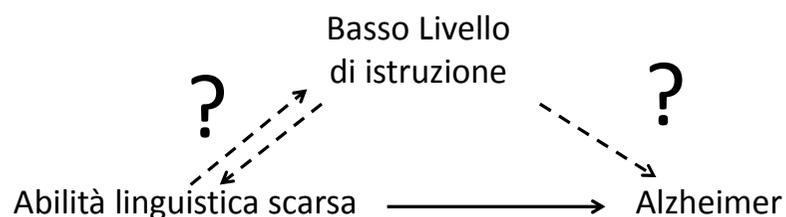
Un sottoinsieme (n=93) di suore con un campione di scritti relativi alla giovinezza.

Esposizione studiata: Abilità linguistica scarsa

Outcome : Malattia di Alzheimer (diagnosticata post mortem)

**Un basso livello di istruzione potrebbe essere un confondente nella relazione tra l'esposizione (abilità linguistica scarsa) e l'outcome (la malattia di Alzheimer)?**

## Approccio classico basato su criteri definiti a priori



Sono ipotizzabili diversi scenari

## Approccio classico basato su criteri definiti a priori

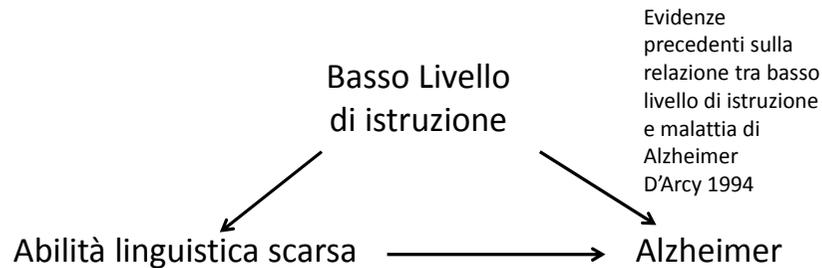


IPOTESI

Esiste un'associazione tra abilità linguistica e livello di istruzione, per cui si può ipotizzare che il livello di istruzione sia un mediatore nella relazione tra abilità linguistica e malattia di Alzheimer: chi ha una scarsa abilità linguistica non raggiunge un livello di istruzione elevato

Il livello di istruzione è un **CONFONDENTE** della relazione tra l'esposizione e l'outcome?

# Approccio classico basato su criteri definiti a priori

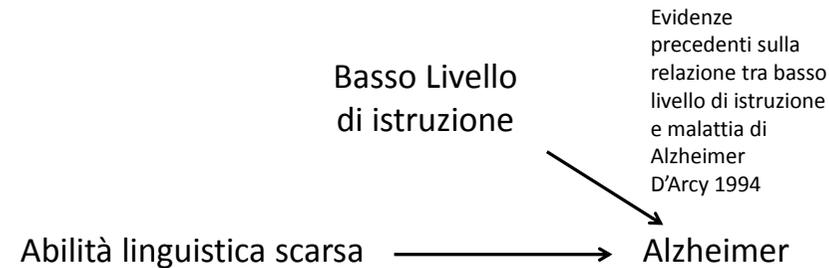


## IPOTESI

Esiste un'associazione tra abilità linguistica e livello di istruzione, per cui si può ipotizzare che il livello di istruzione sia antecedente all'abilità linguistica: chi ha un livello di istruzione basso non sviluppa grandi abilità linguistiche

Il livello di istruzione è un **CONFONDENTE** della relazione tra l'esposizione e l'outcome?

# Approccio classico basato su criteri definiti a priori

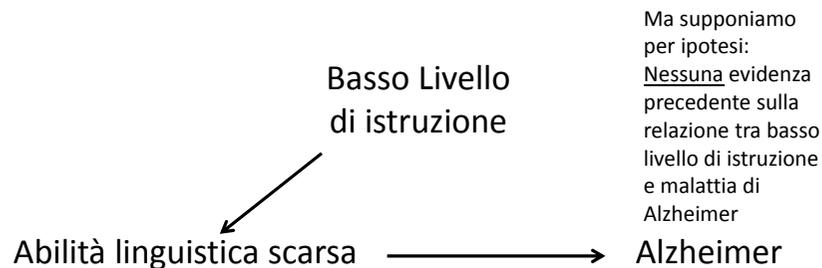


## IPOTESI

Nessuna associazione tra abilità linguistica e livello di istruzione

Il livello di istruzione è un **CONFONDENTE** della relazione tra l'esposizione e l'outcome?

# Approccio classico basato su criteri definiti a priori



## IPOTESI

Esiste un'associazione tra abilità linguistica e livello di istruzione, per cui si può ipotizzare che il livello di istruzione sia antecedente all'abilità linguistica: chi ha un livello di istruzione basso non sviluppa grandi abilità linguistiche

Il livello di istruzione è un **CONFONDENTE** della relazione tra l'esposizione e l'outcome?

# Approccio classico basato su criteri definiti a priori



## IPOTESI

Esiste un'associazione tra abilità linguistica e livello di istruzione: chi ha una scarsa abilità linguistica non raggiunge un livello di istruzione elevato. Il livello di istruzione tuttavia non è associato all'outcome.

Il livello di istruzione è un **CONFONDENTE** della relazione tra l'esposizione e l'outcome?

## Collassabilità e criteri basati sui dati

Un fattore è un confondente se:

a) La misura di associazione è omogenea negli strati definiti dal confondente

e

b) Le misure di associazione grezze e specifiche per strato sono diverse (cioè non c'è collassabilità)

Di solito si valuta utilizzando tabelle 2x2, e semplici analisi stratificate per confrontare una misura di associazione grezza con una aggiustata

## Collassabilità e criteri basati sui dati

Associazioni grezze e aggiustate

**Associazione grezza:** non tiene conto del fattore di confondimento

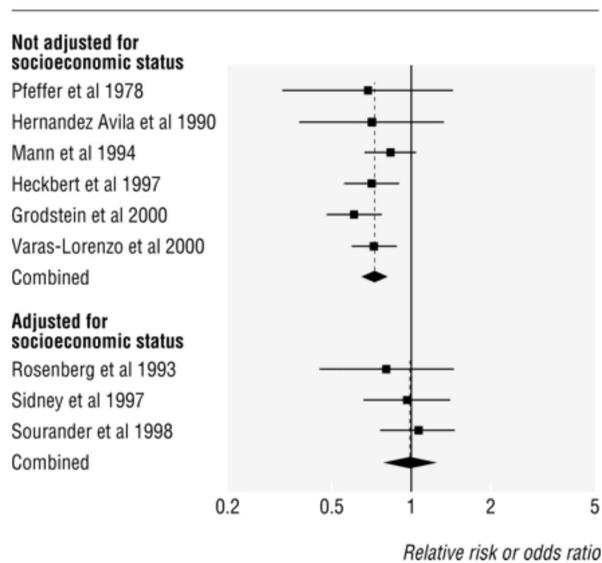
**Associazione aggiustata:** tiene conto della variabile di confondimento (attraverso una media ponderata delle stime di associazione in ogni strato della variabile di confondimento)

Il confondimento è probabile se:

$$RR_{\text{grezzo}} \neq RR_{\text{aggiustato}}$$

$$OR_{\text{grezzo}} \neq OR_{\text{aggiustato}}$$

## Terapia ormonale sostitutiva e malattie cardiovascolari



BMJ2004;329:868-869(16October)

## Approccio "controfattuale" (counterfactual)

E' un confronto causale **ideale**  
tra ESPOSTI e NON ESPOSTI

Frequenza di malattia negli ESPOSTI **OSSERVATA**

Frequenza di malattia nei NON ESPOSTI (cioè gli esposti SE non fossero stati esposti) **NON OSSERVABILE**

$$RR_{\text{causale}} = I_{\text{Esposti}} / I_{\text{non Esposti}}$$

## Approccio “controfattuale” (counterfactual)

Ma possiamo osservare...

Frequenza di malattia in SOSTITUTI dei NON ESPOSTI

$$RR_{\text{associazione}} = I_{\text{Esposti}} / I_{\text{Sostituti}}$$

## Definizione di confondimento

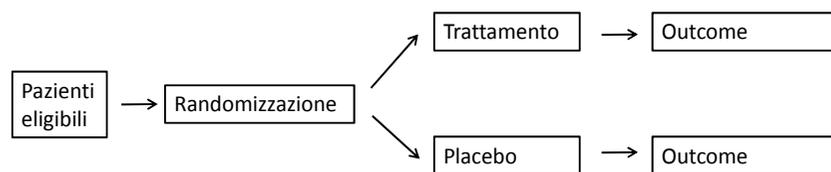
“Confounding is present if the substitute population imperfectly represents what the target would have been like under the counterfactual condition”

“An association measure is confounded (or biased due to confounding) for a causal contrast if it does not equal that causal contrast because of such an imperfect substitution”

$$RR_{\text{causale}} \neq RR_{\text{associazione}}$$

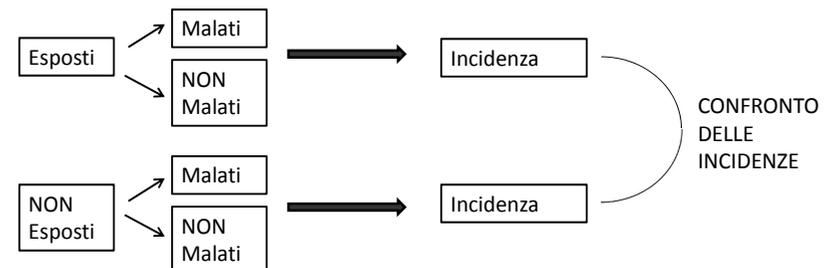
Maldonado & Greenland, Int J Epi 2002;31:422-29

## Studi sperimentali: RCT



- La randomizzazione simula il confronto “controfattuale” rendendo i gruppi confrontabili (condizioni iniziali simili) rispetto a confondenti noti e non noti
- Il confondimento è improbabile al tempo  $t_0$ , quando viene effettuata la randomizzazione

## Studi osservazionali



- Negli studi osservazionali, le esposizioni non sono assegnate casualmente, esposti e non esposti possono essere NON confrontabili
- Il confondimento è sempre un problema da considerare negli studi osservazionali

## *COME TENERE CONTO DEL CONFONDIMENTO*

➤ *In fase di disegno:*

- ✓ Restrizione
- ✓ Randomizzazione
- ✓ Matching

➤ *In fase di analisi:*

- ✓ Stratificazione
- ✓ Standardizzazione
- ✓ Analisi multivariata