

Titolo in Italiano: Inferenza Causale in Epidemiologia (ICE)

English Title: Causal Inference in Epidemiology

Coordinatori:

Rino Bellocco (Milano, Stoccolma), Lorenzo Richiardi (Torino)

Gruppo di Lavoro:

Rino Bellocco (Milano, Stoccolma), Lorenzo Richiardi (Torino), Francesco Barone Adesi (Torino), Costanza Pizzi (Torino, Londra), Milena Maule (Torino,) Daniela Zugna (Milano), Marco Bonetti (Milano), Maria Paola Caria (Milano, Stoccolma), Silvana Antonietta Romio (Milano), Laura Dall'Oglio (Bologna), Roberto D'Amico (Modena), Federica Gallo (Torino), Bianca DeStavola (Londra), Nicola Orsini (Stoccolma), Alessandra Grotta (Milano).

Introduzione

Un aspetto fondamentale degli studi osservazionali, in cui si cerca di valutare la relazione tra un determinato fattore di rischio ed una patologia, è il tentativo di trarre conclusioni di causalità dalla relazione osservata. Ciò vale sia in ambito epidemiologico sia in molti altri contesti che si richiamano al metodo scientifico (sociologia, demografia, economia, scienze dell'educazione, scienze comportamentali, ecc).

Negli ultimi anni un grande sforzo è stato effettuato in diversi contesti di ricerca al fine di unificare la teoria dell'inferenza causale e di fornire una struttura metodologica che possa esser condivisa da tutte le discipline. In particolare molta attenzione è stata dedicata ad inquadrare i concetti epidemiologici di base all'interno di tale teoria causale.

Tuttavia, i metodi statistici comunemente usati forniscono stime che sono interpretabili come misure di associazione, che raramente però corrispondono a effetti causali. In realtà, persino un'analisi statistica di uno studio correttamente pianificato, tali misure di

associazione possono non avere un'interpretazione causale anche quando il ricercatore sia convinto di aggiustare per tutti i possibili confondenti.

Al fine di eliminare la discrepanza tra esigenza di inferenza causale e risultati ottenibili con gli strumenti epidemiologico-statistici classici, è necessario: a) definire in modo formale i concetti di causalità, ossia il concetto di effetto causale, di confondimento, di bias da selezione, ecc. b) identificare le condizioni necessarie richieste per la stima degli effetti causali c) sviluppare metodi analitici che permettano di fornire stime con interpretazione causale.

Alcuni di questi metodi possono essere usati sotto condizioni meno restrittive dei metodi tradizionali e permettono ad esempio la stima dell'effetto causale di una esposizione che varia nel tempo, in presenza di un fattore confondente anch'esso tempo-dipendente che si trova simultaneamente sul percorso causale tra esposizione e malattia. La teoria "counterfactual" rappresenta uno strumento adatto a stabilire le condizioni necessarie per l'inferenza causale e può essere messa in relazione ai grafi causali diretti aciclici (Direct Acyclic Graphs, DAGs) e ai metodi statistici basati sulla teoria dei modelli strutturali e marginali.

Obiettivi specifici

Il gruppo di lavoro che si intende formare ha come obiettivo primario quello di creare un gruppo di ricercatori interessati a interagire e approfondire le tematiche legate all'inferenza causale in epidemiologia, diffondere attraverso corsi e seminari le basi di tale approccio e facilitare le applicazioni di tali strumenti in studi applicativi. Ci proponiamo, a tale riguardo, in un arco iniziale di due anni, a partire dal Gennaio 2009:

- Creazione di un forum di discussione tra epidemiologi, biostatistici ed altri studiosi che si occupano di inferenza causale a partire da studi osservazionali
- Identificazione di ricercatori già esperti al fine di loro un concreto coinvolgimento nelle attività del gruppo. La creazione di tale rete di esperti favorirà il collegamento

tra diverse istituzioni che svolgono ricerca in questo ambito: osservatori epidemiologici, agenzie sanitarie regionali e/o nazionali, università

- Applicazione dei metodi proposti in casi reali
- Monitoraggio della letteratura specializzata allo scopo di individuare nuovi spunti metodologici e di diffonderli all'interno del gruppo (eventualmente tramite un apposito spazio web dedicato)
- Attività di aggiornamento e approfondimento "interno" mediante l'organizzazione di workshop e seminari dedicati, nonché l'organizzazione di una sessione/corso dedicato alla prossima conferenza nazionale SISMEC
- Attività di formazione per "esterni" attraverso corsi di perfezionamento specifici e master
- Pubblicazioni a livello nazionale allo scopo di diffondere nella comunità scientifica italiana le conoscenze acquisite in ambito di inferenza causale
- Collaborazione con l'attività della rivista SISMEC BioMedical Statistics and Clinical Epidemiology (ad esempio sviluppo di un numero speciale dedicato all'inferenza causale in epidemiologia)
- Collaborazione con la Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE) (ad esempio organizzazione di un seminario satellite congiunto)
- Collaborazione con i maggiori gruppi internazionali, ad esempio l'Harvard working group on Causal Inference (Prof. Hernan), Boston; London School of Hygiene and Tropical Medicine (Prof. De Stavola), Londra; Medical Epidemiology and Biostatistics, (Prof. Palmgren), Stoccolma.

I temi di particolare interesse (che potranno essere approfonditi da sottogruppi formati ad-hoc) saranno determinati anche dal contributo che verrà chiesto ai vari membri, ma si propongono inizialmente:

- Comprensione e costruzione dei DAGs negli studi osservazionali
- Sviluppo e applicazione dei metodi di inferenza causale e loro confronto con i metodi standard, in particolare i metodi basati sulla G-estimation , Marginal Structural Models, Propensity Score Models
- Software statistici che facilitano l'applicazione di tali metodi

In conclusione, il gruppo di lavoro si propone di produrre nell'arco dei due anni alcuni articoli scientifici. Il principale obiettivo può essere individuato uno o due "background papers" (la cui naturale collocazione è la rivista BMSCE della Sismec) che racchiuda, oltre all'inquadramento del problema oggetto del gruppo di lavoro, alcune riflessioni originali.

Inoltre, si propone di applicare i metodi proposti nei vari progetti e studi dove i singoli membri del gruppo sono coinvolti.

Infine, un ulteriore outcome atteso può essere rappresentato dalla organizzazione di un workshop intermedio e uno finale legato agli aspetti teorici e pratici sviluppati dal gruppo di lavoro, utilizzando le diverse competenze dei vari membri.

Bibliografia Essenziale

Greenland, S, P. J. R. J. (1999), 'Causal diagrams for epidemiologic research', *Epidemiology* 10(1), 37-48.

Robins, J.M., H. M. B. B. (2000), 'Marginal Structural Models and Causal Inference in Epidemiology', *Epidemiology*, 11(5):550-560. 11, 550-560.

Hernán, MA, H. S. W. M. M. A. (2002), 'Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology', *American Journal of Epidemiology* 155, 176-184.

Maldonado, G. & Greenland, S. (2002), 'Estimating causal effects', *Int J Epidemiol* 31(2), 422--429.

Sato T, M. (2003), 'Marginal structural models as a tool for standardization', *Epidemiology* 14(6), 680-686.

Hernán, M. (2004), 'A definition of causal effect for epidemiologic research', *Journal of Epidemiology and Community Health* 58, 265-271.

Hernán, MA, R. J. (2006), 'Estimating causal effects from epidemiological data', *Journal of Epidemiology and Community Health* **60**, 578-586.