Misure di effetto: Endpoint binari

Diversi tipi di indici riassuntivi

Tipo di variabile	Indici riassuntivi
Continua: pressione, intensità del dolore….	**medie, mediane**
Binaria: Mortalità, infarto…	**proporzioni**
Tempo all'evento: tempo alla morte, tempo alla ricaduta….	**curve di sopravvivenza**

Esempio - descrizione

Obiettivo dello studio:
Valutazione dell'effetto di due diversi regimi di condizionamento sulla mortalità nei primi 100 giorni post-trapianto di midollo osseo (TMO).

End-point primario:
Mortalità nei primi 100 giorni post -TMO.

Morte
nei 100 gg post-TMO → **SI**
nei 100 gg post-TMO → **NO**

Esempio – risultati

Regime di condizionamento

		A	B	Tot.
Evento	**Morto**	12	15	27
	Vivo	98	99	197
	Tot.	110	114	224

Come valutare l'effetto di A e B (standard) sulla mortalità nei primi 100 gg dal TMO?

Misure di effetto per variabili dicotomiche

Le misure di effetto più comunemente utilizzate si basano:

- **sul rischio:**
  - differenza fra i rischi (Riduzione Assoluta di Rischio)
  - rischio relativo
  - number needed to treat
- **sull'odds:**
  - odds ratio

Premessa – il rischio

Rischio: probabilità che si verifichi un evento

Esempio: Probabilità di morte nel gruppo A

$$\Pr(\text{morto}|\,A) = p_A = \frac{12}{110} = 0.11$$

Il rischio è una proporzione ($0 \leq p \leq 1$).

Premessa – l'odds

Odds: $\dfrac{\text{probabilità che si verifichi un evento}}{\text{probabilità che non si verifichi un evento}}$

Esempio: Odds di morte nel gruppo A

$$\frac{\Pr(\text{morto}|A)}{\Pr(\text{vivo}|A)} = \frac{\Pr(\text{morto}|A)}{1\text{-}\Pr(\text{morto}|A)} = \frac{0.11}{0.89} = 0.12$$

L'odds è un rapporto fra due probabilità la cui somma è 1 ($\text{odds} \geq 0$).

Misure di effetto – Differenza fra i Rischi

Regime di condizionamento

		A	B	Tot.
Evento	**Morto**	12	15	27
	Vivo	98	99	197
	Tot.	110	114	224

$-1 < \Delta < 1$
$\Delta = 0$ no diff

$$\Delta = p_B - p_A =$$
$$= 0.132 - 0.109 = 0.023$$

Misure di effetto – Number Needed to Treat

Number Needed to Treat:

$$NNT = \frac{1}{|p_B - p_A|} = \frac{1}{\Delta}$$

NNT≥1
NNT=+∞ no diff

Numero di pazienti che è necessario trattare con A per prevenire un evento.

$$NNT = \frac{1}{(0.123 - 0.109)} = \frac{1}{0.023} = 43.48 \sim 44$$

Poiché trattando n soggetti con A ci si attende un risparmio di $n(p_b-p_a)$ eventi, se si volesse prevenire 1 solo evento, si dovrebbero trattare $NNT(p_b-p_a)=1$

Misure di effetto – Rischio Relativo

Regime di condizionamento

		A	B	Tot.
Evento	**Morto**	12	15	27
	Vivo	98	99	197
	Tot.	110	114	224

RR≥0 ma il suo valore massimo è vincolato a p_B (se p_B=0.1, 0<RR<10)
RR=1 no diff

$$RR = p_A / p_B = 0.109 / 0.132 = 0.826$$

Misure di effetto – Rischio Relativo

Regime di condizionamento

		A	B	Tot.
Evento	**Morto**	12	15	27
	Vivo	98	99	197
	Tot.	110	114	224

$$RR = p_A / p_B = 0.109 / 0.132 = 0.826$$

Riduzione del Rischio Relativo

$$RRR = 1 - RR = 0.174$$

Misure di effetto – Odds Ratio (1)

Regime di condizionamento

		A	B	Tot.
Evento	**Morto**	12	15	27
	Vivo	98	99	197
	Tot.	110	114	224

$$OR = \frac{p_A}{(1-p_A)} / \frac{p_B}{(1-p_B)} = \frac{0.109}{0.891} / \frac{0.132}{0.868} = 0.808$$

OR≥0
OR=1 no diff

Misure di effetto – Odds Ratio (2)

Regime di condizionamento

		A	B	Tot.
Evento	Morto	12	15	27
	Vivo	98	99	197
	Tot.	110	114	224

$$OR = \frac{p_A}{(1-p_A)} \Big/ \frac{p_B}{(1-p_B)} =$$

$$= \frac{12 \times 99}{15 \times 98} = 0.808$$

Esempio - sintesi

Differenza fra i rischi:

$$\Delta = p_B - p_A = \frac{15}{114} - \frac{12}{110} = 0.132 - 0.109 = 0.023$$

Number Needed to Treat:

NNT = 44

Rischio relativo:

$$RR = \frac{p_A}{p_B} = \frac{0.109}{0.132} = 0.826$$

Odds ratio:

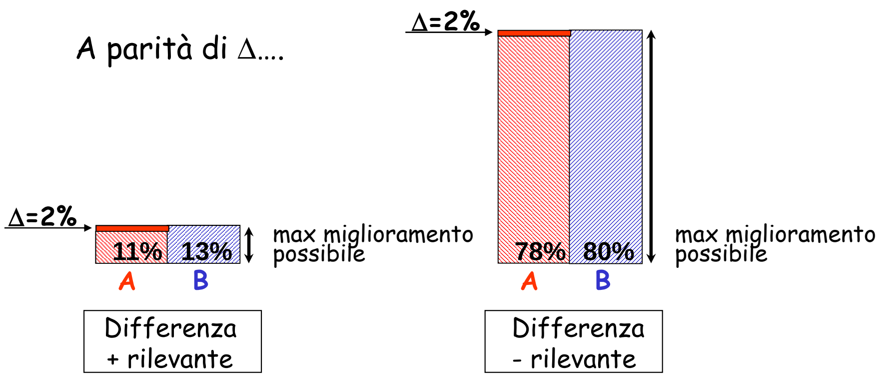
$$OR = \frac{Odds_A}{Odds_B} = \frac{p_A/(1-p_A)}{p_B/(1-p_B)} = \frac{0.109/0.891}{0.132/0.868} = 0.81$$

Per qualunque misura considerata
<u>si evidenzia un vantaggio di A.</u>

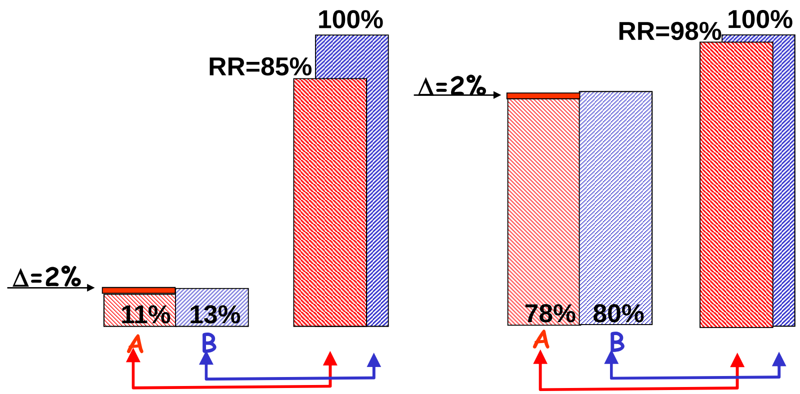
Misura assoluta

La differenza assoluta ha un valore che assume rilevanza diversa a seconda dell'entità del fenomeno.

A parità di Δ....



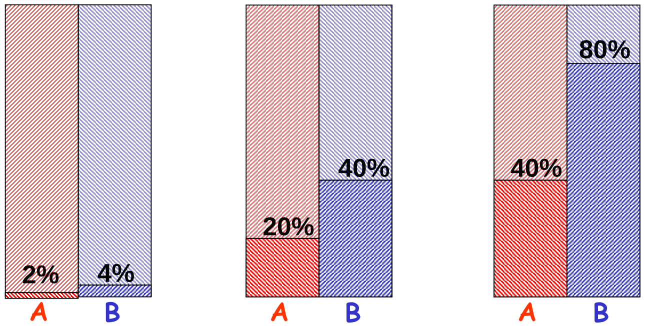
Misura relativa



RR (e OR) sono preferibili per esprimere l'effetto proprio del trattamento, mentre quelle assolute servono maggiormente per esprimere il suo impatto clinico.

Misura relativa

Ad un RR=0.5 per il trattamento sperimentale A, rispetto allo standard B, possono corrispondere scenari completamente differenti.



Scenario 1 Scenario 2 Scenario 3

Misura relativa - precisazione

Più in dettaglio:

	p_A	p_B	Δ	RR	OR
1	0.01	0.02	0.01	**0.5**	0.495
2	0.02	0.04	0.02	**0.5**	0.490
3	0.10	0.20	0.10	**0.5**	0.444
4	0.20	0.40	0.20	**0.5**	0.375
5	0.40	0.80	0.40	**0.5**	0.167

Per **presentare ed interpretare** i dati, non serve il solo valore relativo dell'effetto, ma anche il valore ottenuto nei singoli gruppi (o perlomeno nel gruppo di controllo).

RR e OR - peculiarità

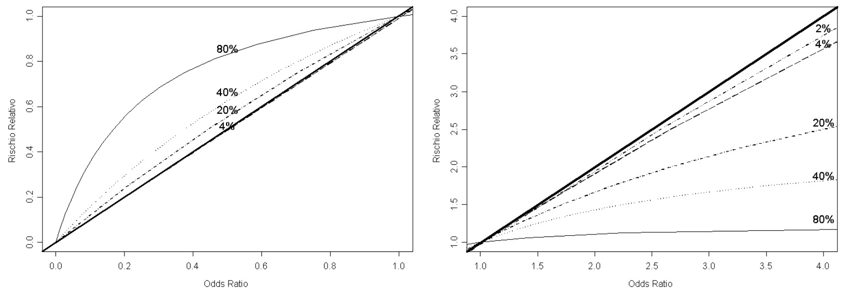
	p_A	p_B	RR	OR
1	0.01	0.02	**0.5**	0.495
2	0.02	0.04	**0.5**	0.490
3	0.10	0.20	**0.5**	0.444
4	0.20	0.40	**0.5**	0.375
5	0.40	0.80	**0.5**	0.167

I valori di RR e OR tendono a coincidere SOLO quando l'evento è raro (i.e. quando p_B e p_A sono piccoli), poiché:

$$OR = \frac{p_A/(1-p_A)}{p_B/(1-p_B)} = \frac{p_A}{p_B}\frac{(1-p_B)}{(1-p_A)} = RR\frac{(1-p_B)}{(1-p_A)}$$

RR e OR - avvertenze

Non sempre l'OR può essere interpretato come RR.



Come regola empirica, è possibile interpretare l'OR come se fosse un RR quando i rischi non sono superiori al 5%.

RR e OR - riassumendo

RR e OR
- ✓ assumono **valori diversi**
- ✓ hanno **significati differenti**
- ✓ ma vanno nella **stessa direzione**

Se A e B sono equivalenti ⇒ tendono ad 1

Se A è peggiore di B ⇒ sono maggiori di 1

Se A è migliore di B ⇒ sono minori di 1

Perché preferire OR al RR ?

1) OR ha migliori proprietà matematico/statistiche
2) OR può essere modellato in funzione di variabili esplicative (modello logistico)
3) OR può essere utilizzato indipendentemente dalla natura dello studio (RR **NON** può essere utilizzato negli studi caso-controllo).

OR risulta però di più difficile interpretazione.

Il disegno dello studio

Rappresentazione generale dei risultati di uno studio con end-point dicotomico

Gruppo

Evento		A	B	Tot.
	SI	a	b	a+b
	NO	c	d	c+d
	Tot.	n_A=a+c	n_B=b+d	n

Il disegno dello studio

Rappresentazione generale dei risultati di uno studio con end-point dicotomico

Trattamento/Esposizione

Evento		A	B	Tot.
	SI	a	b	$\boxed{a+b}$ ⇒ dati osservati
	NO	c	d	$\boxed{c+d}$ ⇒
	Tot.	$\boxed{n_A=a+c}$	$\boxed{n_B=b+d}$	n

fissati dallo sperimentatore

Il disegno dello studio

Rappresentazione generale dei risultati di uno studio con end-point dicotomico

Trattamento/Esposizione

Evento	**A**	**B**	**Tot.**	
SI	a	b	a+b	casi
NO	c	d	c+d	controlli
Tot.	n_A=a+c	n_B=b+d	n	

casi, controlli: fissati dallo sperimentatore

n_A=a+c, n_B=b+d: dati osservati

Precisione delle stime

Data la presenza di variabilità casuale e di quella campionaria, a tutte queste misure è associato un "indice di incertezza" che si chiama errore standard (es).

Evento	**Gruppo A**	**Gruppo B**	**Tot.**
SI	10	20	30
NO	40	30	70
Tot.	50	50	100

	Stima	**e.s.**
Δ	0.20	0.09
RR	0.50	0.12
OR	0.38	0.17

Evento	**Gruppo A**	**Gruppo B**	**Tot.**
SI	100	200	300
NO	400	300	700
Tot.	500	500	1000

	Stima	**e.s.**
Δ	0.20	0.03
RR	0.50	0.05
OR	0.38	0.06

Intervalli di Confidenza – IC (1)

Differenza fra i rischi:

$\Delta \pm z_{(1-\alpha/2)}\, es_\Delta$

$$es_\Delta = \sqrt{\frac{p_B(1-p_B)}{n_B} + \frac{p_A(1-p_A)}{n_A}} = \sqrt{\frac{ac}{(a+c)^3} + \frac{bd}{(b+d)^3}}$$

Number needed to treat:

Problema ancora aperto!

Evento	**Gruppo A**	**Gruppo B**	**Tot.**
SI	a	b	a+b
NO	c	d	c+d
Tot.	n_A=a+c	n_B=b+d	n

Intervalli di Confidenza – IC (2)

Rischio relativo: poiché log(RR) ~ N

$\log(RR) \pm z_{(1-\alpha/2)}\, es_{(\log RR)}$ $\quad es(\log RR) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+c} + \frac{1}{b} - \frac{1}{b+d}}$

trasformazione anti-logaritmica per tornare alla scala del RR

Odds ratio: poiché log(OR) ~ N

$\log(OR) \pm z_{(1-\alpha/2)}\, es_{(\log OR)}$ $\quad es(\log OR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$

trasformazione anti-logaritmica per tornare alla scala dell' OR

Esempio - sintesi

Differenza fra i rischi:

$$\Delta = p_B - p_A = \frac{15}{114} - \frac{12}{110} = 0.132 - 0.109 = 0.023$$

CI=(-0.066 ; +0.108)

Number Needed to Treat:

NNT = 44

CI=???

Rischio relativo:

$$RR = \frac{p_A}{p_B} = \frac{0.109}{0.132} = 0.826$$

CI=(0.451 ; 1.880)

Odds ratio:

$$OR = \frac{Odds_A}{Odds_B} = \frac{p_A/(1-p_A)}{p_B/(1-p_B)} = \frac{0.109/0.891}{0.132/0.868} = 0.81$$

CI=(0.406 ; 2.047)

Per qualunque misura considerata
si evidenzia un vantaggio (non significativo) di A.

Quesito

Supponete di avere necessità di un trattamento anti-ipertensivo per prevenire degli eventi cardiovascolari. Il medico vi permette di scegliere tra tre farmaci alternativi che vi presenta nel modo seguente:

Con il **FARMACO 1** si assiste ad una riduzione del 34% di eventi cardiovascolari

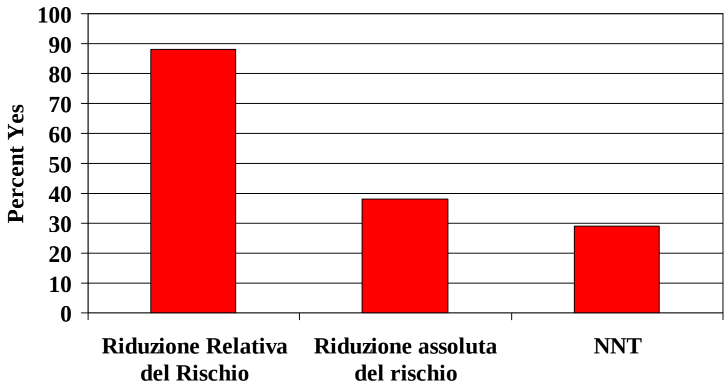
I soggetti trattati con il **FARMACO 2** presentano l' 1.5% di eventi cardiovascolari in meno di quelli che non vengono trattati.

Se 67 soggetti assumessero **il FARMACO 3** preverrebbero un evento cardiovascolare.

Scegliereste il farmaco 1, 2 o 3?

Risultati su 100 intervistati

Le scelte dipendono dal modo in cui è stato comunicato l'effetto del trattamento



Hux, Med Decis Making, 1995

Risultati dello studio

Risultati dello studio (Helsinki Heart Study):

	Trattamento: Anti-ipertensivo	Trattamento: Placebo	Tot.
Evento	2	3	5
Non evento	69	68	137
Tot.	71	71	142
Rischio di eventi cardiovascolari	0.029	0.044	

Presentation of risks

- **RR**= 0.029/0.044 =0.66
  - **Riduzione del RR** = 1 - 0.66 = 0.34
- Δ= 0.044 - 0.029 = 0.015
- **NNT**= 1/0.015 = 67