

***Misure di effetto I:
Endpoint binari
(variabili dicotomiche)***

Dipartimento di Medicina e Chirurgia



- Obiettivo:

Apprendere gli indicatori fondamentali utilizzati nella ricerca biomedica per descrivere l'effetto di un trattamento/esposizione (rispetto ad un gruppo di controllo) quando l'outcome dello studio sia rappresentato da un evento dicotomico ovvero da una variabile binaria

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 randomizzato:

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.



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

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

Il rischio è una proporzione.

Premessa - l'odds

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

Esempio: Odds di morte nel gruppo A

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

L'odds è un rapporto fra due probabilità la cui somma è 1.

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

$$\begin{aligned}\Delta &= p_B - p_A = \\ &= 0.132 - 0.109 = 0.023\end{aligned}$$

Misure di effetto - Number Needed to Treat

Number Needed to Treat:

$$\text{NNT} = \frac{1}{(p_B - p_A)} = \frac{1}{\Delta}$$

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

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

Poiché trattando n soggetti con A (invece che con B) ci si attende un risparmio di $n(p_B - p_A)$ eventi, se si vuole prevenire 1 evento, si devono trattare con A $n = \text{NNT}$ pazienti perché $\text{NNT}(p_B - p_A) = 1$.

Esempi studi descrittivi

nella contemporaneità
dell'emergenza COVID 19

danno le informazioni iniziali in
nuove aree

Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China

ZunyouWu, Jennifer M.McGoogan, JAMA, February 24, 2020

Report of the Chinese Center for Disease Control and Prevention Report

- 72 314 Cases (as of February 11, 2020)
- Confirmed cases: 44 672 (62%)
- Suspected cases: 16 186 (22%)
- Diagnosed cases: 10 567 (15%)
- Asymptomatic cases: 889 (1%)

Age distribution (N = 44 672)

- ≥ 80 years: 3%(1408 cases)
- 30-79 years: 87%(38 680 cases)
- 20-29 years: 8%(3619 cases)
- 10-19 years: 1% (549 cases)
- < 10 years: 1% (416 cases)

Spectrum of disease (N = 44 415)

- Mild: 81% (36 160 cases)
- Severe: 14%(6168 cases)
- Critical: 5%(2087 cases)

Case-fatality rate

- 2.3%(1023 of 44 672 confirmed cases)
- 14.8%in patients aged ≥ 80 years (208 of 1408)
- 8.0% in patients aged 70-79 years (312 of 3918)
- 49.0% in critical cases (1023 of 2087)

Health care personnel infected

- 3.8%(1716 of 44 672)
- 63% in Wuhan (1080 of 1716)
- 14.8%cases classified as severe or critical (247 of 1668)
- 5 deaths

Qual è il rischio di morte per soggetti COVID-19 positivi in Cina?

Case-fatality rate

- 2.3% (1023 of 44 672 confirmed cases)
- 14.8% in patients aged ≥ 80 years
(208 of 1408)
- 8.0% in patients aged 70-79 years
(312 of 3918)
- 49.0% in critical cases (1023 of 2087)

Casi Prevalenti ed Incidenti in Italia di COVID-19, 7 marzo 2020

Fonte: Protezione civile - Sole 24ore

Casi attualmente positivi	Morti	Dimessi/ guariti	Casi TOTALI
5061	233	589	5883
+1145	+36	+66	+1247

+ rappresenta l'incremento rispetto al 6 marzo

Qual è il rischio di morte per soggetti COVID-19 positivi in Italia?

Case-fatality rate (al 7 marzo 2020)

- 3.96% (233 of 5883 confirmed cases) ovvero circa 4%
- NON abbiamo però i dati per età e per gravità di malattia ma solo il rischio totale
- Possiamo dire se in Italia il rischio di morte sia superiore o inferiore a quello osservato in Cina ??

Misure di effetto - Rischio Relativo

Regime di condizionamento

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

$$\begin{aligned} RR &= P_A / P_B = \\ &= 0.109 / 0.132 = 0.826 \end{aligned}$$

$$RRR = 1 - RR = 0.174$$

Riduzione del
Rischio Relativo

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

$$\begin{aligned} \text{OR} &= \frac{p_A}{(1-p_A)} / \frac{p_B}{(1-p_B)} = \\ &= \frac{0.109}{0.891} / \frac{0.132}{0.868} = 0.808 \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned} \text{OR} &= \frac{p_A}{(1-p_A)} / \frac{p_B}{(1-p_B)} = \\ &= \frac{12 \times 99}{15 \times 98} = 0.808 \end{aligned}$$

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:

$$\text{NNT} = 44$$

Rischio relativo:

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

Odds ratio:

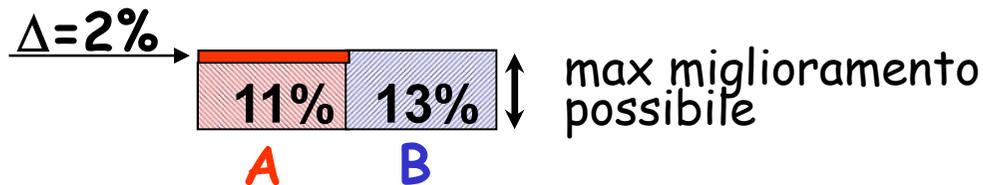
$$\text{OR} = \frac{\text{Odds}_A}{\text{Odds}_B} = \frac{p_A/(1-p_A)}{p_B/(1-p_B)} = \frac{0.109/0.891}{0.132/0.868} = 0.81$$

Per qualunque misura considerata
si evidenzia un vantaggio di A.

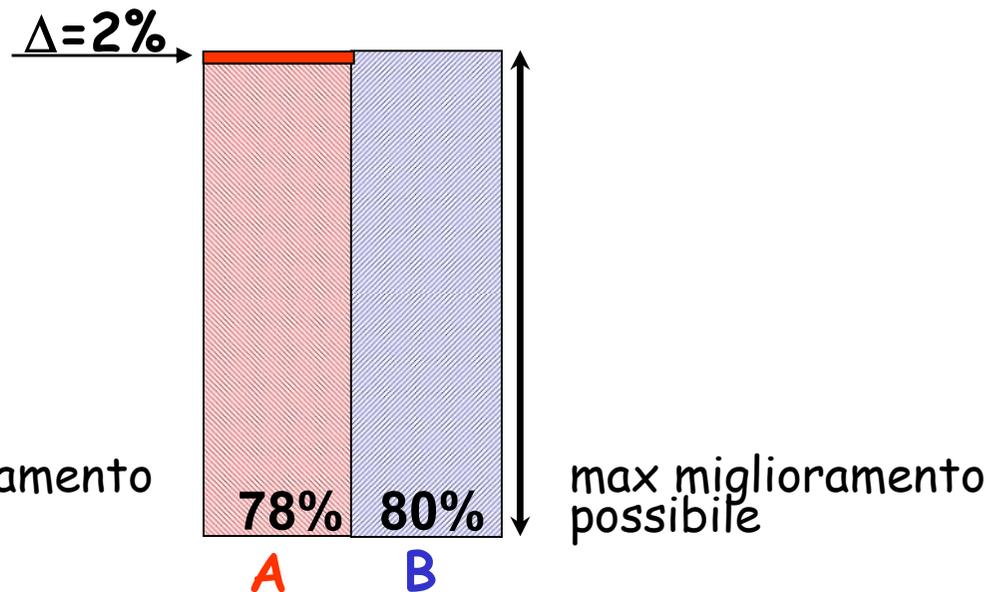
Misura assoluta

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

A parità di Δ ...

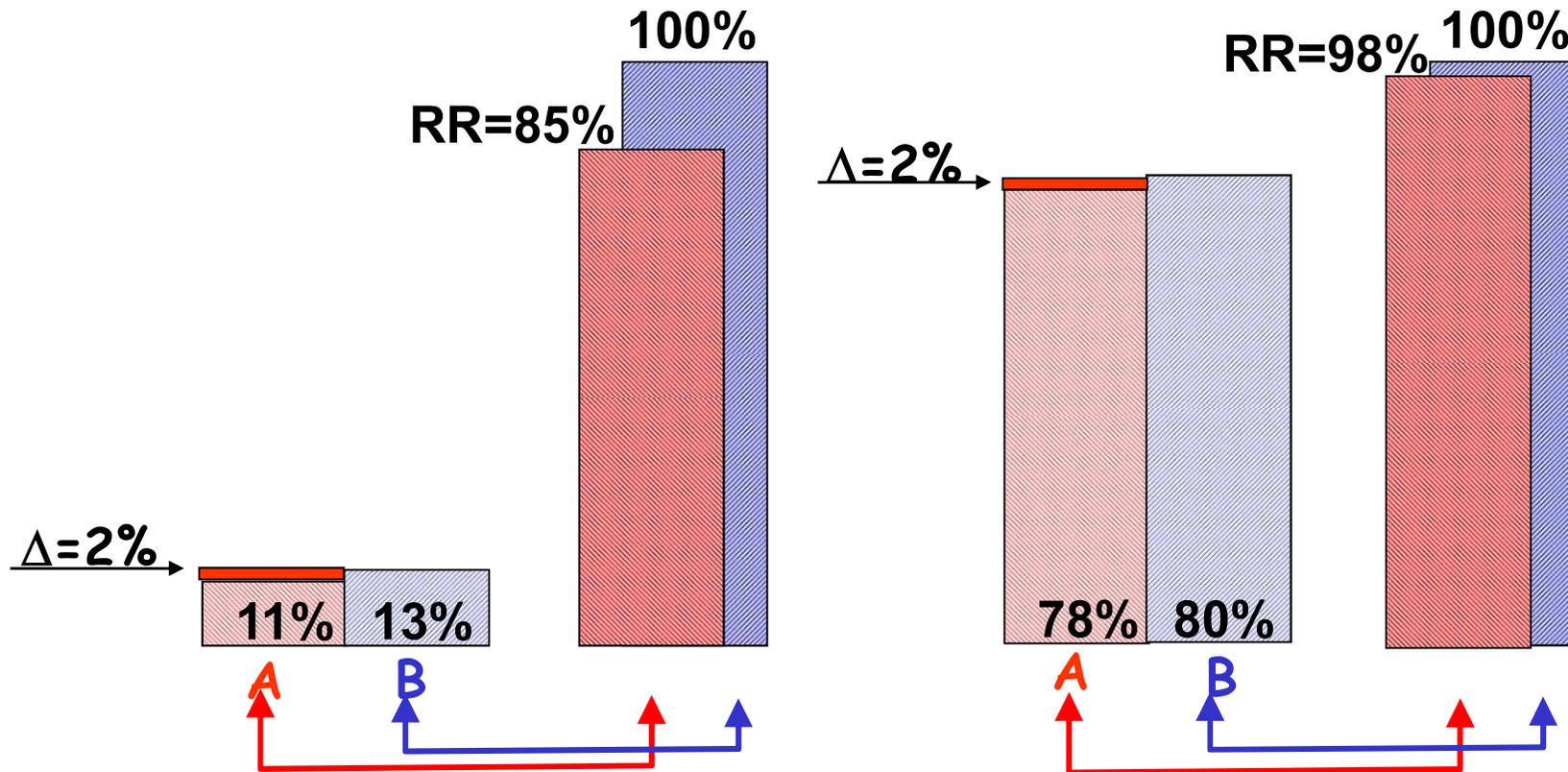


Differenza
+ rilevante



Differenza
- rilevante

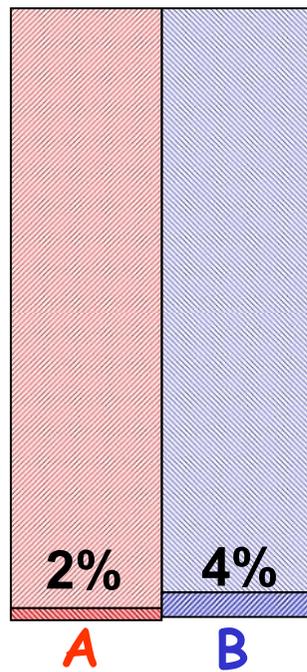
Misura relativa



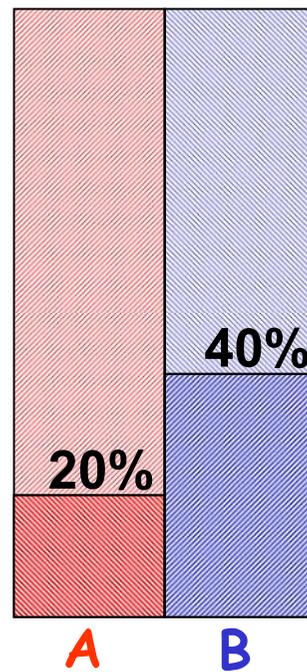
RR (e OR) sono preferibili per esprimere l'effetto proprio del trattamento, mentre quelle assolute servono maggiormente per esprimere il suo impatto clinico.

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

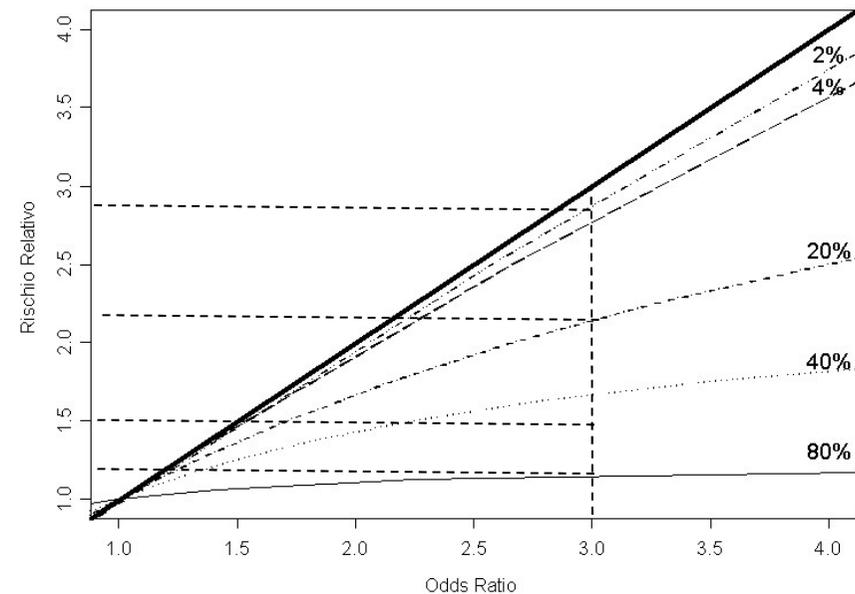
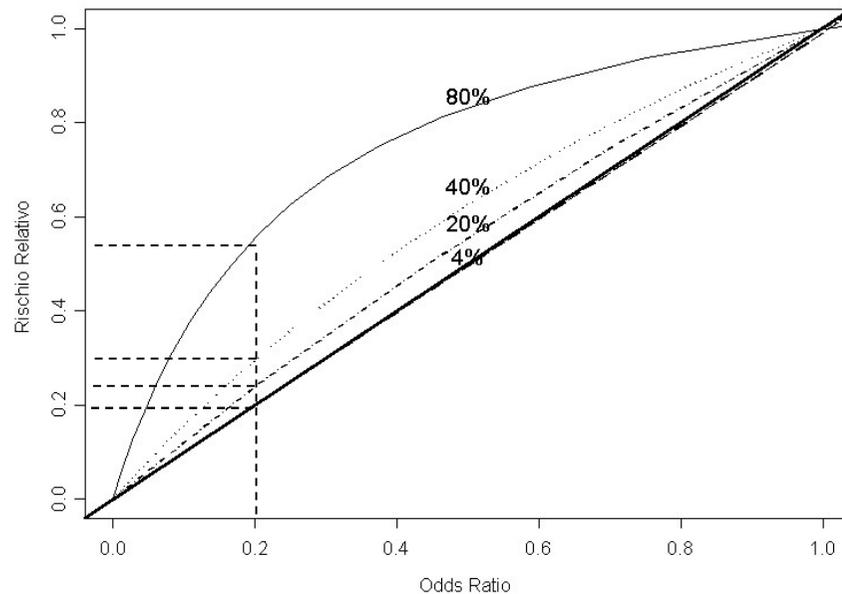
	p_A	p_B	RR	OR
1	0.01	0.02	0.5	0.495
2	0.02	0.04	0.5	0.490
3	0.10	0.20	0.5	0.444
4	0.20	0.40	0.5	0.375
5	0.40	0.80	0.5	0.167

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:

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

RR e OR - avvertenze

Non sempre l'OR può essere interpretato come RR.

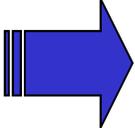


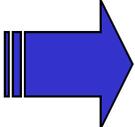
L'OR è uno stimatore di rischio relativo distorto che tende a enfatizzare l'effetto dell'esposizione.

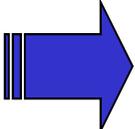
Come regola empirica, è possibile interpretare l'OR come se fosse un RR quando i rischi non sono superiori al 5%.

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		Tot.
		A	B	
Evento	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		
		A	B	Tot.
Evento	SI	a	b	a+b → dati osservati
	NO	c	d	c+d → dati osservati
Tot.		$n_A = a+c$ ↓ fissati dallo sperimentatore	$n_B = b+d$ ↓ fissati dallo sperimentatore	n

Questo è uno studio prospettico (sperimentale o osservazionale) a due gruppi di trattamento

Il disegno dello studio

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

Trattamento/Esposizione

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

dati osservati

sperimentatore
fissati dallo

Questo è uno studio retrospettivo osservazionale caso-controllo

Food Groups and Alcoholic Beverages and the Risk of Stomach Cancer: A Case-Control Study in Italy

E. Lucenteforte, et al.

To investigate the role of a wide range of foods and beverages on the risk of stomach cancer, we analyzed data from a case-control study carried out in Italy between 1997 and 2007 on 230 subjects with incident histologically confirmed stomach cancer (143 men and 87 women, age range 22–80 yr) and 547 controls (286 men and 261 women, age range 22–80 yr) admitted to hospital for acute, non neoplastic diseases. Odds ratios (OR) of stomach cancer were estimated using unconditional multiple logistic regression models, adjusted for age, sex, energy intake, and other selected variables.

A direct association with stomach cancer risk was observed for cereals (OR=2.07, 95% CI = 1.01–4.24, for the highest compared to the lowest quintile of intake, *P* for trend = 0.03), soups (OR = 1.94, 95% CI = 1.10–3.42, *P* for trend = 0.05), and potatoes (OR = 2.04, 95% CI = 1.05–3.98, *P* for trend = 0.04). Conversely, inverse trends in risk were observed with vegetables (OR = 0.47, 95% CI = 0.27–0.81, *P* for trend = 0.01) and fruit intake (OR = 0.53, 95% CI = 0.30–0.93, *P* for trend = 0.08).

The results of this study confirm a protective role of vegetables and fruit against stomach cancer and suggest a detrimental effect of (refined) cereals on this neoplasm.

Nutrition and Cancer, 60(5), 577–584, 2008

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).

Gruppo			
Evento	A	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

Gruppo			
Evento	A	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		Tot.
	A	B	
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 $\log(\text{RR}) \sim N$

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

trasformazione anti-logaritmica per tornare alla scala del RR

Odds ratio: poiché $\log(\text{OR}) \sim N$

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

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.

Oltre alla stima ...ci sono i test di ipotesi

Regime di condizionamento			
	A	B	Tot.
Morto	12	15	27
Vivo	98	99	197
Tot.	110	114	224

L'adozione del nuovo regime di condizionamento A migliora la mortalità acuta post-TMO?

- 1) test sulle proporzioni
- 2) test chi-quadro (associazione)
- 3) test esatto di Fisher
(da utilizzare quando il valore atteso delle frequenze nelle celle è minore di 5)