



Misure di associazione



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

annarita.vestri@uniroma1.it

- Misure di effetto (teoriche)
- Misure di associazione (stime empiriche delle precedenti)

EFFETTO: quantità di cambiamento nella frequenza delle malattie causata da uno specifico fattore

Esempio: di quanto sarebbe ridotta la mortalità per tumore al polmone in una coorte di fumatori se questi non avessero fumato?

Per calcolare l'associazione tra esposizione ed esito si riassumono i dati in una tabella 2x2 (o tabella di contingenza)

		Malattia		
		SI	NO	
Esposizione	SI	a	b	a+b
	NO	c	d	c+d
		a+c	b+d	a+b+c+d

RISCHIO ATTRIBUIBILE

- Misura l'effetto di un'esposizione sulla popolazione esposta
- Permette di valutare il beneficio OTTENIBILE da un intervento di prevenzione
- Estremamente utile per stabilire a quale intervento sanitario si deve dare la priorità

$$\text{Risk difference} = IC_1 - IC_0$$

$$\text{Rate difference} = TI_1 - TI_0$$

Misure di impatto: Rischio attribuibile e Rischio attribuibile %

rischio attribuibile = differenze di incidenza (tassi o rischi)

$$RA = I_e - I_o$$

rischio attribuibile % = differenze di incidenza (tassi o rischi)%

$$RA \% = (I_e - I_o) / I_e$$

Uso di contraccettivi orali (CO) e batteriuria (donne 16-49)

		batteriuria		
		SI	NO	
CO	SI	27	455	482
	NO	77	1831	1908
		104	2286	2390

$$RA = IC_e - IC_0 = (27/482) - (77/1908) = 0.01566 = 1566/10^5$$

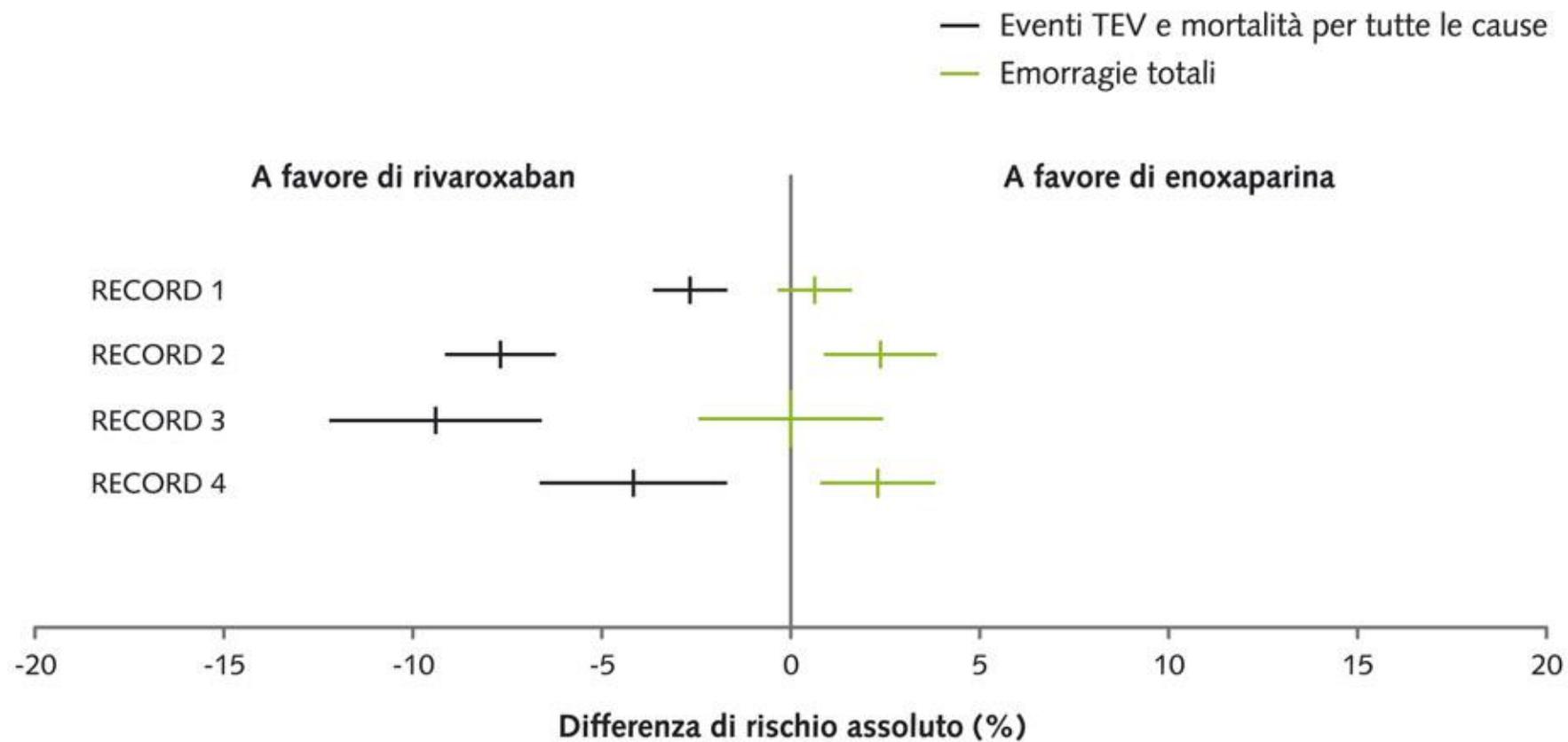
Tra le utilizzatrici di CO 1566/100.000 casi di batteriuria sono attribuibili ai CO

Uso di contraccettivi orali (CO) e bacteriuria (donne 16-49)

		bacteriuria		
		SI	NO	
CO	SI	27	455	482
	NO	77	1831	1908
		104	2286	2390

$$RA\% = (IC_e - IC_0) / IC_e = (27/482) - (77/1908) / (27/482) = 0.2795 = 27.96\%$$

Ossia eliminando i CO avrei il 28% in meno di casi di bacteriuria nelle donne che fanno uso di CO



Coronavirus disease 2019 (Covid-19) occurs after exposure to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). For persons who are exposed, the standard of care is observation and quarantine. **Whether hydroxychloroquine can prevent symptomatic infection after SARS-CoV-2 exposure is unknown.**

Results: We enrolled 821 asymptomatic participants. Overall, 87.6% of the participants (719 of 821) reported a high-risk exposure to a confirmed Covid-19 contact.

The **incidence of new illness compatible with Covid-19** did not differ significantly between participants receiving hydroxychloroquine (49 of 414 [11.8%]) and those receiving placebo (58 of 407 [14.3%]);

the **absolute difference was -2.4 percentage points (95% confidence interval, -7.0 to 2.2; P = 0.35).**

Misure di impatto: Rischio attribuibile e Rischio attribuibile %

Se il rischio di tumore del polmone attribuibile al fumo è 90%, ciò significa che il 90% dei casi di cancro al polmone sono attribuibili al fumo.

Ma non vuol dire che, se improvvisamente tutti smettessero di fumare, scomparirebbe il 90% dei tumori polmonari.

Innanzitutto, quasi nessuna esposizione può essere rimossa immediatamente.

E inoltre alcune esposizioni (come il fumo) hanno un effetto cumulativo negli anni e la prevalenza di persone che fumano ora descrive la situazione attuale di un processo che è continuato nel tempo

Misure di impatto: Rischio attribuibile e Rischio attribuibile %

Le misure di impatto hanno valore quando il rapporto causale tra esposizione ed esito è provato, e quando il rischio relativo è stato stimato al netto di potenziali fattori confondenti.

Le misure di attribuzione aiutano a creare lo scenario di cosa accadrebbe se si modificasse la frequenza del fattore di rischio.

Quindi il fattore di rischio deve essere modificabile.

A volte vengono utilizzati, al posto dei fattori di rischio, indicatori surrogati per la suscettibilità (per esempio, la familiarità per tumore) oppure marker preclinici (per esempio, la storia di biopsie benigne del seno).

Le misure che vengono ottenute non hanno alcun valore pratico.

Misure di impatto: Rischio attribuibile e Rischio attribuibile %

Un errore frequente è confondere la quota di rischio attribuibile a un fattore con la proporzione di casi che hanno quel fattore.

Per esempio: “è stato stimato che il rischio attribuibile di popolazione a dieci fattori di rischio combinati è 0,25. Quindi, nonostante diversi fattori di rischio siano stati identificati, resta il fatto che il 75% delle donne non ha alcun fattore di rischio”; oppure “solo il 25% dei casi di tumore del seno nelle donne tra 30 e 54 anni possono essere attribuiti a uno o più dei fattori di rischio, ciò significa che la maggioranza dei casi non ha un fattore di rischio noto”.

In questi casi si confonde la quota di malattia attribuibile al fattore di rischio con la percentuale di casi esposti al fattore di rischio.

Si tratta di una differenza apparentemente sottile, ma concettualmente importante.

Interpretazione corretta: stiamo parlando della quota di rischio della malattia che sarebbe evitata, in tutto o in parte, se si riducesse l'esposizione, in tutto o in parte.

MISURE DI ASSOCIAZIONE

Per misurare un'associazione dobbiamo confrontare l'esperienza degli esposti con quello che sarebbe successo in assenza di esposizione

Le misure che forniscono l'intensità e la forza dell'associazione tra un determinante e una malattia sono

Rischio Relativo (RR)

Odds Ratio (OR)

Le misure di effetto: il rischio relativo

- Il RR stima la forza dell'associazione causale tra un determinante e la malattia ed indica di quanto è più alta (o più bassa) la possibilità di sviluppare la malattia tra gli esposti rispetto ai non esposti
- È il rapporto tra l'incidenza (rischio o tasso) nel gruppo degli esposti diviso l'incidenza (rischio o tasso) di malattia nel gruppo dei non esposti

Le misure di effetto: il rischio relativo

Il rischio relativo può essere o un rapporto tra rischi (risk ratio) oppure un rapporto tra tassi (rate ratio)

$$\text{RR} = \frac{\text{rischio tra gli esposti}}{\text{rischio tra i non esposti}}$$

$$\text{RR} = \frac{\text{tasso di incidenza tra gli esposti}}{\text{tasso di incidenza tra i non esposti}}$$

varia da 0 a infinito

Rischio relativo (RR)

RR= 1

L'esposizione non è un determinante della malattia

RR> 1

L'esposizione è associata positivamente con la malattia, costituisce un probabile fattore di rischio

RR< 1

L'esposizione è associata negativamente con la malattia, costituisce un probabile fattore di protezione

Uso di contraccettivi orali (CO) e Infarto acuto del miocardio (IMA)

		Malattia		
		SI	NO	
Esposizione	SI	23	304	327
	NO	133	2816	2949
		156	3120	3276

Uso di contraccettivi orali (CO) e Infarto acuto del miocardio (IMA)

		Malattia		
		SI	NO	
Esposizione	SI	23	304	327
	NO	133	2816	2949
		156	3120	3276

$$RR = I_e / I_0 = IC_e / IC_0 = (23/327) / (133/2949) = 1.56$$

Interpretazione dei risultati

$$RR = I_e / I_0 = IC_e / IC_0 = (23/327) / (133/2949) = 1.56$$

Significa che il rischio di aver un IMA tra chi usa i CO è 1.56 volte quello di avere un IMA tra chi non ne fa uso

Oppure

Il rischio di avere un IMA tra chi usa i CO è aumentato del 56% [= (1.56-1)*100] rispetto a chi non ne fa uso

Fumo e ictus

		Malattia		
		SI	NO	
Esposizione	SI	139	-	280141
	NO	70	-	395593
		219		675.734

$$RR = I_e / I_0 = TI_e / TI_0 = (139/280141) / (70/395593) = 2,8$$

Interpretazione

- **RR =2,8 significa che il rischio di ictus tra le fumatrici è 2,8 volte quello tra le non fumatrici**
- **Oppure che le fumatrici hanno un rischio aumentato del 180% (2,80-1) di sviluppare un ictus rispetto a chi...**

- **Ipotesi, se il RR fosse 0,9 allora direi che il rischio di contrarre...X negli esposti è 0.9 volte rispetto ai non esposti ...oppure il rischio negli esposti di contrarre X è (1-0.9) ridotto del 10% rispetto ai non esposti.**

Le misure di effetto: l'odds ratio

L'odds ratio si calcola come:

$$\text{OR} = \frac{\text{odds tra gli esposti}}{\text{odds tra i non esposti}}$$

Matematicamente equivale a

$$\text{OR} = \frac{\text{odds tra malati}}{\text{odds tra i non malati}}$$

varia da 0 a infinito

Odds Ratio(OR)

OR= 1

La malattia non è associata all'esposizione

OR> 1

La malattia è associata positivamente con l'esposizione, questa costituisce un probabile fattore di rischio

OR< 1

La malattia è associata negativamente con l'esposizione, questa costituisce un probabile fattore di protezione

Odds ratio (rapporto tra Odds di malattia)

		Malati	Non malati
Esposizione	SI	a	b
	NO	c	d

Odds ratio (rapporto tra Odds di malattia) Contraccettivi orali e IMA

		Odds di malattia	
		Malati	Non malati
Esposizione	SI	139	196
	NO	164	145

odds di malattia tra esposti e non esposti

$$OR_m = O_e/O_o = (a/b)/(c/d) = (a*d)/(b*c) = (139*45)/(96*64) = 1.61$$

odds di esposizione tra malati e non malati

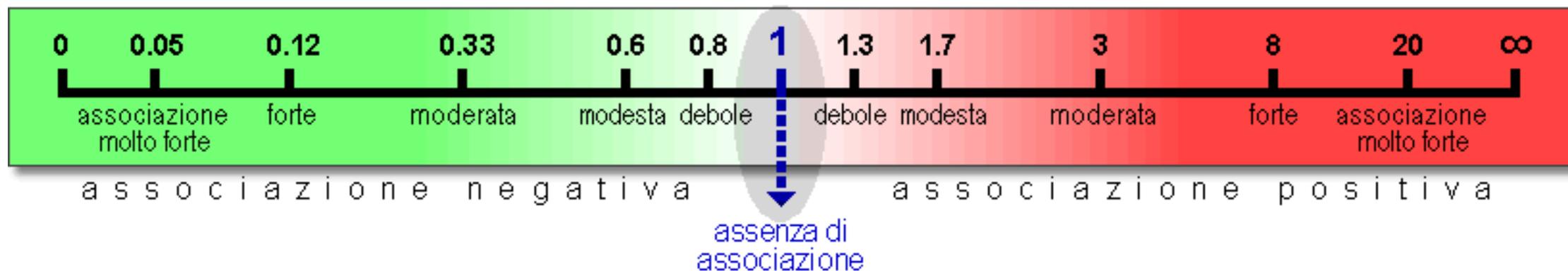
$$OR_e = O_m/O_s = (a/c) / (b/d) = (a*d)/(b*c)$$

Le misure di effetto: l'odds ratio

- **L'OR è meno intuitivo del rischio relativo, ma lo troverete spesso perché:**
 - **in alcuni studi (caso-controllo) non possiamo calcolare l'incidenza e quindi non possiamo calcolare i RR**
 - **ha delle proprietà matematiche che lo rendono molto "duttile" in statistica**
 - **per le malattie rare è simile al RR**

RISCHIO RELATIVO, ODDS RATIO

Schema di interpretazione dei valori di Rischio Relativo e Odds Ratio



Effetto Protettivo
Associazione negativa

Effetto di rischio
Associazione Positiva

Dopo aver calcolato le misure di associazione è importante calcolare anche la **stima intervallare** delle stesse o, in alternativa, il loro livello di significatività statistica, per valutare la possibilità che le differenze osservate siano attribuibili al caso

Primo studio **RR = 1.56 IC95% (1.02-2.39)**

Secondo studio **RR = 2.8 IC95% (2.10-3.74)**

Terzo studio **OR= 1.61 IC95% (1.11-2.32)**

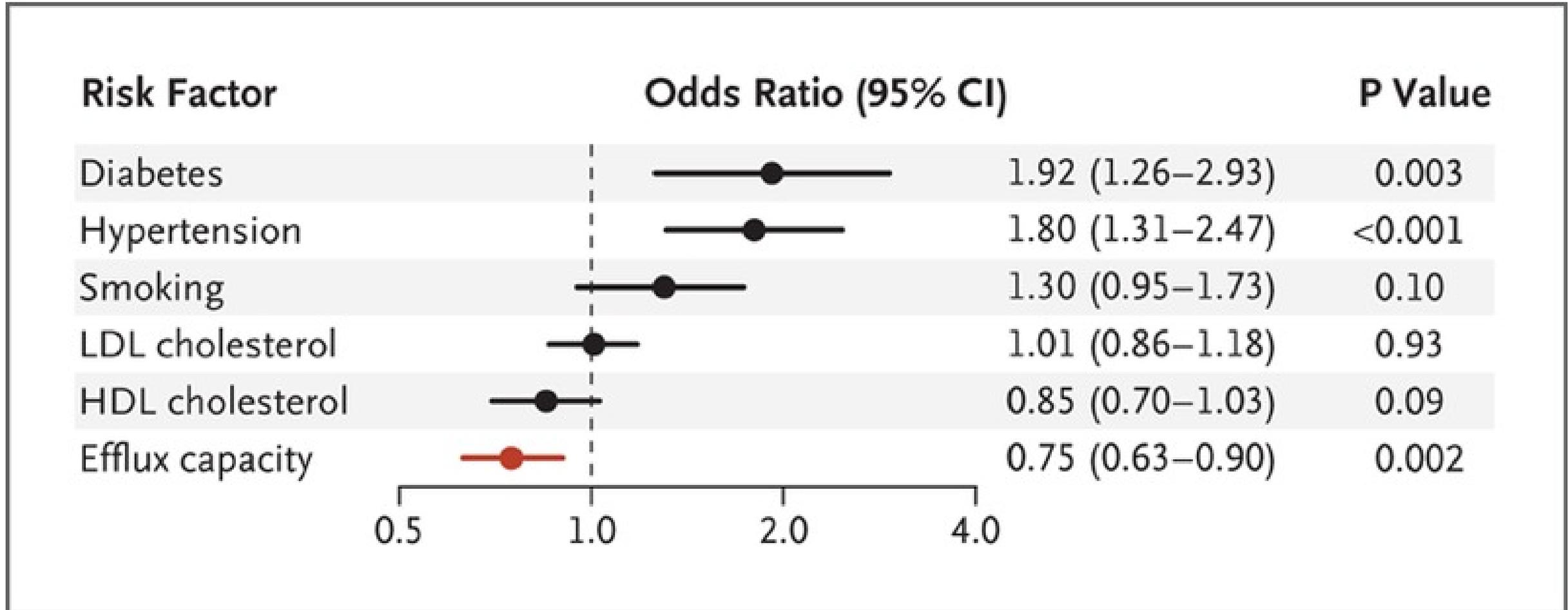


Figure 1. Odds Ratios for Coronary Artery Disease According to Efflux Capacity and Selected Risk Factors.

Characteristics and outcomes of a cohort of COVID-19 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy PLoS ONE 15(8)

This is a population-based prospective cohort study on archive data describing the age- and sex-specific prevalence of COVID-19 and its prognostic factors. All 2653 symptomatic patients tested positive for SARS-CoV-2 from February 27 to April 2, 2020 in the Reggio Emilia province, Italy, were included.

COVID-19 cumulative incidence, hospitalization and death rates, and adjusted hazard ratios (HR) with 95% confidence interval (95% CI) were calculated according to sociodemographic and clinical characteristics.

Females had higher prevalence of infection than males below age 50 (2.61 vs. 1.84 ‰), but lower in older ages (16.49 vs. 20.86‰ over age 80).

Case fatality rate reached 20.7% in cases with more than 4 weeks follow up.

After adjusting for age and comorbidities, men had a higher risk of hospitalization (HR 1.4 95% CI 1.2 to 1.6) and of death (HR 1.6, 95% CI 1.2 to 2.1).

Patients over age 80 compared to age < 50 had HR 7.1 (95% CI 5.4 to 9.3) and HR 27.8 (95% CI 12.5 to 61.7) for hospitalization and death, respectively.

Immigrants had a higher risk of hospitalization (HR 1.3, 95% CI 0.99 to 1.81) than Italians and a similar risk of death.

Risk of hospitalization and of death were higher in patients with heart failure, arrhythmia, dementia, coronary heart disease, diabetes, and hypertension, while COPD increased the risk of hospitalization (HR 1.9, 95% CI 1.4 to 2.5) but not of death (HR 1.1, 95% CI 0.7 to 1.7).

Previous use of ACE inhibitors had no effect on risk of death (HR 0.97, 95% CI 0.69 to 1.34). Identified susceptible populations and fragile patients should be considered when setting priorities in public health planning and clinical decision making.



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**