

Misure della relazione di occorrenza

(associazione tra un determinante e l'outcome)

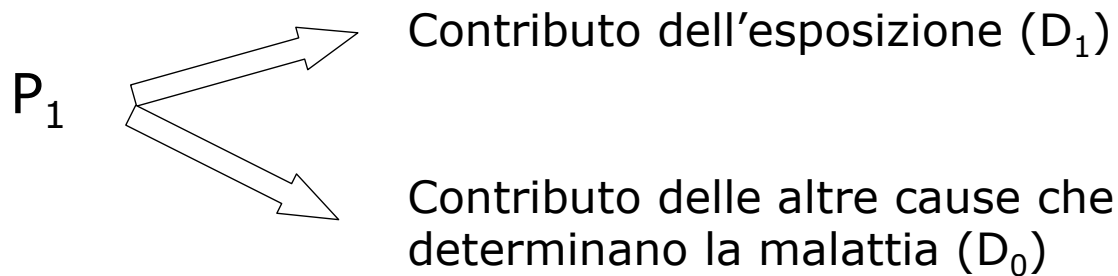
- Misure di effetto (teoriche)
- Misure di associazione (stime empiriche delle precedenti)

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?

EFFETTO ASSOLUTO (Rischio attribuibile)

Sia: P_1 la frequenza di malattia (I; CI; prevalenza) in presenza dell'esposizione (D_1); P_0 la frequenza di malattia in assenza dell'esposizione (D_0)



Effetto dell'esposizione $\Rightarrow P_1 - P_0 = RD$
 \Downarrow
Rischio attribuibile

ESEMPIO:

Incidenza di K. Polmone (45-54 anni) tra i fumatori e i non fumatori ($\times 100.000 \text{ p.y}^{-1}$)

fumo (+)	fumo (-)
67.0	5.8

rate difference: $67.0 - 5.8 = 61.2 (\times 100.000 \text{ p.y}^{-1})$



l'effetto del fumo è di produrre
61.2 casi di K. polmone ogni
100.000 persone-anno
esposte

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

$$\text{rate difference} = I_1 - I_0$$

$$\text{risk difference} = CI_1 - CI_0$$

talvolta, molto raramente

$$\text{prev difference} = P_1 - P_0$$

EFFETTO RELATIVO (RISCHIO RELATIVO)

Misura la forza dell'associazione causale tra il determinante e la malattia

⇒ RR si ottiene rapportando l'effetto assoluto al rischio del gruppo non esposto:

Sia: P_1 il rischio per D_1
 P_0 il rischio per D_0

$$\frac{P_1 - P_0}{P_0} = \left(\frac{P_1}{P_0} \right) - 1$$

↘ RR

$RR > 1$ ⇒ esposizione è un possibile fattore di rischio

$RR < 1$ ⇒ esposizione è un possibile fattore protettivo

$RR = 1$ ⇒ esposizione non è un determinante della malattia

ESEMPIO:

Incidenza di K. polmone (45-54 anni) tra i fumatori e i non fumatori
(X 100.000 p.y⁻¹)

fumo (+)	fumo (-)
67.0	5.8

$$RR = \frac{67.0}{5.8} = 11.6$$

Il fumatore ha una probabilità 12 volte superiore a un non fumatore di sviluppare il tumore al polmone

oppure

$$RR - 1 = 11.6 - 1 = 10.6 \times 100 = 1.000$$

I fumatori hanno 1.000% di rischio in più rispetto ai non fumatori di sviluppare il K al polmone

meno usato

RISCHIO RELATIVO

- E' la più utilizzata misura della relazione di occorrenza
- Misura la forza dell'associazione tra D e P
- E' la più importante misura eziologica

$$\text{rate ratio} = I_1 / I_0$$

$$\text{risk ratio} = CI_1 / CI_0$$

$$\text{prevalence ratio} = Pr_1 / Pr_0$$

Utilizzare misure assolute o relative per caratterizzare una relazione d'occorrenza?

Le misure viste sottendono due differenti "modelli biologici" per spiegare il meccanismo d'azione di un determinante.

Sia λ_1 l'incidenza della malattia (es. tumore) nel gruppo esposto a un cancerogeno può essere modellizzata in due modi differenti:

Modello additivo

Modello moltiplicativo

Modello additivo

L'effetto del cancerogeno si addiziona al livello di base:

$$\lambda_1 = \lambda_0 + \theta$$

L'effetto del cancerogeno sarà dato da: $\theta = \lambda_1 - \lambda_0$
e sarà stimato da RD.

Modello moltiplicativo

L'effetto del cancerogeno si moltiplica al livello di base:

$$\lambda_1 = \theta \lambda_0$$

L'effetto del cancerogeno sarà dato da: $\theta = \lambda_1 / \lambda_0$
e sarà stimato da RR.

Quindi: le misure assolute e quelle relative sottendono due differenti modelli dell'effetto di un determinante. A rigore bisognerebbe scegliere sempre il modello più idoneo al problema in questione.

N.B. Si noti che la trasformazione logaritmica "linearizza" un modello moltiplicativo: $\ln(\lambda_1) = \ln(\lambda_0) + \ln(\theta)$

Come scegliere una misura se non si hanno informazioni sul modello biologico sottostante?

Berkson (1958) "in termini di salute pubblica, l'unica misura appropriata è la differenza tra tassi".
RR non sarebbe in grado di dare una reale misura dell'impatto di un'esposizione sulla popolazione.

Esempio:

*Tassi di mortalità (*100.000) per Ca polmonare e CHD in fumatori e non.*

	Fumo	Non Fumo	RR	RD
K. Polmone	48.33	4.49	10.8	43.84
CHD	294.67	169.54	1.7	125.13

L'utilizzo di una misura piuttosto che l'altra può portare a conclusioni differenti sul ruolo di una covariata (modificatore d'effetto):

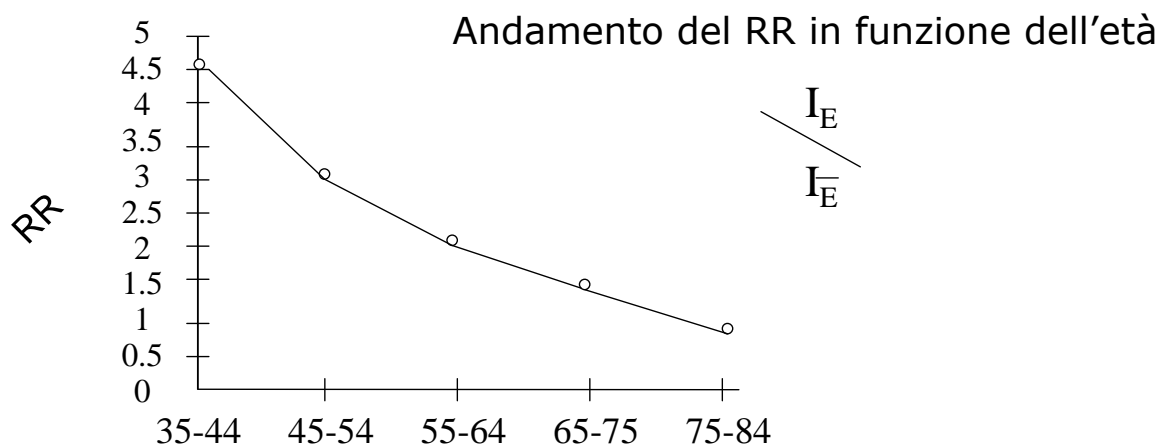
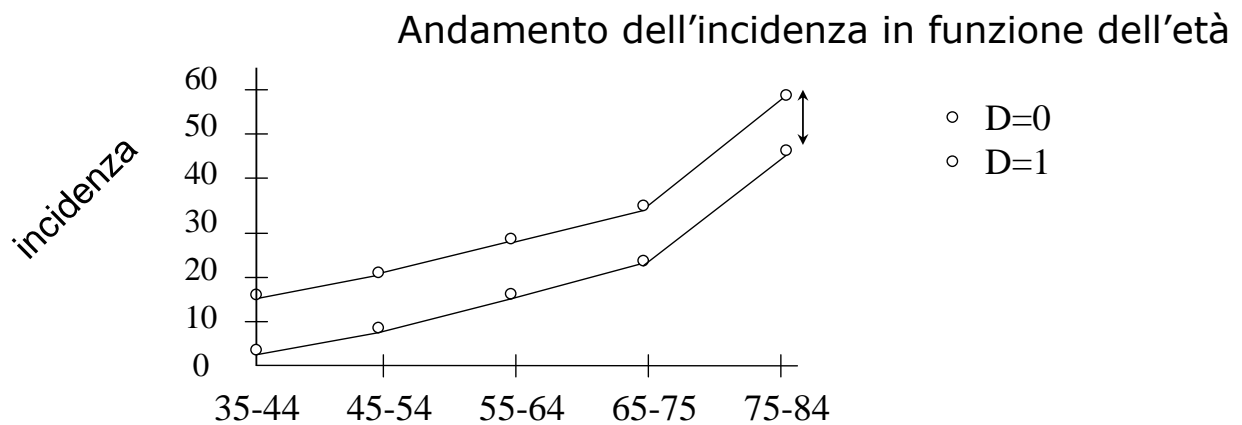
Esempio:

Tassi di mortalità(x100000) per tutte le cause in fumatori e non per età

Età	Fumo	Non Fumo	RR	RD
45-59	580	270	2	310
50-54	1050	440	2.4	610
55-59	1600	850	1.9	750
60-64	2500	1500	1.7	1000
65-69	3700	2000	1.9	1700
70-74	5300	3000	1.8	2400
75-79	9200	4800	2	4600

Cox (1971) "la ricerca etiologica concerne anche l'individuazione di regolarità in un insieme di dati, con lo sviluppo di modelli sull'etiologia e distribuzione della malattia. Quella misura che permette più facilmente la modellizzazione di un fenomeno, che rimane costante in differenti popolazioni, che è invariante in differenti modi dello studio dell'associazione tra un determinate e una malattia, deve essere scelta"

Dipendenza del RR sull'incidenza di base



Quali misure di rischio utilizzare per misurare la relazione d'occorrenza (Incidenza o Incidenza Cumulativa)?

- Le misure della relazione tra D e P dipendono dal tipo di misura di rischio osservata
- Se il tempo di osservazione è molto breve I e CI danno risultati simili

Per malattie acute e di breve durata talvolta può essere usata anche la prevalenza

- Se il tempo di osservazione di una comunità è relativamente lungo l'incidenza è la migliore stima del rischio da utilizzare

Quali parametri d'outcome utilizzare per misurare la relazione di occorrenza (Incidenze cumulative o tassi)???

$$I_1 = 0.02 \text{ mese}^{-1} \quad I_0 = 0.01 \text{ mese}^{-1}$$

$$CI = 1 - \exp^{-I\Delta t}$$

tempo	CI_1	CI_0	CI_1/CI_0	I_1/I_0
0-1 anno	.21	.11	1.88	2
0-2 anni	.38	.21	1.79	2
0-10 anni	.91	.70	1.30	2

Si nota che al passare del tempo il rischio relativo tende a 1 mentre il rate ratio rimane invariante.

Per periodi di tempo molto brevi (in cui I possa considerarsi costante) e per $CI < 0.01$ (quanto più breve è il periodo di tempo tanto più piccolo è CI) $CI = I\Delta t$ e di conseguenza il rapporto tra rischi tende ad uguagliare il rapporto tra tassi.

$$\begin{aligned} \text{Per } \Delta_t \rightarrow \infty & : CI = 1 - e^{-I\Delta t} \rightarrow 1 \\ & : CI_1/CI_0 \rightarrow 1 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Per } \Delta_t \rightarrow 0 & : CI \cong I \\ & : CI_1/CI_0 \rightarrow I_1/I_0 \end{aligned}$$

ODDS RATIO

Numero di cardiopatie ischemiche in funzione del tipo di personalità (Western Collaborative Group Study).

	CHD	NO CHD	
Tipo A	178	1.411	1589
Tipo B	79	1.486	1565
	257	2.897	3154

tipo A: competitivo, apprensivo

tipo B: rilassato e non competitivo

} Coorte di individui tra i 34 e i 59 anni seguiti per un periodo di 8 anni

$$\text{pr (CHD/A)} = 178/1589 = 11.2\%$$

$$\text{pr (CHD/B)} = 79/1565 = 5.04\%$$

INCIDENZE
CUMULATIVE

$$\text{RR} = \frac{11.2}{5.04} = 2.22$$

Una misura di associazione spesso utilizzata è l'ODDS ratio (rapporto tra odds)

Def: Se E è un evento di interesse, definiamo ODDS:

$$\Omega = \frac{P(E)}{1-P(E)} = \frac{P(\text{malattia})}{P(\text{non malattia})}$$

L'ODDS di malattia per il tipo A è:

$$\frac{178/1589}{1411/1589} = \frac{178}{1411} = 0.126 \cong 1/8$$

L'ODDS di malattia per il tipo B è:

$$\frac{79/1565}{1486/1565} = \frac{79}{1486} = 0.053 \cong 1/19$$

L'ODDS RATIO (OR) E' IL RAPPORTO TRA L'ODDS DI MALATTIA NEGLI ESPOSTI E QUELLO DEI NON ESPOSTI

$$\text{OR} = \frac{0.126}{0.053} = 2.37$$

In generale, quando i dati di uno studio sull'associazione tra malattia ed esposizione vengono presentati in una tabella 2X2:

		malattia	
		+	-
esposizione	+	a	b
	-	c	d

odds di malattia tra gli esposti: a/b

odds di malattia tra i non esposti: c/d

Proprietà:

- per malattie rare OR - RR

- per malattie rare $OR = I_1 / I_0$

- il rapporto tra odds di malattia = al rapporto tra odds di esposizione!!!

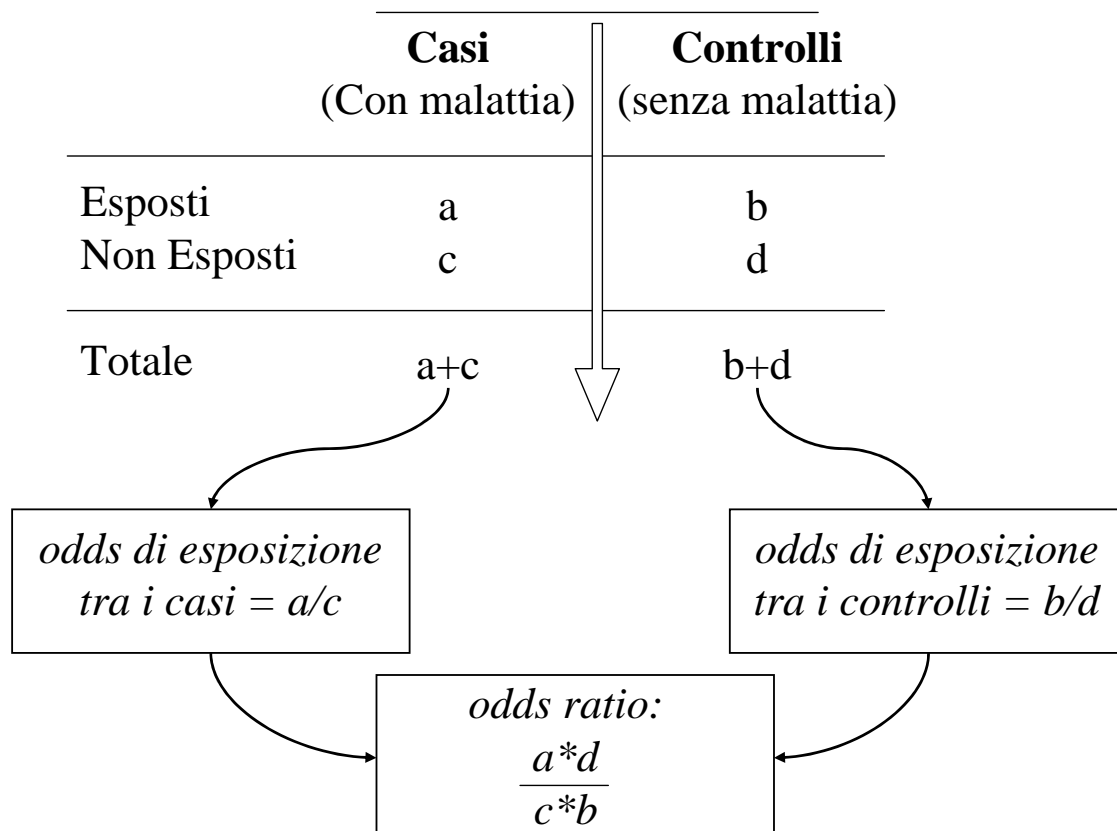
Infatti:

odds di esposizione tra malati = a/c

odds di esposizione tra i non malati = b/d

$$\frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

Disegno dello studio caso-controllo



Esercizio: Distribuzione dei fattori di rischio per casi e controlli : IIIe-et-Vilaine study of oesophageal cancer^a

	Cases	Controls
Alcool (g/day)		
0-39	29	386
40-79	75	280
80-119	51	87
120+	45	22
Tabacco (g/day)		
0-9	78	447
10-19	58	178
20-29	33	99
30+	31	51

^a Data taken from Tuyns et al. (1977)

Relazione tra tipo di disegno stimabilità dei parametri e potenza

The devil Knows

Peso alla nascita

	<2500	>2500	
<20	0.05	0.20	0.25
>20	0.075	0.675	0.75
	0.125	0.875	1.00

RR=2

Random sampling

Coorte

Caso-controllo

Peso alla nascita

<2500 >2500

<20	10	40	50
>20	15	135	150
	25	175	<u>200</u>

RR=2

$\chi^2 = 2.58$

Peso alla nascita

<2500 >2500

<20	20	80	<u>100</u>
>20	10	90	<u>100</u>
	30	170	200

RR=2

$\chi^2 = 3.18$

Peso alla nascita

<2500 >2500

<20	40	23	63
>20	60	77	137
	<u>100</u>	<u>100</u>	200

OR=2.25

$\chi^2 = 5.93$

Relazione tra tipo di disegno stimabilità dei parametri e potenza

	Parametri di occorrenza	Parametri di relazione	Test sulla associazione
RANDOM SAMPLING	tutti	tutti	$\chi^2 = 2.58$
COORTE	rischi condizionali all'esposizione	tutti se nota la P di esposizione	$\chi^2 = 3.18$
CASO-CONTROLLO	odds d'esposizione	odds ratio	$\chi^2 = 5.93$

Esercizio su articolo Bobbio
Lancet

Helsinki Heart Study (RCT)

- Gemfibrozil (G: 2051) vs Placebo (P:2030)

trattamento	Eventi card.	morti	CI	mortalità	
G	56	45	2.73%	2.19%	
P	84	42	4.14%	2.07%	

Helsinki Heart Study (RCT)

- $RD \text{ (card.)} = 2.73 - 4.14 = -1.41\%$
- $RR = 2.73 / 4.14 = 0.659$
- $RRR = RR - 1 = (0.659 - 1) * 100 = 34\%$
- $DEF = (100 - 2.73\%) - (100 - 4.14) =$
- $NNT = 1 / 0.0141 = 71$
- $RRM(\text{mort}) = [(2.19 / 2.07) - 1] * 100 = 6\%$