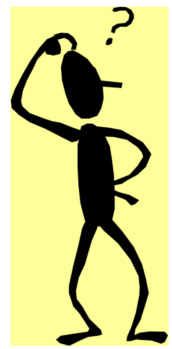
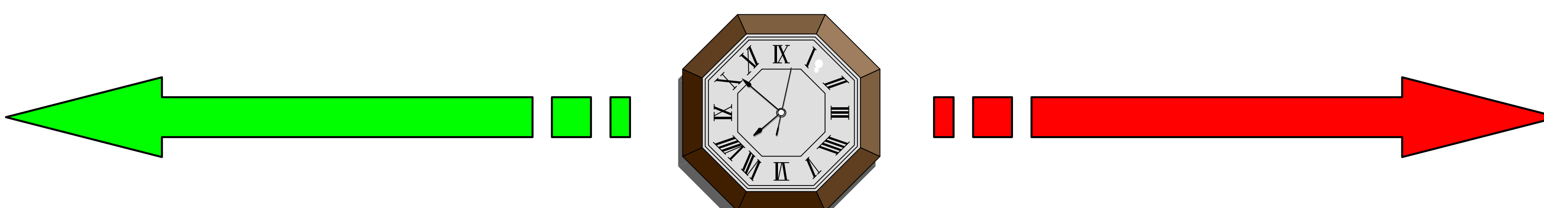
Le misure di rischio

Gli studi retrospettivi		Gli studi prospettici
Malato **vs** **non malato**		**Esposto** **vs** **non esposto**
Quanti sono stati esposti?		**Quanti si ammalano?**



Le misure di rischio

Gli studi prospettici

Rischio attribuibile = RA= Inc. esposti - Inc. non esposti

Indica la quantità di rischio supplementare che è dovuta al fattore di esposizione;
Individua la quota di malati che si sarebbe evitata se il fattore non ci fosse stato o fosse stato rimosso

Rischio relativo =RR = Inc. esposti / Inc. non esposti.

Indica quante volte è più grande il rischio in chi è esposto al fattore rispetto a chi non lo è

Le misure di rischio

Gli studi retrospettivi

Fattore di rischio

	M	S
ESPOSTI	a	b
NON ESPOSTI	c	d

Odds Ratio

$$\mathbf{OR = (p_1/q_1)/(p_2/q_2)=a/b \,/\, c/d = ad \,/\, bc}$$

Dove: p_1=a/a+b q_1=b/a+b; p_2=c/c+d q_2=d/c+d

L'Odds ratio è il rapporto tra l'odd di malattia negli esposti e l'odd di malattia nei non esposti indica quanto è superiore il rischio di malattia nel gruppo degli esposti rispetto al gruppo dei non esposti.

L’odd ratio è’ una buona approssimazione del RR nel caso di malattie rare perché **a e c** dovrebbero essere trascurabili

Inc. esp =a / (a+b) ≈ a / b

odd di malattia negli esposti

Inc. non esp. = c / (c+d) ≈ =c /d

odd di malattia nei non esposti

RR = Inc esp / Inc non esp = (a/b)/(c/d)= ad / bc

E’ stato condotto uno studio caso-controllo sulle cause del tumore dell’esofago

Sono stati intervistati 886 soggetti:
435 ***casi*** di tumore
451 ***controlli***

Si vuole verificare il ruolo del fumo e dell’abitudine all’alcool come cause del tumore

L’indagine evidenzia che non assumevano alcool:
107 casi
193 controlli

E’ possibile riassumere i dati in una tabella 2x2

Fattore	Casi	Controlli	Totale
Alcool si	328	258	586
Alcool no	107	193	300
Totale	435	451	886

1. C’è una associazione significativa tra l’assunzione di alcool e il tumore dell’esofago?
2. Qual è il rischio di avere tumore dell’esofago in seguito all’assunzione di alcool?
3. Il rischio di avere tumore dell’esofago in seguito all’assunzione di alcool è statisticamente significativo?
4. E’ possibile determinare un intervallo di confidenza per il rischio?

1. Associazione tra le variabili

$$X^2 = \frac{N\,(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} =$$

$$= \frac{886\,(328*193 - 258*107)^{\,2}}{586*300*435*451} = 32{,}74$$

p<0,0001; l’associazione è significativa

2. Determinazione del rischio

$$OR = \frac{p_t \,/\, q_t}{p_c \,/\, q_c} = \frac{ad}{bc} = \frac{328*193}{258*107} = 2{,}29$$

3a. Verifica di ipotesi su OR

Assunzioni: L’odds ratio ha una distribuzione campionaria approssimativamente log- Normale pertanto il test di verifica delle ipotesi così come l’intervallo di confidenza possono essere basati sul logaritmo del rapporto degli odds

Ipotesi : $H_0 : OR = 1$ (se il rischio non è significativo l’OR è diverso da 1 solo per effetto del caso)

$H_1 : OR \neq 1$

Statistica test: $Z = (\ln OR)/ES(\ln OR)$

dove $ES(\ln OR) = \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)}$

Distribuzione della Statistica Test: Gauss Standard

Nel nostro esempio:

$$OR = 2{,}29 \qquad \ln(OR) = 0{,}829$$

$$E(\ln OR) = \sqrt{(1/328)+(1/107)+(1/258)+(1/193)} = \sqrt{0{,}0214} = 0{,}146$$

$$Z = (\ln OR)/ES(\ln OR) = 0{,}829/0{,}146 = 5{,}68$$

$$\mathbf{Z_{tab} = 1.96 < Z_{cal} = 5{,}68}$$

l'OR è statisticamente significativo

3b. Verifica di ipotesi su OR in termini di Chi - quadro corretto

Ipotesi: H_0 **OR=1 ;** $H_1 : OR \neq 1$

Statistica Test:

$$X^2 = \frac{(|a - E(a)| - 0,5)^2}{Var(a)}$$

dove:

$$E(a) = [(a+b)\,(a+c)] \,/\, N$$

$$Var(a) = [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)] \,/\, N^2\,(N-1)$$

Distribuzione è χ^2 con 1 grado di libertà

Nel nostro esempio:

$$X^2 = \frac{(|a - E(a)| - 0,5)^2}{Var(a)} = (|328\text{-}287,71|\text{-}0,5)^2/(49,64) = 31,89$$

$$E(a) = [(a+b)\ (a+c)]\ /\ N = 586 * 435\ /\ 886 = 287,71$$

$$Var(a) = [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]\ /\ N^2\ (N-1) =$$
$$=(586*435*451*300)/(886*886*885)=49,64$$

$p<0,0001$; l'OR è statisticamente significativo

4. Determinazione dell'intervallo di confidenza.
E' possibile risolvere questo problema con due metodi

4a. Il metodo di Wolff

Con questo metodo i limiti di confidenza sono dati da:

lnOR - z*ES(lnOR) lnOR + z*ES(lnOR)

Var(lnOR)= (1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)
ES(lnOR) è la radice quadrata della Var(a)

Nel nostro esempio:

lnOR=0,829

Var(lnOR)=(1/328)+(1/107)+(1/258)+(1/193)=0,0214

Se l'intervallo è al 95%: z=1,96

$0{,}829 \pm 1{,}96 * 0{,}146 \Rightarrow 0{,}543 \text{ --- } 1{,}115$

$\exp(0{,}543) \text{ --- } \exp(1{,}115) \Rightarrow 1.72 \text{ --- } 3.04$

4b. Metodo di Miettinen.

Si basa sull'assunzione che non sia noto l'errore dell'OR e usa la formula "test-based" per approssimare l'errore standard.

- L'OR non segue una distribuzione normale

- Il logaritmo dell'OR segue approssimativamente la distribuzione di Gauss

➤Un test per la verifica di ipotesi è: $z=\ln(OR) / ES[\ln(OR)]$ oppure X^2 corretto .

Si ricorda inoltre che z è equivalente alla $\sqrt{\chi^2}$

L'intervallo di confidenza per il logaritmo dell'OR:

$$\ln OR \pm \left\lfloor z_{1-\alpha/2} \times ES\left(\ln OR\right)\right\rfloor$$

Se: $Z=\ln(OR)/ES(\ln OR) \Rightarrow ES(\ln OR) = \ln(OR)/Z = \ln(OR)/\sqrt{\chi^2}$

$$\ln OR \pm \left[z_{1-\alpha/2} \times \frac{\ln OR}{\sqrt{\chi^2}} \right] \Rightarrow \ln OR \times \left(1 \pm \frac{z_{1-\alpha/2}}{\sqrt{\chi^2}} \right)$$

Trasformando con l'esponenziale avremo:

$$OR^{\left(1 \pm \frac{\boxed{z_{1-\alpha/2}}}{\boxed{\sqrt{\chi^2}}}\right)}$$

E' il valore connesso al livello di confidenza: 1,96 se al 95%

E' la radice quadrata del test eseguito per la verifica di ipotesi dell'OR. Si evidenzia che La radice quadrata del X^2 con 1 grado di libertà si distribuisce approssimativamente come come una normale standard z

Con questo metodo l'intervallo di confidenza al 95% per i nostri dati è:

$$2{,}29^{(1 - 1{,}96 / 5{,}65)} = 1{,}71$$

$$2{,}29^{(1 + 1{,}96 / 5{,}65)} = 3{,}06$$