

# Misure di associazione

(Misure della relazione di occorrenza)

Docente: Prof. Giuseppe Verlatò  
Sezione di Epidemiologia e Statistica  
Medica, Università di Verona

## Misure di associazione

Esprimono il grado di associazione esistente tra un **determinante** e un **parametro di occorrenza**.

Si basano sul confronto fra il parametro di occorrenza nelle varie categorie del determinante e il parametro di occorrenza in una categoria di riferimento.

**Per esempio**, l'incidenza di cirrosi epatica nelle persone HBsAg positive andrà confrontata con l'incidenza di cirrosi epatica nelle persone HBsAg negative.

## Misure di associazione

### MISURE ASSOLUTE

Rischio Attribuibile (RA, tasso attribuibile)

In inglese Risk Difference, RD

$$RD = I_1 - I_0$$

Rischio attribuibile = differenza fra l'incidenza negli esposti e l'incidenza nei non esposti

Importante per la sanità pubblica

### MISURE RELATIVE

Rischio Relativo

In inglese Relative Risk, RR

$$RR = I_1 / I_0$$

Rischio relativo = rapporto tra l'incidenza negli esposti e l'incidenza nei non esposti

Importante per studiare le cause (eziologia) delle malattie

	non-fumatori	fumatori
Cancro polmonare	$\frac{0,1}{1000 \text{ persone*anno}}$	$\frac{1,4}{1000 \text{ persone*anno}}$
Ischemia miocardica	$\frac{4,13}{1000 \text{ persone*anno}}$	$\frac{6,69}{1000 \text{ persone*anno}}$
	Rischio attribuibile	Rischio Relativo
Cancro polmonare	$\frac{1,3}{1000 \text{ persone*anno}}$	14
Ischemia miocardica	$\frac{2,56}{1000 \text{ persone*anno}}$	1,62

Il nesso causa-effetto tra fumo e cancro polmonare è molto più forte del nesso causa-effetto tra fumo e ischemia miocardica (RR: 14 vs 1,62).  
Tuttavia l'associazione tra fumo e ischemia miocardica è più importante per la sanità pubblica (RD: 2,56/1000 p.a. vs 1,3/1000 p.a.).

$$\frac{1,4}{\cancel{1000 \text{ pa}}} * \frac{\cancel{1000 \text{ pa}}}{0,1} = 1,4/0,1 = 14$$

## Misure di associazione

MISURE ASSOLUTE

MISURE RELATIVE

Frazione Eziologica (Proporzione Attribuibile)

$$(I_1 - I_0) / I_1$$

Per calcolare la Frazione Eziologica:

- 1) Si calcola la **differenza** fra l'**incidenza negli esposti** e l'**incidenza nei non esposti**
- 2) Si **divide** questa differenza per l'**incidenza negli esposti**

Importante per studiare le **cause (eziologia)** delle malattie.

	<b>non-fumatori</b>	<b>fumatori</b>
<b>Cancro polmonare</b>	<b>0,1</b> <u>1000 persone*anno</u>	<b>1,4</b> <u>1000 persone*anno</u>
<b>Ischemia miocardica</b>	<b>4,13</b> <u>1000 persone*anno</u>	<b>6,69</b> <u>1000 persone*anno</u>
<b>Frazione eziologica</b>		
<b>Cancro polmonare</b>	$\frac{1,4/1000 \text{ p.a.} - 0,1/1000 \text{ p.a.}}{1,4 / 1000 \text{ p.a.}} = \mathbf{0,929 = 92,9 \%}$	
<b>Ischemia miocardica</b>	$\frac{6,69/1000 \text{ p.a.} - 4,13/1000 \text{ p.a.}}{6,69 / 1000 \text{ p.a.}} = \mathbf{0,383 = 38,3 \%}$	
<p>Il 92,9% dei fumatori affetti da cancro polmonare non avrebbe sviluppato la neoplasia se non avesse fumato.</p> <p>Il 38,3% dei fumatori affetti da ischemia miocardica non avrebbe sofferto di ischemia se non avesse fumato.</p>		

**ESERCIZIO:** Viene studiata l'incidenza di carcinoma bronchiale in maschi di età compresa tra i 45 e i 54 anni.

incidenza fra i fumatori ( $I_1$ ) = 67,0 / 100 000 persone\*anno

incidenza fra i non-fumatori ( $I_0$ ) = 5,8 / 100 000 persone\*anno

$$\text{Rischio Attribuibile (RD)} = I_1 - I_0 = \frac{67}{100\,000 \text{ pa}} - \frac{5,8}{100\,000 \text{ pa}} = \frac{61,2}{100\,000 \text{ persone*anno}}$$

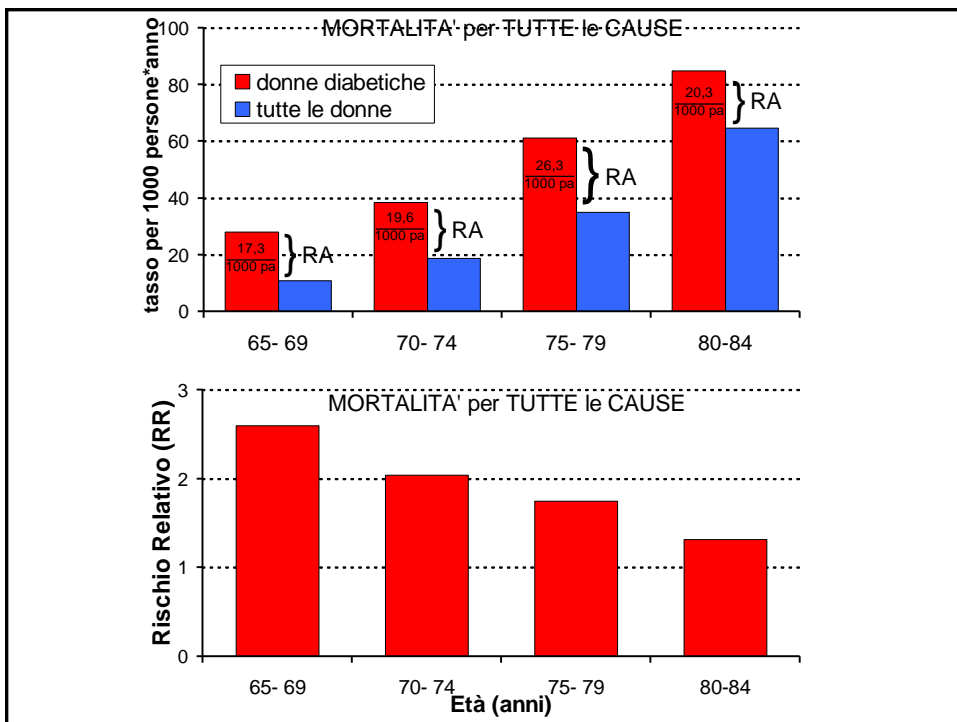
$$\text{Rischio Relativo (RR)} = I_1 / I_0 = \frac{67 / 100\,000 \text{ persone*anno}}{5,8 / 100\,000 \text{ persone*anno}} = 11,55$$

$$\text{Frazione Eziologica} = (I_1 - I_0) / I_1 = \frac{67 / 100\,000 \text{ pa} - 5,8 / 100\,000 \text{ pa}}{67 / 100\,000 \text{ persone*anno}} = \frac{61,2 \text{ pa}}{67 \text{ pa}} = 0,91$$

Il fumo determina 61,2 casi di carcinoma bronchiale in più ogni anno ogni 100 000 fumatori (RD). Questa informazione consente di valutare l'impatto del fumo nella genesi del carcinoma bronchiale in termini di Sanità Pubblica.

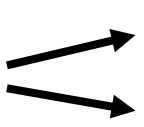
Il rischio di carcinoma bronchiale tra i fumatori è pari a 11-12 volte il rischio dei non-fumatori (RR). Questa informazione suggerisce l'esistenza di una forte associazione tra fumo e carcinoma bronchiale, forse di natura causa-effetto.

Il 91,3% dei fumatori affetti da carcinoma bronchiale non avrebbe sviluppato la neoplasia se non avesse fumato (frazione eziologica).



## Odds

Il cavallo Varenne ha 20 probabilità su 100 di vincere una gara.

Il cavallo Varenne  20 probabilità su 100 di vincere  
80 probabilità su 100 di perdere

$$\text{Odds di vittoria} = 20 / 80 = 1 / 4 = 0,25$$

Pertanto Varenne viene dato 4 a 1 (1 a 4)

Chi scommette 1000 € su Varenne in ognuna di 100 gare,  
vince 20 volte 4000 €, in tutto 80000 €,  
perde 80 volte 1000 €, in tutto 80000 €,  
per cui le perdite pareggiano le vincite.

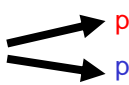
## ODDS RATIO (OR) – 1

(rapporto crociato, stima indiretta del Rischio Relativo)

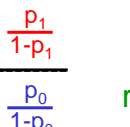
ESEMPIO:

Un fumatore ha 40 probabilità su 100 di essere iperteso a 60 anni.

Un non-fumatore ha 20 probabilità su 100 di essere iperteso a 60 anni.

1) Probabilità (p)  p (ipertensione / fumatore) = 40 / 100 = 0,4 = 40%  
p(ipertensione / non-fumatore) = 20/100 = 0,2 = 20%

2) Odds (w) =  $\frac{p}{1-p}$   odds di ipertensione nei fumatori = 40 / 60 = 0,67 = 67%  
odds di ipertensione nei non-fumatori = 20/80 = 0,25 = 25%

3) Odds Ratio =  $\frac{\frac{p_1}{1-p_1}}{\frac{p_0}{1-p_0}}$   odds ratio di ipertensione nei fumatori  
rispetto ai non-fumatori = 0,67 / 0,25 = 2,67

## ODDS RATIO (OR) – 2

ESEMPIO:

Stiamo facendo uno studio sui fattori di rischio del mesotelioma pleurico:

- 1) Stabiliamo quanti fra i pazienti affetti da mesotelioma pleurico (**casi**) sono stati esposti all'asbesto (**fattore di rischio**).
- 2) Per ogni caso scegliamo **due controlli**, ovvero due individui con le stesse caratteristiche (stessa età, stesso sesso, stessa residenza, stessa professione, ...).
- 3) Stabiliamo quanti controlli sono stati esposti all'asbesto.
- 4) Sintetizziamo i risultati in una **tabella di contingenza 2\*2**.

	<b>casi (M+)</b>	<b>controlli (M-)</b>	
<b>esposti (E+)</b>	<b>30</b>	<b>10</b>	<b>40</b>
<b>non-esposti (E-)</b>	<b>20</b>	<b>90</b>	<b>110</b>
	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>150</b>

## ODDS RATIO (OR) – 3

### 1) Calcolate il Rischio Relativo

Non è possibile in quanto non sono note l'incidenza o la prevalenza tra gli esposti e tra i non-esposti.

Il rapporto malati / sani (casi / controlli) viene stabilito artificialmente dallo sperimentatore.

### 2) Ahi que aremos ? (Ahi, che faremo?)

### 3) Inventiamo l'Odds Ratio!

a) Calcolo l'odds di esposizione fra i casi

$$p(E+ / M+) = 30/50 \quad p(E- / M+) = 20/50 \quad \text{odds} = \frac{30/50}{20/50} = \frac{30}{20}$$

b) Calcolo l'odds di esposizione fra i controlli

$$p(E+ / M-) = 10/100 \quad p(E- / M-) = 90/100 \quad \text{odds} = \frac{10/100}{90/100} = \frac{10}{90}$$

c) Calcolo l'odds ratio

$$OR = \frac{\text{odds dei casi}}{\text{odds dei controlli}} = \frac{30/20}{10/90} = \frac{30 * 90}{20 * 10} = \frac{27}{2} = 13,5$$

N.B. L'Odds Ratio di esposizione equivale all'odds ratio di malattia negli studi caso-controllo.

**Sperimentazione clinica controllata: Helsinki Heart Study**

**Trattamenti:** Gruppo A: 2051 pazienti trattati con Gemfibrozil  
Gruppo B: 2030 pazienti trattati con placebo

**End-point primario:** Incidenza cumulativa dell'infarto miocardio (fatale o non-fatale) in un periodo di 5 anni

**Risultati**

Trattamento	Numero di eventi	Incidenza cumulativa	Pazienti senza l'evento in studio
Gemfibrozil	56	2,73% (56/2051)	97,27% (1995/2051)
Placebo	84	4,14% (84/2030)	95,86% (1946/2030)

**Sintesi dei risultati**

Misura di associazione	
Differenza assoluta tra i rischi ( <i>ARR = Absolute Risk Reduction</i> )	$4,14 - 2,73 = 1,41 \%$
Rischio relativo <sub>gemfibrozil versus placebo</sub> ( <i>RR = Relative Risk</i> )	$2,73 / 4,14 = 0,659$
Riduzione relativa del rischio ( <i>RRR = Relative Risk Reduction</i> )	$1,41/4,14 = 0,341 = 34,1\%$
<i>Odds Ratio (OR)</i> (Rapporto crociato)	$(56*1946) / (84*1995) = 0,650$
<i>Number Needed to Treat (NNT)</i> Numero di pazienti da trattare per prevenire un evento	$1/ 0,0141 = 70,9 \approx 71$



### ODDS RATIO

	Gemfibrozil	Placebo
Probabilità di infarto = $p(\text{infarto})$	0,0273 (56/2051)	0,0414 (84/2030)
$1 - p(\text{infarto})$	$1 - 0,0273 = 0,9727$	$1 - 0,0414 = 0,9586$
Odds = $p(\text{infarto}) / [1 - p(\text{infarto})]$	$0,0273 / 0,9727 = 0,0281$	$0,0414 / 0,9586 = 0,0432$
Odds Ratio	$0,0281 / 0,0432 = 0,650$	

L'Odds Ratio è simile al Rischio Relativo quando  $p$  (probabilità) è bassa. Infatti in tal caso  $1-p \approx 1$  e quindi  $p/(1-p) \approx p/1 = p$ .

L'Odds Ratio è una misura un po' "ostica" e secondo taluni Autori andrebbe abbandonata.

Tuttavia, l'Odds Ratio è indispensabile:

- 1) per valutare gli studi caso-controllo;
- 2) per interpretare i risultati di un modello di regressione logistica.