

# **Cosa ci dicono e non ci dicono i numeri**

**Michela Cinquini** – IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri»  
Milano – 01 febbraio 2018

# Alla fine di questa lezione

- Avere un'idea di un rischio relativo
- Avere un'idea di un rischio assoluto
- Essere in grado di valutare quale misura di associazione è più rilevante per te

# Perché si stimano e comunicano rischi

- L'incontro, in un ambito negoziale come quello della consultazione in medicina, avviene tra due esperti
  - Il Medico che sa di patologie;
  - Il Paziente, che è - a priori e fino a prova contraria - il miglior esperto di se stesso.

*Il paziente, soggetto biologico e psicologico, è anche soggetto di diritto, legittimato ad autodeterminarsi e a scegliere, in base (anche) alle informazioni che riceve*

## La comunicazione del rischio

- La comunicazione del rischio riguarda:
  - **rischio di che cosa** (sua natura e conseguenze per la salute)
  - **quanto grande** (numeri, probabilità, confronti)
  - **quanto importante** (accettabilità o meno: sono implicati giudizi di valore soggettivi)
- **L'interpretazione può contenere impliciti valori di riferimento**
  - non necessariamente condivisi dalle persone
  - a parità di rischi, le persone fanno scelte diverse nell'accettarli o nel tentativo di evitarli

# La comunicazione del rischio

- La comunicazione del rischio deve però essere corretta e non ambigua:
  - il medico deve tradurla in linguaggio comprensibile alla specifica persona (si comunica ciò che viene capito!)
  - molti studi suggeriscono che i medici stessi non sono sempre capaci di interpretare bene le conoscenze scientifiche

## I numeri sono "oggettivi"?

- I numeri **sembrano** un modo oggettivo di comunicare il rischio, **ma** non è mai chiaro che cosa le persone capiscano e in che modo giudichino
- Conoscere in che modo la comunicazione influenza la percezione è necessario per:
  - Evitare fraintendimenti per eccesso o difetto
  - Orientare le persone a una scelta

Raffaello Cortina Editore

# Gerd Gigerenzer

## Quando i numeri ingannano

Imparare a vivere  
con l'incertezza



SCIENZA  
E IDEE

Collana diretta  
da Giulio Gianini

Sei in dubbio se cominciare o meno un trattamento prescritto dal tuo medico

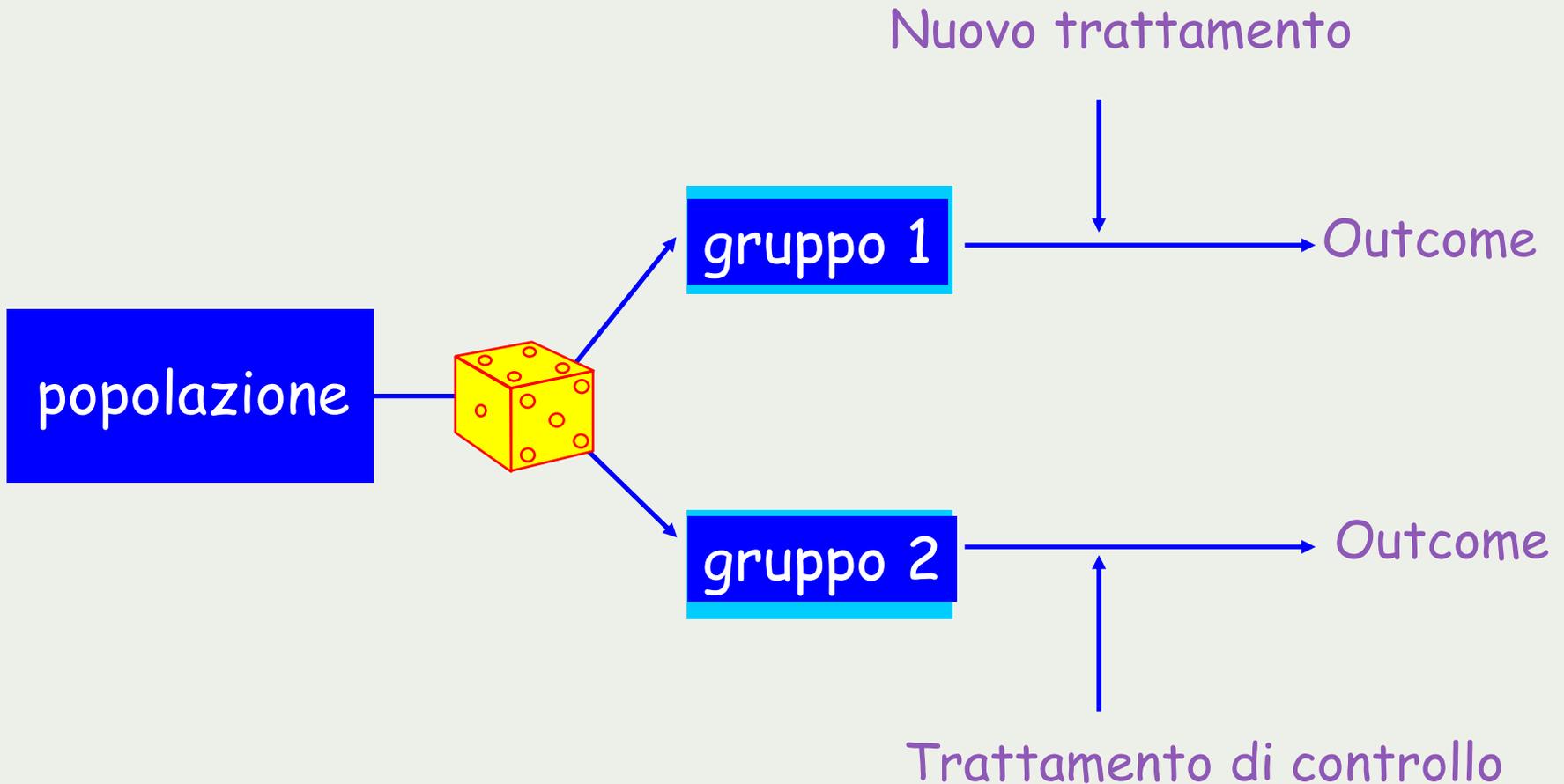
Ti saranno dati 5 risultati derivati da studi clinici controllati e randomizzati recentemente pubblicati su giornali biomedici di grande prestigio.

Sulla base di ogni risultato indica quanto ti senti fiducioso nell'assumere il trattamento .

# Durante un follow-up di 5 anni:

- Per il trattamento A è stato dimostrato un 53% di riduzione di candidosi orale;
- Per il trattamento B è stato dimostrato una riduzione assoluta di candidosi orale del 41%;
- Per il trattamento C, il tasso di persone libere da candidosi orale è cresciuto dal 23% al 64%;
- Per il trattamento D, il numero di persone da trattare per evitare una candidosi orale era pari a circa 3;
- Per il trattamento E è stata dimostrata una riduzione del 53% di candidosi orale accompagnata da un 2% di incremento relativo della comparsa di macchie sui denti.

# Studio clinico randomizzato



# Come vengono riassunti i risultati?

- La maggior parte degli studi clinici confronta almeno due trattamenti.
- Come è possibile esprimere il risultato di questo confronto in uno studio?

# Cosa dice lo studio?

- Pazienti:
  - 100 randomizzati al collutorio
  - 100 randomizzati a placebo
- Dopo 1 settimana:
  - 36 sviluppano candidosi orale con collutorio
  - 77 sviluppano candidosi orale con placebo
- **Come riassumeresti questi risultati ad un amico?**

# In breve

- 36 di 100 (36%) sviluppano la candidosi orale con collutorio
- 77 di 100 (77%) sviluppano la candidosi orale con placebo
- **E' meno probabile sviluppare la candidosi orale con collutorio**
- **Un 41% in più di persone risolve la candidosi orale con collutorio**

Come possono essere riassunti i risultati?

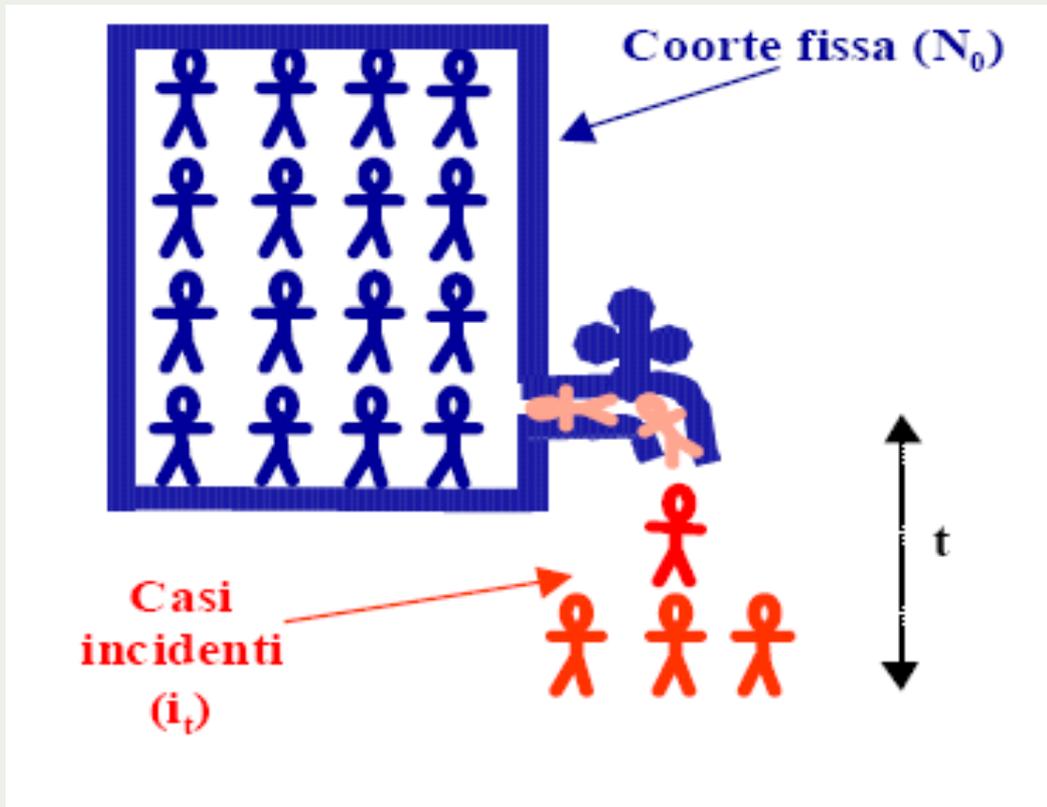
Ci sono due modi basilari per riassumere i risultati degli studi che confrontano due (o più) gruppi:

1. Rapporti (dividere)

2. Differenze (sottrarre)

# Rischio Assoluto

qual è la probabilità che un individuo sperimenti un evento di interesse in un determinato periodo di tempo?



$$R_t = \frac{\text{casi incidenti}}{\text{numerosità della coorte}} = \frac{i_t}{N_0}$$

**Rischio assoluto** di sviluppare la candidosi orale con collutorio

$$36/100 = 0,36$$

**Rischio assoluto** di risolvere la candidosi orale con placebo

$$77/100 = 0,77$$

**Rapporto RR**  $0,36 / 0,77 = 0,47$

# RAPPORTO (I)

## Rischio relativo

- Il Rischio Relativo viene usato per indicare il risultato di studi prospettici (coorte o randomizzati)
- Rapporto tra rischi assoluti

$RR = \frac{\text{Rischio assoluto nei trattati}}{\text{Rischio assoluto nei non trattati}}$

$$RR = 0.36 / 0.77 = 0,47$$

*Il collutorio previene con successo lo sviluppo di candidosi orale in più persone rispetto al placebo*

**COSA SIGNIFICA?**

# Rischio relativo (II)

## *Prevenire la candidosi orale*

*Collutorio diminuisce la candidosi orale con un RR del 0.47, quando confrontato con il placebo.*

## Cosa significa? Chiedilo al tuo vicino

- I pazienti che prendono il collutorio sono meno soggetti alla candidosi orale rispetto a chi prende l'acqua zuccherina.
- Chi prende l'acqua ha una buona metà delle probabilità di evitare la candidosi.
- Il rischio di una candidosi orale è il 53% in meno nei pazienti che fanno uso di collutorio rispetto ai pazienti che prendono il placebo.

**1-RR** Probabilità che la riduzione del rischio in un paziente trattato sia dovuto al trattamento

**Rischio assoluto di sviluppare candidosi orale con collutorio**

$$36/100 = 0,36$$

**Rischio assoluto di dimagrire nel gruppo dei trattati con altra dieta**

$$77/100 = 0,77$$

**Differenza AR  $0,36 - 0,77 = 0,41 * 100 = 41$  per 100**

Misura della parte del rischio assoluto in un individuo non trattato evitabile se fosse trattato

Quanti pazienti devo trattare con collutorio perché uno non sviluppi candidosi orale?

$NNT = 1 / (RA \text{ trattati} - RA \text{ controlli})$

$$1 / (36/100 - 77/100) = 1 / 0,41 = 2,4$$

Devo trattare 2,4 persone con collutorio perché uno non sviluppi candidosi orale

Minore è il suo valore più efficace è il trattamento

Quante persone devo trattare con collutorio perché si verifichi un evento avverso (macchie sui denti)?

$NNH = 1 / (\text{Rischio trattati} - \text{Rischio controlli})$

$$1 / (38/100 - 30/100) = 1/0.08 = 12,5$$

Devo trattare **12,5** persone con collutorio perché si verifichi un evento (macchie sui denti) attribuibile al collutorio stesso

# Durante un follow-up di 5 anni:

- Per il trattamento A è stato dimostrato un 53% di riduzione di candidosi orale;
- Per il trattamento B è stato dimostrato una riduzione assoluta di candidosi orale del 41%;
- Per il trattamento C, il tasso di persone libere da candidosi orale è cresciuto dal 23% al 64%;
- Per il trattamento D, il numero di persone da trattare per evitare una candidosi orale era pari a circa 3;
- Per il trattamento E è stata dimostrata una riduzione del 53% di candidosi orale accompagnata da un 2% di incremento relativo della comparsa di macchie sui denti.

Nell'esempio precedente avevamo a che fare con un esito **NEGATIVO** (sviluppo di candidosi orale)

Ma...

Cosa succede se il mio esito è un esito **POSITIVO**?

Minilinea

Anni '80

**La Dieta Blocca-Peso**  
**della Dottoressa Tirone**

APPENA DIMAGRITI, BLOCCATE IL PESO-FORMA  
E NON INGRASSATE MAI PIU'



Con la nuova dieta scientifica di mantenimento  
della famosa Dietologa televisiva, manterrà il peso-forma  
mangiando fra 300 ritorte a calorie controllate

PIRELLA GÖTTSCHE LOWE

# Cosa dice lo studio?

- Pazienti:
  - 100 randomizzati alla minilinea
  - 100 randomizzati a standard dieta ipocalorica
- Dopo 3 mesi:
  - 80 dimagriscono nel gruppo minilinea
  - 20 dimagriscono nel gruppo dieta ipocalorica
- **Come riassumeresti questi risultati ad un amico?**

# In breve

- 80 di 100 (80%) dimagriscono nel gruppo minilinea
- 20 di 100 (20%) dimagriscono nel gruppo dieta ipocalorica
- E' 4 volte più probabile dimagrire con la minilinea
- Un 60% in più di persone dimagrisce con la minilinea

Come possono essere riassunti i risultati?

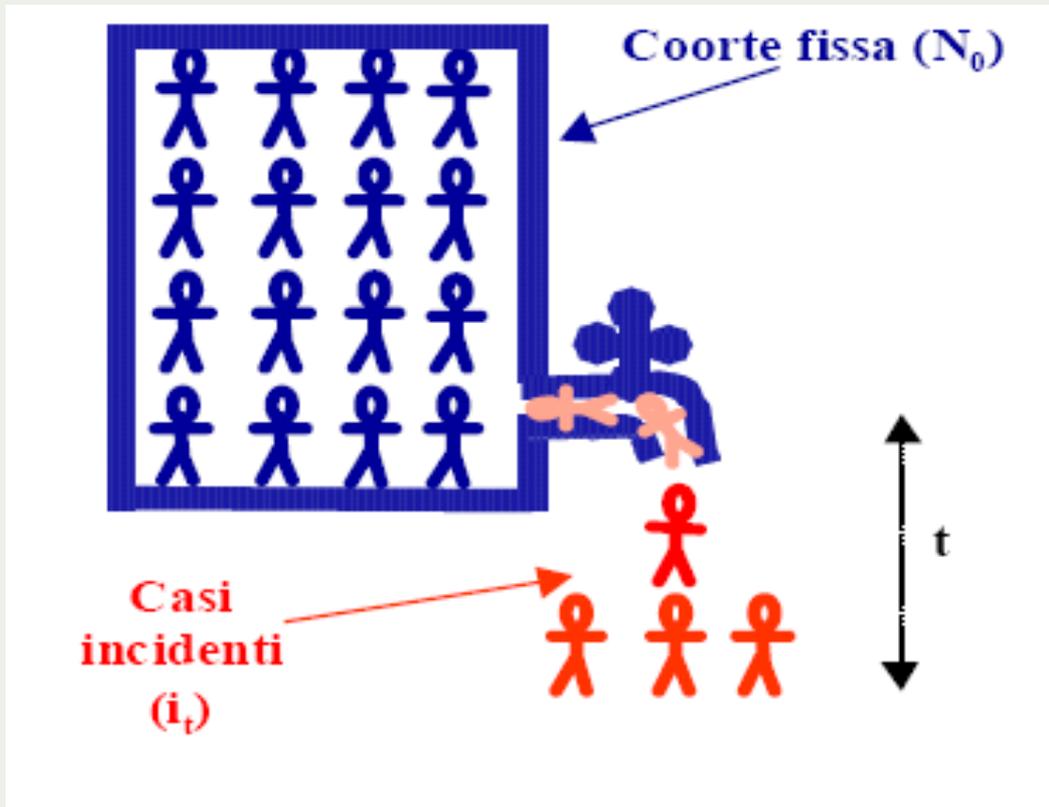
Ci sono due modi basilari per riassumere i risultati degli studi che confrontano due (o più) gruppi:

1. Rapporti (dividere)

2. Differenze (sottrarre)

# Rischio Assoluto

qual è la probabilità che un individuo sperimenti un evento di interesse in un determinato periodo di tempo?



$$R_t = \frac{\text{casi incidenti}}{\text{numerosità della coorte}} = \frac{i_t}{N_0}$$

**Rischio assoluto di dimagrire nel gruppo dei  
trattati con minilinea**

$$80/100 = 0,8$$

**Rischio assoluto di dimagrire nel gruppo dei  
trattati con altra dieta**

$$20/100 = 0,2$$

**Rapporto RR  $0,8 / 0,2 = 4$**

# RAPPORTO (I)

## Rischio relativo

- Il Rischio Relativo viene usato per indicare il risultato di studi prospettici (coorte o randomizzati)
- Rapporto tra rischi assoluti

$RR = \frac{\text{Rischio assoluto nei trattati}}{\text{Rischio assoluto nei non trattati}}$

$$RR = 0.8 / 0.2 = 4$$

*La dieta minilinea della Dott.ssa portata a dimagrire con successo più persone rispetto alla dieta ipocalorica*

**COSA SIGNIFICA?**

# Rischio relativo (II)

## *Dimagrire con minilinea*

*La dieta minilinea della Dott.ssa Tirone ha portato a dimagrire con successo più persone rispetto alla dieta ipocalorica standard, con un RR per dimagrimento = 4*

**Cosa significa? Chiedilo al tuo vicino**

- I pazienti che utilizzano la minilinea hanno più probabilità di dimagrire rispetto a quelli che utilizzano la dieta ipocalorica.
- Hanno una probabilità quattro volte maggiore.
- La probabilità di dimagrire è il 75% in meno nei pazienti che seguono la dieta ipocalorica standard.

**Rischio assoluto di dimagrire nel gruppo dei  
trattati con minilinea**

$$80/100 = 0,8$$

**Rischio assoluto di dimagrire nel gruppo dei  
trattati con altra dieta**

$$20/100 = 0,2$$

**Differenza AR  $0,8 - 0,2 = 0,6 * 100 = 60$  per 100**

Misura della parte del rischio assoluto in un individuo  
non trattato evitabile se fosse trattato

Quanti pazienti devo trattare con la minilinea perché uno dimagrisca?

$$\text{NNT} = 1 / (\text{RA trattati} - \text{RA controlli})$$

$$1 / (80/100 - 20/100) = 1 / 0,6 = 1,7$$

Devo trattare **1,7** cicciottelli con la minilinea perché uno dimagrisca

Minore è il suo valore più efficace è il trattamento

# Esempio con rischio relativo (II)

## *Prevenire la candidosi orale*

*Farmaco assorbito per via gastrointestinale diminuisce la candidosi orale con un RR del 0.47, quando confrontato con il placebo.*

## Cosa significa? Chiedilo al tuo vicino

- I pazienti che prendono il farmaco assorbito per via gastrointestinale sono meno soggetti alla candidosi orale rispetto a chi prende l'acqua zuccherina.
- Chi prende l'acqua ha una buona metà delle probabilità di evitare la candidosi.
- Il rischio di una candidosi orale è il 53% in meno nei pazienti che prendono il farmaco assorbito rispetto ai pazienti che prendono il placebo.

**1-RR** Probabilità che la riduzione del rischio in un paziente trattato sia dovuto al trattamento

# Esprimere il rischio: rischio relativo (RR)

Stima del rischio relativo di un outcome (evento che si verifica) in un gruppo rispetto ad un altro utilizzando un rapporto

**0** meno probabile    **1** più probabile    **+∞**



Più la stima del RR si allontana dall'1 più grande è la probabilità di avere/non avere l'outcome

'1' = non differenza (l'effetto del trattamento nuovo e del trattamento di controllo è lo stesso, non c'è differenza)

# Esprimere il rischio: rischio relativo (RR)

Più il rischio relativo si allontana dal valore 1, più grande è l'associazione tra intervento ed outcome

- $RR=8.0$ , per esempio, indica una forte associazione positiva tra intervento e outcome
- $RR=0.2$  indica una forte associazione inversa tra intervento e outcome
- $RR=1.2$  indica una debole associazione positiva tra intervento e outcome

# Esprimere il rischio: rischio relativo (RR)

RR=1.4

I pazienti che prendono il trattamento A hanno 1.4 volte le chance di avere l'outcome rispetto ai pazienti che non prendono il trattamento A

La probabilità di avere l'outcome è del 40% più grande nei pazienti che prendono il trattamento A rispetto ...

RR=0.8

I pazienti che prendono il trattamento A hanno 0.8 volte le chance di avere l'outcome rispetto ai pazienti che non prendono il trattamento A

La probabilità di avere l'outcome è del 20% più piccola nei pazienti che prendono il trattamento A rispetto ...

# Pericolo nell'uso dei rischi relativi

Il RR non misura il rischio assoluto

Un grande RR non è detto sia associato ad un importante rischio che si verifichi l'evento di interesse;

Il rischio che si verifichi l'evento di interesse dipende dall'incidenza cumulativa nella popolazione di interesse

RR=4 risulta sia se

- 80 pazienti su 100 dimagriti con minilinea rispetto a 20 dimagriti su 100 con dieta ipocalorica
- 8 pazienti su 10 000 dimagriti con minilinea rispetto a 2 dimagriti su 10 000 con dieta ipocalorica
- Nel primo caso il rischio tra i non esposti è piuttosto alto; nel secondo caso il rischio tra i non esposti è piuttosto basso



# Rapporto (II) Odds Ratio



	MORTI	VIVI	TOTALE
FEMMINE	154	308	462
MASCHI	709	142	851
TOTALE	863	450	1,313

Odds femmine=  $(154/308)=0.5$  1 a 2 a sfavore dell'evento morte  
Odds maschi=  $(709/142)=4.99$  5 a 1 a favore dell'evento morte

$$OR=9.986$$

$$P(\text{morte}|\text{femmina})= (154/462)=0.33$$

33% di morire

$$P(\text{morte}|\text{maschio})= (709/851)=0.83$$

83% di morire



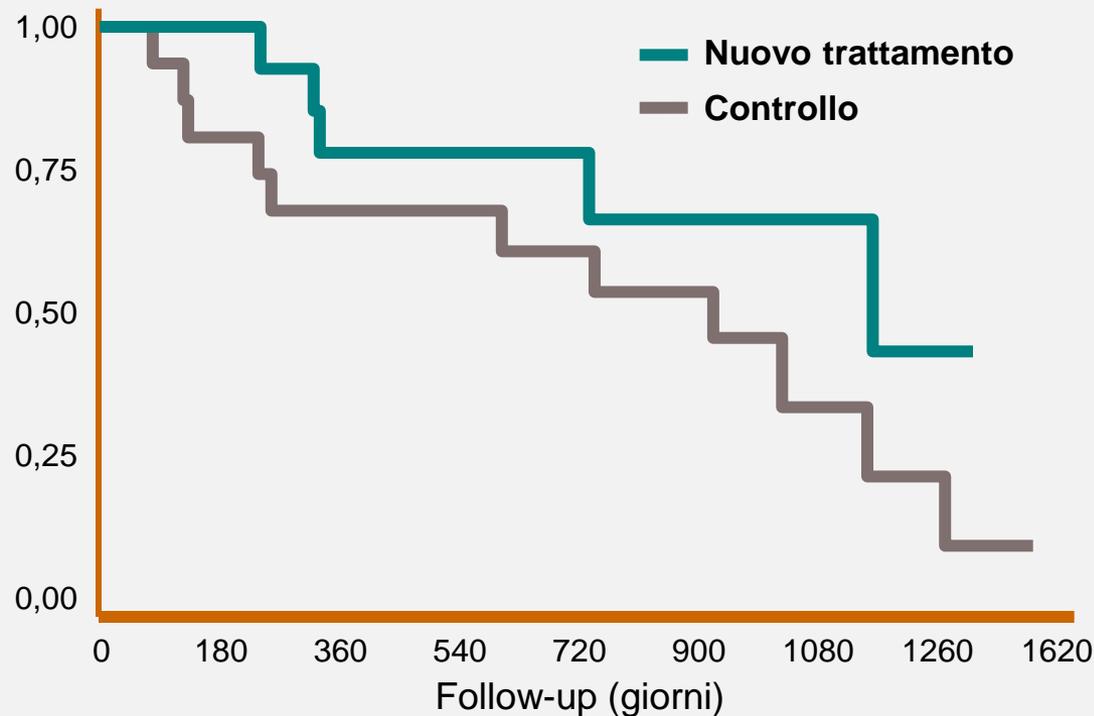
$$RR=2.5$$

# Rapporto (II) - Odds Ratio

- OR sovrastima sempre il RR
- OR si può correggere per altri fattori più facilmente del RR (regressione logistica)
- OR utilizzato per eventi rari
- OR per studi caso-controllo e retrospettivi
- RR misura eventi in modo più interpretabile e consistente con il modo di pensare della gente (probabilità vs odds)
- RR per studi di coorte e RCTs
- L' Odds Ratio è una buona approssimazione del rischio relativo quando il valore di a e c (cioè il numero degli eventi) è basso

# Confronto tra due curve di sopravvivenza

## Curve di sopravvivenza Kaplan-Maier



## Hazard Ratio (HR)

■ Intervallo di confidenza (95%CI)

**$HR_{cvst}=1.97$  95%CI(0.74, 5.26)**

# Hazard rate

Negli studi che utilizzano dati di sopravvivenza l'hazard rate rappresenta la probabilità di morte nell'unità di tempo considerata (giorni, mesi, anni). La stima dell'hazard rate  $\lambda$  è data dal rapporto tra il numero di morti e la lunghezza del follow-up nell'intervallo di tempo considerato

$$\lambda = \frac{d}{f + F}$$

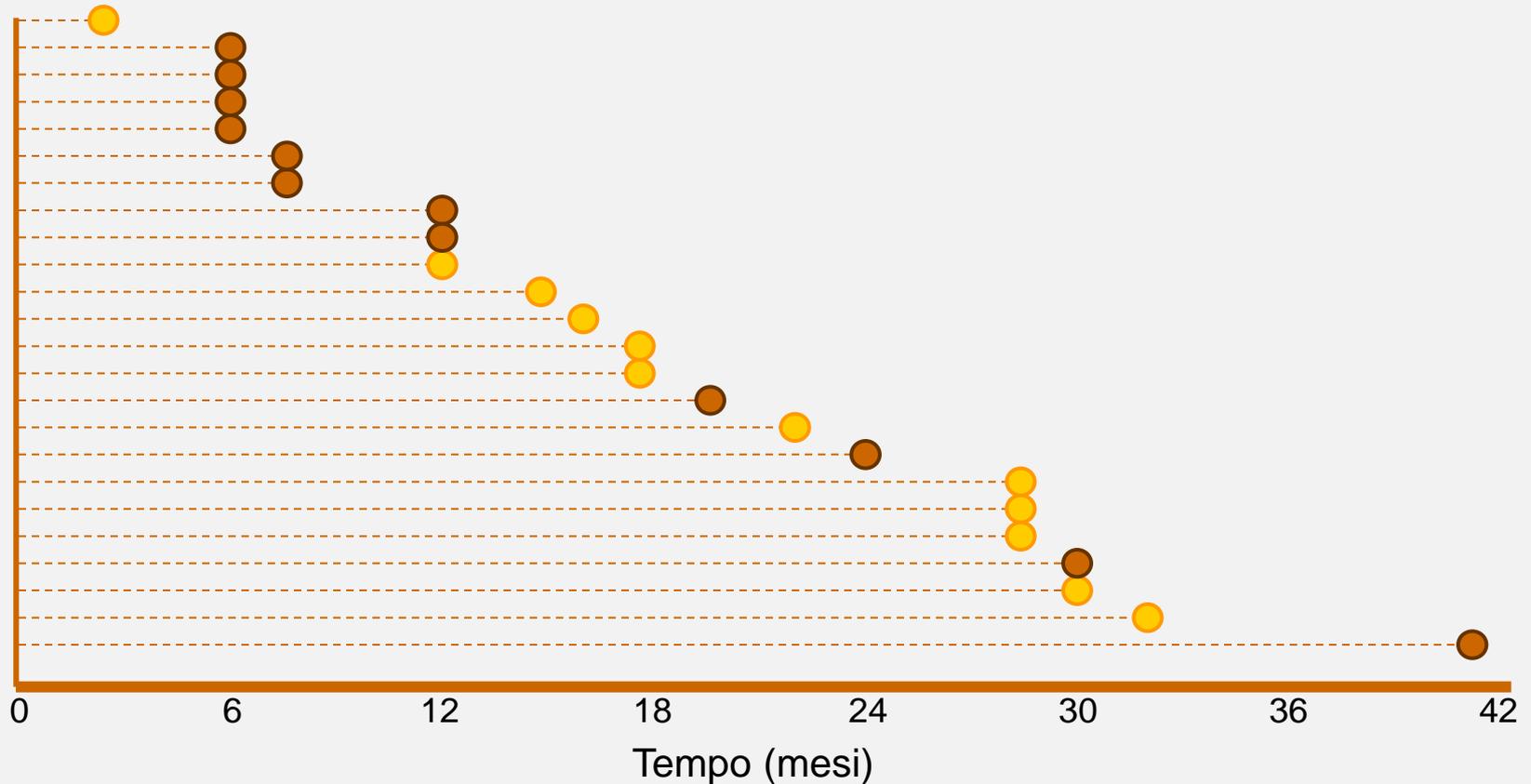
Dove

d = numero di eventi (morti)

f = somma della lunghezza dei follow-up nei pazienti con l'evento

F = somma della lunghezza dei follow-up nei pazienti censurizzati

# Esempio: 24 pazienti con tumore al colon retto



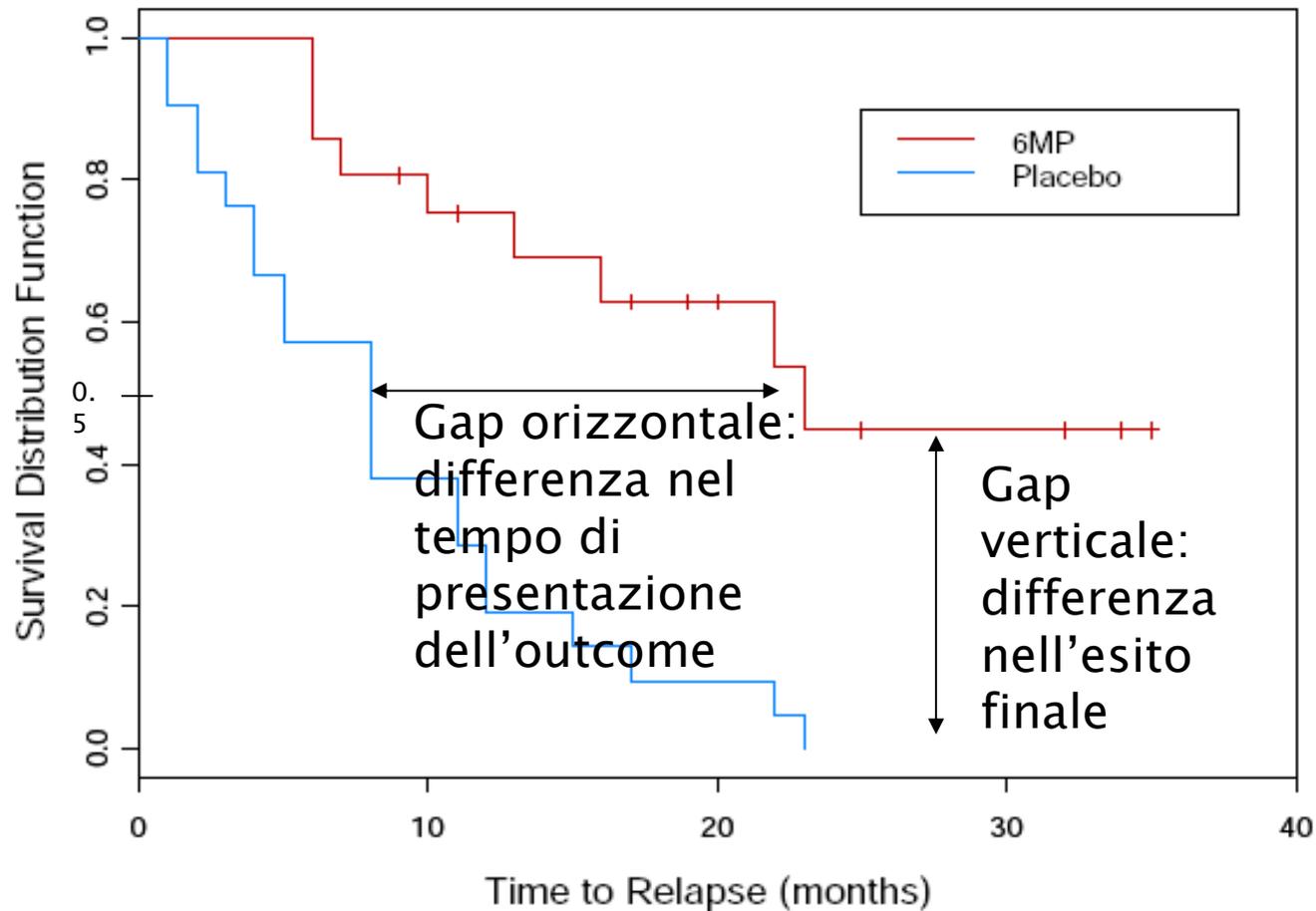
$$d = 12$$

$$f = 6+6+6+6+8+8+12+12+20+24+30+42 = 180$$

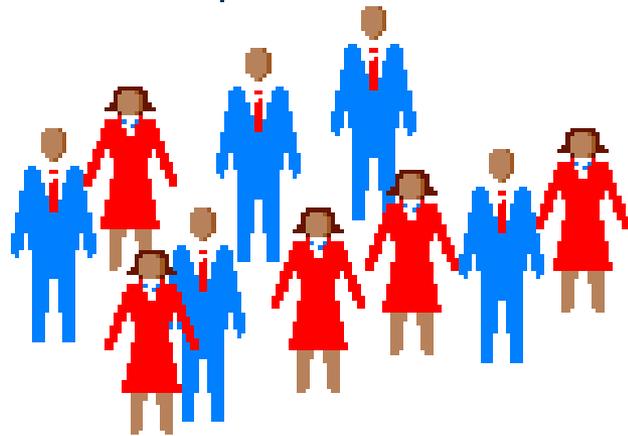
$$F = 3+12+15+16+18+18+22+28+28+28+30+33 = 251$$

$$\lambda = \frac{12}{431} = 0.0278$$

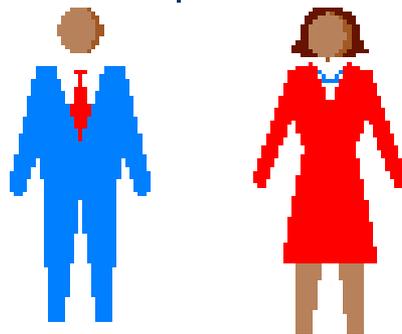
# The Kaplan-Meier estimate of the survival distribution for the Placebo and 6-MP group:



# Popolazione



# Campione



## STIMA PUNTUALE



singolo valore che meglio rappresenta il reale valore del fattore studiato

## STIMA INTERVALLARE



Dato il risultato ottenuto nel campione, individua un intervallo di valori rispetto cui sono nel giusto con un certo grado di confidenza affermando che l'intervallo contenga il vero valore



ampiezza dipende:

- dalla variabilità osservata
- dalla dimensione campionaria
- dal grado di confidenza voluto

## Intervalli di confidenza

