

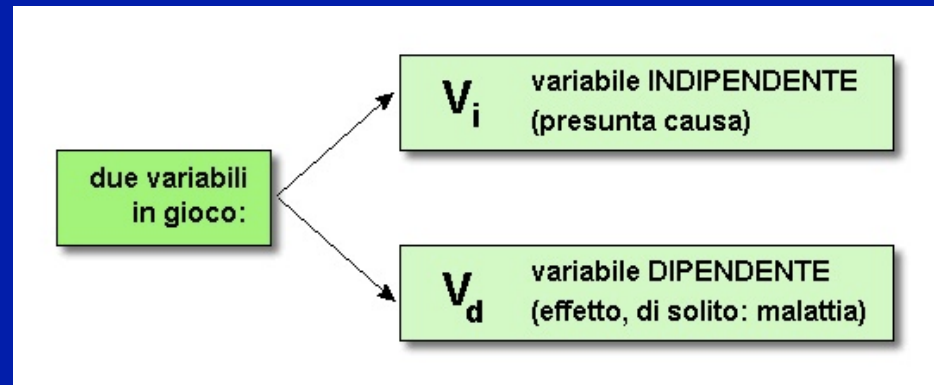
Valutazione del rischio

La misura (o quantificazione) di una associazione rappresenta uno dei passaggi più importanti da compiere nell'indagine sulle **cause delle malattie** oppure nella valutazione degli **effetti di un trattamento terapeutico** o di una **azione di prevenzione** od ancora, più in generale, nell'investigazione su un qualsiasi **rapporto causa-effetto**.

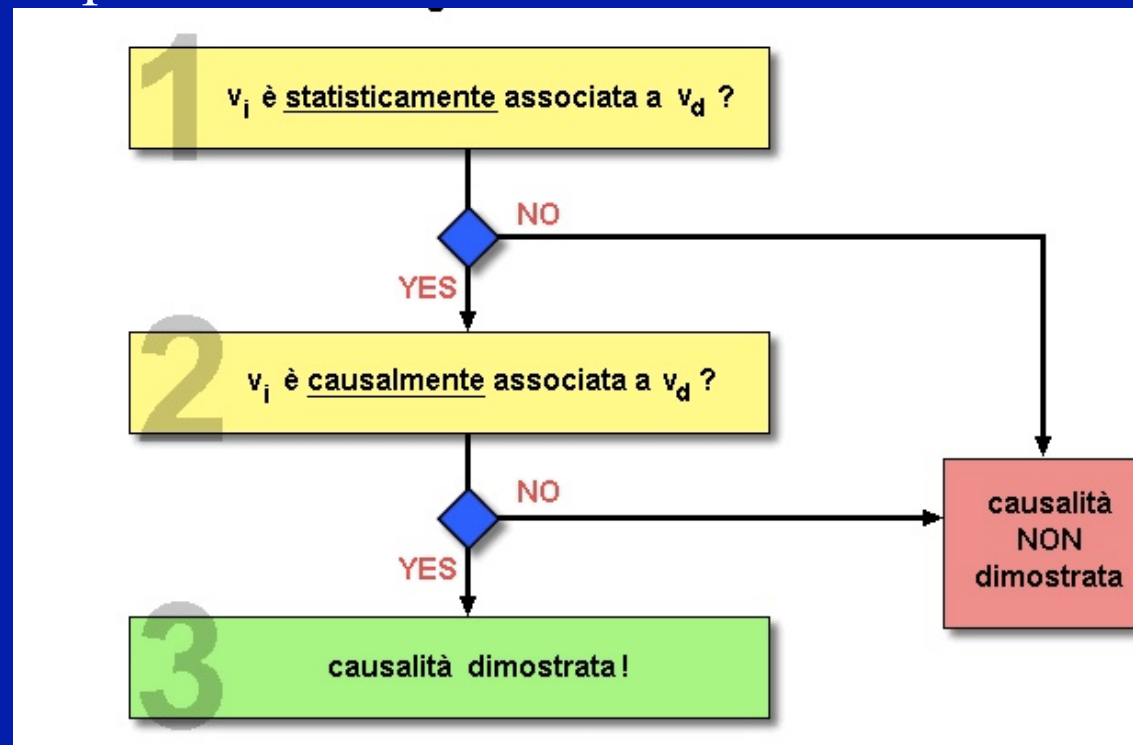
Gli studi osservazionali sono fondamentali in epidemiologia e vengono utilizzati molto frequentemente allo scopo di individuare i determinanti delle malattie.

Prendendo in considerazione il caso più semplice di studio osservazionale, in cui si voglia tentare di verificare se un certo fattore è uno dei determinanti di una certa malattia, le variabili in gioco sono solo due:

- **la presunta causa (variabile indipendente)**
- **la malattia (variabile dipendente)**



Il procedimento logico che conduce alla dimostrazione di un rapporto causa-effetto fra variabile indipendente e variabile dipendente può essere schematizzato così:

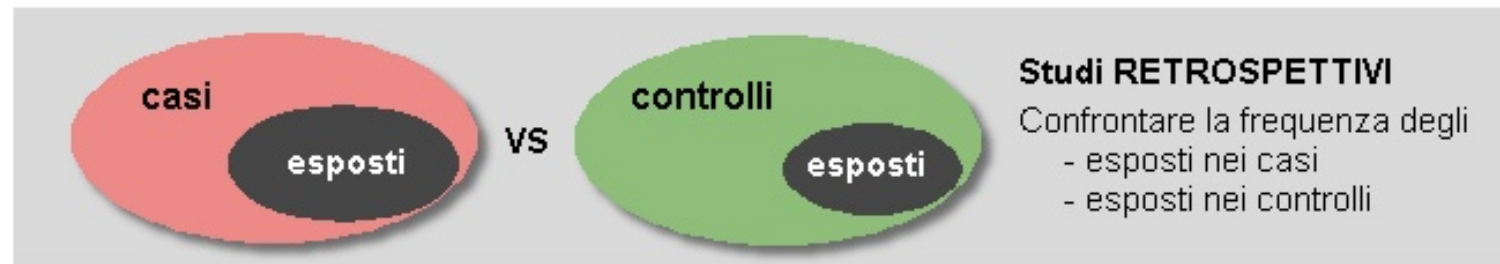


Per poter identificare i fattori di rischio delle malattie occorre agire secondo due fasi in sequenza:

I FASE  ricercare l'associazione statistica fra fattore di rischio e malattia;

II FASE  risalire alla possibilità che il fattore associato abbia in realtà un vero e proprio ruolo favorente lo sviluppo della malattia.

L'esistenza di una associazione può essere accertata attraverso **studi retrospettivi** (o studi caso-controllo) o **studi prospettivi** (o studi di coorte).



Esposizione = presenza di un fattore che può (ipoteticamente) causare un certo effetto

Come si fa a *quantificare* l'associazione eventualmente riscontrata, ossia a **quantificare il rischio** cui sono soggetti gli esposti?

Il procedimento è **diverso** a seconda che si tratti di uno studio retrospettivo oppure di uno studio prospettivo.

RICORDA:

dire che un fattore di rischio (o protettivo) aumenta (o riduce) il rischio di una patologia non ha significato se non si definisce la quantità di rischio !!!!

Il rischio può essere valutato in vari modi:

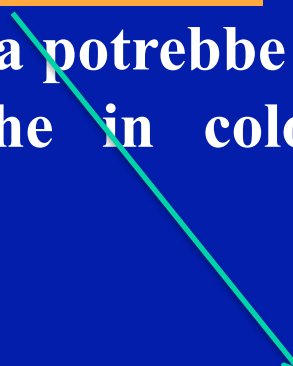
- ❑ ASSOLUTO
- ❑ RELATIVO
- ❑ ATTRIBUIBILE

Tabella di contingenza a doppia entrata. Esposizione ad asbesto e pneumoconiosi

		Malato (M+)	Non Malato (M-)	Totale
Esposto	(Exp +)	a	b	a + b
Non esposto	(Exp -)	c	d	c + d
		Pneumoconiosi	Assenza di pneumoconiosi	Totale
Esposto all' asbesto	(Exp +)	100	900	1000
Non esposto	(Exp -)	50	950	1000

RISCHIO ASSOLUTO

- Rappresenta l'incidenza della malattia tra gli esposti al fattore di rischio, ossia la proporzione di soggetti che durante il periodo di osservazione sviluppa la malattia.
- Non fornisce tuttavia alcuna informazione su quanto quel fattore di rischio influisca realmente sullo sviluppo della malattia, poiché l'incidenza potrebbe essere uguale (o addirittura superiore) anche in coloro che non risultano esposti



per ottenere questa informazione
deve essere considerato il RISCHIO
RELATIVO

RISCHIO RELATIVO

E' definito dal **rapporto fra incidenza negli esposti e quella nei non esposti** allo stesso fattore di rischio:

$$RR = \frac{I \text{ exp } ^{+}}{I \text{ exp } ^{-}}$$

Esprime quanto maggiore è il rischio di coloro che sono esposti al fattore rispetto ai non esposti.

RR costituisce una misura statistica della forza dell'associazione tra fattore di rischio e malattia. Risulta pari a 1 se il fattore considerato non ha influenza nello sviluppo della malattia.

$$\text{RISCHIO RELATIVO} = \frac{\text{incidenza negli esposti}}{\text{incidenza nei non esposti}}$$

$$\text{RISCHIO RELATIVO} = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)}$$

dove

		malattia	
		SI	NO
esposizione	SI	a	b
	NO	c	d

$$\text{RR} \left\{ \begin{array}{ll} > 1 & \text{Fattore di rischio} \\ = 1 & \text{Fattore non ha influenza su malattia} \\ < 1 & \text{Fattore protettivo} \end{array} \right.$$

l'incidenza negli esposti
è uguale all'incidenza
nei non esposti

RISCHIO ATTRIBUIBILE

Rappresenta la quota di rischio supplementare attribuibile al fattore di rischio considerato, ossia la quota di malati che eviterebbe la malattia se fosse completamente rimosso dalla popolazione tale fattore di rischio.

$$RA = (I \text{ exp } ^+) - (I \text{ exp } ^-)$$

RA è dato dalla differenza tra incidenza negli esposti ed incidenza nei non esposti.

$$RA = (I \text{ exp } ^+) - (I \text{ exp } ^-)$$

Talvolta si preferisce esprimere lo stesso concetto in termini di **rischio attribuibile negli esposti (RAE)** (detto anche *attributable proportion* nella terminologia anglosassone) che rappresenta la proporzione di malati in una popolazione esposta che può essere evitata rimuovendo il fattore di rischio.

E' dato dalla differenza tra incidenza negli esposti ed incidenza nei non esposti diviso l' incidenza negli esposti.

$$RAE = \frac{(I \text{ exp } ^+) - (I \text{ exp } ^-)}{(I \text{ exp } ^+)}$$

$$\text{RISCHIO ATTRIBUIBILE} = (\text{incidenza negli esposti}) - (\text{incidenza nei non esposti})$$

$$\text{RISCHIO ATTRIBUIBILE} = [a / (a+b)] - [c / (c+d)]$$

dove

		malattia	
		SI	NO
esposizione	SI	a	b
	NO	c	d

ATTENZIONE

a parità di RR, il RA (attribuibile) può essere molto diverso indicando un ben differente impatto assoluto della presenza del fattore di rischio.

I due esempi (**A** e **B**), riportati in due Tabelle 2x2, riguardano due ipotetici studi a coorte in cui si è valutato il ruolo dell'esposizione ad un inquinante chimico in relazione all'incidenza di due malattie.

Es. A	M+	M-	Totale
Exp +	5	495	500
Exp -	1	499	500
Totale	6	994	1000

$$RR = \frac{5/500}{1/500} = \frac{0,01}{0,002} = 5$$

$$RA = 0,01 - 0,002 = 0,008 = 0,8\%$$

Es. B	M+	M-	Totale
Exp +	100	300	400
Exp -	30	570	600
Totale	130	870	1000

$$RR = \frac{100/400}{30/600} = \frac{0,25}{0,05} = 5$$

$$RA = 0,25 - 0,05 = 0,20 = 20\%$$

Si può notare come, a **parità di RR**, un **RA più alto** indica che una percentuale più alta di esposti si ammala a causa del fattore di rischio (4 su 500 nell'es. A pari allo 0,8% e 80 su 400 nell'es. B pari al 20%). **Questi casi non si sarebbero quindi verificati se fosse stato rimosso il fattore di rischio.** Pertanto, a parità di RR, il RA è tanto più alto quanto maggiore è l'incidenza della malattia.

Dividendo il RA ottenuto per l'incidenza negli esposti si ottiene la percentuale di casi attribuibili al fattore o **rischio attribuibile negli esposti (RAE)**; esso rappresenta la percentuale di **casi di malattia teoricamente prevenibile nella popolazione degli esposti dopo rimozione del fattore di rischio considerato.**

$$RAE_A = 0,008/0,01 = 80\%$$

$$RAE_B = 0,20/0,25 = 80\%$$

La misura è direttamente equivalente al rischio relativo; infatti nell'esempio specifico i due risultati sono uguali.

**Dall'esempio si
evinces**

- **RR** rappresenta una misura prettamente etiologica e della forza di associazione tra fattore di rischio e la malattia → **INTERESSA AL CLINICO**
- **RA** rappresenta una misura di impatto nella popolazione → **INTERESSA ALLA SANITA' PUBBLICA**

Da notare che abbiamo parlato di rapporto tra due rischi (incidenze cumulative) ma le stesse misure possono essere calcolate anche considerando i tassi di incidenza persona/tempo o quelli di mortalità.

ODDS RATIO O RISCHIO RELATIVO STIMATO

Il rischio relativo può essere correttamente calcolato per mezzo di studi coorte, ma NON negli studi caso-controllo, dove si ricorre ad **una stima del rischio relativo (Odds Ratio)**:

$$OR \approx RR$$

Non è possibile
calcolare l'incidenza

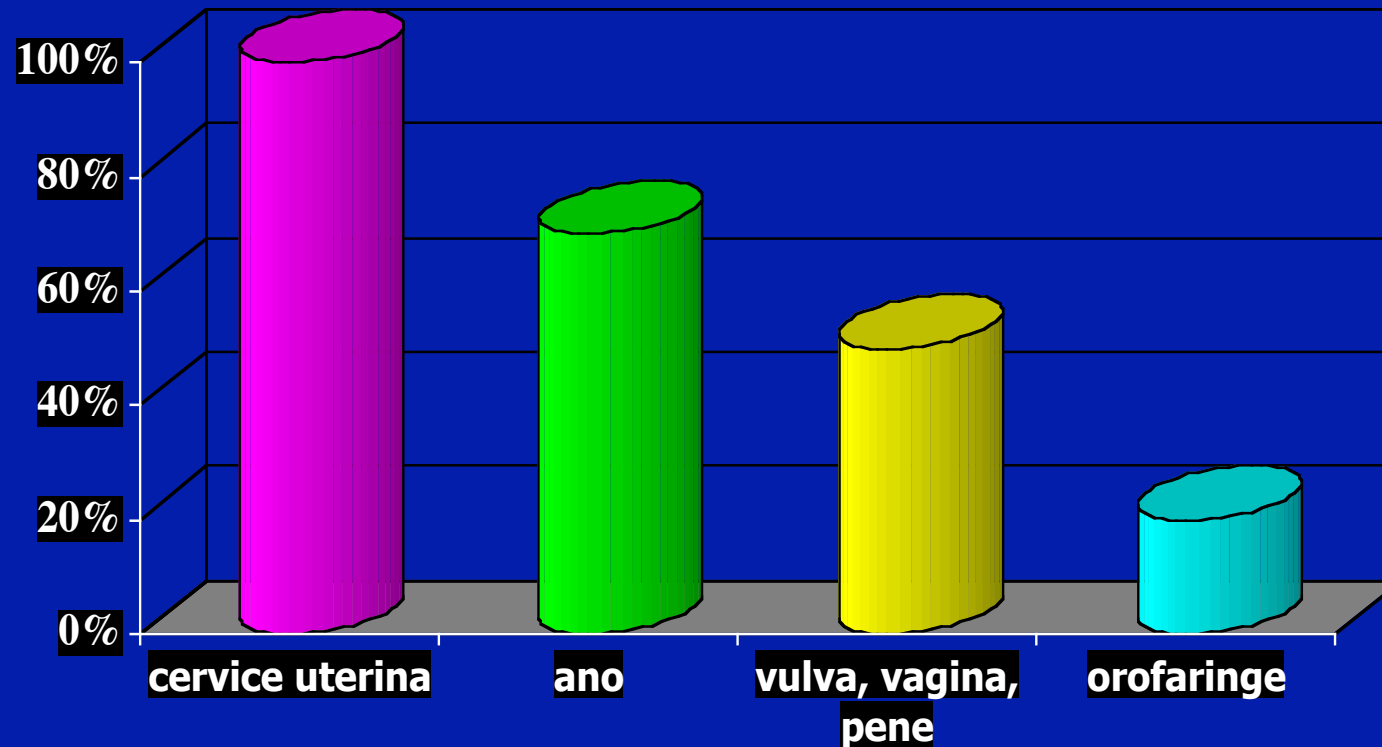
OR valuta l'entità dell'associazione che si considera presente quando il suo valore è significativamente > 1 .

Metodologia epidemiologica ed epidemiologia clinica

	Malati (casi)	Non malati (controlli)
Esposti	a	b
Non esposti	c	d
Totale	a + c	b + d

$$\text{OR} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Presenza dell' HPV in carcinomi



HPV è causa necessaria del carcinoma cervicale

Una fortissima associazione tra infezione da HPV e carcinoma

RR

> 500

HPV 18 e adenocarcinoma cervicale nelle Filippine

HPV 16 e cancro cervicale in Costa Rica

HPV e cancro cervicale a Bangkok

100

Virus dell'Epatite B e cancro del fegato a Taiwan

50

Virus dell'Epatite B e cancro del fegato in Grecia

20

Virus dell'Epatite C e cancro del fegato in Italia

10

Fumo di sigaretta e tumore al polmone

1

VALORE DI RIFERIMENTO

0.1

Smettere di fumare (< 50 anni) e tumore al polmone

0.6

Vaccinazione anti-HBV nell'adulto e cancro del fegato in Korea

0.1

Vaccinazione anti-HBV dei nuovi nati e cancro del fegato a Taiwan

Interpretazione dell'odds ratio e del rischio relativo

L'interpretazione è identica sia che si tratti di valori di OR che di valori di RR.

Entrambi possono assumere valori teorici compresi fra 0 e +infinito.

RR o OR		> 1	Fattore di rischio
		$= 1$	Assenza di associazione
		< 1	Fattore protettivo

Interpretazione dell'odds ratio e del rischio relativo

Un **valore =1** indica assenza di associazione tra malattia ed esposizione



Un **valore < 1** indica una associazione negativa (il fattore può *proteggere* dalla malattia)

Un **valore > 1** indica l'esistenza di una associazione positiva (il fattore può *causare* la malattia).

Interpretazione dell' 'Odds ratio e del rischio relativo

- Più i valori si discostano da 1, *in un senso o nell'altro*, **più l'associazione è forte**.
- È necessario che gli estremi dell'intervallo di confidenza siano entrambi > 0 o < 1 per avere significatività statistica.

ES:
RR = 0,7
IC 95% = 0,41 – 0,92

} Estremi intervallo < 1 e coerenti con RR

Importante

Prima di dichiarare l'esistenza di un rapporto causa-effetto tra l'esposizione e la malattia, occorre eseguire un **test di significatività statistica** (per escludere che la differenza sia dovuta al caso) e poi occorre **verificare i criteri di causalità**.

- L'odds ratio non è una autentica misura del rischio in quanto si riferisce alla **probabilità** di *avere già* una malattia, mentre nel termine "*rischio*" è implicita l'idea di un evento che *si verificherà in futuro*.
- Tuttavia, se si suppone che la durata media della malattia negli esposti sia simile a quella nei non-esposti (e che la malattia non influenzi lo stato di esposizione), allora l'odds ratio rappresenta una buona misura del rischio relativo.
- **RICORDARE:** l'OR tendenzialmente è meno preciso del RR nella stima della forza di un'associazione e, per valori elevati di prevalenza, tende a sovrastimare l'associazione rispetto al RR.