

Breve guida alle misure di impatto utilizzate in epidemiologia e sanità pubblica

Francesco Franco¹, Anteo Di Napoli²

¹Regione Lazio, Roma

²Comitato Tecnico-Scientifico RIDT (Registro Italiano Dialisi e Trapianto), Roma

A brief guide to the measures of impact used in epidemiology and public health

In epidemiology, to evaluate how strongly a risk factor is associated with a disease, measures of association, such as relative risks and odds ratios, are used. The attributable risk (AR) is related to the relative risk but, while relative risk represents the ratio of the incidence rates, AR is the difference between these rates. Measures of impact such as AR estimate how much of the disease would be prevented if the risk factor was removed from the population. AR is the difference in the disease rates in exposed and unexposed individuals to a risk factor. AR is calculated from prospective data (cohort study) and may be calculated as the difference in cumulative incidences (risk difference) or incidence densities (rate difference), reflecting the absolute excess risk of the disease in the exposed group compared with the non-exposed group. AR quantifies how much the risk in the exposed group is attributable to the exposure. Population attributable risk (PAR) is the incidence of a disease in the population that would be eliminated removing the exposure to a risk factor. PAR is calculated by subtracting the incidence in the unexposed from the incidence in the total population. Population etiological fraction (FE_{pop}) is the fraction of disease occurrence in the population that would not have occurred if the risk factor had not been present in the population.

Keywords: Attributable risk, Measures of impact, Number needed to treat, Population attributable risk, Population etiological fraction, Risk difference



Francesco Franco

Spesso ci si imbatte nella lettura di studi clinici che, utilizzando alcune misure di effetto, confrontano l'efficacia di un nuovo trattamento rispetto a un trattamento standard. Nel caso di un esito dicotomico (presenza/assenza di una patologia) le misure più comunemente impiegate sono: l'*odds ratio*, il rischio relativo, la riduzione relativa del rischio, la riduzione assoluta del rischio (anche nota come rischio attribuibile negli esposti) e il numero dei casi da trattare

con una determinata terapia per ottenere un esito di salute positivo (1).

Ma qual è l'informazione che ognuna di queste misure fornisce? Come orientarsi nella loro scelta? Qual è il modo

più corretto di presentare i risultati di uno studio? Come leggere e interpretare le misure di effetto di una sperimentazione clinica?

Il criterio guida nella scelta della misura di effetto da utilizzare in una indagine epidemiologica è legato soprattutto al tipo di disegno dello studio. In particolare, l'*odds ratio* rappresenta la misura di elezione negli studi di tipo trasversale (*cross-sectional studies*), caso-controllo e retrospettivi, mentre per gli studi di follow-up (altrimenti detti studi di coorte) il rischio relativo e la differenza di rischio sono le misure più appropriate (2).

In uno studio di coorte, quindi, la valutazione del rischio di un esito (generalmente sfavorevole) tra un gruppo di esposti e uno di non esposti a un determinato fattore di rischio, si può misurare come differenza assoluta del rischio tra i due gruppi (ossia riduzione assoluta del rischio). La differenza misurata nel gruppo di chi è stato esposto al fattore di rischio è detta rischio attribuibile negli esposti, rilevazione che rientra nella classe delle misure denominate di impatto che sono utilizzate per quantificare in termini assoluti l'effetto di un fattore di rischio come numero di casi di malattia a esso attribuibili (3). Il rischio relativo e l'*odds ratio* non calcolano la dimensione assoluta del rischio attribuibile al fattore in studio, poiché entrambe le misure rilevano la forza dell'associazione tra l'e-

Accepted: August 9, 2017

Published online: September 4, 2017

Indirizzo per la corrispondenza:

franco_francesco@fastwebnet.it

anteo.dinapoli@libero.it

sposizione al fattore e l'esito di interesse che è indipendente dalla frequenza della patologia nella popolazione.

Il rischio relativo, pur essendo un'importante misura della forza dell'associazione tra esposizione ed esito e pur rappresentando un elemento fondamentale per trarre inferenze causali, non può rispondere alla domanda: quanta parte della malattia osservata può essere attribuita a una certa esposizione? A questo quesito si risponde con un'altra misura del rischio: il rischio attribuibile.

Considerando, quindi, che il rischio relativo è essenziale per stabilire l'esistenza di relazioni eziologiche, il rischio attribuibile è, sotto vari aspetti, molto più rilevante in sanità pubblica e nella pratica clinica poiché risponde alla domanda: quanto dell'incidenza della malattia si potrebbe prevenire se fossimo in grado di eliminare l'esposizione all'agente in questione?

Il rischio attribuibile può essere calcolato nelle persone esposte (ad esempio, il rischio attribuibile del cancro al polmone nei fumatori) o nella popolazione totale, che comprende sia i soggetti esposti che quelli non esposti al fattore di rischio (ad esempio, il rischio attribuibile del cancro al polmone in una popolazione composta da fumatori e non fumatori). Nelle persone esposte, quanto del rischio totale di malattia è realmente dovuto all'esposizione? Ad esempio, tra i fumatori quanto del rischio di cancro al polmone è attribuibile all'effetto del fumo?

Va ricordato, tuttavia, che le persone non esposte presentano un certo rischio di malattia, seppur minimo. Ad esempio, nell'associazione fra fumo e cancro ai polmoni anche i non fumatori (non esposti) presentano un rischio (anche se basso) di cancro ai polmoni, probabilmente a causa di altri agenti cancerogeni chimici o ambientali. Questo rischio è definito rischio di fondo (**background risk**).

Le persone condividono un rischio di fondo indipendentemente dal fatto di essere esposti o non esposti al fattore di rischio. Quindi, il rischio totale di malattia in individui esposti è dato dalla somma del rischio di fondo, comune a tutti i soggetti, e del rischio aggiuntivo dovuto all'esposizione in questione. Se vogliamo sapere quanto del rischio totale nelle persone esposte è dovuto all'esposizione, dobbiamo sottrarre il rischio di fondo dal rischio totale.

Nei soggetti esposti, quale quota del rischio è dovuta al fattore di esposizione? A questa domanda si risponde, invece, con il calcolo della cosiddetta frazione attribuibile (FA):

$$FA = \frac{\text{Rischio}_{(esp.)} - \text{Rischio}_{(nonesp.)}}{\text{Rischio}_{(esp.)}}$$

Dal punto di vista di chi lavora alla programmazione sanitaria, il calcolo del rischio attribuibile negli esposti rappresenta uno strumento più utile del rischio relativo in quanto misura la quota di potenziale prevenzione del rischio se l'esposizione al fattore di rischio fosse eliminata. Per gli operatori di sanità pubblica può essere ancora più utile misurare il rischio

attribuibile di popolazione (RAP) che rappresenta il potenziale impatto della rimozione del fattore di rischio considerato sull'incidenza di una malattia nell'intera popolazione. Il RAP si ottiene come differenza tra l'incidenza nella popolazione totale ($I_{tot.}$) e l'incidenza nella popolazione non a rischio ($I_{(non\ esp.)}$); tale rischio si può anche esprimere come prodotto del rischio attribuibile negli esposti (RA) per la prevalenza del fattore di rischio (P) nella popolazione.

$$RAP = I_{tot.} - I_{(nonesp.)} = RA * P$$

Rapportando il rischio attribuibile di popolazione all'incidenza di malattia nell'intera popolazione si ottiene, invece, la misura che va sotto il nome di frazione eziologica nella popolazione ($FE_{pop.}$). La frazione eziologica nella popolazione rappresenta la quota di casi attribuibile al fattore di rischio che potrebbero essere evitati eliminando il fattore di rischio nella popolazione.

$$FE_{pop.} = \frac{RAP}{I_{tot.}}$$

Anche per i clinici è di fondamentale interesse conoscere il rischio attribuibile nel gruppo degli esposti. Ad esempio, quando un medico consiglia a un paziente di smettere di fumare, in effetti sta dicendo al paziente che smettere di fumare ridurrà il rischio di patologia coronarica. Implicita in questo consiglio è la stima che il medico fa circa la riduzione percentuale del rischio dovuta alla cessazione dell'abitudine al fumo (4). In realtà, in questo caso il medico trasferisce nel suo consiglio anche le informazioni relative alla forza dell'associazione tra esposizione a fumo di sigaretta e rischio di patologia coronarica, come dimostrato in letteratura attraverso studi basati su misure quali *odds ratio* e rischio relativo.

Nel resto dell'articolo ci soffermeremo soprattutto ad analizzare le misure basate sulla differenza assoluta del rischio (riduzione assoluta del rischio e numero dei casi da trattare per ottenere un esito positivo), riservando al prossimo numero l'approfondimento delle misure basate sulla differenza relativa del rischio (rischio relativo e *odds ratio*).

Se in un trial clinico il trattamento sperimentale riduce la probabilità di un esito negativo la differenza assoluta dei rischi di esito sfavorevole fra gruppo sperimentale e gruppo di controllo prende il nome di **Absolute Risk Reduction** (ARR):

$$ARR = \text{Rischio}_{(gruppo\ di\ contr.)} - \text{Rischio}_{(gruppo\ sper.)}$$

Quando, invece, il trattamento sperimentale aumenta la probabilità di un esito favorevole la differenza assoluta dei rischi prende il nome di **Absolute Benefit Increase** (ABI) (5).

Il calcolo dell'intervallo di confidenza della differenza assoluta dei rischi si basa sulla costruzione dell'intervallo di confidenza fra due proporzioni di due popolazioni indipendenti (6).

TABELLA I - Esempio di calcolo dell'ARR, dell'NNT e dei rispettivi intervalli di confidenza al 95% con i risultati di un ipotetico trial clinico

Gruppo	Esito Favorevole	Esito Sfavorevole
<i>di controllo</i>	85	15
<i>sperimentale</i>	95	5

Esito sfavorevole	%	Formula
<i>Gruppo di controllo</i>	0,15	(15/100)
<i>Gruppo sperimentale</i>	0,05	(5/100)
ARR	0,10	(0,15-0,05)
ES(ARR)	0,042	$\sqrt{(0,05*(1-0,05)/100) + (0,15*(1-0,15)/100)}$
IC_(ARR) 95%	0,018-0,182	0,10-(1,96*0,042); 0,10 + (1,96*0,042)
NNT	10	(1/0,10)
IC_(NNT) 95%	5,49-55,56	(1/0,182); (1/0,018)

Indicando con p_s e n_s rispettivamente il rischio e la numerosità del gruppo sperimentale e con p_c e n_c il rischio e la numerosità del gruppo di controllo, l'intervallo di confidenza dell'ARR può essere calcolato mediante la seguente formula:

$$ARR - z_{1-\frac{\alpha}{2}} * ES(ARR); ARR + z_{1-\frac{\alpha}{2}} * ES(ARR)$$

dove ES(ARR) rappresenta l'errore standard dell'ARR:

$$ES(ARR) = \sqrt{\frac{p_s * (1 - p_s)}{n_s} + \frac{p_c * (1 - p_c)}{n_c}}$$

La formula riportata per il calcolo dell'intervallo di confidenza dell'ARR è valida per numerosità campionarie superiori a 30 e per valori delle proporzioni non inferiori a 0,1 e non superiori a 0,9. In caso contrario andranno utilizzate formule più complesse, facilmente reperibili nella letteratura specialistica, con proprietà statistiche idonee a trattare le situazioni summenzionate (6).

Un intervallo di confidenza comprendente lo 0 sta a indicare che non esiste una differenza significativa, in termini di rischio, tra il trattamento e il placebo (o la terapia standard).

L'altra misura a cui si fa spesso ricorso nelle sperimentazioni cliniche, strettamente legata all'ARR, è il numero dei soggetti da trattare per prevenire un evento avverso (NNT: **number needed to treat**) ed è a volte utilizzata per esprimere

l'efficacia di un trattamento (7).

L'NNT è dato dal reciproco dell'ARR:

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

Un valore positivo dell'NNT (ARR positivo) significa che il trattamento è di beneficio per i trattati, mentre un valore negativo (ARR negativo) rivela che il trattamento ha un effetto controproducente. Un ARR pari a 0 determina un valore dell'NNT tendente all'infinito (7).

Un NNT uguale a 10 sta a significare che per prevenire un evento avverso il numero dei soggetti da trattare deve essere pari a 10.

La situazione ottimale di un NNT pari a 1 si ottiene quando tutti i soggetti trattati traggono beneficio dal trattamento. Quanto più alto è il valore del numero dei soggetti da trattare per prevenire un evento avverso tanto meno efficace è il trattamento.

Un intervallo di confidenza per l'NNT può essere ottenuto calcolando, in primo luogo, il reciproco dei limiti di confidenza della riduzione del rischio assoluto e, in secondo luogo, invertendo i limiti (inferiore e superiore) dell'intervallo stesso.

Nella Tabella I si riporta un esempio pratico di calcolo dell'ARR, dell'NNT e dei rispettivi intervalli di confidenza al 95% con i risultati di un ipotetico trial clinico.



Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Franco F, Di Napoli A. Measures of association in medicine and epidemiology. *G Tec Nefrol Dial.* 2017;29(2):127-8.
2. Schechtman E. Odds ratio, relative risk, absolute risk reduction, and the number needed to treat-which of these should we use? *Value Health.* 2002;5(5):431-6.
3. Lopalco PL, Tozzi AE. *Epidemiologia facile.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore. 2003;6:49-50.
4. Gordis L. *Epidemiology.* Fourth ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2014;12:215-6.
5. Sackett DL, Haynes RB. Summarizing the effects of therapy: a new table and some more terms. *ACP J Club.* 1997;127(1):A15-6.
6. Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ. *Statistica medica - Intervalli di confidenza nella ricerca biomedica.* Torino: Edizioni Minerva Medica. 2004;6:50-2.
7. Saggiocca L. La sperimentazione clinica. In: Mele A, Spada E, Tosti ME, a cura di, *Epidemiologia per la clinica e la sanità pubblica.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore. 2009:123-5.