

1st Workshop on **Evidence Based Medicine**

Athens, 6-7 December 2003

Ελληνικό Ίδρυμα Καρδιολογίας & Εργ. Βιοστατιστικής, Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Μέτρα Υπολογισμού του Κινδύνου εκδήλωσης μιας κατάστασης

Δημοσθένης Β. Παναγιωτάκος

Δρ. Βιοστατιστικός - Επιδημιολόγος

Μέτρα Υπολογισμού της σχέσης

- Η έννοια του
 - Σχετικού και απόλυτου κινδύνου
 - Λόγου κινδύνων
 - Odds ratio
 - Μείωση του κινδύνου
 - and confidence interval.
- Απόλυτος ή σχετικός κίνδυνος
- Αριθμός των ατόμων που χρειάζονται να θεραπευτούν

Σχετικός Κίνδυνος

- **Κίνδυνος = Πιθανότητα**
- **Σχετικός Κίνδυνος (Relative Risk, RR):** η πιθανότητα ενός ατόμου να παρουσιάσει τη νόσο ενώ **έχει εκτεθεί** σε κάποιο παράγοντα σε σχέση με τη πιθανότητα ένα άτομο να παρουσιάσει τη νόσο ενώ **δεν έχει εκτεθεί** στον παράγοντα.

Σχετικός Κίνδυνος (παράδειγμα)

PHYAC01 * CVD_M Crosstabulation

Count

		CVD M		Total
		,00	1,00	
PHYAC01	,00	2667	914	3581
	1,00	7215	1964	9179
Total		9882	2878	12760

- Ο κίνδυνος να πεθάνουν τα άτομα δήλωσαν σωματική δραστηριότητα κατά την έναρξη της μελέτης είναι $1964 / 9179 = 0.21$ (21%)
- Ο κίνδυνος να πεθάνουν τα άτομα δήλωσαν καθιστική ζωή κατά την έναρξη της μελέτης είναι $914 / 3581 = 0.26$ (26%)
- Ο σχετικός κίνδυνος να πεθάνουν τα άτομα δήλωσαν σωματική δραστηριότητα σε σχέση με αυτά που δήλωσαν καθιστική ζωή κατά την έναρξη της μελέτης είναι $0.21 / 0.26 = 0.80$

Odds ratio

- **Odds** (το στοίχημα) = λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί ένα ενδεχόμενο; $\pi(\text{νόσου/έκθεση}) / (1 - \pi(\text{νόσου/έκθεση}))$
 - Π.χ. αν $\pi(\text{νόσου/έκθεση}) = 0.5$ τότε odds = 1 προς 1, που σημαίνει ότι η πιθανότητα να νοσήσει κάποιος που έχει τον παράγοντα σε σύγκριση με κάποιον που δεν έχει τον παράγοντα είναι 1 – προς – 1.

Odds ratio

- **Odds ratio** (το στοίχημα) = σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί ένα ενδεχόμενο υπό μια συνθήκη A (π.χ. έκθεση) προς τον λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί το ίδιο ενδεχόμενο υπό μια άλλη συνθήκη B (π.χ. μη έκθεση);
 - $\frac{\pi(\text{νόσου}/\text{έκθεση})/(1-\pi(\text{νόσου}/\text{έκθεση}))}{\pi(\text{νόσου}/\text{μη έκθεση})/(1-\pi(\text{νόσου}/\text{μη έκθεση}))}$

Odds ratio (παράδειγμα)

	Ηλεκτρονική παρακολούθηση του τοκετού		
Καισαρική τομή	<i>Ναι</i>	<i>Όχι</i>	
<i>Ναι</i>	358	229	587
<i>Όχι</i>	2492	2745	5237
	2850	2974	5824

Λόγος πιθανοτήτων (odds) για καισαρική τομή σε τοκετούς με ηλεκτρονική παρακολούθηση: $358/2850 = 0.12$ ή 1 – προς – 8.

Λόγος πιθανοτήτων (odds) για καισαρική τομή σε τοκετούς χωρίς ηλεκτρονική παρακολούθηση: $229/2974 = 0.08$ ή 1 – προς – 13.

Άρα ο σχετικός λόγος πιθανοτήτων για καισαρική τομή σε τοκετούς με ηλεκτρονική παρακολούθηση σε σχέση με τοκετούς χωρίς ηλεκτρονική παρακολούθηση είναι $0.12 / 0.08 = 1.5$ ή 3 – προς – 2.

ΣΗΜ. ο σχετικός κίνδυνος είναι 1.72

Odds ratio ή σχετικός κίνδυνος

- Εκφράζουν την ίδια «έννοια» με διαφορετικούς τρόπους
- Για σπάνιες νόσους το Odds Ratio είναι ένας εκτιμητής του Σχετικού Κινδύνου
- Η στατιστική σημαντικότητα και των δύο εκφράζεται με ελέγχους X^2

Απόλυτος Κίνδυνος

- **Απόλυτος κίνδυνος:** # νέων περιστατικών σε μια χρονική περίοδο / αριθμό ατόμων σε «κίνδυνο» την ίδια χρονική περίοδο.
 - Συνήθως ... x 100 ή 1000

Απόλυτος Κίνδυνος (παράδειγμα)

Κατά τον 25ετή επανέλεγχο της μελέτης των Επτά Χωρών:

- παρατηρήθηκαν 2878 θάνατοι σε 12763 μεσήλικες άνδρες που εισήχθησαν στην αρχή της μελέτης
- Ο αριθμός των ατόμων που ήταν σε κίνδυνο στο μέσο της περιόδου αναφοράς (12.5 έτη) ήταν 10662
- Άρα: επίπτωση (θνησιμότητα) καρδιοαγγειακής νόσου $2878 / 10662 = 0.269$ ή 27%
 - Δηλαδή **απόλυτος κίνδυνος** για θανατηφόρο ΚΑ συμβάν που διατρέχει ένας μεσήλικας άνδρας της μελέτης μέσα στην επόμενη 25ετία είναι 27%.

Απόλυτος ή σχετικός κίνδυνος

- Ο απόλυτος κίνδυνος εκφράζει την πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου σε συγκεκριμένη ομάδα του πληθυσμού (π.χ. σε αυτούς με τον παράγοντα).
- Ο σχετικός κίνδυνος εκφράζει την πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου σε μια ομάδα του πληθυσμού σε σχέση με μια άλλη ομάδα του πληθυσμού (π.χ. σε αυτούς με τον παράγοντα σε σχέση με αυτούς χωρίς τον παράγοντα).

Διαφορά Κινδύνων

- **Διαφορά κινδύνων (risk difference):** η διαφορά μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης της νόσου σε όσους έχουν τον παράγοντα μείον τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε όσους δεν έχουν τον παράγοντα.
 - Εκφράζει τον επιπλέον κίνδυνο για να νοσήσει ένα άτομο που έχει εκτεθεί στον παράγοντα σε σύγκριση με ένα άτομο που δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα

Διαφορά Κινδύνων (παράδειγμα)

- Ο κίνδυνος να πεθάνουν τα άτομα που δήλωσαν καπνιστικές συνήθειες κατά την έναρξη της μελέτης είναι $1869 / 7830 = 0.24$ (24%)
- Ο κίνδυνος να πεθάνουν τα άτομα που δεν δήλωσαν καπνιστικές συνήθειες κατά την έναρξη της μελέτης είναι $997 / 4871 = 0.20$ (20%)
 - Η διαφορά των κινδύνων είναι 0.04 ή 4% και εκφράζει τον επιπλέον κίνδυνο που διατρέχει για να πεθάνει ένα άτομο που κάπνιζε σε σύγκριση με ένα άτομο που δεν κάπνιζε, κατά την 25ετή διάρκεια της μελέτης
 - Ενώ ο σχετικός κίνδυνος είναι ... $0.24 / 0.20 = 1.2$ ή ένα άτομο που κάπνιζε στην αρχή της μελέτης διατρέχει 1.2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνει σε σύγκριση με ένα άτομο που δεν κάπνιζε.

Σχετική επίδραση (relative effect)

- Σχετική επίδραση του υπό έκθεση παράγοντα στην πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου

$$\text{Σχετική επίδραση} = \frac{\text{Κίνδυνος εκτεθέντες} - \text{μη εκτεθέντες}}{\text{Κίνδυνος μη εκτεθέντες}}$$

Η σχετική επίδραση του καπνίσματος στην εκδήλωση καρδιοαγγειακής νόσου είναι $1.2 - 1 = 0.2$ ή 20%, δηλαδή το «μέρος» του σχετικού κινδύνου που «υπερέχει» ή «υστερεί» από τη 1 (μη σχέση του παράγοντα).

Απόλυτη Μείωση του Κινδύνου

- % κατά το οποίο ελαττώνεται ο κίνδυνος για να νοσήσει ένα άτομο αν ο παράγοντας κινδύνου ελαττωθεί ή εξαλειφθεί.
 - $|\% \text{ ατόμων που εκδηλώνουν το συμβάν και έχουν τον παράγοντα} - \% \text{ ατόμων που εκδηλώνουν το συμβάν και δεν έχουν τον παράγοντα}|$

Αριθμός Ατόμων που Χρειάζεται να Θεραπευτούν (NNT)

- Αριθμός των ατόμων που πρέπει να θεραπευθούν έτσι ώστε να προληφθεί ένα επιπλέον συμβάν
- *Υπολογισμός:*
 - 1/Απόλυτη Μείωση του Κινδύνου

Αριθμός Ατόμων που Χρειάζεται να Θεραπευτούν (NNT)

The results of the **Diabetes Control and Complications Trial** into the effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy indicated that neuropathy occurred in **9.6%** of patients randomised to usual care and **2.8%** of patients randomised to intensive therapy.

Ann Intern Med 1995; 122:561-8

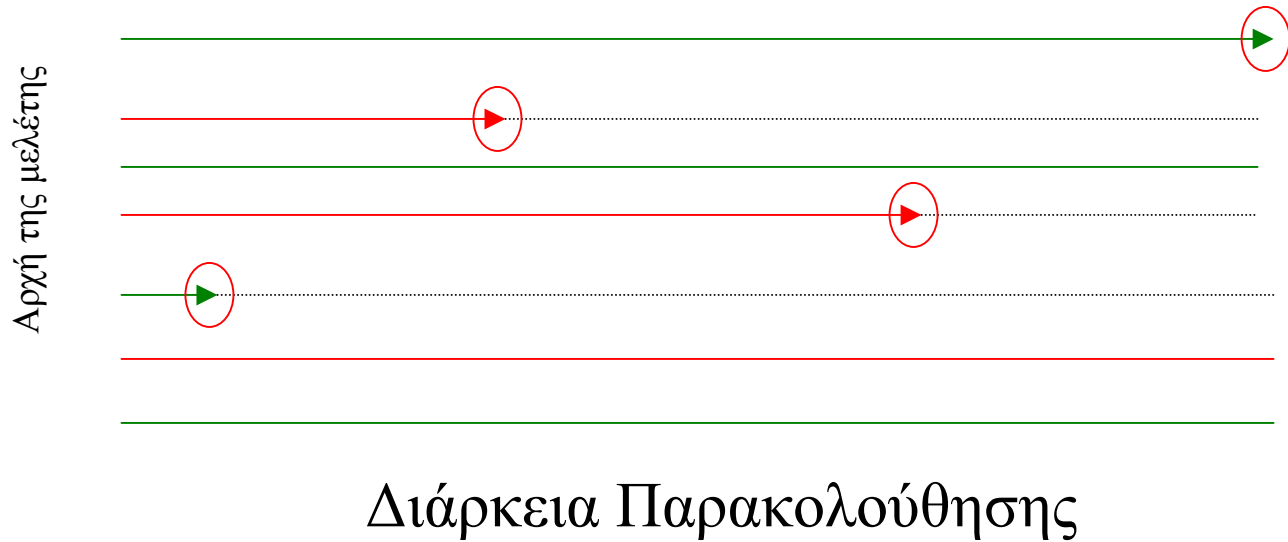
Απόλυτη μείωση του κινδύνου

$$\text{ARR} = |9.6\% - 2.8\%| = \mathbf{6.8\%}$$

$$\text{Άρα } \mathbf{NNT} = 1/\text{ARR} = 1/6.8\% = 14.7 \text{ ή } 15$$

Συνεπώς πρέπει να θεραπεύσουμε 15 επιπλέον άτομα με τη νέα θεραπεία για να προληφθεί ένα ακόμα συμβάν.

Λόγος Επιπτώσεων (Hazard ratio)



— Παρουσία του παράγοντα κινδύνου
— Απουσία του παράγοντα κινδύνου

Λόγος Επιπτώσεων

- **Επίπτωση νόσου (E)** = # νέων περιστατικών / αριθμό ατόμων σε κίνδυνο μια χρονική περίοδο
- **Λόγος επιπτώσεων** = $E(\text{εκτεθέντες}) / E(\text{μη εκτεθέντες})$
 - Εκφράζει πιθανότητα της εμφάνισης της νόσου ή μιας κατάστασης σε όσους έχουν εκτεθεί στον παράγοντα σε σύγκριση με όσους δεν έχουν εκτεθεί στον παράγοντα, για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Λόγος Επιπτώσεων (παράδειγμα)

- Στην μελέτη των 7 Χωρών 7830 άνδρες δήλωσαν ότι καπνίζουν και 4871 δήλωσαν ότι δεν καπνίζουν, κατά την ένταξη τους στη μελέτη.
- Μετά από 25 έτη, 1869 από τους καπνιστές και 997 από τους μη καπνιστές εκδήλωσαν θανατηφόρο καρδιοαγγειακό επεισόδιο
- Οι καπνιστές παρακολουθήθηκαν για 155171 ανθρωπο-έτη και οι μη καπνιστές για 102395 ανθρωπο-έτη

Λόγος Επιπτώσεων (παράδειγμα)

- Η 25ετής επίπτωση ΚΑ νόσου στους καπνιστές ήταν $1869/155171 = 0.012$, ενώ στους μη καπνιστές ήταν $997 / 102395 = 0.0097$
- Ο λόγος των επιπτώσεων είναι 1.24
 - Δηλαδή ο αριθμός νέων ΚΑ επεισοδίων στους καπνιστές είναι 1.24 φορές μεγαλύτερος (ή αυξημένος κατά 24%) του αριθμού ΚΑ επεισοδίων στους καπνιστές από ότι στους μη καπνιστές

Ένα κλινικό παράδειγμα

- **Κλινικό πρόβλημα**
 - A middle aged woman presented with exacerbation of her usual pattern of migraine. She asked specifically about whether riboflavin might help as she had heard from a friend that it helped prevent migraine. Together you formulate the question, in patients with frequent migraines , is riboflavin effective in the reduction of migraine frequency or severity?
- Searching terms and evidence source: ... since this is a question of intervention, a randomised trial would be ideal.
 - From the Cochrane Library we found **Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomised controlled trial. Neurology. 1998; 50: 466-70.**

The study...

Design: Double-blinded concealed randomised controlled trial with intention-to-treat.

The Study Patients: recurrent migraines

Control group (N = 27; 27 analysed): placebo

Experimental group (N = 28; 28 analysed): riboflavin 400mg daily

The evidence	Time to Outcome	CER	EER	RRR	ARR	NNT
Non-responder (<50% reduction)		0.85	0.41	52%	0.440	2
	95% Confidence Intervals			25% to 78%	0.213 to 0.667	2 to 5

Clinical Bottom Line

Treating two patients with migraine with 400mg riboflavin per day will result in one of them having a 50% reduction in migraine frequency, though with no effect on severity.

Are the valid results of this randomised trial important?

<p>Was the assignment of patients to treatments randomised? And was the randomisation list concealed?</p>	<p>Additional Notes The reduction in migraine frequency appeared to develop over the 3 months. Patients should not expect an immediate reduction. Riboflavin is available as a sole ingredient (not as a multivitamin) but costs around \$10 per month.</p>
<p>Were all patients who entered the trial accounted for at its conclusion? And were they analysed in the groups to which they were randomised?</p>	<p>This is the only study, and has modest numbers (55).</p>
<p>Were patients and clinicians kept "blind" to which treatment was being received?</p>	<p>The effect appeared to take 2-3 months to build up; patients need to be warned it will not necessarily work immediately</p>
<p>Aside from the experimental treatment, were the groups treated equally?</p>	
<p>Were the groups similar at the start of the trial?</p>	

Ευχαριστούμε για την συμμετοχή σας!!!

- Σημειώσεις του Workshop:
www.nurs.uoa.gr/biostat
- Βεβαιώσεις παρακολούθησης:
 - Εργαστήριο Βιοστατιστικής/Τμήμα
Νοσηλευτικής/ΕΚΠΑ