

# Kockázat és mérőszámai

Előnyök, hátrányok, alkalmazási területek

Ferenci Tamás  
tamas.ferenci@medstat.hu

2016. május 20.

Tartalom

## Tartalomjegyzék

1. Két motiváció	1
2. Egy kis diszkusszió	2

## 1. Két motiváció

Egy gyakori diám orvosok továbbképzéseiről

- Még a legegyszerűbb esetekben is dilemmákhoz vezethet, egy példa: a kontrollcsoportban 2% kapott infarktust, a sztatinnal kezelt csoportban 1%, akkor most...
  - A fantasztikus gyógyszerünk 50%-kal csökkenti a kockázatot!
  - A fantasztikus gyógyszerünk nélkül 100%-kal nagyobb az infarktuskockázatod!
  - 100 emberből 98-at *feleslegesen* kezelünk, mert amúgy se kapna infarktust, 1-et *hiába* kezelünk, mert gyógyszerrel együtt is infarktust kap, és csak 1 az, akinél elérünk valamit (viszont közben mind a 100-at kitesszük a mellékhatás-kockázatoknak, mind a 100-zal kifizettetjük stb.)! → NNT=100
- Ugye milyen különböző? Pedig csak osztani kell tudni, hogy lássuk: a három igazából ugyanaz!

Ahonnán ez jött

## How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease

Expert Rev. Clin. Pharmacol. Early online, 1–10 (2015)

David M Diamond\*<sup>1–3</sup>  
and Uffe Ravnskov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medical Research Service, Veterans Hospital, Tampa, 33612 FL, USA  
<sup>2</sup>Department of Psychology, Center for Preclinical and Clinical Research on PTSD, University of South Florida, Tampa, 33620 FL, USA  
<sup>3</sup>Department of Molecular Pharmacology and Physiology, Center for Preclinical and Clinical Research on PTSD, University of South Florida, Tampa, 33620 FL, USA  
<sup>4</sup>Independent Researcher, Magle Sora Kirkoavata 9, 22350 Lund, Sweden

We have provided a critical assessment of research on the reduction of cholesterol levels by statin treatment to reduce cardiovascular disease. Our opinion is that although statins are effective at reducing cholesterol levels, they have failed to substantially improve cardiovascular outcomes. We have described the deceptive approach statin advocates have deployed to create the appearance that cholesterol reduction results in an impressive reduction in cardiovascular disease outcomes through their use of a statistical tool called relative risk reduction (RRR), a method which amplifies the trivial beneficial effects of statins. We have also described how the directors of the clinical trials have succeeded in minimizing the significance of the numerous adverse effects of statin treatment.

**Keywords:** absolute risk • adverse effects • cancer • dementia • hypercholesterolemia • myositis • relative risk • statins • trials

Diamond DM, Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015 Mar;8(2):201-10.

### Mit állítanak?

- Félrevezetés, hogy a sztatinok hatásosságát relatív mérőszámmal adják meg
- Amiben (szerintem) igazuk van, a statisztikai kérdések közül:
  - Tényleg félrevezetés, hogy az abszolút és relatív mutatókat váltogatjuk, úgy, hogy azt használjuk, ami éppen jobban néz ki (nyilván főhatás/mellékhatás szerint)
  - Népegészségügyileg tényleg az ARR a fontos
- Csakhogy...

## 2. Egy kis diszkusszió

### Amiben viszont szerintem nincs igazuk

- Noha népegészségügyileg tényleg az ARR a fontos...
- ... a gyógyszer *magát*, biológiailag, az RRR jellemzi (szerintem!)
- Az ARR egy *következmény*, a gyógyszer hatásosságának (RRR) és a konkrét populáció jellemzőinek (baseline kockázat) a következménye
- A gyógyszerkísérletben mérni – természetesen – azt kell, ami a gyógyszerre jellemző!
- Persze az alkalmazáshoz majd „kontextusba kell helyezni” ezt (ARR-t számolni), de egy összetett mutató esetében akkor is a komponenseket célszerű mérni, nem a szorzatot

## Miért fontos ez?

A citált kutatások utánkövetési ideje:

Kutatás	Utánkövetési idő
Jupiter	medián: 1,9 év, maximum: 5 év
ASCOT-LLA	medián: 3,3 év
British HPS	átlagosan 5 év (5,3/2,6)

Csakhogy az ilyen jellegű – kardiovaszkuláris – kockázat *évtizedek* alatt „épül fel”!

## Tehát a problémám

- Véleményem szerint nem jogos ezen vizsgálatok ARR-jeit használni, amikor a gyógyszerrel való kezelés tartama a való életben akár *nagyságrendileg* nagyobb lehet, mint e kutatás follow-up-ja!
- A baseline kockázat időben változik, kumulálódik: 5%-os RRR és 1%/év baseline kockázat mellett 1 év után az ARR 0,5%pont (NNT=200), 2 év után *ugyanazzal* a gyógyszerrel az ARR 0,995%pont (NNT=100,5), 5 év után az ARR 2,45%pont (NNT=40,8), 10 év után az NNT 20,9... miközben a gyógyszer végig pontosan ugyanaz volt!
- Itt is kijön, hogy miért jobb a komponenseket mérni: az RRR, mivel a gyógyszerre jellemző, stabil
- (Eltekintve attól, ha a gyógyszer hatása időfüggő)

Ferenci T. Absolute risk reduction may depend on the duration of the follow-up. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015 Nov 2;1-2. [Epub ahead of print]

## Amiben igazuk van

- Még egyszer: nem amellett érvelek, hogy ne használjuk az ARR-t, a kontextusba helyezés kell
- (Csak a gyógyszerkísérletből nem ez a fontos eredmény, amit fel kell használni)
- Tényleg ez a fontos népegészségügyileg...
- ...és tényleg nagyon fontos, hogyan adjuk elő (framing hatás)
- Grigerenzer példái – oda és vissza is
- Ismét csak az NNT előnyeit látjuk!

Malenka DJ, Baron JA, Johansen S, et al. The framing effect of relative and absolute risk. *J Gen Intern Med.* 1993 Oct;8(10):543-8. Bucher HC, Weinbacher M, Gyr K. Influence of method of reporting study results on decision of physicians to prescribe drugs to lower cholesterol concentration. *BMJ.* 1994 Sep 24;309(6957):761-4. Moynihan R, Bero L, Ross-Degnan D, et al. Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. *N Engl J Med.* 2000 Jun 1;342(22):1645-50. Mason D, Prevost AT, Sutton S. Perceptions of absolute versus relative differences between personal and comparison health risk. *Health Psychol.* 2008 Jan;27(1):87-92. Schwartz LM, Woloshin S, Black WC, et al. The role of numeracy in understanding the benefit of screening mammography. *Ann Intern Med.* 1997 Dec 1;127(11):966-72. Gigerenzer G, Wegwarth O, Feufel M. Misleading communication of risk. *BMJ.* 2010 Oct 12;341:c4830.

## Bajok az NNT-vel

- KBT-s élményem, Juli elővezetésében: az NNT-t „születések meg kellett volna fojtani” (talán Senn-től van az idézet?)
- De akkor meg miért?
  - CI-je furcsa? (a nagyközönséget ez érdekli egyáltalán?)
  - Dichotomizálni kell hozzá? (persze, ez tényleg hiba, de nem specifikusan az NNT baja; ráadásul infarktusnál nincs ilyen gond)
  - Függs a háttérátától, mondja Senn egy BMJ kommentárban! (ez most akkor mégis baj?! – hát pont ez az, amit én is mondtam; egy másik jó példa a metaanalízis)

Senn S. At odds with reality. <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/27/odds-reality>

## A metaanalízis példája

**Table 1** Major trials of statins for coronary heart disease (CHD); rate ratios and numbers needed to treat

Trial	No of participants	Baseline risk of CHD mortality/100 person years	Rate ratios			Number needed to treat (5 years)		
			Total mortality	CHD mortality	All cardiovascular events	Total mortality	CHD mortality	All cardiovascular events
<b>Primary prevention</b>								
AFCAPS/TexCAPS <sup>7</sup>	6605	0.1	1.04	1.36	0.69	167*	1000*	28
WOSCOPS <sup>8</sup>	6595	0.4	0.78	0.67	0.70	118	182	28
<b>Secondary prevention</b>								
Scandinavian simvastatin survival study trial <sup>9</sup>	4444	1.6	0.71	0.59	0.64	33	31	8
CARE <sup>10</sup>	4159	1.2	0.92	0.81	0.75	133	95	11
Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease <sup>11</sup>	9014	1.4	0.78	0.77	0.80	41	64	17
<b>Pooled effects (95% CI)</b>			0.80 (0.74 to 0.87)	0.73 (0.66 to 0.81)	0.74 (0.71 to 0.77)	113 (77 to 285)	500 (222 to -)†	20 (17 to 25)

\*AFCAPS/TexCAPS study reported a non-significant increased total and CHD mortality in the intervention group. Numbers needed to treat are derived from the lower limit of the 95% CIs of the risk differences in event rates to illustrate the lower limit within which the numbers might lie.

†No upper number needed to treat can be calculated as the upper 95% CI of pooled absolute risk difference is greater than zero. In these circumstances the number needed to treat is a number needed to harm.

Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses—sometimes informative, usually misleading. *BMJ*. 1999 Jun 5;318(7197):1548-51.

## Bajok az NNT-vel

- KBT-s élményem, Juli elővezetésében: az NNT-t „születések meg kellett volna fojtani” (talán Senn-től van az idézet?)
- De akkor meg miért?
  - CI-je furcsa? (a nagyközönséget ez érdekli egyáltalán?)
  - Dichotomizálni kell hozzá? (persze, ez tényleg hiba, de nem specifikusan az NNT baja; ráadásul infarktusnál nincs ilyen gond)
  - Függs a háttérátától, mondja Senn egy BMJ kommentárban! (ez most akkor mégis baj?! – hát pont ez az, amit én is mondtam; egy másik jó példa a metaanalízis)
  - Az ARR eloszlása furcsa
- Ezt mondja Senn az idézett kommentárban: „Additive at the point of study, relevant at the point of application’, ought to be our motto”
- Ha ugyanazt érti alatta, mint én a „kontextusba helyezéssel”, akkor mélyen egyetértek!

## Akkor most körbe-körbe megyünk?

- Kicsit az lehet az ember érzése...
- Kockázatkommunikáció?
- És mi van a háttérben? (avagy a sebesség és erő példája)

Köszönöm a figyelmet!



THINGS GOT REALLY INTERESTING WHEN THE STATISTICIAN STARTED DOING WARD ROUNDS.