

Prescrivere in base ai numeri

Interpretare con obiettività i dati numerici degli studi clinici - e i risultati che ne derivano - richiede una valutazione attenta del loro significato in relazione a diversi fattori, quali il numero di soggetti coinvolti, l'importanza e la gravità delle patologie considerate e degli eventi misurati nonché la rilevanza in termini di trasferibilità degli effetti osservati.

Non sempre, tuttavia, i risultati vengono espressi utilizzando gli indicatori che possono descrivere in modo più immediato l'effettiva validità del trattamento sperimentato. Per evitare di enfatizzare certi risultati è opportuno saper derivare dai dati presentati gli indicatori più idonei per una valutazione più completa e conseguentemente per un'adeguata prescrizione.

I risultati degli studi clinici sono spesso presentati in termini di **riduzione relativa di rischio (RRR)** di eventi sfavorevoli osservata in un gruppo di pazienti sottoposti a trattamento in sperimentazione (**EER** = Experimental Event Rate) rispetto a un gruppo di controllo (**CER** = Control Event Rate). La riduzione del rischio relativo, di solito espressa in valore percentuale, è un indicatore che, se non completato da ulteriori elementi di valutazione, può enfatizzare l'efficacia del trattamento al di là del suo significato clinico reale. L'esempio di seguito riportato ne dà spiegazione.

Supponiamo che, in uno studio, 10.000 pazienti siano trattati con un farmaco sperimentale e altrettanti (gruppo di controllo) con placebo, e che siano complessivamente evidenziati 1.000 eventi sfavorevoli nel gruppo sperimentale e 2.000 nel gruppo di controllo. La EER è pari al 10% e la CER al 20%. La RRR nel gruppo trattato è del 50%.

In un'altra ricerca clinica, in cui uno stesso numero di pazienti è stato sottoposto a trattamento sperimentale o di controllo, si osservano rispettivamente 100 (EER = 1%) e 200 (CER = 2%) eventi sfavorevoli. Anche in questo caso la RRR nel gruppo trattato è del 50%.

Lo stesso valore RRR (50%) si ottiene se la EER è pari allo 0,1% (10 casi) e la CER allo 0,2% (20 casi) oppure se la EER è 0,01% (1 evento) e la CER 0,02% (2 eventi).

Da tutto ciò deriva che, se la RRR è enucleata dall'incidenza reale dell'evento che in una data condizione clinica si desidera prevenire, è limitatamente significativa e poco utile al medico.

La **riduzione assoluta del rischio (ARR)** è la differenza tra la quota di eventi osservati nel gruppo sperimentale e nel gruppo di controllo. Nei quattro casi citati, mentre la RRR è sempre del 50%, la ARR è, in termini percentuali, rispettivamente del 10%, 1%, 0,1%, 0,01%. Detto in altro modo, rispetto al gruppo di con-

trollo, nel primo esempio su 100 pazienti trattati, 10 presentano una riduzione del rischio di eventi sfavorevoli; negli altri tre casi, 1 paziente vedrà il rischio di eventi ridotto rispettivamente ogni 100, 1.000, 10.000 pazienti trattati.

Il reciproco della riduzione assoluta del rischio permette di conoscere il numero di pazienti che devono essere trattati per prevenire un evento. Questo è l'**NNT** (dall'inglese Number Needed to Treat), un indicatore particolarmente utile in campo clinico in quanto offre al medico la possibilità di porre in rapporto l'efficacia del trattamento (espressa dalla RRR) con il rischio dell'evento sfavorevole in assenza di trattamento (CER): è chiaro infatti che un trattamento efficace ha un'utilità clinica tanto maggiore quanto più elevato è il rischio di base.

Formule

I concetti sopra riportati possono essere trasformati in formule matematiche, come di seguito riportato.

$$\text{Incidenza di EER} = \frac{\text{numero di eventi nel gruppo sperimentale}}{\text{numero di soggetti del gruppo sperimentale}}$$

$$\text{Incidenza di CER} = \frac{\text{numero di eventi nel gruppo di controllo}}{\text{numero di soggetti del gruppo controllo}}$$

$$\% \text{ RRR} = \frac{(\text{CER} - \text{EER}) \times 100}{\text{CER}}$$

$$\text{ARR} = \text{CER} - \text{EER}$$

$$\text{NNT per prevenire un evento} = \frac{1}{\text{ARR}}$$

Esempio di applicazione delle formule ai risultati di uno studio clinico

Studio

Helsinki Heart Study: studio di prevenzione primaria, in doppio cieco, controllato e randomizzato, sull'utilizzo di gemfibrozil in uomini di media età con dislipidemia (Frick MH et al. *N Engl J Med* 1987;**317**:1237-45).

Numero di soggetti

4.081 uomini asintomatici, di età compresa tra 40-55 anni, con dislipidemia (colesterolo totale meno HDL \geq 5,2 mmol/L)

Trattamento

Gemfibrozil 600 mg due volte al giorno (gruppo sperimentale: 2.051 soggetti) vs placebo (gruppo di controllo: 2.030 pazienti) per la durata di 5 anni.

Risultati

Numero di eventi (infarto miocardico fatale o non fatale, morte cardiaca): gruppo gemfibrozil 56, gruppo placebo 84.

Calcoli

$$\text{Incidenza di eventi gruppo placebo} = \frac{84}{2.030} = 0,041 \text{ (4,1\%)}$$

$$\text{Incidenza di eventi gruppo gemfibrozil} = \frac{56}{2.051} = 0,027 \text{ (2,7\%)}$$

$$\text{Riduzione relativa del rischio \%} = \frac{0,041 - 0,027}{0,041} = 0,34 \text{ (34\%)}$$

$$\text{Riduzione assoluta del rischio} = (0,041 - 0,027) = 0,014 \text{ (1,4\%)}$$

$$\text{NNT per prevenire un evento} = \frac{1}{0,014} = 71 \text{ soggetti}$$

Considerazioni finali

1. I risultati del *Helsinki Heart Study* mostrano una riduzione relativa del 34% dell'incidenza di eventi nei pazienti trattati con gemfibrozil rispetto ai controlli. Questa espressione, statisticamente corretta (RRR), non riassume però appieno il significato clinico della ricerca.
2. Osservando i risultati numerici della ricerca si rileva infatti che l'incidenza di eventi si è ridotta dal 4,1% nei soggetti trattati al 2,7% nei controlli. La differenza fra le due cifre, pari a 1,4%, rappresenta la riduzione assoluta del rischio (ARR).
3. Detto in altri termini, se si trattano 1.000 pazienti per 5 anni con gemfibrozil si evita il verificarsi dell'evento in 14 di essi; 986 pazienti sono stati trattati per 5 anni senza beneficio.
4. Questo risultato è efficacemente esprimibile con NNT, cioè devono essere trattati per 5 anni 71 pazienti per evitare 1 evento.
5. È stato dimostrato che quando i risultati di uno studio sono espressi solo come RRR, i medici sono indotti ad interpretarli in termini falsamente ottimistici; è pertanto necessario, nella valutazione degli studi terapeutici, esaminare anche la ARR e l'NNT da essa ricavato.