

A PROPOSITO DI NUMERI ... alcuni esempi e avvertenze

RISCHIO RELATIVO, ODDS RATIO E INTERVALLI DI CONFIDENZA

I risultati di uno studio clinico controllato o di una metanalisi sono spesso espressi sotto forma di “rischio relativo” o di “odds ratio”. Un esempio: si vuole valutare l'efficacia del farmaco antipertensivo A nel prevenire l'insorgenza di scompenso cardiaco, rispetto a un farmaco di controllo B. La tabella di seguito indica il numero di eventi in ciascuno dei due gruppi.

Esempio ipotetico di confronto tra 2 farmaci in prevenzione cardiovascolare

	Totale pazienti	N° pz con diagnosi di scompenso	N° di pz senza diagnosi di scompenso	% (rischio) di insorgenza dell'evento	Rischio relativo	Odds ratio	Riduzione assoluta del rischio	Riduzione relativa del rischio	NNT
Farmaco A	100	2	98	2%	0,66	0,65	1%	33%	100
Farmaco B	100	3	97	3%					

⇒ Il **rischio relativo** esprime il rapporto tra la percentuale di eventi nel gruppo trattato e la percentuale di eventi nel gruppo di controllo. Nell'esempio in questione sarà: $(2/100)/(3/100) = 0,02/0,03 = 0,66$. Significa che i pazienti che assumono il farmaco A hanno un rischio di insorgenza di scompenso di 0,66 volte (ossia, di due terzi) relativamente ai pazienti che assumono il farmaco B. **Un rischio relativo minore di 1 indica che il farmaco A è più efficace del farmaco B.**

⇒ L'**odds ratio** (termine praticamente intraducibile in italiano) **esprime, come il rischio relativo, l'efficacia o il rischio di un trattamento rispetto a un altro.** Per semplicità si può dire che odds ratio e rischio relativo sono molto simili dal punto di vista concettuale (spesso anche dal punto di vista quantitativo). L'odds ratio viene a volte preferito perché si presta meglio a determinate elaborazioni quantitative. L'odds di un trattamento è il rapporto tra il numero di pazienti che hanno l'esito e il numero di

pazienti che *non* hanno l'esito (nel caso del farmaco A: 2/98; nel caso del farmaco B: 3/97). L'odds ratio è il rapporto tra i due odds: $(2/98)/(3/97) = 0,65$.

⇒ Essendo gli studi clinici effettuati su *campioni* di pazienti (rappresentativi della popolazione di pazienti con quel determinato problema clinico) al risultato di uno studio è associato un **intervallo di confidenza**, in genere accompagnato dalla notazione “95%”: esso **indica approssimativamente la probabilità che il valore “vero” del parametro in esame (riferito alla popolazione totale) cada al suo interno.**

Un esempio: se al rischio relativo = 0,66 fosse associato un intervallo di confidenza 0,4 - 0,8, significherebbe che il valore “vero” (non campionario) del rischio relativo è, con buona probabilità, inferiore a 1 e che il trattamento è superiore al controllo (presenta un rischio minore). Se l'intervallo di confidenza comprendesse invece il valore 1 - che indica NON differenza (per es.: 0,2-1,1) - la differenza tra i due gruppi non sarebbe “significativa” dal punto di vista statistico.

GLI INDICI STATISTICI DA PREFERIRE ...

RIDUZIONE ASSOLUTA DEL RISCHIO (Absolute Risk Reduction - ARR)

La riduzione assoluta del rischio indica la differenza nel numero di eventi avversi tra i gruppi a confronto (per ogni 100 pazienti). Nell'esempio precedente, su 100 pazienti vi sono 2 eventi avversi nel gruppo A (trattamento) e 3 nel gruppo B (controllo). Assumendo il farmaco A rispetto al farmaco B, si ha una riduzione assoluta del rischio di un paziente ogni 100 trattati (1%).

NNT-NNH (Number Needed to Treat - Harm numero di persone da trattare)

L'NNT (Number Needed to Treat) indica il numero di persone che bisogna trattare per avere un esito favorevole in più (o un esito negativo in meno). Analogamente, l'NNH (Number Needed to Harm) indica il numero di persone da trattare per avere un evento sfavorevole. Nell'esempio precedente, trattando il paziente con farmaco A si ha un esito negativo in meno ogni 100 pazienti trattati (2 vs 3) e l'NNT sarà dunque 100.

... E DA EVITARE

RIDUZIONE RELATIVA DEL RISCHIO (Relative Risk Reduction - RRR)

La riduzione relativa del rischio indica di quanto si riduce il rischio di base in termini relativi (ad esempio: della metà, di un terzo, ecc.). Nell'esempio precedente - assumendo come rischio di base il rischio del gruppo B (3%) - c'è un 1% di riduzione su un 3% di rischio di base: ovvero una riduzione relativa del rischio di un terzo (33%).

Perché preferire misure di associazione "assolute" a quelle "relative"

Bisogna sottolineare la diversa affidabilità tra riduzione assoluta e riduzione relativa del rischio: nell'esempio dato, a una riduzione assoluta (reale) dell'1% corrisponde una riduzione relativa del 33%! (vedi tabella pagina precedente).

La seguente tabella presenta i risultati del celeberrimo studio effettuato su 22.000 medici americani (Physicians' Health Study, NEJM '89) sull'efficacia dell'aspirina 325 mg a giorni alterni in prevenzione primaria cardiovascolare. Lo studio fu prematuramente interrotto per una chiara differenza tra i due

gruppi evidenziando una riduzione nell'incidenza di infarto miocardico acuto nel gruppo trattato con aspirina.

I giornali di tutto il mondo e molte riviste scientifiche

I depliant illustrativi mostrano generalmente i risultati come riduzione relativa piuttosto che come riduzione assoluta del rischio, perché quasi sempre la riduzione relativa amplifica l'effetto reale di un trattamento.

presentarono l'aspirina a bassa dose come un farmaco in grado di dimezzare il rischio di IMA (riduzione relativa del rischio del 44%) senza evidenziare che la riduzione assoluta del rischio era appena dello 0,18% all'anno (1,8 per mille o, come indicato nell'abstract dello studio, 185 per 100.000 trattati all'anno) e che occorre trattare con aspirina 556 persone per un anno (o 111 persone per 5 anni) per evitare un infarto.

Questo è un esempio reale di quanto possa risultare fuorviante il "messaggio" dato dalla riduzione relativa del rischio rispetto alla riduzione assoluta o al NNT.

Efficacia dell'aspirina in prevenzione primaria cardiovascolare

Physicians' Health Study (5 anni) NEJM 1989;321:129-35	Aspirina 325 mg a giorni alterni 11.037 pz	Gruppo placebo 11.034 pz
Numero di infarti (esito clinico)	139	239
Rischio relativo		0,56
Riduzione relativa del rischio		44%
Riduzione assoluta del rischio/anno (come riportato nell'abstract del lavoro)		0,18%
Riduzione assoluta del rischio in 5 anni		0,90%
Numero di persone da trattare (NNT) in un anno per ottenere un esito favorevole		556
Numero di persone da trattare (NNT) in 5 anni per ottenere un esito favorevole		111

COS'È UNA METANALISI

La **metanalisi** è una tecnica statistica che permette di combinare i dati di più studi effettuati per rispondere a uno stesso quesito clinico. Viene utilizzata quando esiste incertezza nella valutazione di efficacia di un trattamento perché i risultati dei singoli studi non sono univoci, oppure per aumentare la precisione della stima dell'effetto. La combinazione dei dati diminuisce naturalmente l'incertezza dei risultati, che sono espressi con le stesse misure di associazione utilizzate per i singoli studi (rischio relativo, odds ratio, ecc).

La figura mostra i risultati di una serie di studi che confrontano calcio-antagonisti e altri antipertensivi rispetto all'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori (infarto, ictus, scompenso, ecc). I risultati sono espressi come odds ratio. **Graficamente, la linea verticale indica l'asse di NON differenza fra i trattamenti a confronto (odds ratio = 1). I quadratini rappresentano la stima dell'effetto e la loro grandezza è proporzionale al numero di pazienti nello studio. La linea orizzontale che attraversa il quadratino rappresenta l'intervallo di confidenza.**

Il "diamantino" in fondo rappresenta il risultato della metanalisi (l'intervallo di confidenza è come

si vede molto più ristretto rispetto ai singoli studi, indicando un minore grado di incertezza).

Figura: eventi cardiovascolari maggiori nel confronto tra calcio-antagonisti e altri farmaci (Pahor M. et al., Lancet 2000; 356: 1949-54)

