



## Pillole di EBM - Capitolo 7

Data 01 novembre 2006  
Categoria scienze\_varie

Il rischio relativo tende a presentare i risultati di uno studio in termini più favorevoli rispetto al rischio assoluto.

### IL RISCHIO RELATIVO

Nel capitolo precedente abbiamo visto che i risultati di uno studio si possono misurare calcolando il rischio assoluto e l'NNT. Vi è però un terzo metodo di misura, ed è purtroppo spesso il solo che ci viene presentato. Si tratta del **Rischio Relativo**: esso esprime il rischio di evento del farmaco oggetto del trattamento **rispetto** al rischio che si è avuto con il controllo. Esiste una formula per calcolarlo, ma dato che probabilmente ce la dimenticheremo, conviene fissarsi in mente un metodo, che una volta imparato, non dovremmo più scordare. Dico subito che è un metodo non ortodosso che farà inorridire gli esperti, ma dato che funziona con me penso che andrà bene anche con altri.

Riprendiamo il nostro esempio in cui con il farmaco "A" il rischio di decesso era del 3% e con il farmaco "B" era del 6%. Per comodità supponiamo che con il farmaco di confronto (nel nostro esempio il farmaco B) il rischio di decesso sia "1". In realtà sappiamo che non è così perché abbiamo visto che nel gruppo "B" il rischio di decesso è del 6%, però **fingiamo** (ripeto per nostra comodità) che questo 6% sia uguale ad 1. Quindi ci domandiamo: fatto "1" il rischio con il farmaco B, qual è il rischio con il farmaco A? In altre parole se il 6% trovato con il farmaco B noi lo abbiamo fatto uguale a 1, il rischio con il farmaco A, che era il 3%, quanto sarà? La risposta mi sembra facile, **rispetto** a 1 del farmaco "B" il rischio con "A" è esattamente la metà (infatti 3% è la metà di 6%), cioè sarà 0,5.

Esprimeremo tutto questo dicendo che **il Rischio Relativo (RR = Relative Risk) di "A" rispetto a "B" è uguale a 0,5**. Faccio notare che dire 0,5 è come dire 50%. Quando troverò scritto che il tal farmaco è risultato più efficace del placebo con RR = 0,5, vuol dire che se con il placebo facciamo uguale a 1 il rischio di un determinato evento, con il farmaco tale rischio scende a 0,5, cioè al 50%. Nello stesso modo se troveremo scritto che RR = 0,75 vuol dire che il rischio col trattamento attivo è il 75% di quello avuto con il controllo, e così via. Qualche volta al posto di RR si trova scritto **HR (HazardRatio)** che per i nostri scopi possiamo tranquillamente considerare equivalente al rischio relativo.

Naturalmente quasi mai i numeri sono così semplici come nell'esempio di cui mi sono servito. In generale però esiste una formula che permette di calcolare l'RR, come è riassunto nella tabella che segue:

#### Formula generale per calcolare il rischio relativo (RR)

RR = Rischio Assoluto del farmaco diviso Rischio Assoluto del controllo

Nell'esempio che abbiamo fatto, essendo il Rischio Assoluto del farmaco = 3% e il Rischio Assoluto del controllo = 6%, si ottiene:  $RR = 3 \text{ diviso } 6 = 0,5 (= 50\%)$

Se non ricordiamo la formula ci possiamo arrivare anche imbastendo una proporzione che si basa sul ragionamento fatto prima: AR controllo sta ad "1" come AR farmaco sta ad "X" (dove X è il rischio relativo che dobbiamo trovare). Alla fine si arriva sempre allo stesso risultato:

$$6 : 1 = 3 : X$$

$$X = 3 : 6 = 0,5 (= 50\%)$$

L'RR permette poi di calcolare la **Riduzione del Rischio Relativo** (RRR = Relative Risk Reduction). Nel caso del nostro esempio essa è 0,5: infatti se abbiamo fatto uguale a 1 il rischio del controllo, il rischio relativo del trattamento è 0,5 e la riduzione del rischio deriverà dalla sottrazione:  $1 \text{ meno } 0,5 = 0,5$ . Tuttavia siccome gli esperti di statistica non amano le cose semplici l'RRR non viene mai espresso in questa maniera ma **nel suo corrispondente percentuale**, per cui 0,5 = 50%. Diremo quindi che il trattamento ha ridotto il rischio relativo del 50%.

Così se in uno studio risulta un RR di 0,75 vuol dire che RRR è uguale al 25%, se RR è di 0,40 l'RRR è del 60%, se RR 0,91 l'RRR sarà del 9% e così via. Basta farci un po' la mano e poi la cosa viene automatica.

E se il **farmaco fa peggio del controllo** cosa succede per il rischio relativo? Riprendiamo l'esempio del capitolo precedente in cui abbiamo parlato di NNH.

#### ESEMPIO IN CUI IL FARMACO "A" SI COMPORTA PEGGIO DEL CONTROLLO "B"

2.000 PAZIENTI ARRUOLATI:

- 1.000 ASSUMONO IL FARMACO "A"

- 1.000 ASSUMONO IL PLACEBO "B"

FOLLOW-UP DI 5 ANNI

- GRUPPO "A" ---> 80 DECESSI

- GRUPPO "B" ---> 60 DECESSI

• AR di A = 8%

• AR di B = 6%

•  $RR = 8 \text{ diviso } 6 = 1,333$

In questo caso come si vede l'RR è **superiore a 1** e non inferiore; un RR superiore a 1 significa che il farmaco testato si è comportato **peggio del controllo**; non si parla naturalmente di riduzione del rischio relativo ma di **aumento** perché il



trattamento ha provocato un incremento degli eventi del 33,3%.

Per riassumere, ecco alcune domande a cui sarà facile rispondere:

RR = 0,82, cosa vuol dire? il farmaco ha fatto meglio o peggio del controllo, e di quanto?

RR = 1,25, cosa vuol dire? il farmaco ha fatto meglio o peggio del controllo, e di quanto?

E infine una domandina da cento milioni (non di euro però): se l'RR è uguale a 1 cosa significa? Ha fatto meglio il farmaco testato o il controllo? Credo che tutti ormai sappiano la risposta: **un RR = 1 significa che il match è finito alla pari.**

E' importante a questo punto sottolineare ancora una volta che purtroppo i risultati di uno studio vengono presentati tropposspesso **solo** in termini di riduzione del rischio relativo. La cosa è comprensibile se si tiene conto che in questo modo l'entità del beneficio ottenuto viene molto **enfaticizzata**. Nell'esempio che abbiamo fatto, un conto è dire che si è ottenuta una riduzione del rischio assoluto del 3% e un'altra è dire che si è ottenuta una riduzione del rischio relativo del 50%.

Ma la cosa è ancora più sottile: **far riferimento al rischio relativo non permette di paragonare l'entità di due interventi.**

Come sempre un esempio ci viene in aiuto. Premetto che anche in questo come nelle altre esemplificazioni i numeri presentati sono del tutto di fantasia e non corrispondono ad alcuno studio reale, servono solo a scopo didattico.

Pensiamo a un farmaco che riduca il rischio di frattura del femore, rispetto al placebo, in termini relativi del 50%. Il farmaco "A" viene confrontato con il placebo "P" in un primo studio in cui sono state arruolate 2000 donne in post-menopausa con pregressa frattura di femore e alla fine dello studio si contano 20 fratture nel gruppo in trattamento attivo e 40 nel gruppo placebo. Ormai siamo in grado di capire i risultati espressi nella tabella sottostante:

### 2.000 DONNE IN POST-MENOPAUSA CON PREGRESSA FRATTURA

- 1.000 TRATTATE CON IL FARMACO "A" ---> DOPO 5 ANNI ---> 20 FRATTURE

- 1.000 TRATTATE CON IL FARMACO "B" ---> DOPO 5 ANNI ---> 40 FRATTURE

RISCHIO ASSOLUTO CON "A" = 2%

RISCHIO ASSOLUTO CON "B" = 4%

RIDUZIONE DEL RISCHIO ASSOLUTO = 4% - 2% = 2%

RISCHIO RELATIVO = 2% : 4% = 0,5

RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO = 1 - 0,5 = 0,5 = 50%

NNT = 100 : 2 = 50

Vediamo invece cosa succede per il farmaco "A", confrontato sempre con il placebo "P", in uno studio in cui sono state reclutate 10.000 donne in post-menopausa ma **senza** pregressa frattura di femore, trattate sempre per 5 anni e in cui ci siano state 30 fratture nel gruppo in trattamento attivo e 60 nel gruppo placebo. Costruiamo ancora la nostra tabella:

### 10.000 DONNE IN POST-MENOPAUSA SENZA PREGRESSA FRATTURA

- 5.000 TRATTATE CON "A" ---> DOPO 5 ANNI ---> 30 FRATTURE

- 5.000 TRATTARE CON "B" ---> DOPO 5 ANNI ---> 60 FRATTURE

RISCHIO ASSOLUTO CON "A" = 30 : 5000 = 0,006 = 0,6%

RISCHIO ASSOLUTO CON "B" = 60 : 5000 = 0,012 = 1,2%

RIDUZIONE DEL RISCHIO ASSOLUTO = 1,2% - 0,6% = 0,6%

RISCHIO RELATIVO = 0,6 : 1,2 = 0,5

RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO = 1 - 0,5 = 0,5 = 50%

NNT = 100 : 0,6 = 166

Come si può facilmente vedere in entrambi gli studi il farmaco "A" ottiene una riduzione del rischio relativo di frattura rispetto al placebo del 50%, ma nel primo studio, quello in cui erano arruolate donne con pregressa frattura, basta trattare 50 donne per evitare un evento (NNT = 50), nel secondo studio, in cui sono state arruolate donne senza pregressa frattura, occorre trattare per 5 anni ben 166 donne per evitare un evento (NNT = 166). Se ci limitassimo solo all'RRR potremmo concludere che il farmaco è ugualmente efficace sia in prevenzione secondaria che primaria perché la riduzione del rischio relativo è sempre del 50%, in realtà è circa tre volte più efficace in prevenzione secondaria perché per evitare un evento basta trattare un terzo delle donne che invece occorre trattare in prevenzione primaria. E' ovvio che chi ha interesse a magnificare l'efficacia di un trattamento farmacologico tenderà a presentare i risultati in termini di riduzione del rischio relativo e non di riduzione del rischio assoluto e di NNT.

Quando ci vengono presentati i risultati di uno studio solo con la riduzione del rischio relativo dovremmo chiedere poche cose: quanti erano i trattati e quanti gli eventi nei due gruppi. Con questi pochi dati ora siamo in grado di stabilire da soli i reali benefici che ci possiamo attendere dal trattamento. Ma vi avverto subito, non sarà affatto facile ottenere questi numeri, anzi quasi di sicuro non li otterrete per niente, bisognerà prendere il lavoro originale e andarseli a cercare. Purtroppo neppure nell'abstract questi numeri vengono spesso riportati ma ci si limita al rischio relativo. Insomma per sapere tutto bisogna faticare un po'.

**RenatoRossi**