Il gioco vale la candela?

Data 04 settembre 2006
Categoria gastroenterologia

L' esempio del celecoxib in prevenzione primaria del K del colon esemplifica le problematiche del calcolo del rapporto rischio/beneficio di un trattamento e dell'analisi di sensibilità per giudicare l'affidabilità dei risultati.

Due recenti studi pubblicati sul NEJM hanno valutato l' incidenza di adenomi del colon in pazienti trattati a fini preventivi con diversi dosaggi di Celecoxib.
(vedi: http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2696)
L' argomento offre l' interessante opportunità di esemplificare alcuni metodi di calcolo del rapporto rischio/beneficio di un trattamento.
Questi due lavori, caratterizzati da perdite al follow-up non indifferenti (intorno al 10% dei pazienti randomizzati) offrono inoltre l' opportunità di illustrare un metodo per giudicare l' affidabilità di una ricerca in presenza di perdite al follow-up significative ('Sensitivity Analysis'). Si ricorda che la maggior parte dei metodologi sconsiglia di considerare in ogni caso 'affidabili' i risultati di ricerche caratterizzate da perdite al follow-up decisamente superiori al 10%.

PRIMOSTUDIO

Il primo studio (NEJM 2006 355:873) ha confrontato l' effetto di dosi diverse del farmaco versus placebo sull' incidenza di adenomi del colon a uno e a tre anni in 2035 pazienti randomizzati rispettivamente a 200 mg x2 (n=685), a 400 mgx2 (n=671) e a placebo (n=679).
Durante la conduzione dello studio non hanno eseguito colonscopia (e quindi vanno considerati persi al follow-up in quanto per loro non si conosce l' outcome) 72 pazienti assegnati a celecoxib 200 mgx2; 70 pazienti assegnati a cececoxib 400 mgx2 e 71 pazienti assegnati a placebo : in tutto 213/2035 = 10.4% della casistica.
Hanno subito l' outcome (=riscontro endoscopico di adenoma) (tra parentesi il numero di casi rilevati al controllo endoscopico eseguito a un anno e rispettivamente a tre anni) (186+66) pazienti assegnati a Celecoxib 200 mgx2; (137+76) pazienti assegnati a celecoxib 400 mgx2; (271+83) pazienti assegnati a Placebo.
Hanno subito Seri Eventi Avversi durante la conduzione dello studio: 139 pazienti assegnati a Celecoxib 200 mgx2; 154 pazienti assegnati a Celecoxib 400 mgx2; 127 pazienti assegnati a Placebo.
Il rischio relativo per l' outcome primario (=riscontro di adenomi del colon) espresso in termini di incidenza cumulativa nei pazienti sottoposti a terapia con Celecoxib 200 mgx2 è risultato RR= 0.55 (IC95% 0.48-0.64) . Per questi pazienti il rischio relativo di Eventi Avversi Gravi è risultato RR= 1.10 (IC95% 0.9-1.3).

Gli autori concludono che il celecoxib è un farmaco efficace per la prevenzione del carcinoma del colon ma che il suo utilizzo per questa indicazione non può essere raccomandato perchè la molecola è potenzialmente in grado di causare eventi gravi (soprattutto cardiovascolari).

Commento al primo studio

a) Le conclusioni degli autori sono abbastanza robuste in presenza di queste perdite al follow-up?

La perdita al follow-up è consistente (un po più del 10% della casistica arruolata); in questi casi 'borderline' può essere eseguita una 'sensitivity analysis' atta a saggiare la robustezza delle conclusioni (tale analisi è stata in parte eseguita anche dagli autori ma utilizzando come unità di misura dell' outcome l' incidenza cumulativa dell' evento).
Per uno studio di eventi l' unico modo di misurare l' outcome in un critical appraisal attraverso i dati pubblicati è il calcolo del Rischio Assoluto dell' evento (AR = n.eventi osservati/n. pazienti a rischio dell' evento)
In pratica non conoscendo l' outcome per 72 + 71 +70 pazienti assegnati rispettivamente ai tre bracci il Rischio Assoluto dell' evento può essere calcolato in ciascun braccio immaginando due scenari estremi.
Il primo scenario è rappresentato dalla ipotesi che tutti i pazienti persi in quel braccio abbiano avuto l' evento
Il secondo scenario è rappresentato dalla ipotesi che tutti i pazienti persi in quel braccio non abbiano avuto l' evento.
Per semplicità eseguiremo i calcoli solo per i confronti vs placebo dei pazienti assegnati a celecoxib 200 mgx2.
Eseguiremo l' analisi secondo il principio Intention To Treat (vale a dire mettendo al denominatore nel calcolo del Rischio Assoluto tutti i pazienti inizialmente randomizzati a quel braccio).

(*) per il calcolo dell' intervallo di confidenza può essere utlizzato un calcolatore on-line (vedi ad esempio: http://www.evidenzaqualitametodo.it/files/tabella_2x2.xls)

Confrontando i rischi assoluti dell' evento nei due bracci attraverso il calcolo di ARR (= Differenza in Rischio assoluto = AR controlli - AR intervento) definiremo 'non significativo' il risultato di ARR quando il range di valori che rappresenta l' intervallo di confidenza intorno a questa stima contiene il valore di zero.
Infatti se ARR = 0 significa che AR intervento = AR controlli, condizione questa che soddisfa l' ipotesi nulla' ossia la condizione in cui l' effetto dell' intervento è uguale all' effetto del placebo.
Vediamo dalla sensitivity analysis della tabella 2 che solo uno dei quattro scenari è espresso da un risultato 'non

significativo': precisamente, il terzo (ARR = 0.048, IC 95% : -0.004 -->0.101). Questa situazione - ossia che tutti i pazienti persi al follow-up nel braccio di intervento abbiano avuto l' evento e che nessun paziente perso al follow-up nel braccio di controllo abbia avuto l' evento - appare, logicamente, piuttosto improbabile in condizioni reali.

Possiamo pertanto, alla luce dei risultati significativi riscontrati per gli altri tre scenari, concludere per una sufficiente 'robustezza' delle conclusioni degli autori (= celecoxib efficace con significatività statistica).

b) Il rapporto rischio-efficacia è a favore o a sfavore dell' utilizzo del farmaco per questa indicazione (= prevenzione primaria del K del colon)?

Ci viene utile in questo caso il calcolo del Number Needed To Treat (NNT) e del Number Needed To Harm (NNH).

NNT esprime il numero di pazienti da trattare con il farmaco per prevenire un adenoma del colon. Il calcolo è NNT= 1/ARR.
Pertanto, utilizzando i risultati che si riferiscono al primo scenario della Sensitivity Analysis

NNT (stima puntuale) =1/0.153 = 6.51.
NNT (IC95% limite inferiore) = 1/0.205 = 4.86
NNT (IC95% limite superiore) = 1/0.101 = 9.8

Significa che per prevenire un adenoma del colon in almeno un paziente in un follow-up di tre anni occorre trattare con 200 mg x 2 /die di celecoxib da 5 a 10 pazienti.

NNH esprime il numero di pazienti da trattare per ottenere un Evento Avverso Grave in un paziente.
Occorre pertanto calcolare ARR per gli Eventi Avversi Gravi.
Il testo originale riporta 139 eventi avversi gravi per i pazienti trattati con Celecoxib e 127 eventi avversi gravi per i pazienti trattati con placebo.
Il calcolo dei rispettivi Rischi assoluti, utilizzando sempre un modello di analisi Intention To Treat, è dato da:
AR eventi avversi intervento = 139/685 = 0.202
AR eventi avversi controlli = 127/679 = 0.187
ARR = 0.187-0.202 = -0.01587 (il segno negativo indica che la frequenza di eventi avversi gravi è maggiore nel braccio diintervento)
NNH sarà dato allora da: 1/-0.01587 = -62.9
Per l' interpretazione di NNH e di NNT si ignora il segno aritmetico; il risultato ottenuto indica che avremo un effetto avverso grave ogni 63 pazienti trattati.

E' evidente che la scelta dell' evento avverso utilizzato nel calcolo di NNH condiziona profondamente il significato dell' analisi.

E' da notare che in queste valutazioni si utilizza di solito la stima puntuale della misura di efficacia, ignorando gli intervalli di confidenza. Ciò corrisponde ad una esigenza etica: la potenza statistica dello studio non è stata infatti tarata sulla incidenza prevista ex ante degli effetti collaterali del farmaco, ma piuttosto sulla incidenza prevista ex ante dell' outcome primario.
Il riscontro di differenze clinicamente importanti tra i due bracci della ricerca nella incidenza di effetti collaterali rappresenta allora già per se condizione sufficiente per maturare una valutazione rischio-beneficio dell' intervento (la dimostrazione di significatività statistica avrebbe richiesto campioni di maggiori dimensioni).

SECONDOSTUDIO

Il secondo studio (NEJM 2006 355:873) ha confrontato l' effetto di dosi diverse del farmaco versus placebo sull' incidenza di adenomi del colon a uno e a tre anni in 1561 pazienti randomizzati rispettivamente a 400 mg x2 di Celecoxib (n=933) e a placebo (n=628).
Durante la conduzione dello studio non hanno eseguito colonscopia (e quindi vanno considerati persi al follow-up in quanto per loro non si conosce l' outcome) 93 pazienti assegnati a celecoxib e 71 pazienti assegnati a placebo :
in tutto 164/1561 = 10.5% della casistica.
Hanno subito l' outcome (=riscontro endoscopico di adenoma) (tra parentesi il numero di casi rilevati al controllo endoscopico eseguito a un anno e rispettivamente a tre anni (175+95) pazienti assegnati a Celecoxib e (181+83) pazienti assegnati a Placebo.
Hanno subito Seri Eventi Avversi durante la conduzione dello studio: 186 pazienti assegnati a Celecoxib e 106 pazienti assegnati a Placebo.

Il rischio relativo per l' outcome primario (=riscontro di adenomi del colon) espresso come incidenza cumulativa nei pazienti sottoposti a terapia con Celecoxib è risultato RR= 0.64 (IC95% 0.56-0.75) . Per questi pazienti il rischio relativo di Eventi Avversi Gravi è risultato RR= 1.30 (IC95% 0.65-2.62).

Gli autori concludono che il celecoxib è un farmaco efficace per la prevenzione del carcinoma del colon.

Commento al secondo studio

a) Le conclusioni degli autori sono abbastanza robuste in presenza di queste perdite al follow-up?

In base ai calcoli illustrati per il primo studio avremo:

Vediamo dalla sensitivity analysis della tabella 4 che solo uno dei quattro scenari è espresso da un risultato 'non significativo': il terzo (ARR = 0.031 IC 95% : -0.01 -->0.081). Questa situazione - ossia che tutti i pazienti persi al follow-up nel braccio di intervento abbiano avuto l' evento e che nessun paziente perso al follow-up nel braccio di controllo abbia avuto l' evento - appare, logicamente, piuttosto improbabile in condizioni reali.

Possiamo pertanto, alla luce dei risultati significativi riscontrati per gli altri tre scenari, concludere per una sufficiente 'robustezza' delle conclusioni degli autori (= celecoxib efficace con significatività statistica).

b) Il rapporto rischio-efficacia è a favore o a sfavore dell' utilizzo del farmaco per questa indicazione (= prevenzione primaria del K del colon)?

Utilizzando le modalità di calcolo riportate per il primo studio:

Per il calcolo di NNT:

NNT (stima puntuale) = 1/0.130 = 7.63
NNT (IC95% limite inferiore) = 1/0.179 = 5.57
NNT (IC95% limite superiore) = 1/0.082 = 12.09

Significa che per prevenire un adenoma del colon in un paziente dovremo trattare da 6 a 12 pazienti.

Per il calcolo di NNH:

AR eventi avversi intervento = 186/933 = 0.19935
AReventi avversi controlli = 106/628 = 0.16878
ARR = 0,16878-0,19935 = -0,03057 (il segno negativo indica che la frequenza di eventi avversi gravi è maggiore nel braccio di intervento)
NNH sarà dato allora da: 1/-0,03057 = -32,71
Per l' interpretazione di NNH e di NNT si ignora il segno aritmetico; il risultato ottenuto indica che avremo un effetto avverso grave ogni 33 pazienti trattati.

Gli autori del secondo studio, pur non dichiarando esplicitamente la non convenienza di utilizzare il celecoxib con questa indicazione, commentano i risultati dichiarando che sono necessarie ulteriori ricerche per poter formulare raccomandazioni più specifiche.

CONCLUSIONI

Sono state illustrate in questi brevi note due metodiche molto utili in un processo di critical appraisal:
a) l' interpretazione delle conseguenze di perdite al follow-up significative attraverso una Sensitivity Analysis
b) l' interpretazione del bilancio Rischio-Beneficio di un trattamento attraverso il calcolo di NNT e di NNH.
Per ulteriori informazioni : www.Evidenzaqualitametodo.it

AlessandroBattaggia