



## Pillole di EBM - Capitolo 6

Data 01 ottobre 2006  
Categoria scienze\_varie

Rischio assoluto ed NNT sono due misure di efficacia importanti per valutare i risultati di uno studio clinico.

### RISCHIOASSOLUTO

E' venuto il momento, purtroppo, di introdurre i numeri e la statistica. Lo so, molti non si trovano a loro agio, complici forse vecchie reminiscenze di liceo. Per questo motivo cercherò di rendere l'esposizione il più semplice possibile, avvalendomi di esempi molto schematici.

Il discorso parte da una domanda: una volta disegnato e portato a termine un RCT abbiamo il problema di come esprimere i risultati ottenuti, in altre parole di quali misure e quali numeri usare per esprimere l'efficacia (o la non efficacia) di un determinato trattamento.

Vediamo come si può procedere. Supponiamo di arruolare 2.000 pazienti per determinare se il farmaco "A" riduce i decessi rispetto al farmaco "B" (che come sappiamo può essere un farmaco di confronto oppure un placebo). Suddividiamo i pazienti in modo randomizzato in due gruppi di 1000 ciascuno. Ad un gruppo somministriamo per 5 anni il farmaco "A", all'altro il farmaco "B". Dopo 5 anni andiamo a contare quanti decessi si sono verificati nei due gruppi.

Lo schema sottostante riassume i risultati dello studio:

**Primafase** : 2.000 pazienti arruolati

**Secondafase** : randomizzazione in due gruppi

- 1.000 assumono farmaco "A"

- 1.000 assumono farmaco "B"

**Terzafase** : dopo un follow-up di 5 anni si contano i decessi

- Gruppo "A" ---> 30 decessi

- Gruppo "B" ---> 60 decessi

Come si vede la percentuale di decessi è di 30 su 1.000 (cioè 3 su 100) nel gruppo trattato con "A" e di 60 su 1.000 (cioè 6 su 100) nel gruppo trattato con "B".

Un primo modo di esprimere i risultati dello studio è quello di far riferimento al **numero assoluto** di eventi che si sono verificati ogni cento pazienti trattati nei due bracci.

Avremo che nel braccio A i decessi sono stati il 3% e nel braccio B il 6%.

Questa percentuale viene detto **rischio assoluto** e si esprime con la sigla AR (dall'inglese Absolute Risk).

Mi pare che fin qui le cose siano semplici e lapalissiane: il rischio assoluto di morte col farmaco "A" sarà del 3%, con il farmaco "B" sarà del 6%.

Questo vuol dire che la **riduzione del rischio assoluto** (ARR = Absolute Risk Reduction) ottenuta con il farmaco "A" rispetto al farmaco "B" sarà data dalla differenza tra i due rischi assoluti (6% - 3% = 3%).

La tabella sottostante riassume questo primo modo di esprimere i risultati di uno studio.

### Risultati dello studio espressi in termini di rischio assoluto

AR (Absolute Risk) di "A" = 3%

AR (Absolute Risk) di "B" = 6%

ARR (Absolute Risk Reduction) = 3%

**Il rischio assoluto si calcola dividendo il numero degli eventi per il numero dei pazienti arruolati**

Braccio "A": 3 diviso 100 = 0,03 (= 3%)

Braccio "B": 6 diviso 100 = 0,06 (= 6%)

ARR = 6% meno 3% = 3% = 0,03

La lettura della tabella mi sembra intuitiva: con il farmaco A il rischio assoluto di morte a 5 anni è del 3%, con il farmaco B è del 6%, la riduzione del rischio assoluto ottenuta con il trattamento è stata del 3%. Per inciso faccio notare che la percentuale viene di solito espressa col corrispondente numero decimale: 3% corrisponde a 0,03, mentre 6% corrisponde a 0,06 e così via.

### NNT (NUMBER NEEDED TO TREAT)

Vi è un altro modo di esprimere i risultati dello studio, molto importante in quanto permette di **paragonare l'efficacia di vari farmaci tra loro** e soprattutto di valutare il reale impatto clinico del trattamento. Si tratta del cosiddetto **NNT (Number Needed to Treat)**.

L'NNT esprime il **numero di pazienti che bisogna trattare per evitare un evento** in un determinato periodo di tempo.

Il ragionamento è semplice. Riferendoci al nostro studio è evidente che se il farmaco "A" permette di risparmiare 3 decessi ogni 100 trattati rispetto al farmaco "B", per evitare un decesso bisognerà trattare circa 33 pazienti (cioè 100 diviso 3).

L'NNT viene qualche volta riportato negli studi clinici, purtroppo non sempre.



Se si rendesse necessario determinarlo lo si può fare con una semplice formula, come esemplificato nella tabella sottostante:

### Calcolo dell'NNT

L'NNT si può calcolare dividendo 100 per la riduzione del rischio assoluto ottenuta nello studio

Si usa quindi la formula: 100 diviso ARR

Nell'esempio, essendo  $ARR = 3$ , si avrà:  $100 \text{ diviso } 3 = 33,3$

Perché diciamo che l'NNT è un parametro molto importante? Perché un semplice numero ci permette di paragonare l'efficacia di vari trattamenti e di avere anche un'idea precisa del beneficio clinico ottenuto e della sua reale importanza.

Facciamo un esempio concreto: supponiamo di avere a disposizione un farmaco che riduce la percentuale di ictus quando somministrato ai pazienti diabetici. Tuttavia esaminando i dati degli studi e calcolando l'NNT ci accorgiamo che se lo diamo ai diabetici ipertesi bisogna trattarne 20 per 5 anni per avere un ictus in meno, se lo diamo ai diabetici non ipertesi per avere un ictus in meno bisogna trattarne 150 per 5 anni. Nel primo caso avremo un NNT a 5 anni di 20, nel secondo caso l'NNT sarà di 150. Risulta facilmente comprensibile che nei diabetici ipertesi il farmaco è molto più efficace che nei diabetici non ipertesi perché per avere lo stesso risultato, nello stesso arco di tempo, devo trattare meno pazienti.

En passant si noti che l'NNT in assoluto più favorevole è = 1. Un  $NNT = 1$  significa che si evita un evento ogni paziente trattato. È lapalissiano che per avere un  $NNT = 1$  bisogna che su 100 pazienti trattati con il trattamento ci siano zero eventi mentre per 100 pazienti trattati con il trattamento di confronto ci siano 100 eventi. Si avrà infatti:  $ARR = 100 - \text{zero} = 100$ , da cui  $NNT = 100 \text{ diviso } 100 = 1$ .

Il calcolo dell'NNT permette di valutare anche un altro aspetto: **quanti pazienti saranno trattati inutilmente**. Infatti l'effetto di un farmaco è del tipo "tutto o nulla": l'ictus o c'è o non c'è. Ciò significa che con un NNT di 20 tratterò inutilmente (e li esporrò agli effetti collaterali della terapia) 19 pazienti, con un NNT di 150 il numero di pazienti trattati per niente sale a 149! In questo caso si parla di **NNT-1**.

Purtroppo, come dicevo, spesso l'NNT non viene riportato negli studi (o perlomeno nell'abstract) ma ogni volta che ci vengono magnificate le virtù di un trattamento dovremmo sempre alzare la mano e domandare l'NNT. Così non di rado ci renderemo conto di quanto siano poco efficaci terapie che magari pensiamo essere salvavita e di quanto modesti siano i risultati ottenuti nonostante tutti i nostri sforzi. **Se posso esprimere un concetto semi-filosofico, direi che l'NNT permette di confrontarci con la nostra piccolezza**.

Una lista degli NNTs relativi a diverse condizioni e trattamenti è consultabile qui:

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/downloads.asp?id=222>

mentre dei calcolatori in linea per il calcolo degli NNTs possono essere trovati a questi indirizzi:

<http://www.ebem.org/nntcalculator.html>

<http://www.anu.edu.au/nceph/surfstat/surfstat-home/tables/nnt.php>

A questo punto conviene fare una considerazione perché **i numeri talvolta sono dei birbanti matricolati e ci fanno confondere**.

Nell'esempio appena fatto abbiamo considerato uno studio in cui l'end-point era un evento negativo, cioè il decesso. Vediamo invece cosa succede quando l'end-point è un **eventopositivo**. Mi direte: ma cosa stai blaterando, come può un end-point essere positivo? È possibile e l'esempio che segue lo dimostra. Supponiamo di voler testare contro placebo un farmaco che cicatrizza l'ulcera duodenale e di stabilire come end-point primario dello studio la percentuale di guarigioni endoscopiche dopo 4 settimane di terapia. In questo caso si va a valutare un evento positivo (la guarigione) e non un negativo come nell'esempio dei decessi. Cosa succede allora per il **rischio assoluto** e per l' **NNT**? Non succede nulla di particolare, solo che la **riduzione del rischio assoluto** sarà un numero negativo (perlomeno nell'ipotesi che il farmaco faccia meglio del placebo).

Vediamo cosa succede al nostro studio sul farmaco che cicatrizza l'ulcera: si arruolano 100 pazienti per parte e dopo 4 settimane si vede che si è ottenuta la cicatrizzazione dell'ulcera in 30 pazienti del gruppo placebo e in 80 pazienti del gruppotrattamento.

Avremo così che il **rischio assoluto** del placebo è del 30% (=0,30) e quello del farmaco dell'80% (=0,80). La **riduzione del rischio assoluto (ARR)** sarà data da  $30\% - 80\% = -50\%$  (= -0,50). Come si vede l'ARR è un numero negativo ma è del tutto logico se si pensa che l'end-point valutato era un evento positivo (la percentuale di guarigione delle ulcere) e non un evento negativo. Insomma ci viene buona la vecchia regoletta del liceo per cui "meno per meno fa più" e quella contraria del "più per meno fa meno".

Per l'NNT però le cose non cambiano: se ogni 100 pazienti se ne hanno 50 in più rispetto al placebo che guariscono dall'ulcera vuol dire che basta trattare due pazienti perché uno guarisca.

L'NNT sarà quindi uguale a 2. Per il calcolo si farà sempre 100 diviso l'ARR che però dovrà essere scritto senza il segno meno davanti. Si avrà perciò  $100 \text{ diviso } 50 = 2$ .

Tutto questo po' po' di roba è più difficile da spiegare che da capire, basta solo farci un poco la mano senza lasciarsi spaventare da quei birbaccioni dei numeri.

**E se per caso un trattamento dovesse ottenere risultati peggiori del controllo?** Non è un evento raro e gli esempi che si possono citare sono molti. In questa evenienza cosa succede alle misure di efficacia? Lo vediamo subito.

### 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

Vediamo cosa succede con le misure di efficacia:

- AR di A = 8%
- AR di B = 6%
- ARR = 6% meno 8% = - 2%
- NNT = 100 diviso 2 = 50

In questo caso si verifica che **ogni 50 trattati si ha un evento in più e non in meno** ; si utilizza allora la dicitura **NNH = 50** che vuol dire: **NUMBER NEEDED TO HARM** = 50, vale a dire che è necessario trattare 50 pazienti per avere, con il farmaco, un decesso **in più** rispetto al controllo.

Il concetto di NNH torna buono quando si vogliono valutare gli **effetti collaterali di un farmaco**.

Ritorniamo al nostro esempio del farmaco antiulcera che cicatrizzava l'80% delle ulcere contro il 30% del placebo. I ricercatori però oltre a questo end-point principale ne vogliono valutare un altro, secondario, che è l'insorgenza di epatite acuta non virale, che potrebbe essere un effetto avverso del trattamento. Alla fine delle 4 settimane dello studio si nota che nel gruppo trattato con placebo si hanno zero casi di epatite acuta mentre nel gruppo in trattamento se ne hanno 10.

Questo vuol dire che ogni 100 pazienti trattati si hanno 10 casi in più di epatite acuta rispetto al placebo, vale a dire che l'NNT (o meglio l'NNH) è di 100 diviso 10 = 10. In altre parole ogni 10 pazienti trattati si svilupperà una epatite acuta. A scanso di equivoci preciso che questo e, in generale, anche gli altri sono esempi inventati e non si riferiscono a nessun farmaco in particolare, mi servono solo a scopo didattico. Se si volesse allora riassumere il risultato complessivo dello studio potremmo dire che ogni 10 pazienti trattati cicatrizzo 5 ulcere in più rispetto al placebo (ricordo che l'NNT era = 2) ma nello stesso tempo avrò anche un caso di epatite acuta in più.

Come si può facilmente comprendere questi calcoli sono di estrema importanza quando si deve valutare il **profilo beneficio/rischio di un farmaco**. Supponiamo per esempio di avere uno studio su un farmaco antitumorale per il cancro mammario che viene confrontato col placebo. L'end-point primario dello studio è di valutare quanto il farmaco riduce il rischio di recidiva neoplastica dopo 5 anni ma gli studiosi vanno a misurare anche un end-point secondario che è il numero di ictus fatali. Alla fine del follow-up si trova che il farmaco riduce in effetti le recidive di tumore mammario con un NNT di 10 ma nello stesso tempo si trova un NNH per ictus fatale di 12. Significa che ogni 100 pazienti trattate ce ne saranno 10 che avranno un beneficio in quanto non avranno una recidiva ma nello stesso tempo ce ne saranno 8,33 che saranno morte per ictus. Si capisce bene come questi due semplici dati permettano di valutare più compiutamente l'impatto globale del trattamento sulla salute.

Però a questo punto mi aspetto un'obiezione. Mi direte: ma se nel capitolo sugli end-point ci hai rotto le scatole dicendo che bisogna sempre stare attenti a valutare gli outcomes secondari perchè tutto il potere statistico dello studio è impegnato per quello primario e anche una eventuale significatività statistica di un end-point secondario è solo apparente! In effetti questa è la regola, tuttavia quando un end-point secondario è un evento collaterale, criterio di prudenza vuole che il dato venga preso per buono o comunque considerato con molta attenzione, persino nel caso la significatività statistica non ci sia.

Per finire possiamo introdurre anche un altro parametro dal nome difficile (ma non spaventatevi). Si tratta del cosiddetto **LLH** (Likelihood of being helped or harmed) che potremmo tradurre come la probabilità di trovare beneficio o di essere danneggiati da un farmaco.

Il parametro si trova con questa formuletta:  $LLH = NNH / NNT$  (NNH diviso NNT).

Facciamo un esempio per capirci. In uno studio un farmaco usato per la dispepsia non ulcerosa risulta utile in 40 pazienti su 100 per cui il suo NNT sarà di 2,5. Però nello stesso tempo può provocare cefalea in 25 pazienti su 100 per cui l'NNH sarà di 4. Per trovare l'LLH basta dividere 4 per 2,5 = 1,6.

**Possiamo dire che quando  $LLH > 1$  il beneficio è superiore ad un determinato danno (o effetto collaterale), se  $LLH < 1$  vuol dire che la probabilità di avere un effetto collaterale è superiore al beneficio, se  $LLH = 1$  rischio e beneficio si equivalgono.**

Come si vede è un modo raffinato per mettere in relazione NNT ed NNH. Nel caso in esame  $LLH = 1,6$  significa che il beneficio è superiore al danno ed è ovvio essendo l'NNT inferiore all'NNH (si ottiene un beneficio ogni 2,5 pazienti trattati e un danno ogni 4 pazienti trattati).

Così nello stesso studio se avessimo avuto un altro effetto collaterale del farmaco (per esempio vertigini) con un NNH di 2, avremmo avuto un  $LLH = 2 / 2,5 = 0,8$ , quindi sfavorevole.

E' possibile in questo modo calcolare LLH per tutti gli effetti favorevoli rispetto a quelli sfavorevoli a patto di poter conoscere i vari NNT ed NNH.

**Renato Rossi**