

DALLA MEDICINA BASATA SULLE EVIDENZE ALLA PRATICA CLINICA: NUMBER NEEDED TO TREAT E NUMBER NEEDED TO HARM

Farmaco
sorveglianza &
farmacoeconomia

ALESSANDRO BATTAGLIA,
SAFFI ETTORE GIUSTINI, GIAMPIERO MAZZAGLIA*
Area Farmaco, Società Italiana di Medicina
Generale; * Health Search

INTRODUZIONE

L'obiettivo primario di un Medico di Medicina Generale (MMG) è quello di usare per ogni paziente il trattamento più efficace e con il minore rischio di eventi avversi. Tuttavia, nel processo decisionale che porta alla scelta di un trattamento farmacologico rispetto ad un altro, il MMG può utilizzare diverse fonti di informazione che vanno dai riassunti della letteratura medica (es. revisioni sistematiche, linee guida) ai consigli di colleghi che hanno particolari competenze, a conversazioni con rappresentanti farmaceutici, fino agli articoli originali su riviste scientifiche.

I problemi insorgono quando, come molto spesso accade, queste fonti di informazione danno suggerimenti in conflitto tra loro, relativamente alla cura del paziente. Durante la pratica clinica quotidiana sorgono continuamente domande cliniche che, per ottenere risposte utili, devono essere formulate in modo chiaro. La maggior parte dei quesiti clinici può essere formulata nei termini di una relazione tra un *intervento* (es.: un farmaco, un test diagnostico in studi di prevenzione primaria, ecc.) ed un possibile *esito* (es.: remissione dei sintomi, reazioni avverse da farmaci, riduzione della mortalità, eccetera).

I β -agonisti (intervento) aumentano il rischio di morte (esito) nei pazienti asmatici di età > 50 anni con diabete mellito? L'ipotesi formulata in questo esempio non sempre trova una conferma precisa da un singolo studio clinico. In questo contesto l'uso delle revisioni sistematiche della letteratura (metanalitiche o non metanalitiche) risulta estremamente utile.

In primis, le revisioni sistematiche riassumono i risultati di un pool di studi allo scopo di fornire spunti interpretativi laddove esista incertezza sulla grandezza o sulla direzione di un determinato fenomeno.

In seconda istanza le revisioni sistematiche riassumono misure di efficacia ricavate da un numero molto elevato di soggetti, con il vantaggio di poter raggiungere una potenza statistica molto maggiore di quella posseduta da singoli studi dove sia stato reclutato un basso numero di partecipanti.

Infine le revisioni sistematiche riassumono risultati di efficacia ricavati da popolazioni con caratteristiche anche molto eterogenee (es. *pazienti asmatici di età >*

50 anni con diabete mellito), a differenza dei singoli studi clinici singoli, dove il campione ha di solito caratteristiche più omogenee (es. *solo pazienti asmatici*). Uno degli scopi delle revisioni sistematiche consiste proprio nel quantificare l'eterogeneità dei risultati che a volte si osserva in studi che si occupano dello stesso argomento. L'analisi dettagliata delle cause di questa eterogeneità permette di fornire al medico pratico suggerimenti di carattere operativo e quando ciò non è possibile fornisce spunti per indirizzare ulteriori ricerche.

NUMBER NEEDED TO TREAT

Sebbene i risultati che emergono dalla letteratura forniscono informazioni consistenti su ampi gruppi della popolazione, questi non sono facilmente trasferibili alla pratica clinica quotidiana.

Negli studi clinici ad esempio, i risultati di efficacia sono frequentemente espressi in termini di *riduzione del rischio relativo (RRR)* e/o di *riduzione del rischio assoluto (ARR)*, che sono misure epidemiologiche di non facile comprensione ed applicazione.

Queste misure sono indicate in situazioni dove l'outcome è espresso in modo dicotomico (es.: vivi/morti; malati/sani, ecc.).

Per comprendere il loro significato occorre partire dall'unità elementare di misura di efficacia rappresentata dalla **frequenza dell'evento** (o **rischio assoluto** o **AR**).

Per chiarezza espositiva immaginiamo di studiare un farmaco destinato a ridurre la mortalità.

Se in una sperimentazione clinica il farmaco viene confrontato con il placebo, andremo a misurare la frequenza dei decessi nel gruppo di intervento (= numero morti/numero totale trattati con il farmaco) e la frequenza dei decessi nel gruppo di controllo (= numero di morti/totale trattati con il placebo).

In altri termini, confronteremo il rischio assoluto di morte nel gruppo trattato con il farmaco con il rischio assoluto di morte nel gruppo trattato con placebo.

La frequenza dei decessi nel gruppo di controllo rappresenta il rischio assoluto basale, vale a dire quello che osserveremo in assenza dell'intervento.

Come operare questo confronto? Esistono modalità diverse.

In primo luogo possiamo calcolare la differenza tra le

frequenze di morte riscontrate nei due bracci: si chiama riduzione di rischio assoluto (ARR) e si calcola da: (rischio assoluto controlli – rischio assoluto intervento). Che cosa esprime ARR? Esprime *la variazione nella frequenza dell'evento indotta dall'intervento*.

Se ad esempio la mortalità nel gruppo di intervento è pari al 2% e la mortalità nel gruppo di controllo è pari all'8%: $ARR = 0,08 - 0,02 = 0,06 = 6\%$: significa che la mortalità (= frequenza dei decessi) nel gruppo trattato con il farmaco è pari a 6 punti percentuali in meno rispetto a quella osservata nel gruppo trattato con placebo.

Possiamo confrontare la mortalità osservata nel gruppo di intervento con quella osservata nel gruppo di controllo anche con altri metodi.

Molto utilizzato è il rischio relativo che rappresenta il rapporto tra le due frequenze.

Nel nostro esempio la mortalità nel gruppo di intervento è pari al 2% e la mortalità nel gruppo di controllo è pari all'8%: il rischio relativo (RR) è pari allora a $0,02/0,08 = 0,25$.

Cosa significa? Che nei soggetti trattati con il farmaco la mortalità osservata è pari a 1/4 rispetto alla mortalità osservata nei soggetti trattati con placebo.

Il rischio relativo (RR) esprime infatti *la frazione di rischio basale osservata dopo l'intervento*.

Tutto ciò può essere espresso anche in un'altra manie-

ra: se $RR = 1/4$, significa che l'intervento ha abbassato il rischio basale di 3/4.

La *frazione di rischio basale modificata dall'intervento* si chiama allora riduzione di rischio relativo (RRR) ed è ovvio che questa misura è complementare al rischio relativo.

Cioè: se il rischio basale (= AR controlli) è uguale a 1/1 e la frazione di rischio basale *osservata dopo l'intervento* (RR) è uguale a 1/4, è ovvio che la riduzione di rischio basale *indotta dall'intervento* (RRR) è pari a 3/4. Infatti $1/1 - 1/4 = 3/4$, RRR si calcola quindi da $(1-RR)$. Come esempio pratico descriviamo la Tabella I riadattata da un articolo pubblicato da Powell et al.¹ che analizzava, attraverso una revisione sistematica della letteratura, l'efficacia del fluticasone nel trattamento dell'asma. In questo studio l'esito era rappresentato dall'uscita dei pazienti dallo studio in virtù di un peggioramento dei sintomi dell'asma.

Sebbene le due definizioni (RRR, ARR) possono sembrare diverse solo da un punto di vista semantico, le conseguenze pratiche nel prendere in considerazione l'una o l'altra misura, da parte del medico clinico, possono risultare assai rilevanti.

La differenza tra le due misure deriva da queste considerazioni.

La RRR da sola non ci dà nessuna informazione sul rischio basale ossia sul rischio dell'evento che osserve-

TABELLA I
Efficacia del fluticasone nella terapia dell'asma.

	TRATTATI	CONTROLLI
Esito/Numero complessivo	110/507	283/496
Rischio Assoluto (AR)	0,216	0,570
	AR intervento = frequenza dei casi di peggioramento dei sintomi dell'asma osservati nel gruppo di intervento	AR controlli = frequenza dei casi di peggioramento dei sintomi dell'asma osservati nel gruppo di controllo
$ARR = (0,57 - 0,216) = 0,354$ ossia 35,4%	Significato: il fluticasone ha abbassato di 35,4 punti percentuali la frequenza di peggioramento dei sintomi dell'asma riscontrata nel gruppo di controllo	
$RR = 0,216/0,570 = 0,38$ ossia 38%	Significato: nei pazienti trattati con fluticasone la frequenza di peggioramento dei sintomi dell'asma è risultata pari al 38% della condizione osservata nel gruppo di controllo	
$RRR = 1 - RR = 1 - 0,38 = 0,62$ ossia 62%	Significato: il fluticasone ha ridotto del 62% la frequenza di peggioramento dei sintomi dell'asma riscontrata nel gruppo di controllo	

TABELLA II
Efficacia del fluticasone nella terapia dell'asma (risultati ipotetici).

	TRATTATI	CONTROLLI
Esito/Numero complessivo	11/507	28/496
Rischio	0,0217	0,0565

ARR = (0,0565-0,0217) = **0,0348** ossia = **3,48%**
RR = (0,0217/0,0565) = **0,384** ossia = **38,4 %**
RRR = 1-RR = 1- **0,384** = **0,615** ossia = **61,5%**

remmo in assenza dell'intervento: essa ci dice solo che l'intervento abbassa il rischio basale (ignoto) di una determinata frazione (nell'esempio considerato: del 62%).

L'ARR invece ci dà un'informazione quantitativa perché esprime in modo chiaro in che misura il nostro intervento modifichi il rischio basale. Essa infatti considera sia il rischio basale (ossia la frequenza dell'evento che osserveremmo senza l'intervento: AR controlli) che il rischio osservato dopo l'intervento (ossia la frequenza dell'evento osservata nel gruppo di intervento: AR intervento). La sottrazione di queste due frequenze indica di quanto l'intervento modifichi – in valori assoluti – la frequenza dell'evento osservato nel gruppo di controllo. Per chiarire meglio, riferendoci allo studio precedente, esaminiamo altri risultati ipotetici (Tab. II).

I risultati di questo ipotetico studio dimostrano che mentre la RRR risulta quasi identica a quella dello studio esemplificato dalla Tabella I, l'ARR si è ridotta dal 35,4 al 3,48%.

Le conseguenze pratiche risultano ancora più chiare introducendo una misura chiamata *Number Needed to Treat* (NNT) ², che indica il numero di pazienti da trattare per ottenere un outcome (in questo caso per prevenire un esito indesiderato).

Essendo questa misura il reciproco dell'ARR possiamo quindi calcolare nei due esempi il numero di pazienti che bisogna trattare per prevenire un evento avverso:

Esempio 1: $NNT = 1/ARR = 1/0,354 = 2,82$
 Esempio 2: $NNT = 1/ARR = 1/0,0348 = 28,7$

Pertanto, l'NNT, consente al clinico di stimare in modo più direttamente comprensibile l'entità dello sforzo richiesto per prevenire un evento indesiderato ed è strettamente dipendente dall'ARR. Questa potenziale fonte di ambiguità deve essere tenuta presente quando si voglia interpretare in maniera critica i risultati di studi clinici basati esclusivamente sulla riduzione del rischio relativo da parte di stampa divulgativa o dell'informazione commerciale ³.

NUMBER NEEDED TO HARM

Il *Number Needed To Harm* (NNH) è una misura di outcome molto utilizzata nei trial clinici. Esso quantifica in modo obiettivo il rischio di un determinato evento avverso associato ad un determinato trattamento. Il suo significato riflette quanto precedentemente espresso circa l'NNT, ed indica il numero di soggetti da trattare affinché si possa prevedere almeno per uno di essi l'insorgenza di un determinato effetto indesiderato. Lo stesso calcolo dell'NNH riflette quanto già detto per l'NNT.

Per illustrare le modalità con cui si calcola NNH, consideriamo uno studio clinico condotto dal *Digitalis Investigation Group* ⁴, nel quale veniva esaminato il rischio di aritmia sopraventricolare nei soggetti in trattamento con digossina, rispetto ad un gruppo trattato con placebo.

Nel nostro esempio la percentuale di soggetti in trattamento con digossina che sviluppa aritmia sopraventricolare risulta pari al 2,5% (AR intervento), rispetto all'1,2% nei pazienti trattati con placebo (AR controlli). Questo porta ad un ARR dell'1,3% o 0,013 (0,025-0,012 = 0,013).

Di conseguenza l'NNH che anche in questo caso rappresenta il reciproco dell'ARR risulta pari a $1/0,013 = 76,9$.

In pratica significa che per ogni 77 pazienti trattati con digitale potremo prevedere almeno un'aritmia sopraventricolare correlata al farmaco.

COME VALUTARE IL RAPPORTO RISCHIO BENEFICIO DI UN TRATTAMENTO?

Nel prendere in considerazione il rischio per un paziente di incorrere in eventi avversi in seguito ad una terapia farmacologica, si deve valutare il probabile risultato complessivo del trattamento in termini di benefici, costi e rischi. Bisogna cioè valutare qual è il numero di soggetti che incorrono in reazioni avverse rispetto al numero di eventi prevenuti in seguito a trattamento. Solo il bilancio complessivo potrà guidare nel processo decisionale su un determinato trattamento.

Nello studio del *Digitalis Investigation Group* ⁴ il beneficio (outcome = mortalità) è stato quantificato da un'ARR pari all'1,6%.

Pertanto l'NNT è uguale a $1/0,016 = 62,5$.

Questo significa che è necessario trattare 62 pazienti con digossina per prevenire la morte di un paziente con scompenso cardiaco.

Poiché l'incidenza di aritmia sopraventricolare nel gruppo di pazienti trattati è risultata pari al 2,5%, il numero di aritmie rispetto al numero di morti prevenuti sarà pari a: $62,5$ (numero di morti prevenute) \times $0,025$ (incidenza di aritmia) = $1,55$.

Questo numero esprime il prezzo che dobbiamo pagare in termini di eventi avversi (aritmie) per prevenire una morte per scompenso cardiaco nei pazienti trattati con digossina.

In altri termini si può dire che incontreremo 155 aritmie per ogni 100 morti prevenute.

Lo stesso calcolo può essere effettuato in qualsiasi altra situazione, vale a dire anche quando siano stati considerati outcome diversi dalla morte.

Ad esempio, il numero di emorragie dovute al warfarin rispetto al numero di ictus prevenuti che secondo

Ezekovitz et al. ⁵ risulta pari a 0,029, in altre parole 29 emorragie su cento ictus prevenuti.

Benché tutto questo possa apparire complicato, l'adottare una scelta terapeutica rispetto ad un'altra è in realtà ciò che i MMG fanno ogni volta che somministrano un farmaco. Riteniamo pertanto che l'applicazione di questi principi nella pratica clinica quotidiana possa aiutare a valutare la forza delle evidenze scientifiche e possa condurre ad una migliore cura del paziente.

Bibliografia

- ¹ Powell H, Gibson PG. *Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach*. MJA 2003; 178:223-5.
- ² Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. *An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment*. N Engl J Med 1988; 318:1728-33.
- ³ Skolbekken JA. *Communicating the risk reduction achieved by cholesterol reducing drugs*. BMJ 1998;316:1956-8.
- ⁴ The Digitalis Investigation Group. *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure*. N Engl J Med 2003;336:525-33.
- ⁵ Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Non-rheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation*. N Engl J Med 1992;327:1406-12.