

PILLOLE DI METODOLOGIA DELLA RICERCA

La rilevanza clinica di un trial (II)

Stimare entità e precisione dei benefici e rischi di un trattamento

Oltre che dagli end-point misurati, la rilevanza clinica di un RCT è influenzata dai numeri che stimano quantitativamente benefici e rischi degli interventi sanitari: NNT, NNH e relativi limiti di confidenza.

1. NNT: *Number Needed to Treat*

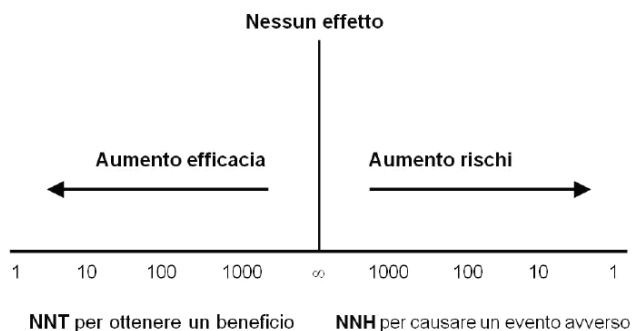
Definizione. E' il numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico. Il NNT è realmente informativo solo se "accompagnato" da tutti i seguenti elementi: intervento sperimentale, intervento di controllo, outcome, durata del trattamento, limiti di confidenza.

Formola. Il NNT è il reciproco della riduzione del rischio assoluto [$1/ARR$], arrotondato per eccesso al numero intero.

Interpretazione. Al diminuire del NNT aumenta l'efficacia del trattamento (figura), per cui 1 è il NNT ideale: un successo terapeutico per ciascun paziente trattato.

Vantaggi. Rispetto ad altre misure di efficacia utilizzate nei trial (RRR, RR, OR, ARR) - oggetto di approfondimento della prossima "pillola" - il NNT è molto semplice da comprendere e, misurando i benefici assoluti, permette facilmente di confrontare l'efficacia del trattamento su outcome differenti.

Limiti. Il calcolo del NNT, semplice per gli outcome dicotomici, è molto complesso per quelli continui; i NNT derivati dalle meta-analisi possono risultare particolarmente "insidiosi", specialmente quando il rischio basale non è omogeneo tra i diversi studi; i NNT degli outcome *event-based* (eventi ricorrenti come esacerbazioni di BPCO, attacchi di emicrania, etc.) determinano una sovrastima dell'efficacia terapeutica; i NNT derivati dai trial possono essere sensibilmente diversi da quelli ottenuti in contesti assistenziali reali; nonostante le raccomandazioni del CONSORT Statement, pochi trial riportano il NNT; diffidare, infine, dal NNT/anno come "unità di misura" di efficacia per confrontare trattamenti diversi.



2. NNH: *Number Needed to Harm*

Definizione. E' il numero di pazienti da trattare per osservare un effetto avverso del trattamento. Analogamente al NNT la sua interpretazione richiede: intervento sperimentale, intervento di controllo, outcome, durata del trattamento, limiti di confidenza.

Formola. Il NNH è il reciproco dell'incremento del rischio assoluto [$1/ARI$], arrotondato per difetto al numero intero.

Interpretazione. All'aumentare del NNH si riduce la probabilità di eventi avversi e aumenta la sicurezza del trattamento (figura), per cui il NNH ideale tende all'infinito, documentando l'assenza di eventi avversi.

Vantaggi. Analoghi al NNT.

Limiti. Il NNH può essere calcolato solo quando la frequenza dell'evento avverso viene riportata dai trial che - oltre a minimizzare frequenza e gravità degli eventi avversi - spesso non rilevano differenze significative tra i due gruppi di tali eventi, specialmente se poco frequenti; inoltre i NNH derivati dai trial sono generalmente più elevati (terapie più sicure) rispetto ai contesti assistenziali reali.

3. Limiti (intervallo) di confidenza

I risultati di un RCT vengono definiti "stima puntiforme", perchè ottenuti da un campione di pazienti e non dall'intera popolazione. I limiti (o intervallo) di confidenza al 95% - *confidence intervals* (CIs) - delimitano il range di valori che contiene il valore reale per l'intera popolazione, con una probabilità del 95%. In altre parole, ripetendo lo studio 100 volte su campioni di popolazione differenti, i risultati (95/100 volte) sarebbero contenuti all'interno del CI, la cui ampiezza stima la precisione/incertezza dei risultati dello studio per le inferenze relative al campione studiato. Il CI è utile anche quando la differenza tra due trattamenti non è statisticamente significativa: infatti alcuni RCTs non raggiungono il fatidico $p < 0.05$ per una scarsa numerosità del campione studiato. In questi studi - falsamente negativi - il limite inferiore dell'IC del NNT può suggerire la potenziale rilevanza clinica di RCTs statisticamente non significativi. Analogamente, il limite superiore dell'IC del NNT può sminuire la rilevanza clinica di RCT statisticamente significativi.

In conclusione, NNT e NNH esprimono la stima puntiforme dei risultati - favorevoli e sfavorevoli - del trial mentre i corrispondenti IC forniscono la precisione di tali stime.

Case Study: Il PEP trial

Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per frattura di femore o ad artroplastica in elezione, l'aspirina (ASA) a basse dosi - 160 mg/die per 5 settimane - rispetto al placebo, riduce l'incidenza di eventi tromboembolici (TE)?

A questa *research question* risponde il PEP trial¹: “nei pazienti trattati con aspirina si riduce del 43% il rischio relativo di embolia polmonare (EP) e del 29% quello di trombosi venosa profonda (TVP). Un evento TE è confermato in 105/6679 pazienti trattati con aspirina e in 165/6677 pazienti assegnati al gruppo placebo, che corrisponde a una riduzione cumulativa del 36% di eventi tromboembolici (TE)”.

Proviamo a riportare i risultati con il NNT.

	Evento sì	Evento no
Trattati	105	6574
Controlli	165	6512

$$\begin{aligned} \text{CER} &= 165/6677 = 0.025 \\ \text{EER} &= 105/6679 = 0.016 \\ \text{ARR} &= \text{CER} - \text{EER} = 0.009 \\ \text{NNT} &= 1/\text{ARR} = 111 (73-237) \end{aligned}$$

In altri termini per evitare un evento TE bisogna trattare con ASA 111 pazienti con ampi limiti di confidenza (73-237). Tuttavia, considerato che la terapia con ASA è poco costosa e semplice da somministrare e che la durata del trattamento è solo di 5 settimane, la sua rilevanza clinica rimane comunque elevata.

Viene, tuttavia, ridimensionata valutando il NNH relativo a effetti avversi maggiori (ematemesi e melena): trattando 101 pazienti con ASA si osserva un grave effetto collaterale, seppur con ampi limiti di confidenza (66-222).

	Evento sì	Evento no
Trattati	205	6474
Controlli	139	6538

$$\begin{aligned} \text{CER} &= 139/6677 = 0.021 \\ \text{EER} &= 205/6679 = 0.031 \\ \text{ARI} &= \text{EER} - \text{CER} = 0.009 \\ \text{NNH} &= 1/\text{ARI} = 101 (66-222) \end{aligned}$$

Abbreviazioni

CER= *Control Event Rate*: incidenza dell'evento nel gruppo di controllo
EER= *Experimental Event Rate*: incidenza dell'evento nel gruppo sperimentale
ARR= *Absolute Risk Reduction*: riduzione del rischio assoluto
ARI= *Absolute Risk Increase*: aumento del rischio assoluto

¹Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355:1295-302.

KEY POINTS

- **La rilevanza clinica di un trial dipende dall'end-point misurato e dalla stima quantitativa dell'efficacia e sicurezza**
- **Le stime quantitative più affidabili e “informative” sono il NNT per l'efficacia e il NNH per la sicurezza**
- **Oltre che dai limiti di confidenza, un NNT/NNH deve sempre essere “accompagnato” da: trattamento, controllo, outcome, durata del follow-up**
- **Spesso non è possibile calcolare il NNH dai risultati di un trial**
- **Il NNT si presta a varie manipolazioni statistiche che tendono, generalmente, a enfatizzare l'efficacia dei trattamenti**
- **NNT e NNH calcolati dai trial tendono a sovrastimare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti**

Per saperne di più

Letture introduttive

- Moore A. What is an NNT. *Hayward Medical Communications*, 2009.
- McAlister FA. The “number needed to treat” turns 20 — and continues to be used and misused. *CMAJ* 2008;179:549-553.
- Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317:1309-12.
- Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;310:452-4.
- 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.

Approfondimenti

- Stang A, Poole C, Bender R. Common problems related to the use of number needed to treat. *J Clin Epidemiol* 2009, Oct 31
- Aaron SD, Fergusson DA. Exaggeration of treatment benefits using the “event-based” number needed to treat. *CMAJ* 2008;179:669-71.
- Massel D. The number needed to harm: is it too optimistic? *Can J Cardiol* 2003;19:1490-2.
- Nuovo J, Melnikow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA* 2002;287:2813-4.
- Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses — sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999; 318:1548-51.

Software e Database

- EBM calculator. Centre for Evidence-based Medicine, Oxford
- Stats Calculator. Centre for Evidence-based Medicine. University of Toronto
- NNT: table of examples. Centre for Evidence-based Medicine. University of Toronto