

## PILLOLE DI METODOLOGIA DELLA RICERCA

### RRR, RR, OR, ARR, NNT: che confusione!

Istruzioni per l'uso delle misure di efficacia utilizzate dai trial

Numerosi studi hanno dimostrato che i clinici, gli amministratori sanitari e i pazienti sono influenzati dalle modalità con cui vengono presentati i risultati dei trial. In particolare, il trattamento viene percepito più efficace se i risultati vengono presentati con misure di efficacia relativa, fenomeno noto come effetto *framing*.

Senza entrare nel merito di complessi aspetti statistici, obiettivo della pillola è "diradare la nebbia" su un aspetto cruciale nell'interpretazione dei risultati di un trial: quali sono le definizioni, le formule, i vantaggi e i limiti delle diverse "unità di misura" utilizzate per riportare l'efficacia di un trattamento?

#### 1. Tabella 2 x 2 ed event rates

In un trial che misura eventi dicotomici, tutte le misure di efficacia derivano dalla tabella 2 x 2, che riporta il numero dei pazienti nei due gruppi (trattati e controlli) in relazione alla presenza/assenza dell'evento.

	Evento sì	Evento no
Trattati	a	b
Controlli	c	d

Attraverso due semplici formule vengono calcolati gli *event rates*, ovvero l'incidenza degli eventi nei due gruppi.

- **Experimental Event Rate (EER)**: incidenza dell'evento nel gruppo dei trattati ( $EER = a/a+b$ ).
- **Control Event Rate (CER)**: incidenza dell'evento nel gruppo di controllo ( $CER = c/c+d$ ).

Dalla variabile combinazione di EER e CER derivano tutte le misure di efficacia: relative (RRR, RR, OR) e assolute (ARR, NNT).

<b>RRR</b>	= $[CER - EER]/CER$
<b>RR</b>	= $EER/CER$
<b>OR</b>	= $[EER/1 - EER] / [CER/1 - CER]$
<b>ARR</b>	= $CER - EER$
<b>NNT</b>	= $1/ARR$

#### 2. Misure relative di efficacia

**Relative Risk Reduction (RRR)**. La riduzione relativa del rischio esprime la riduzione proporzionale del rischio dell'evento nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli; viene espressa in valore percentuale.

**Relative Risk (RR)**. Il rischio relativo misura il rischio dell'evento nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli; viene espresso in valori decimali.

RRR e RR sono misure complementari: ad esempio una RRR del 60% ci informa che nel gruppo dei pazienti trattati la riduzione proporzionale del rischio dell'evento, rispetto ai controlli, è del 60%. Il corrispondente RR è 0.40, che quantifica il rischio residuale dell'evento nel gruppo dei pazienti trattati. In altri termini, se RRR risponde alla domanda "qual è la riduzione proporzionale dell'evento nei pazienti trattati?", RR risponde alla domanda: "qual è il rischio dell'evento nel gruppo dei pazienti trattati?". Il limite comune delle misure relative di efficacia, in particolare della RRR che comunica una riduzione del rischio, è la tendenza a sovrastimare l'efficacia di un trattamento, specialmente quando il CER è molto basso.

**Odds Ratio (OR)**. E' il rapporto tra la probabilità dell'evento nei pazienti trattati e la probabilità dell'evento nei pazienti di controllo; viene espresso in valori decimali. Il valore dell'OR può considerarsi sovrapponibile al RR quando il CER è basso (< 10%); tuttavia, all'aumentare del CER, l'OR si allontana progressivamente dal RR determinando, per valori di CER superiori al 15-20%, un'ulteriore sovrastima dell'efficacia del trattamento. Anche per questa ragione, esiste un consenso pressoché unanime sulla non opportunità di utilizzare l'OR per riportare l'efficacia dei trattamenti.

#### 3. Misure assolute di efficacia

**Absolute Risk Reduction (ARR)**. Esprime la riduzione assoluta del rischio dell'evento nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli. Poiché deriva dalla formula CER-EER la ARR viene anche denominata *risk difference* ed è generalmente espressa in valori decimali. ARR è una misura difficile da interpretare e da trasferire alle decisioni cliniche, anche perché il valore quantitativo è talmente piccolo da sottostimare l'efficacia del trattamento.

**Number Needed to Treat (NNT)**. Indica il numero di pazienti da trattare per prevenire un evento. E' ideale per riportare i risultati dei trial perché, oltre ad avere i benefici delle misure assolute, esprime un "numero intero" riferito al paziente, facile da interpretare e trasferire alle decisioni cliniche. Come già riportato nella pillola precedente, il NNT può essere oggetto di manipolazioni statistiche con l'obiettivo di sovrastimare l'efficacia dei trattamenti.

## Torturare i numeri sino a farli “confessare”

Le seguenti tabelle 2 x 2 riportano i risultati di tre ipotetici studi - ciascuno dei quali condotto su 2000 pazienti - nei quali il numero degli eventi aumenta proporzionalmente in entrambi i gruppi. Nel trial B il numero di eventi - sia nei trattati che nei controlli - è quintuplo rispetto al trial A; nel trial C è quadruplo rispetto al trial B. Da sottolineare che tutti gli studi sono statisticamente significativi ( $p < 0.05$ ).

### Trial A

	Evento sì	Evento no
<b>Trattati</b>	1	999
<b>Controlli</b>	7	993

### Trial B

	Evento sì	Evento no
<b>Trattati</b>	5	995
<b>Controlli</b>	35	965

### Trial C

	Evento sì	Evento no
<b>Trattati</b>	20	980
<b>Controlli</b>	140	860

La tabella successiva riportata, oltre a CER ed EER, i risultati dei tre studi con tutte le misure di efficacia descritte.

	Trial A	Trial B	Trial C
<b>CER</b>	0.007	0.035	0.140
<b>EER</b>	0.001	0.005	0.020
<b>RRR</b>	86%	86%	86%
<b>RR</b>	0.14	0.14	0.14
<b>OR</b>	0.14	0.14	0.13
<b>ARR</b>	0.006	0.03	0.12
<b>NNT</b>	167	33	8

N.B. I limiti di confidenza al 95% non sono stati riportati per semplificazione; la loro presenza è, tuttavia, indispensabile per interpretare tutte le misure di efficacia.

### Considerazioni finali:

- Le misure di efficacia relativa (RRR, RR, OR) riportano risultati identici nei tre studi.
- RRR (86%) e RR (0.14) sono misure complementari
- RRR, rispetto a ARR, enfatizza l'efficacia del trattamento in misura inversamente proporzionale al CER: 7 volte nel trial C, 29 volte nel trial B, 143 nel trial A.
- NNT fa risaltare le notevoli differenze sull'efficacia del trattamento nei tre studi, apparentemente identici se interpretati con le misure relative di efficacia.

## KEY POINTS

- **La percezione dell'efficacia di un trattamento è influenzata dalla modalità di presentazione dei risultati dei trial**
- **Tutte le misure di efficacia derivano dalla tabella 2 x 2, da cui si ricavano CER ed EER**
- **Tutte le formule delle misure di efficacia derivano dalla variabile combinazione di CER ed EER**
- **Le misure di efficacia relativa (RRR, RR, OR) tendono a sovrastimare l'efficacia dei trattamenti**
- **L'OR non dovrebbe essere più utilizzato per riportare l'efficacia dei trattamenti**
- **Le misure di efficacia assoluta (ARR, NNT) forniscono una stima affidabile dell'efficacia dei trattamenti**
- **La ARR è una misura difficile da trasferire alle decisioni cliniche**
- **Il NNT rappresenta la misura ideale per riportare l'efficacia dei trattamenti**

## Per saperne di più

### Letture introduttive

- Prasad K, Jaeschke R, Wyer P, et al. Tips for teachers of evidence-based medicine: understanding odds ratios and their relationship to risk ratios. *J Gen Intern Med* 2008;23:635-40.
- Barratt A, Wyer PC, Hatala R, et al. Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. *CMAJ* 2004;171:353-8.

### Approfondimenti

- Sackett DL. Down with odds ratios! *Evid Based Med* 1996;1:164-166.
- Davies HTO, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ* 1998;316:989-991.
- Malenka DJ, Baron JA, Johansen S, et al. The framing effect of relative and absolute risk. *J Gen Intern Med* 1993;8:543-8.
- Naylor CD, Chen E, Strauss B. Measured enthusiasm: Does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992;117:916-21.

### Software

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

### Clinical Research Core-curriculum

- **GIMBE®**. Introduzione alla Metodologia della Ricerca. Bologna, 26-27-28 aprile 2010.
- **GIMBE®**. Trial Clinici: pianificazione, conduzione, analisi e reporting. Bologna, 25-26-27-28 ottobre 2010.
- **GIMBE®**. Studi Osservazionali: pianificazione, conduzione, analisi e reporting. Bologna, 24-25-26 novembre 2010.