

■ Per i clinici è frequente andare incontro a delle difficoltà nel tradurre i risultati della ricerca sperimentale sulle terapie nella loro pratica clinica.

■ I risultati dei clinical trial sono descritti in una varietà di modi : l' Odds ratio, la differenza di rischio, il rischio relativo, il valore di “p” per la rilevanza statistica.

■ Il clinico ha bisogno di un metro per valutare e confrontare i benefici e rischi di varie terapie.

■ I risultati di uno studio potrebbero essere statisticamente significativi senza avere ancora importanza in clinica dal momento che la grandezza dell' effetto non convince il clinico ad offrire la terapia ad un paziente e di incorporarla nella routine.

- In una sperimentazione, un farmaco/trattamento viene confrontato con un placebo.
- L'outcome considerato è generalmente di tipo dicotomico (es. vivo/morto; malato/sano).
- La frequenza dell'outcome nel gruppo di intervento viene confrontata con la frequenza dell'outcome nel gruppo di controllo (es. evento morte).
- In questo caso, la frequenza di decessi nel gruppo di controllo rappresenta il *rischio assoluto basale*, vale a dire quello che si può osservare in assenza di intervento.

■ Negli studi clinici i risultati di efficacia possono essere espressi in termini di *riduzione del rischio assoluto* (ARR).

■ ARR esprime la variazione nella frequenza dell'evento indotta dal trattamento e si calcola come

$$\text{ARR} = \text{CER} - \text{EER}$$

dove

CER (*Control Event Rate*)= numero di eventi osservato nel gruppo di controllo/numero di soggetti inclusi nel gruppo di controllo [*incidenza nei controlli*]

EER (*Experimental Event Rate*)= numero di eventi osservato nel gruppo randomizzato al trattamento/numero di soggetti inclusi nel gruppo in trattamento [*incidenza nei trattati*]

Number Needed To Treat (NNT)

- È il numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico.
- È realmente informativo solo se riporta i seguenti elementi:
 - intervento sperimentale
 - intervento di controllo
 - outcome
 - durata del trattamento
 - limiti di confidenza.

Number Needed To Treat (NNT)

La formula è rappresentata dal reciproco della riduzione assoluta del rischio, arrotondato al numero intero.

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

Quanto più piccolo è tale valore (sempre positivo) tanto maggiore è l'efficacia del trattamento in esame.

Confronto tra placebo e Raloxifene nella prevenzione del tumore al seno (follow-up 4 anni).

□ $EER = 13/1771 = 0,7\%$

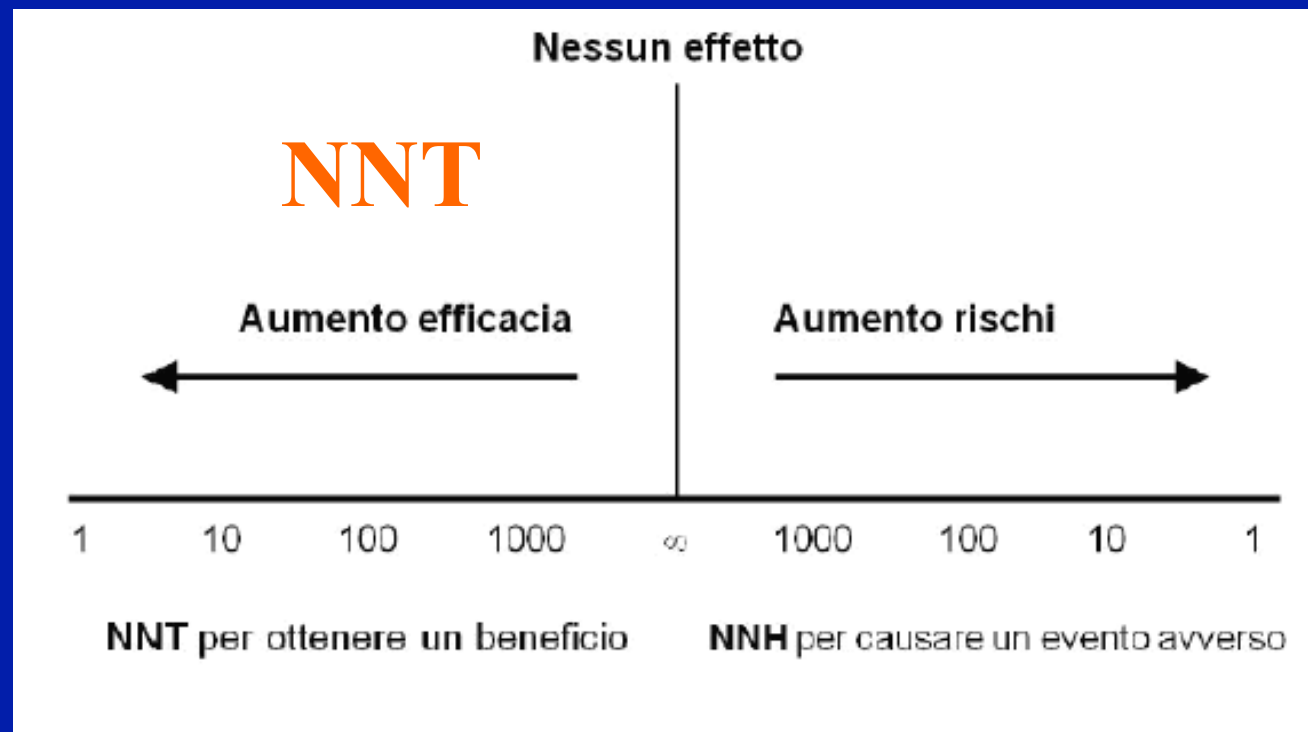
□ $CER = 26/879 = 3,0\%$

□ $ARR = 3,0\% - 0,7\% = 2,3\%$

La riduzione assoluta del rischio tra i due interventi è di 2 eventi per 100 soggetti trattati

□ $NNT = 1/ARR = 1/0,023 = 43$

Occorre trattare 43 soggetti con Raloxifene per evitare un singolo caso di tumore al seno



Al diminuire di NNT aumenta l'efficacia del trattamento per cui 1 è NNT ideale: un successo terapeutico per ciascun paziente trattato.

Vantaggi

- Questo valore fornisce con immediatezza un importante strumento di valutazione della quantità di efficacia di un intervento: NNT per prevenire un decesso, NNT per prevenire un determinato sintomo.
- Permette facilmente di confrontare l'efficacia del trattamento.

Uno studio intende valutare il confronto tra un attivatore ricombinante del plasminogeno (T-PA) e placebo somministrati a pazienti entro 3 ore dall'insorgenza di un ictus ischemico acuto.

I quattro esiti principali considerati sono inclusi nell'indice di Barthel: una scala da 0 a 100 che misura l'abilità di compiere attività di vita quotidiana (mangiare, fare il bagno, camminare, usare la toilette).

A 90 giorni dall'inizio della terapia, 50% del gruppo di trattamento (T-PA) contro 38% del gruppo di controllo (placebo) aveva una minima o nessuna incapacità di autonomia, come misurata dall'indice Barthel.

□ $EER = 50\%$

□ $CER = 38\%$

□ $ARR = 38\% - 50\% = -12\%$

Di conseguenza:

$$NNT = 1/ARR = 1/0,12 = 8,3$$

indicando un NNT di 8.

In questo esempio, il valore di NNT di 8 sta ad indicare il fatto che

“un clinico deve trattare **8 pazienti** con ictus ischemico acuto (*condizione di malattia*) con T-PA nel confronto con placebo (*intervento*) per ottenere che 1 paziente consegua una minima o nessuna incapacità (*beneficio da conseguire*) a 90 giorni dal trattamento (*durata di follow-up*)”.

100 pazienti affetti da Sclerosi Multipla vengono trattati con IFN (Interferon) e 100 pazienti con IFN+Mab (monoclonal antibody). Dopo 1 anno di follow-up confronto il numero di pazienti che hanno avuto almeno una ricaduta.

Ricaduta	SI	NO	
IFN+Mab	30	70	100
IFN	40	60	100
	70	130	

Rischio di ricaduta in IFN+Mab= 0,3

Rischio di ricaduta in IFN = 0,4

ARR= 0,3 -0,4 = -0,1

Nel gruppo sperimentale c'è stata **una riduzione del 10%** del rischio di ricaduta rispetto al gruppo di controllo

$$\text{NNT} = 1 / 0,1 = 10$$

È necessario trattare 10 pazienti con terapia IFN+Mab piuttosto che con il solo IFN per evitare una ricaduta

Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial

*D Wayne Taylor, Henry J M Barnett, R Brian Haynes, Gary G Ferguson, David L Sackett, Kevin E Thorpe, Denis Simard, Frank L Silver, Vladimir Hachinski, G Patrick Clagett, R Barnes, J David Spence, for the ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators**

Background

Endarterectomy benefits certain patients with carotid stenosis, but benefits are lessened by perioperative surgical risk. Acetylsalicylic acid lowers the risk of stroke in patients who have experienced transient ischaemic attack and stroke. We investigated appropriate doses and the role of acetylsalicylic acid in patients undergoing carotid endarterectomy.

Sottraendo il rischio di un esito negativo nel gruppo a bassa dose (5.4%) dal rischio nel gruppo ad alta dose (7%) si ottiene la differenza del rischio (1.6%)

Se si divide 100 per 1.6 si ottiene il NNT: circa 61

Event-defining failure	Event rate		Relative risk high/low dose (95% CI)	Absolute difference (% [SE])	p	NNT
	Low-dose ASA	High-dose ASA				
All patients						
30 days						
Number of patients	1395	1409	..	..	..	..
Any stroke, MI, or death	75 (5.4%)	99 (7.0%)	1.31 (0.98–1.75)	1.6 (0.9)	0.07	61
Any stroke or death	66 (4.7%)	86 (6.1%)	1.29 (0.94–1.76)	1.4 (0.9)	0.109	72
Ipsilateral stroke or death	58 (4.2%)	81 (5.7%)	1.38 (1.0–1.92)	1.6 (0.8)	0.052	62
3 months						
Number of patients	1395	1409	..	..	..	..
Any stroke, MI, or death	87 (6.2%)	118 (8.4%)	1.34 (1.03–1.75)	2.1 (1.0)	0.03	46
Any stroke or death	79 (5.7%)	100 (7.1%)	1.25 (0.94–1.67)	1.4 (0.9)	0.12	69
Ipsilateral stroke or death	68 (4.9%)	91 (6.5%)	1.32 (0.98–1.80)	1.6 (0.9)	0.07	63

$$\text{NNT} = 100 / 1,6 = 61$$

È necessario trattare 61 pazienti che devono sottoporsi a endoarteriectomia carotidea con bassa dose, piuttosto che con alta dose di aspirina, per impedire ad un paziente in più di riportare un esito negativo (in questo caso ictus, infarto o morte).

■ Negli studi clinici i risultati di efficacia possono essere espressi anche in termini di *incremento del rischio assoluto* (ARI).

■ ARI esprime l'aumento assoluto del rischio di una reazione avversa nei pazienti che ricevono il trattamento sperimentale rispetto ai controlli e si calcola come

$$\text{ARI} = \text{EER} - \text{CER}$$

dove

CER (*Control Event Rate*)= numero di eventi osservato nel gruppo di controllo/numero di soggetti inclusi nel gruppo di controllo [*incidenza nei controlli*]

EER (*Experimental Event Rate*)= numero di eventi osservato nel gruppo di randomizzato al trattamento/numero di soggetti inclusi nel gruppo in trattamento [*incidenza nei trattati*]

Number Needed To Harm (NNH)

■ È il numero di pazienti da trattare per osservare un effetto avverso del trattamento.

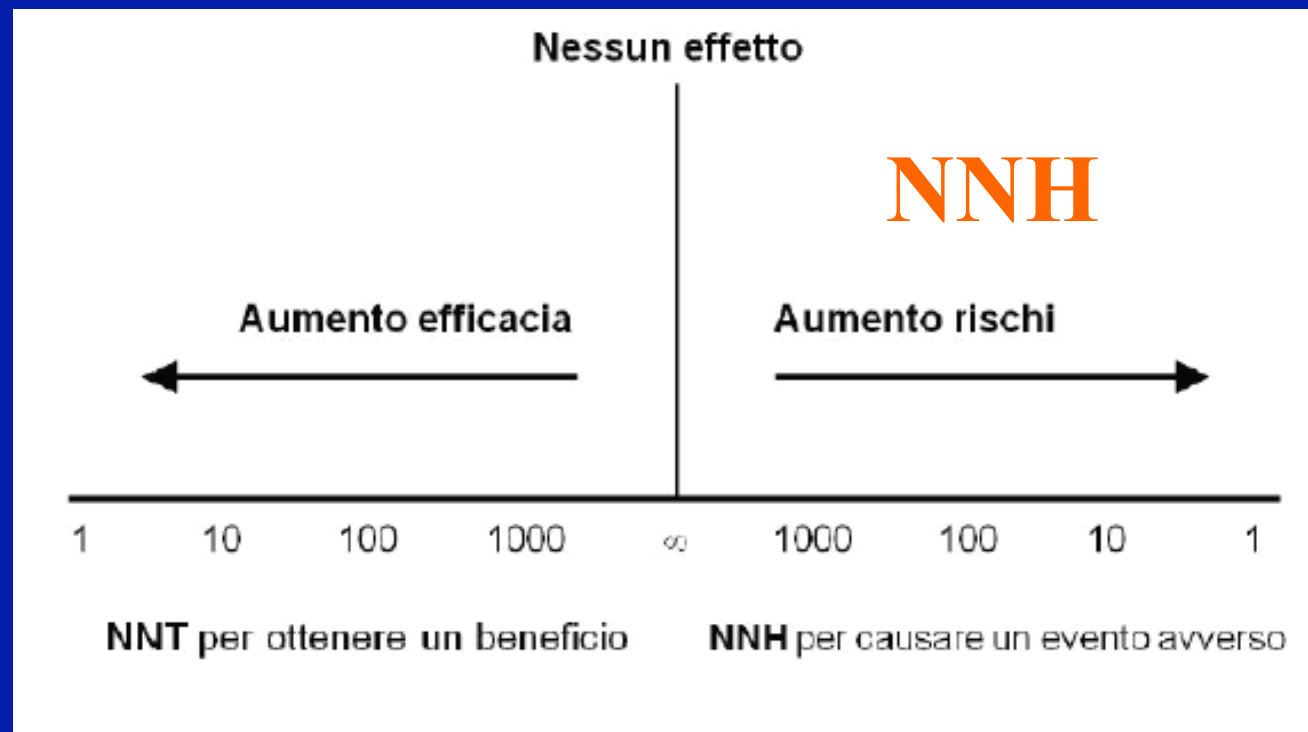
■ Analogamente a NNT richiede che siano indicati:

- intervento sperimentale
- intervento di controllo
- outcome
- durata del trattamento
- limiti di confidenza.

Number Needed To To Harm (NNH)

La formula è rappresentata dal reciproco dell'incremento del rischio, arrotondato al numero intero.

$$NNH = \frac{1}{ARI}$$



All' aumentare di NNH si riduce la probabilità di eventi avversi e aumenta la sicurezza del trattamento.

I vantaggi sono analoghi a NNT.

Svantaggi

■ **NNH può essere calcolato solo quando la frequenza dell'evento avverso viene riportata dai trial che - oltre a minimizzare gravità e frequenza degli eventi avversi - spesso non rilevano differenze significative tra i due gruppi.**

■ **NNH derivati dai trial sono generalmente più elevati (terapie più sicure) rispetto ai contesti assistenziali reali.**

Il PEP trial

Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per frattura del 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 tromboembolitici?

	Evento sì	Evento no
Trattati	105	6574
Controlli	165	6512

Un evento tromboembolitico TE (embolia polmonare, trombosi venosa profonda) è confermato in 105/6679 pazienti trattati con aspirina e in 165/6677 pazienti assegnati al gruppo placebo.

Il PEP trial

	Evento sì	Evento no
Trattati	105	6574
Controlli	165	6512

$$\text{CER} = 165/6677 = 0,025$$

$$\text{EER} = 105/6679 = 0,016$$

$$\text{ARR} = \text{CER} - \text{EER} = 0,025 - 0,016 = 0,009$$

$$\text{NNT} = 1/\text{ARR} = 1/0,009 = 111 \text{ (73-237)}$$

In altri termini per evitare un evento TE bisogna trattare con ASA 111 pazienti con ampi limiti di confidenza

Considerato che la terapia è poco costosa, semplice da somministrare e che la durata del trattamento è breve, la sua rilevanza clinica rimane comunque elevata.

Il PEP trial

Considerando gli effetti avversi maggiori (ematemesi e melena)

	Evento sì	Evento no
Trattati	205	6474
Controlli	139	6538

$$\text{CER} = 139/6677 = 0,021$$

$$\text{EER} = 205/6679 = 0,031$$

$$\text{ARI} = \text{EER} - \text{CER} = 0,031 - 0,021 = 0,01$$

$$\text{NNH} = 1/\text{ARI} = 1/0,01 = 100 \text{ (66-222)}$$

Trattando 100 pazienti con ASA si osserva un grave effetto collaterale, seppur con ampi limiti di confidenza.

Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. LANCET 2000; 355: 1295-302.