



Gli inganni del Number Needed to Treat (NNT)

Data 26 luglio 2009
Categoria scienze_varie

Anche se i risultati di un RCT vengono presentati in termini di Rischio Assoluto ed NNT, occorre sempre fare attenzione di che cosa si sta parlando.

Sempre più spesso nel decidere sull' utilità di un terapia farmacologica si fa riferimento ai risultati di uno studio randomizzato e controllato (RCT). Tuttavia bisogna sempre porre attenzione a come questi risultati vengono presentati. Si è più volte detto che bisognerebbe usare il Rischio Assoluto e l'NNT (piuttosto del Rischio Relativo) per capire meglio quali sono i reali benefici di un determinato trattamento.

Tuttavia anche questo modo di presentare i dati può essere soggetto a distorsioni.

Per esempio l'NNT viene spesso usato per confrontare due trattamenti. Però se i due NNT non derivano da un paragone diretto, il confronto va sempre fatto con cautela.

Si immagini un farmaco X che viene confrontato con il placebo in una popolazione di ipertesi di 50-60 anni senza comorbidità (50% uomini e 50% donne), e che il trattamento, durato 5 anni, riduca i decessi dal 20% del placebo al 10%. La riduzione del rischio assoluto sarà del 10% e l'NNT sarà di 10.

Immaginiamo ora un altro RCT in cui il farmaco Y venga confrontato con il placebo sempre in soggetti ipertesi; tuttavia, a differenza dello studio precedente, in questo caso la durata è stata di 2,5 anni ed i pazienti arruolati erano solo uomini con più di 75 anni affetti da diabete. Supponiamo che i decessi siano stati il 60% con il placebo e il 55% con il farmaco Y. La riduzione del rischio assoluto è stata del 5% e l'NNT sarà di 20.

Si comprende facilmente che non è corretto paragonare i due NNT e concludere che il farmaco X è superiore al farmaco Y, in quanto la durata dei due studi è diversa, così come molto diversa è la popolazione arruolata.

Ma vi sono altri "bias mentali" che possono realizzarsi quando si valuta il Rischio Assoluto e l'NNT.

Per esempio, valutare solo questi due parametri senza tener conto sia del rischio basale che della patologia in esame non è corretto.

Supponiamo di avere un trattamento che riduce il rischio di frattura dal 1,5% all 0,5%. In questo caso si avrà un NNT di 100, che non sembra particolarmente attraente.

Si abbia invece un rischio basale di morte del 99% (come si può avere per esempio in caso di rottura di un aneurisma dell'aorta addominale non trattato) e un farmaco che porti questo rischio al 98%. Anche in questo caso l'NNT è di 100, ma probabilmente tutti vorrebbero sottoporsi alla terapia, sia perché l'esito (decesso) è molto più grave che nel primo esempio (una frattura), sia perché non intervenendo è quasi certa la morte, mentre con il trattamento se ne salva almeno 1 su 100.

In altre parole l'NNT è lo stesso nei due interventi, ma cambia la prospettiva.

Veniamo infine ad una terza distorsione che si può verificare nell'analisi dei dati di un trial.

Si ipotizzi un RCT in cui sia testato un farmaco A per il trattamento dello scompenso cardiaco. Trattandosi di un nuovo farmaco viene confrontato con il farmaco B, che è il farmaco di riferimento.

Supponiamo che nello studio siano arruolati 2000 pazienti, di cui 1000 trattati con A e 1000 trattati con B. L'end-point primario dello studio sia costituito dai ricoveri per riacutizzazione dello scompenso cardiaco nel corso di due anni.

Supponiamo che 600 dei 1000 pazienti trattati con il farmaco A, nel corso del follow-up, non siano ricoverati per riacutizzazioni, che 300 siano ricoverati per 1 riacutizzazione, che 100 siano ricoverati per 2 riacutizzazioni.

Al contrario, dei 1000 pazienti trattati con il farmaco B, 700 non vengono ricoverati, 50 vengono ricoverati una volta, 50 vengono ricoverati 2 volte, e 200 vengono ricoverati 3 volte.

A questo punto ci sono due modi di presentare i risultati, e i conti li può fare anche un bambino di prima elementare.

Si può dire che con il farmaco A ci sono stati 400 pazienti ricoverati su 1000, mentre con il farmaco B i pazienti ricoverati sono stati 300 su 1000. In altri termini il rischio assoluto (AR) con A è stato del 40% e con B del 30%. La riduzione del rischio assoluto (ARR) è stata del 10% a favore di B. Trattando con B 100 soggetti si ha che a 10 si risparmia un ricovero: $NNT = 10$.

Ma si può anche dire, basandosi non più sul numero dei pazienti, bensì sul numero dei ricoveri, che con il farmaco A ci sono stati 500 ricoveri (1 ricovero per 300 pazienti e 2 ricoveri per 100 pazienti), mentre con il farmaco B ci sono stati 750 ricoveri (1 ricovero per 50 pazienti, 2 ricoveri per 50 pazienti e 3 ricoveri per 200 pazienti). In questo caso il rischio assoluto con A è del 50% mentre con B è del 75%. La riduzione del rischio assoluto ottenibile con B è del 25% e l'NNT è di 4.

A parte che, presentando i dati in quest'ultimo modo, il risultato del trial viene completamente ribaltato e il farmaco B appare superiore ad A, si potrebbe anche essere tentati di concludere che basta trattare 4 pazienti per due anni con B per evitare un ricovero. Il che, come abbiamo visto, non è vero.

Ovviamente l'esempio portato è volutamente paradossale, ma serve per mostrare che, se i risultati vengono presentati in termini di eventi e non di pazienti, l'efficacia di un trattamento può venire molto enfatizzata, influenzata com'è dai pazienti che possono aver sperimentato l'outcome più di una volta.

Purtroppo solo di rado l'abstract dello studio riporta i dati in termini di quanti pazienti erano arruolati e di quanti hanno avuto l'evento e, anche leggendo il full text, non sempre è facile capire di che cosa parlano gli autori. Il tutto viene complicato dal fatto che sempre più spesso gli end-point sono di tipo composto, cioè assemblano insieme vari tipi di



eventi (decessi, infarti fatali e non, ictus fatali e non, ricoveri per scompenso, ricoveri per peggioramento dell'angina, ricoveri per rivascolarizzazione, etc.).

Cercare di capirci qualcosa spesso diventa più difficile che risolvere un rebus della "Settimana Enigmistica".

Ma gli RCT non erano nati per aiutare i medici a rispondere a semplici domande tipo "Quale di questi due farmaci funziona di più?". Se il disegno dello studio e l'interpretazione dei dati non è più alla portata del medico con una cultura media, ma diventa materia così esoterica da richiedere non solo una laurea in medicina, ma anche in scienze statistiche e matematiche, vuol dire che probabilmente qualcosa non funziona.

Renato Rossi

Referenze

Questa pillola è ispirata ad una serie di articoli pubblicati sul Canadian Medical Association Journal:

1. McAlister FA. The "number needed to treat" turns 20 — and continues to be used and misused. CMAJ 2008 Sept 9; 176:549-553.
2. Aaron SD and Fergusson DA. Exaggeration of treatment benefits using the "event-based" number needed to treat. CMAJ 2008 Sept 23; 176: 669-671
3. McCormack JP. Number needed to treat and baseline risks. CMAJ 2008 Nov 18; 176: 1174