

LE MISURE DI EFFETTO NELLA RICERCA CLINICA

Fabio Provenzano, Giovanni Tripepi, Carmine Zoccali

CNR-IBIM, Unità di Ricerca di "Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa" dell'Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare "A. Monroy" Sede di Reggio Calabria, Reggio Calabria

INTRODUZIONE

L'epidemiologia analitica studia il rapporto di causa-effetto tra l'esposizione ad un certo fattore di rischio (per esempio l'ipertensione o il fumo) e la frequenza di una specifica malattia (per esempio l'insufficienza renale o il cancro del polmone). Affinché si possa ipotizzare che un certo fattore di rischio sia coinvolto nella patogenesi di una determinata malattia è necessario (anche se non sufficiente) che l'incidenza della malattia sia maggiore negli esposti a quel fattore di rischio che nei non esposti o, in alternativa, che la prevalenza del fattore di rischio sia maggiore nei malati che nei sani. Per stabilire la misura in cui una certa esposizione (sia essa un fattore di rischio o uno specifico trattamento) influenza la frequenza di una specifica malattia, si usano varie misure di effetto quali il rischio relativo, l'*odds ratio* e la differenza tra due rischi (*risk difference*). Un'ulteriore misura di effetto particolarmente rilevante per valutare l'impatto di uno specifico trattamento nella pratica clinica è il numero di pazienti da trattare per prevenire un evento.

KEY WORDS:

Number need to treat,
Odds ratio,
Relative risk,
Risk difference

PAROLE CHIAVE:

Numero di pazienti da trattare per prevenire un evento,
Odds ratio,
Rischio relativo,
Risk difference

IL RISCHIO RELATIVO

Il rischio relativo può essere calcolato sia come rapporto tra due rischi assoluti (**Esempio 1**) o come rapporto tra due tassi d'incidenza (**Esempio 2**).

ESEMPIO 1: Lo studio *HOPE* è un *trial* clinico multicentrico, controllato e randomizzato, il cui obiettivo era quello di analizzare l'efficacia del trattamento con un ACE-inibitore (Ramipril) nel ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari nei pazienti con evidenza clinica di malattie cardiovascolari o diabete (1). Durante il *follow-up* si sono verificati 651 eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con il Ramipril e 826 eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con il placebo (Tab. I).

TABELLA I - NUMERO DI PAZIENTI CON EVENTI CARDIOVASCOLARI NEL GRUPPO TRATTATO CON RAMIPRIL E QUELLO TRATTATO CON PLACEBO

	Con eventi cardiovascolari	Senza eventi cardiovascolari
Trattati con Ramipril (n=4645)	651	3994
Trattati con Placebo (n=4652)	826	3826

Per stimare il rischio relativo di eventi cardiovascolari tra i due bracci di trattamento (Ramipril *versus* placebo) è necessario prima di tutto calcolare il rischio assoluto (o rischio incidente) nei pazienti trattati con il Ramipril e in quelli con il placebo ovvero la proporzione di pazienti con eventi cardiovascolari nel gruppo attivo e in quello inattivo:

- Rischio assoluto di eventi CV nei trattati con Ramipril: $651/4645=0.14$ (14%)
- Rischio assoluto di eventi CV nei trattati con placebo: $826/4652=0.18$ (18%)

Il rischio relativo o *risk ratio* (RR) è il rapporto tra i due rischi assoluti:

$$RR = 0.14/0.18 = 0.78.$$

Se i rischi assoluti nei due bracci di trattamento fossero risultati identici (nel caso in cui il Ramipril non avesse avuto alcun effetto) il rischio relativo sarebbe stato 1. Perciò un RR di 0.78 indica che i pazienti trattati con Ramipril hanno un rischio di eventi cardiovascolari che è del 22% più basso rispetto quello dei pazienti trattati con il placebo. In altri termini, il Ramipril è efficace per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nella popolazione studiata.

L'INTERVALLO DI CONFIDENZA

L'intervallo di confidenza al 95% è un concetto teorico ma con notevoli ricadute pratiche. Per comprendere la sua importanza in epidemiologia bisogna tenere presente che:

1) tutte le indagini epidemiologiche sono condotte in campioni rappresentativi di individui piuttosto che nell'intera popolazione di riferimento. Per esempio, i ricercatori dello studio *HOPE* hanno analizzato l'efficacia del Ramipril in un campione di circa 8000 individui e non nell'intera popolazione (universo campionario) degli individui affetti da malattie cardiovascolari e diabete;

2) in epidemiologia un determinato effetto trovato in un campione si considera "vero" quando è anche presente nella popolazione. Il grado di concordanza (*accuratezza*) tra la stima effettuata nel campione e la reale misura nella popolazione nella sua interezza è strettamente dipendente dalle dimensioni del campione;

3) per l'effetto del caso, un determinato effetto varia in funzione del campione in cui esso viene analizzato. Se lo studio *HOPE* fosse ripetuto 100 volte in 100 campioni di 8000 individui ciascuno, dovremmo aspettarci che il rischio relativo (Ramipril *versus* placebo) non risulterebbe sempre 0.78 (come nel campione originale) ma oscillerebbe da campione a campione. Per esempio, 0.50 nel primo campione, 0.48 nel secondo, 0.85 nel terzo e così via. In questo caso l'intervallo di confidenza al 95% è l'intervallo di valori che il rischio relativo assume in stime campionarie multiple e che include, con una probabilità del 95%, il rischio relativo trovato nel campione originale (0.78). L'intervallo di confidenza al 95% è perciò un indice di precisione (o ripetibilità) della stima. Affinché il rischio relativo sia statisticamente significativo, il suo intervallo di confidenza al 95% non deve comprendere l'unità.

Nello studio *HOPE*, l'intervallo di confidenza al 95% del rischio relativo (0.78), calcolato con una specifica formula (2), oscilla tra 0.70 e 0.86. Poiché esso non comprende l'unità, l'effetto del trattamento si considera statisticamente significativo.

ESEMPIO 2: In un studio prospettico Parekh et al. (3) hanno analizzato l'influenza della razza sul tasso d'incidenza della vasculopatia periferica nei pazienti con insufficienza renale.

TABELLA 1 - TASSO D'INCIDENZA DELLA VASCULOPATIA PERIFERICA IN RAPPORTO ALLA RAZZA IN PAZIENTI CON UREMIA TERMINALE

	Tasso d'incidenza della vasculopatia periferica (Eventi/1000 persone/anno)
Bianchi	114
Neri	109

Poiché la frequenza della vasculopatia periferica tra i pazienti di razza bianca e quelli di razza negra era espressa in termini di tasso d'incidenza, la misura di effetto utilizzata dagli Autori è stato il rapporto tra i due tassi d'incidenza (*incidence RR*):

Incidence RR: $114/109=1.05$

L'intervallo di confidenza al 95% risultava pari a "0.95-1.16". Pertanto, i dializzati di razza bianca avevano un tasso d'incidenza della malattia vascolare periferica che era del 5% più alto rispetto quello dei pazienti di razza negra, ma questo eccesso di rischio non era statisticamente significativo (l'intervallo di confidenza al 95% includeva l'unità). Ciò vuol dire che, in termini probabilistici, non vi era sufficiente evidenza che l'eccesso di rischio per la malattia vascolare periferica nei pazienti di razza bianca rispetto a quelli di razza negra fosse realmente attribuibile all'esposizione (la razza) ma più semplicemente al caso.

L'ODDS RATIO (ESEMPIO 3)

L'*odds* è un modo di esprimere la probabilità particolarmente in uso nei paesi Anglosassoni. Per esempio, lanciando un dado l'*odds* che venga fuori un sei è 1:5, è cioè prevedibile che vi sia un evento favorevole (la comparsa del 6) contro 5 sfavorevoli. Negli studi retrospettivi, l'*odds* è calcolato, nei casi e nei controlli, come rapporto tra il numero degli individui esposti ad un certo fattore di rischio e quello dei non esposti. Una volta noto l'*odds* dell'esposizione nei pazienti affetti e non affetti dalla malattia d'interesse, è possibile calcolare l'*odds ratio* (OR) ovvero il rapporto tra l'*odds* dell'esposizione nei casi e l'*odds* dell'esposizione nei controlli. Se il valore dell'OR è inferiore a 1, significa che l'*odds* dell'esposizione è più basso nei casi che nei controlli (ovvero l'esposizione al fattore di rischio è potenzialmente protettiva). Viceversa se l'OR è maggiore di 1, ciò vuol dire che l'*odds* dell'esposizione è più alto nei casi che nei controlli (ovvero l'esposizione al fattore di rischio è potenzialmente nociva). Se l'OR è uguale a 1 l'*odds* dell'esposizione è identico nei casi e nei controlli (ovvero l'esposizione non influenza la condizione di malattia).

ESEMPIO 3: In uno studio caso-controllo, Knoll et al. (4) hanno analizzato il rapporto tra trombofilia (esposizione) e trombosi dell'accesso vascolare (*outcome*). Lo studio includeva 107 pazienti con storia di trombosi dell'accesso vascolare (casi) e 312 pazienti che non avevano avuto questo evento (controlli). Dei 107 pazienti con trombosi dell'accesso vascolare, 59 avevano avuto trombofilia e 48 no, mentre tra i 312 pazienti senza trombosi dell'accesso vascolare 122 avevano avuto trombofilia e 190 no.

Gli Autori hanno calcolato l'*odds* dell'esposizione nei casi e nei controlli con la formula *standard*:

- *Odds* di trombofilia nei casi: $59/48=1.229$

- *Odds* di trombofilia nei controlli: $122/190=0.642$

L'OR dell'esposizione tra casi e controlli è il rapporto tra i due *odds*:

$$OR=1.229/0.642=1.91$$

L'intervallo di confidenza al 95% risultava pari a "1.23-2.98".

Ciò vuol dire che l'*odds* di trombofilia era del 91% più alto nei pazienti che presentavano trombosi dell'accesso vascolare rispetto quello dei pazienti senza questa complicanza. In questo caso l'OR era statisticamente significativo (l'intervallo di confidenza non includeva l'unità). Poiché l'OR dell'esposizione coincide con l'OR di malattia, è possibile anche affermare che l'*odds* di trombosi dell'accesso vascolare era del 91% più alto nei pazienti con trombofilia rispetto quello dei pazienti senza questa complicanza.

RISK DIFFERENCE

L'effetto di uno specifico trattamento sull'incidenza di un determinato *outcome* può anche essere calcolato come differenza tra due rischi (*risk difference*) ovvero la differenza tra la proporzione di pazienti che presentano l'evento d'interesse nel gruppo di controllo e quella nel gruppo trattato. Nello studio HOPE, la differenza in termini di rischio di eventi cardiovascolari tra i pazienti in trattamento con placebo e quelli in trattamento con il Ramipril è:

$$Risk\ difference = 0.18-0.14= 0.04 (4\%)$$

Ciò vuol dire che l'uso del Ramipril comporta una riduzione assoluta del rischio di eventi cardiovascolari del 4% in 5 anni.

NUMERO DI PAZIENTI DA TRATTARE PER PREVENIRE UN EVENTO

Il numero di pazienti da trattare per prevenire un evento (*number needed to treat*, NNT) viene calcolato come l'inverso della differenza tra due rischi assoluti. Nello studio HOPE, il numero di pazienti da trattare per 5 anni per prevenire un evento cardiovascolare è calcolato con la formula *standard*:

$$NNT= 1/0.04 = 25$$

Ciò vuol dire che bisogna trattare 25 pazienti con Ramipril al fine di

prevenire un evento cardiovascolare in 5 anni. Il numero di pazienti da trattare per prevenire un evento è un importante indicatore di efficacia di un dato trattamento nella pratica clinica in quanto è utile per orientare il processo decisionale del medico in merito all'adozione o meno di una specifica terapia.

CONCLUSIONI

In epidemiologia, per misurare la forza dell'associazione "esposizione-malattia" si utilizzano le cosiddette "misure di effetto" che vengono calcolate sia in termini relativi che assoluti. Il rischio relativo [calcolato come rapporto tra due rischi assoluti o incidenti (*risk ratio*) o tra due tassi di incidenza (*incidence rate ratio*)] e l'*odds ratio* (rapporto tra due odds) sono misure relative di effetto mentre la differenza tra due rischi (*risk difference*) è una misura assoluta calcolata sottraendo la proporzione dei pazienti con eventi negli esposti ad certo fattore di rischio e nei non esposti. Nei *trial* clinici l'inverso del *risk difference* corrisponde al numero di pazienti da trattare per prevenire un evento.

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Giovanni Tripepi
Statistician, MSc (Epidemiology)
CNR-IBIM, Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare "A. Monroy"
Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia
delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa
c/o EUROLINE di Ascrizzi Vincenzo
Via Vallone Petraia 55/57
89124 Reggio Calabria
e-mail: gtripepi@ibim.cnr.it

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
2. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. Chapman and Hall, London (UK). First Edition 1991; 266-8.
3. Parekh RS, Zhang L, Fivush BA, Klag MJ. Incidence of atherosclerosis by race in the dialysis morbidity and mortality study: a sample of the US ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1420-6.
4. Knoll Ga, Wells PS, Young D, et al. Thrombophilia and the risk for hemodialysis vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1108-14.