

LE INCERTEZZE DEL CARDIOLOGO NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO ASSOLUTO E RELATIVO, NONCHÉ DEL NUMERO DI PAZIENTI PER SALVARNE UNO

M. Bobbio

**Struttura Complessa di Cardiologia,
Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, Cuneo.**

Negli ultimi decenni, come conseguenza dello sviluppo di numerose ricerche svolte con alto profilo metodologico, si è passati da una medicina basata su opinioni (il Maestro, l'esperto) a una medicina basata su dati scientifici (*Evidence based medicine*). Più ricerche, più dati, maggiori conoscenze. Maggiori certezze? Non sempre succede: i dati, anche se sono numeri ottenuti con ricerche ben condotte, possono essere soggetti a svariate interpretazioni. Come per un oggetto tridimensionale, dipende da dove lo si guarda. Qual è, per esempio la reale forma del Cervino? Quella di una parete con la punta tozza e due guglie laterali che vediamo dalla Valtournenche o quella di una piramide aguzza, delimitata da due facce strapiombanti che vediamo da Zermatt? Anche i dati vanno osservati da vari punti di vista per capire compiutamente il loro significato.

Un esempio teorico

In una ricerca, sono stati osservati 6 decessi su 1000 pazienti del gruppo di controllo e 3 decessi su 1000 pazienti nel gruppo trattato con un farmaco. Si potrebbe sostenere correttamente che la mortalità si è dimezzata (da 6 a 3). Questa affermazione, suppur vera, non fornisce però un'immagine del tutto realistica dell'effetto del farmaco. Infatti, se noi diciamo che un trattamento dimezza la mortalità, ci aspettiamo un effetto strabiliante, non una piccola riduzione dal 6 al 3 per mille. Vediamo allora nel dettaglio quali sono i tre principali modi per presentare i risultati di una ricerca^{1,2}. Immaginiamo di avere a disposizione i seguenti risultati: mortalità dell'8% nel gruppo di pazienti di controllo e del 4% nel gruppo di pazienti trattati.

Riduzione relativa del rischio (relative risk reduction – RRR)

Si divide la differenza ottenuta tra i due trattamenti per la percentuale di eventi nel gruppo di controllo (vedi tabella I). In altre parole, si definisce in quale percentuale si riduce l'incidenza dell'evento nel gruppo trattato, relativamente al gruppo di controllo. Nel nostro esempio:

$$(0,08 - 0,04) / 0,08 = 0,5 \text{ ovvero } 50\%.$$

L'incidenza di eventi si è ridotta del 50%: possiamo sostenere che con il nuovo trattamento l'incidenza di eventi si è dimezzata relativamente ai controlli.

Tabella I - Parametri e metodi utilizzati per valutare l'efficacia di un trattamento

EER (*experimental event rate*) incidenza di eventi nel gruppo sperimentale

CER (*control event rate*) incidenza di eventi nel gruppo di controllo

ARR (*absolute risk reduction*) riduzione assoluta del rischio. Si tratta della differenza tra la percentuale di eventi nel gruppo di soggetti trattati e la percentuale nel gruppo di soggetti di controllo:

$$ARR = CER - EER$$

RRR (*relative risk reduction*) riduzione relativa del rischio. Si tratta del rapporto tra la percentuale di eventi nel gruppo di soggetti trattati e la percentuale nel gruppo di soggetti di controllo:

$$RRR = (CER - EER) / CER$$

NNT (*Number needed to treat*) numero di pazienti necessario da trattare per evitare un evento. Si tratta dell'inverso della differenza tra la percentuale di eventi sfavorevoli nel gruppo di soggetti trattati e la percentuale nel gruppo di soggetti di controllo e viene calcolato come:

$$NNT = 1 / ARR$$

Per esempio, in un trial immaginario con mortalità nei controlli dell'8% e nei trattati del 4% si ottiene:

experimental event rate	EER = 0,04
control event rate	CER = 0,08
absolute risk reduction	ARR = CER - EER = 0,08 - 0,04 = 0,04 = 4%
relative risk reduction	RRR = (CER - EER) / CER = (0,08 - 0,04) / 0,08 = 0,5 = 50%
number needed to treat	NNT = 1 / ARR = 1 / 0,04 = 25

Se invece la mortalità in entrambi i gruppi fosse dieci volte superiore (rispettivamente dell'80% tra i pazienti trattati e del 40% in quelli di controllo) si otterrebbero i seguenti risultati.

experimental event rate	EER = 0,40
control event rate	CER = 0,80
absolute risk reduction	ARR = CER - EER = 0,80 - 0,40 = 0,40 = 40%
relative risk reduction	RRR = (CER - EER) / CER = (0,80 - 0,40) / 0,80 = 0,50 = 50%
number needed to treat	NNT = 1 / ARR = 1 / 0,40 = 2,5

Si noti che a parità di RRR (dimezzamento dell'incidenza di eventi) se gli eventi sono molto rari (8 e 4%, come nel primo caso) la ARR è molto bassa e quindi è necessario trattare molti più pazienti per evitare un evento.

Riduzione assoluta del rischio (absolute risk reduction – ARR)

Si ottiene semplicemente dalla differenza della percentuale di eventi tra i due gruppi. In altre parole si definisce di quanto si riduce l'incidenza dell'evento tra il gruppo di controllo e il gruppo sottoposto al trattamento attivo. Nel nostro esempio:

$$0.08 - 0.04 = 0.04 \text{ ovvero } 4\%$$

L'incidenza di eventi si è ridotta in termini assoluti del 4% nei pazienti sottoposti al trattamento.

Numero necessario da trattare (number needed to treat – NNT)

Si calcola l'inverso della differenza tra la percentuale di eventi nel gruppo di soggetti di controllo e la percentuale nel gruppo di soggetti trattati. Nel nostro esempio:

$$1/(0.08 - 0.04) = 25$$

Ovvero, bisogna trattare 25 pazienti per evitare un evento.

Già intuitivamente si può capire che il paziente, al quale viene proposta una terapia, sarà più propenso ad accettarla se gli verrà detto che gli eventi si dimezzano, piuttosto che gli venga prospettata una riduzione del 4% o se gli verrà detto che bisogna sottoporre al trattamento 25 pazienti per evitare un evento (in altre parole che 24 pazienti verranno trattati inutilmente).

Nella Tab. I vengono riportati due esempi nei quali l'incidenza nel gruppo di controllo è molto diversa (nel secondo caso dieci volte superiore al primo caso) e la riduzione del rischio relativo identica. Come si può osservare, tanto più alta è l'incidenza complessiva degli eventi, tanto più è elevata la riduzione assoluta del rischio. Dal momento che nelle ricerche cliniche l'incidenza degli eventi è di solito piccola, il valore della riduzione relativa è di gran lunga superiore alla riduzione assoluta del rischio: questo è il motivo per il quale i ricercatori tendono a presentare il risultato con la prima modalità^{3,4}.

Dalla teoria alla pratica

Ora applichiamo gli stessi concetti a dati reali. Prendiamo in considerazione una ricerca che viene spesso citata per dimostrare che le alte dosi di statine sono più efficaci delle basse dosi. Nello studio IDEAL⁵ sono stati arruolati 8.888 pazienti con una storia di infarto miocardico acuto, randomizzati a trattamento con 80 mg di atorvastatina o 20 mg di simvastatina. Dopo 4,8 anni di follow-up è stata riscontrata una differenza di incidenza dell'end point primario (morte cardiaca, infarto miocardico acuto non fatale, arresto cardiaco risuscitato) non statisticamente significativa. Gli autori però sottolineano che la riduzione degli infarti non fatali è stata significativa. Vediamo i dati. Tra i 4.439 pazienti tratti con atorvastatina si sono osservati 267 (6.0%) infarti e tra i 4.449 trattati con simvastatina 321 (7.2%). In termini relativi la riduzione è stata del 17% e in termini assoluti dello 0.8%: calcolando l'inverso della riduzione assoluta, troviamo che dovrebbero essere trattati 125 pazienti per quasi 5 anni per evitare un infarto non fatale. Dire che le alte dosi di statine riducono l'infarto in modo significativo del 17% è come farsi l'idea del Cervino

vedendolo solo da un lato. Se intendiamo disporre dell'informazione necessaria ad assumere una decisione consapevole per i nostri pazienti, dobbiamo tener conto che le alte dosi evitano l'infarto a uno solo dei 125 che hanno assunto la terapia.

I medici e le percentuali

Negli anni '90, nel corso di una serie di incontri con gruppi di medici di medicina generale, provammo a sondare l'effetto di un'informazione scientifica presentata secondo diverse modalità statistiche ⁶. Sottoponemmo loro un breve questionario, presentando i risultati ottenuti nell'*Helsinki Heart Study*, in termini di riduzione relativa del rischio, riduzione assoluta e numero necessario da trattare. Con un piccolo trucco. Nel questionario veniva precisato che i risultati si riferivano a tre ricerche diverse. Veniva chiesto al medico se avrebbe prescritto un farmaco che aveva dimostrato di ridurre gli eventi cardiaci relativamente al placebo del 34%, un farmaco che li aveva ridotti in termini assoluti dell'1.4% o un farmaco per il quale era necessario trattare 71 pazienti per evitare un evento. I tre dati rappresentavano i tre modi diversi di "vedere" lo stesso risultato. Quasi l'80% dei medici intervistati dichiarò che avrebbe prescritto il primo farmaco, il 25% il secondo e il 32% il terzo. Con questa ricerca dimostrammo che il modo con cui vengono presentati i dati può influenzare in modo rilevante le attitudini prescrittive dei medici.

Il rischio di infarto

Analogo ragionamento può essere adottato quando si affronta con un paziente il rischio di eventi cardiovascolari. Il concetto di rischio è un dato puramente statistico, che non ha capacità predittiva sul singolo individuo. Possiamo calcolare su 100 individui quanti avranno un infarto nei successivi 10 anni. Per il singolo individuo invece il risultato finale non sarà un valore probabilistico, ma un risultato dicotomico secco: nei successivi 10 anni avrà o non avrà un evento cardiovascolare. L'algoritmo di calcolo è stato derivato nell'ambito del Progetto Cuore, utilizzando i dati di oltre 6.000 uomini e oltre 11.000 donne, esenti da malattie cardiovascolari, provenienti da 12 centri sparsi per tutta l'Italia, seguiti scrupolosamente per quasi 10 anni. Durante tale periodo sono stati osservati 860 eventi cardiovascolari. Con appropriati metodi statistici è stato possibile calcolare la probabilità che insorga un evento cardiovascolare sulla base della presenza di alcuni fattori di rischio e delle loro combinazioni ⁷.

Si presenta un uomo di mezza età senza apparenti disturbi, chiedendo una valutazione del suo attuale stato di salute e di eventuali problemi cardiaci per il futuro. Una volta acquisiti tutti gli elementi utili per calcolare il rischio cardiovascolare nei successivi 10 anni, si accede al sito dell'Istituto Superiore di Sanità [www.cuore.iss.it] e si inseriscono i suoi dati: 52 anni; pressione arteriosa sistolica 120 mm/Hg (il signore non è in trattamento con farmaci per ridurre la pressione); tasso di colesterolo nel sangue 190 mg/dl e del colesterolo HDL 48 mg/dl; fumatore di un pacchetto di sigarette al giorno; assenza di diabete mellito. In pochi secondi si ottiene il risultato: 4.5. Nel sito viene da-

ta la seguente spiegazione “La probabilità di andare incontro a un primo evento cardiovascolare maggiore è pari a 4,5 nei prossimi 10 anni. Questo significa che su 100 persone con le stesse caratteristiche, 4,5 saranno colpite da infarto del miocardio o ictus nei prossimi 10 anni.” Questo valore è preoccupante, accettabile o basso? Il signore chiede al suo cardiologo cosa succederebbe se smettesse di fumare. Nell’ipotesi che dopo un certo numero di anni il rischio di un ex-fumatore si sovrapponesse a quello di chi non ha mai fumato, si ripete la procedura, cambiando solo la condizione da fumatore a non fumatore. Il risultato è 2,7.

Il risultato può essere presentato in vari modi

Se si vuole spaventarlo, per indurlo a smettere di fumare, si può fare questo calcolo:

$$(4,5 - 2,7)/2,7 = 0,67 \text{ ovvero } 67\%.$$

Cioè gli si dice che, rispetto a uno individuo con le sue stesse caratteristiche, ma non fumatore, lui ha un rischio del 67% in più di avere un evento cardiovascolare nei prossimi 10 anni.

Se si preferisce invece essere un po’ più soft e riportare la variazione percentuale rispetto alla sua condizione attuale di fumatore, si può fare il seguente calcolo

$$(4,5 - 2,7)/4,5 = 0,4 \text{ ovvero } 40\%.$$

In questo caso gli si direbbe che il suo rischio si ridurrebbe del 40% se smettesse di fumare.

Si possono infine presentargli i dati anche in questo modo. Nei prossimi 10 anni su 1000 persone con le sue stesse caratteristiche:

- a 955 non verrà un evento cardiovascolare;
- a 27 verrà un infarto o un ictus sia che fumino, sia che non fumino;
- a 18 verrà solo se continueranno a fumare.

I tre metodi di presentare il dato del rischio sono corretti dal punto di vista formale, ma offrono un diverso grado di comprensibilità e di impatto emotivo sulle decisioni che il soggetto vorrà assumere per un investimento in termini di salute della sua vita. Su questo aspetto i medici, consciamente o inconsciamente, possono giocare un ruolo cruciale nella vita e nelle aspettative delle persone che si rivolgono a loro, assolvendo o condannando.

Si tenga conto che i modelli per il calcolo del rischio di eventi futuri, si basano sulla rilevazione di un ampio numero di variabili calcolate su un vasto campione di soggetti sani, che vengono seguiti nel tempo, per stabilire quali moriranno e quali avranno un evento cardiaco. L’aleatorietà della stima è data dal fatto che la misura del peso corporeo, del colesterolo nel sangue o della pressione arteriosa viene effettuata una volta, ottenendo informazioni che caratterizzeranno il paziente per gli anni a venire. Il suo valore di colesterolo avrebbe potuto essere differente qualche giorno prima o qualche giorno dopo il prelievo. Il destino del paziente rimane inevitabilmente inchiodato a quel de-

terminato valore. Quando la popolazione che viene studiata è ampia (come è avvenuto nel caso del Progetto Cuore), le variazioni casuali di un determinato parametro si annullano; ma quando si applica il risultato a un singolo individuo, le variazioni spontanee di un parametro possono cambiare sensibilmente il calcolo del profilo di rischio.

Il dato e l'interpretazione

Non dobbiamo illuderci che l'interpretazione dei dati scientifici sia oggettiva, ma è influenzata da come ce li presentano o da come li vogliamo leggere. Saper guardare i dati da vari punti di vista ci permette di capire meglio il significato dei risultati di una ricerca scientifica e di poter ottenere dal paziente un consenso davvero informato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS.* An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl Med* 1988; 318:1728-33
- 2) *Pickering TG.* Treatment of mild hypertension and the reduction of cardiovascular mortality: the of or, by dilemma. *JAMA* 1983; 249:399-400
- 3) *Naylor CD, Chen E, Straus B.* Measured enthusiasm: does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992; 117:916-21
- 4) *Hux JE, Naylor CD.* Communicating the benefits of chronic preventive therapy: does the format of efficacy data determine patients' acceptance of treatment? *Med Decis Making* 1995; 15:152-7
- 5) *Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP et al.* High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:2437-45
- 6) *Bobbio M, Demichelis B, Giustetto G.* Completeness of reporting trial results: effect on physicians' willingness to prescribe. *Lancet* 1994; 343:1209-11
- 7) *Giampaoli S, Calmieri L, Chiodini P, et al.* Per il gruppo di ricerca del Progetto CUORE. La carta del rischio cardiovascolare globale. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5(3):177-185