

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

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



A. Cartabellotta

nino.cartabellotta@gimbe.org

Presidente Fondazione GIMBE

Parole chiave: Trial clinici, Efficacia dei trattamenti, Riduzione del rischio relativo, Rischio relativo, Odds ratio, Riduzione del rischio assoluto, Numero necessario da trattare (NNT)

Key words: Clinical trials, Effect size, Relative risk reduction, Relative risk, Odds ratio, absolute risk reduction, Number needed to treat

Il Giornale di AMD, 2012;15:188-189

Riassunto

I ricercatori hanno a disposizione diverse "unità di misura" per presentare i risultati di un trial: riduzione del rischio relativo (RRR), RR (rischio relativo), OR (odds ratio), RRA (riduzione del rischio assoluto), numero necessario da trattare (NNT). Spesso la scelta non è casuale, perché consistenti evidenze dimostrano che la percezione dell'efficacia di un trattamento è influenzata dalla modalità con cui vengono presentati i risultati dei trial. Come calcolare da una semplice tabella 2 x 2 tutte le misure di efficacia per gli outcome binari? Quali sono vantaggi e limiti delle varie misure di efficacia? Perché le misure di efficacia relative sovrastimano l'efficacia dei trattamenti? Perché l'OR, quale misura di efficacia terapeutica, dovrebbe essere abbandonato?

Abstract

Researchers use different measure to show the results of clinical trials: relative risk reduction (RRR), RR (relative risk), OR (odds ratio), ARR (absolute risk reduction), number needed to treat (NNT). The choice of measure is often deliberate: good evidence shows indeed that the perception of the effects of a treatment is influenced by measure used. How to calculate effect size for binary outcomes using a 2x2 table? What are the strength and limitations of efficacy measures? Why do relative measures overestimate the treatment effects? Why should we stop using OR?

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 si	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).

$$\begin{aligned} RRR &= [CER - EER]/CER \\ RR &= EER/CER \\ OR &= [EER/1 - EER] / [CER/1 - CER] \\ ARR &= CER - EER \\ NNT &= 1/ARR \end{aligned}$$

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). È 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. Poichè 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 perchè 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 perchè, 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.

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

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 si	Evento no
Trattati	1	999
Controlli	7	993

Trial B

	Evento si	Evento no
Trattati	5	995
Controlli	35	965

Trial C

	Evento si	Evento no
Trattati	20	980
Controlli	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
CER	0.007	0.035	0.140
EER	0.001	0.005	0.020
RRR	86%	86%	86%
RR	0.14	0.14	0.14
OR	0.14	0.14	0.13
ARR	0.006	0.03	0.12
NNT	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.

Articolo riprodotto con permesso da: **GIMBEnews 2010;8:2-3**

BIBLIOGRAFIA

Lecture 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.

