

Glossario dei

Salvo Fedele

Pazienti e interventi confrontati nello studio (2)

Pazienti:

N = 64 [ANALIZZATI = 50]

ADULTI E BAMBINI CON UNA STORIA DI EPISTASSI RICORRENTE E ALMENO UN EPISODIO NELLE ULTIME 2 SETTIMANE

Gruppo sperimentale:

N = ? [ANALIZZATI = 28]

CAUTERIZZAZIONE CON NITRATO D'ARGENTO + CREMA ANTISETTICA (CLOREXIDINA 0,1% + NEOMICINA 0,5%) X 2 VOLTE AL DÌ X 2 SETTIMANE

Gruppo controllo:

N = ? [ANALIZZATI = 22]

CREMA ANTISETTICA (CLOREXIDINA 0,1% + NEOMICINA 0,5%) X 2 VOLTE AL DÌ X 2 SETTIMANE

Eventi presentati dagli autori nello studio (2)

CONFRONTO TRA GRUPPO SPERIMENTALE E GRUPPO CONTROLLO

Evento	CER	EER	RRR	ARR	NNT
Presenza di sanguinamento nelle ultime 4 settimane di follow-up	8/22	12/28			

Questa tabella non è semivuota per un errore di stampa, è un invito alla riflessione per il lettore che ci consentirà di introdurre altri concetti che tratteremo nel prossimo numero di Quaderni acp.

Come si vede, nel gruppo trattato il numero di sanguinamenti è maggiore rispetto al gruppo controllo.

Non serve allora fare nessun calcolo: la terapia in base ai risultati di questo studio non funziona.

Sono attendibili questi risultati di maggiore sanguinamento nel gruppo trattato o entra in gioco soltanto e semplicemente il caso?

Possiamo dire che la terapia non solo è fallita ma addirittura crea rischi di sanguinamento supplementare?

Come si calcolano gli effetti collaterali di una terapia? Ne parleremo affrontando scenari in cui al centro del problema ci sarà il rischio.

Conclusioni

La cauterizzazione non aggiunge alcun beneficio supplementare nella terapia delle epistassi idiopatiche **[EVIDENZA 2]**

EVENTO

Si intende l'outcome clinicamente rilevante oggetto dello studio.

CER = CONTROL EVENT RATE

Eventi presenti nel gruppo controllo (quello in cui proviamo il placebo o il vecchio farmaco) alla fine dell'esperimento.

Generalmente presentati come percentuale. ESEMPIO: NUMERO BAMBINI CON DIARREA NEL GRUPPO CONTROLLO = $5/20 = 0,25 = 25\%$

EER = EXPERIMENTAL EVENT RATE

Eventi presenti nel gruppo sperimentale (quello in cui proviamo il nuovo farmaco) alla fine dell'esperimento.

Generalmente presentati come percentuale. ESEMPIO: NUMERO BAMBINI CON DIARREA NEL GRUPPO SPERIMENTALE = $2/20 = 0,10 = 10\%$

RRR = RELATIVE RISK REDUCTION

Il concetto di RRR è estremamente intuitivo; è stato felicemente definito: "il concetto della massaia" ovvero: se un supermercato mi offre un prodotto a 10 Euro e l'altro a 5 dirò che il secondo supermercato mi fa risparmiare la metà (il 50%) e quindi che l'RRR è di 50%.

La formula per calcolarlo è $(10 - 5) / 10 = 0,5$ ossia 50%. NELL'ESEMPIO FATTO PRIMA (SI VEDA ALLA VOCE CER e EER DI QUESTO GLOSSARIO), QUANTE DIARREE MI FARÀ "RISPARMIARE" IL NUOVO FARMACO? PER SAPERLO DEBBO APPLICARE LA FORMULA: $(CER - EER) / CER$

E CIOÈ $(25\% - 10\%) / 25\%$ CHE IN TERMINI ARITMETICI È PIÙ CORRETTAMENTE SCRITTA: $(0,25 - 0,10) / 0,25 = 0,60$ OSSIA 60%.

ARR = ABSOLUTE RISK REDUCTION

Anche il concetto di ARR può spiegarsi con l'esempio dei due supermercati: se voglio una misura assoluta del risparmio della massaia dirò che ha risparmiato 5 euro (10-5).

Perché è importante anche questa definizione assoluta del risparmio? La massaia dell'esempio precedente vive a Milano e risparmia scegliendo il secondo supermercato 5 euro. Una seconda massaia vive a Napoli e confronta lo stesso prodotto in due supermercati della sua città, scopre che in uno il costo è 4 euro e nell'altro il costo è 2 euro. Scegliendo il supermercato più economico anche questa seconda massaia risparmierà il 50% ma il risparmio assoluto sarà di 2 Euro. Se vogliamo confrontare due esperimenti sullo stesso trattamento fatti in due contesti diversi (ad esempio ambulatoriale ed ospedaliero) ci

verrà utile il confronto del risparmio ottenuto non solo in termini relativi ma anche in termini assoluti. TORNIAMO ALL'ESEMPIO DELLE DIARREE, (SI VEDA ALLA VOCE CER e EER DI QUESTO GLOSSARIO) QUANTO SARÀ L'ARR NEL NOSTRO ESEMPIO? LO SCOPRIREMO UTILIZZANDO LA FORMULA: $(CER - EER)$

E CIOÈ: $25\% - 10\%$

CHE IN TERMINI ARITMETICI È PIÙ CORRETTAMENTE SCRITTA: $(0,25 - 0,10) = 0,15 = 15\%$

NNT = NUMBER NEEDED TO TREAT

Quando si confrontano due trattamenti, analizzare il risparmio di insuccessi è certamente una modalità molto intuitiva di misurare l'efficacia di quel che si fa. Se un trattamento invece che Euro mi fa risparmiare giorni di febbre, giorni di dolore, o altri "eventi" importanti, anche noi, come una buona massaia, saremo in grado di capire il vantaggio di un farmaco rispetto all'altro. Le riviste mediche fanno di tutto per "nascondere" questa modalità di misurare l'efficacia di una terapia, ma con un po' di esercizio non è difficile trasformare i risultati in termini di RRR e ARR (la cosa più difficile in un articolo è semmai trovare i risultati!).

Il passaggio da ARR a NNT è soltanto una divisione: $NNT = 1/ARR$;

l'NNT è l'inverso dell'ARR.

Perché è utile presentare i risultati anche in termini di NNT e non solo di ARR?

L'informazione supplementare che questa divisione ci dà è molto importante: nel confronto tra trattamenti diversi o tra il gruppo sperimentale e quello controllo non è solo importante quanti insuccessi "si risparmiano" in termini relativi o assoluti, ma qualcosa di più: QUANTI SOGGETTI DEBBO TRATTARE PER OTTENERE UN SUCCESSO. Nessun trattamento è infallibile (per quanto questa sia la speranza del medico e del paziente). Il trattamento infallibile è quel trattamento che determina, al "tempo x", la guarigione nel 100% dei soggetti a confronto di un 100% di malattia nel gruppo controllo. In questo caso diremo che l'NNT è di 1. In realtà le cose non vanno mai così, per fortuna le malattie riescono a guarire anche senza i medici... TORNIAMO ALL'ESEMPIO DELLE DIARREE, (SI VEDA ALLA VOCE CER e EER DI QUESTO GLOSSARIO) QUANTO SARÀ L'NNT? $1/ARR = 1/15\% = 1/0,15 = 6,6$ QUESTO VUOL DIRE CHE DEBBO TRATTARE QUASI 7 BAMBINI PER VEDERE UN BENEFICIO IN PIÙ ATTRIBUIBILE AL NUOVO FARMACO.

Come si vede l'informazione pratica in questo caso è davvero molto precisa: il medico

termini e delle abbreviazioni

Centro per la Salute del Bambino - ONLUS, Unità Locale di Palermo

che legge un articolo in cui i risultati sono presentati esclusivamente come RRR e che non ha l'abitudine a trasformare i risultati in NNT, sa del nuovo farmaco che ottiene una riduzione di insuccessi del 60% ed è portato erroneamente a pensare che in più della metà dei casi il nuovo farmaco funzionerà; il medico che sappia fare qualche sottrazione e divisione riuscirà a capire il significato vero e pratico da attribuire ai risultati presentati dagli autori.

IC = INTERVALLO DI CONFIDENZA

I risultati di un esperimento sono i numeri di cui abbiamo parlato fin qui, ma i risultati di un esperimento sono influenzati da numerosi fattori. Uno dei criteri fondamentali con cui la scienza moderna valuta l'attendibilità di un esperimento è la sua riproducibilità. L'esperimento deve poter essere ripetuto e i risultati confermati. Non possiamo però aspettarci 100 esperimenti in cui i risultati siano sempre ed esattamente gli stessi. NELL'ESEMPIO DELLE DIARREE UTILIZZATO FIN QUI (SI VEDA ALLA VOCE CER e EER di QUESTO GLOSSARIO) CI SORPRENDEREBBE SE UN ALTRO AUTORE PARLASSE DI UN NNT DI 10 O DI 15? CI SORPRENDEREBBE SE PARLASSE DI UN NNT DI 2500?

L'intervallo di confidenza è una stima della variabilità del risultato, ancora una volta una stima molto utile per il medico pratico. Leggere che il risultato dell'esperimento È UN NNT DI 6 CON UN IC COMPRESO TRA 3 E 25 per il medico pratico significa che deve aspettarsi un beneficio in più ogni 6 bambini trattati, ma la stima del risultato è dentro un margine di errore compreso tra 3 e 25 (potrebbe avere un beneficio in più trattando soltanto 3 bambini, ma potrebbe avere un beneficio in più solo trattando 25 bambini (tutti i bambini che vede in un mese affetti da diarrea?).

Sul web abbiamo preparato un articolo che nei dettagli presenta l'IC e il suo rapporto con il concetto tanto amato dalla letteratura medica di "significatività statistica" (nella versione elettronica di questo glossario sul sito di *Quaderni acp*, troverete un link diretto). Quel che ci preme sottolineare qui è che l'IC fornisce informazioni pratiche al lettore mentre la significatività statistica è un concetto più astratto, utile certamente per riuscire a pubblicare un articolo rendendo felici committenti e revisori di giornali medici, meno utile per far capire ai lettori il significato vero di un risultato. Sugli scenari del leggere e fare presenteremo i risultati che non sono trasformabili in eventi perché gli autori "hanno dimen-

ticato di trascrivere le cose utili, nonostante pagine di parole e infinite tabelle dall'aspetto accattivante" fornendo gli IC e non limitandoci a parlare di differenze significative.

DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA

Abbiamo dedicato l'ABC del leggere e fare del numero 6 2001 di *Quaderni acp* a questo concetto, rimandiamo il lettore a questo articolo per i necessari approfondimenti. Qui vorremmo sottolineare soltanto che la significatività statistica può essere facilmente deducibile leggendo gli intervalli di confidenza di un risultato. Si prenda ad esempio la tabella pubblicata a pagina 44 che tratta della differenza media tra gruppo trattato con antibiotico e gruppo cui è stato prescritto il "trattamento ritardato", (in caso di persistenza dei sintomi per più di 3 giorni) nella cura dell'otite. Gli IC mostrano che il valore minimo di questa differenza è sempre superiore allo zero. Ciò sta a significare che nel gruppo trattato c'è sempre un beneficio. Ma questo beneficio può essere nel caso di otalgia solo di 0,54 (mezza giornata), nel caso di otorrea solo 0,19 (qualche ora) nel caso dei disturbi del sonno 0,3 (meno di un terzo di giornata).

Le informazioni quindi che il lettore può avere sono molto maggiori rispetto alla "laconica affermazione": "le differenze sono statisticamente significative".

STUDIO SPERIMENTALE

Abbiamo fin qui parlato genericamente di esperimenti, in realtà gli studi sperimentali utilizzati in letteratura medica sono di diversa tipologia. A secondo del problema e della fattibilità pratica, il tipo di esperimento condotto avrà caratteristiche assai diverse. Di seguito riportiamo le definizioni delle tipologie di studio sperimentale cui si fa riferimento negli scenari clinici di questo numero.

RCT = RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

L'RCT viene considerato lo studio sperimentale per eccellenza. In questo tipo di studio il confronto viene fatto tra due o più gruppi cui viene assegnato il trattamento (o i trattamenti) e il placebo (o il trattamento controllo). La comparabilità dei gruppi è garantita dalla ripartizione casuale dei soggetti nei gruppi prima dell'inizio del trattamento (**RANDOMIZZAZIONE**). Gli RCT che utilizzano criteri più complessi, in grado di garantire l'obiettività dell'esperimento, sono quelli in **DOPPIO CIECO** (sia gli sperimentatori che i pazienti non conoscono il tipo di trattamento cui sono

sottoposti: placebo o nuovo farmaco?). In alcuni casi è difficile disegnare uno RCT in doppio cieco, anche in considerazione del **SETTING** in cui è condotta la ricerca (il contesto in cui è condotto l'esperimento: ambulatoriale, ospedaliero, di comunità; le caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio, lo staff medico coinvolto nell'esperimento).

STUDIO DI COORTE

Per alcuni problemi o terapie "time honored" "l'etica condivisa" non consente di utilizzare un'esperimento come quello dell'RCT. Purtroppo "l'etica condivisa" è piuttosto "variabile" nel pianeta e molte terapie che non possono sperimentarsi nell'evoluto emisfero occidentale si sperimentano in "soggetti volontari" o "popolazioni volontarie".

In contrapposizione a studi di dubbia eticità l'epidemiologia clinica ha sviluppato con gli Studi di Coorte uno degli strumenti di sperimentazione più eleganti e complessi (e che richiedono un servizio sanitario di qualità per la loro fattibilità). Nello studio di Coorte si valutano, in un intervallo temporale definito, i rischi cui i gruppi si sono "trovati a essere nella realtà" e la loro relazione con gli outcome oggetto di studio. La complessità e l'eleganza di questi studi meriterebbe un'analisi approfondita, sul web abbiamo scelto alcuni articoli cui rimandiamo il lettore per il necessario approfondimento.

LETTERATURA SECONDARIA

Esistono varie tipologie di studi che analizzano gli "esperimenti pubblicati" e vengono definiti "letteratura secondaria" in opposizione alla "letteratura primaria", che è quella degli studi sperimentali. Una tipologia di letteratura secondaria è quella dei CAT (Critically Appraise Topic) cui gli scenari fanno riferimento. Studi secondari più complessi e che richiedono uno sforzo metodologico più impegnativo sono le Metanalisi e le Review sistematiche.

METANALISI E REVIEW SISTEMATICHE

In questi studi gli autori fanno degli approfondimenti molto utili e "al servizio del lettore": sintetizzano i risultati di più studi per fornire un'unico risultato e i suoi intervalli di confidenza, approfondiscono pregi e difetti degli studi valutando tutti i possibili bias metodologici.

Il glossario arricchito di link ad articoli didattici è sul sito di Quaderni acp: www.quaderniacp.it