

Traduzione a cura di:
Infermiera MARIA CRISTINA ROBB
in collaborazione con D.D.S.I. Paolo Chiari
Centri studi EBN - Direzione Servizio Infermieristico e Tecnico
Azienda Ospedaliera di Bologna – Policlinico S.Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 9
40138 Bologna, Italia

Tel. e Fax. 051 6363049

E-mail: ebn@orsola-malpighi.med.unibo.it

Web: http://www.med.unibo.it/reparti_servizi/servinfer/homepage.html

MISURE CLINICAMENTE UTILI DEGLI EFFETTI DEL TRATTAMENTO

Nell'editoriale EBN che è apparso nei precedenti due numeri della rivista, abbiamo descritto tre passi per aiutarci a determinare se applicare i risultati di uno studio di ricerca ai nostri pazienti. Per prima cosa, dovremmo considerare se i risultati dello studio sono validi. Per gli articoli sull'efficacia degli interventi sanitari le tre chiavi di validità evidenziate sono: se i pazienti sono assegnati in modo random ai differenti trattamenti; se vengono analizzati insieme al gruppo al quale sono stati assegnati; l'estensione del follow up. Secondariamente, se valutiamo che lo studio è valido, esaminiamo i risultati dello studio per determinare se il nuovo trattamento sia efficace, le dimensioni dell'effetto e se l'effetto è clinicamente importante. Quando determiniamo il significato clinico di trattamenti efficaci, i risultati possono essere espressi in tre modi: come un cambiamento del rischio relativo, un cambio del rischio assoluto e il numero necessario da trattare (NNT). Gli abstract di EBN che descrivono l'efficacia dei trattamenti riportano questi valori, quando i dati permettono il loro calcolo. Il terzo gradino, l'applicazione ad un paziente, richiede conoscenze sia sullo studio che sul paziente. Questo presuppone considerazioni sia sull'estensione della somiglianza del pazienti con quelli coinvolti nello studio, che sul rischio del paziente per gli eventi per i quali il trattamento è stato disegnato. Questo editoriale spiegherà i concetti che ci aiutano a determinare se i risultati di uno studio potrebbero essere applicati al nostro paziente. Lavoriamo su un RCT, di cui è stato pubblicato l'abstract in questo numero, che valuta l'efficacia di un intervento familiare di comportamento cognitivo per ridurre lo stress psicologico e la depressione nelle persone che assistono pazienti con il morbo di Alzheimer. Osservando per prima la validità di questo trial, abbiamo trovato che la coppia paziente-assistente era assegnata in modo random alle 14 sessioni di intervento familiare o a 1 su 2 gruppi di controllo (uno dei quali ha ricevuto una intervista catartica e l'altro non ha ricevuto né l'intervento né

l'intervista); i pazienti sono stati analizzati nei gruppi ai quali erano stati assegnati e le perdite nel follow up a tre mesi erano solo del 2%.

Osservando i risultati, compariamo il gruppo di intervento con il gruppo di controllo che non ha ricevuto l'intervista. Notiamo che a tre mesi il 23% degli assistenti che avevano ricevuto l'intervento familiare, presentavano i criteri di stress psicologico (lo chiameremo l'experimental event rate EER), mentre il 77% di quelli nel gruppo di controllo, che non avevano ricevuto l'intervista, presentavano gli stessi criteri (lo chiameremo il control event rate CER). Questa differenza è statisticamente significativa.

Ora che conosciamo i risultati, esaminiamo l'applicazione ai nostri pazienti. Iniziamo con le misure tradizionali di effetto, che è la riduzione relativa del rischio (RRR), definita come la riduzione in percentuale di esiti negativi tra partecipanti sperimentali e di controllo in una sperimentazione, calcolato come $(CER - EER) / CER$. Il RRR è $(0.77 - 0.23) / 0.77\%$ di 0.70, cioè l'intervento familiare riduce il rischio degli assistenti di sperimentare lo stress psicologico del 70%.

Perché non collegare la nostra decisione sul significato clinico di questo risultato di RRR? La ragione è che la RRR non discrimina gli effetti del trattamento da quelli assolutamente banali. Per esempio, se la percentuale di stress psicologico fosse 10 volte minore rispetto a quello osservato in questa sperimentazione e solo il 7,7% degli assistenti del gruppo di controllo e il 2,3% degli assistenti del gruppo del trattamento sperimentassero stress psicologico, la RRR sarebbe sempre del 70%. Questo perché la RRR ignora quanto siano rari o comuni gli esiti in questione nei pazienti che entrano nella sperimentazione (conosciuti come rischio di base); come risultato queste misure non possono discriminare gli benefici e i rischi ampi da quelli minuscoli. Gli effetti del trattamento degli assistenti a basso rischio sarà diverso dall'effetto del

trattamento degli assistenti ad alto rischio di stress psicologico.

In contrasto al RRR risultato non discriminante, la differenza in percentuale assoluta di stress psicologico tra assistenti del gruppo di controllo o di trattamento (cioè CER - EER) è chiaramente discriminante tra questi estremi; questa misura è chiamata riduzione del rischio assoluta (ARR) ed è definita come la differenza aritmetica in percentuale assoluta degli esiti negativi tra i partecipanti al gruppo sperimentale ed al gruppo di controllo. Nella sperimentazione degli assistenti la $ARR = CER - EER = 0.77 - 0.23 = 0.54$ pari al 54%. Nell'ipotetico esempio riportato precedentemente, nel quale il 2,3% del gruppo sperimentale e il 7,7% del gruppo di controllo degli assistenti presentano stress psicologico, la $ARR = CER - EER = 0.077 - 0.023 = 0.054$ pari al 5,4%. La differenza assoluta tiene conto del rischio di base dei pazienti e fornisce informazioni più dettagliate che la RRR. Ma a differenza della RRR, che può essere ricollegata a numeri interi, la ARR comporta decimali e quindi più difficile da ricordare.

Se comunque dividiamo le ARR per 1 (cioè, se invertiamo la ARR o prendiamo il suo reciproco, così che diventa $1/ARR$), generiamo un numero molto utile che rappresenta il numero dei pazienti necessari da trattare (NNT) con il trattamento sperimentale per la durata della sperimentazione per prevenire 1 esito negativo addizionale (per esempio stress psicologico). Nella sperimentazione degli assistenti generiamo il numero degli assistenti che dovremmo trattare con l'intervento familiare per evitare ad un ulteriore assistente di sperimentare lo stress psicologico entro tre mesi dall'intervento. L'NNT è $1/ARR$ o $1/54\%$ o $1/0.54 = 1,85$; generalmente noi arrotondiamo questo numero per eccesso (perché non possiamo avere parte di una persona) e possiamo sapere adesso che per ogni 2 assistenti che ricevono l'intervento familiare, 1 caso di stress psicologico sarà evitato. Usando l'esempio ipotetico fornito sopra nel quale l'ARR era 5,4% piuttosto che 54%, il NNT è $1/ARR$ o $1/0,054 = 18,5$ pari a 19 assistenti che necessiterebbero di ricevere l'intervento familiare per evitare ad 1 nuova assistente di sperimentare lo stress psicologico. L'NNT è più alto per i pazienti con minor rischio di presentare problemi di salute.

COME PUÒ AIUTARMI L'NNT NEL PRENDERE DECISIONI CLINICHE?

L'NNT è una misura utile dello sforzo clinico che i clinici e i pazienti devono realizzare per aiutarli ad evitare esiti negativi (cioè stress psicologico) o sperimentare esiti positivi (per esempio la guarigione di un'ulcera da decubito). È una via significativa di esprimere la grandezza dell'effetto del trattamento sotto un controllo. Conoscere l'NNT aiuta i clinici a

determinare se i benefici probabili del trattamento valgono la pena rispetto ai potenziali danni e costi. Per esempio, saremmo più propensi a trattare 10 pazienti con un trattamento sicuro ed a basso costo per prevenire un'ulcera da decubito (un NNT di 10), ma saremmo più riluttanti a trattare 10.000 pazienti con un trattamento ad alto costo e rischioso per prevenire un'ulcera da decubito (un NNT di 10.000). Il resto di questo editoriale si focalizzerà su alcuni punti importanti da ricordare quando calcoliamo o interpretiamo gli NNT.

GLI NNT SONO UTILI SOLO PER GLI INTERVENTI CHE PRODUCONO RISULTATI DICOTOMICI

Visto che stiamo calcolando il numero di persone che devono essere trattate, i soli esiti che si prestano a questo sono quelli che contano il numero di persone che sperimentano l'esito (per esempio vivo o morto, ristabilito o non ristabilito, guarito o non guarito). L'NNT non può essere calcolato quando l'esito è presentato come un valore medio, come la pressione sanguigna media o la lunghezza media del ricovero. Nella sperimentazione degli assistenti descritta prima, l'esito era il numero di assistenti che sperimentavano lo stress psicologico, un risultato che si presta al calcolo del NNT.

GLI NNT DOVREBBERO ESSERE SEMPRE INTERPRETATI NEL CONTESTO DELLA LORO PRECISIONE

Visto che gli NNT sono solo stime della verità, gli NNT presentati nei nostri abstract sono sempre accompagnati dal 95% di intervallo di confidenza o i limiti all'interno dei quali si trova il vero valore dell'NNT nel 95% delle volte. Visto che le stime di precisione sono direttamente dipendenti dalle dimensioni del campione, minore è il numero dei pazienti nello studio, più ampio sarà l'intervallo di confidenza intorno al NNT. Nella sperimentazione degli assistenti il 95% di intervallo di confidenza si aggira da 2 a 7, indicando che il vero valore di NNT può essere così basso come 2 o così alto come 7. Dato che il vero valore di NNT potrebbe cadere dovunque all'interno dell'intervallo di confidenza, la decisione di implementare il trattamento dovrebbe essere basata sulla considerazione dei limiti esterni dell'intervallo di confidenza.

L'INTERPRETAZIONE DEGLI NNT DEVE SEMPRE CONSIDERARE IL PERIODO DI FOLLOW UP ASSOCIATO

Visto che il numero di eventi riportati in uno studio dipendono dal seguire i pazienti nello studio per un periodo specifico di tempo, questo dovrebbe riflettersi nell'interpretazione dell'NNT. Per

esempio, nello studio degli assistenti, i pazienti sono stati seguiti per 3 mesi. L'NNT per stress psicologico a 3 mesi era 2 (95% CI 2 o 7). Messa in parole, 2 assistenti dovrebbero ricevere l'intervento familiare per prevenire 1 caso addizionale di stress psicologico a 3 mesi e il vero valore di NNT potrebbe andare da 2 a 7.

LE DECISIONI CLINICHE DEVONO CONSIDERARE GLI ESITI AVVERSI COME GLI EFFETTI POSITIVI

I trattamenti con effetti positivi possono spesso avere anche effetti avversi. Per determinare l'effetto degli eventi avversi, calcoliamo il numero necessario per danneggiare o NNH, che è definito come il numero di pazienti che, se ricevono il trattamento sperimentale, potrebbero condurre una persona in più ad essere danneggiata in confronto ai pazienti che ricevono il trattamento di controllo. Come l'NNT, l'NNH è calcolato come $1 / \text{differenza assoluta}$ ed è accompagnato da un intervallo di confidenza.

Uno studio di cui è stato prodotto l'abstract nel numero di luglio 1999 di EBN, che valutava l'efficacia e la sicurezza dei bendaggi pressori applicati immediatamente dopo un'angiografia coronaria, illustra la necessità di considerare sia i benefici che gli eventi avversi del trattamento. Entro 6-12 ore dopo l'angiografia coronaria, solo il 3,5% dei pazienti assegnati al gruppo del bendaggio pressorio (EER) aveva avuto sanguinamento in confronto al 6,7% dei pazienti assegnati al gruppo di controllo senza bendaggio (CER). Questa differenza era statisticamente significativa. La RRR era $(\text{CER} - \text{EER}) / \text{CER} = (0.67 - 0.35) / 0.67 = 0.48\%$ e significava che il bendaggio pressorio diminuiva il rischio relativo di sanguinamento dopo angiografia coronaria del 48%. La ARR era $0.067 - 0.035 = 0.032$. L'NNT era $1/0.032 = 32$, che significa che dobbiamo trattare 32 persone con bendaggio pressorio per 6-12 ore dopo l'angiografia coronaria per prevenire che una nuova persona presenti un sanguinamento.

Sebbene questo sembri essere un effetto positivo importante, deve essere considerata insieme agli effetti avversi. I pazienti nel gruppo del bendaggio hanno un'alta incidenza di nausea, dolore alla schiena, dolore all'inguine, dolore alla gamba, e difficoltà ad urinare. Guardano più da vicino al dolore all'inguine, il 17,5% dei pazienti nel gruppo del bendaggio e il 4,7% dei pazienti nel gruppo di controllo ha sperimentato dolore all'inguine nel periodo di 6-12 ore. Questo aumento del rischio assoluto di $0.175 - 0.047 = 0.128\%$ genera un NNH sulle 6-12 ore di 8, ciò significa che abbiamo bisogno di trattare 8 pazienti con il bendaggio pressorio per 6-12 ore per causare ad un nuovo paziente dolore all'inguine.

I clinici e i pazienti devono decidere quando gli effetti del trattamento sono sufficientemente ampi per controbilanciare gli effetti avversi di un trattamento. La ricerca è stata fatta per stimare l'NNT limite o il punto al quale il rischio terapeutico equivale ai benefici terapeutici, comunque questa discussione è al di là dello scopo di questo editoriale.

GLI NNT VARIERANNO CON IL RISCHIO DI BASE

Visto che gli NNT variano con il rischio di base, abbiamo bisogno di stimare il rischio di base dei nostri pazienti non trattati rispetto alla media dei pazienti di controllo. Consideriamo i due esempi ipotetici, per illustrare come il rischio di base dei nostri pazienti può influenzare le nostre decisioni di implementare un intervento efficace. Il primo si occupa della prevenzione della gravidanza nelle adolescenti. Sappiamo che uno studio è stato completato in Inghilterra e mostra l'efficacia di un programma di prevenzione della gravidanza nelle adolescenti. Due infermiere, una negli Stati Uniti e una in Olanda, stanno considerando se implementare questo programma nel loro paese. Gli NNT varieranno drammaticamente in questi due paesi perché negli Stati Uniti è il più alto di tutti i paesi sviluppati, mentre il rischio di base delle gravidanze nelle adolescenti in Olanda è uno dei più bassi nel mondo. Come risultato l'NNT per prevenire una gravidanza in più negli Stati Uniti sarà drammaticamente più basso che quello per prevenire una gravidanza addizionale in Olanda. Conseguentemente, l'infermiera negli Stati Uniti potrebbe giustamente decidere di andare avanti con l'intervento, mentre l'infermiera olandese potrebbe essere ugualmente giustificata nella scelta di non implementare il programma.

Il secondo esempio considera anche la collocazione nei diversi quartieri. Considerate uno studio che abbia dimostrato l'efficacia degli interventi di visite domiciliari per migliorare le abilità dei genitori e prevenire gli abusi sui bambini. Ci potrebbero essere certi quartieri in una città dove l'incidenza è più alta che in altri quartieri. Considerando il rischio di base e calcolando gli NNT per specifici quartieri, la decisione può essere presa sul fatto che la città intera possa e debba ricevere l'intervento o che solo i quartieri ad alto rischio dovrebbero ricevere l'intervento.

L'indice dell'evento atteso nel nostro paziente può essere stimato in vari modi. Prima possiamo assegnare al nostro paziente lo stesso indice di evento come quello sperimentato dal gruppo di controllo nella sperimentazione. Sebbene questo sia semplice, è sensibile solamente se il nostro paziente è molto simile alla media del paziente del gruppo di controllo. Poi se lo studio presenta i dati di sottogruppi di pazienti, e un sottogruppo condivide

caratteristiche simili con i nostri pazienti, possiamo assegnare al nostro paziente l'indice del gruppo di controllo di quel sottogruppo. Successivamente possiamo cercare uno studio prospettico che esamini la prognosi dei pazienti non trattati, come i nostri, e usare i suoi risultati per assegnare un indice di rischio di base ai nostri pazienti.

Per i pazienti ad altissimo rischio rispetto all'evento in esame, l'NNT tenderà ad essere basso, e il trattamento è probabilmente giustificabile. Per i pazienti a bassissimo rischio, l'NNT è probabilmente alto abbastanza da fare sorgere dei dubbi se il trattamento sia giustificato anche quando l'esito da prevenire è serio. Chatellier e al. ha descritto una revisione sistematica sulla chirurgia con graft per il bypass delle arterie coronarie nei pazienti con malattia coronaria stabilizzata, che illustra l'importanza dello stabilire il rischio di base del nostro paziente quando determiniamo l'NNT. La mortalità a 5 anni era del 6,3%, 13,9% e 25,2% nei pazienti rispettivamente con basso, medio e alto rischio. Dando per scontato che la stessa riduzione del 39% della mortalità a cinque anni si presenta in ogni sottogruppo, l'NNT per evitare 1 decesso nei gruppi di rischio basso, medio, alto dovrebbe essere rispettivamente di 40, 18 e 10 pazienti.

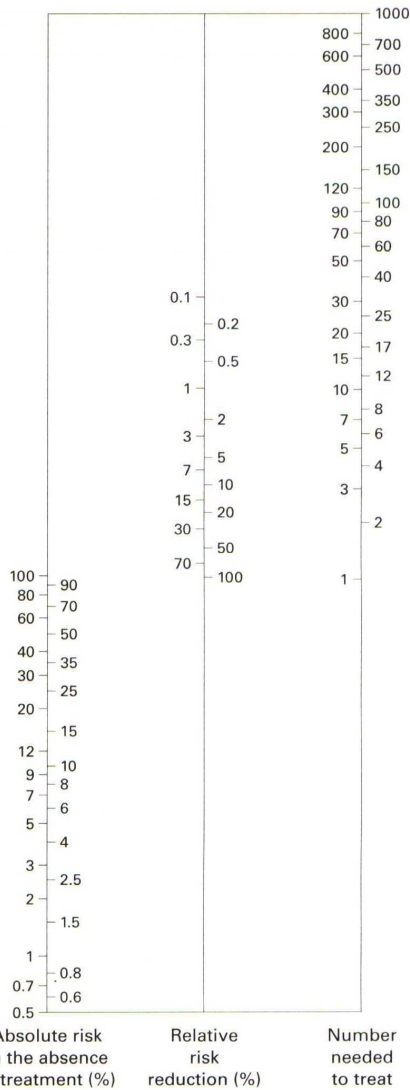
Una volta che abbiamo stimato il rischio di base del nostro paziente, l'NNT può essere calcolato in due modi. Il primo usa un nomogramma (figura seguente) disegnato da Chatellier e al. in cui si è tracciata una linea retta che collega il punto corrispondente alla proporzione dell'evento nel nostro paziente sul lato sinistro della scala (rischio assoluto in assenza di trattamento) al punto che corrisponde alla riduzione del rischio relativo calcolata dalla sperimentazione sulla scala centrale. Il punto di intersezione di questa linea con il lato destro della scala fornisce l'NNT. Prendendo i limiti superiore ed inferiore dell'intervallo di confidenza delle RRR possiamo quindi ottenere i limiti superiori ed inferiori degli NNT. Questo ci permette di valutare la precisione del risultato e la dimensione dell'efficacia con i limiti più pessimisti e più ottimisti dell'intervallo di confidenza.

Visto che non possiamo sempre avere il nomogramma con noi, un metodo alternativo per calcolare l'NNT potrebbe essere preferibile. Possiamo determinare la relazione tra il rischio di base del nostro paziente e quello della media del paziente di controllo nella sperimentazione. La relazione è espressa numericamente come una frazione decimale che chiameremo "F". Per esempio, se il nostro paziente ha due volte il rischio di base rispetto alla media dei pazienti di controllo. Quindi $F = 2$, se il nostro paziente ha la metà del rischio di base, $F = 0,5$, se il nostro paziente ha lo stesso rischio di base $F = 1$. L'NNT per il nostro paziente è semplicemente calcolato sugli NNT divisi da F. Tornando ai nostri assistenti dell'ipotetico esempio,

nel quale gli indici di stress psicologico erano 10 volte più bassi del rischio di base degli assistenti del gruppo di controllo nella sperimentazione, quindi $F = 0,1$ e $NNT/F = 2/0,1$; cioè 20 assistenti con un rischio di base più basso avrebbero bisogno di ricevere l'intervento familiare per prevenire che 1 nuovo assistente sperimenti lo stress psicologico entro tre mesi, anziché 2.

SIATE CAUTI QUANDO INTERPRETATE GLI NNT CALCOLATI DA UNA META-ANALISI

Quando riportiamo gli effetti del trattamento (l'indice di evento) dalle revisioni sistematiche su EBN, calcoliamo, quando è possibile, gli NNT per facilitare l'interpretazione clinica. Sebbene questo fornisca un'indicazione grezza della significatività clinica, è importante non dimenticare che gli studi inclusi in una meta-analisi possono variare nel rischio di base del gruppo di controllo e nella lunghezza del follow up, entrambi possono inficiare l'interpretazione degli NNT. Un numero di EBN in previsione includerà una più dettagliata discussione sui criteri d'approccio alle revisioni sistematiche e all'interpretazione degli NNT basati sulle meta-analisi.



Nomogram for calculating the number needed to treat. Reprinted with permission from *BMJ* 1996;312:426-9.

ESSERE TENUTE IN CONSIDERAZIONE NELLE DECISIONI CLINICHE

Una volta che il paziente sia stato informato sui benefici e sui rischi di uno specifico trattamento, le preferenze ed i valori del paziente dovrebbero guidare le decisioni sui trattamenti.

I COSTI DEVONO ESSERE CONSIDERATI NELLE DECISIONI CLINICHE

Certi trattamenti efficaci possono non essere visti come sufficientemente convenienti rispetto al costo-efficacia per giustificare l'implementazione.

CONCLUSIONE

Quando si analizza uno studio che valuta un intervento infermieristico, sappiamo ora determinare se i risultati dello studio sono validi. Se sono validi sappiamo come trovare e interpretare le scoperte dello studio. Il gradino finale è determinare se le scoperte dello studio dovrebbero essere applicate ai nostri pazienti. È a questo punto che gli NNT ci aiutano a tradurre la significatività statistica nella significatività clinica.

Bibliografia vedi articolo originale

ALBA DiCENSO, RN, PhD
*School of Nursing and
 Department of Clinical Epidemiology and
 Biostatistics
 Faculty of Health Sciences, McMaster University
 Hamilton, Ontario, Canada*

LE PREFERENZE DEI PAZIENTI DEVONO



S □□□□ □□□□