

Combinerò uno studio del quale non si scorderanno mai più *(cit.)**

L'analisi del RCT - Parte terza

Verga MC

Pediatra di Famiglia, ASL Salerno

**citazione modificata dal film "Totò, Peppino e la malafemmina", 1956*

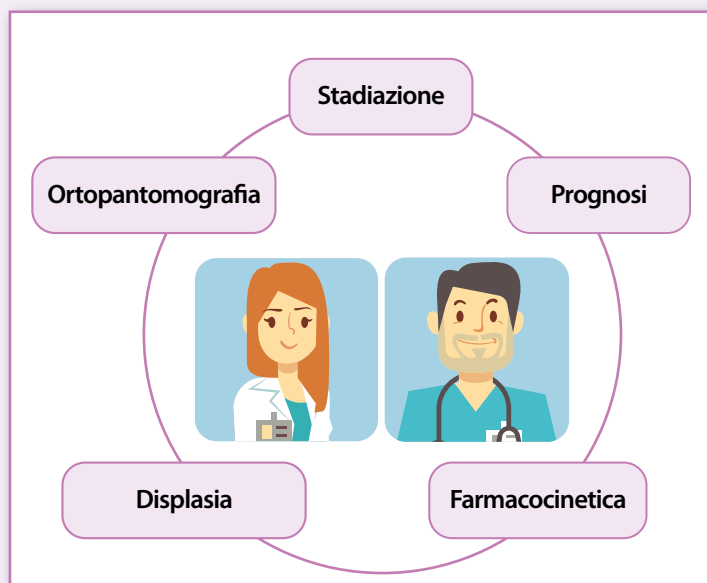
Nelle Pillole precedenti abbiamo già chiarito il significato di:

Trial, Intervento, Controllo, Placebo, Esito o Outcome (cl clinicamente rilevante e surrogato), Arruolamento, Eligibilità, Criteri di inclusione e di esclusione, Randomizzazione, Allocazione (Allocation concealment), Cecità (Blinding), Numerosità campionaria, Follow-up, Diagramma di flusso (Flow chart), Analisi Intention To Treat (ITT Analysis), Analisi Per Protocollo.

La terminologia del RCT

È opportuno a questo punto soffermarsi e chiarire il significato di altri termini che sono considerati ostici semplicemente perché non ne abbiamo dimestichezza.

Eppure, nel nostro corso di studio, abbiamo imparato il significato di parole ben più difficili, incomprensibili per la maggior parte delle persone, ma che a noi risultano semplici solo perché da anni le usiamo correntemente: la padronanza della corretta terminologia favorisce molto la comprensione di ciò che ascoltiamo o leggiamo.

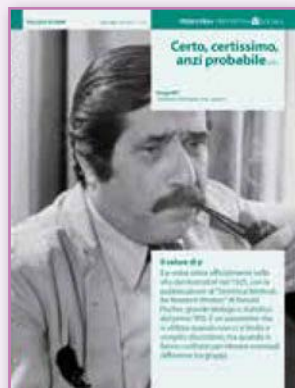


...Nel nostro corso di studio abbiamo imparato termini ben più difficili, incomprensibili per la maggior parte delle persone, ma che a noi risultano semplici solo perché li usiamo correntemente.

Di seguito sono ora presentati pochi altri parametri di frequentissimo riscontro in un RCT.

Significatività statistica e intervallo di confidenza al 95% (95% IC)

Nella Pillola di EBM "Certo, certissimo, anzi probabile" abbiamo detto che p = probabilità.



Pillola di EBM "Certo, certissimo, anzi probabile"

Il valore p è la probabilità che un effetto o una differenza siano dovuti al caso. Se $p < 0,05$, la probabilità che l'effetto o la differenza osservati siano dovuti al caso è inferiore al 5%. Dobbiamo quindi considerarli, con più del 95% di probabilità, dovuti all'intervento sperimentale.

Si dice che l'effetto o la differenza sono *statisticamente significativi*.

Spesso, però, dire che un risultato è *statisticamente significativo* non basta: è importante anche definire quanto è *preciso*.

Consideriamo infatti l'effetto di un farmaco sulla durata di una malattia.

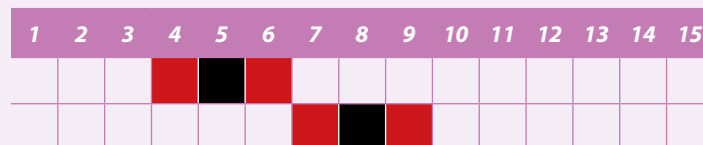
I risultati di uno studio ci dicono che nel gruppo di pazienti trattati la malattia dura mediamente 5 giorni, mentre nel gruppo controllo dura 8 giorni: la differenza è *statisticamente significativa*, ma...

questo risultato è davvero rilevante?

Dipende. A parità di risultato, potremmo trovarci di fronte a 2 condizioni molto diverse:

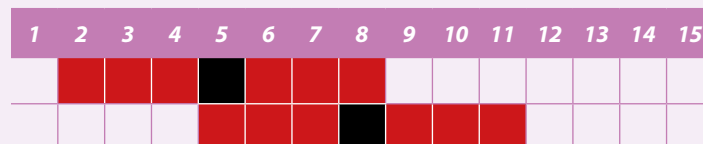
Es. 1 media n° giorni di malattia nei trattati = 5 (IC 95% 4-6);
media n° giorni di malattia nei controlli = 8 (IC 95% 7-9).

Gli IC 95% sono molto "stretti", le stime sono molto precise: effettivamente la durata della malattia nei pazienti trattati è inferiore a quella dei controlli.



Es. 2 media n° giorni di malattia nei trattati = 5 (IC 95% 2-8);
media n° giorni di malattia nei controlli = 8 (IC 95% 5-11).

Gli IC 95% sono molto "ampi", le stime sono poco precise: molti pazienti del gruppo trattati e del gruppo controllo hanno la stessa durata della malattia.

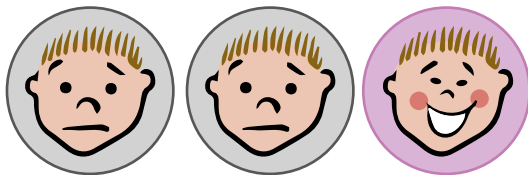


Per definizione l'intervallo di confidenza al 95% è l'intervallo di valori, ricavati dai dati del campione, all'interno del quale si trova il vero valore della popolazione, con il 95% di probabilità. Praticamente, ogni volta che vediamo un risultato dobbiamo controllare anche l'IC: maggiore è la sua ampiezza, minore è la precisione della stima: infatti se gli IC sono molto ampi, a parità di risultato medio (5 e 8) si può anche perdere la significatività statistica.

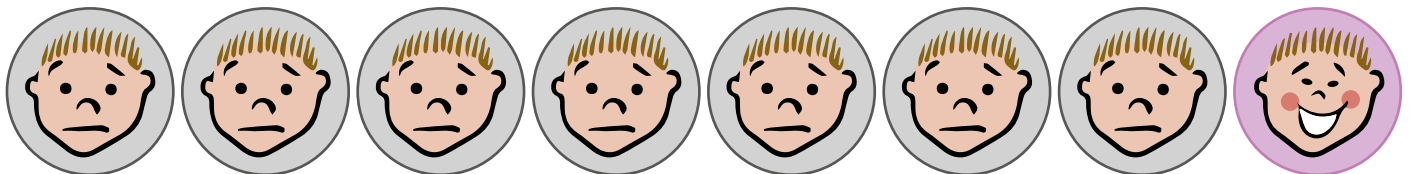
Number needed to treat (NNT)

È il numero di pazienti da trattare affinché uno solo ne tragga beneficio, cioè affinché ci sia un successo. Minore è il NNT, maggiore è l'efficacia del trattamento. E viceversa.

Es. 1 NNT = 3



Es. 2 NNT = 8

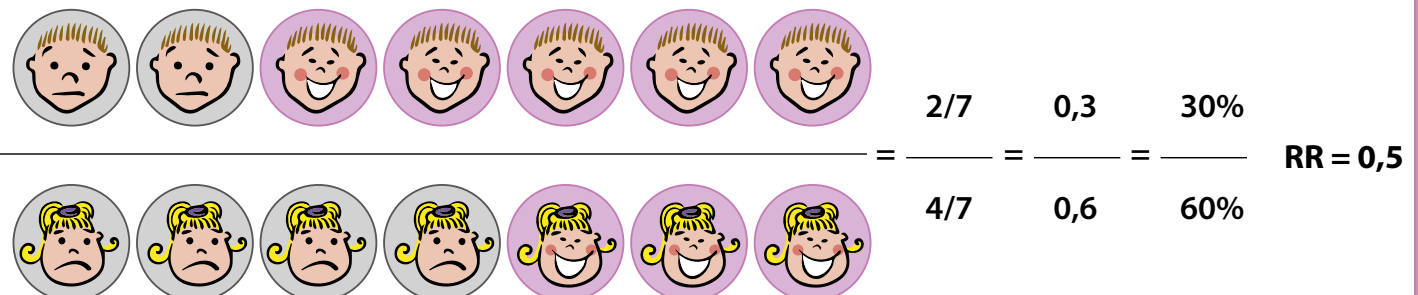


Rischio relativo (RR)

Il Rischio (o Rischio assoluto) è la probabilità che si verifichi l'evento (sviluppo della malattia) in un determinato periodo di tempo. Esso corrisponde all'**Incidenza**. Più è lungo il periodo di osservazione, più il rischio aumenta.

In genere, ma non sempre, viene utilizzato per patologie a breve periodo di latenza (es. malattie infettive).

Se c'è un fattore (*fattore di esposizione*) che aumenta o diminuisce il rischio di malattia, il **Rischio Relativo (RR)** è il rapporto fra il rischio nel gruppo degli esposti a questo fattore e il rischio nel gruppo dei non esposti, cioè tra l'in-



cidenza della malattia negli esposti e l'incidenza nei non esposti.

Odds e odds ratio

Gli Odds sono il rapporto tra la probabilità che si verifichi l'evento (sviluppo della malattia) e la probabilità che l'evento non si verifichi, o, più semplicemente, è il rapporto tra il numero di soggetti con la malattia e il numero di soggetti senza malattia.

Se c'è un fattore (*fattore di esposizione*) che aumenta o diminuisce il rischio di malattia, l'**Odds Ratio** è il rapporto tra l'odds degli esposti e l'odds dei non esposti.

Gli Odds e l'Odds Ratio (OR) non considerano i nuovi casi di malattia in un periodo di tempo, al contrario del Rischio e del RR, ma "fotografano" una situazione in un determinato momento, valutando il numero dei malati e il numero dei sani rispetto al totale, valutando cioè le **Prevalenze**.

Il **RR** è una misura che si utilizza negli studi prospettici come il RCT, l'**OR** si utilizza negli studi retrospettivi, ma anche nelle metanalisi degli RCT, cioè le analisi che accorpano i risultati di più RCT.

La validità dei risultati.

Validità interna ed esterna

La **Validità interna** valuta la validità del disegno dello studio e la correttezza della sua conduzione secondo quanto abbiamo detto.

La **Validità esterna** valuta la *trasferibilità dei risultati*, cioè la possibilità di applicare i risultati al singolo paziente che incontriamo nell'attività di ogni giorno.

Anche di fronte a un ottimo studio con ottimi risultati, le domande che dobbiamo porci sono:

- Il nostro paziente è così diverso da quelli dello studio tanto da rendere inapplicabili i risultati?
- I criteri di esclusione (di genere, età, comorbidità) possono rendere difficile trasferire le "prove" al malato individuale?
- Il trattamento è attuabile nel nostro contesto operativo?
- Quali sono i potenziali benefici o danni per il nostro paziente derivanti dalla terapia?
- Quali sono i valori e le attese del nostro paziente, relativi sia al decorso che desideriamo evitare sia al trattamento che offriamo?

La valutazione della trasferibilità dei risultati al nostro paziente è essenziale, affinché le evidenze scientifiche siano utilizzate con appropriatezza e perché la pratica clinica sia realmente *patient-centered*.



Validità esterna, trasferibilità dei risultati. Es. I risultati degli studi condotti su pazienti adulti sono validi anche per i bambini?

Letture e siti consigliati

- Roberto Buzzetti e Paolo Mastroiacovo. Le prove di efficacia in pediatria. UTET periodici.
- Tom Jefferson. Come leggere uno studio controllato randomizzato. Il Pensiero Scientifico Editore.
- David L. Sackett. La Medicina basata sulle evidenze scientifiche. Come praticare ed insegnare l'EBM. Centro Scientifico Editore.
- Ezio Bottarelli. <https://www.quadernodiepidemiologia.it/>

Per contattare l'autore **Maria Carmen Verga**: vergas@virgilio.it