

NNT e NNH: statistica e stocastica nella valutazione del valore terapeutico aggiunto

Silvio Garattini¹, Roberto Latini², Franco Cosmi³

¹Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

²Dipartimento Cardiovascolare, Istituto Mario Negri, Milano

³Già Direttore Cardiologia, Ospedale di Cortona (AR)

Any pharmacological, invasive, surgical health intervention should have an added therapeutic value as well as the requirements of quality, safety, efficacy, to be considered as a medical device based on scientific evidence and of clinical utility for the patient. The intervention should be shared between the doctor and the patient who should have rigorous but simple tools to decide on the best therapy to undertake. Assessment of relative risk reduction is commonly used in the scientific literature to quantify both statistical and clinical significance. The reduction of the relative risk is independent of the baseline risk and is useful for comparing the results of trials conducted on populations at different risk levels. A biased reading of relative risk reduction can be used to emphasize the magnitude of the benefit for market innovation. The absolute risk reduction, on the other hand, is proportional to the magnitude of the baseline risk and is a more useful parameter for physicians and patients to understand the extent of benefit and harm, especially if the parameter is expressed in terms of the number needed to treat (NNT) or to harm (NNH). The mode of scientific communication is important for doctors' choices and patients' trust. Even true data can be fake in communication and perception by resorting to verbose paraphrases. Presenting the results of clinical trials in stochastic as well as statistical terms is useful for doctors and patients to verify whether it is worth practicing a certain treatment whose success sometimes has the probability of winning the lottery, also considering side effects and adverse events. One of the most important challenges in precision medicine will be understanding the relationship between probability and randomness.

Key words. Added therapeutic value; NNH; NNT; Statistics; Stochastics.

G Ital Cardiol 2024;25(11):811-818

INTRODUZIONE

Più volte al giorno il medico deve rispondere alla domanda fondamentale del paziente: "Quali sono i benefici e i danni della cura che mi propone?". È un diritto del paziente essere informato, una responsabilità del medico decidere, un dovere dello scienziato suggerire la cura migliore nel paziente "medio". Il medico non è né uno scienziato né uno statistico ma ha bisogno di integrare la scienza e la statistica alla sua esperienza per prendere decisioni e condividerle. Scienza e statistica si traducono in linee guida raccomandate per il paziente "medio" sulla base di dati di probabilità di popolazione mentre al paziente interessa l'utilità per il suo caso personale. È una risposta statistica che dovrebbe essere stocastica (dal greco *stochastikós* = congetturale)¹. È un termine che in matematica è intercambiabile con casuale ed indica un sistema dinamico non deterministico². La medicina non è una scienza esatta e nella teoria del caos segue una progressione non lineare del rapporto causa-effetto³. Al contrario di altre arti,

una diligente esecuzione dei compiti non garantisce un buon risultato e quello che è un semplice insuccesso può essere scambiato per un errore. È di comune osservazione che uno stesso trattamento produca risultati diversi in pazienti diversi e anche nello stesso paziente in tempi diversi⁴. Si ricorre all'analisi dei sottogruppi per cercare informazioni utili per la cura dello specifico paziente che introduce però nuove sfide statistiche che possono facilmente portare a interpretazioni dei risultati sovrastimati o fuorvianti⁵. Il medico deve condividere la probabilità e la casualità con il paziente insieme alle loro variazioni dinamiche temporali.

IL VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO TRA SCIENZA DELLO SCIENZIATO, ESPERIENZA DEL MEDICO, CREDENZA DEL PAZIENTE E POSSIBILITÀ ASSISTENZIALI DELL'AMMINISTRATORE

L'intervento sanitario per essere uno strumento di salute e non un bene di consumo ha bisogno di qualità, sicurezza ed efficacia ma anche di valore terapeutico aggiunto per essere considerato come un presidio medico basato sull'evidenza scientifica e di utilità clinica per il paziente^{6,7}. Una cura per essere realmente migliore di un'altra ha bisogno di essere comparata con una cura già di dimostrata efficacia rispetto al placebo e il placebo per essere tale deve essere stato comparato con il lasciare la malattia al suo decorso naturale. L'intui-

© 2024 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 14.04.2024; nuova stesura 27.05.2024; accettato 05.06.2024.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Franco Cosmi Strada Santa Lucia 72, 06125 Perugia
e-mail: francocosmi@virgilio.it

zione può precedere l'evidenza, ma non può prescindere dalla dimostrazione. Nel processo decisionale condiviso il medico ha necessità di confrontarsi con le preferenze e le credenze del paziente. Una comunicazione efficace tra paziente e medico è fondamentale e il medico ha quattro responsabilità: 1) scoprire cosa sa il paziente; 2) fornire informazioni accurate e comprensibili; 3) fornire informazioni credibili; 4) verificare l'effettiva condivisione dell'informazione⁸. Nel frullatore delle decisioni entra l'evidenza dello scienziato, l'esperienza del medico, le preferenze del paziente, l'usanza e la credenza sociale, le possibilità assistenziali del Servizio Sanitario. Per facilitare il percorso abbiamo bisogno di strumenti decisionali rigorosi ma di facile lettura, fondamentali per una scelta che vada oltre il consenso informato ed arrivi alla probabilità condivisa⁹. Paziente e medico hanno difficoltà a comprendere una comunicazione statistica ricca di dati di difficile interpretazione, come la riduzione del rischio o l'aumento del beneficio relativo o assoluto, l'odds ratio, il rapporto di rischio, la significatività statistica, la non inferiorità, l'intervallo di confidenza, l'area sottostante la curva, i sottogruppi, il rischio basale e quello residuo. Solo un terzo dei medici è preparato nella comunicazione dei dati statistici e di probabilità¹⁰. La familiarità con le parole supera di gran lunga quella con i numeri. La stessa difficoltà la possono avere gli imprenditori, gli operatori sanitari, il farmacista, il magistrato, gli operatori della giustizia, il giornalista e il politico, quando devono effettuare analisi e prendere decisioni riguardo alle scelte di salute dell'individuo e della collettività.

Per il confronto dell'efficacia dei provvedimenti sanitari si ricorre comunemente alla riduzione del rischio assoluto (RRA) che è l'efficacia del farmaco nuovo A meno l'efficacia di quello di riferimento B e quella del rischio relativo (RRR) che è l'efficacia del farmaco A in rapporto a quella del farmaco B. Pertanto, RRA misura la differenza di efficacia tra due provvedimenti e RRR il loro rapporto. Con l'RRR la dimensione dell'effetto può apparire più alta di quanto non sia in realtà, trattandosi di un "rapporto" tra effetti osservati e non di benefici assoluti.

Il significato statistico del valore p è influenzato non solo dalla dimensione dell'effetto ma anche dalla dimensione del campione e può essere molto vicina allo zero (p<0.001) anche senza alcuna differenza clinicamente significativa, in quanto il valore p accerta solo se la differenza trovata non è probabilmente dovuta al caso¹¹. È quindi possibile che il valore p statisticamente significativo possa essere interpretato erroneamente come clinicamente rilevante. Al contrario, il valore NNT (*number needed to treat*) (1/RRR), che non è influenzato dalla dimensione del campione interessata dal valore p, è una

misura adatta a dimostrare e interpretare il significato clinico. Ad esempio, se la RRA significativa è dello 0.2% l'NNT è 500, mentre se è del 10% è 10, anche a parità di una RRR costante del 50%. Significatività statistica e utilità clinica non sempre sono direttamente proporzionali (Tabella 1). Naturalmente l'NNT o l'NNH (*number needed to harm*) che viene riportato deriva indissolubilmente da un trial (o una metanalisi) e il "valore" deve essere circoscritto alla sua durata. Non è possibile prevedere gli eventi in un periodo di tempo più lungo né per gli eventuali benefici né per i danni. Qualsiasi estrapolazione è fuorviante, così come l'applicabilità nella "vita reale" deve essere intesa ad una popolazione con un rischio basale e condizioni cliniche simili a quelli dello studio considerato.

Più il valore NNT è pari a 1, più efficace è il provvedimento. Un valore di NNT = 1 indica che ogni paziente beneficia di quel trattamento. Se si facesse, paradossalmente, un confronto tra paracadute funzionante e paracadute non funzionante, l'NNT sarebbe certamente = 1. Ovviamente, quanto più alto è l'NNT, tanto minore è il beneficio "previsto" del trattamento nel singolo paziente.

Probabilmente non esiste un sacro Graal che metta d'accordo tutti ma ci potrebbe essere una pietra angolare su cui basarsi per scelte utili e convenienti per ognuno. L'informazione integrata alla narrazione ha bisogno di parametri che possano sintetizzare gli elementi di causalità, probabilità e casualità nello specifico malato di un medico che si deve destreggiare tra clinica, burocrazia e diritto, e fronteggiare l'ansia, la paura, l'ignoranza e la credenza del paziente e del contesto sociale che impongono una fatica emotiva molto più pesante e difficile di quella professionale.

LA DECISIONE TERAPEUTICA TRA PROBABILITÀ E CASUALITÀ

Il percorso decisionale avviene in una medicina "metaclinica" che deve ancora trovare le modalità integrative tra clinica, tecnologia, telemedicina, intelligenza artificiale, rete e comunità¹². I pilastri della comunicazione scientifica nella letteratura specialistica sono rappresentati dalla significatività statistica, dal rischio relativo e da quello assoluto. Sono parametri che si riferiscono alla probabilità di popolazione da cui è possibile ricavare un paziente "medio". Spesso il paziente non riceve l'informazione della casualità riguardo alla riduzione o all'aumento del rischio assoluto nel suo singolo caso come il numero necessario di pazienti da trattare (NNT) per evitare un evento o per avere un beneficio e il numero necessario per avere un danno (NNH) (Tabella 2). L'NNT e l'NNH sono stati descritti

Tabella 1. Esempi della differenza del valore dell'NNT rispetto alla riduzione del rischio relativo in malattie con rischio basale diverso.

Calcolo della riduzione del rischio relativo (RRR) e del numero di pazienti da trattare per evitare un evento (NNT)				
	$RRR = \frac{\text{Placebo} - \text{Trattamento}}{\text{Placebo}}$		$NNT = \frac{1}{\text{Placebo} - \text{Trattamento}}$	
Esempi di un ipotetico studio di trattamento con placebo vs farmaco attivo in malattie con rischio basale diverso				
Rischio basale	Eventi placebo	Eventi trattamento attivo	RRR	NNT
Malattia X	4/20 (20%)	2/20 (10%)	50%	10
Malattia Y	4/1000 (0.4%)	2/1000 (0.2%)	50%	500

Tabella 2. Definizioni di NNT e NNH.

Parametro	Definizione	Formula	Interpretazione	Numero ideale
NNT (number needed to treat)	Numero di pazienti da trattare per avere un beneficio	1/Riduzione rischio assoluto	Dipende dal rischio basale della popolazione trattata	1
NNH (number needed to harm)	Numero di pazienti da trattare per avere un danno	1/Aumento rischio assoluto	Dipende dal rischio basale della popolazione trattata	∞

per la prima volta nel 1988 da Laupacis, Sackett e Roberts in un articolo speciale sul *New England Journal of Medicine* dal titolo "An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment", con successivi approfondimenti di altri autori¹³⁻¹⁷.

L’NNT è realmente informativo solo in presenza di intervento sperimentale, intervento di controllo, esito, durata del trattamento, limiti di confidenza. Bisogna valutare con attenzione gli NNT derivanti da metanalisi perché il rischio basale, gli esiti analizzati, il contesto clinico e le variazioni nel lungo periodo degli studi considerati possono essere non omogenei e quindi il calcolo va effettuato conoscendo il rischio relativo e il rischio basale specifico¹⁸. Per l’NNT utilizzato per presentare non i dati binari ma quelli relativi alla durata media di vita guadagnata è necessario fornire i limiti di confidenza¹⁹.

La modalità di comunicazione scientifica è importante per le scelte dei medici e la fiducia dei pazienti. L’informazione che il rischio relativo si riduce del 50% è fuorviante se il rischio assoluto si riduce dello 0.2% e l’NNT è 500 (499 pazienti saranno trattati inutilmente affinché uno abbia un beneficio in modo casuale) (Tabella 1). L’NNT è il reciproco della RRA e ha il vantaggio di avere un significato statistico e clinico utilizzabile dal medico che permette di essere compreso facilmente anche dal paziente e da tutti quelli che non hanno dimestichezza con il concetto di probabilità per avere un’idea precisa del beneficio e del danno attribuibile ad una terapia, ad una manovra e ad una decisione clinica. È il parametro che più rende chiara l’evidenza universale della casualità individuale nell’ambito della probabilità di popolazione. Se è possibile calcolare la probabilità nel paziente "medio", è impossibile calcolarla nel "mio" paziente dove si può solo valutare una stima della casualità in base all’NNT e all’NNH. In un processo aleatorio inevitabilmente non può che essere una decisione probabilistica ad esito casuale.

LE AMBIGUITÀ DEL RISCHIO RELATIVO

Il rischio relativo è la modalità di presentazione degli studi clinici più usata, sia nella pubblicazione degli studi clinici, sia nell’estensione delle linee guida²⁰ (Tabella 3). Un rischio relativo <1 (con intervallo di confidenza che non transita per l’unità) nel confronto tra braccio di trattamento e braccio di controllo in termini di incidenza di eventi, indica che il trattamento è associato ad una minore incidenza di eventi e quindi è efficace in termini di beneficio, se >1 (con intervallo di confidenza che non transita per l’unità) indica che il trattamento si associa a un danno, se =1 indica nessuna differenza così come se il valore è maggiore o minore di 1 ma l’intervallo di confidenza transita per l’unità. Si calcola dividendo il rischio assoluto del braccio di intervento per quello del braccio di controllo. Per la riduzione del rischio si sottrae il rischio relativo a 1. La superiorità viene dimostrata dal riscontro di una "stima puntuale", ma soprattutto dall’intervallo di confidenza al 95% intorno alla stima puntuale che non deve attraversare la linea di identità²¹. La RRR tende ad enfatizzare i benefici del trattamento, a persuadere più che convincere, con una distorsione nella comparazione tra due tipi di trattamento quando il rischio relativo è costante ma l’NNT molto diverso. I dati veri possono essere modificati nella comunicazione e nella percezione. È la misura che più facilmente si presta all’illusione, allo sfruttamento scientifico e al fraintendimento terapeutico, se medico e paziente non sono consapevoli che la probabilità del beneficio e del danno è quella della popolazione omogenea di appartenenza, ma il beneficio o il danno per la singola persona è casuale. Detto con la terminologia della matematica dell’incertezza, il rischio della popolazione è statistico, quello dell’individuo è stocastico. Il rischio relativo tende a sovrastimare l’efficacia di un trattamento, specialmente quando l’incidenza dell’evento nel gruppo di controllo è molto bassa. È il parametro che più enfatizza sia le paure che gli entusiasmi per i risultati di uno studio clinico e il modo più conveniente per comunicare l’efficacia di un provvedimento con risultati positivi a fini di mercato.

Tabella 3. Analisi dei dati di efficacia riportati in termini di riduzione del rischio assoluto (RRA), *number needed to treat* (NNT) e *number needed to harm* (NNH) nelle sei più prestigiose riviste scientifiche mediche internazionali.

Rivista	N. studi	RRA	NNT	NNH
N Engl J Med	329	64	23	3
Lancet	217	68	20	4
JAMA	160	60	12	1
BMJ	74	21	12	0
JAMA Intern Med	52	9	8	0
Ann Intern Med	43	27	1	0
Totale	875	249 (28.5%)	76 (8.7%)	8 (0.9%)

Nella Tabella 4 viene riportato l'esempio di una RRR del 25% in persone con ipertensione arteriosa essenziale di 40 e 69 anni, italiane, con una pressione arteriosa di 165/100 mmHg, non fumatori, con normali livelli di colesterolo totale e HDL, secondo lo SCORE2 delle linee guida per la prevenzione del 2021 della Società Europea di Cardiologia²². È evidente come nonostante la riduzione omogenea del rischio relativo, quella del rischio assoluto dipende dal rischio basale con l'eventuale concomitanza di altri fattori di rischio, che, a sua volta, è legato al sesso, all'area geografica di appartenenza e all'età, con valori di NNT estremamente diversi. Il 9% dei pazienti riporta effetti collaterali tali da interrompere il trattamento (NNH 12).

Nella Tabella 5, con lo stesso SCORE2, viene riportata la riduzione del 50% della colesterolemia in pazienti con colesterolemia elevata senza altri fattori di rischio. A parità di riduzione del colesterolo, la RRR, la RRA e soprattutto la riduzione dell'NNT è molto diversa. Paradossalmente un RRR maggiore si accompagna anche ad un NNT elevato proprio a causa di un basso rischio basale.

NNT PER VINCERE ALLA LOTTERIA DELLA SALUTE?

Le illusioni sono false ma il bisogno di illudersi vero. La probabilità è astratta ma il caso è concreto. Medico e scienziato dovrebbero essere gli angeli custodi del paziente per evitare scelte eccessivamente illusorie: il medico con la sua esperienza ed empatia, lo scienziato con le linee guida prive di conflitto di interesse. La scienza dovrebbe essere l'argine alla filosofia e alla credenza delle cure con strumenti comunicativi accessibili, credibili e trasparenti. L'NNT e l'NNH sono parametri utili nel processo decisionale condiviso per verificare se vale la pena effettuare un trattamento conoscendo la probabilità di successo nella popolazione e la casualità nella singola persona, tenendo presenti i possibili benefici e danni secondo una forma di ordinamento che i matematici chiama-

no dominanza stocastica, basata su un sistema di credenze riguardo ai possibili esiti e al grado di avversione al rischio collegato a tali credenze. È stata paragonata alla probabilità di vincita ad una lotteria²³. In molti casi lo è ma bisogna stare attenti ad evitare pericolosi fraintendimenti. Più basso è l'NNT maggiore sarà la probabilità di beneficiare di un certo tipo di trattamento, più alto sarà l'NNH meno probabile sarà la possibilità di avere un danno non desiderato. Si tratta di probabilità che medico e paziente devono condividere in un processo decisionale nel tempo stesso sereno e rigoroso, intelligente e collaborativo. La terapia è una lotteria dove i vincitori possono essere tanti o pochi secondo l'entità della popolazione interessata, il rischio basale, la RRA e l'entità dell'NNT. Partecipare alla lotteria può essere poco utile per il paziente ma molto utile per la collettività.

Nella Tabella 6 vengono riportati i risultati finali dello studio SPRINT²⁴. Nello studio sono stati arruolati 9361 pazienti non diabetici né con storia di precedente ictus, di età >50 anni ad elevato rischio cardiovascolare (rischio di malattia cardiovascolare a 10 anni >10% secondo i criteri dell'American College of Cardiology/American Heart Association [ACC/AHA]) o di età >75 anni. Ad un follow-up mediano di 3.33 anni, la RRR per gli esiti considerati è stata del 27%, la RRA dello 0.63%/anno, con un NNT di 158. L'aumento del rischio relativo per eventi collaterali gravi e accesso al Pronto Soccorso è stato del 58%, l'incremento del rischio assoluto dell'1%/anno con un NNH di 100. Il quadro complessivo è quello di una riduzione significativa degli eventi e della mortalità complessiva nei primi 3 anni che si annulla nella fase post-intervento fino ad un follow-up mediano di 8.8 anni. Ai benefici fanno quindi da contraltare un eccesso di effetti collaterali ed eventi avversi con il ricorso al Pronto Soccorso e interruzione del trattamento valutati solo nella fase di intervento dello studio e non in quella osservazionale. Abbiamo una riduzione di eventi fatali e non fatali gravi, con un aumento di eventi non fatali che peggiorano la qualità di vita e l'aderenza alla terapia. È possibile una riduzione dell'NNT fino a 38 per gli

Tabella 4. NNT calcolati dalla riduzione del rischio assoluto partendo da un rischio basale valutato secondo lo SCORE2 in persone con ipertensione moderata (165/100 mmHg), non fumatori, con normali livelli di colesterolo totale e HDL.

	Rischio basale	RRR	Rischio residuo	RRA	NNT a 10 anni
Donna di 40 anni	1.3%	25%	1.0%	0.3%	333
Donna di 69 anni	9.9%	25%	7.4%	2.5%	40
Uomo di 40 anni	2.3%	25%	1.7%	0.6%	167
Uomo di 69 anni	13%	25%	9.7%	3.3%	30

HDL, lipoproteine ad alta densità; NNT, number needed to treat; RRA, riduzione del rischio assoluto; RRR, riduzione del rischio relativo.

Tabella 5. NNT calcolati secondo lo SCORE2 in soggetti con colesterolemia molto elevata (310 mg/dl), normali valori di colesterolo HDL, normotesi (<130/80 mmHg), non diabetici, non fumatori.

	Rischio basale	Rischio con riduzione colesterolo 50% (155 mg/dl)	RRR	RRA	NNT a 10 anni
Donna di 40 anni	1.2%	0.7%	42%	0.5%	200
Donna di 69 anni	8.1%	6.8%	16%	1.3%	77
Uomo di 40 anni	2.6%	1.1%	25%	1.5%	67
Uomo di 69 anni	12%	8.7%	28%	3.3%	30

HDL, lipoproteine ad alta densità; NNT, number needed to treat; RRA, riduzione del rischio assoluto; RRR, riduzione del rischio relativo.

Tabella 6. Risultati sintetici dello studio SPRINT con la riduzione del rischio assoluto e relativo con NNT e NNH e riduzione della mortalità complessiva nella popolazione.

<p>Riduzione del rischio relativo e assoluto di eventi nello studio SPRINT (confronto tra terapia antipertensiva intensiva con target di PAS <120 mmHg e terapia convenzionale con target di PAS <140 mmHg in pazienti con rischio cardiovascolare elevato senza diabete)</p> <p>Beneficio Riduzione di infarto miocardico, altre sindromi coronariche acute, ictus, ospedalizzazione per scompenso, morte cardiovascolare: 0.63%/anno</p> <p>Danno (principali) Accesso in Pronto Soccorso per ipotensione e sincope: 1.0% anno</p> <p>Riduzione mortalità totale: 0.35%/anno (NNT 285/anno)</p> <p>Morti evitate in 1 milione di ipertesi: 3508</p>	<p>RRA: 0.63%/anno Aumento di eventi avversi gravi (accesso in Pronto Soccorso): +1.0%</p> <p>RRR: -26%/anno Aumento di eventi avversi gravi: +50%</p>	<p>NNT: 158/anno NNH: 100/anno</p> <p>Miglioramento dell'aspettativa di vita e degli eventi cardiovascolari maggiori a fronte di un aumento degli eventi avversi gravi non fatali e di un possibile peggioramento della qualità di vita</p>
--	--	---

NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat; PAS, pressione arteriosa sistolica; RRA, riduzione del rischio assoluto; RRR, riduzione del rischio relativo.
Elaborata da SPRINT Research Group²⁴

eventi primari ed un aumento dell'NNH fino a 250 per gli eventi avversi gravi trattando pazienti con un target di pressione sistolica tollerata <130 mmHg, ma con un rischio basale più elevato come i pazienti con un rischio di malattia cardiovascolare a 10 anni secondo i criteri ACC/AHA $\geq 18.2\%$ invece che del 10% ²⁵.

DALLA STATISTICA ALLA CLINICA: NNT E NNH ACCETTABILI, UTILI, POSSIBILI

Non sempre ciò che è statisticamente significativo è clinicamente utile e non sempre ciò che è clinicamente utile è realizzabile. D'altra parte, non sempre quello che è realizzabile è accettato dal paziente e non sempre il provvedimento preferito dal paziente è clinicamente utile o possibile. Un processo stocastico può avere molti risultati proprio a causa della sua casualità. L'NNT, più del rischio relativo e di quello assoluto, permette al medico di decidere con il paziente non solo la scelta migliore, ma anche quella più adatta e possibile, nell'ambito di una probabilità condivisa. In effetti le raccomandazioni CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) per i dati da inserire nelle pubblicazioni scientifiche degli studi clinici randomizzati indicano l'NNT come dato di più immediata interpretazione nelle decisioni cliniche²⁶. I risultati di alcuni studi vengono presentati in termini di "beneficio clinico netto" che evidenzia il beneficio di un trattamento al netto degli eventi avversi dovuti al trattamento. L'NNT desiderabile è 1 e l'NNH ∞ (infinito), anche se questa possibilità è molto rara se non impossibile. Nel trattamento delle patologie acute e nella terapia sintomatica è desiderabile ed accettabile un NNT <10 ed un NNH >10²⁷. Con questi valori il trattamento ha un beneficio rispetto al placebo >10%. Nel trattamento delle patologie croniche con valutazione di esiti gravi (decesso, grave invalidità, ospedalizzazione) è accettabile un NNT più alto in base all'evidenza scientifica, alle preferenze del paziente e alle risorse disponibili con l'analisi del tempo di vita guadagnato o migliorato. Nella Tabella 7 sono riportati

gli NNT e NNH per l'ipertensione moderata-severa (pressione arteriosa $\geq 160/100$ mmHg) per i vari farmaci utilizzati per la terapia²⁸. Per l'ipertensione lieve (pressione arteriosa sistolica 140-159 mmHg o diastolica 90-99 mmHg) senza precedenti eventi cardiovascolari non sono riportati benefici per la riduzione della mortalità, dell'ictus e degli eventi cardiovascolari mentre è riportato un NNH di 12 per effetti collaterali dei farmaci che portano alla loro sospensione²⁹. Soprattutto in patologie come lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata che condivide la responsabilità di molti fattori di rischio e comorbidità, oltre l'ipertensione³⁰, la determinazione dell'NNT e dell'NNH di ogni singolo farmaco impiegato sarebbe importante per evitare una inutile e pericolosa politerapia.

È POSSIBILE RIDURRE LA CASUALITÀ IN UNA DECISIONE CLINICA CONDIVISA?

Una delle sfide più importanti della medicina di precisione sarà la comprensione della relazione tra probabilità e casualità. Gli effetti benefici della maggior parte dei trattamenti medici variano da individuo a individuo. Ad esempio, un trattamento che riduce la mortalità per infarto salva alcuni pazienti che altrimenti sarebbero morti, ma altri possono morire nonostante il trattamento, altri possono sopravvivere a prescindere dal trattamento e altri possono morire a causa di eventi avversi dello stesso trattamento. Gli studi clinici randomizzati possono fornire stime degli effetti medi di una terapia, ma sono meno adatti a comprendere l'effetto casuale nel singolo paziente. Una terapia può dimostrare un beneficio medio complessivo per un intervento con una grande efficacia in un sottoinsieme minoritario di individui e nessun beneficio o addirittura un danno netto per la maggioranza. Tale risultato potrebbe verificarsi, ad esempio, se il trattamento espone tutti i pazienti a un piccolo ma costante rischio di effetti avversi dannosi. Il risultato medio di tale sperimentazione sarebbe fuorviante per quasi tutti gli individui.

Tabella 7. Valutazione degli NNT e NNH dei principali farmaci antipertensivi utilizzati in prima linea nei pazienti con ipertensione moderata-severa ($\geq 160/100$ mmHg).

Esito	Diuretici a basse dosi (4.1 anni)	Diuretici ad alte dosi (4.1 anni)	Betabloccanti (5.3 anni)	ACE-inibitori (4.9 anni)	Calcioantagonisti (2.5 anni)
Mortalità complessiva (NNT)	83	–	–	43	–
Ictus (NNT)	50	100	167	48	67
Sindrome coronarica acuta e cronica (NNT)	91	–	–	40	–
Eventi cardiovascolari totali (NNT)	26	71	125	21	42
Interruzione del trattamento per evento avverso (NNH)	15	13	9	ND	ND

NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat.
Elaborata da Wright et al.²⁸

Un esempio sono i risultati della metanalisi dei sei studi randomizzati della chiusura del forame ovale in pazienti con ictus per evitare la recidiva³¹. Utilizzando il sistema PFO-Associated Stroke Causal Likelihood (PASCAL), ciascun paziente viene classificato in una probabilità bassa, media o alta per ictus correlato al forame ovale pervio (PFO). PASCAL è un algoritmo che combina fattori di rischio clinici e caratteristiche anatomiche del PFO per stimare la probabilità che un ictus sia dovuto a un PFO. Nella Tabella 8 è evidente come una riclassificazione dei pazienti in base a queste caratteristiche individui dei gruppi con NNT e NNH completamente differenti che suggeriscono scelte differenti in pazienti con fenotipo apparentemente simile.

L'NNT E NNH COME BASE DEL PROCESSO DECISIONALE CONDIVISO

La decisione nella scelta di un provvedimento medico non è libera. Il medico deve decidere secondo il diritto del malato e l'interesse della collettività sancito dalla Costituzione³², secondo scienza e coscienza del Codice Deontologico³³, secondo le linee guida e le buone pratiche assistenziali della legge sulla responsabilità professionale³⁴, secondo la corretta informazione della legge sul consenso informato³⁵, secondo la probabilità condivisa della relazione medico-paziente⁹. L'informazione al paziente deve essere semplice, comprensibile e realistica circa i benefici e i danni del trattamento proposto. NNT e NNH hanno queste caratteristiche e dovrebbero essere riportati

nella scheda tecnica di un farmaco e nel foglietto illustrativo in dotazione al paziente. Nelle pubblicazioni scientifiche dovrebbero avere una prescrizione editoriale. In loro assenza medico e paziente non possono avere una quantificazione né della probabilità, né della casualità né tantomeno del valore terapeutico aggiunto di uno specifico provvedimento. La proposta terapeutica diventa quindi un semplice consiglio dell'esperto che conosce il paziente "medio" ma può avere conflitti di interesse nella facilitazione del mercato di un determinato prodotto. Bisogna tener presente che il paziente è "medio" con molta approssimazione considerato che negli studi clinici randomizzati sono poco rappresentate le donne e gli anziani. Le opinioni dell'esperto vengono riportate nelle linee guida che orientano l'opinione di un medico che in questi casi o si deve fidare o avere una sua forte e fondata opinione. Questa ha però bisogno di un'informazione indipendente, raramente presente in un mercato dominato dall'industria sia dei farmaci che dei dispositivi, più orientata verso la propaganda che la scientificità.

Il rischio relativo, sempre presente nelle analisi delle linee guida, è utile per i meccanismi di mercato che per crescere ha molte strategie, volontarie o derivate. Per esempio, nelle diagnosi abbassa i livelli di normalità sui quali si basano le decisioni terapeutiche. Se si abbassano le concentrazioni di colesterolemia, di glicemia o i valori di pressione arteriosa si aumentano le prescrizioni dei farmaci che abbassano il colesterolo, il glucosio o la pressione arteriosa. Se poi si convincono medici e pazienti che l'obiettivo è quello di abbassare i pa-

Tabella 8. Riduzione del rischio assoluto (RRA) di recidiva di ictus ischemico e NNT per la chiusura del forame ovale pervio in pazienti riclassificati secondo i criteri PASCAL (PFO-Associated Stroke Causal Likelihood) e incremento del rischio assoluto (IRA) di fibrillazione atriale a 45 giorni.

Caratteristiche dei pazienti	RRA a 2 anni (%)	NNT a 2 anni	IRA (fibrillazione atriale) a 45 giorni (%)	NNH a 45 giorni
Totale pazienti	1.72	58	1.38	73
PASCAL improbabile	0.7	142	4.41	23
PASCAL possibile	2.1	48	1.53	64
PASCAL probabile	2.1	48	0.65	154

NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat.
Elaborata da Kent et al.³¹

rametri “negativi” si dimentica l’obiettivo reale che è quello di diminuire la probabilità di incorrere in patologie e quindi si omette di chiarire che molti riceveranno il farmaco inutilmente perché solo pochi avranno il beneficio. Questi meccanismi hanno la capacità indubbia di stimolare il mercato alimentando una spesa molto gravosa. Il modello sanitario americano è terribilmente più oneroso con una spesa complessiva più che tripla rispetto all’Italia, ma meno efficace, con un’aspettativa di vita inferiore di 6 anni³⁶.

CONCLUSIONI

Il rischio relativo e la RRR sintetizzano l’efficacia intrinseca di un provvedimento indipendentemente dal rischio basale di una specifica popolazione. Il rischio assoluto e la RRA ne indicano l’efficacia media considerando il rischio basale. L’NNT e l’NNH più di altri parametri aiutano medico e paziente a decidere e scegliere il grado di rischio accettato, premesso che il rischio zero non esiste, il grado di sicurezza desiderato, premesso che la sicurezza assoluta non esiste, la sostenibilità delle risorse necessarie accettabile dalla collettività, premesso che le risorse non sono infinite. Nelle linee guida della medicina basata sulle evidenze di efficacia quasi tutte le raccomandazioni sono basate sull’analisi del rischio relativo. Solo raramente sono riportati gli indici di efficacia individuale. L’NNT e l’NNH sono parametri imperfetti fra i tanti che abbiamo a disposizione ma che più di altri possono sintetizzare la probabilità nel paziente “medio” e la casualità nel singolo individuo. Permettono di sintetizzare il beneficio, il danno, il fallimento, la futilità di una terapia o di una strategia terapeutica, evitando i complicati e capziosi dati di una scienza che non può o non vuole farsi capire servendosi di verbose parafrasi poco comprensibili anche agli addetti ai lavori che culmina in un consenso informato interpretato diversamente sia nella comunicazione del medico che nella percezione ed interpretazione del paziente. Gli studi di intervento della letteratura scientifica, le linee guida professionali e le buone pratiche faciliterebbero il compito del medico e la comprensione del paziente se riportassero in modo chiaro questi due parametri.

Forse il noto aforisma di William Osler, considerato il padre della medicina moderna, all’alba della medicina metaclinica va rivisto. Non più “La medicina è la scienza dell’incertezza e l’arte della probabilità” ma “La medicina è la scienza della probabilità e l’arte della casualità”. La statistica dello scienzia-

to, la stocastica della decisione medica e la credenza del paziente devono trovare un punto di incontro che non può che essere quello dell’offerta di certezza dei mezzi impiegati per la cura, della probabilità decisionale e della casualità negli esiti di un processo dinamico variabile nel tempo in modo aleatorio.

RIASSUNTO

Qualsiasi intervento per la salute, farmacologico, invasivo, chirurgico, deve avere un valore terapeutico aggiunto oltre che i requisiti di qualità, sicurezza, efficacia, per essere considerato come un presidio medico basato sulle prove di efficacia scientifica e di utilità clinica per il paziente. L’intervento deve essere condiviso tra medico e paziente che devono avere strumenti rigorosi ma semplici per decidere la terapia più adatta da intraprendere. La valutazione della riduzione del rischio relativo è comunemente usata nella letteratura scientifica per quantificare sia la significatività statistica che clinica. La riduzione di questo tipo di rischio è indipendente dal rischio basale ed è utile per confrontare risultati di trial condotti su popolazioni a differenti livelli di rischio. Una lettura “di parte” della riduzione del rischio relativo può essere utilizzata per enfatizzare l’entità del beneficio ai fini della propaganda di mercato. La riduzione del rischio assoluto è invece proporzionale all’entità del rischio basale ed è un parametro più utile a medico e paziente per comprendere l’entità del beneficio e del danno soprattutto se il parametro viene espresso in termini di numero necessario di pazienti da trattare per evitare un evento (NNT) o per causarlo (NNH). La modalità di comunicazione scientifica è importante per le scelte dei medici e la fiducia dei pazienti. Anche i dati veri possono essere modificati nella comunicazione e nella percezione ricorrendo a verbose parafrasi. Presentare i risultati degli studi clinici in termini stocastici oltre che statistici è utile a medici e pazienti per verificare se vale la pena praticare un determinato trattamento il cui successo ha talvolta la probabilità di una vincita alla lotteria, considerando anche gli effetti collaterali e gli eventi avversi. Una delle sfide più importanti della medicina di precisione sarà la comprensione della relazione tra probabilità e casualità.

Parole chiave. NNH; NNT; Statistica; Stocastica; Valore terapeutico aggiunto.

RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo l’Associazione Amici di Francesca APS per l’organizzazione delle riunioni con i pazienti per le discussioni di molti contenuti di questo lavoro.

Ringraziamo il Dr. Leonardo Bolognese, il Dr. Paolo Verdecchia, il Dr. Rino Migliacci, la Dr.ssa Emilia Chiuiini e la Dr.ssa Simona D’Orazio per i preziosi suggerimenti nella redazione del lavoro.

BIBLIOGRAFIA

1. Ierodiakonu K, Vandembroucke JP. Medicine as a stochastic art. *Lancet* 1993;341:542-3.
2. Lamperti J. *Stochastic Processes: A survey of the Mathematical Theory*. New York, NY: Springer-Verlag; 1977.
3. Firth WJ. Chaos-predicting the unpredictable. *BMJ* 1991;303:1565-8.
4. Wang G, Heagerty PJ, Dahabreh IJ. Using effect scores to characterize heterogeneity of treatment effects. *JAMA* 2024;331:1225-6.
5. Basile C, Maggioni AP. Come leggere

le analisi per sottogruppi nei trial cardiovascolari? *G Ital Cardiol* 2024, in press.

6. Garattini S, Bertelè V. *Farmaci sicuri. La sperimentazione come cura*. Milano: EDRA Edizioni; 2018:78-9.
7. Cappella JN. Delivering effective messages in the patient-clinician encounter. *JAMA* 2024;331:792-3.
8. Cappola AR, Cohen KS. Strategies to improve medical communication. *JAMA* 2024;331:70-1.
9. Cosmi F, Tarquini B, Mariottoni B, Cosmi D. Il processo decisionale condiviso nella medicina metaclinica: dal consenso

informato alla probabilità condivisa. *G Ital Cardiol* 2024;25:221-8.

10. Halvorsen PA, Kristiansen IS, Aasland OG, Forde OH. Medical doctors’ perception of the “number needed to treat” (NNT). *Scand J Prim Health Care* 2003;21:162-6.
11. Clarke M. The true meaning of DICE: don’t ignore chance effects. *J R Soc Med* 2021;114:575-7.
12. Vardas PE, Vardas EP, Tzeis S. Medicine at the dawn of the metaclinical era. *Eur Heart J* 2023;44:4729-30.
13. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful mea-

tures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318:1728-33.

14. Forrow L, Taylor WC, Arnold RM. Absolutely relative: how research results are summarized can affect treatment decisions. *Am J Med* 1992;92:121-4.

15. Naylor CD, Chen E, Strauss B. Measured enthusiasm: does the method of reporting trial results after prescription of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992;117:916-21.

16. Bobbio M, Demichelis B, Giustetto G. Completeness of reporting trial results: effect on physicians' willingness to prescribe. *Lancet* 1994;343:1209-11.

17. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;310:452-4.

18. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses – sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999;318:1548-51.

19. Lubsen J, Hoes A, Grobbee D. Implications of trial results: the potentially misleading notions of number needed to treat and average duration of life gained. *Lancet* 2000;356:1757-9.

20. Elliott MH, Skydel JJ, Dhruva SS, Ross JS, Wallach JD. Characteristics and reporting of number needed to treat, number needed to harm and absolute risk reduction in controlled clinical trials, 2001-2019. *JAMA Intern Med* 2021;181:282-4.

21. Angeli F, Verdecchia P, Coiro S, et al. Gli studi di non-inferiorità. *G Ital Cardiol* 2024;25:262-9.

22. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42:2439-54.

23. McAlister FA. The “number needed to treat” turns 20 – and continues to be used and misused. *CMAJ* 2008;179:549-53.

24. SPRINT Research Group; Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, et al. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2021;384:1921-30.

25. Phillips R, Xu J, Peterson LE, et al. Impact of cardiovascular risk on the relative benefit and harm of intensive treatment of hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1601-10.

26. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med* 2010;152:726-32.

27. Citrome L, Ketter TA. When does a difference make a difference? Interpretation of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Int J Clin Pract* 2013;67:407-11.

28. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD001841.

29. Lenzer J. Cochrane review finds non proved benefit in drug treatment

for patients with mild hypertension. *BMJ* 2012;345:e5511.

30. Coiro S, Verdecchia P, Angeli F. When the responsibility for a crime is shared between several actors. The case of hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Intern Med* 2024;120:29-31.

31. Kent DM, Saver JL, Kasner SE, et al. Heterogeneity of treatment effects in an analysis of pooled individual patient data from randomized trials of device closure of patent foramen ovale after stroke. *JAMA* 2021;326:2277-86.

32. Centro Studi Corte Costituzionale. Costituzione della Repubblica Italiana. 1948, Art. 32.

33. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri. Codice di deontologia medica. 2006, Art. 4.

34. Legge 8 marzo 2017, n. 24. Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 64 del 17-03-2017.

35. Legge 22 dicembre 2017, n. 219. Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 12 del 16-01-2018.

36. Garattini S. Il mercato dei farmaci. *BioLaw Journal-Rivista di BioDiritto* 2023;3:1-5.