

L'uso di End Points Compositi negli RCT ⁽¹⁾

Un articolo apparso sul Lancet nel 2006 così concludeva: "*Questo studio internazionale di vaste proporzioni, prospettico ed in cieco, ha dimostrato come 8 mg di rosiglitazone al dì, unitamente a modifiche dello stile di vita, riducano sostanzialmente il rischio di diabete o di morte del 60% in individui a rischio diabetico elevato*". (2)

Con queste conclusioni dovremmo pensare che il rosiglitazone riduce il rischio di morte e di diabete del 60%? Il rischio di contrarre diabete o di morire sono eventi che hanno la stessa frequenza? Certo che no, e allora perché riunirli in uno stesso outcome? Come usare correttamente le informazioni ottenute?

Una delle decisioni più importanti nel pianificare un trial clinico è proprio la scelta dell'outcome che verrà usato come end point primario. La frequenza nella popolazione generale dell'evento scelto stabilirà la numerosità del campione del gruppo di controllo per ottenere una significatività statistica sull'efficacia del nostro intervento. Tale scelta influenzerà poi la durata dello studio stesso ed i costi monetari da sostenere per realizzarlo.

Per rendere un RCT statisticamente più efficiente, cioè meno costoso da realizzare e più veloce nel fornire risultati, si scelgono outcome che siano da un lato clinicamente rilevanti ma che nel contempo abbiano una certa probabilità di accadere. Sempre più spesso si riuniscono allo scopo due o più outcome ottenendo quello che viene definito un outcome composito. Mescolare più eventi con frequenza di accadimento ed importanza clinica variabile è un escamotage cui si ricorre per ridurre la numerosità del campione includendo eventi a maggior probabilità di accadimento. Si tratta di un procedimento lecito ma a patto che combini eventi con caratteristiche similari.

Nello studio sopra citato il 96.4% degli outcome effettivamente verificatisi erano diabete e solo una piccola percentuale si riferiva al decesso. Prendendo singolarmente i due outcome, lo studio avrebbe concluso che il rosiglitazone riduce il rischio di diabete del 60%, mentre ha un'efficacia incerta sulla mortalità, più realistico ma certamente di minor impatto sul lettore.

Usando outcome compositi non si devono quindi mescolare fischi con fiaschi. Alcune raccomandazioni suggeriscono quali caratteristiche debbano avere gli eventi accorpati

1. importanza simile: nei trials cardiovascolari la morte, scelta come outcome primario, fornirebbe risultati di enorme rilevanza clinica ma l'evento, in genere raro, richiederebbe un numero elevatissimo di pazienti, tempi 'storici' e costi insostenibili. Si è pensato allora di combinare di volta in volta: morte, stroke o IMA, necessità di by pass aorto-coronarico o ricovero ospedaliero per scompenso di cuore. Questo nell'ipotesi che gli end point minori siano un surrogato dell'evento principale, la morte. Ciò non sempre è corretto, l'ospedalizzazione ad esempio non è necessariamente un end point surrogato del decesso, anzi può essere l'opposto. Inoltre non sempre l'evento minore è necessario surrogato del maggiore, così la densità minerale ossea non è sinonimo di frattura o l'aumento della colesterolemia d'infarto del miocardio.

2. frequenza simile: se due eventi, come la morte e la comparsa di diabete, hanno un rischio relativo evidentemente dissimile, una volta riuniti in uno stesso outcome il rischio relativo sarà influenzato quasi esclusivamente all'evento più frequente (diabete) e non da quello più raro (morte), creando confusione e disinformazione.

3. similmente influenzati dalla terapia: il rosiglitazone influenza allo stesso modo le due componenti dell'outcome? Qui casca l'asino, perché i due eventi sono influenzati in modo ben diverso. L'evento morte è così raro che se fosse preso come end point da solo renderebbe la significatività statistica dello studio molto traballante. Una volta unito indissolubilmente all'outcome diabete, di minore importanza ma statisticamente significativo, fa sembrare che il rosiglitazone espliciti un'influenza determinante anche sull'evento principale!

Come gli avvisi ingannevoli della pubblicità gli outcome combinati sono spesso delle vere e proprie trappole, il lettore deve saperle evitare, soprattutto quando il trial è molto efficace nel dimostrare l'effetto sull'end point di minore importanza ma non su quello principale.

Giovanni Peronato
Specialista ambulatoriale
Day Service Reumatologia
Ospedale S. Bortolo
Vicenza

- (1) Tomlinson G., Detsky AS. : Composite End Points in Randomized Trials: There Is No Free Lunch. *JAMA* 2009;303:267-8
- (2) Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-1105.