



OUTCOMES IMPORTANTI PER I PAZIENTI NEGLI STUDI CLINICI IN CORSO SUL DIABETE

Gli studi clinici controllati riguardo alla sicurezza e all'efficacia degli interventi sul diabete prendono in considerazione outcomes effettivamente importanti per i pazienti?

Solo una minoranza (18%) dei trials randomizzati (RCT) registrati sul diabete presentano, come *end point* primari, esiti clinici di diretta ed immediata importanza per i pazienti. Studi di ampia dimensione e di maggiore durata riportano con maggiore frequenza esiti di interesse effettivo per i pazienti tra gli outcome primari, mentre studi clinici a disegno parallelo e studi sul diabete di tipo II riportano più raramente questi outcomes. Il tipo di sponsorizzazione (industria o enti governativi) non è associato ad una maggiore o minore abitudine a considerare esiti di effettiva importanza per i pazienti.

(Grado di documentazione dell'efficacia = 1a)

Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, et al: Patient-important outcomes in registered diabetes trials. JAMA 2008 Jun 4;299(21):2543-9.

[Riassunto su PubMed](#)

[Testo completo su JAMA](#)

Revisione sistematica su un campione randomizzato di 436 RTCs sul diabete, studi di fase 2-4, con registrazione obbligatoria dal 2004, registrati su Clinical trials.gov, International Standard Randomized Controlled Trial Number Register oppure su Australian New Zealand Clinical Trials Registry.

Le scelte terapeutiche nel trattamento del diabete di tipo 2 spesso si ispirano a raccomandazioni desunte da RCT che valutano gli effetti della terapia in termini di marcatori (markers) fisiologici o surrogati, che non possono essere considerati esiti (outcomes) importanti per i pazienti. Ad esempio markers surrogati, come l'emoglobina glicata, sono comunemente impiegati nei trials sul diabete, tuttavia la loro scelta come parametri guida nella cura del paziente risulta discutibile. Gli autori hanno realizzato una revisione sistematica con l'obiettivo di individuare in che misura gli RCT registrati, tra quelli già avviati e quelli in partenza, offrono una valutazione di outcomes importanti per i pazienti e quindi realmente utili nella gestione clinica dei soggetti diabetici.

Nella revisione condotta su 423 RCT in corso sul diabete, selezionati secondo criteri di eleggibilità da due squadre di ricercatori, con arbitraggio da parte di un terzo gruppo in caso di disaccordo, gli outcomes sono stati classificati con procedura mascherata in tre categorie:

1. **Outcomes importanti per i pazienti:** mortalità e qualità della vita (eventi di morbosità maggiore: stroke, infarto miocardico, amputazioni, perdita del *visus* e malattia renale ad ultimo stadio; eventi di morbosità minore: crisi ipoglicemiche, ritardata cicatrizzazione delle ferite, infezioni, disturbi della vista, dolore e stato funzionale)
2. **Outcomes surrogati:** end-point intermedi che possono indicare progressione di malattia e rischio aumentato di outcomes importanti per i pazienti (emoglobina glicata, colesterolemia, peggioramento della funzionalità renale, necessità di fotocoagulazione retinica)
3. **Outcomes fisiologici e di laboratorio:** risposte a manovre fisiologiche o laboratoristiche prive di un diretto effetto tangibile sui pazienti (livelli di insulina e di peptide C).

Dall'analisi dei dati è emerso che solo nel 18% degli studi in corso l'outcome primario rientra nella categoria "outcome importante per i pazienti", essendo rappresentato nel 16% dei casi da outcomes fisiologici e di laboratorio e nel 61% dei casi da outcomes surrogati, percentuale, quest'ultima, con un trend in crescita (dal 19% nel 2003 al 61% in questo studio) potenzialmente imputabile alla ricerca di risultati conseguibili più velocemente, su campioni poco numerosi e a basso costo.

Inoltre, limitazioni derivate da bias di registrazione dei singoli trials, lasciano supporre una sovrastima della percentuale di outcomes importanti, rendendo il panorama offerto dallo studio fin **troppo ottimistico**.

Le analisi multivariate hanno consentito di individuare fattori predittivi indipendenti per la presa in considerazione, da parte degli RCTs, di outcomes importanti per i pazienti. In riferimento agli outcomes primari, studi di dimensioni maggiori, di durata superiore e con disegno crossover tendono maggiormente all'analisi di outcomes importanti. Se si considerano contemporaneamente outcomes sia primari e che secondari risultano invece fattori predittivi positivi la durata dello studio e studi di fase 3 o 4. In ogni caso, trials su diabete tipo2 presentano una minor propensione alla valutazione di outcomes importanti, e soprattutto **il tipo di sponsorizzazione è risultato ininfluenza**.

Alla luce di tali considerazioni appare incalzante la necessità di riferirsi a trials più ampi e di durata maggiore, che, se da un lato potrebbero fornire evidenze definitive, dall'altro celano insidie legate ai costi, a difficoltà di organizzazione, conduzione e monitoraggio che comportano la formulazione di protocolli estremamente semplificati e precludono quindi la possibilità di raccogliere dati dettagliati su pazienti, trattamenti ed esiti.

Pertanto, nell'era delle metanalisi, la strategia del "pooling" (mettere insieme i rapporti sui risultati ottenuti da più studi) offre un maggior grado di fattibilità, pur essendo comunque oggetto di pareri contrastanti: sebbene appaia corretto sostenere che senza "pooling" i singoli trials sul diabete risultino fallimentari nell'informare sugli effetti che i trattamenti producono su outcomes importanti per i pazienti, talvolta la esigua frequenza degli outcomes nei singoli trials rende comunque inconsistenti le considerazioni raccolte e sottoposte a "pooling".

Si tratta di una problematica complessa che richiederà approfondimenti e sviluppi.

Dicembre 2009 - ASL della Provincia di Pavia e Regione Lombardia (rubrica "5 Stelle" newsletter NoiSanità)