

End point combinati negli studi clinici cardiovascolari

Sembra impossibile, ma ogni giorno vengono pubblicati almeno dieci articoli che riportano i risultati di sperimentazioni controllate randomizzate. Qualcosa come tremila lavori. Un dieci per cento di questi è dedicato ad argomenti che riguardano la medicina cardiovascolare. Seguire questo flusso di conoscenze è un'impresa praticamente impossibile; il problema però non è soltanto nella quantità eccessiva delle informazioni, ma anche nella qualità, spesso influenzata da distorsioni dovute ad una metodologia di ricerca imperfetta o a condizionamenti causati da interessi commerciali.

Uno degli aspetti che desta maggiore preoccupazione è la frequenza con cui si ricorre a end point combinati nel determinare gli esiti da valutare nelle sperimentazioni controllate. In ambito cardiologico questo fenomeno ricorre con particolare, sospetta assiduità. Ad esiti chiaramente misurabili e indubbiamente rilevanti per il malato (per esempio, la mortalità) si affiancano end point assai meno qualificanti (per esempio la variazione di parametri di laboratorio). In molti casi i trattamenti oggetto di studio hanno un impatto proprio sugli esiti meno importanti, non di rado offrendo ai ricercatori il pretesto per un'interruzione precoce della ricerca o per trarre conclusioni affrettate o non sufficientemente motivate.

Il dibattito è aperto; ne abbiamo voluto parlare con Jason Busse, uno degli autori di uno studio importante pubblicato sul BMJ, dopo che in febbraio un intervento delle stesse firme aveva aperto la discussione sulle pagine del Journal of Clinical Epidemiology.

Intervista a Jason W Busse*

Perché gli end point combinati sono così frequentemente usati negli studi clinici randomizzati?

Gli studi clinici, in particolare in cardiologia, usano spesso end point combinati (EPC) per ridurre la necessità di campioni di ampie dimensioni e cogliere l'impatto globale degli interventi terapeutici. L'uso degli EPC interessa lo sperimentatore clinico in quanto aumenta la percentuale degli eventi e la potenza statistica.

Come avete realizzato lo studio?

Abbiamo preso in considerazione una serie consecutiva di studi controllati randomizzati che avevano come oggetto di indagine interventi in cardiologia ed erano stati pubblicati su sei riviste autorevoli. In particolare, eravamo interessati a quanto gli EPC variavano per importanza nei pazienti, alla frequenza degli eventi in relazione alla loro importanza e all'entità

della variabilità nella riduzione del rischio relativo.

Quali riviste avete preso in considerazione nella vostra ricerca?

Abbiamo utilizzato Medline per individuare gli articoli pubblicati su quattro riviste mediche ad alto impatto (Lancet, Annals of Internal Medicine, JAMA, New England Journal of Medicine) e su due riviste leader in cardiologia (Circulation e European Heart Journal), dal 1 gennaio 2002 al 30 giugno 2003.

Come avete realizzato la ricerca bibliografica?

Per restringere la nostra ricerca a "studi controllati randomizzati" e a soggetti "umani" abbiamo utilizzato la funzione tipo per le pubblicazioni; la National Library of Medicine e il US Cochrane Center hanno collaborato all'utilizzo di questi termini per indicizzare accuratamente gli studi clinici randomizzati nel database di Medline.

Quanti abstract sono stati individuati con questa ricerca?

Seicento cinquanta abstract, tra i quali abbiamo individuato 242 studi controllati randomizzati potenzialmente eleggibili, dei quali 114 dimostrati eleggibili sulla base di consensus review condotta sulle pubblicazioni full text.

Come erano finanziati questi trial?

La maggior parte (69%; n=79) dichiarava sia finanziamenti diretti dell'industria (n=74), sia forniture di farmaci o presidi medici oggetto dello studio (n=5). Gli autori di 15 (13%) trial hanno dichiarato finanziamenti non-profit e 20 (18%) non hanno dichiarato alcuna fonte di finanziamento. Dei 74 trial che hanno dichiarato finanziamenti dell'industria, 27 hanno anche riportato finanziamenti da fonti non-profit.

Cosa ha evidenziato la vostra analisi?

La nostra analisi ha evidenziato che l'utilizzo di EPC è di uso comune. Il resoconto non è però esaustivo: alcuni autori hanno mancato

*Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Canada.

di riportare l'effetto del trattamento sui singoli end point che compongono gli EPC in almeno un terzo degli articoli. La maggior parte degli studi controllati randomizzati ha mostrato un'ampia o moderata variabilità nell'importanza degli end point per i pazienti, e – nel 54% degli 84 trial in cui i dati erano disponibili – ha presentato differenze sia nell'importanza per i pazienti, sia nell'effetto del trattamento sugli esiti. Esiti di minore importanza si sono verificati con maggiore frequenza e hanno fatto registrare più marcati effetti del trattamento.

Quali sono i problemi fondamentali con gli EPC?

Il problema fondamentale con gli EPC è, comunque, la difficoltà nell'interpretare i risultati quando

la variabilità dell'importanza per i pazienti è sostanziale ed esiste anche una sostanziale diversità di rilevanza dell'effetto del trattamento.

Viceversa, fare affidamento su EPC richiede variabilità relativamente modesta della loro importanza per i pazienti e riduzioni di rischio relativo simili per i diversi esiti. I nostri dati suggeriscono che la maggior parte degli EPC utilizzati negli studi controllati randomizzati cardiovascolari ha sostanziali differenze sia nell'importanza per i pazienti sia negli effetti del trattamento sulle diverse componenti degli end point. Inoltre, esiti di minore importanza contribuiscono maggiormente al verificarsi degli EPC e mostrano più ampi effetti del trattamento. In particolare, gli esiti di mortalità, presenti in quasi tutti gli EPC cardiovascolari,

contribuiscono in misura minore e mostrano gli effetti del trattamento più scarsi. Di conseguenza, un importante e plausibile rischio di conclusioni ingannevoli associate all'uso degli EPC è quello di attribuire riduzioni della mortalità ad interventi che, di fatto, non riducono le percentuali di decessi.

Quindi bisogna maneggiare con cura i trial con end point combinati?

Gli sperimentatori dovrebbero riportare i dati completi sul singolo componente degli end point al fine di facilitare un'interpretazione appropriata; i medici dovrebbero esaminare con cura i risultati dei trial cardiovascolari che ricorrono agli EPC per riportare i risultati. 

Riassunto

Ferreira-González I, Busse JW, Heels-Ansdell D, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2007; 334: 786.

Obiettivo. Valutare in quale misura i componenti di end point combinati nei trial controllati randomizzati variano di importanza nei pazienti, la frequenza degli eventi nei componenti di maggiore o minore importanza, e il grado di variabilità nella riduzione del rischio relativo tra i componenti.

Disegno. Revisione sistematica dei trial controllati randomizzati.

Provenienza dei dati. Trial cardiovascolari controllati randomizzati pubblicati su The Lancet, Annals of Internal Medicine, Circulation, European Heart Journal, JAMA e New England Journal of Medicine, dal 1 gennaio 2002 al 30 giugno 2003. Gli end point che compongono gli end point combinati sono stati suddivisi per categoria di importanza rispetto ai pazienti: fatale, critico, maggiore, moderato, o minore.

Risultati. Dei 114 trial controllati randomizzati identificati con end point combinato importante per i

pazienti, il 68% (n=77) riportava dati completi dei componenti per l'end point combinato primario; quasi tutti (98%; n=112) gli end point combinati primari includevano un end point fatale. Degli 84 end point combinati, per i quali erano disponibili dati, il 54% (n=45) mostrava un gradiente ampio o moderato, sia di importanza per i pazienti, sia di intensità di effetto fra i componenti. La maggior parte dei componenti, analizzati per categorie di importanza per i pazienti, era associata ad una percentuale di eventi più bassa nel gruppo di controllo (mediane di 3,3-3,7% per esiti fatali, critici e maggiori; 12,3% per esiti moderati; 8% per esiti minori). I componenti di maggiore importanza per i pazienti erano associati a effetti di trattamento inferiori rispetto a quelli di minore importanza (riduzione del rischio relativo dell'8% per decesso e del 33% per componenti di minore rilevanza per i pazienti).

Conclusione. L'uso di end point combinati nei trial cardiovascolari è spesso complicato dall'ampiezza dei gradienti rispetto all'importanza sui pazienti e alla intensità degli effetti tra i componenti degli end point. Percentuali di eventi più elevate e maggiori effetti per trattamento associati a componenti meno importanti potrebbero generare una interpretazione fuorviante dell'effetto del trattamento.

Abstract

Objective. To explore the extent to which components of composite end points in randomised controlled trials vary in importance to patients, the frequency of events in the more and less important components, and the extent of variability in the relative risk reductions across components.

Design. Systematic review of randomised controlled trials.

Data sources. Cardiovascular randomised controlled trials published in the *Lancet*, *Annals of Internal Medicine*, *Circulation*, *European Heart Journal*, *JAMA*, and *New England Journal of Medicine*, from 1 January 2002 to 30 June 2003. Component end points of composite end points were categorised according to importance to patients as fatal, critical, major, moderate, or minor.

Results. Of 114 identified randomised controlled trials that included a composite end point of importance to patients, 68% (n=77) reported complete component data for the primary composite end point; almost all (98%; n=112) primary composite end points included a

fatal end point. Of 84 composite end points for which component data were available, 54% (n=45) showed large or moderate gradients in both importance to patients and magnitude of effect across components. When analysed by categories of importance to patients, the most important components were associated with lower event rates in the control group (medians of 3.3-3.7% for fatal, critical, and major outcomes; 12.3% for moderate outcomes; and 8.0% for minor outcomes). Components of greater importance to patients were associated with smaller treatment effects than less important ones (relative risk reduction of 8% for death and 33% for components of minor importance to patients).

Conclusion. The use of composite end points in cardiovascular trials is frequently complicated by large gradients in importance to patients and in magnitude of the effect of treatment across component end points.

Higher event rates and larger treatment effects associated with less important components may result in misleading impressions of the impact of treatment.