

Outcome / end-point / esito

1. Classificazione generale
2. Classificazione degli end-point clinici
3. Classificazione statistica
4. Classificazione degli esiti all'interno del singolo studio

End point

Esistono tre diverse tipologie di classificazione

1. Classificazione generale
2. Classificazione degli end-point clinici
3. Classificazione statistica
4. Classificazione degli esiti all'interno del singolo studio

TERMINOLOGIA

End-point

Più frequentemente utilizzato nei trial clinici

Outcome

Più frequentemente nella ricerca sui servizi sanitari

Possono essere considerati sinonimi

In italiano= misura di esito, risultato

End point

1. Classificazione generale
2. Classificazione degli end-point clinici
3. Classificazione statistica
4. Classificazione degli esiti all'interno del singolo studio

ESEMPIO:

- **Problema:** nella alimentazione del paziente chirurgico il giorno dell'intervento relativamente alla prevenzione del vomito nel post-operatorio.
- **Quesito:** nei pazienti sottoposti ad intervento ch nel post-operatorio un'alimentazione costituita da cibi solidi riduce gli episodi di vomito rispetto ad un alimentazione costituita da cibi liquidi?

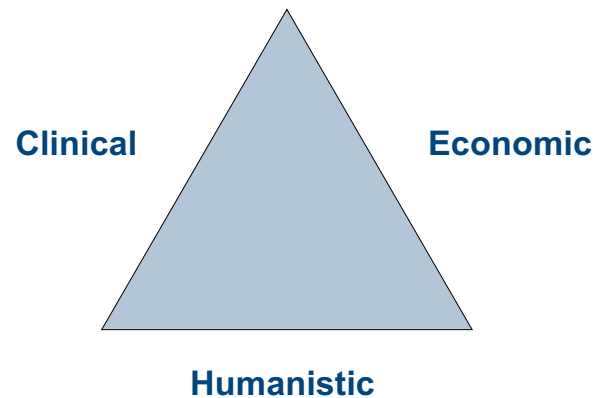
...esempio...

- **Popolazione:** pazienti sottoposti ad intervento chirurgico
- **Intervento:** alimentazione con cibi solidi nel post-operatorio il giorno stesso dell'intervento.
- **Controllo:** alimentazione con cibi liquidi nel post-operatorio il giorno stesso dell'intervento.

- **Outcome:**
 - episodi di vomito
 -
 -
 -
 -

**Pensate ad altri
possibili outcome
che potrebbero
essere
interessanti**

End-point



classificazione generale degli esiti

clinici

- mortalità (mortalità per causa specifica- e.s. cardiovascolare- o totale)
- eventi clinici (infarto del miocardio, stroke)
- misure metaboliche - fisiologiche (colesterolemia, pressione arteriosa)

economici

- Diretti (ospedalizzazione, visite ambulatoriali, test diagnostici, farmaci)
- Indiretti (giornate lavorative perse, attività giornaliere perse)
- intangibili (sofferenza, stress psicosociale, "effetto etichettatura")

umanistici

- sintomi (AUA symptoms score)
- qualità della vita (questionario SF-36, Nottingham Health Profile)
- Stato funzionale (Karnofsky)
- soddisfazione del paziente (Group Health Association of America Survey)

...esempio...

- **Popolazione:** pazienti sottoposti ad intervento chirurgico
- **Intervento:** alimentazione con cibi solidi nel post-operatorio il giorno stesso dell'intervento.
- **Controllo:** alimentazione con cibi liquidi nel post-operatorio il giorno stesso dell'intervento.
- **Outcome:**
 - Episodi di vomito
 - Episodio di diarrea
 - Nausea
 - Soddisfazione del paziente
 - Numero di volte in cui viene somministrato l'antiemetico

End-point

1. Classificazione generale
2. **Classificazione degli end-point clinici**
3. Classificazione statistica
4. Classificazione degli esiti all'interno del singolo studio

clinico	economico	umanistico
EPISODI di vomito	NUMERO DI VOLTE IN CUI VIENE SOMMINISTRATO L'ANTIEMETICO	SODDISFAZIONE DEL PAZIENTE
NAUSEA		
DIARREA		

Classificazione end-points clinici

- **End-point clinici veri**
Eventi morbosi che possono essere rilevati nel corso della storia naturale/post terapeutica di una malattia
- **End-point surrogati**
Variabili anatomico-fisiologiche-metaboliche misurate con test di laboratorio / strumentali
 - surrogati validati
 - surrogati non validati

End point surrogati vs end point clinici

- **Farmaci ipolipemizzanti**
S= colesterolemia
C= mortalità, eventi cardiovascolari
- **Prevenzione delle gastropatie da FANS**
S= ulcera peptica rilevata con endoscopia
C= ulcera peptica sintomatica
- **trattamento dell'osteoporosi**
S= densità minerale ossea
C= fratture da fragilità ossea

Il razionale degli end-point surrogati?

- Premessa: gli end-point clinici richiedono trial di grandi dimensioni e con lunghi follow up per la bassa frequenza degli esiti clinicamente rilevanti
- Quindi sapendo che il fattore di rischio causa morbilità e mortalità
- se l'intervento fa diminuire il fattore di rischio → l'intervento ridurrà anche il rischio di morbilità e mortalità

Esempio: STUDIO SUI CATETERI VENOSI PERIFERICI

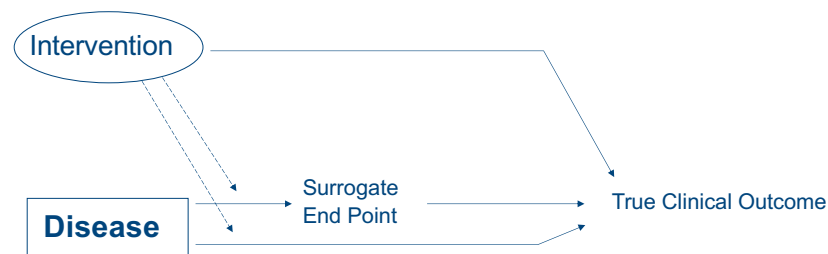
End – point surrogato?

- **Conta delle colonie batteriche tramite coltura della punta del catetere venoso periferico**

End-point clinico vero?

- **Infezione sistemica catetere correlata**
- **Flebite (accettabile)**

Surrogate End Points in Clinical Trials Are We Being Misled?



Fleming T, et al. Ann Intern Med 1996

Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, et al.

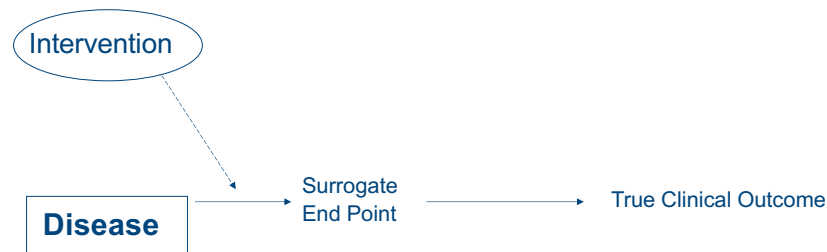
Surrogate end points, health outcomes, and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease

JAMA 1999;282:786-90

esempio: Osteoporosi

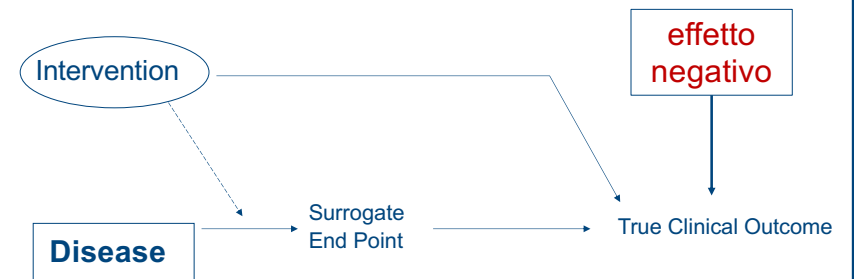
- Densità minerale ossea → rischio di fratture
- Relazione forte
- alendronato: confermano relazione surrogato/clinico vero
- Na floruro: migliora la densità minerale ossea ma aumentato rischio di fratture
- Ca +Vit D: densità minerale ossea invariata ma rischio di fratture ridotto

alendronato nella prevenzione delle fratture in pazienti con osteoporosi



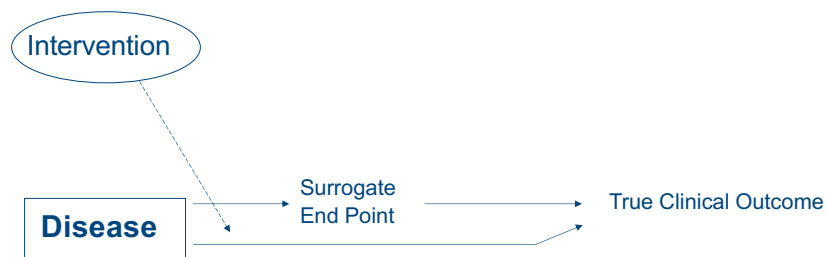
Fleming T, et al. Ann Intern Med 1996

Na floruro nella prevenzione delle fratture in pazienti con osteoporosi



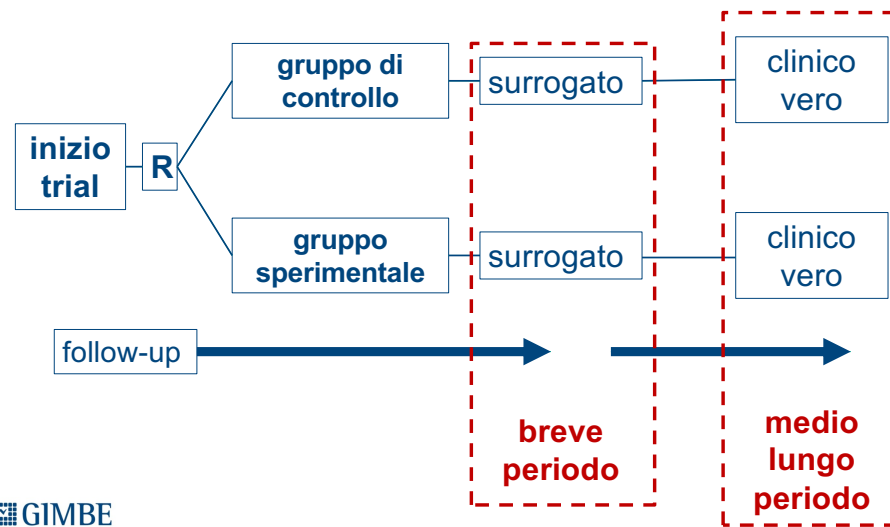
Fleming T, et al. Ann Intern Med 1996

l'associazione Ca +Vit D nella prevenzione delle fratture in pazienti con osteoporosi



Fleming T, et al. Ann Intern Med 1996

Validazione degli end-point surrogati



Gerarchia degli end-point clinici

HARD

↓

SOFT

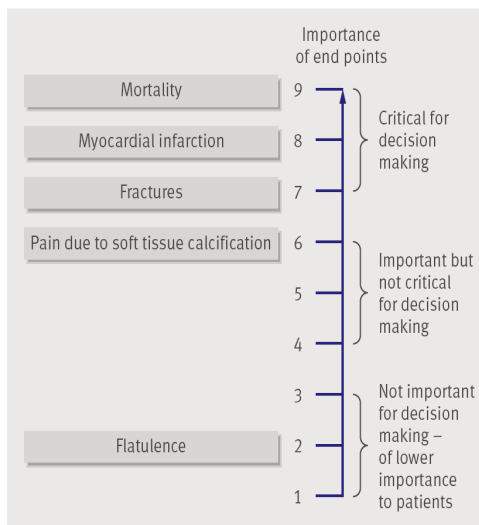


Fig 1 Hierarchy of outcomes according to importance to patients to assess effect of phosphate lowering drugs in patients with renal failure and hyperphosphataemia

Guyatt GH, et al. BMJ, 2008

End-points

1. Classificazione generale
2. Classificazione degli end-point clinici
3. **Classificazione statistica**
4. Classificazione degli esiti all'interno del singolo studio

Classificazione statistica degli esiti

- | | |
|----------------|------------|
| 1. Dichotomous | Dicotomici |
| 2. Continuous | Continui |
| 3. Categorical | Categorici |
| 4. Count | |

Classificazione statistica degli esiti

1. Dicotomici

Misura dell'esito:
probabilità che si verifichi l'esito

esempi:
morte, eventi clinici (stroke, infarto del miocardio, ecc)

Classificazione statistica degli esiti

2. Continui

Misura dell'esito:
differenza media
differenza mediana

esempi:
peso, pressione arteriosa, colesterolemia, ecc

Classificazione statistica degli esiti

3. Categorici

Misura dell'esito:
probabilità di categoria (p_1, p_2, \dots)

esempi:
classi NYHA, classificazione TNM, ecc

Classificazione statistica degli esiti

4. Count

Misura dell'esito:

numero di eventi all'interno di un intervallo temporale

esempi:

N° attacchi di angina (emicrania, asma)

N° di ospedalizzazioni

...esempio...

- **Popolazione:** pazienti sottoposti ad intervento chirurgico
- **Intervento:** alimentazione con cibi solidi nel post-operatorio il giorno stesso dell'intervento.
- **Controllo:** alimentazione con cibi liquidi nel post-operatorio il giorno stesso dell'intervento.
- **Outcome:**
 - Episodi di vomito
 - Episodio di diarrea
 - Nausea
 - Soddisfazione del paziente
 - Numero di volte in cui viene somministrato l'antiemetico

dicotomici	continui	categorici	Count
VOMITO (SI/NO)	NAUSEA SCALA DA 1 A 10	SODDISFAZIONE (Per nulla soddisfatto Poco soddisfatto soddisfatto Molto soddisfatto Completamente soddisfatto)	NUMERO ANTIEMETICI SOMMINISTRATI
	SODDISFAZIONE SCALA DA 1 A 10		

End-points

1. Classificazione generale
2. Classificazione degli end-point clinici
3. Classificazione statistica
4. **Classificazione degli esiti
all'interno del singolo studio**

Classificazione degli esiti all'interno del singolo studio

- All'interno di uno studio rarissime volte si considera un solo outcome
- Generalmente in uno studio sono previsti più outcome
 - Outcome primario
 - Outcome secondari

definizioni degli outcome all'interno del singolo studio

- **outcome primario**
 - Uno solo
 - Per la stima della dimensione del campione si tiene conto della sua incidenza/prevalenza
 - Quindi tutto lo studio è quindi strutturato in sua funzione
- **Outcome secondari**
 - generalmente più di uno
 - forniscono informazioni aggiuntive la cui validità va comunque confermata con altri studi

...esempio...

- **Popolazione:** pazienti sottoposti ad intervento chirurgico
- **Intervento:** alimentazione con cibi solidi nel post-operatorio il giorno stesso dell'intervento.
- **Controllo:** alimentazione con cibi liquidi nel post-operatorio il giorno stesso dell'intervento.
- **Outcome:**
 - Episodi di vomito
 - Episodio di diarea
 - Nausea
 - Soddisfazione del paziente
 - Numero di volte in cui viene somministrato l'antiemetico

primario	secondari
Episodi di vomito	Episodio di diarrea Nausea Soddisfazione del paziente Numero di volte in cui viene somministrato l'antiemetico

	C generale	c. statistica	C all'interno del protocollo
vomito	Clinico vero	dicotomico	primario
Soddisfazione del paziente	umanistico	Continuo o categorico a seconda della modalità utilizzata per la rilevazione	secondario
Numero di antiemetici somministrati	economico	continuo	secondario