Quali end-point bisogna misurare negli studi sui bambini?

Data 02 marzo 2009
Categoria pediatria

Una revisione sistematica ha affrontato l'importante questione di quali outcome bisognerebbe misurare negli studi effettuati sui bambini.

Lo scopo di un trial clinico è quello di determinare i benefici e i rischi di un intervento, misurando gli effetti dei differenti trattamenti sugli outcome. La selezione di outcome appropriati, quindi, è di fondamentale importanza per valutare se un intervento è migliore di un altro.
Esiste una eterogeneità tra gli studi clinici su specifiche malattie riguardo gli outcome da selezionare; questa eterogeneità giustifica la difficoltà di selezionare outcome appropriati (Clarke M. Trials 2007; 8: 39; Duncan PW et al. Stroke 2000; 31: 1429–38).
In questa revisione sono stati inclusi clinical trial nei quali viene spiegato in che modo sono stati selezionati gli esiti degli studi condotti su bambini di età <16 anni.
L'obiettivo è stato revisionare in modo sistematico gli studi che hanno affrontato il processo di selezione degli “outcome domain” (ambito relativamente ampio di effetti della malattia sul bambino, nel quale può verificarsi un miglioramento in risposta al trattamento) e degli outcome da misurare nei clinical trial condotti su bambini di età <16 anni. L’interesse esclusivo verso i bambini deriva dalla considerazione che non sono “piccoli adulti”, per cui la metodologia utilizzata per condurre studi clinici deve essere adattata a questa popolazione. In particolare, il processo di selezione degli outcome da includere nella sperimentazione pediatrica deve tener conto delle differenze tra adulti e bambini; ad esempio, dato che il sistema nervoso centrale dei bambini non è ancora completamente sviluppato, occorre includere misure di esito che rilevino eventuali effetti del trattamento sullo sviluppo intellettuale.

Lo studio è stato condotto attraverso un’analisi nel database Cochrane (nessuna restrizione sulle date) e MEDLINE (dal 1950 al 2006), CINAHL (dal 1982 al 2006), Scopus (dal 1966 al 2006), effettuata indipendentemente da due revisori. Scopus è una piattaforma che consente la ricerca di diversi database simultaneamente, tra cui anche EMBASE.
I 2 revisori hanno utilizzato nella selezione dei testi le seguenti parole chiave: “Clinical trials'', ''Outcomes'', ''Bambini'' e “Metodologia”.
I criteri di inclusione comprendevano studi che sviluppavano o applicavano la metodologia per la selezione degli “outcome domains” o degli esiti utilizzati negli studi clinici in bambini di età <16 anni e revisioni sistematiche di questi articoli.
Sono stati esclusi dalla revisione gli studi che non riportavano l’applicabilità dei risultati alla popolazione pediatrica; studi che discutevano come misurare piuttosto che come selezionare un “outcome domain” o un esito da utilizzare nei trial clinici (questa categoria includeva gli studi che specificavano le caratteristiche delle prestazioni o degli outcome o dei loro strumenti di misura); studi che valutavano gli interventi somministrati agli adulti per misurare i risultati nei bambini, ad esempio, la selezione di outcome neonatali per valutare l’intervento somministrato alle madri.

Gli end point, estratti da un revisore e controllati indipendentemente da un secondo, consistevano in: 1) le condizioni per le quali gli “outcome domain” o gli outcome sono stati utilizzati; 2) la descrizione del metodo; 3) i soggetti coinvolti nella selezione degli “outcome domain”; 4) gli “outcome domain” o gli outcome selezionati; 5) il setting geografico, accertato attraverso la lettura del testo o, dove elencati, i nomi e le istituzioni delle persone coinvolte nelle collaborazioni; 6) i limiti del metodo definiti dagli autori.

Attraverso l’analisi della letteratura sono stati individuati 8889 abstract potenzialmente rilevanti; di questi, 70 sono stati recuperati e 25 sono stati inclusi nella revisione.
I 25 studi hanno descritto il lavoro di 13 gruppi di ricerca di varie specialità pediatriche: terapia intensiva, odontoiatria, gastroenterologia, ematologia, neonatologia, psichiatria, neurologia, pediatria respiratoria, reumatologia.
Sei di questi gruppi miravano alla realizzazione di una dichiarazione di consenso sulle misure dell’esito, che avrebbe dovuto essere utilizzata nell’ambito delle sperimentazioni cliniche in alcune condizioni mediche. Cinque gruppi hanno discusso su quali outcome misurare come parte di workshop che hanno affrontato la progettazione di uno studio clinico. L’obiettivo di due gruppi era conoscere le opinioni di esperti clinici su quali outcome misurare rispettivamente in uno studio su bambini asmatici e in uno studio sulla sicurezza di due interventi odontoiatrici.
Non sono state individuate revisioni sistematiche di studi che hanno selezionato misure di esito.

Delle 13 collaborazioni
• quattro hanno utilizzato tecniche strutturate per formulare un consenso, come la tecnica NGT (nominal group technique) e/o la tecnica Delphi; la tecnica NGT implica l’uso di una discussione strutturata faccia-faccia per risolvere un problema, mentre la tecnica Delphi consiste nel richiedere i pareri dei singoli individui, raccoglierli e rinviarli agli stessi per generare una discussione e raggiungere infine un accordo;
• otto hanno ottenuto il consenso attraverso una discussione strutturata, ma senza usare le tecniche sopra menzionate;
• un gruppo ha raccolto pareri in un questionario; la metodologia utilizzata è stata descritta con sufficiente precisione da rendere lo studio ripetibile (Smith MA et al. Aust N Z J Publi Health 1996; 20: 69-75).

Tutti i gruppi hanno descritto il background dei partecipanti; solamente 2 di questi gruppi hanno descritto in dettaglio il

processo attraverso il quale è stato deciso quali soggetti coinvolgere.
Tutti i 13 gruppi hanno incluso, nella selezione degli outcome, esperti clinici e nella ricerca sulle condizioni cliniche in oggetto; alcuni hanno anche coinvolto biostatistici ed epidemiologi. Tre gruppi hanno accertato le opinioni dei genitori dei bambini, ma nessuno si è rivolto direttamente ai bambini coinvolti. Tre gruppi hanno dichiarato la presenza di rappresentanti dell'industria o della FDA.
Tre gruppi hanno tentato di validare gli outcome selezionati, per esempio inviando un questionario a una selezione di esperti internazionali o attraverso un'analisi della letteratura.
Gli outcome selezionati sono stati classificati in: stato e complicazioni della malattia, effetti avversi della terapia, stato funzionale, outcome sociali e familiari, qualità della vita, utilizzo di risorse.

Questa è la prima revisione che affronta la selezione di outcome da utilizzare nei clinical trial pediatrici. Nessun gruppo tra gli studi esaminati ha coinvolto direttamente i bambini nel processo di selezione dei risultati. Sebbene l'obiettivo delle sperimentazioni cliniche dovrebbe essere quello di determinare se i pazienti traggono benefici da un intervento, non sono stati identificati studi che hanno direttamente chiesto ai bambini che cosa loro consideravano essere il più pertinente "outcome domain" o outcome.

Tra i limiti della revisione è stata evidenziata la probabile mancata selezione di alcuni studi a fronte dello screening per due volte di 8889 abstract. È anche possibile che alcuni studi siano stati esclusi perché non ricercati nell'ambito della cosiddetta "letteratura grigia", come ad esempio esiti di conferenze non pubblicati.

Questi risultati indicano che pochissimi studi pediatrici hanno affrontato la selezione degli esiti clinici e mostrano chiaramente come non sia appropriato utilizzare in popolazioni pediatriche gli outcome impiegati nel clinical trial rivolti agli adulti.
Nel complesso, anche se gli studi identificati in questa revisione hanno fornito alcune informazioni utili sulla selezione dei risultati nelle sperimentazioni cliniche nei bambini, la migliore strategia per selezionare outcome non è ancora nota e sono necessarie ulteriori ricerche per far sì che questo processo sia svolto molto più facilmente e in modo più uniforme, coinvolgendo anche i bambini ed i loro genitori nella selezione degli esiti da misurare.

Riferimentobibliografico

Sinha I. A systematic review of studies that aim to determine which outcomes to measure in clinical trials in children. PLoS Medicine 2008; 5; 569-78.

A cura delle Dott.sse Paola D'Incau e Valentina Boscaro

Contributo gentilmente concesso dal [b]Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia[/b] - [url]http://www.pharmtox.org/sif/[/url]