



# Trials clinici nella nefrolitiasi: di che cosa abbiamo bisogno? Presente e futuro della ricerca clinica

L. Borghi<sup>1</sup>, A. Nouvenne<sup>1</sup>, B. Prati<sup>1</sup>, F. Allegri<sup>1</sup>, A. Guerra<sup>1</sup>, U. Maggiore<sup>2</sup>,  
T. Meschi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche, Università di Parma

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università di Parma



L. Borghi

## Introduzione

Nonostante l'importante morbilità legata alla elevata prevalenza della calcolosi renale nella popolazione generale, esistono relativamente pochi studi clinici sul suo trattamento.

La sperimentazione clinica è lo strumento più affidabile a nostra disposizione per valutare l'efficacia di un trattamento. La qualità delle prove scientifiche fornite da uno studio clinico dipende dalla specificità del contesto in cui l'intervento è testato, cioè dalle sue indicazioni, dalle caratteristiche e dal grado di compliance raggiunto (1).

Il trial clinico è uno studio prospettico effettuato per confrontare l'effetto di uno o più interventi nei confronti di un controllo (2). Alla valutazione basale è necessario che il gruppo di controllo sia simile al gruppo di intervento: solo così sarà possibile ragionevolmente attribuire le differenze di risultato all'effetto dell'intervento. La randomizzazione è il modo preferito di assegnare i partecipanti al gruppo di controllo o al gruppo di intervento; essa tende, nel lungo periodo, a bilanciare equamente tutti i fattori prognostici, compresi quelli non misurati, non misurabili e/o sconosciuti.

Sia il ricercatore che il partecipante dovrebbero agire "in cieco" nei confronti del trattamento anche per minimizzare il rischio che siano prescritti trattamenti compensativi in modo diverso nei gruppi. Ovviamente, men-

tre il "doppio cieco" è facilmente utilizzabile per testare farmaci, la sua applicazione è praticamente impossibile quando l'obiettivo è valutare l'effetto di un intervento dietetico.

## Scelta della popolazione in studio

Prima di iniziare il trial è indispensabile specificare la categoria di pazienti da studiare e la strategia da utilizzare per il reclutamento (3).

I pazienti in esame sono definiti dai criteri di inclusione ed esclusione. Questi criteri sono scelti in modo da selezionare i pazienti che con maggiore probabilità potrebbero trarre beneficio dal trattamento. Ad esempio, un trattamento dietetico sarebbe meno efficace in caso di malattie ereditarie come la cistinuria.

Anche la strategia pratica di reclutamento è importante. Per esempio, l'arruolamento effettuato in centri di II o III livello piuttosto che dai medici di Medicina Generale tende a selezionare pazienti più gravi e più motivati; esiste, nella Medicina Generale, un unico RCT in doppio cieco sulla nefrolitiasi che, nonostante un bacino di utenza di 17.000 abitanti, è stato in grado di includere solo 50 soggetti, seguiti per una media di 40 mesi (4).

La popolazione in studio dovrebbe essere la più omogenea possibile. È obbligatoria una caratterizzazione precisa del fenotipo del calcolo. Questo è spesso difficile a causa della incostante disponibilità dell'analisi della composizione del calcolo. Nella nefrolitiasi calcica, l'analisi della composizione del calcolo permette di distinguere

tra calcoli di calcio-ossalato, calcio-fosfato e misti con percentuali diverse, perché questi calcoli si differenziano per storia naturale, gravità, incidenza di recidive e risposta al trattamento. Per questo motivo diversi studi pubblicati non sono facilmente confrontabili (5-7). Inoltre, le popolazioni devono essere omogenee per quanto riguarda le alterazioni metaboliche (ipercalcemia, ipocitraturia ecc.). Poiché queste anomalie sono note per aumentare il rischio di nefrolitiasi, in diversi studi i pazienti sono selezionati sulla base di esse (5, 7-12). Un'eccezione a questa regola è il caso in cui un trattamento può essere ugualmente efficace su due o più tipi di calcolo. Anche molti altri aspetti, come la gravità della malattia, gli interventi chirurgici, il numero di calcoli ecc. devono essere valutati con precisione.

### Stima della dimensione del campione e presupposti

Ogni sperimentazione clinica deve arruolare un numero sufficiente di partecipanti per raggiungere una potenza statistica adeguata. Il potere è la probabilità che il trial rilevi una vera differenza tra i trattamenti, cioè sia statisticamente significativo. La potenza dipende dalla grandezza della differenza tra i trattamenti, dalla variabilità della risposta, e dall'analisi statistica in uso (13). Comunemente, una dimensione del campione è scelta in modo tale da ottenere una potenza da 80 a 95%. Il complemento del potere è la probabilità di un risultato falso negativo. Per esempio, un campione in cui si raggiunge una potenza dell'80%, ha un rischio del 20% di un risultato falsamente negativo.

Uno studio clinico sulla recidiva litiasica dovrebbe durare almeno tre anni, preferibilmente cinque, poiché quasi ogni trattamento profilattico mostra il suo effetto significativo in media dopo 2 anni. Infatti, per fattori in gran parte sconosciuti, i trattamenti profilattici più efficaci descritti in letteratura sono in grado di indurre una rapida (settimane o mesi) riduzione dei fattori urinari di rischio litogeno, mentre la maggiore riduzione del tasso di recidiva si verifica in seguito (> 2 anni) (5-9, 14-17).

Per calcolare la potenza, lo sperimentatore deve specificare in anticipo la presunta differenza di risposta tra i gruppi intervento e controllo. L'effetto dell'intervento di solito è dedotto da studi precedentemente pubblicati. Spesso, però, sono disponibili solo le informazioni riguardanti la prognosi dei pazienti con il trattamento standard. In questo caso, può essere considerata clinicamente significativa anche una differenza minima.

A volte, si può valutare se un trattamento è equivalente

o, semplicemente, non inferiore ad un altro. I trials di equivalenza e di non inferiorità sono spesso previsti ogni volta che il trattamento standard sia costoso o poco gradito ai pazienti, rendendo così preferibile un trattamento altrettanto efficace ma più semplice.

La Tabella I elenca tutti gli studi di intervento randomizzati pubblicati sulla nefrolitiasi e i dati che potrebbero essere alla base per il calcolo della dimensione del campione.

### Valutazione basale

Prima di iniziare l'intervento, tutte le caratteristiche di base dovrebbero essere misurate in tutti i partecipanti. Nei gruppi randomizzati questo ci permette di valutare il successo del processo di randomizzazione e in che modo i risultati dello studio sono confrontabili con quelli provenienti da altri studi.

Individuare gli squilibri non inficia i risultati, ma rende più complicata la loro interpretazione. Di solito le tecniche di regressione multipla o stratificazione sono utilizzate per correggere i risultati, quando sono presenti differenze di base. Vale la pena notare che i test statistici che confrontano i gruppi randomizzati al basale (come riportato in diversi articoli di ricerca) sono privi di significato, dal momento che la randomizzazione rende l'ipotesi "null" vera per definizione. È essenziale che la definizione di "baseline" sia uniforme per l'intera popolazione in studio e che le caratteristiche di base rispecchino il più strettamente possibile le condizioni cliniche al momento della randomizzazione.

La Tabella II mostra l'impostazione di base ideale per eseguire correttamente un RCT per valutare l'effetto di un intervento sul tasso di recidiva litiasica. Come detto, la caratterizzazione della composizione dei calcoli è fondamentale. Al contrario, la misurazione dei fattori urinari di rischio litogeno non è obbligatoria se l'endpoint primario è la "recidiva litiasica". In questo contesto, la conoscenza della composizione urinaria è utile a sostenere le conclusioni relative all'endpoint primario, ma non è essenziale per valutare l'efficacia dell'intervento.

### Intervento e farmaci concomitanti

La Tabella III mostra i principali RCT pubblicati con la "recidiva", come obiettivo primario, classificati per la composizione del calcolo.

Gli interventi farmacologici o dietetici sono possibili se


**TABELLA I - DATI NECESSARI PER UN CALCOLO DELLA DIMENSIONE DEL CAMPIONE SULLA BASE DI TUTTI GLI INTERVENTIONAL RCT PUBBLICATI**

Obiettivo	Popolazione studiata	Intervento	Central tendency	Variabilità	Bibliografia
Escrezione di ossalato urinario	Produttori di calcoli di CaOx con iperossaluria  Maschi e Femmine	Probiotici (Oxadrop)	52.6 mg	IQR da 44.6 a 68	Goldfarb DS, JASN 2007; 2: 745-749
Fattori di rischio per calcoli urinari	Soggetti sani a riposo a letto in dieta metabolica  Maschi e Femmine	KMg Citrato	Ca 222 mg K 82 mEq Mg 165 mg Cit 976 mg pH 6.56 RSR CaOx 3.37 RSR brush 1.82 Acido Urico Indissociato 70 mg	SD 71 SD 11 SD 45 SD 330 SD 0.41 SD 1.50 SD.01 SD 91	Zerwekh JE, J Urol 2007; 177: 2179-2184
Fattori di rischio per calcoli urinari	Soggetti sani e produttori di calcoli di CaOx in dieta metabolica  Maschi e Femmine	Succo d'arancia	Cit 1000 mg NAE 17.3 Mg 108 mg K 85 mEq Amm 23 mEq Ox 35 mg RS CaOx 3.71 RS brush 0.82	Range 450-1400 SD 20.8 SD 28 SD 21 SD 8 SD 6 SD 1.58 SD 0.56	Odvina CV, JASN 2006; 1: 1269 - 1274
Escrezione, assorbimento, sintesi endogena di ossalato	Soggetti sani e produttori di calcoli di CaOx in dieta metabolica  Maschi e Femmine	Acido Ascorbico	Ox ur 51.2 mg Ox assorbimento % 10.5 Ox endogeno 49 mg	SD 12.5 SD 3.2 SD 12	Massey LK, J Nutr 2005; 135: 1673 -1677
Calcio e Ossalato Urinari, Tiselius Risk Index (TRI)	Soggetti sani in dieta metabolica  Maschi	Ca Carbonato	Ox 11.7 mg Cit 159 mg Ca 207 mg TRI 0.57	SD 4.5 SD 109 SD 104 SD 0.22	Domrongkitchaiporn S, Kidney Int 2004; 65: 1835-1841
Fattori di rischio per calcoli urinari	Soggetti sani in dieta metabolica  Maschi e Femmine	Dieta povera di Ca	Ca 148 mg Ox 25 mg Vol 1814 mL pH 6.25 RS CaOx 4.3 Cit 849 mg	SD 55 SD 7 SD 626 SD 0.31 SD 2.2 SD 299	Heller HJ, J Urol 2003; 169: 470-474
Fattori di rischio per calcoli urinari	Soggetti sani  Maschi	Succo di mirtillo	Ca 121 mg Ox 9.9 mg Cit 714 mg Vol 1805 mLi Limite di metastabilità 0.007 RS CaOx 1.46 RS ac urico 0.96 RS brushite 0.68	SD 44 SD 1.8 SD 129 SD 176.53 SD 0.45 SD 9.16 SD 7.48 SD 7.48	McHarg T, BJU Int 2003; 92: 765-768

*continua*

**TABELLA I - DATI NECESSARI PER UN CALCOLO DELLA DIMENSIONE DEL CAMPIONE SULLA BASE DI TUTTI GLI INTERVENTIONAL RCT PUBBLICATI**

Obiettivo	Popolazione studiata	Intervento	Central tendency	Variabilità	Bibliografia
Recidiva di calcoli	Produttori recidivi di calcoli di CaOx con ipercalciuria idiopatica  Maschi	Dieta a contenuto normale di calcio e a basso contenuto di proteine e di sale	20% a 5 anni	-	Borghi L, NEJM 2002; 346: 77-84
Recidiva di calcoli	Produttori di calcoli di CaOx post-litotripsia  Maschi e Femmine	KCittrato	0% a 1 anno	-	Soygur T, J Endourol 2002; 16: 149-152
Recidiva di calcoli	Produttori recidivi di calcoli di CaOx  Maschi e Femmine	KMg Citrato	12.9% a 3 anni	-	Ettinger B, J Urol 1997;158: 2069-2073
Recidiva di calcoli	Produttori di calcoli di calcio (primo episodio)  Maschi e Femmine	Acqua	12.1% a 5 anni	-	Borghi L, J Urol 1996; 155: 839-843
Recidiva di calcoli	Produttori recidivi di calcoli di CaOx  Maschi e Femmine	NaKCitrato	69% a 3 anni	-	Hofbauer J, BJU 1994; 73: 362-365
Recidiva di calcoli e Stone Rate	Produttori recidivi di calcoli di CaOx e CaP con ipocitraturia  Maschi e Femmine	KCittrato	27.8% a 3 anni Stone Rate 0.1	- SD 0.2	Barcelo P, J Urol 1993;150: 1761-1764
Recidiva di calcoli e Stone Rate	Produttori recidivi di calcoli di CaOx e di CaOx-CaP con ipercalciuria  Maschi e Femmine	Dieta, Fluidi, Indapamide e Allopurinolo	12.5% a 3 anni Stone Rate 0.04	- SD 0.11	Borghi L, J Cardiovasc Pharm 1993; 22: S78-S86
Recidiva di calcoli e Stone Rate	Produttori recidivi di calcoli di CaOx e di CaOx-CaP con ipercalciuria  Maschi e Femmine	Diuretici tiazidici (Triclorometiazide)	8.3% a 2 anni Stone Rate 0.13	- SD 0.33	Ohkawa M, BJU 1992; 69: 571-576
Recidiva di calcoli e Stone Rate	Produttori recidivi di calcoli di calcio  Maschi	Diuretici tiazidici (Triclorometiazide) e Allopurinolo	51% a 4.6 anni Stone Rate 0.20	- -	Kohri K, Urology 1990; 36: 309-314
Recidiva di calcoli e Stone Rate	Produttori recidivi di calcoli di CaOx  Maschi e Femmine	Diuretici tiazidici (Clortalidone)	13% a 3 anni Stone Rate 0.05	- -	Ettinger B, J Urol 1988; 139: 679-684
Recidiva di calcoli e Stone Rate	Produttori recidivi di calcoli di CaOx con normocalciuria e iperuricosuria  Maschi e Femmine	Allopurinolo	31% a 3 anni Stone Rate 0.12	- -	Ettinger B, NEJM 1986; 315: 1386

**TABELLA I - DATI NECESSARI PER UN CALCOLO DELLA DIMENSIONE DEL CAMPIONE SULLA BASE DI TUTTI GLI INTERVENTIONAL RCT PUBBLICATI**

Obiettivo	Popolazione studiata	Intervento	Central tendency	Variabilità	Bibliografia
Recidiva di calcoli e Stone Rate	Produttori recidivi di calcoli di CaOx Maschi e Femmine	Diuretici tiazidici (Clortalidone)	23% a 2.4 anni Stone Rate 0.06	- -	Ettinger B, In: Urolithiasis and Related Clinical Research. Ed. Schwille et al, Plenum Press, 1985; pag 549-552
Stone Rate	Produttori recidivi di calcoli di calcio Maschi e Femmine	Ortofosfato	0.20	-	Robertson WG, In: Urolithiasis and Related Clinical Research. Ed. Schwille et al, Plenum Press, 1985; pag 545-548
Recidiva di calcoli	Produttori recidivi di calcoli di calcio Maschi e Femmine	Diuretici tiazidici (Idroclorotiazide)	22% a 3 anni	95% CI	Laerum E, Acta Med Scand 1984; 215: 383-9
Recidiva di calcoli	Produttori recidivi di calcoli di calcio Maschi e Femmine	Acqua	5.3% a 2 anni	-	Ulman A, Presse Medicale 1984; 13: 1257-1260
Raddoppiamento dell'area dei calcoli e recidiva di calcoli (nuovi calcoli)	Produttori di calcoli di struvite con infezioni da batteri che scindono liurea Maschi e Femmine	Acido acetoidrossamico	0% a 1.3 anni 0% a 1.3 anni	- -	Williams JJ, NEJM 1984; 311: 760-764
Recidiva di calcoli Calcio urinario	Produttori recidivi di calcoli di calcio Maschi e Femmine	Diuretici tiazidici (Idroclorotiazide)	24% a 1 anno Ca 153 mg Ca 2.28 mmol	- SD 110 SD 1.45	Scholz D, J Urol 1982; 128: 903-907
Recidiva di calcoli e Tasso di recidiva (numero di calcoli/paziente/anno)	Produttori recidivi di calcoli di calcio Maschi e Femmine	Diuretici tiazidici (Bendroflumetiazide)	15% a 1.5 anni Stone rate 0.09	- -	Brocks P, Lancet 1981; 18: 124-125
Recidiva di calcoli e Calcio Urinario	Produttori recidivi di calcoli di CaOx in dieta a basso contenuto di calcio Maschi e Femmine	Dieta a basso contenuto di calcio	30% a 3 anni Ca 183 mg	- SD 43	Ettinger B, Am J Med 1976; 61: 200-206
Recidiva di calcoli	Produttori di calcoli di CaOx al primo episodio Maschi e Femmine	Dieta a basso contenuto di proteine animali e ad alto contenuto di fibre, normocalcica	Tasso di recidiva 7.1/100 persone/anno	-	Hiatt RA, Am J Epidem 1996; 144: 25-33
Recidiva di calcoli	Produttori recidivi di calcoli di CaOx Maschi e Femmine	Allopurinolo	22% a 1 anno 25% a 5 anni	-	Smith MJV, J Urol 1977; 117: 690-692
Recidiva di calcoli	Produttori recidivi di calcoli di calcio Maschi e Femmine	Diuretici tiazidici (Idroclorotiazide)	32% a 3 anni	-	Fernandez-Rodriguez M, Actas Urol Esp 2006; 30: 305-309

TRI= Tiselius Risk Index; SD= Deviazione Standard; IQR= Range Inter Quantile; RS= Supersaturazione Relativa; CaOx= Ossalato di Calcio; NAE= Escrezione di acido netta; Recidiva di calcoli=% di pazienti che recidivano nel corso dell'intervento; Stone Rate= Numero di calcoli/paziente/anno; CI= Intervallo di Confidenza.

**TABELLA II** - CARATTERISTICHE DI BASE DA RACCOGLIERE PER OGNI CALCOLOTICO ARRUOLATO IN UN INTERVENTIONALE RCT, AL FINE DI STABILIRE L'EFFETTO DELLA TERAPIA SIA FARMACOLOGICA CHE NON FARMACOLOGICA NELLA PREVENZIONE DELLE RECIDIVE DI CALCOLOSI

INFORMAZIONI DI BASE OBBLIGATORIE	
Età	
Sesso	Malattie rilevanti concomitanti
Peso corporeo	Terapie farmacologiche concomitanti
Altezza	Abitudini dietetiche (fondamentali per i trials sul trattamento dietetico)
Pressione arteriosa	
Storia familiare di calcoli	Creatinina sierica
Composizione dei calcoli	Calcio sierico
Numero totale di calcoli formati	Acido urico sierico
Età del primo episodio	
Tasso di recidiva (numero di calcoli/paziente/anno)	Esame delle urine standard
Numero di calcoli ritenuti	Urocoltura (essenziale per i trials sui calcoli di struvite)
Numero di procedure urologiche per eliminare i calcoli	
INFORMAZIONI DI BASE MOLTO UTILI	
Sodiemia	Volume delle urine nelle 24 ore
Cloremia	Creatinina urinaria delle 24 ore
Potassiemia	pH urinario delle 24 ore
Magnesiemia	Calcio urinario delle 24 ore
Fosforemia	Ossalato urinario delle 24 ore
PTH sierico	Acido Urico urinario delle 24 ore
Bicarbonatemia	Citrato urinario delle 24 ore
	Ammonio urinario delle 24 ore (per trials sui calcoli di struvite)
	Screening per la cistina o cistina delle 24 ore (per trials sui calcoli di cistina)
INFORMAZIONI DI BASE ACCESSORIE	
Urea urinaria delle 24 ore	Magnesio urinario delle 24 ore
Sodio urinario delle 24 ore	Solfato urinario delle 24 ore
Cloro urinario delle 24 ore	Saturazione relative per: - CaOx
Potassio urinario delle 24 ore	- CaP
Fosforo urinario delle 24 ore	- Acido Urico

si basano su un adeguato background scientifico. Considerando la letteratura, è utile notare che, attualmente, per quanto riguarda la nefrolitiasi, non è eticamente accettabile effettuare qualsiasi intervento senza che venga imposto anche un adeguato aumento dell'apporto di liquidi.

I farmaci concomitanti sono un punto cruciale: dovrebbero essere evitati tutti i farmaci, non previsti dal protocollo, che possono esercitare un effetto positivo o negativo sulla storia naturale della nefrolitiasi. La supplementazione con calcio, vitamina C, vitamina D ecc. è accettabile solo se è equilibrata nei gruppi o se è stata pianificata in anticipo un'analisi per sottogruppi.

## Randomizzazione

La randomizzazione rimuove i pregiudizi del ricercatore ad assegnare i trattamenti e produce gruppi che sono comparabili per fattori prognostici. Esistono diversi metodi di randomizzazione e tutti si basano sul presupposto che né il partecipante né lo sperimentatore sappiano quale trattamento sarà assegnato prima dell'inserimento dei partecipanti nello studio.

Metodi particolari di randomizzazione possono essere la randomizzazione stratificata, a blocchi e la adattativa. La stratificata è utile quando è prevista l'analisi per sottogruppi e in caso di sperimentazioni multicentriche in cui

TABELLA III - RCT CON "RECIDIVA" COME ENDPOINT PRIMARIO

Bibliografia	Popolazione nello studio	No. di pazienti che hanno completato lo studio	Tipo di intervento	Durata media del trattamento	Recidiva %	p
<b>CALCIUM STONES</b>						
Borghi L. et al, 2002	Produttori di calcoli di CaOx con ipercalciuria idiopatica Maschi	103	Dieta a contenuto normale di calcio e basso contenuto di proteine e sale <i>vs</i> Dieta tradizionale a basso contenuto di calcio	5 anni	20% <i>vs</i> 38%	p=0.04
Soygur T. et al, 2002	Produttori di calcoli di CaOx post-litotrissia, sia senza calcoli che con frammenti residui Maschi e Femmine	60	KCitrato 60 mEq <i>vs</i> Nessun trattamento	1 anno	0% <i>vs</i> 28.5% (senza calcoli)	p<0.05
					12.5% <i>vs</i> 44.5% (frammenti residui)	p<0.05
Ettinger B. et al, 1997	Produttori recidivi di calcoli di CaOx Maschi e Femmine	41	K-Mg-Citrato (42-21-63 mEq) <i>vs</i> Placebo	3 anni	12.9% <i>vs</i> 63.6%	Non eseguito
Borghi L. et al, 1996	Produttori di calcoli (primo episodio) Maschi e Femmine	199	Apporto di acqua tale da raggiungere un volume urinario > 2L <i>vs</i> Nessun trattamento	5 anni	12.1% <i>vs</i> 27%	p=0.008
Hofbauer J. et al, 1994	Produttori recidivi di calcoli di CaOx Maschi e Femmine	22	Assunzione di Na-K-Citrato x3 tale da ottenere un pH di 7-7.2 <i>vs</i> Raccomandazioni profilattiche generali	3 anni	69% <i>vs</i> 73%	p=0.65
Barcelo P. et al, 1993	Produttori recidivi di calcoli di CaOx e CaP con ipocitraturia Maschi e Femmine	38	K Citrato 20 mEq x3 <i>vs</i> Placebo	3 anni	27.8% <i>vs</i> 80%	Non eseguito
Borghi L. et al, 1993	Produttori recidivi di calcoli di CaOx e CaOx-CaP con ipercalciuria, senza calcoli al momento della valutazione di base	64	Dieta e fluidi (I) <i>vs</i> Dieta e fluidi + Indapamide 2.5 mg (II) <i>vs</i> Dieta e fluidi + Indapamide 2.5 mg + Allopurinolo 300 mg (III)	3 anni	42.8% (I) <i>vs</i> 15.8% (II) <i>vs</i> 12.5% (III)	p=0.02 (II e III <i>vs</i> I)
Ohkawa M. et al, 1992	Produttori recidivi di calcoli di CaOx e CaOx-CaP con ipercalciuria Maschi e Femmine	175	Triclormetiazide 4 mg <i>vs</i> Nessuna terapia	2 anni	8.3% <i>vs</i> 14.1%	0.05<p>0.1

continua

TABELLA III - RCT CON "RECIDIVA" COME ENDPOINT PRIMARIO

Bibliografia	Popolazione nello studio	No. di pazienti che hanno completato lo studio	Tipo di intervento	Durata media del trattamento	Recidiva %	p
Ettinger B. et al, 1988	Produttori recidivi di calcoli di CaOx Maschi e Femmine	124	Placebo <i>vs</i> Latte di Magnesia 325 mg x2 (Gruppo A) <i>vs</i> Latte di Magnesia 650 mg x2 (Gruppo B) <i>vs</i> Clortalidone 25 mg (Gruppo C) <i>vs</i> Clortalidone 50 mg (Gruppo D)	3 anni	45% (Plac) <i>vs</i> 27% (A) <i>vs</i> 33% (B) <i>vs</i> 16% (C) <i>vs</i> 13% (D)	p<0.05 (Gruppo D <i>vs</i> Altri)
Ettinger B. et al, 1986	Produttori recidivi di calcoli di CaOx con normocalciuria e iperuricosuria Maschi e Femmine	60	Allopurinolo 100 mg x3 <i>vs</i> Placebo	3 anni	31% <i>vs</i> 58%	p<0.001
Laerum E. et al, 1984	Produttori recidivi di calcoli di calcio in medicina generale Maschi e Femmine	48	Idroclorotiazide 25 mg <i>vs</i> placebo	3 anni	22% <i>vs</i> 48%	p=0.05
Ulman A. et al, 1984	Produttori recidivi di calcoli di calcio Maschi e Femmine	51	Terapia idropinica (I) <i>vs</i> Terapia Idropinica + Idroclorotiazide 50 mg (II) <i>vs</i> Fosforo 750 mg x2 (III)	2 anni	5.3% (I) <i>vs</i> 26% (II) [% (III) n.d.]	p<0.05
Scholz D. et al, 1982	Produttori recidivi di calcoli di calcio Maschi e Femmine	48	Idroclorotiazide 25 mg x2 <i>vs</i> Placebo	1 anno	24% <i>vs</i> 23%	p=ns (valori non mostrati)
Brocks P. et al, 1981	Produttori recidivi di calcoli di calcio Maschi e Femmine	62	Bendroflumetiazide 2.5 x3 <i>vs</i> Placebo	1.5 anni	15% <i>vs</i> 17%	Non eseguito
Ettinger B., 1976	Produttori recidivi di calcoli di CaOx a dieta a basso contenuto di sodio (600 mg)	71	K Acido Fosfato (1.4 g di P) (I) <i>vs</i> Placebo (II) <i>vs</i> Dieta a basso contenuto di calcio da sola (III)	3 anni	50% (I) <i>vs</i> 30% (II) <i>vs</i> 53% (III)	Non eseguito

continua

TABELLA III - RCT CON "RECIDIVA" COME ENDPOINT PRIMARIO

Bibliografia	Popolazione nello studio	No. di pazienti che hanno completato lo studio	Tipo di intervento	Durata media del trattamento	Recidiva %	p
Hiatt RA. et al, 1996	Produttori di calcoli di CaOx al primo episodio	99	Dieta a basso contenuto di proteine animali e ad elevato contenuto di fibre, normocalcica + Terapia Idropinica <i>vs</i> Dieta normocalcica + Terapia Idropinica	4.5 anni	32% <i>vs</i> 5%	p = 0.006
Smith MJV, 1977	Produttori recidivi di calcoli di CaOx	92	Allopurinolo 100 mg <i>vs</i> Placebo	1 anno	22% <i>vs</i> 48%	Non eseguito
Fernandez-Rodriguez A. et al, 2006	Produttori recidivi di calcoli di calcio	150	Idroclorotiazide 50 mg + Cloruro di potassio 20 mEq/die (I) <i>vs</i> Idroclorotiazide 50 mg (II) <i>vs</i> Nessuna terapia (III)	3 anni	30% (I) <i>vs</i> 32% (II) <i>vs</i> 56% (III)	p <0.05
<b>CALCOLI DI STRUVITE</b>						
Williams JJ, 1984	Produttori di calcoli di struvite con infezioni da organismi che scindono l'urea Maschi e Femmine	33	Acido Acetoidrossamico 15 mg/kg/day <i>vs</i> Placebo	1.3 anno	0% <i>vs</i> 37%	p<0.01
<b>CALCOLI DI ACIDO URICO</b>						
Nessun RCT disponibile						
<b>CALCOLI DI CISTINA</b>						
Nessun RCT disponibile						

ogni strato è rappresentato da un centro. La randomizzazione a blocchi ha lo scopo di impedire lo squilibrio nel numero di pazienti assegnati a ciascun gruppo. I blocchi sono brevi sequenze al termine delle quali il numero di assegnazioni al trattamento è uniformemente distribuito (ad esempio, ABBA AB ABABBBAA). Nella randomizzazione adattativa viene modificata la probabilità di assegnazione man mano che lo studio prosegue (18). Può essere impiegata per correggere lo squilibrio delle caratteristiche di base per quegli studi che permettono l'arruolamento di un numero limitato di pazienti. Nonostante l'importanza della randomizzazione, spesso

gli RCT pubblicati sulla nefrolitiasi non forniscono dettagli circa i metodi utilizzati.

## Aderenza e compliance dei partecipanti

### Monitoraggio della risposta

Molti problemi di aderenza al protocollo possono essere prevenuti prima di arruolare i partecipanti. Una volta che un partecipante è arruolato, è fondamentale l'adozione di misure per motivarlo.

Alcuni pazienti possono ritirarsi dallo studio perché non vogliono o non possono tornare alle visite di follow-up. Altri pazienti, assegnati al gruppo di controllo, potrebbero seguire il regime di intervento o viceversa. Altri apparentemente aderenti al trattamento assegnato, di fatto non rispettano le prescrizioni.

Per “persi al follow-up” si intende la perdita irrimediabile del contatto con il paziente, e quindi non c'è modo di valutare il suo risultato. Per “uscita dal trattamento” si intende il paziente che continua a presentarsi per le visite programmate, ma che non ha rispettato il trattamento assegnato. Alcuni Autori fanno riferimento a quest'ultima categoria con il termine di “drop-out”. Per “ritiro dallo studio” si intende il paziente che non è disposto a continuare le visite in programma, ma può ancora essere contattato (per esempio, con una telefonata). Lo scenario peggiore è, ovviamente, quello del “persi al follow-up”. È necessario ogni sforzo per evitare di avere anche un singolo paziente “perso al follow-up”. È comunque possibile recuperare le informazioni sul ritiro senza invalidare i risultati dello studio, tuttavia è sicuramente meglio favorire il rispetto del protocollo, attraverso l'attuazione di strategie appropriate.

A causa della storia naturale e delle caratteristiche della malattia, è molto difficile nella nefrolitiasi ridurre al minimo i pazienti “ritirati”: infatti, la nefrolitiasi colpisce di solito soggetti “sani” che aderiscono ai consigli medici al momento di un episodio acuto di colica, ma ben presto perdono interesse. Di conseguenza, il numero di drop-out in RCTs pubblicati sulla nefrolitiasi è notevole, in particolare per quelli con un lungo follow-up. Tra le strategie per minimizzare questo fenomeno, potrebbe essere utile pianificare visite periodiche, avere frequenti contatti telefonici, fornire materiale illustrativo, informare il Medico di Medicina Generale ed effettuare periodiche raccolte delle urine consentendo al paziente di vedere i risultati concreti del suo impegno. Anche l'esecuzione di un intervento semplice, agevole per il paziente, diminuisce il tasso di abbandono. In caso di intervento dietetico, è importante avere una valutazione effettuata da un dietologo. Inoltre, all'inizio dello studio, prima della randomizzazione, può essere eseguito un periodo di follow-up, senza intervento, con l'obiettivo di valutare la compliance e le caratteristiche di base (periodo “run-in”) (6, 9, 11). Infine, è utile fornire alcuni “servizi”, come ambulatori dedicati ed esami gratuiti evitando le liste di attesa.

## Valutazione dell'outcome ed endpoints surrogati

Negli RCTs sulla nefrolitiasi, l'outcome primario dovrebbe essere la “recidiva”. È importante specificare il metodo impiegato per diagnosticare le recidive. Il caso

più semplice è quando al primo episodio c'è un solo calcolo che viene espulso: in questa situazione, un nuovo episodio di colica o la comparsa di un nuovo calcolo asintomatico rilevato con tecniche di imaging, permettono la diagnosi. Se, invece, il primo episodio si presenta come un caso con più calcoli o calcoli ritenuti, allora colica non è sinonimo di recidiva, ma potrà essere diagnosticata solo se i calcoli sono aumentati in numero e dimensioni. Tuttavia, a causa della variabilità inter-osservatore, tale diagnosi spesso non è facile. Il radiologo dovrebbe comunque lavorare “in cieco”.

La realizzazione dell'endpoint “ideale”, vale a dire la recidiva, richiede un lungo periodo di follow-up. In mancanza di questo si possono valutare endpoints surrogati (19), che comunemente sono i fattori urinari di rischio litogeno, dal momento che lo squilibrio di tali fattori espone i pazienti ad un maggiore tasso di recidiva. Vari studi hanno dimostrato che i fattori di rischio urinari, per esempio basso volume urinario e alti livelli di calciuria, sono associati con intervallo di recidiva più breve (20). Tuttavia, oltre ad essere endpoints surrogati, gli indici urinari presentano anche lo svantaggio di essere multipli con necessità di confronti statistici multipli con conseguente aumento della possibilità di incorrere in falsi risultati positivi.

## Analisi dei dati

### Analisi per sottogruppi

Una tecnica di analisi è quella di dividere la popolazione in studio in sottogruppi in modo da consentire il confronto tra controllo e intervento all'interno di ogni sottogruppo. L'obiettivo è quello di individuare le categorie con più probabilità di trarre beneficio dal trattamento. Grande cautela deve essere esercitata nell'esecuzione di tali analisi, perché portano a test multipli con un aumento della probabilità di risultati falsi-positivi, e a una perdita di potenza che porta a falsi risultati negativi (21).

Il tipo più debole di analisi per sottogruppi sono le analisi “post-hoc” cioè, le analisi suggerite dai dati stessi. L'analisi per sottogruppi dovrebbe essere prevista prima di iniziare lo studio.

Un esempio di analisi per sottogruppi utile nella calcolosi riguarda la suddivisione per sesso, gravità della malattia e tipo di calcoli, soprattutto quando la popolazione in studio è eterogenea. Ad esempio, nel nostro RCT sugli effetti di una dieta normal calcium, low salt, low protein in maschi ipercalciurici recidivanti, in base al presupposto che la dieta non può essere efficace su calcoli già in formazione, abbiamo effettuato un'analisi per sottogrup-

pi selezionando gli uomini ad alto rischio, cioè con una storia di cinque o più episodi di coliche l'anno o con più di 10 calcoli. Questo ci ha permesso di valutare che il trattamento dietetico è stato poco efficace nei pazienti più gravi (9). Inoltre, in studi randomizzati che testavano l'effetto profilattico dell'allopurinolo sulle recidive, l'analisi per sottogruppi ha mostrato una maggiore riduzione del tasso di recidiva negli iperuricosurici rispetto ai non iperuricosurici (11, 16).

## Tipi peculiari di disegno dello studio

### Lo studio cross-over

Il disegno cross-over, eliminando l'errore dovuto alla variabilità tra i pazienti, richiede un minor numero di soggetti da arruolare rispetto al disegno a gruppi paralleli. I soggetti effettuano in sequenza tutti i trattamenti. L'ipotesi alla base è che gli effetti del primo intervento non si riverberino sul secondo. Per essere sicuri di questa ipotesi, è necessario eseguire un adeguato periodo di wash-out. Inoltre, se tutti i soggetti ricevono i due trattamenti nello stesso ordine, le differenze osservate tra i trattamenti potrebbero essere confuse con altre modifiche che avvengono naturalmente nel corso del tempo. Il "two-period, two treatment cross-over trial" supera questa difficoltà, avendo la metà dei soggetti che ricevono un trattamento A seguito da un trattamento B, mentre l'altra metà riceve B seguito da A (22).

In studi di intervento sulla nefrolitiasi, se l'endpoint primario è lo "stone rate", il protocollo cross-over non è applicabile. Invece, questo tipo di studio è utile per valutare l'effetto di interventi sui fattori di rischio urinari (23-27).

### Additività e sinergia: lo studio fattoriale

A volte il problema potrebbe sorgere dal fatto che due diversi trattamenti esercitano un effetto additivo o sinergico sul rischio di calcolosi. Questo problema è meglio esaminato da uno studio "fattoriale", in cui ogni braccio di trattamento rappresenta una di tutte le possibili combinazioni dei trattamenti in fase di test (28). Immaginiamo, per esempio, uno studio fattoriale in cui i calcolotici sono randomizzati a diuretico tiazidico o Kcitrato e dove l'outcome è la recidiva. Il design 2x2 implicherebbe quattro gruppi di trattamento vale a dire, diuretico e Kcitrato, diuretico e Placebo, Placebo e Kcitrato e Placebo Placebo. L'additività si verifica quando l'effetto congiunto dei risultati di due trattamenti è la somma dei loro effetti separati. Il sinergismo si verifica quando l'effetto

congiunto dei due trattamenti è maggiore di quanto ci si aspetterebbe dalla somma dei loro effetti.

## Lo studio dose-risposta

Lo studio valuta quale è la dose più efficace di intervento da somministrare. Di conseguenza, i pazienti sono assegnati al braccio placebo, oppure a gruppi corrispondenti ciascuno a livelli distinti di dose di farmaco o di una sostanza nutritiva. Questo è un disegno potente, nel senso che non solo rafforza gli elementi di prova circa l'efficacia del trattamento, ma fornisce anche informazioni circa l'intervento minimo efficace. Quest'ultimo aspetto è particolarmente importante quando il trattamento viene mal tollerato dai pazienti. Per fare un esempio, sarebbe utile questo disegno sperimentale per valutare l'effetto di vari livelli di assunzione di NaCl sul tasso di recidiva di pazienti con calcolosi calcica.

## Conclusioni

Le norme generali per un corretto RCT (2), si applicano anche alla nefrolitiasi, e cioè, popolazione di adeguate dimensioni, follow-up sufficiente, definizione precisa dell'intervento, risultati valutati in modo analogo, informazioni mancanti ridotte al minimo e principio "intention-to-treat" per l'analisi dei dati. Tuttavia, in molti studi pubblicati queste regole spesso non sono state rispettate certamente non per negligenza, ma a causa delle difficoltà inerenti alla storia naturale della calcolosi renale, una malattia che colpisce soggetti "sani" che diventano poco interessati a trattamenti preventivi una volta che il dolore acuto della colica è diventato un ricordo remoto. Nonostante la prevalenza relativamente elevata della malattia, è sorprendente notare nella letteratura medica la mancanza di studi clinici di grandi dimensioni, in particolare nella Medicina Generale. Questo può essere in parte attribuito alla mancanza di interesse da parte dell'industria farmaceutica, infatti la nefrolitiasi può essere considerata quasi una malattia "orfana" di farmaci. Per queste ragioni, è auspicabile che i ricercatori "istituzionali" facciano ogni sforzo per colmare questa lacuna.

### Indirizzo degli Autori:

Prof. Loris Borghi  
Dip. Scienze Cliniche  
Università di Parma  
Via A. Gramsci 14  
43126 Parma, Italy  
loris.borghi@unipr.it

## Bibliografia

1. Miettinen OS. The modern scientific physician: 5. the useful property of an intervention. *CMAJ* 2001;165: 1059-60.
2. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al for the CONSORT Group. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-94.
3. Gross CP, Mallory R, Heiat A, et al. Reporting the recruitment process in clinical trials: who are these patients and how did they get there? *Ann Intern Med* 2002; 137: 10-6.
4. Laerum E and Larsen S. Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double-blind study in general practice. *Acta Med Scand* 1984; 215: 383-9.
5. Borghi L, Meschi T, Guerra A, et al. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharm* 1993; 22(Suppl): S78-S86.
6. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, et al. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol* 1988; 139: 679-84.
7. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T. et al. Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol* 1992; 69: 571-6.
8. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, et al. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993; 150: 1761-4.
9. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346: 77-84.
10. Ettinger B, Citron JT, Tang A, et al. Prophylaxis of calcium oxalate stones: clinical trials of allopurinol, magnesium hydroxide and chlorthalidone In: *Urolithiasis and Related Clinical Research*. Ed. Schwille et al. Plenum Press, 1985; 549-52.
11. Ettinger B, Tang A, Citron JT, et al. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986; 315: 1386-9.
12. Goldfarb DS, Modersitzki F, Asplin JR. A randomized, controlled trial of lactic acid bacteria for idiopathic hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 745-9.
13. Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Control Clin Trials* 1981; 2: 93-113.
14. Borghi L, Meschi T, Amato F, et al. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155: 839-43.
15. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, et al. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 158: 2069-73.
16. Kohri K, Kodama M, Katayama Y, et al. Allopurinol and thiazide effects on new urinary stone formed after discontinued therapy in patients with urinary stones. *Urology* 1990; 36: 309-14.
17. Robertson WG, Peacock M, Selby PL, et al. A multicentre trial to evaluate three treatments for recurrent idiopathic calcium stone disease – a preliminary report Robertson WG. In: *Urolithiasis and Related Clinical Research*. Ed. Schwille, et al. Plenum Press, 1985; 545-8.
18. Scott NW, McPherson GC, Ramsay CR, et al. The method of minimization for allocation to clinical trials: a review. *Control Clin Trials* 2002; 23: 662-74.
19. Zerwekh JE, Odvina CV, Wuermsler LA, et al. Reduction of renal stone risk by potassium-magnesium citrate during 5 weeks of bed rest. *J Urol* 2007; 177: 2179-84.
20. Strauss AL, Coe FL, Deutsch L, et al. Factors that predict relapse of calcium nephrolithiasis during treatment: a prospective study. *Am J Med* 1982; 72: 17-24.
21. Lagakos SW. The challenge of subgroup analyses - reporting without distorting. *N Engl J Med* 2006; 354: 16.
22. Hills M and Armitage P. The two-period cross-over clinical trial. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 7-20.
23. Domrongkitchaiporn S, Sopassathit W, Stitchantrakul W, et al. Schedule of taking calcium supplement and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004; 65: 1835-41.
24. Heller HJ, Doerner MF, Brinkley LJ, Adams-Huet B, Pak CY. Effect of dietary calcium on stone forming propensity. *J Urol* 2003; 169(2): 470-4.
25. Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *J Nutr* 2005; 135: 1673-7.
26. McHarg T, Rodgers A, Charlton K. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation. *BJU Int* 2003; 92: 765-8.
27. Odvina CV. Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1269-74.
28. Fleiss JL. Factorial experiments. In: *The design and analysis of clinical experiments*. New York: John Wiley and Sons, 1986.