

# QUALI STUDI CLINICI CONTROLLATI?



**Antonio Cherubini**

Sezione di Gerontologia e Geriatria

Università degli Studi di Perugia

Azienda Ospedaliera di Perugia



# QUALI STUDI CLINICI?

Gli anziani sono tuttora esclusi dalla maggior parte degli studi clinici controllati!

# ELEGIBILITY CRITERIA OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS PUBLISHED IN HIGH-IMPACT GENERAL MEDICAL JOURNAL

**Risultati:**...la comorbilità rappresenta motivo di esclusione nell'81% dei trial, l'età nel 72% (38,5% l'età avanzata), i farmaci nel 54%... Di tutti i criteri di esclusione, solo il 47% sono giustificati...L'analisi multivariata ha rilevato un'associazione indipendente tra il numero dei criteri di esclusione ed i trial d'intervento farmacologico (RR, 1.35; IC 95% 1.11-1.65) e i trial multicentrici (RR, 1.26; IC 95% 1.06-1.52)... I trial sponsorizzati più frequentemente escludono soggetti...

**Conclusioni:**...donne, bambini, anziani e pazienti con comorbilità e polifarmacoterapia sono frequentemente esclusi dai RCT. Alcune esclusioni possono ostacolare la generalizzabilità dei risultati.

# MOTIVI ESCLUSIONE

1. Aumento della omogeneità del campione
2. Riduzione del rischio di non aderenza al protocollo o di abbandono
3. Riduzione probabilità di ADR
4. Percezione degli anziani come gruppo vulnerabile
5. Convinzione che i risultati ottenuti in studi condotti su soggetti giovani e adulti siano facilmente trasferibili ai soggetti anziani
6. Timore di aumento dei costi dello studio

# **GUIDELINE FOR THE STUDY OF DRUGS LIKELY TO BE USED IN THE ELDERLY**

**DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN  
SERVICES PUBLIC HEALTH SERVICE  
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION  
CENTER FOR DRUG EVALUATION AND  
RESEARCH**

***NOVEMBER 1989***



U.S. Food and Drug Administration



## **NOTE FOR GUIDANCE ON STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS**

**L'armonizzazione delle normative a livello internazionale in relazione ai farmaci per la popolazione geriatrica è un'importante obiettivo in quanto tale popolazione aumenterà in maniera significativa nei prossimi anni in Europa, Giappone e Stati Uniti.**

### **PRINCIPI GENERALI:**

**I farmaci devono essere studiati in soggetti di tutte le fasce di età, inclusi gli anziani..i pazienti che partecipano agli studi clinici devono essere rappresentativi della popolazione che poi sarà trattata con il farmaco allo studio.**



# ADEQUACY OF GUIDANCE ON THE ELDERLY REGARDING MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

... l'OMS (novembre 2004) ha concluso che “ gli anziani sono ancora ingiustificatamente esclusi dai trial clinici. Le leggi e le linee guida dovrebbero essere sviluppate con l'inclusione di obblighi relativi alla partecipazione degli anziani” In questo contesto, l'European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) ha espresso la sua preoccupazione alla Commissione Europea circa la mancanza di trial clinici nei molto anziani e il potenziale impatto negativo sulla loro salute del trasferimento dei risultati degli studi condotti in pazienti giovani e adulti.

L'EMA ha pertanto valutato un campione di 10 dossier relativi a farmaci di recente approvazione per verificare in che misura essi erano in accordo con le linee guida ICH E7 e le linee guida correlate alle malattie

**Prodotto/anno di inizio  
della procedura**

**XXX/2003**

**Indicazione**

**Depressione maggiore**

**ESPOSIZIONE TOTALE**

- totale n. per efficacia
- totale n. per sicurezza  
(indicazione primaria)
- esposti per 12 mesi o più
- età media dei partecipanti

1310

2774

445

43.6

**ESPOSIZIONE GERIATRICA**

**Totale di anziani esposti**

143 (10.9%) efficacia

261 (9.4%) sicurezza

**trial specifici negli anziani**

2

The background of the slide features a pattern of overlapping autumn leaves in various shades of brown and orange, creating a textured, naturalistic backdrop.

**DILEMMA: sono necessari gli studi clinici controllati negli anziani?**

# STUDI CLINICI NEGLI ANZIANI

## LE RAGIONI DEL NO:

- la eterogeneità dei soggetti anziani è così elevata che gli studi sono quasi impossibili e comunque i risultati non sono generalizzabili;
- gli studi clinici non sono in grado di fornire le risposte ai problemi clinici che il geriatra incontra i ;
- gli anziani fragili non sono in grado di partecipare agli studi anche per un rapporto rischio/beneficio sfavorevole;
- è impossibile verificare la sicurezza dei nuovi farmaci mediante studi clinici;
- Studi osservazionali di buona qualità forniscono risultati analighi a quelli dei RCT ii

# Evidence-based and Evidence-biased Medicine

...problemi quali “mi sento le gambe deboli”,  
“mi sento la testa confusa” o “mi sento  
barcollare “ potrebbero essere troppo  
eterogenei e mal definiti per essere oggetto di  
studi clinici controllati. i

*J. Grimley Evans, Age Ageing 1995*

# RANDOMISED, CONTROLLED TRIALS, OBSERVATIONAL STUDIES, AND THE HIERARCHY OF RESEARCH DESIGNS

Confronto tra RCT e studi osservazionali in 5 aree cliniche

**TABLE 2. TOTAL NUMBER OF SUBJECTS AND SUMMARY ESTIMATES FOR THE EFFECT OF FIVE INTERVENTIONS ACCORDING TO THE TYPE OF RESEARCH DESIGN.**

CLINICAL TOPIC	TYPE OF STUDY	META-ANALYSIS*	TOTAL No. OF SUBJECTS	SUMMARY ESTIMATE (95% CI)†
Bacille Calmette–Guérin vaccine and tuberculosis	13 Randomized, controlled	Colditz et al. <sup>14</sup>	359,922	0.49 (0.34–0.70)
	10 Case–control	Colditz et al. <sup>14</sup>	6,511	0.50 (0.39–0.65)
Mammography and mortality from breast cancer	8 Randomized, controlled	Kerlikowske et al. <sup>15</sup>	429,043	0.79 (0.71–0.88)
	4 Case–control	Kerlikowske et al. <sup>15</sup>	132,456	0.61 (0.49–0.77)
Cholesterol levels and death due to trauma	6 Randomized, controlled	Cummings and Psaty <sup>16</sup>	36,910	1.42 (0.94–2.15)
	14 Cohort	Jacobs et al. <sup>17</sup>	9,377	1.40 (1.14–1.66)
Treatment of hypertension and stroke	14 Randomized, controlled	Collins et al. <sup>18</sup>	36,894	0.58 (0.50–0.67)
	7 Cohort	MacMahon et al. <sup>13</sup>	405,511	0.62 (0.60–0.65)
Treatment of hypertension and coronary heart disease	14 Randomized, controlled	Collins et al. <sup>18</sup>	36,894	0.86 (0.78–0.96)
	9 Cohort	MacMahon et al. <sup>13</sup>	418,343	0.77 (0.75–0.80)

\*Meta-analyses that included either randomized, controlled trials or observational studies are cited.

†CI denotes confidence interval.

**CONCLUSIONI:** i risultati di studi osservazionali ben disegnati non sovrastimano l'entità degli effetti del trattamento rispetto ai RCT.

*Concato C. et al, N Engl J Med 2000*

# STUDI CLINICI NEGLI ANZIANI

## LE RAGIONI DEL SÌ:

- La farmacocinetica e, in alcuni casi, la farmacodinamica si modificano con età i
- Mancanza di dati su efficacia nell'anziano, così come sulla posologia: l'efficacia non può essere dedotta da studi sull'adulto o da studi e meta-analisi su piccoli campioni di anziani! i
- Il sottotrattamento è una pratica diffusa (scompenso cardiaco, dolore, demenza, etc.)
- Esiste un aumentato rischio, in relazione a comorbilità e politerapia, di interazioni e ADR iii

# AGE AND CYTOCHROME P450-LINKED DRUG METABOLISM IN HUMANS: AN ANALYSIS OF 226 SUBJECTS

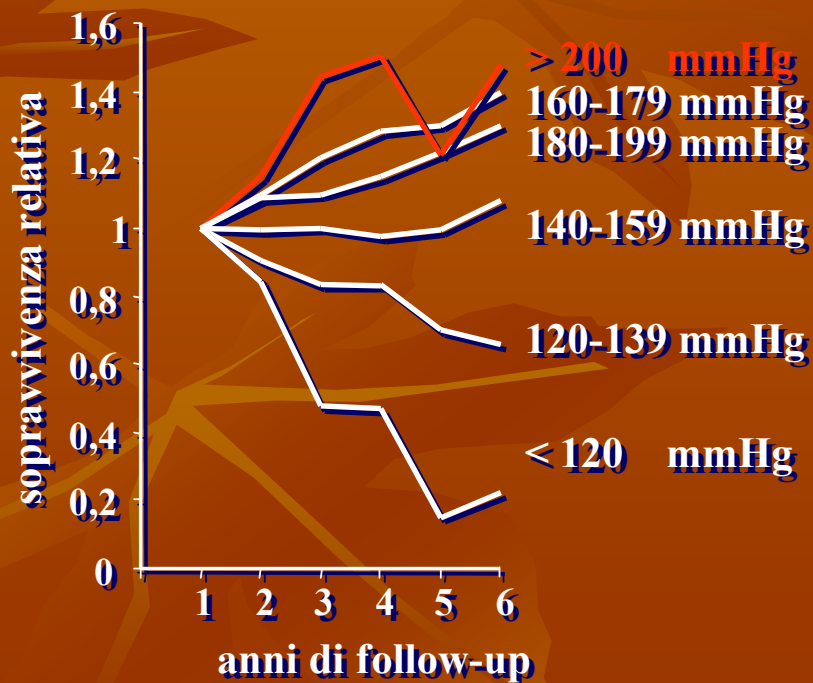
**METODI:** sono stati studiati 226 pazienti con uguali condizioni isto-patologiche...sono stati determinati il contenuto in biopsie epatiche di citocromo P450 e il tasso plasmatico di clearance dopo somministrazione orale di antipirina...

**CONCLUSIONI:** questo studio mostra una riduzione del metabolismo epatico dei farmaci in vitro ed in vivo con l'età. I dati suggeriscono che almeno tre gruppi (giovani, adulti ed anziani) dovrebbero essere valutati per la farmacocinetica dei nuovi farmaci. La riduzione del metabolismo (-30%) dopo i 70 anni indica che bisogna essere cauti nella prescrizione dei farmaci ai soggetti anziani. i

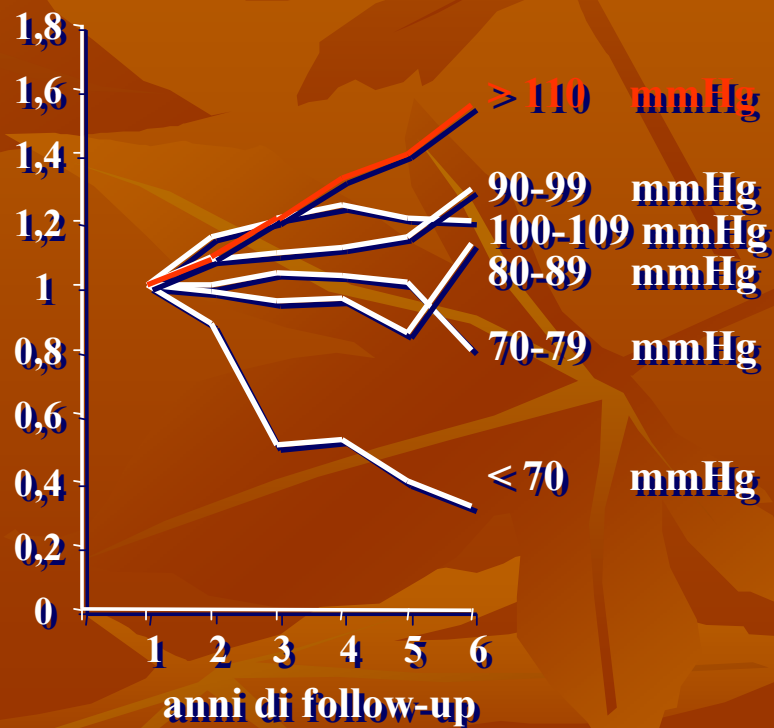
*Sotaniemi EA, Clinic Pharmacol Ther 1997*

# PRESSIONE ARTERIOSA NEGLI OLDEST OLD

## PA sistolica



## PA diastolica



# Outcome del trattamento antiipertensivo in 2 meta-analisi: la prima su 1566 soggetti $\geq 80$ anni e l'altra su 15.693 soggetti $\geq 60$ anni.

Rischio relativo (intervallo di confidenza al 95%)

	Soggetti $\geq 80$ anni*	Soggetti $\geq 60$ anni**
Ictus	0.64 (0.40-0.89)	07.0 (0.59-0.82)
Eventi coronarici	0.85 (0.48-1.32)	0.77 (0.66-0.90)
Morte per cause Cardiovascolari	1.11 (0.87-1.41)	0.82 (0.71-0.96)
<b>Mortalità totale</b>	<b>1.14 (1.00-1.31)</b>	<b>0.87 (0.68-0.98)</b>

\*Gueyffier et al., 1999; \*\*Staessen et al., 2000.

*Le due meta-analisi sono state effettuate dallo stesso gruppo di studio, con approccio analitico simile. I 1.566 soggetti inclusi nella meta-analisi dei soggetti  $\geq 80$  anni sono inclusi anche nella meta-analisi dei soggetti  $\geq 60$  anni.*

**Review article**

**Embracing Complexity: A consideration of  
Hypertension in the Very Old**

*J Goodwin, J Gerontology, 2003*

# TRIAL STOPS AFTER STROKE AND MORTALITY SIGNIFICANTLY REDUCED BY BLOOD PRESSURE-LOWERING TREATMENT FOR ELDERLY PATIENTS

- Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) con i suoi 3.845 pazienti è il più grande trial clinico che valuta gli effetti della riduzione della pressione arteriosa negli ultra80enni. Lo studio è stato interrotto precocemente in quanto i risultati indicano che abbassare la PA riduce in maniera significativa sia l'ictus che la mortalità negli ultra80enni. Studi piccoli e non conclusivi suggerivano invece che la riduzione della PA negli ultra80enni diminuisce il numero degli ictus ma aumenta la mortalità totale. i

# **RATES OF HYPERKALEMIA AFTER PUBLICATION OF THE RANDOMIZED ALDACTONE EVALUATION STUDY**

**RISULTATI:** tra i soggetti anziani ospedalizzati per SC trattati con ACE-inibitori, il tasso di prescrizione per lo spironolattone è passato da 34‰ nel 1994 a 149 ‰ nel 2001 ( $p < 0.001$ ) dopo la pubblicazione del RALES ... dal confronto con il numero degli eventi attesi, ci sono state 560 ospedalizzazioni in più per iperkaliemia e 73 decessi intraospedalieri in più nel 2001 nei pazienti anziani con SC trattati con ACE-inibitori in Ontario. Dopo la pubblicazione del RALES non si è ridotto il tasso di riospedalizzazione per SC o morte per tutte le cause.

**CONCLUSIONI:**...il monitoraggio dei parametri di laboratorio ed l'uso più prudente dello spironolattone potrebbero ridurre la frequenza di queste complicazioni



# CLINICAL TRIALS IN THE ELDERLY

## A CONCEPT COMES OF AGE

*Siu L.L. N. Engl. J. Med. 2007*

# **QUALI TRIAL CLINICI?**

**E' NECESSARIO MODIFICARE IL DISEGNO DEGLI STUDI CLINICI!**

- 1) Criteri di arruolamento (inclusione/esclusione)**
- 2) Obiettivi**
- 3) Caratterizzazione del paziente**
- 4) Strategie per aumentare adesione e partecipazione allo studio**
- 5) Problematiche etiche, in particolare consenso informato**
- 6) Durata**
- 7) Valutazione della sicurezza**

# QUALI TRIAL CLINICI?

## 1) CRITERI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

- facilmente applicabili e comprensibili;
- non eccessivamente selettivi 1;
- utili per individuare i pazienti che potrebbero avere il massimo del beneficio (targeting) i

# I TRIAL CLINICI VENGONO CLASSIFICATI IN 2 CATEGORIE :

✓ **Explanatory trial**: hanno come obiettivo dimostrare la efficacia, cioè il beneficio di un trattamento in condizioni ideali; sono condotti su campioni omogenei ed hanno quindi una elevata validità interna; sono randomizzati, controllati e condotti in cieco. Poco generalizzabili.

✓ **Pragmatic o practical trial**: hanno come obiettivo verificare i benefici di un intervento nel “mondo reale”; sono condotti su campioni eterogenei, rappresentativi della popolazione usuale di pazienti ed hanno elevata generalizzabilità, sono randomizzati, controllati, spesso non in cieco. 1

# QUALI TRIAL CLINICI?

## 2) OBIETTIVI

- oltre agli obiettivi tradizionali (mortalità, morbilità, utilizzo dei servizi sanitari) è importante includerne altri, maggiormente rilevanti, ad es. mantenimento stato funzionale, cognitivo e psicoaffettivo; cadute, qualità della vita, etc.);
- elaborare e validare strumenti per la misurazione degli obiettivi in grado di valutare una popolazione eterogenea e spesso affetta da deterioramento cognitivo e deficit neurosensoriali (es. scale per la depressione)
- è importante che gli obiettivi, ad es. stato funzionale, vengano misurati attraverso metodi diversi, validati e utilizzati per tutta la durata dello studio (es. self-report, quanto riferito dal familiare/caregiver, test oggettivi di performance)
- elaborare metodologie analitiche che tengano conto delle frequenti fluttuazioni cliniche delle condizioni di questi pazienti e dei drop-out

# QUALI TRIAL CLINICI?

## 3) CARATTERIZZAZIONE DEL PAZIENTE

- utilizzo della Valutazione Multidimensionale, in quanto consente una migliore definizione delle caratteristiche del singolo paziente e la raccolta di dati importanti per l'analisi;

# QUALI TRIAL CLINICI?

## 4) STRATEGIE PER GARANTIRE ADESIONE E CONTINUA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO

- affidare ai ricercatori o ai MMG il compito di invitare gli anziani a partecipare;
- organizzare trasporti agli ambulatori;
- limitare la complessità e durata delle valutazioni;
- maggiore flessibilità nella tempistica dei controlli;
- valutazioni a domicilio o in residenza per anziani;
- possibilità di follow-up telefonico o mediante IT;
- creazione di forte associazione terapeutica con il MMG e la famiglia o assistenza;
- effettuare ripetuti tentativi di rintracciare i soggetti;
- mantenere al minimo il ricambio dei ricercatori e degli operatori

# QUALI TRIAL CLINICI?

## 5) PROBLEMATICHE ETICHE, IN PARTICOLARE CONSENSO INFORMATO

- sviluppare formule di consenso più semplici e comprensibili;
- sviluppare metodologie per verificare la capacità di comprensione e di fornire il consenso dei pazienti;
- evitare che il consenso informato diventi una barriera alla partecipazione nello studio, in particolare nei dementi, nei fragili e nei terminali (doppio consenso);
- valutare le problematiche etiche che possono essere correlate con il trattamento e con la partecipazione.

# QUALI TRIAL CLINICI?

## 6) DURATA DELLO STUDIO

- fase di arruolamento di durata adeguata;
- è importante in generale assicurare un prolungato follow-up;
- prevedere l'interruzione precoce dello studio solo in presenza di differenze di efficacia molto rilevanti /continuare il follow-up dei trattati per valutare la sicurezza.

# QUALI TRIAL CLINICI?

## 7) VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA

- studi preclinici di farmacocinetica in soggetti anziani sani, in soggetti con disfunzione epatica o renale;
- studi di interazione con farmaci ad alto rischio (anticoagulanti orali, farmaci che influenzano il metabolismo epatico), farmaci per i quali esiste una elevata probabilità di uso concomitante;
- se emergono indicazioni, studi di farmacodinamica;
- studi clinici di sufficiente durata;
- studi farmaco-epidemiologici post-marketing mediante la creazione di database

**DESIGNING RANDOMIZED, CONTROLLED  
TRIALS AIMED AT PREVENTING OR  
DELAYING FUNCTIONAL DECLINE AND  
DISABILITY IN FRAIL, OLDER PERSONS: A  
CONSENSUS REPORT**

*Ferrucci L. and frailty working group, JAGS 2004*

# **FIGHTING AGAINST AGE DISCRIMINATION IN CLINICAL TRIALS**

**AGS annual meeting - Washington D.C.**

**Friday, May 2, 2008 12.45-2.15**

## **Chairpersons:**

**T. Semla (President AGS) – JP Michel (Academic Director, EUGMS)**

## **Geriatricians point of view:**

**European geriatricians: A Cherubini**

**American geriatricians: J Ouslander**

## **Regulatory agencies' point of view:**

**EMEA: S Del Signore**

**FDA: J Shuren**

# CONCLUSIONI

- I trial clinici dovranno includere un maggior numero di anziani, includendo grandi anziani e, quando opportuno, anziani fragili
- Il disegno dei trial dovrà essere modificato per adattarsi alle caratteristiche dei pazienti molto anziani e fragili

# DIAPO RIMOSSE

The background of the slide features a repeating pattern of stylized, overlapping leaves. The leaves are rendered in various shades of brown, tan, and orange, creating a textured, autumnal effect. The leaves are scattered across the entire page, with some appearing more prominent than others.

The background of the slide is a solid brown color with a pattern of faint, overlapping autumn leaves in various shades of brown and tan. The leaves are scattered across the entire frame, creating a textured, seasonal feel.

OLDER PERSONS NEED A  
DREAM, NOT ONLY A  
MEMORY

*Abraham Joshua Heschel,  
White conference on aging 1961*

# QUALI TRIAL CLINICI?

## Principali punti critici

- ✓ Come cambiare la status quo
- ✓ Definizione di anziano fragile
- ✓ Modificazione del disegno dei trial clinici
- ✓ Problematiche etiche
- ✓ Come valutare la sicurezza dei farmaci

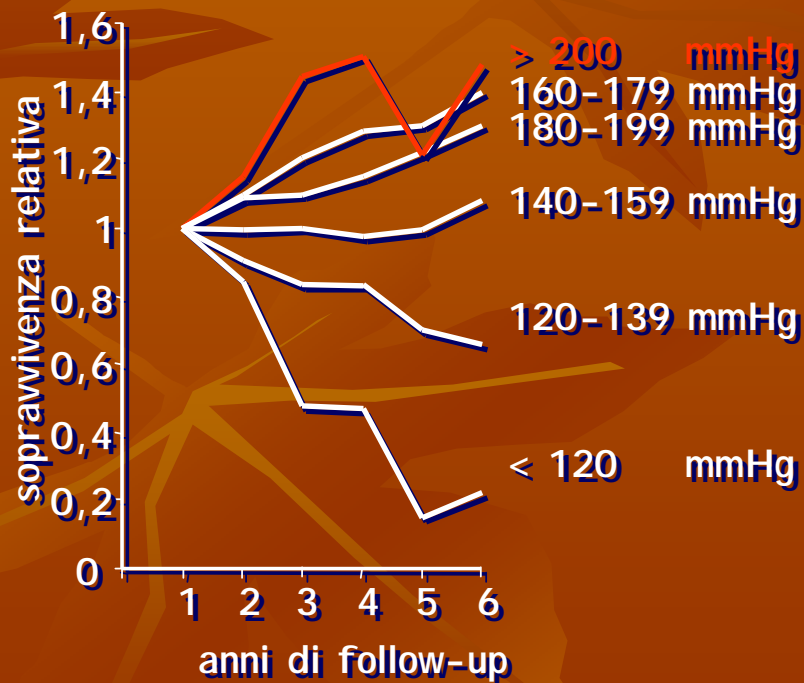
Randomized controlled drug trials on very elderly subjects: descriptive and methodological analysis of trials published between 1990 and 2002 and comparison with trials on adults.

**RESULTS:** We identified 84 RCT in VES (Very elderly subjects, i.e. aged 80 years or older) published between 1990 and 2002. Subjects were institutionalized in 48 RCT, and community dwelling in 11 RCT (unspecified in 25 RCT). Efficacy was the main criterion in 75 RCT; tolerance in 9 RCT. The 84 RCT/VES had a mean methodological quality score of 0.578. The matched 84 RCT/C had a mean methodological quality score of 0.592 ( $p = .46$ ).

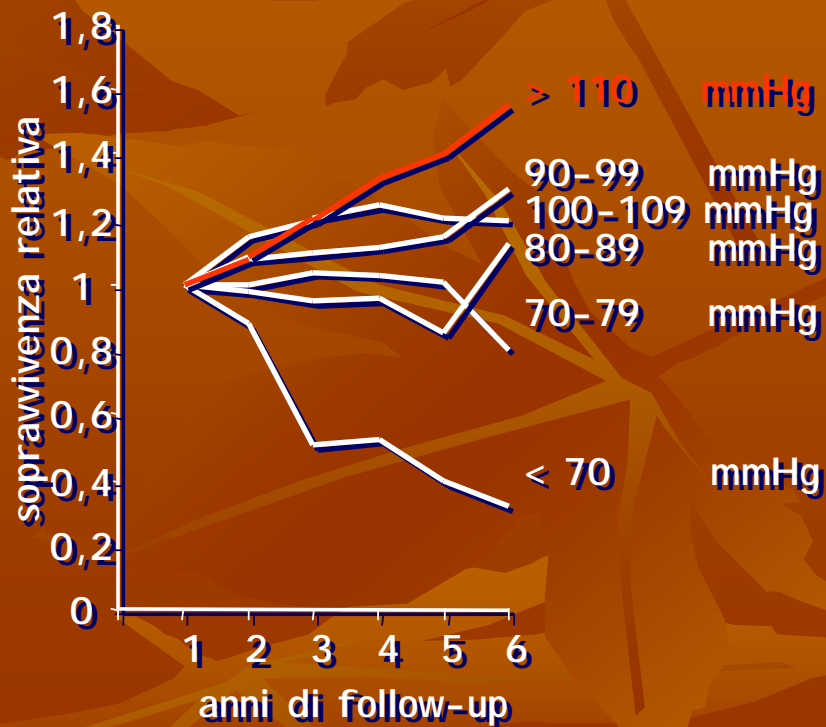
**CONCLUSIONS:** The methodological quality of RCT/VES is equivalent to that of RCT in general adult populations. Nevertheless, RCT/VES remain very scarce. RCT/VES and the inclusion of very elderly subjects in RCT on adults should be strongly encouraged.

# Pressione arteriosa negli oldest old

## PA sistolica



## PA diastolica



# CONSEGUENZE ESCLUSIONE DEGLI ANZIANI

- ⊖ Mancanza/scarsità di dati sull'efficacia e sulla sicurezza dei farmaci nell'anziano, così come sulla posologia corretta da utilizzare (es. ipertensione) link to Goodwin
- ⊖ Scarsa applicabilità dei risultati dei trial nei pazienti reali (validità esterna o generalizzabilità) vedi studio Masoudi
- ⊖ Timore da parte dei medici di trattare i pazienti con tali farmaci con conseguente sottotrattamento di condizioni per le quali sono disponibili terapie efficaci (scompenso pedone)
- ⊖ Aumentato rischio di reazioni avverse da farmaci (Rales)

# **MOST HOSPITALIZED OLDER PERSONS DONOT MEET THE ENROLLMENT CRITERIA FOR CLINICAL TRIALS IN HEART FAILURE**

**Su 20.388 pazienti dimessi dall'ospedale con diagnosi di scompenso cardiaco, il 18%, 13% e 25% corrispondevano ai criteri di arruolamento dei trail SOLVD, MERIT-HF e RALES. I pazienti più anziani e le donne corrispondono ancora meno frequentemente ai criteri di arruolamento . La quota di soggetti non inclusi a causa della funzione sistolica sinistra preservata era due volte superiore.**

*Masoudi FA, Am Heart J 2003*

# USE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN ELDERLY PEOPLE WITH HEART FAILURE: PREVALENCE AND OUTCOMES

Gli ACE-inibitori sono sottoprescritti agli anziani con scompenso cardiaco dimessi dall'ospedale. Sebbene in questi anziani fragili è stato mostrato un effetto positivo degli stessi. C'è ancora ampio spazio per migliorare la qualità della cura degli anziani con scompenso cardiaco.

*Pedone C. et al., J. of Gerontology 2004*

ORIGINAL ARTICLE

## Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study

### RESULTS

Among patients treated with ACE inhibitors who had recently been hospitalized for heart failure, the spironolactone-prescription rate was 34 per 1000 patients in 1994, and it increased immediately after the publication of RALES, to 149 per 1000 patients by late 2001 ( $P < 0.001$ ). The rate of hospitalization for hyperkalemia rose from 2.4 per 1000 patients in 1994 to 11.0 per 1000 patients in 2001 ( $P < 0.001$ ), and the associated mortality rose from 0.3 per 1000 to 2.0 per 1000 patients ( $P < 0.001$ ). As compared with expected numbers of events, there were 560 (95 percent confidence interval, 285 to 754) additional hyperkalemia-related hospitalizations and 73 (95 percent confidence interval, 27 to 120) additional hospital deaths during 2001 among older patients with heart failure who were treated with ACE inhibitors in Ontario. Publication of RALES was not associated with significant decreases in the rates of readmission for heart failure or death from all causes.

### CONCLUSIONS

The publication of RALES was associated with abrupt increases in the rate of prescriptions for spironolactone and in hyperkalemia-associated morbidity and mortality. Closer laboratory monitoring and more judicious use of spironolactone may reduce the occurrence of this complication.

**Table 2. Major Challenges and Recommendations Involving Randomized Controlled Trials of Disability Prevention in Frail Older Persons**

Challenges	Recommendations
<p>Standard criteria for physical frailty are lacking</p> <p>Enrolling the most appropriate study population may be complex and expensive</p> <p>Excessive exclusions may reduce generalizability</p>	<p>Operationalize variables in the domains of mobility, nutrition, and body composition. Justify the specific criteria used in the trial</p> <p>Use a multistage selection process: 1) Exclude the “robust.” 2) Identify those who are frail. 3) Identify subset according to specific domains of physical frailty</p> <p>Design studies with the idea of enabling participation. The principal exclusion criteria should be factors that prevent participation</p> <p>Avoid exclusions for comorbidity</p> <p>Ascertain the level of cognitive impairment incompatible with participation in specific interventions</p>
<p>Inclusion and exclusion of frail older persons from trials raise ethical concerns</p>	<p>Make explicit the procedures used for consenting participants. Provide multiple methods to explain the study to the participants and involve a surrogate when needed. Discuss ethical issues when reporting results</p>
<p>Assessing disability through self-report may be problematic</p>	<p>Limit self-report to primary outcomes that are “hard” measures of disability such as activity of daily living disability, mobility disability</p> <p>Standardize disability questions and responses and provide continuing, intensive training to interviewers</p> <p>Collect objective measures of physical function and proxy information in parallel</p> <p>Make the outcome less sensitive to random fluctuations (e.g., defining disability as “lasting more than 3 months” or targeting “multiple falls”)</p>
<p>The mechanism by which the intervention prevents disability may be unclear</p> <p>Improvements in functional status may not translate into well-being and quality of life</p>	<p>Include mortality in the primary outcomes</p> <p>Use as secondary outcomes physiological or functional measures that are in the theoretical pathway between the intervention target and the disability outcome</p> <p>Use secondary outcome measures that assess perceived well-being and factors, such as somatic symptoms, that are important for quality of life in frail older persons</p>
<p>Avoid attrition and competing morbidity</p>	<p>Consider global impression</p> <p>The expected mortality and dropout rates should be incorporated into sample size calculations</p> <p>Adherence rates can be improved by designing interventions feasible by most, allowing flexible time-frame for follow-up interviews, providing a comfortable environment, prioritizing safety, providing transportation, establishing a good relationship with family or caregivers, preplanning alternatives to full clinic visits (e.g., shorter home visits, telephone calls)</p>

# **DILEMMA: sono necessari gli studi clinici controllati negli anziani?**

