

Una breve discussione degli studi sperimentali randomizzati e controllati

FS

Studi sperimentali

- Sono caratterizzati dalla somministrazione attiva di un intervento da parte dello sperimentatore
- Lo studio può riguardare: a. le sole unità sperimentali trattate
- b. prevedere un confronto tra trattati e non trattati: b1 assegnazione del trattamento decisa dallo sperimentatore b2 assegnazione casuale

Studi sperimentali controllati randomizzati (randomized controlled trial RCT)

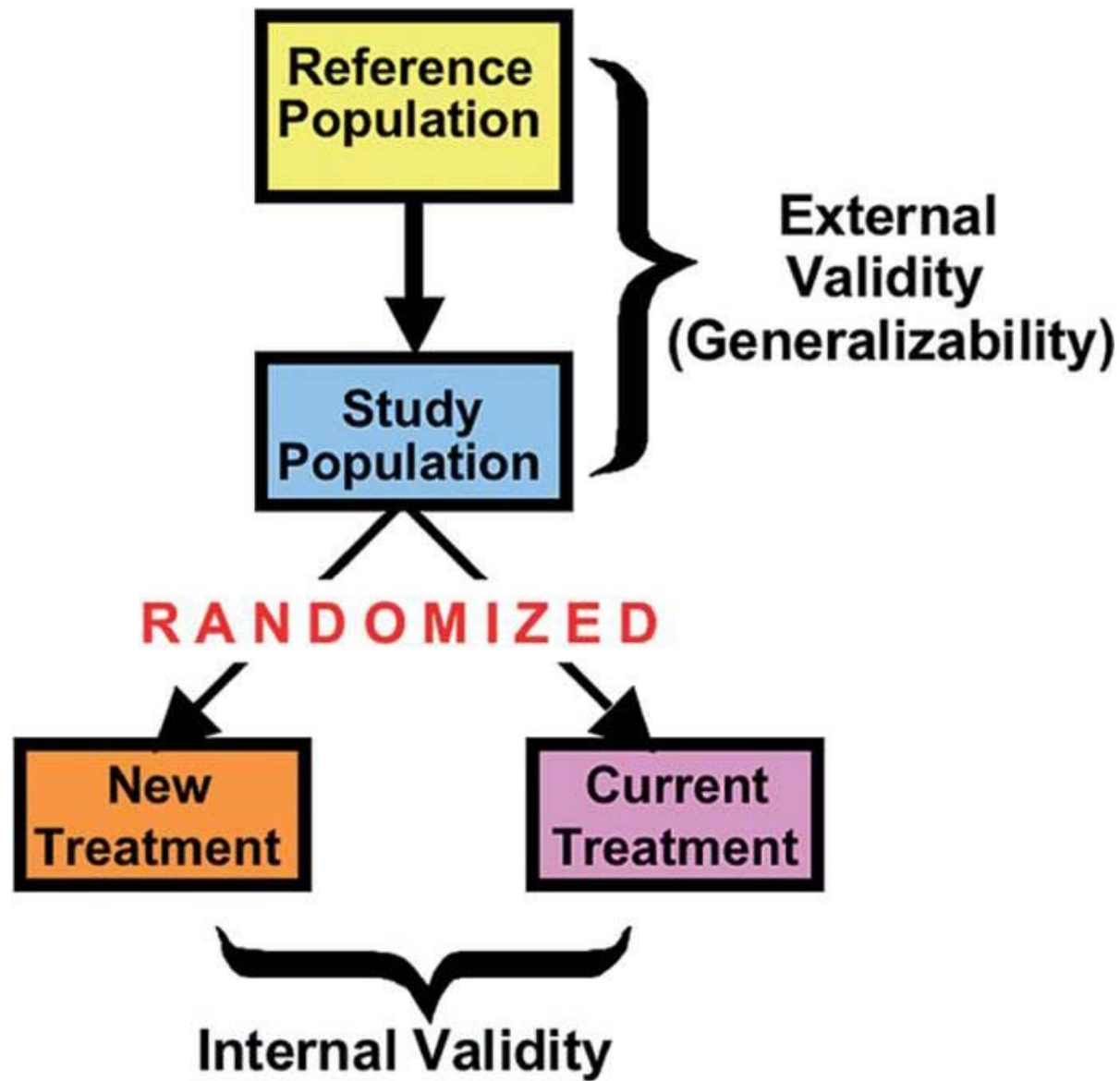
- Lo studio con assegnazione casuale delle unità sperimentali a due (trattato verso non trattato o trattamento A verso trattamento B) o più gruppi è il disegno in grado di fornire le evidenze scientifiche più solide
- È un disegno prospettico
- Quando possibile al gruppo di controllo si somministra un falso trattamento che differisce dal vero per la sola assenza del principio attivo detto placebo

Protocollo dello studio

1. Base scientifica o razionale
2. Obiettivo
 1. Primario
 2. Eventuali obiettivi secondari
3. Disegno dello studio
4. Selezione delle unità sperimentali
 1. Criteri di inclusione
 2. Criteri di esclusione
5. Definizione operativa dell'intervento

Protocollo dello studio

6. Misurazioni – variabili che vengono misurate nel corso dello studio inclusi
 1. Eventi o end-point dello studio (semplice o composto)
 2. Eventi avversi
7. Documentazione (cartelle cliniche, questionari, modelli di segnalazione)
8. Procedure (modalità di misurazione delle variabili)
9. Uscita dallo studio
10. Consenso informato
11. Piano di analisi statistica



The Design of Randomized Clinical Trials in Critically Ill Patients*

Chest. 2002;121(4):1290-1300. doi:10.1378/chest.121.4.1290

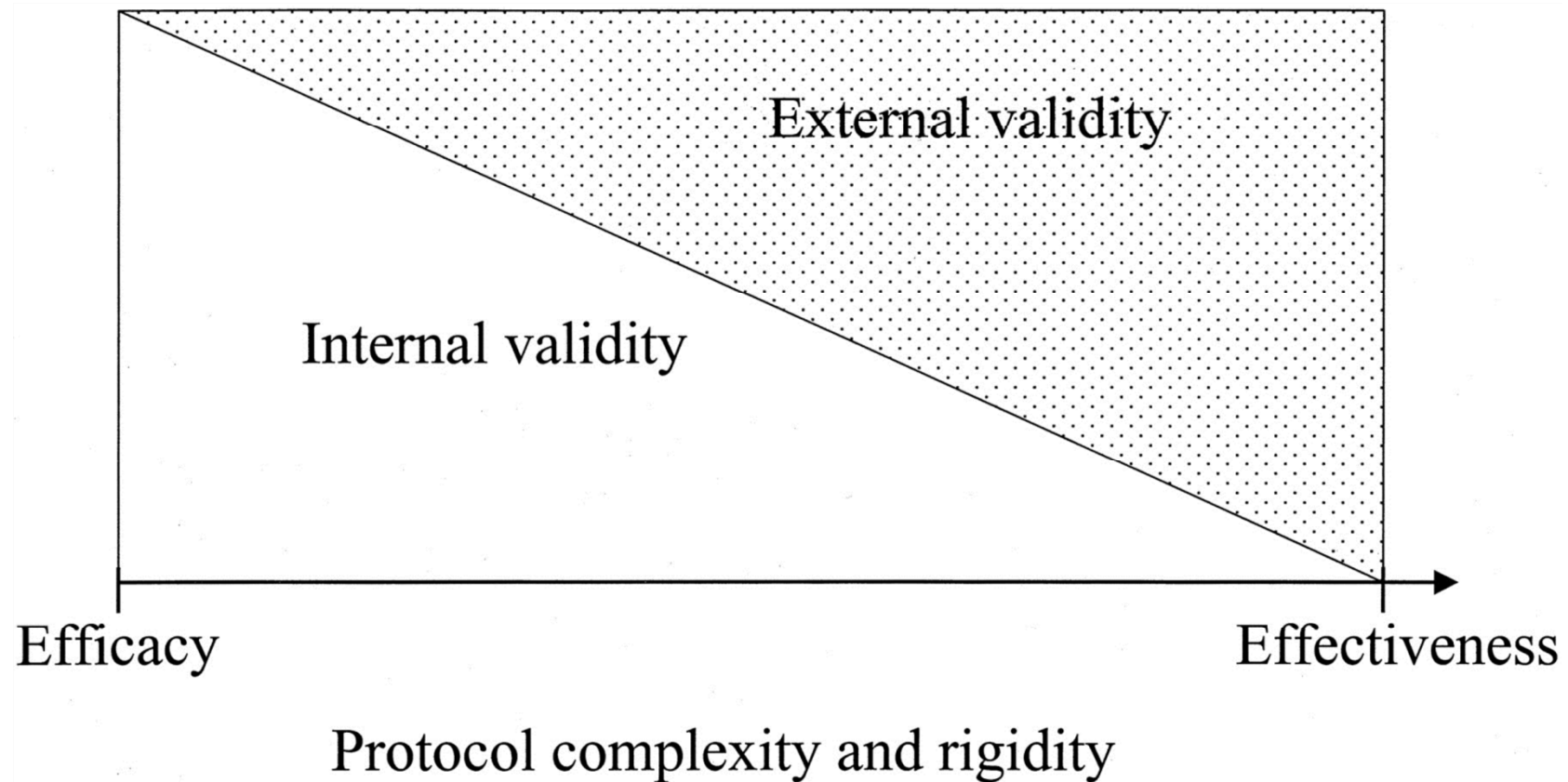


Figure Legend:

Implication of design approaches on internal and external validity.

Assegnazione casuale ai gruppi

- È probabile che i gruppi formati mediante allocazione casuale risultino simili in termini di frequenza di comparsa dell'end-point dello studio in assenza di intervento
- Fattori che condizionano la probabilità di sviluppare l'evento tendono a distribuirsi in modo omogeneo tra i gruppi; questo vale sia per fattori noti sia per fattori non noti

Assegnazione casuale ai gruppi 2

- È tuttavia possibile che i gruppi formati risultino sbilanciati
- Il bilanciamento dei gruppi può essere controllato per i fattori noti registrati
- Tanto maggiore è la dimensione dello studio e tanto meno risultano probabili squilibri rilevanti tra i gruppi

Analisi per assegnazione

- L'analisi viene effettuata in base all'appartenenza ai gruppi e non alla effettiva somministrazione dell'intervento (analisi per intenzione di trattamento, *intention to treat*)
- Questo da un lato può riflettere l'accettabilità dell'intervento e la presenza di effetti collaterali (tollerabilità) ma certo conduce ad una sottostima dell'eventuale efficacia dell'intervento
- L'analisi per trattamento, d'altronde, inficerebbe la randomizzazione, rendendo possibili differenze sistematiche tra i gruppi

Esecuzione in cieco

- L'esecuzione dello studio nell'ignoranza del trattamento somministrato ai gruppi evita possibili distorsioni (effetto placebo, distorsione legata all'osservatore)
- Numero di ciechi:
 - Singolo: unità sperimentali ignorano trattamento
 - Doppio: sperimentatore ignora il trattamento
 - Triplo: analista ignora trattamento

Disegni

- Gruppi paralleli
- Ciascun gruppo di solito di eguale numerosità riceve un diverso intervento e la comparsa di eventi viene messa a confronto
- Studio incrociato (Cross-over)
- Ogni soggetto riceve i diversi trattamenti in tempi differenti; questo disegno consente di valutare l'effetto del periodo e la variabilità entro e tra soggetti
- *(il disegno cross-over può essere adottato per condizioni durature che richiedono trattamenti cronici)*
- *Effetto trascinamento (carry-over): l'influsso di un intervento può protrarsi nel tempo riducendo la differenza apparente tra i trattamenti; possibile periodo di depurazione (wash out) per evitare carry over effect.*
- Disegno sequenziale ed analisi intermedie (interim)

Randomizzazione

- Completa
 - Assegnazione casuale di ogni soggetto (n_A può differire da n_B)
 - Esempio **A, A, B, A, B, A, A, B, B, A**
- Alternata
 - Assegnazione casuale del primo incluso
 - Esempio **B, A, B, A, B, A ...**
- Blocchi
- Semplice
- Stratificata (assegnazione casuale all'interno di strati di variabili in grado di influire sul rischio di sviluppare l'evento)
- A grappolo (cluster)

Possibili blocchi (n=4)

1.	A	A	B	B
2.	A	B	A	B
3.	A	B	B	A
4.	B	A	A	B
5.	B	A	B	A
6.	B	B	A	A



**Selezione casuale dei blocchi
6, 3, 1, 2, 6, ...**

