

Combinerò uno studio del quale non si scorderanno mai più (cit.)*

L'analisi del RCT - Parte prima

Verga MC

Pediatra di Famiglia, ASL Salerno

*citazione modificata dal film "Totò, Peppino e la malafemmina", 1956

Premessa: i quesiti clinici e gli studi

È opinione comune che gli studi clinici di maggiore validità siano gli studi controllati randomizzati (i famosi RCT o *Randomized Controlled Trials*); del resto, nella *Piramide delle evidenze*, sono collocati a un gradino più alto rispetto a quelli osservazionali.

In realtà questo non è corretto perché la validità del disegno di uno studio è in funzione dello specifico quesito clinico.



Figura 1. La gerarchia delle evidenze.

A seguire sono riportati i più comuni quesiti con i relativi disegni "gold standard".¹

Terapia

Valutare l'effetto di un trattamento nel migliorare le condizioni del paziente o ridurre gli eventi avversi.

Studi controllati randomizzati (Randomized Controlled Trials o RCT)



Esposizione ad un fattore di rischio - Eziologia

Valutare l'effetto dell'esposizione ad un fattore di rischio nel determinare l'esito d'interesse.

Studi osservazionali prospettici (di coorte).

Studi retrospettivi (caso-controllo) per agenti eziologici rari.



Test diagnostico

Determinare la capacità di un test diagnostico nel discriminare i soggetti che hanno o non hanno la patologia o la condizione d'interesse (target).

Studio di accuratezza diagnostica, trasversale, cross-sectional.



Prognosi

Valutare la capacità di un determinato fattore di modificare la prognosi di un esito target.

Studi prospettici di coorte o retrospettivi.



L'ANALISI DELL'RCT

Uno studio controllato randomizzato valuta l'effetto di un intervento (ma anche l'effetto di un non-intervento) su una determinata popolazione.

Lo studio è

- 1. Sperimentale (trial):** il ricercatore non si limita ad osservare gli eventi, ma opera un intervento attivo su una popolazione che risponde a determinate caratteristiche (ad esempio, somministrazione di un farmaco, adozione di una misura di prevenzione).
- 2. Controllato (controlled):** l'effetto dell'intervento viene valutato su un gruppo di pazienti e confrontato con i risultati di un gruppo di pazienti che non riceve l'intervento o ne riceve uno diverso (gruppo controllo).
- 3. Randomizzato (randomized):** l'assegnazione dei pazienti ai due gruppi deve essere casuale, random.

Nell'analisi di un RCT dobbiamo quindi valutare diversi elementi.

Intervento

È necessario considerare: tipo e dosaggio; da chi viene somministrato e in quale setting; monitoraggio della compliance e degli effetti collaterali.

Controllo

Può essere effettuato con:

- trattamento attivo, generalmente il gold standard o quello maggiormente utilizzato;
- placebo, con caratteristiche organolettiche indistinguibili dal principio attivo, che però
 - non è utilizzabile in chirurgia e per interventi organizzativi;
 - non è sempre eticamente accettabile;
 - può disincentivare la partecipazione allo studio.

Esiti (outcomes o endpoints)

Outcome primario - Viene usato per calcolare la numerosità campionaria, ma non è necessariamente il più importante.

Esiti clinicamente rilevanti - Comprendono, oltre la mortalità, tutti gli eventi e i dati clinici.

Esiti surrogati - Sono variabili anatomico-fisiologico-metaboliche misurate con test di laboratorio/strumentali.

Popolazione

I criteri di inclusione e di esclusione devono essere attentamente definiti perché servono per valutare:

- gli effetti del trattamento;
- la rilevanza clinica dei risultati;
- la comparabilità e la possibilità di estendere i risultati anche al di fuori dello studio (validità esterna).

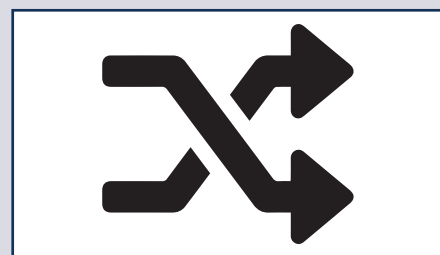
La numerosità del campione deve consentire l'eventuale significatività statistica ed è calcolata in base alla differenza attesa tra i risultati del gruppo sperimentale e di quello controllo.



La randomizzazione

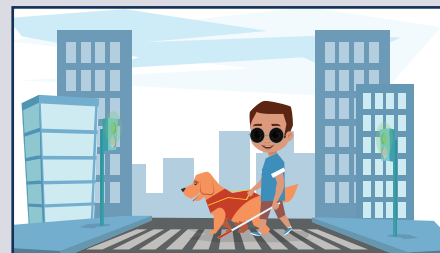
Ogni partecipante deve avere la stessa probabilità di ricevere uno degli interventi (sperimentale o controllo). Una corretta randomizzazione prevede:

- l'uso di apposite tavole di numeri casuali;
- l'attribuzione, da parte di un ufficio centrale indipendente dalla sede di sperimentazione;
- una serie numerata di buste chiuse con l'occultamento della sequenza generata (*allocation concealment*).



La cecità

Nello studio "in cieco" i pazienti (singolo cieco) o anche i ricercatori (doppio cieco) sono all'oscuro dell'intervento che viene assegnato ai singoli pazienti. Anche chi valuta gli esiti e chi analizza i dati dovrebbero essere in cieco.



TELL ME WHY

Perché è necessario un gruppo controllo?

Se valutiamo un determinato esito, per esempio la diminuzione del numero di episodi di wheezing in tre mesi, dobbiamo essere sicuri che il risultato sia dovuto al trattamento che stiamo sperimentando e non ad altri fattori. Potrebbe infatti capitare, nel nostro esempio, che la sperimentazione cominci a giugno e si concluda a settembre, periodo in cui, generalmente, tutti i bambini hanno meno episodi di wheezing.

La presenza di un gruppo controllo, che ha meno episodi di wheezing nella stessa misura, consente di valutare se l'effetto osservato sia o no attribuibile al trattamento.

Perché è necessaria la definizione degli esiti (outcomes o endpoints) primari e secondari?

In realtà l'outcome primario è quello che tecnicamente viene usato per calcolare la numerosità campionaria, ma non è necessariamente il più importante. Per questo è più corretto considerare esiti clinicamente rilevanti ed esiti surrogati.

La mortalità da ictus o l'incidenza di infarto miocardico sono esiti clinicamente rilevanti in quanto fortemente correlati con lo stato di salute del paziente; l'ipertensione arteriosa o i livelli di colesterolemia, invece, sono esiti surrogati. Lo stato di salute del paziente viene modificato non dagli esiti surrogati in sé, ma da quelli clinicamente rilevanti ad essi correlati: infarto e stroke.

Gli esiti surrogati sono spesso utilizzati per dimostrare l'efficacia del trattamento sull'esito clinicamente rilevante senza misurarlo direttamente, ma la relazione tra esiti maggiori e surrogati è stata spesso smentita: infatti, numerosi trattamenti efficaci su endpoints surrogati (antiaritmici nel post-infarto, farmaci inotropi nello scompenso, terapia sostitutiva ormonale, fluoruri nell'osteoporosi, ecc.) non lo erano su quello rilevante per cui sono stati abbandonati.²

Perché sono importanti i criteri di selezione della popolazione?

I criteri di selezione della popolazione sono importanti per valutare:

1. gli effetti del trattamento;
2. la rilevanza clinica dei risultati;
3. la comparabilità e la possibilità di estendere i risultati anche al di fuori dello studio (validità esterna). Per esempio:
 - se vogliamo valutare l'effetto di un farmaco broncodilatatore sul FEV1, dovremo selezionare pazienti asmatici: su individui sani non ci sarebbe nessuna variazione, per cui tenderemmo a concludere che il trattamento non ha effetto sul FEV1. Allo stesso modo, se l'esito considerato è il numero di accessi al pronto soccorso per attacco acuto di asma e il trial è condotto su pazienti con asma lieve, il trattamento risulterà apparentemente efficacissimo;
 - gli studi clinici dimostrano l'efficacia di un trattamento su un determinato parametro riportando la differenza come significativa rispetto al gruppo controllo. Se uno studio dimostra che un farmaco riduce il numero delle scariche diarroiche giornaliere del 50% e il numero delle scariche al giorno è 2, questo risultato sarà irrilevante nella nostra pratica clinica quotidiana. È buona regola controllare che i risultati siano riportati in termini di valore assoluto (10 vs 5, 2 vs 1) e non solo in percentuale;
 - se uno studio dimostra l'efficacia di un intervento, ma viene condotto su una popolazione che non è comparabile con la nostra, è possibile che i risultati non siano automaticamente trasferibili. Per esempio il vaccino antinfluenzale ha un'efficacia del 90% in soggetti adulti e sani, ma questa percentuale si riduce al 30-40% nella popolazione pediatrica o nei soggetti anziani e malati.

Perché è importante la randomizzazione?

Se un intervento viene testato su un certo numero di soggetti, per quanto siano stati definiti i criteri di selezione ci saranno sempre delle differenze individuali che potranno influire sull'esito. Per esempio vogliamo valutare l'efficacia di un farmaco nel prevenire il wheezing in età prescolare. Selezioniamo quindi un campione di bambini dai 2 ai 5 anni che presentano più di 2 episodi di wheezing al mese e li dividiamo in due gruppi: il gruppo trattato e il gruppo controllo. Tra questi bambini, però, ci possono essere:

- atopici e non atopici;
- figli di fumatori e non;
- bambini al primo anno di asilo e bambini più grandi;
- bambini che abitano in case ben soleggiate ed altri che abitano in case più umide, e così via.

Non è possibile creare tanti sottogruppi per tutte le possibili variabili, per cui occorre stare attenti a non "concentrare" in un solo gruppo bambini con una determinata caratteristica (tutti i figli di fumatori nel gruppo controllo). La distribuzione deve essere casua-

le, per far sì che le diverse variabili siano distribuite in modo omogeneo tra i due gruppi e non interferiscano con i risultati. All'inizio dello studio i due gruppi devono essere omogenei, confrontabili ed interscambiabili.

Perché è importante la modalità con cui viene fatta la randomizzazione?

Ogni partecipante deve avere la stessa probabilità di ricevere uno degli interventi. Se la randomizzazione non è corretta i risultati del trial tendono a sovrastimare l'effetto del trattamento in studio, anche fino al 30-40%.

La randomizzazione è sempre necessaria.

Perché è importante la cecità?

Condurre uno studio "in cieco" significa che i pazienti (singolo cieco) o anche i ricercatori (doppio cieco) sono all'oscuro dell'intervento che viene assegnato. Il gruppo controllo riceve un **placebo** o un **trattamento di confronto** che è identico in tutto (colore, sapore, odore, ecc.) a quello sperimentato senza però contenere il principio attivo. In uno studio ben condotto anche chi valuta gli esiti e chi analizza i dati dovrebbe essere in cieco. Conoscere il trattamento assegnato può condizionare sia le reazioni dei pazienti, sia le valutazioni degli operatori, soprattutto se si hanno molte aspettative sul trattamento: studi "in aperto" possono sovrastimarne l'effetto.

Occorre però precisare che:

- la cecità non è sempre possibile (per esempio se l'intervento è un'operazione chirurgica);
- la cecità non è sempre necessaria (se valutiamo segni e dati oggettivi, che non vengono influenzati da condizionamenti personali: variazioni in altezza, livelli ematici, lesioni dermatologiche, ecc.).

La cecità è però necessaria quando si devono valutare sintomi, sui quali influiscono condizionamenti personali (come dolori addominali, nausea, cefalea, prurito, ecc.).

...continua

Bibliografia

1. Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice 2015. 3rd Edition. McGraw-Hill Medical.
2. Battaglia A, Battaglia L, Berardi S et al. ASA in prevenzione primaria nelle donne. Critical Appraisal. Glossario EBM. Rivista SIMG. <https://www.progettoasco.it/numero-4-agosto-2005/>

Lettere consigliate

Roberto Buzzetti e Pierpaolo Mastroiacovo. Le prove di efficacia in pediatria. UTET periodici
Tom Jefferson. Come leggere uno studio controllato randomizzato. Il Pensiero Scientifico Editore
David L. Sackett et al. La Medicina basata sulle evidenze scientifiche. Come praticare ed insegnare l'EBM. Centro Scientifico Editore

Per contattare l'Autore **Maria Carmen Verga**: vergasa@virgilio.it