

## PILLOLE DI METODOLOGIA DELLA RICERCA

### Blinding: chi ha gli occhi coperti?

L'ambiguità terminologica di singolo, doppio e triplo cieco

Nei trial controllati e randomizzati (RCTs) il concetto di mascheramento/occultamento/cecità entra in gioco in due diversi momenti. Prima della randomizzazione l'occultamento della lista (*allocation concealment*) ha l'obiettivo di prevenirne il sovvertimento e il conseguente bias di selezione. Dopo la randomizzazione, la cecità (*blinding*) impedisce a una o più categorie di soggetti coinvolti nel trial di conoscere il trattamento assegnato.

In tutti i trial l'occultamento della lista di randomizzazione è sempre possibile ed efficace nel prevenire il bias di selezione. Viceversa, il *blinding* non è sempre attuabile per motivazione etiche e/o pratiche (*open trial*), e la sua efficacia nel prevenire i bias dipende da numerose variabili.

Il CONSORT statement sottolinea la necessità di riportare sia il processo di *allocation concealment* - approfondito nel numero precedente - sia quali soggetti sono *blinded*, nonché le strategie utilizzate per attuare il *blinding*.

#### 1. Ambiguità delle definizioni classiche

Deveraux e coll. hanno dimostrato che l'interpretazione del concetto di *blinding* è molto variabile, sia da parte dei medici, sia dei testi di epidemiologia clinica ed EBM. Il 75% dei medici ed il 74% dei testi esaminati concordano nel definire "singolo cieco" la mancata conoscenza del trattamento assegnato da parte del paziente; le percentuali scendono, rispettivamente, al 38% e 43% nell'interpretazione di "doppio cieco"; per il "triplo cieco" crollano al 18% e 14%. Nello stesso studio, solo la metà di 200 trial in doppio cieco analizzati identificava quali gruppi di soggetti non erano a conoscenza del trattamento assegnato. Pertanto gli Autori ribadiscono, in linea con il CONSORT Statement, la necessità di identificare quali soggetti sono *blinded*, abbandonando la classica terminologia (singolo, doppio, triplo cieco) poco riproducibile e di conseguenza ambigua.

#### 2. Chi può essere *blinded*?

Essere a conoscenza del trattamento assegnato può influenzare, consciamente o senza volerlo, il giudizio di varie categorie di soggetti coinvolti nel trial.

**Participants:** soggetti randomizzati.

**Healthcare providers:** medici, infermieri, fisioterapisti e altri professionisti che assistono i partecipanti e/o somministrano l'intervento.

**Data collectors:** professionisti che raccolgono i dati (se-

gni, sintomi, questionari, etc); possono identificarsi con gli *healthcare providers* e/o con gli *outcomes assessors*.

**Outcomes assessors:** professionisti che hanno il compito di definire se il partecipante ha raggiunto, o meno, l'outcome di interesse.

**Data analysts:** statistici che analizzano i dati.

**Data safety and monitoring committee:** comitato che rivede i dati sulla sicurezza-efficacia dei trattamenti.

**Writers:** autori del manoscritto.

Il CONSORT Statement raccomanda (item 11) che gli Autori dovrebbero:

- riportare quali soggetti sono *blinded*: partecipanti, professionisti che erogano l'assistenza, valutatori degli esiti, statistici che analizzano i dati;
- riportare quali soggetti non sono *blinded*, specificando le motivazioni;
- descrivere le tecniche di *blinding* incluse le variabili (odore, colore, sapore, consistenza, etc) che rendono apparentemente identici i trattamenti;
- documentare le modalità per verificare il successo del *blinding*.

#### 3. Potenziali bias

L'impossibilità di attuare il *blinding* - o il suo insuccesso - introducono due principali bias che possono sovrastimare in maniera variabile l'efficacia dei trattamenti.

**Detection bias (ascertainment bias).** Il bias di accertamento dell'esito consegue alla possibilità che l'*outcomes assessor* sia condizionato dal conoscere quale trattamento riceve il paziente. Negli studi che misurano outcome soggettivi - riportati dal paziente - è anche definito *reporting bias*. Viene prevenuto mantenendo *blinded* partecipanti, *outcomes assessors* e possibilmente anche *healthcare providers*. All'aumentare dell'oggettività dell'outcome, diminuisce la probabilità del *detection bias*, che di fatto scompare se l'outcome è... la morte del paziente.

**Performance bias.** Consiste nella differenza sistematica dell'assistenza erogata ai due gruppi di pazienti, conoscendo quale trattamento è stato assegnato. Anche se la standardizzazione del protocollo non dovrebbe permetterlo è frequente, ad esempio, il *concomitant treatment bias*, somministrazione di altre terapie che riducono la probabilità dell'esito nel gruppo dei trattati e/o la aumentano in quello dei controlli. Il *performance bias* si previene mantenendo *blinded* partecipanti e *healthcare providers*.

#### 4. Quando il *blinding* non è possibile

Idealmente un trial dovrebbe mantenere *blinded* tutte le categorie di soggetti coinvolti; se questo obiettivo è facilmente raggiungibile negli studi che confrontano una terapia farmacologica con il placebo, alcuni trial che prevedono un controllo attivo richiedono specifiche strategie.

Se lo studio confronta due terapie farmacologiche con differente modalità/via di somministrazione è necessario prevedere il doppio placebo (*double dummy*): ad esempio, al gruppo dei trattati viene somministrato il farmaco orale e il placebo per via parenterale, mentre al gruppo di controllo placebo per os e farmaco attivo per via parenterale.

Quando uno o entrambi i trattamenti non sono “mascherabili” (chirurgia, terapie interventistiche, terapie manuali, etc), partecipanti e *healthcare providers* sono inevitabilmente a conoscenza del trattamento. In questi studi è possibile effettuare una valutazione in cieco degli outcome, attraverso professionisti che non conoscono il trattamento ricevuto dal paziente (*outcomes assessment committee*). Questa modalità può essere utilizzata solo se l'esito è valutato sui risultati di indagini strumentali e non direttamente sul paziente, la cui presenza potrebbe “contaminare” il giudizio degli *outcomes assessors*.

Infine, per gli outcome di laboratorio che non presentano margini di rilevazione soggettiva, l'utilizzo di strumenti accurati e ben calibrati previene il bias di accertamento dell'esito.

#### 5. Il *blinding* è sempre efficace?

Il successo del *blinding* può essere verificato tramite questionari somministrati ai soggetti *blinded*. In linea teorica, la possibilità di identificare il trattamento assegnato dovrebbe essere casuale. In pratica, anche se le metodologie di *blinding* sono adeguate, alcuni fattori contribuiscono a un precoce “smascheramento” del trattamento: effetti avversi, percezione che i pazienti con outcome favorevoli appartengano al gruppo sperimentale.

Nonostante le raccomandazioni del CONSORT Statement, la verifica del successo del *blinding* viene effettuata in un numero trascurabile di trial, per cui esiste notevole incertezza sulle metodologie per effettuare queste valutazioni. In ogni caso, gli Autori dovrebbero sempre riportare qualunque fallimento delle procedure di *blinding*.

#### 6. Quando “scoprire le carte”

Il protocollo del trial dovrebbe elencare le condizioni che autorizzano l'apertura dei codici, solitamente giustificata per garantire la sicurezza dei pazienti: effetti avversi, specialmente se non prevedibili, terapie di emergenza. L'eventuale “abbandono” del paziente, se non determinato da specifici effetti collaterali, non costituisce invece una motivazione ragionevole per “scoprire le carte”.

## KEY POINTS

- Un trial in doppio cieco viene sempre considerato di elevata qualità metodologica, ma la terminologia classica è poco riproducibile e ambigua
- Gli Autori devono sempre specificare quali categorie di soggetti coinvolti nel trial sono *blinded*
- La mancata attuazione del *blinding* può introdurre dei bias e sovrastimare l'efficacia dei trattamenti
- Nei trial in aperto è possibile una valutazione in cieco degli outcome
- Il successo del *blinding* viene verificato raramente

## Per saperne di più

### Letture introduttive

- Forder PM, GebSKI VJ, Keech AC. Allocation concealment and blinding: when ignorance is bliss. *Med J Aust* 2005;182:87-9.
- Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet* 2002;359:696-700.
- Schulz KF, Chalmers I, Altman DG. The landscape and lexicon of blinding in randomized trials. *Ann Intern Med* 2002;136:254-9.
- Devereaux PJ, Bhandari M, Montori VM, Manns BJ, Ghali WA, Guyatt GH. Double blind, you are the weakest link--goodbye! *Evid Based Med* 2002;7:4-5.
- Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, et al. Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials. *JAMA* 2001;285:2000-3.
- Day SJ, Altman DG. Statistics notes: blinding in clinical trials and other studies. *BMJ* 2000;321:504.

### Approfondimenti

- Sackett DL. Commentary: Measuring the success of blinding in RCTs: don't, must, can't or needn't? *Int J Epidemiol* 2007;36:664-5.
- Hróbjartsson A, Forfang E, Haahr MT, et al. Blinded trials taken to the test: an analysis of randomized clinical trials that report tests for the success of blinding. *Int J Epidemiol* 2007;36:654-63.
- Boutron I, Estellat C, Guittet L, et al. Methods of blinding in reports of randomized controlled trials assessing pharmacologic treatments: a systematic review. *PLoS Med* 2006;3:e425.
- Haahr MT, Hróbjartsson A. Who is blinded in randomized clinical trials? A study of 200 trials and a survey of authors. *Clin Trials* 2006;3:360-5.
- Fergusson D, Glass KC, Waring D, et al. Turning a blind eye: the success of blinding reported in a random sample of randomized, placebo controlled trials. *BMJ* 2004;328:432.

### Corso avanzato

- GIMBE®. Metodologia della ricerca clinica. Bologna, marzo-giugno 2009.