

PILLOLE DI METODOLOGIA DELLA RICERCA

Randomizzazione: quando è il caso a decidere

Gli strumenti per prevenire il bias di selezione nei trial clinici

I trial controllati e randomizzati (RCTs) costituiscono il gold-standard della ricerca clinica per valutare l'efficacia dei trattamenti, grazie alla loro capacità di minimizzare i bias rispetto ad altri studi. L'elemento che caratterizza i RCTs è la randomizzazione, assegnazione casuale dei pazienti al gruppo sperimentale o di controllo, al fine di assicurare che tutti i fattori prognostici - noti e sconosciuti - si distribuiscano omogeneamente nei due gruppi. Se la randomizzazione è efficace e il trial viene condotto e analizzato correttamente, l'eventuale differenza di esiti tra i due gruppi sarà attribuita all'efficacia del trattamento in studio.

Considerato che il bias di selezione è il principale errore sistematico nei trial clinici, i ricercatori devono documentare scrupolosamente i metodi di randomizzazione. Per tale ragione, il CONSORT statement - linea guida di riferimento per il reporting dei trial clinici - dedica tre item alle procedure di randomizzazione, precisando che la semplice etichetta "trial randomizzato" non garantisce l'utilizzo di adeguate metodologie per l'assegnazione casuale dei pazienti.

1. Generazione della lista di randomizzazione

Descrivere i metodi per generare la lista di randomizzazione, inclusi i dettagli di eventuali restrizioni: randomizzazione a blocchi, randomizzazione stratificata, minimizzazione.

2. Occultamento della lista di randomizzazione

Riportare i metodi per implementare la lista di randomizzazione (ad es. randomizzazione centralizzata, buste chiuse), dettagliando le strategie utilizzate per mantenere nascosta la sequenza di allocazione (*allocation concealment*) sino all'assegnazione del paziente.

3. Attuazione della randomizzazione

Elencare tutti gli attori coinvolti nel processo di randomizzazione: chi genera la lista, chi arruola i partecipanti, chi li assegna a ciascun gruppo.

1. Generazione della lista di randomizzazione

1.1. Randomizzazione semplice

È il metodo più semplice per l'assegnazione casuale che può essere effettuato tramite il lancio di una moneta o di un dado; metodi che, tuttavia, presentano problemi pratici, di validazione e riproducibilità. La randomizzazione semplice viene generalmente attuata utilizzando specifici software o le tabelle dei numeri random presenti nei libri di statistica.

1.2. Randomizzazione con restrizioni

Prevede tecniche specifiche per migliorare il bilanciamento tra i due gruppi rispetto al numero di pazienti progressivamente arruolati (randomizzazione a blocchi) e/o a specifici fattori prognostici (randomizzazione stratificata).

Randomizzazione a blocchi. Viene utilizzata per bilanciare l'asimmetria quantitativa dei pazienti assegnati ai due gruppi, sia nel corso che al termine dell'arruolamento. Il "blocco" è una sequenza della lista di randomizzazione che contiene lo stesso numero di pazienti da assegnare ai trattati (A) ed ai controlli (B). Ad esempio, un blocco di 4 genera sei diverse sequenze, ciascuna delle quali assegna due pazienti al gruppo A e due al B: AABB, ABAB, BBAA, BABA, ABBA, BAAB. Grazie alla progressiva assegnazione bilanciata, la randomizzazione a blocchi garantisce nei due gruppi un numero analogo di pazienti arruolati, anche se il trial viene interrotto precocemente.

Alcuni dettagli metodologici: a- il numero dei blocchi deve essere un multiplo dei bracci del trial; b- sono da evitare sia blocchi troppo piccoli, molto prevedibili, sia troppo grandi (nei trial a due bracci sono ottimali blocchi da 8-10). In ogni caso i software consentono di creare liste di randomizzazione a blocchi permutati (di dimensioni variabili), al fine di ridurre ulteriormente la prevedibilità della sequenza; c- la dimensione dei blocchi non deve mai essere resa nota ai professionisti che arruolano i pazienti.

Randomizzazione stratificata. Per effetto del caso, specialmente nei trial di piccole dimensioni, i due gruppi possono essere sbilanciati per uno o più fattori prognostici. La randomizzazione stratificata migliora il bilanciamento di specifici fattori prognostici: ad esempio, al fine di garantire che i fumatori siano equamente distribuiti tra i due gruppi vengono creati due "strati" (fumatori, non fumatori) e per ogni strato viene generata una lista separata. La randomizzazione stratificata trova poche applicazioni pratiche per varie ragioni: a- il numero elevato di fattori prognostici determina la paradossale necessità di creare troppe liste di randomizzazione (2 fattori prognostici= 4 strati, 3= 8 strati, 4= 16 strati); b- la probabilità di sbilanciamento dei fattori prognostici diminuisce all'aumentare dei pazienti arruolati; c- eventuali sbilanciamenti dei fattori prognostici possono essere "aggiustati" in fase di analisi statistica. La randomizzazione stratificata è indispensabile nei trial multicentrici, in particolare se sperimentano strategie interventistiche: ad esempio, in un

trial di confronto tra endoarteriectomia e posizionamento di stent in pazienti con stenosi carotidea, ciascun centro (strato) deve arruolare un numero equivalente di pazienti da sottoporre a ciascun intervento.

Metodi dinamici: minimizzazione. Non esiste alcuna lista di randomizzazione: il primo paziente viene assegnato a caso e i successivi allocati in relazione alla distribuzione dei principali fattori prognostici con l'obiettivo di minimizzare lo sbilanciamento tra i due gruppi. Con il progredire dell'arruolamento, se i principali fattori prognostici risultano bilanciati, il paziente successivo viene assegnato a caso. La minimizzazione viene, a volte, utilizzata nei piccoli trial perchè mantiene i due gruppi omogenei durante tutto il periodo dell'arruolamento.

1.3. Metodi inappropriati di randomizzazione

Definiti *quasi-random*, sono metodi assolutamente prevedibili che non permettono l'occultamento della lista: assegnazione alternata, in relazione alla data di nascita, al numero di cartella clinica, al giorno dell'arruolamento. Questi metodi di assegnazione identificano i trial controllati non-randomizzati, dove la prevedibilità dell'assegnazione facilita il "sovertimento" della lista. Il conseguente bias di selezione generalmente sovrastima l'efficacia dei trattamenti perchè i pazienti a prognosi peggiore tendono a essere assegnati al gruppo di controllo.

2. Occultamento della lista di randomizzazione

Il termine *allocation concealment* si riferisce ai metodi utilizzati per mantenere segreta la lista di randomizzazione: infatti, i professionisti che arruolano i pazienti non devono conoscere a quale gruppo verrà assegnato il paziente successivo. Nei trial con centro di randomizzazione esterno, i sistemi interattivi (voce, fax, e-mail, web) per l'allocation dei pazienti sono ideali per occultare la lista: i clinici identificano i pazienti, ottengono il consenso, decidono l'arruolamento, contattano il centro esterno che assegna il paziente al primo posto utile della lista.

Un sistema altrettanto efficace è la predisposizione, da parte di professionisti non coinvolti nell'arruolamento dei pazienti, di una sequenza numerata di buste opache e sigillate contenenti il codice di assegnazione. Al fine di prevenirne il sovertimento, la lista deve rimanere inaccessibile e le buste devono essere aperte in sequenza dopo aver arruolato il paziente e ottenuto il consenso.

3. Attuazione della randomizzazione

E' necessario mantenere una traccia permanente dei metodi utilizzati per la generazione della sequenza e definire le responsabilità operative: chi ha generato la lista di randomizzazione, quali metodi ha utilizzato, con quali strumenti è stato ottenuto e monitorato l'occultamento della lista. Per documentare il successo della randomizzazione è raccomandato l'uso di una tabella con le principali variabili prognostiche (demografiche, cliniche, sociali) relative ai due gruppi di pazienti.

KEY POINTS

CHECKLIST PER UNA RANDOMIZZAZIONE D.O.C.

- Numero di pazienti da arruolare
- Numero di centri coinvolti
- Necessità di un servizio di randomizzazione h 24
- Metodi per generare la lista di randomizzazione
- Opportunità di una randomizzazione stratificata
- Strategie per bilanciare l'arruolamento nei gruppi
- Strategie per mantenere la lista nascosta
- Definizione delle responsabilità

Per saperne di più

Lecture introduttive

- Gebiski VJ, Beller EM, Keech AC. Randomisation in clinical trials. *Med J Aust* 2002;177:565-567.
- Altman DG, Schulz KF. Statistics notes: Concealing treatment allocation in randomised trials. *BMJ* 2001;323:446-7.
- Altman DG, Bland JM. How to randomise. *BMJ* 1999;319:703-44.
- Roberts C, Torgerson D. Randomisation methods: concealment. *BMJ* 1999;319:375-6.
- Roberts C, Torgerson D. Randomisation methods in controlled trials. *BMJ* 1998;317:1301.
- Schulz KF. Subverting randomization in controlled trials. *JAMA* 1995;274:1456-8.

Approfondimenti

- Hewitt CE, Torgerson DJ. Is restricted randomisation necessary? *BMJ* 2006;332:1506-8.
- Pildal J, Chan AW, Hrobjartsson A, et al. Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: cohort study. *BMJ* 2005;330:1049.
- Altman DG, Bland JM. Treatment allocation by minimisation. *BMJ* 2005;330:843.
- Forder PM, Gebiski VJ, Keech AC. Allocation concealment and blinding: when ignorance is bliss. *Med J Aust* 2005;182:87-9.
- Schulz KF, Grimes DA. Unequal group sizes in randomised trials: guarding against guessing. *Lancet* 2002;359:966-70.
- Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet* 2002;359:614-8.
- Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* 2002;359:515-9.

Software

- Generatore di numeri casuali. Disponibile a: www.regione.emilia-romagna.it/sin_info/generatore
- Randomization.com. Disponibile a: www.randomization.com

Corso avanzato

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