

## 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](http://www.regione.emilia-romagna.it/sin_info/generatore)
- Randomization.com. Disponibile a: [www.randomization.com](http://www.randomization.com)

### Corso avanzato

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