

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Febbraio 2006

numero 2

PILLOLE DI STATISTICA

Testa o croce? Breve viaggio alle origini di uno studio randomizzato

Daniele Radzik

U.O di Pediatria Ospedale San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

PERCHÉ È COSÌ IMPORTANTE LA RANDOMIZZAZIONE?

Il metodo più rigoroso per valutare l'efficacia di un nuovo trattamento è quello di confrontare un gruppo di pazienti che riceve il trattamento "sperimentale" con un gruppo trattato

con il placebo o con un trattamento convenzionale. Se l'investigatore dovesse autonomamente decidere a quale gruppo assegnare un dato paziente, o se fosse il paziente stesso a scegliere il trattamento preferito, insorgerebbero probabilmente delle differenze nelle caratteristiche cliniche e demografiche dei soggetti arruolati, tali da comportare una sovrastima o una sottostima nelle differenze fra i due interventi. Invece, attraverso l'assegnazione "casuale" o random, si creano due gruppi di pazienti che non differiscono fra loro in alcun modo se non per il diverso trattamento offerto. Si tratta in definitiva di un metodo analogo al lancio di una moneta (il trattamento sperimentale viene assegnato quando esce "testa", quello convenzionale, di controllo o placebo, "croce"); ogni paziente ha dunque le stesse probabilità di un altro di appartenere ad uno dei due gruppi.

Un metodo equivalente prevede l'utilizzo di una tavola di numeri random, come nell'esempio della tabella 1.

Tabella 1

													↓						
47	54	87	32	72	56	98	21	21	52	43	34	12	45	98	84	62	28	15	96

Se volessimo ad esempio assegnare due trattamenti diversi in modo random a dei pazienti, potremmo associare i numeri dispari con una terapia e i numeri pari con l'altra. Poi è necessario decidere da dove iniziare (e lo possiamo fare con uno spillo e gli occhi "chiusi") e in quale direzione leggere la tavola. Supponiamo di partire dal numero indicato dalla freccia, la sequenza sarà allora 45 98 81 62 28, ecc. Se assegniamo i numeri dispari al trattamento A e i numeri pari al trattamento B avremo la seguente lista di trattamento: **BABAA**, ecc.

Usando la precedente serie numerica 45 98 81 62 28 (omettendo le cifre che sono al di fuori del range 1-6), avremo la seguente sequenza:

451622

Da questa possiamo costruire la nostra lista di assegnazione: **BBAABABA AABBAABABABABABAB**

RANDOMIZZAZIONE A BLOCCHI

Viene eseguita quando vogliamo mantenere in qualsiasi momento, strettamente bilanciato, il numero di partecipanti in ciascun gruppo. Per esempio se desideriamo mantenere i pazienti in blocchi di 4, ci saranno 6 diversi modi nei quali possiamo assegnare i trattamenti (tabella 2).

Tabella 2

1. AABBB 2. ABAB 3. ABBA 4. BBAA 5. BABA 6. BAAB

RANDOMIZZAZIONE STRATIFICATA

Negli studi con campioni non numerosi è normale, che, anche se siamo stati rigorosi nell'eseguire la randomizzazione, ci siano degli sbilanciamenti, che potrebbero complicare l'interpretazione dei risultati. Per ridurre questo rischio possiamo operare una randomizzazione stratificata, che permette di raggiungere un bilanciamento delle caratteristiche importanti; l'età è per esempio una variabile che può essere utilizzata: in questo caso possiamo servirci di due liste diverse di numeri random, dalle quali si possono preparare due pile separate di buste sigillate, una per bambini di età 2-4 anni e una per bambini di età 5-8 anni. Per ciascuna lista opereremo poi come sopra. Nella tabella 3 sono riassunti i metodi di randomizzazione corretti e quelli non corretti.

Tabella 3

Metodi di randomizzazione corretti 1. Lancio della moneta 2. Tavola di numeri random

Metodi di randomizzazione non corretti 1. Ordine progressivo di arruolamento 2. Data di nascita 3. Giorni della settimana

E' possibile ottenere due gruppi di trattamento ben assortiti usando una tecnica differente dalla randomizzazione?

LA MINIMIZZAZIONE

Si tratta di un metodo non-random, che può essere utilizzato efficacemente quando lo studio ha arruolato un numero esiguo di partecipanti, con lo scopo di "creare" due gruppi ben bilanciati per caratteristiche dei pazienti. Nel caso di pochi soggetti infatti, l'assegnazione a blocchi o mediante stratificazione non sarebbe praticamente attuabile, mentre con

la minimizzazione è possibile ottenere gruppi di trattamento molto simili anche se sono interessate contemporaneamente numerose variabili: questa tecnica viene utilizzata ad esempio quando partecipano allo studio molti centri, con pochi pazienti.

La tabella 4 mostra la distribuzione delle caratteristiche di base tra i 2 gruppi dopo che 29 pazienti sono già stati arruolati in un ipotetico studio di confronto fra immunoterapia sublinguale (SLIT) e iniettiva (SCIT) nel trattamento della rinocongiuntivite allergica.

Tabella 4

	SLIT (n=15)	SCIT (n=14)
Femmine Maschi	7 8	6 8
>10 anni <10 anni	11 4	11 3
Familiarità per Atopia Non familiarità	7 8	5 9

Supponiamo che il prossimo partecipante da arruolare sia una femmina di 12 anni con familiarità per atopia; se venisse inclusa (usando la randomizzazione) nel gruppo che assume la SLIT lo sbilanciamento fra i due gruppi potrebbe aumentare per quanto riguarda il sesso (7+1 vs 6 femmine), l'età (11+1 vs 11 > 10 anni) e la familiarità (7+1 vs 5 atopici).

Possiamo riassumere questa situazione calcolando numericamente lo sbilanciamento nelle caratteristiche dei pazienti per le varie variabili in causa (tabella 5):

Tabella 5

	SLIT (n=15)	SCIT (n=14)
Femmine	7	6
>10 anni	11	11
Familiarità per Atopia	7	5
Totale	25	22

A questo punto possiamo assegnare il paziente al gruppo che ha ottenuto il punteggio più basso (SCIT).

Dopo che il paziente è stato assegnato al trattamento i numeri in ciascun gruppo vengono aggiornati e il processo viene ripetuto per il prossimo soggetto.

Continuando in questo modo otterremo due gruppi che saranno diversi fra di loro solo per piccole differenze.