

Traduzione a cura di:
Infermiera MARIA CRISTINA ROBB
in collaborazione con D.D.S.I. Paolo Chiari
Centri studi EBN - Direzione Servizio Infermieristico e Tecnico
Azienda Ospedaliera di Bologna – Policlinico S.Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 9
40138 Bologna, Italia

Tel. e Fax. 051 6363049

E-mail: ebn@orsola-malpighi.med.unibo.it

Web: http://www.med.unibo.it/reparti_servizi/servinfer/homepage.html

VALUTAZIONE DELL'ASSEGNAZIONE, DELL'OCCULTAMENTO E DELLA CECITÀ (BLINDING) NEI RANDOMISED CONTROLLED TRIALS: PERCHÉ AGITARSI?

La guida per l'utilizzatore di EBN del precedente numero ha evidenziato le domande principali e secondarie per valutare gli studi sugli interventi sanitari. Una delle domande principali per valutare la validità del risultato di uno studio è se l'assegnazione dei pazienti al trattamento sia stata randomizzata e se la randomizzazione è stata occultata. Una delle domande secondarie è se i pazienti, i clinici, i valutatori degli esiti e gli analisti dei dati erano all'oscuro (ciechi o mascherati) sull'allocazione dei pazienti. Iniziando con il numero di ottobre 1999 di EBN, l'occultamento della collocazione e la cecità hanno avuto più attenzione. La sezione "disegno" degli abstract di sperimentazioni randomizzate ora include una dichiarazione se la randomizzazione è stata occultata dai responsabili dell'ingresso dei pazienti nella sperimentazione e chi era tenuto all'oscuro sull'allocazione del trattamento durante la sperimentazione. Queste specificazioni aggiuntive forniscono ai lettori maggiori informazioni per giudicare la validità interna della sperimentazione. In questo editoriale, sono descritti il background e il razionale per queste decisioni.

OCCULTAMENTO DELL'ASSEGNAZIONE (ALLOCATION CONCEALMENT)

La collocazione random ai gruppi di intervento rimane il solo metodo per assicurare che i gruppi messi a confronto siano in una posizione equivalente alla partenza dello studio, cioè per eliminare i bias di selezione e di confondimento. Questo ha permesso agli RCTs di giocare un ruolo chiave nel miglioramento della pratica sanitaria.

Il successo della randomizzazione dipende da due processi interrelati. Il primo implica una sequenza dalla quale i partecipanti ad una sperimentazione sono collocati nel gruppo di intervento. Per assicurare l'imprevedibilità di quella sequenza di assegnazione, gli investigatori dovrebbero generarla

da un processo random (per esempio, un computer che genera i numeri, tavole di numero random, lancio della moneta). Il secondo processo, occultamento dell'assegnazione, protegge i soggetti coinvolti in una sperimentazione dalla conoscenza della successiva prossima assegnazione. Senza questa protezione, gli investigatori avrebbero le conoscenze per cambiare chi giunge alla successiva assegnazione, rendendo il gruppo di confronto meno equivalente.

Supponiamo, per esempio, che un investigatore crei una sequenza di assegnazione adeguata usando una tavola di numeri random. Comunque, gli investigatori affiggono la lista di questa sequenza su un tabellone, senza nascondere l'assegnazione. I responsabili dell'ammissione dei partecipanti potrebbero accertarsi della prossima assegnazione al trattamento e quindi deviare i partecipanti con la migliore prognosi al gruppo sperimentale e quelli con la peggiore al gruppo di controllo o vice versa. Risulterebbero dei bias. Anche l'inadeguato occultamento dell'assegnazione esiste, per esempio quando l'assegnazione ai gruppi dipende dal fatto che il numero di codice dell'ospedale dei partecipanti è pari o dispari, o dipende da buste traslucide che permettono la scoperta dell'assegnazione quando le si solleva contro una fonte di luce. Le strategie di occultamento dell'allocazione includono la chiamata da una sede centrale, un ufficio di coordinamento per ogni assegnazione di pazienti al momento che ogni paziente si presenta per l'inserimento nello studio; usando buste numerate in sequenza, opache e sigillate; usando bottiglie o contenitori numerati. In questo numero di EBN uno studio di Richter e al. valuta l'efficacia dell'inalazione al bisogno di β_2 antagonisti nel ridurre gli episodi asmatici nei pazienti con asma moderata o severa. Gli investigatori assicuravano l'imprevedibilità della sequenza di allocazione usando un processo di generazione dei numeri random computerizzato. Per

evitare che coloro che erano responsabili dell'ingresso dei pazienti nella sperimentazione venissero a conoscenza in precedenza dell'assegnazione hanno usato delle buste numerate in modo sequenziale, opache e sigillate. Sfortunatamente nel loro articolo tralasciavano di esporre l'aspetto della sequenza numerata. Considerando che mediamente ogni articolo esagera sui risultati, il loro report originale creava un'impressione fasulla dello scarso occultamento dell'assegnazione. Gli autori hanno confermato, quando sono stati contattati, che hanno usato buste numerate. Ogni busta conteneva il gruppo di assegnazione per un paziente.

Studi recenti hanno mostrato che i disegni poveri degli RCTs e gli scarsi report portavano a risultati errati. Per esempio, in uno studio su 250 sperimentazioni controllate tratte da 33 meta-analisi sulla gravidanza e la nascita, gli investigatori hanno trovato che gli RCTs, allegati con occultamento dell'assegnazione inadeguato e non chiaro, portava ad aumentare la stima degli effetti del trattamento (in media del 41% e del 33% rispettivamente) di quelli dove gli autori riportavano un adeguato occultamento. Gli investigatori trovano risultati simili per le sperimentazioni sulle malattie digestive, circolatori, sulla salute mentale e sull'ictus. Le sperimentazioni che usano un occultamento dell'assegnazione poco chiaro o inadeguato conducono in media ad un allargamento della stima dell'effetto del 37% rispetto a quelli che usano un occultamento adeguato. Queste stime esagerate degli effetti del trattamento rivelano livelli significativi di bias. Se uno studio era stato disegnato per scoprire un miglioramento della qualità della vita del 25% o del 50% mediante l'uso di un particolare trattamento, bias dal 30% al 40% potrebbero distruggere le stime dell'effetto del trattamento. L'eliminazione dei bias è cruciale nelle sperimentazioni disegnate per scoprire effetti moderati.

Nella sezione disegno degli abstract degli RCTs in EBN l'occultamento dell'assegnazione adesso è descritta in questo modo:

- collocazione occultata: ritenere di aver preso adeguate misure di occultamento dell'assegnazione ai gruppi in studio dai responsabili della valutazione dei pazienti per l'ingresso nella sperimentazione (randomizzazione centrale; buste numerate in sequenza, opache e sigillate; bottiglie e contenitori numerati o codificati; farmaci preparati dalla farmacia; o altre descrizioni che contengano elementi per convincere sull'occultamento);
- collocazione non occultata: ritenere di non aver preso le adeguate misure per occultare la collocazione ai gruppi in studio dai responsabili della valutazione dei pazienti per l'ingresso nella sperimentazione (nessuna procedura di occultamento è stata presa, buste sigillate che

non erano opache o che non erano numerate in modo sequenziale o altre descrizioni che contengano elementi che non convincono sull'occultamento);

- occultamento della collocazione non chiara: gli autori non riferiscono o non forniscono una descrizione di occultamento della collocazione che permetta la classificazione tra occultata e non occultata.

L'occultamento dell'allocation non dovrebbe essere confusa con l'oscuramento. L'occultamento della collocazione si concentra sulla selezione preventiva e i bias di confondimento, salvaguardando la sequenza di assegnazione prima e fino al momento della collocazione, e spesso può essere implementata con successo. Per comparazione, l'oscuramento si concentra sulla prevenzione del fatto che i partecipanti allo studio e il personale che determina il gruppo al quale i partecipanti sono stati assegnati (che porta al bias di accertamento) salvaguardino la sequenza dopo la collocazione e non può essere sempre implementato.

OSCURAMENTO (BLINDING)

L'oscuramento o mascheramento permette di tenere all'oscuro i pazienti, i clinici, i valutatori di esito e/o gli analisti dei dati sulla collocazione dei pazienti per evitare i bias. Per esempio, se non sono tenuti all'oscuro, i pazienti possono avere un innalzamento della sensibilità agli effetti positivi (o negativi) del trattamento, i clinici possono senza volerlo alterare il modo in cui forniscono assistenza o cercare gli esiti positivi o avversi, i valutatori degli esiti possono distorcere la misurazione dei dati e gli analisti dei dati possono alterare il loro approccio per analizzare i dati. Idealmente, sebbene non sempre possibile negli studi che valutano gli interventi infermieristici, tutti e 4 i gruppi devono essere all'oscuro. Nello studio di Richter e al., due di questi gruppi sono all'oscuro, i valutatori degli esiti e gli analisti dei dati. Gli autori spiegano che tenere all'oscuro i pazienti non era possibile perché i pazienti avrebbero potuto facilmente identificare gli effetti (collaterali) dei β_2 antagonisti. Non c'era menzione dello stato di conoscenza dei clinici.

Anche il doppio cieco (variabile, ma generalmente definito come pazienti, clinici e valutatori degli esiti) sembra ridurre i bias. Sperimentazioni che non sono a doppio cieco portano ad aumentare le stime dell'effetto del trattamento rispetto a quelle dove gli autori riferiscono il doppio cieco (odds ratio esagerati in media del 17%). Un'altra recente analisi, indica allo stesso modo l'importanza del doppio cieco. Comunque, sebbene il doppio cieco sembra prevenire i bias, il suo effetto appare più debole che l'occultamento dell'allocation. Certamente Moher e al. trovarono che il doppio cieco avesse influenza sulla stima dell'effetto. Nella sezione "disegno" degli abstract di RCT in EBN lo studio è ora identificato:

come *cieco*, con la specificazione di chi è tenuto all'oscuro; *non cieco*, se tutte le parti sono a conoscenza dell'assegnazione dei pazienti ai gruppi; *cieco (non chiaro)* se gli autori non riportano o non forniscono un'indicazione su chi è a conoscenza e chi non lo è dell'assegnazione dei pazienti ai gruppi.

RELAZIONE SUI METODI

Gli investigatori non devono solo minimizzare i bias, ma devono anche comunicare questi sforzi al lettore. I lettori non dovrebbero supporre o tirare a indovinare su quali metodi sono stati usati. Anche le valutazioni della qualità delle relazioni delle sperimentazioni pubblicate hanno evidenziato maggiori difetti. Solo il 9% delle sperimentazioni nelle riviste specialistiche e il 15% nelle riviste generali riportano sia un adeguato metodo di generazione della sequenza random sia un metodo di occultamento dell'allocatione. Dei trial definiti come a doppio cieco, solo il 45% descrive somiglianze del regime di trattamento e di controllo e solo il 26% fornisce informazioni sulla protezione dell'assegnazione con schede. Molti report semplicemente non forniscono informazione sul metodo. Quando i report degli studi riassunti per EBN non includono informazioni sull'occultamento della collocazione o sull'oscuramento agli autori è richiesto di fornire questa informazione.

Senza questa piccola informazione di grande rilevanza, molti lettori fanno ricorso ad indicatori inappropriati nella valutazione della qualità della sperimentazione. Due esempi notevoli mettono in luce questo problema. Inizialmente molti definiscono una sperimentazione come di alta qualità se è "a doppio cieco", come se il doppio cieco fosse il requisito essenziale di un RCT. Sebbene il doppio cieco possa rappresentare un buon metodo, non è il solo criterio di qualità. Un adeguato occultamento dell'assegnazione appare effettivamente essere il più importante indicatore. Inoltre, molte sperimentazioni non possono essere a doppio cieco. Queste sperimentazioni devono essere giudicate per altri meriti e non per standard inapplicabili di doppio cieco. Per il futuro, un recente studio ha mostrato che il termine "doppio cieco" è stato interpretato diversamente sia dai lettori che dagli esperti. Una valutazione eseguita su medici e la revisione di libri di testo recenti, che riportano la definizione di oscuramento, rivelano numerose interpretazioni del termine; per esempio alcuni pensano che significhi che il paziente e i clinici siano ciechi, mentre altri pensano che i pazienti e i valutatori degli esiti siano ciechi. Questo ha portato alla raccomandazione che i termini singolo, doppio e triplo cieco siano abbandonati e rimpiazzati con descrizioni che

valutano in specifico quale dei gruppi è all'oscuro della collocazione.

Secondariamente, alcuni pensano che una sperimentazione di elevata qualità contenga gruppi di uguale dimensioni, mentre in una sperimentazione di qualità scarsa siano di dimensioni diverse. Questo standard ha un valore marginale: solo quando gli investigatori usano uno schema di generazione della randomizzazione ristretto e che abbia lo scopo dell'eguaglianza. D'altra parte lo stesso numero nel gruppo di trattamento e nel gruppo di controllo di una sperimentazione randomizzata semplice può significare che sono stati usati alcuni processi diversi dalla randomizzazione (per esempio allocatione di ogni secondo paziente al gruppo di intervento). Metodologi, editori e clinici evidenziano gli errori prevalenti nella relazione pubblicando la valutazione dei Consolidate Standards of Reporting Trials (CONSORT). Correntemente, 48 riviste hanno adottato gli standard, inclusi riviste sanitarie di alto profilo come JAMA, BMJ, Pediatrics and Archives of Internal Medicine. Queste riviste sono quattro dei maggiori contribuenti degli articoli di EBN dal 1998 al 1999. Tristemente nessuna rivista infermieristica ha ancora adottato gli standard, anche mediante questi miglioramenti. I lettori di RCTs dovrebbero essere cauti sulle informazioni fornite in molti report di sperimentazioni correnti.

RIASSUNTO

Come utilizzatore di risultati di RCTs, dobbiamo capire il potenziale per gli uomini di generare bias. Descrivendo le valutazioni dell'occultamento della collocazione e l'oscuramento, gli abstract inclusi in EBN aiuteranno il lettore a distinguere quelle sperimentazioni che hanno fatto uno sforzo ulteriore per minimizzare i bias. Giudicando la qualità dell'occultamento dell'allocatione e l'oscuramento come indicatori dalle attuali ricerche empiriche e dai committenti degli editori di questa rivista per favorire l'applicazione dei principi della pratica evidence-based nel riportare i risultati di uno studio

Bibliografia, vedi articolo originale.

KENNETH F SCHULZ, PhD, MBA
Vice Presidente Family Health International
e
Professore Clinico, OB/GYN School of Medicine
The University of North Carolina at Chapel Hill
North Carolina USA

Settembre 2002

