

I TRIAL CLINICI (PARTE I)

Fabio Provenzano, Giovanni Tripepi, Carmine Zoccali

CNR-IBIM, Unità di Ricerca di "Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa" dell'Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare "A. Monroy" Sede di Reggio Calabria, Reggio Calabria

INTRODUZIONE

I *trial* clinici sono studi sperimentali disegnati per analizzare l'efficacia di uno specifico trattamento in termini quantitativi (1). Se l'intenzione dello sperimentatore è quella di conoscere se e quanto la terapia funziona (*e non come e perché funziona*) il *trial* viene detto pragmatico (*pragmatic trial*). Se invece l'obiettivo del ricercatore è quello di comprendere i meccanismi sottostanti i benefici prodotti dalla terapia (*come e perché il farmaco funziona*) il *trial* viene definito esplicativo (*explanatory trial*). In questo articolo descriveremo in dettaglio tre potenziali fonti di errore (*bias*) che possono inficiare i risultati di un *trial* clinico: la regressione verso la media, il pregiudizio del medico (*confounding by indication*), e l'effetto placebo.

KEY WORDS:

Placebo effect,
Confounding
by indication,
Regression
to the mean,
Clinical trial

PAROLE CHIAVE:

Effetto placebo,
Pregiudizio
del medico,
Regressione
verso la media,
Trial clinici

LA REGRESSIONE VERSO LA MEDIA, IL PREGIUDIZIO DEL MEDICO (CONFOUNDING BY INDICATION) E L'EFFETTO PLACEBO

Nei *trial* clinici l'obiettivo dello sperimentatore è quello di influenzare il decorso nel tempo della malattia (per questa ragione i *trial* clinici sono sempre studi prospettici o di coorte). La valutazione dell'efficacia implica il dovere confrontare due situazioni: una condizione "attiva" (in cui il farmaco sperimentale viene somministrato) ed una condizione di "controllo" (in cui il farmaco sperimentale non viene somministrato). A prima vista, il "controllo" più semplice potrebbe sembrare quello di confrontare la severità della malattia prima e dopo trattamento. Questo approccio, che è quello di più facile realizzazione ed immediatezza, ha una importante limitazione: *la regressione verso la media*. Il fenomeno della regressione verso la media consiste nel fatto che una variabile che ha valori estremi alla prima misurazione tenderà ad assumere valori meno estremi alla misurazione successiva. In altri termini, il valore della variabile tenderà a "regredire verso la media". La regressione verso la media non riguarda tutte le variabili epidemiologiche ma è limitata a quelle che sono suscettibili di variazioni random (casuali) se misurate ripetutamente. Una variabile particolarmente soggetta al fenomeno statistico della regressione verso la media è la pressione arteriosa la quale, in alcuni individui, tende ad assumere valori meno estremi alla seconda misurazione rispetto alla prima (Fig. 1). Questo tipo di errore (*bias*) può avere luogo, in generale, in tutte quelle situazioni in cui una certa percentuale di individui tende a guarire spontaneamente da una determinata malattia. La glomerulonefrite membranosa è una malattia che non di rado guarisce spontaneamente e pertanto studi di un certo trattamento sull'evoluzione di questa malattia, in assenza di un gruppo di controllo, potrebbero produrre risultati fallaci. Il problema della regressione verso la media, e più in generale quello della remissione spontanea delle malattie, si risolve

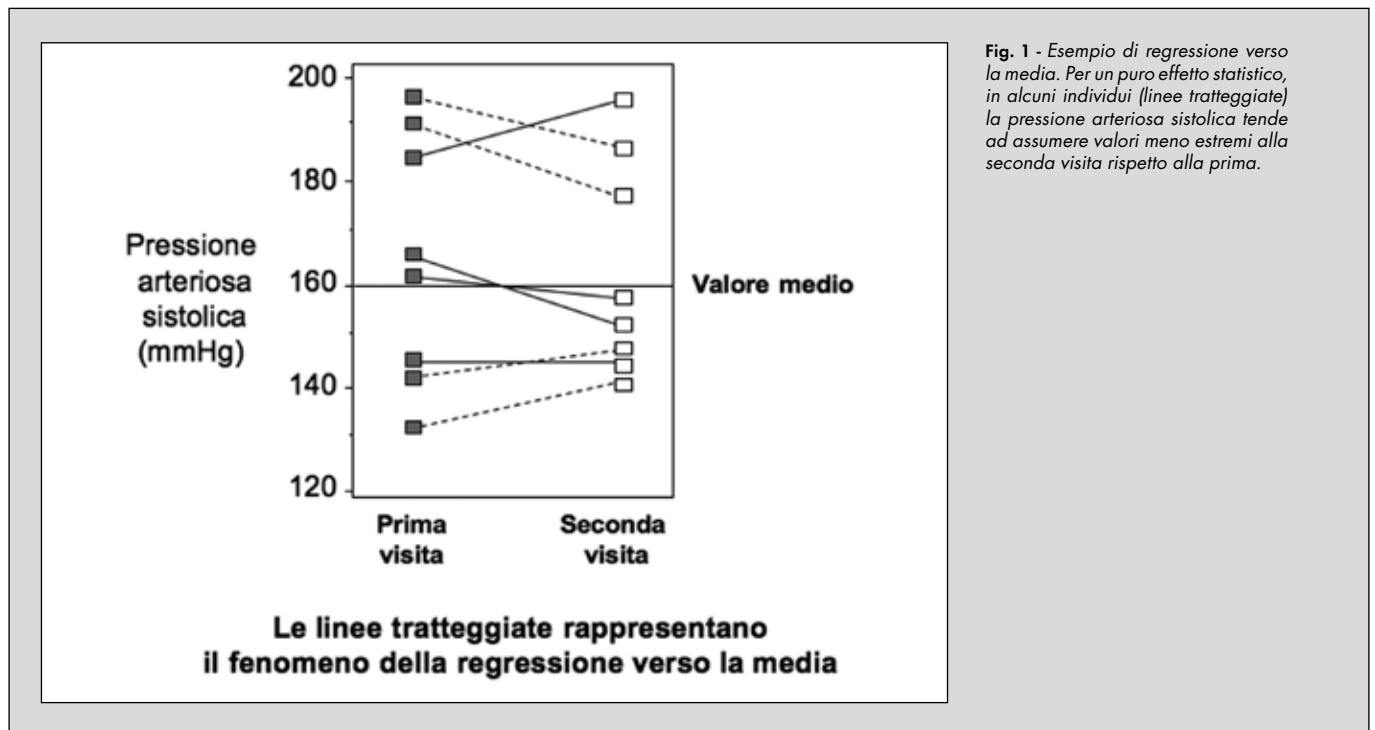


Fig. 1 - Esempio di regressione verso la media. Per un puro effetto statistico, in alcuni individui (linee tratteggiate) la pressione arteriosa sistolica tende ad assumere valori meno estremi alla seconda visita rispetto alla prima.

scegliendo un disegno sperimentale a **gruppi paralleli** che prevede che ad un gruppo venga somministrato il farmaco sperimentale e all'altro il placebo. Ma quale procedura seguire per allocare gli individui ai due bracci di trattamento? Le alternative sono due: lasciare questo compito allo sperimentatore oppure fare ricorso alla **randomizzazione**. Se si lasciasse la decisione allo sperimentatore, egli sarebbe influenzato nella sua decisione dalla conoscenza del paziente e dalle qualità del nuovo farmaco e finirebbe per propendere a somministrare il farmaco ai pazienti che giudica affetti da forme più gravi di malattia riservando il placebo ai casi meno gravi. Questo tipo di errore è perciò attribuibile al pregiudizio del medico (**confounding by indication**). Il rimedio a questo tipo di errore è l'allocazione dei pazienti nei due bracci di trattamento attraverso la randomizzazione. La **randomizzazione**, se applicata ad un largo numero di pazienti, genera due gruppi mediamente sovrapponibili per caratteristiche demografiche, cliniche e persino genetiche e che differiscono solo per il fatto che un gruppo è in trattamento con il farmaco sperimentale e l'altro con il placebo. Nonostante ci si attenda che la **randomizzazione** produca gruppi paragonabili, è buona regola verificare sempre che i due gruppi di trattamento risultino effettivamente simili (per età, sesso e i fattori di rischio classici). Se i gruppi di pazienti nei due bracci di trattamento risultano simili per caratteristiche di base, ogni differenza negli indicatori di risultato che osserveremo alla fine dello studio saranno attribuibili esclusivamente al trattamento. La randomizzazione elimina perciò il problema del **confondimento** e rimuove l'effetto sull'esito clinico (*outcome*) di fattori estranei al trattamento.

Un altro disegno sperimentale frequentemente utilizzato è il **disegno crossover** nel quale ciascun paziente è controllo di se stesso. Questo tipo di disegno prevede che, sempre in modo randomizzato, ciascun partecipante venga trattato prima con il farmaco e poi con il placebo. Per

potere adottare questo tipo di disegno è necessario che la patologia da trattare sia relativamente stabile nel tempo e che l'effetto dei trattamenti svanisca in un ragionevole periodo di tempo (effetto di trascinamento o *carry-over effect*). Il disegno a gruppi paralleli è adatto per la maggior parte degli esiti clinici, dalla mortalità per tutte le cause o per cause specifiche, ad eventi clinici non fatali o indicatori di stato/condizione (segni e sintomi di malattia). Il disegno *crossover* è invece utilizzabile per quegli indicatori che possono essere misurati ripetutamente (pressione arteriosa, emoglobina, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, ecc.).

Un fenomeno estremamente frequente nella medicina clinica è il cosiddetto **effetto placebo** che consiste in una serie di reazioni, più o meno marcate, dell'organismo che non dipendono dall'azione diretta del farmaco ma dalle attese del paziente. Per eliminare la distorsione derivante dall'effetto placebo, la soluzione è quella di lasciare ignari i pazienti del trattamento loro prescritto (**singola cecità**). Si parla invece di **doppia cecità**, quando il protocollo del *trial* contempla che anche allo sperimentatore non sia noto se il paziente che ha di fronte è o meno destinato ad essere in trattamento con il farmaco sperimentale o con placebo. La **doppia cecità** è perciò indispensabile in tutti i *trial* clinici in cui sia necessario:

- 1) rimuovere l'errore di approssimazione (2), derivante dal pregiudizio del medico nella rilevazione di una specifica misurazione. Per esempio, è ben dimostrato che il medico che misura la pressione quando somministra un farmaco ipotensivo tende ad arrotondare le misure verso il valore di lettura più basso quando effettua la misurazione con lo sfigmomanometro a mercurio in cui la scala si basa su intervalli di 2 mmHg;
- 2) evitare, in generale, che il medico sia influenzato nell'accertamento di uno specifico esito clinico;
- 3) impedire che il medico possa "contaminare" il *trial* prescrivendo farmaci aggiuntivi non previsti dal protocollo.

✉ **Indirizzo degli Autori:**

Dr. Giovanni Tripepi
Statistician, MSc (Epidemiology)
CNR-IBIM, Istituto di Biomedicina ed
Immunologia Molecolare "A. Monroy"
Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia
delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa
c/o EUROLINE di Ascrizzi Vincenzo
Via Vallone Petraia, 55/57
89124 Reggio Calabria
e-mail: gtripepi@ibim.cnr.it

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Stel VS, Jager KJ, Zoccali C, Wanner C, Dekker FW. The randomized clinical trial: an unbeatable standard in clinical research? *Kidney Int* 2007; 72: 539-42.
2. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection Bias and Information Bias in Clinical Research. *Nephron Clin Pract* 2010; 115 (2): c94-9.