

# Studi randomizzati e controllati

Luca Braglia

# Parte I

## Titolo Parte

- 17 qualcosa : James lind fa il primo trial
- 1948: primo trial pubblicato su rivista medica (streptomomicina per la tubercolosi polmonaria, su BMJ, [**firsttrct**])

# Quando misurare l'outcome

Alcuni disegni possibili:

- 1 misurazione *post* trattamento: se per giudicare il trattamento
- 2+ diverse misurazioni *post* trattamento: se per giudicare il trattamento è necessario poter valutare una differenza di dinamica nel tempo
- 1 misurazione pre trattamento (es baseline) ed 1 misurazione post: la misurazione post
- 1 misurazione pre trattamento, 2+ misurazione post trattamento

Le misurazioni post trattamento

- debbono essere fatte **a trattamento concluso**, non durante
- poste cronologicamente in punti ove vi è interesse alla comparazione: si deve dare il giusto tempo al trattamento sperimentale di produrre eventualmente gli effetti desiderati (non troppo presto)

Indicazioni di quando porle possono giungere da esperienza clinica della malattia e anche letteratura.

## Cosa si intende

I pazienti tendono ad avere un andamento simile/non indipendente tra loro.

## Situazioni nelle quali si manifesta

- **cluster randomized trials:** la randomizzazione avviene a livello di *struttura* (per motivi organizzativi tutto un centro fa trattamento o controllo) oppure di *professionista* (es medici di famiglia, intervento formativo fatto su alcuni medici, altri controllo, si confrontano gli esiti sui pazienti) o ad altre aggregazioni (es famiglia); tutti i pazienti di struttura/professionista/altro ricevono lo stesso trattamento (sperimentale o controllo)
- la randomizzazione avviene a livello di paziente ma vi è un **trattamento molto dipendente dall'operatore** (es chirurgia/fisioterapia): i pazienti di uno stesso clinico tenderanno ad andare più similmente
- studi **multicentrici** (anche farmacologici): i pazienti di un centro possono andare similmente poiché sono diversi dai pz di un altro centro o perché la struttura cui accedono è diversa

## Problemi statistici (e non sono gli unici)

- rischio **bias**:
  - nei trattamenti operatori dipendente se gli operatori più bravi o meno bravi si concentrano in un braccio
  - idem per i centri più/meno virtuosi nei cluster-randomized trials
- la correlazione fra pazienti fa sì che la stima di effetto sia meno precisa (più variabilità); da considerare nel calcolo del campione e nell'analisi effettuata all'atto pratico richiesta di maggiori informazioni

- [vierron2007ss] mostra come, in linea teorica e in un caso specifico, se conoscessimo l'ICC (parte di variabilità nell'outcome dovuta al centro) e questa è maggiore di 0, allora si potrebbe *diminuire* il campione reclutato nell'ambito di uno studio multicentrico;
- all'atto pratico nessuno lo utilizza (30 citazioni) è una scommessa sul valore dell'ICC dato che spesso non si conosce (gli autori lo riconoscono). Peraltro l'ICC qui è centro dipendente quindi non si può adottare a cuor leggero da altri studi. Il rischio è che se lo sbagliamo lo studio possa essere sotto-dimensionato e dunque non avere abbastanza potenza.



# Trials operatore dipendente I

## Un buon punto di partenza

Partendo “da dove si vuole arrivare”, la reference è **[boutronetal2017consortnpt]**.

