

PILLOLE DI METODOLOGIA DELLA RICERCA

Selezionare i partecipanti per un trial clinico

E' possibile definire "ragionevoli" criteri di esclusione?

I trial controllati e randomizzati (RCTs) costituiscono il gold-standard della ricerca clinica per valutare l'efficacia degli interventi sanitari, grazie alla loro capacità di minimizzare i bias rispetto ad altri studi. Infatti, è sulla base dei risultati ottenuti da RCT che vengono adottati o rifiutati nuovi trattamenti.

La selezione dei partecipanti è uno step fondamentale nella pianificazione di un RCT e, come richiede l'item 3 del CONSORT statement - linea guida di riferimento per il reporting dei trial clinici - i ricercatori devono riportare "i criteri di elegibilità dei partecipanti, il setting assistenziale e le località in cui è stato effettuato l'arruolamento".

1. Criteri di elegibilità

I criteri di elegibilità (o criteri di inclusione) influenzano sia la potenza dello studio, sia la sua validità esterna (generalizzabilità). Oltre ad essere sempre definiti prima dell'arruolamento dei partecipanti, dovrebbero essere semplici e non ambigui. Idealmente i partecipanti arruolati dovrebbero essere affetti dalla malattia/condizione in studio - eventualmente confermata da test diagnostici appropriati - o, in caso di studi di prevenzione primaria, essere a rischio di sviluppare l'outcome di interesse. Infatti, i partecipanti non affetti dalla condizione di interesse o che non sono a rischio dell'outcome di interesse potrebbero non ottenere alcun beneficio dall'intervento sperimentato. Di conseguenza, la loro inclusione rischia di "diluire" l'efficacia dell'intervento studiato e di ridurre la potenza dello studio.

2. Possibili errori nella selezione dei partecipanti

2.1. Definire criteri di inclusione troppo restrittivi. Eventuali pregiudizi sulla potenziale risposta terapeutica possono determinare un'eccessiva restrizione dei criteri di inclusione. Ad esempio, per molti anni i pazienti diabetici sono stati esclusi dai trial di prevenzione cardiovascolare (CV) che valutavano l'efficacia di farmaci ipocolesterolemizzanti perchè si riteneva che il loro rischio CV fosse legato esclusivamente all'iperglicemia. Invece, i trial successivi hanno dimostrato che l'efficacia delle statine nei diabetici è analoga, se non superiore, rispetto ai pazienti non diabetici. Criteri di inclusione eccessivamente restrittivi sicuramente determinano un campione molto omogeneo, ma ciò spesso finisce per compromettere l'applicabilità del trial. Viceversa, criteri di inclusione ragionevolmente ampi presentano numerosi vantaggi: il reclutamento è molto più facile e rapido, i tempi e i costi

della fase destinata allo "screening" dei partecipanti sono, in proporzione, minori; i risultati possono essere generalizzati alla maggior parte dei pazienti assistiti nella pratica clinica quotidiana.

2.2. Includere partecipanti a rischio di outcome molto basso. Questa scelta determina diversi svantaggi: a parità di efficacia dell'intervento riduce la potenza dello studio; incrementa la dimensione del campione con conseguente estensione della fase di reclutamento; può prolungare la durata del follow-up; può ridurre la possibile costo-efficacia dell'intervento sanitario studiato.

2.3. Definire criteri di esclusione troppo restrittivi. L'obiettivo primario dei criteri di esclusione è di minimizzare i potenziali rischi per i partecipanti, in particolare escludendo quelli ad elevata probabilità di eventi avversi. Van Spall HG et coll. (JAMA, 2006) hanno effettuato una survey su 283 RCTs pubblicati dal 2000 al 2006 in riviste mediche ad elevato impatto per determinare la natura e il grado di estensione dei criteri di esclusione: in estrema sintesi, donne, bambini, anziani e pazienti con patologie multiple e/o che assumono numerosi farmaci sono frequentemente esclusi dai trial. Al fine di definire "ragionevoli" criteri di esclusione, risulta molto utile la classificazione riportata dagli autori (box).

2.4. Includere partecipanti con elevata probabilità di drop-out. Arruolare partecipanti che possono abbandonare lo studio, o morire prima della sua conclusione per patologie non correlate ai criteri di inclusione, rende difficile accertare l'end-point primario in tutti i partecipanti. Queste le strategie per prevenire i drop-out: definire specifici criteri di esclusione per questi partecipanti, migliorando in definitiva l'efficienza statistica del trial; osservare la potenziale compliance prevedendo una fase di run-in prima della randomizzazione dei partecipanti. Entrambe le strategie, ovviamente, aumentano la validità interna del trial, ma ne riducono la generalizzabilità.

3. Setting assistenziale e area geografica

Sono fondamentali per la valutazione dell'applicabilità del trial: infatti, il setting assistenziale (assistenza primaria, assistenza ospedaliera, centri di riferimento) e l'area geografica di arruolamento condizionano la prevalenza/incidenza di alcune malattie/condizioni, le caratteristiche dei pazienti inclusi e la prevalenza dell'outcome di interesse, sino al punto da rendere inapplicabili i risultati dello studio in contesti differenti.

Classificazione dei criteri di esclusione

Fortemente giustificati

- Impossibilità a fornire il consenso informato
- Rischio dell'intervento o del placebo:
 - Rischio inaccettabile di reazioni avverse all'intervento
 - Rischio inaccettabile di assegnazione del partecipante al placebo e/o di sospensione del trattamento attivo
- Potenziale inefficacia dell'intervento:
 - L'individuo non è affetto dalla condizione di interesse
 - L'individuo non è a rischio dell'outcome di interesse
 - L'individuo è affetto da una variante di malattia, potenzialmente non responsiva al trattamento
- Difficoltà a interpretare l'efficacia dell'intervento:
 - L'individuo assume un altro trattamento che può confondere l'efficacia di quello in studio
 - L'individuo è affetto da una patologia indipendente con segni-sintomi simili a quelli della condizione di interesse che rendono difficile la valutazione degli effetti del trattamento

Scarsamente giustificati

- Esclusione dei partecipanti basata su almeno uno dei seguenti criteri:
 - Età
 - Genere
 - Condizioni legate al genere: mestruazioni, gravidanza, allattamento
 - Razza, etnia, religione
 - Abilità linguistiche parlate e/o scritte
 - Grado di istruzione
 - Status socio-economico
 - Abilità cognitiva o quoziente intellettivo
 - Limitata abilità fisica o disabilità
 - Malattie croniche
- La condizione in studio e/o l'intervento non corrisponde a uno dei criteri descritti sopra
- I criteri sopra descritti non influenzano direttamente la condizione, l'intervento o i risultati

Potenzialmente giustificati

- Compliance potenzialmente limitata
- Possibile non completamento del follow-up

Adattata da Van Spall HG, et al. JAMA 2007

4. Conclusioni

Per garantire l'applicabilità dei trial clinici, senza comprometterne la validità interna, i ricercatori dovrebbero prestare particolare attenzione alla definizione dei criteri di inclusione e di esclusione dei partecipanti. In particolare, la sistematica esclusione di specifiche popolazioni senza alcuna giustificazione clinica e/o metodologica rischia di perpetuare numerose aree grigie.

Nino Cartabellotta
Direttore Scientifico GIMBE

KEY POINTS

- **Il CONSORT Statement raccomanda di riportare "criteri di eleggibilità dei partecipanti, setting assistenziale e località in cui è stato effettuato l'arruolamento"**
- **I criteri di inclusione e di esclusione condizionano l'applicabilità clinica dei trial**
- **Diversi errori nella selezione dei partecipanti, oltre a condizionare l'applicabilità dei trial, ne influenzano la validità interna**
- **I criteri di esclusione possono essere fortemente, scarsamente e potenzialmente giustificati**

Per saperne di più

Lecture introduttive

- Rothwell PM. Factors that can affect the external validity of randomised controlled trials. PLoS Clin Trials 2006;1:e9.
- Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: to whom do the results of this trial apply. Lancet 2005;365: 82-93.
- Keech AC, GebSKI VJ. Selecting participants for clinical trials. Med J Aust 2001;175:490-1.

Approfondimenti

- Simpson F, Sweetman EA, Doig GS. A systematic review of techniques and interventions for improving adherence to inclusion and exclusion criteria during enrolment into randomised controlled trials. Trials 2010;11:17.
- Toerien M, Brookes ST, Metcalfe C, et al. A review of reporting of participant recruitment and retention in RCTs in six major journals. Trials. 2009;10:52.
- Jones R, Jones RO, McCowan C, et al. The external validity of published randomized controlled trials in primary care. BMC Fam Pract 2009;10:5.
- Van Spall HG, Toren A, Kiss A, et al. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. JAMA 2007;297:1233-40.
- Fortin M, Dionne J, Pinho G, et al. Randomized controlled trials: do they have external validity for patients with multiple comorbidities? Ann Fam Med 2006;4:104-8.
- Gross CP, Mallory R, Heiat A, et al. Reporting the recruitment process in clinical trials: who are these patients and how did they get there? Ann Intern Med 2002;137:10-6.

Clinical Research Core-curriculum

- **GIMBE**. Introduzione alla Metodologia della Ricerca. Bologna, 26-27-28 aprile 2010.
- **GIMBE**. Trial Clinici: pianificazione, conduzione, analisi e reporting. Bologna, 25-26-27-28 ottobre 2010.
- **GIMBE**. Studi Osservazionali: pianificazione, conduzione, analisi e reporting. Bologna, 24-25-26 novembre 2010.