

Disegno dello studio

Prof. Giuseppe Verlato

Sezione di Epidemiologia e Statistica Medica
Università degli studi di Verona

ESPERIMENTO = Studio in cui le variabili in grado di determinare (causare) una data risposta sono manipolate dal ricercatore. I dati sono generati applicando diversi livelli di tali variabili alle unità sperimentali.

TRATTAMENTO = insieme di operazioni ripetibili, che può essere applicato alle unità sperimentali.

L' ESPERIMENTO consiste nel

- 1) definire un insieme di unità sperimentali e di trattamenti,**
- 2) assegnare un dato trattamento a ciascuna unità sperimentale;**
- 3) rilevare le risposte delle unità sperimentali.**

Ogni esperimento deve soddisfare alcune condizioni:

- 1) Le repliche dell'esperimento sono eseguite in condizioni simili. Si ottiene così una misura interna di variabilità.
- 2) Le repliche sono mutuamente indipendenti.
- 3) La variabilità incontrollata nelle repliche è soggetta ad attribuzione casuale (randomizzazione).

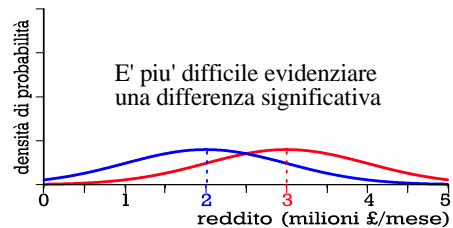
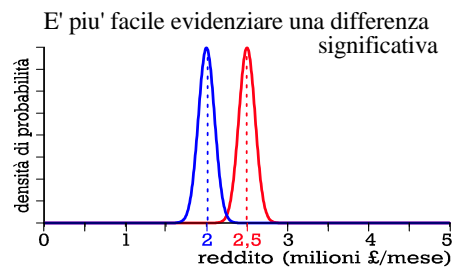
Esiste una profonda analogia tra un esperimento e la conseguente ricerca di conoscenza e la ricezione di un messaggio telefonico:

	Messaggio telefonico	Esperimento
Rumore di fondo	brusii e disturbi di linea	effetto di molti fattori incontrollati che agiscono sulla risposta
Volume del segnale	livello e tono della voce	unità sperimentali componenti il campione

L'informazione di un esperimento si può aumentare:

- 1) riducendo il rumore di fondo $\Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow$ riducendo la variabilità casuale
- 2) aumentando il volume del segnale \Rightarrow aumentando la numerosità

$$\text{significativita' statistica} \approx \frac{\text{differenza osservata}}{\text{variabilita' casuale}}$$



I disegni sperimentali possono essere raggruppati in tre gruppi:

1) Disegni completamente randomizzati

Disegno a gruppi paralleli

2) Disegni che riducono il rumore di fondo:

Disegno a blocchi randomizzati

Disegno cross-over (incrociato)

Quadrati latini e greco-latini

3) Disegni che aumentano il volume della voce, in quanto consentono di stimare non solo gli effetti principali delle variabili indipendenti ma anche le loro interazioni:

Disegni fattoriali, quadrati latini e greco-latini

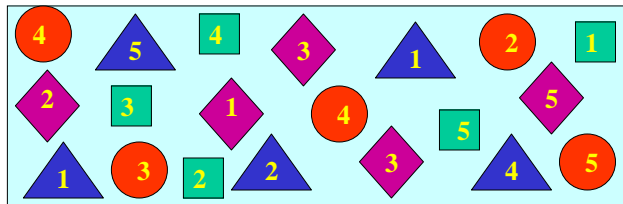
Disegno di tipo gerarchico (split-plot o split-unit)

Come si può ridurre la variabilità casuale?

Restrizione nel campione in studio: ad esempio, vengono utilizzati animali simili geneticamente

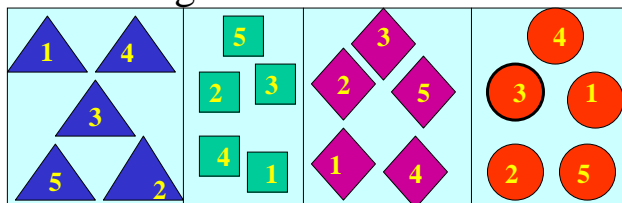
Stratificazione o bloccaggio: ad esempio, al posto di uno studio randomizzato semplice si adotta uno studio a blocchi randomizzati.

Disegno completamente randomizzato



$$y = \text{media} + \text{effetto trattamento} + \text{variabilità casuale}$$

Disegno a blocchi randomizzati



$$y = \text{media} + \text{variabilità blocco} + \text{effetto trattamento} + \text{variabilità casuale}$$

Disegni particolarmente utilizzati nelle sperimentazioni cliniche controllate

Disegno a gruppi paralleli = due o più trattamenti vengono valutati in gruppi di soggetti distinti

Disegno incrociato (cross-over) = ogni soggetto riceve in sequenza due o più trattamenti con attribuzione randomizzata

Disegno sequenziale = il reclutamento può essere interrotto anticipatamente se il trattamento raggiunge un'efficacia o un'inefficacia prestabilita

DISEGNO FATTORIALE

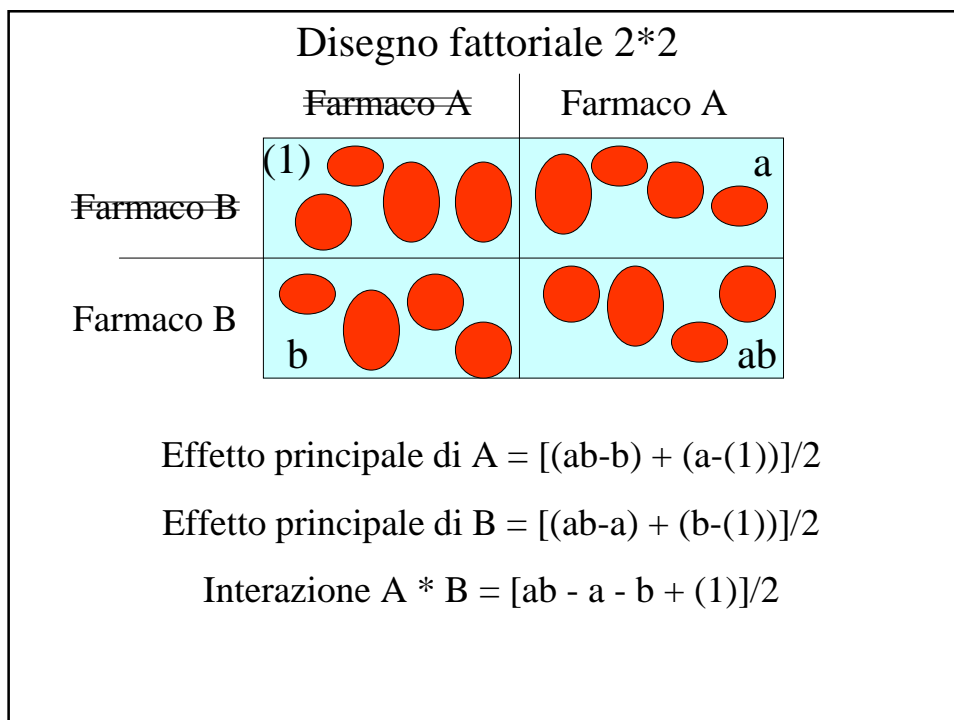
Anziché studiare l'effetto di un solo trattamento, consente di studiare l'effetto di due o più trattamenti e l'eventuale interazione fra trattamenti.

FATTORE = ingrediente o manipolazione che entra in un esperimento

LIVELLO = dose o quantità di un ingrediente impiegato nel trattamento

EFFETTO PRINCIPALE (main effect) di un **FATTORE** = cambiamento nella risposta indotta dal cambiamento nel livello di un fattore

INTERAZIONE = esiste quando l'effetto di un fattore cambia al cambiare dei livelli dell'altro fattore (degli altri fattori)



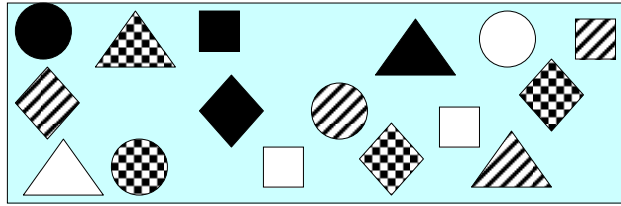
DISEGNO FATTORIALE

INTERAZIONE QUANTITATIVA = l'effetto di un fattore cambia di intensità nei vari livelli dell'altro fattore.
 Ad esempio, in presenza di ipossia l'effetto cronotropo negativo della stimolazione vagale aumenta.

INTERAZIONE QUALITATIVA = l'effetto di un fattore diventa opposto (aumento vs diminuzione) nei vari livelli dell'altro fattore.

Ad esempio, l'acetilcolina, somministrata ad un arteria isolata, determina vasodilatazione se l'endotelio è intatto, vasocostrizione se l'endotelio è stato asportato.

Disegno completamente randomizzato



$$y = \text{media} + \text{effetto trattamento} + \text{variabilità casuale}$$

QUADRATI LATINI

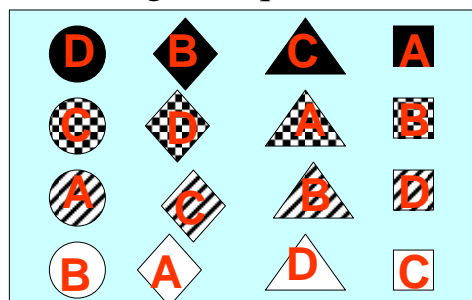
Tipo di disegno che consente di ridurre l'errore casuale legato a due diverse variabili.

Tipo di disegno fattoriale, che consente di risparmiare il numero delle osservazioni tramite un "abile" bilanciamento.

Disegno completamente randomizzato

$$y = \text{media} + \text{effetto trattamento} + \text{variabilità casuale}$$

Disegno a quadrati latini



Ognuno dei 4 diversi trattamenti compare una sola volta in ogni riga e in ogni colonna

$$y = \text{media} + \text{variabilità righe} + \text{variabilità colonne} + \text{effetto trattamento} + \text{variabilità casuale}$$

$$y = \text{media} + \text{effetto righe} + \text{effetto colonne} + \text{effetto trattamento} + \text{variabilità casuale}$$

Disegni di tipo gerarchico (split-plot, split-unit, nested design)

Se si vuole sperimentare l'effetto di un trattamento su persone affette da malattie genetiche (talassemia, mucoviscidosi, ...) si hanno due diversi tipi di unità sperimentali:

Unità principali (controlli, talassemici, persone affette da mucoviscidosi)

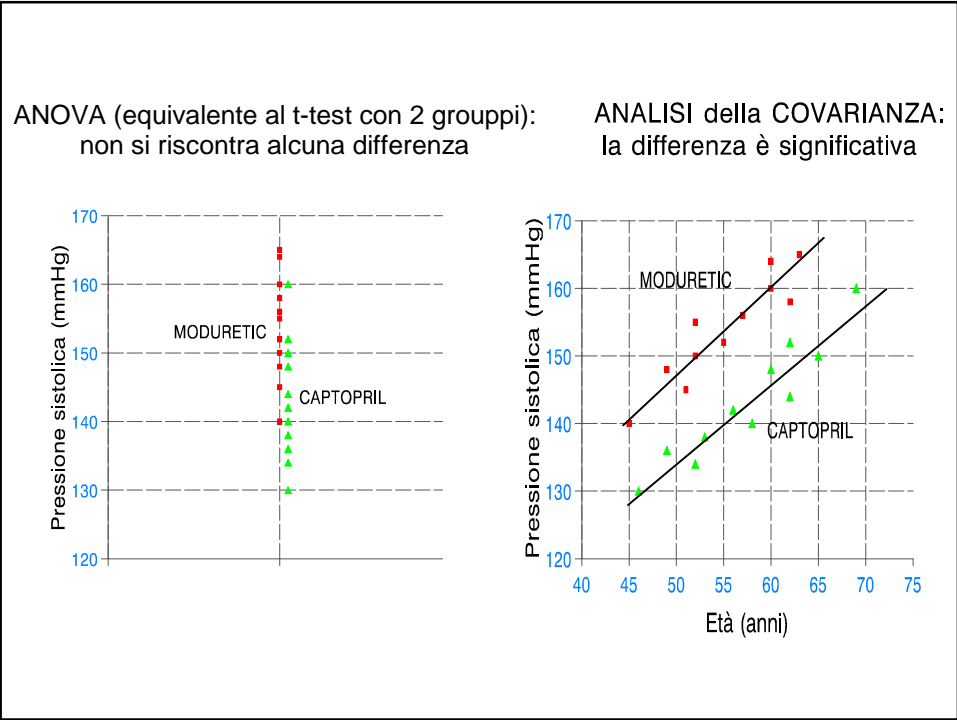
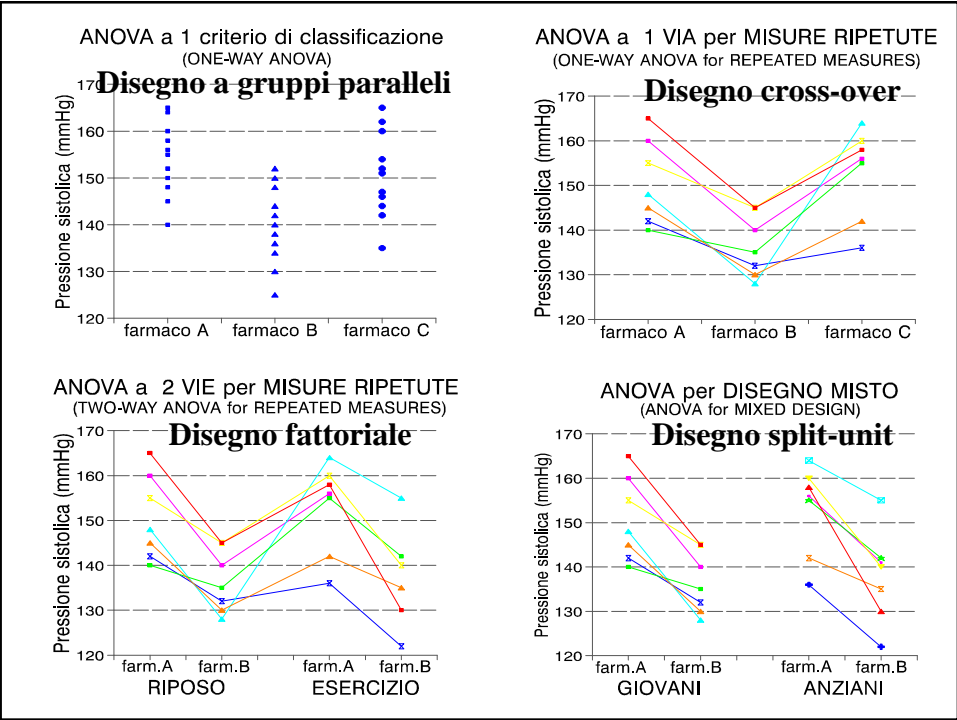
Sotto-unità (singoli individui)

Questo tipo di disegno consente di studiare:

- 1) l'effetto del gruppo di appartenenza (persone affette o meno da malattia genetica),
- 2) l'effetto del trattamento,
- 3) l'interazione gruppo di appartenenza * trattamento.

Disegni di tipo gerarchico

Unità principale	Sotto-unità	I farmaco	II farmaco	III farmaco
{ Controlli	Piero	A	C	B
	Giovanni	A	B	C
	Andrea	C	A	B
	Giuseppe	C	B	A
{ Malati	Roberto	A	C	B
	Simone	B	A	C
	Jhonny	B	C	A
	Mario	C	A	B



Finora abbiamo parlato di **variabilità casuale**, il rumore di fondo che può mascherare eventuali differenze significative.

Abbiamo parlato delle modalità per:

- 1) ridurre la variabilità casuale (restrizione, stratificazione, bloccaggio)
- 2) per ridurre gli effetti della variabilità casuale (aumento della numerosità campionaria).

Oltre all'**errore casuale**, esiste l'**errore sistematico**, o **distorsione** o **bias**. L'errore sistematico può essere di:

- 1) **informazione**,
- 2) **selezione**,
- 3) **confondimento**

Bias di informazione:

ad esempio, il confronto fra le variabili emato-chimiche rilevate in zone diverse può essere viziato da una diversa metodica laboratoristica. Pertanto, è importante centralizzare gli esami di laboratorio negli studi multicentrici.

Bias di selezione:

non è possibile fare affermazioni conclusive tra due diversi tipi di trattamento (medica vs chirurgica, medici di base vs cura specialistica, mastectomia totale vs quadrantectomia, linfadenectomia estesa vs intervento standard) in mancanza di randomizzazione

Bias di confondimento:

Nel Verona Diabetes Study, le donne hanno all'incirca la stessa mortalità degli uomini (RR = 0,97, IC 95% 0,88-1,07).

Le donne sono più anziane: hanno in media 68,3±12,2 anni (media ± Deviazione Standard) contro i 62,2±13,0 anni degli uomini.

Se si tiene conto dell'età in un modello multivariato, le donne hanno una mortalità inferiore (RR = 0,64, IC 95% 0,58-0,71).

Cause di errore sistematico nelle sperimentazioni cliniche

Mancanza di comparabilità

nelle popolazioni
negli effetti
nelle osservazioni

Contromisura

Randomizzazione
Placebo, sham-operation
Cecità (del rilevatore)

Comparabilità delle osservazioni:

Non andrebbero mai effettuati studi senza cecità (in aperto) in cui gli end-point siano delle variabili soggettive (grado di ittero rilevato all'ispezione anziché concentrazione plasmatica di bilirubina).