

Στατιστική σε κλινικές δοκιμές: Μεροληψία

Εισαγωγή

Οι στατιστικές μέθοδοι παρέχουν επίσημη αναφορά για τις πηγές μεταβλητότητας όσον αφορά την ανταπόκριση των ασθενών σε μια θεραπεία. Η χρήση στατιστικής επιτρέπει στον κλινικό ερευνητή να εξάγει λογικά και ακριβή συμπεράσματα από τις συλλεχθείσες πληροφορίες και να λαμβάνει σωστές αποφάσεις σε περίπτωση αβεβαιότητας. Η στατιστική είναι το κλειδί για την πρόληψη σφαλμάτων και μεροληψίας στην ιατρική έρευνα. Αυτό το άρθρο καλύπτει την έννοια της μεροληψίας στις κλινικές δοκιμές.

Τι είναι η μεροληψία;

Μεροληψία είναι η εκούσια ή ακούσια προσαρμογή στον σχεδιασμό ή/και στη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής, καθώς και στην ανάλυση και στην αξιολόγηση των δεδομένων, η οποία μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα.

Η μεροληψία μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής και να τα καταστήσει αναξιόπιστα.

Η μεροληψία μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε φάση της έρευνας, π.χ. κατά τον σχεδιασμό της δοκιμής, τη συλλογή δεδομένων, την ανάλυση δεδομένων και τη δημοσίευση.

Ορισμένοι κοινοί τύποι μεροληψίας είναι οι εξής:

- Μεροληψία επιλογής
- Μεροληψία μετρήσεων (μπορεί να αφορά τόσο τη συλλογή των μετρήσεων όσο και την ανάλυση και ερμηνεία τους)
- Μεροληψία δημοσίευσης

Μεροληψία επιλογής (κατά την εξεύρεση ασθενών)

Εάν οι ασθενείς επιλέγονται διαφορετικά ανάλογα με την ηλικία ή την κατάσταση της υγείας τους, τα αποτελέσματα της θεραπείας μπορεί να είναι πιο εμφανή στην ομάδα όπου οι ασθενείς είναι νεότεροι και γενικά πιο υγιείς. Επομένως, οποιαδήποτε διαφορά στην έκβαση μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν μπορεί πλέον να αποδοθεί μόνο στη λαμβανόμενη θεραπεία.

Πρόληψη της μεροληψίας επιλογής κατά την εξεύρεση ασθενών

Η τυχαιοποίηση έχει ως στόχο να διασφαλίσει ότι δύο ή περισσότερες ομάδες θεραπείας (θεραπευτικά σκέλη) μπορούν να συγκριθούν τόσο αναφορικά με γνωστούς όσο και άγνωστους παράγοντες, ιδίως σε μεγάλο αριθμό ασθενών.

Αυτό επιτυγχάνεται με την κατανομή των ασθενών στα θεραπευτικά σκέλη χρησιμοποιώντας τεχνικές τυχαίας (κατά τύχη) κατανομής.

Η σωστά εκτελεσμένη τυχαιοποίηση των ασθενών επιτρέπει στον ερευνητή να εκτιμήσει ατά πόσο τα παρατηρούμενα αποτελέσματα της θεραπείας (ποσοστό ανταπόκρισης, επιβίωση κ.λπ.) οφείλονται πράγματι στη θεραπεία και όχι σε άλλους παράγοντες (παράγοντες σφάλματος και σύγχυσης).

Μεροληψία επιλογής (κατά την ανάλυση)

Υπάρχουν μερικά κοινά προβλήματα που μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής, τα οποία σχετίζονται με τη συμμόρφωση των ασθενών, το πρωτόκολλο (μεθοδολογία της δοκιμής) και το προσδιορισμένο θεραπευτικό σχήμα. Για παράδειγμα:

- Η θεραπεία μπορεί να έχει διακοπεί ή τροποποιηθεί, αλλά όχι σύμφωνα με τους κανόνες που ορίζονται στο πρωτόκολλο.
- Οι αξιολογήσεις των ασθενειών μπορεί να έχουν καθυστερήσει ή να μην έχουν πραγματοποιηθεί καθόλου.
- Ένας ασθενής μπορεί να αποφασίσει να σταματήσει να συμμετέχει στη δοκιμή κ.λπ.
- Μπορεί να αποδειχτεί ότι ορισμένοι ασθενείς δεν πληρούν τα κριτήρια μετά από την τυχαιοποίηση.

Αναλογιστείτε το πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής που συγκρίνει μια νέα πειραματική θεραπεία με την καθιερωμένη θεραπεία. Σε αυτήν τη δοκιμή, ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν την πειραματική θεραπεία είναι υπερβολικά άρρωστοι για να πάνε στην επόμενη επίσκεψη εντός του προβλεπόμενου χρονικού διαστήματος. Μια πιθανή προσέγγιση θα ήταν να συμπεριληφθούν μόνο οι ασθενείς με πλήρη παρακολούθηση στην ανάλυση των αποτελεσμάτων, ώστε να αποκλειστούν από την ανάλυση εκείνοι οι ασθενείς που δεν μπόρεσαν να ολοκληρώσουν όλες τις επισκέψεις. Ωστόσο, με τον τρόπο αυτό, επιλέγεται μια υποομάδα ασθενών που, εξ ορισμού, θα παρουσιάσει μια τεχνητά θετική εικόνα της υπό αξιολόγηση θεραπείας.

Πρόληψη της μεροληψίας κατά την ανάλυση

Ένας τρόπος για να γίνει αυτό είναι να συμπεριληφθεί κάθε τυχαιοποιημένος ασθενής στην ανάλυση, ανεξάρτητα από το αν έλαβε ή όχι τη θεραπεία. Αυτή είναι μια στατιστική έννοια που ονομάζεται «ανάλυση με πρόθεση για θεραπεία» (intent-to-treat, ITT).

Οι αναλύσεις με πρόθεση για θεραπεία διατηρούν την ισορροπία των βασικών χαρακτηριστικών των ασθενών μεταξύ των διαφορετικών θεραπευτικών σκελών που προέκυψαν από την τυχαιοποίηση. Επομένως, τα δεδομένα που λαμβάνονται από την ανάλυση με πρόθεση για θεραπεία θεωρούνται περισσότερο αντιπροσωπευτικά της πραγματικής κατάστασης.

Μεροληψία μέτρησης (κατά τη συλλογή δεδομένων)

Η μεροληψία μέτρησης μπορεί να προκύψει όταν τα όργανα, οι λειτουργίες ή τα συστήματα καταγραφής των δεδομένων είναι ελαττωματικά. Ίσως ένα όργανο να μην έχει βαθμονομηθεί σωστά ή το πρόγραμμα των επισκέψεων στο νοσοκομείο να μην καταγράφει σωστά τυχόν συμβάντα που δεν θα μπορούσαν να παρατηρηθούν με άλλα μέσα.

Πρόληψη της μεροληψίας μέτρησης (κατά τη συλλογή δεδομένων)

Για παράδειγμα, αν δοκιμάζετε ένα φάρμακο που μπορεί να προκαλεί περιοδικά υψηλό πυρετό (κάτι που υποδηλώνει ηπατική βλάβη), είναι δυνατόν να το ανιχνεύσετε μόνο αν η συχνότητα των επισκέψεων στο νοσοκομείο καταγράφει την εμφάνιση του πυρετού. Έτσι, οι ερευνητές πρέπει να διασφαλίσουν ότι αυτό καθίσταται δυνατό μέσα από ένα κατάλληλο πρόγραμμα επισκέψεων και, ως εκ τούτου, μπορεί να μειωθεί η μεροληψία μέτρησης.

Οι ερευνητές πρέπει επίσης να επιβεβαιώνουν ότι όλος ο εξοπλισμός που χρησιμοποιούν είναι βαθμονομημένος, ώστε να διασφαλιστεί ότι καταγράφει ακριβή αποτελέσματα (ορθή εργαστηριακή πρακτική (Good Laboratory Practice, GLP)), δηλαδή το θερμόμετρό σας πρέπει να καταγράφει τη σωστή θερμοκρασία.

Τυφλοποίηση

Μπορούμε επίσης να αποτρέψουμε τη μεροληψία μέτρησης με μια διαδικασία που ονομάζεται τυφλοποίηση. Τυφλοποίηση είναι όταν οι ασθενείς ή/και οι ερευνητές δεν γνωρίζουν ποια θεραπεία χορηγείται. Στις διπλά τυφλές δοκιμές, τόσο οι ασθενείς όσο και οι ερευνητές δεν γνωρίζουν ποιος έλαβε τη θεραπεία. Οι διπλά τυφλές δοκιμές θεωρείται ότι παράγουν αντικειμενικά αποτελέσματα, καθώς οι προσδοκίες του γιατρού και του συμμετέχοντα δεν επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Σε μια τριπλά τυφλή

δοκιμή, ο ασθενής, ο ερευνητής και ο αναλυτής δεν γνωρίζουν ποιος έλαβε τη θεραπεία.

Η τυφλοποίηση είναι ιδιαίτερα σημαντική όταν το αποτέλεσμα της δοκιμής είναι υποκειμενικό, όπως η μείωση του πόνου, ή όταν μια πειραματική θεραπεία συγκρίνεται με ένα εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, ενώ η διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη δοκιμή θεωρείται ως το χρυσό πρότυπο των κλινικών δοκιμών, η τυφλοποίηση μπορεί να μην είναι πάντα εφικτή:

- Οι θεραπείες μπορεί να προκαλέσουν συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που καθιστούν εύκολη την αναγνώρισή τους.
- Μπορεί να απαιτούνται διαφορετικές διαδικασίες χορήγησης ή διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα για τις θεραπείες.

Μεροληψία μέτρησης (κατά την ανάλυση δεδομένων)

Σε μια κλινική δοκιμή, είναι πιθανό να βρεθούν υποομάδες ασθενών που ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία. Εάν οι υποομάδες εντοπιστούν και χρησιμοποιηθούν για ανάλυση μετά τη συλλογή των δεδομένων, η μεροληψία είναι σχεδόν αναπόφευκτη. Οι αναλύσεις υποομάδων συνεπάγονται τον διαχωρισμό των συμμετεχόντων της δοκιμής σε υποομάδες. Ο διαχωρισμός θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί με βάση τα εξής:

- Δημογραφικά χαρακτηριστικά (π.χ. φύλο, ηλικία)
- Βασικά χαρακτηριστικά (π.χ. ένα συγκεκριμένο γονιδιωματικό προφίλ)
- Χρήση οποιασδήποτε άλλης θεραπείας παράλληλα.

Μεροληψία δημοσίευσης

Η μεροληψία δημοσίευσης σημαίνει ότι τα θετικά αποτελέσματα της έρευνας είναι πιο πιθανό να δημοσιευθούν από τα αρνητικά αποτελέσματα. Η μεροληψία δημοσίευσης είναι επιβλαβής επειδή

εμποδίζει την πρόσβαση σε αρνητικά ερευνητικά αποτελέσματα ή, με άλλα λόγια, οι ερευνητές που σχεδιάζουν νέα πειράματα μπορεί να παραπλανηθούν από τις πληροφορίες που διατίθενται σε δημοσιευμένα αποτελέσματα. Τα αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να ενημερώνουν σχετικά με την έλλειψη της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας και την απουσία αιτιολόγησης για περαιτέρω ανάπτυξη. Με απλά λόγια, αν δημοσιεύονταν περισσότερα αρνητικά ερευνητικά αποτελέσματα, οι ερευνητές θα αποθαρρύνονταν από το να κάνουν τα ίδια λάθη. Η μεροληψία δημοσίευσης λειτουργεί με δύο τρόπους: οι ερευνητές μπορεί να μην είναι πρόθυμοι να υποβάλουν αρνητικά αποτελέσματα προς δημοσίευση, και οι εκδότες, τα περιοδικά και οι ομότιμοι που αξιολογούν τα άρθρα μπορεί επίσης να απορρίψουν τη δημοσίευση αρνητικών αποτελεσμάτων.

Πρόληψη της μεροληψίας δημοσίευσης

Συνεχίζονται οι πρωτοβουλίες για τη μείωση της μεροληψίας δημοσίευσης. Μία από αυτές είναι η προώθηση της καταχώρισης των κλινικών δοκιμών για φάρμακα πριν την εφαρμογή τους. Για παράδειγμα, η Διεθνής Επιτροπή Συντακτών Ιατρικών Περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) δεν θα δημοσιεύει δοκιμές που δεν έχουν καταχωριστεί σε δημόσια μητρώα, όπως το μητρώο κλινικών δοκιμών της ΕΕ (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>), ή το μητρώο [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) των Ηνωμένων Πολιτειών. Με αυτά τα μητρώα, οι ερευνητές και οι ασθενείς γνωρίζουν ποιες είναι οι υπάρχουσες κλινικές δοκιμές, ακόμη και αν τα αποτελέσματά τους δεν δημοσιεύθηκαν ποτέ, και μπορούν να επικοινωνήσουν με τον ανάδοχο της δοκιμής ή τους ερευνητές προκειμένου να αποκτήσουν πρόσβαση στα αποτελέσματα.