Statistica și studiile clinice: Erorile sistematice

Introducere

Metodele statistice asigură integrarea formală a surselor de variabilitate care apar în cadrul reacțiilor pacienților la tratament. Utilizarea statisticii permite unui cercetător clinic să efectueze deducții rezonabile și exacte pe baza informațiilor colectate și să ia decizii întemeiate atunci când există incertitudini. Statistica este esențială pentru prevenirea greșelilor și erorilor sistematice în cercetarea medicală. Acest articol abordează conceptul de eroare sistematică în studiile clinice.

Ce sunt erorile sistematice?

Erorile sistematice reprezintă modificări intenționate sau neintenționate ale structurii și/sau desfășurării unui studiu clinic și ale analizei și evaluării datelor, care pot afecta rezultatele unui studiu.

Erorile sistematice pot afecta rezultatele unui studiu clinic și pot cauza pierderea fiabilității acestora.

Erorile sistematice pot apărea în orice fază a cercetării, de exemplu în timpul conceperii studiului, al colectării datelor, al analizei datelor sau al publicării.

Printre tipurile frecvent întâlnite de erori sistematice se numără:

- Erorile sistematice de selecție
- Erorile sistematice de măsurare (care pot ține atât de colectarea măsurătorilor, cât și de analiza și

interpretarea acestora)
- Erorile sistematice de publicare

Erorile sistematice de selecție (apărute în timpul recrutării pacienților)

Dacă pacienții sunt selectați în mod diferit în funcție de vârstă sau de starea de sănătate, rezultatele tratamentului pot fi mai evidente într-un grup de pacienți mai tineri, având o stare generală de sănătate mai bună. Prin urmare, orice diferență de rezultat între cele două grupuri de tratament nu va mai putea fi atribuită exclusiv tratamentului administrat.

Prevenirea erorilor sistematice de selecție în timpul recrutării pacienților

Randomizarea are scopul de a asigura crearea a două sau mai multe grupuri de tratament (brațe de tratament) care să fie comparabile din punct de vedere atât al factorilor cunoscuți, cât și al celor necunoscuți, în special în cazul numerelor mari de pacienți.

Acest lucru este realizat prin alocarea pacienților în diferitele brațe de tratament prin intermediul unor tehnici de alocare aleatorii (care țin de șansă).

O randomizare corect efectuată a pacienților va permite cercetătorului să evalueze efectele observate ale tratamentului (rata de răspuns, rata de supraviețuire etc.) având certitudinea că acestea sunt cauzate de tratament, și nu de alți factori (factori de confuzie).

Eroarea sistematică de selecție (în timpul analizei)

Există câteva probleme frecvente care pot apărea pe parcursul unui studiu și care sunt asociate cu respectarea de către pacienți a indicațiilor de studiu (conformitatea), cu protocolul (metodologia studiului) și programul de tratament descris. De exemplu:

- Tratamentul poate fi întrerupt sau modificat, însă nu în conformitate cu regulile specificate în protocol
- Evaluarea bolii poate fi întârziată sau omisă în totalitate
- Un pacient poate decide să își întrerupă participarea la studiu etc.
- Pacienții se pot dovedi a fi neeligibili după randomizare

Luați în calcul definirea unui studiu clinic care compară un tratament nou, experimental, cu tratamentul standard. În cadrul acestui studiu, unii dintre pacienții cărora li se administrează tratamentul experimental sunt prea bolnavi pentru a efectua următoarea vizită programată în intervalul de timp prevăzut. O posibilă abordare ar fi aceea de a include în analiza rezultatelor numai pacienții a căror monitorizare ulterioară a fost finalizată și de a exclude din cadrul analizei pacienții care nu au putut efectua toate vizitele. În acest mod, însă, ar fi selectat un sub-grup de pacienți care ar oferi, prin definiție, o imagine artificial pozitivă a tratamentului evaluat.

Prevenirea erorilor sistematice în timpul analizei

O posibilă metodă de a face acest lucru este de a include în analiză toți pacienții randomizați, indiferent dacă aceștia au primit sau nu tratamentul; pe scurt, randomizarea implică în

mod automat analiza. Acesta este conceptul statistic de analiză pe baza intenției de tratament (intent-to-treat – ITT).

Analizele ITT păstrează echilibrul caracteristicilor pacienților de la nivelul de referință între diferitele brațe de tratament obținute în urma randomizării; prin urmare, datele obținute prin analiza ITT sunt considerate a fi mai reprezentative pentru situația reală.

Erorile sistematice de măsurare (apărute în timpul colectării datelor)

Erorile sistematice de măsurare pot apărea atunci când instrumentele, operațiile sau sistemele utilizate pentru înregistrarea datelor sunt imperfecte. Poate că un instrument este calibrat incorect sau programul vizitelor la spital nu capturează corect evenimentele care nu ar putea fi observate prin alte mijloace.

Prevenirea erorilor sistematice de măsurare (apărute în timpul colectării datelor)

De exemplu, dacă testați un medicament care poate cauza periodic stări febrile (ceea ce indică afectarea funcției hepatice), puteți detecta acest lucru numai dacă frecvența vizitelor la spital permite detectarea stărilor febrile. Prin urmare, cercetătorii trebuie să asigure definirea unui program adecvat al vizitelor, care să ia în calcul acest lucru și să reducă, prin urmare, eroarea sistematică de măsurare.

Cercetătorii trebuie să se asigure, de asemenea, că toate echipamentele utilizate sunt calibrate pentru a înregistra rezultate exacte (conform bunelor practici de laborator

(BPL)); de exemplu, trebuie să se asigure că un termometru înregistrează temperatura corectă.

Regimul orb

Erorile sistematice de măsurare pot fi prevenite și prin așa-numitul regim orb. Regimul orb se referă la situațiile în care tratamentul alocat nu este cunoscut nici de către pacienți, nici de către investigatori. În studiile dublu-oarbe, nici pacienții, nici investigatorii nu știu cine primește tratamentul studiat. Se consideră că studiile dublu-oarbe generează rezultate obiective, deoarece acestea nu sunt afectate nici de către așteptările medicului, nici de către cele ale pacienților. În studiile triplu-oarbe, nici pacienții, nici investigatorii, nici analiștii nu știu cine primește tratamentul studiat.

Regimul orb este deosebit de util atunci când rezultatul studiului este unul subiectiv, ținând, de exemplu, de reducerea durerii, sau atunci când un tratament experimental este comparat cu un placebo. Deși regimul randomizat dublu-orb este considerat a fi standardul pentru studiile clinice, regimul orb nu este, însă, posibil întotdeauna:

- Tratamentele pot cauza anumite efecte adverse care facilitează identificarea medicamentelor.
- Tratamentele pot necesita proceduri diferite de administrare sau programe de tratament diferite.

Erorile sistematice de măsurare (apărute în timpul analizei datelor)

Într-un studiu clinic, pot exista sub-grupuri de pacienți care reacționează mai bine la tratament. Dacă sub-grupurile sunt identificate și utilizate pentru analiză *după* colectarea

datelor, erorile sistematice sunt aproape inevitabile. Analizele sub-grupurilor implică împărțirea participanților la studiu în sub-grupuri. Acestea pot fi bazate pe criterii precum:

- Caracteristicile demografice (de ex. sexul sau vârsta)
- Caracteristicile de referință (de ex. un anumit profil al genomului)
- Utilizarea în paralel a oricărui alt tratament.

Erorile sistematice de publicare

Erorile sistematice de publicare țin de faptul că rezultatele pozitive ale unui proiect de cercetare prezintă o probabilitate mai mare de a fi publicate decât cele negative. Erorile sistematice de publicare sunt nocive deoarece împiedică accesul la rezultatele negative ale cercetării; astfel, cercetătorii care planifică experimente noi pot fi induși în eroare de către informațiile disponibile în cadrul rezultatelor publicate. Rezultatele negative pot furniza informații privind ineficiența unui anumit tratament și lipsa justificării pentru dezvoltarea ulterioară a acestuia. Cu alte cuvinte, publicarea mai multor rezultate negative ale cercetărilor ar putea ajuta cercetătorii să evite repetarea aceloraşi greșeli. Erorile sistematice de publicare funcționează în două moduri: cercetătorii pot avea rețineri în a remite rezultate negative în vederea publicării; de asemenea, editorii, publicațiile și participanții la evaluările inter pares pot respinge publicarea rezultatelor negative. .

Prevenirea erorilor sistematice de publicare

Există deja inițiative de reducere a erorilor sistematice de publicare. Una dintre acestea constă în înregistrarea studiilor clinice asupra medicamentelor înainte de

implementarea acestora. De exemplu, Comitetul Internațional al Editorilor de Publicații Medicale (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) nu publică studii care nu au fost înregistrate în registre publice, cum ar fi Registrul UE pentru Studiile Clinice (https://www.clinicaltrialsregister.eu) sau clinicaltrials.gov în Statele Unite ale Americii. Grație acestor registre, cercetătorii și pacienții știu care sunt studiile clinice existente, chiar dacă rezultatele acestora nu au fost publicate, și pot contacta beneficiarii studiilor sau cercetătorii pentru a obține accesul la rezultate.

A2-4.33.2-V1.2