

Statistik i kliniska prövningar: Bias

Inledning

Statistiska metoder utgör ett formellt sätt att förklara källorna till variabilitet när det gäller patienternas svar på behandling. Med hjälp av statistik kan den kliniska forskaren dra rimliga och noggranna slutsatser utifrån insamlad information och fatta välgrundade beslut när osäkerhet råder. Statistik är nyckeln till att förhindra felaktigheter och bias vid medicinsk forskning. Den här artikeln handlar om begreppet "bias" vid kliniska prövningar.

Vad är bias?

Bias är en avsiktlig eller oavsiktlig justering av utformningen och/eller utförandet av en klinisk prövning och analysen och utvärderingen av data som kan påverka resultaten.

Bias kan påverka resultaten av en klinisk prövning och medföra att de inte blir tillförlitliga.

Bias kan inträffa i alla forskningsfaser, t.ex. under utformning, datainsamling, dataanalys och publicering av en prövning.

Här följer några vanliga typer av bias:

- urvalsbias
- mätningsbias (detta kan avse både insamlingen av mätvärden och analysen och tolkningen av dem)
- Publiceringsbias

Urvalsbias (under patientrekrytering)

Om urvalet av patienter skiljer sig åt när det gäller ålder eller hälsotillstånd kan behandlingsresultaten bli mer framträdande i den grupp där patienterna är yngre och i allmänhet friskare. Därför kan eventuella skillnader i resultatet mellan de två behandlingsgrupperna inte enbart tillskrivas den erhållna behandlingen.

Förhindra urvalsbias under patientrekrytering

Randomisering syftar till att säkerställa att två eller fler behandlingsgrupper (behandlingsarmar) är jämförbara både när det gäller kända och okända faktorer, särskilt för ett stort antal patienter.

Detta görs genom att patienter fördelas mellan behandlingsarmar med hjälp av tekniker för slumpmässig fördelning (på måfå).

En väl utförd patientrandomisering gör att forskaren kan utvärdera de observerade behandlingseffekter (svarsfrekvens, överlevnad osv.) som faktiskt har orsakats av behandlingen och inte av andra faktorer (förväxlingsfaktorer).

Urvalsbias (vid analys)

Det finns några vanliga problem som kan uppstå under loppet av en prövning som avser patientföljsamheten till protokollet (prövningsmetodik) och det beskrivna behandlingsschemat. Exempel:

- Behandlingen kan ha avbrutits eller ändrats, men inte enligt reglerna som anges i protokollet.
- Sjukdomsbedömningar kan ha försenats eller inte utförts

alls.

- En patient kan bestämma sig för att sluta delta i prövningen osv.
- Patienter kan visa sig inte vara kvalificerade efter randomisering.

Föreställ dig en klinisk prövning där en ny experimentell behandling jämförs med standardbehandlingen. I denna prövning är några patienter som får den experimentella behandlingen för sjuka för att komma till nästa besök inom den anvisade tiden. Ett möjligt tillvägagångssätt skulle vara att innefatta endast de patienter som slutför uppföljningen i resultatanalysen, så att de patienter som inte kan genomföra alla besök utesluts från analysen. Detta förfarande innebär emellertid att man väljer en undergrupp av patienter som, per definition, uppvisar en falskt positiv bild av behandlingen som utvärderas.

Förhindra bias vid analys

Ett sätt att göra detta är att innefatta varje randomiserad patient i analysen oavsett om de har fått behandlingen eller inte, dvs. "en gång randomiserad, alltid analyserad". Detta är ett statistiskt begrepp som kallas ITT-analys (intent to treat; avsikt att behandla).

Genom ITT-analyser upprätthålls balansen avseende patienternas baslinjeegenskaper mellan de olika behandlingsarmarna som erhålls från randomiseringen. Därför anses data som erhålls från ITT-analys vara mer representativa för situationen i verkligheten.

Mätningbias (under datainsamling)

Mätningbias kan inträffa när instrumenten, åtgärderna eller systemen som används för att registrera data är bristfälliga. Ett instrument kanske är felaktigt kalibrerat, eller schemat för sjukhusbesök kanske inte korrekt fångar in

händelser som inte kan observeras med andra metoder.

Förhindra mätningssbias (under datainsamling)

Ett exempel kan vara att om man testat ett läkemedel som kan orsaka periodisk hög feber (vilket tyder på leverskada) är det bara möjligt att upptäcka detta om feberhändelsen inträffar under ett sjukhusbesök. Forskarna behöver därför säkerställa att detta kan möjliggöras genom ett lämpligt besöksschema för att minska mätningssbiasen.

Forskarna behöver också försäkra sig om att all utrustning som används är kalibrerad för att säkerställa att de registrerar korrekta resultat (god laboratoriesed (GLP)), dvs. en termometer ska registrera rätt temperatur.

Blindning

Man kan även förhindra mätningssbias genom en procedur som kallas blindning. Blindning innebär att den tilldelade behandlingen är okänd för patienterna och/eller för prövarna. I dubbelblinda prövningar vet varken patienterna eller prövarna vem som har tilldelats behandlingen. Dubbelblinda prövningar anses ge objektiva resultat, eftersom läkarens och deltagarens förväntningar inte påverkar utfallet. I en trippelblind prövning är både patienten, prövaren och analytikern ovetande om vem som får behandlingen.

Blindning är särskilt relevant när prövningens resultat är subjektivt, till exempel vid smärtlindring eller när en experimentell behandling jämförs med placebo. Även om en dubbelblind randomiserad prövning anses vara den "gyllene standarden" för kliniska prövningar är blindning inte alltid möjlig:

- Behandlingar kan orsaka specifika biverkningar som gör dem enkla att identifiera.

- Behandlingar kan behöva utföras med olika tillförselprocedurer eller olika behandlingsscheman.

Mätningssbias (under dataanalys)

I en klinisk prövning går det att hitta undergrupper av patienter som svarar bättre på behandlingen. Om undergrupperna identifieras och används för analys *efter* att data har samlats in är bias nästan oundviklig. Undergruppsanalyser medför att prövningsdeltagarna delas in i undergrupper. Detta kan baseras på:

- demografiska egenskaper (t.ex. kön, ålder)
- baslinjeegenskaper (t.ex. en specifik genomisk profil)
- parallell användning av annan behandling.

Publiceringsbias

Publiceringsbias innebär att det är större sannolikhet att positiva forskningsresultat publiceras än negativa resultat. Publiceringsbias är skadligt eftersom det förhindrar tillgång till negativa forskningsresultat, vilket innebär att forskare som planerar nya försök kan bli vilseledda av den information som är tillgänglig i publicerade resultat. Negativa resultat kan ge information om bristande effekt av en behandling och medföra att fortsatt ytterligare utveckling inte är motiverad. Kort sagt – om fler negativa forskningsresultat publicerades skulle andra forskare kunna förhindras från att begå samma misstag. Publiceringsbias fungerar på två sätt: forskare kan vara ovilliga att lämna in negativa resultat för publicering, och utgivare och expertgranskare kan också vägra att publicera negativa resultat..

Förhindra publiceringsbias

Initiativ har tagits för att minska publiceringsbias. Ett av

dem innebär att verka för registrering av kliniska prövningar av läkemedel innan de genomförs. Exempelvis kommer inte International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) att publicera prövningar som inte är registrerade i offentliga register som EU Clinical Trial Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>), [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov), USA. Med hjälp av sådana register får forskare och patienter information om vilka kliniska prövningar som finns, även om resultaten aldrig har publicerats, och de kan kontakta prövningens sponsor eller forskare för att få tillgång till resultaten.

A2-4.33.2-V1.2