

# Statistik i kliniske forsøg: Bias

## Introduktion

Statistiske metoder leverer en formel redegørelse for kilder til forskellighed i patienters respons på behandling. Den kliniske forsker kan bruge statistik til at udlede rimelige og nøjagtige følgeslutninger ud fra indsamlet information og træffe fornuftige beslutninger om et usikkert forløb. Statistik er nøglen til at undgå fejl og bias i medicinsk forskning. Denne artikel beskriver begrebet bias i kliniske forsøg.

## Hvad er bias?

Bias er en bevidst eller ubevidst justering af designet og/eller gennemførelsen af et klinisk forsøg samt analyse og evaluering af dataene, som kan påvirke resultaterne.

Bias kan påvirke resultaterne af et klinisk forsøg og gøre dem upålidelige.

Bias kan opstå i alle faser af forskningen, f.eks. under design af forsøget, dataindsamling, dataanalyse og udgivelse.

Her er nogle almindeligt forekommende biastyper:

- Udvalgelsesbias
- Målingsbias (dette kan både være indsamling af målinger og deres analyse og fortolkning)
- Udgivelsesbias

# Udvælgelsesbias (under rekruttering af patienter)

Hvis patienter udvælges på forskellige måder alt efter deres alder eller sundhedsstatus, kan behandlingsresultaterne være mere prominente i den gruppe, hvor patienterne er yngre og generelt sundere. Derfor kan en hvilken som helst forskel i resultaterne mellem de to behandlingsgrupper ikke længere udelukkende tilskrives den modtagne behandling.

## Sådan undgås udvælgelsesbias under rekruttering af patienter

Randomisering har til formål at sikre, at to eller flere behandlingsgrupper (behandlingsarme) er sammenlignelige både for kendte og ukendte faktorer, især på tværs af et stort antal patienter.

Dette gøres ved at fordele patienterne ud på behandlingsarmene ved hjælp af randomiserede (tilfældige) fordelingsteknikker.

Veludført randomisering af patienter giver forskeren mulighed for at evaluere de observerede effekter af behandlingen (responstrate, overlevelse osv.) og kunne stole på, at de rent faktisk skyldes behandlingen og ikke andre faktorer (konfunderende faktorer).

## Udvælgelsesbias (på analysetidspunktet)

Der findes nogle almindelige problemer, som kan opstå i løbet af et forsøg, og som omhandler patienternes overholdelse (kompliance) af protokollen (forsøgets metode) og af den beskrevne behandlingstidsplan. F.eks.:

- Behandlingen kan være blevet afbrudt eller ændret, men

ikke i overensstemmelse med de regler, der er angivet i protokollen

- Sygdomsvurderinger kan være forsinket eller slet ikke udført
- En patient stopper muligvis med at deltage i forsøget osv.
- Patienter kan vise sig ikke at være berettigede til at deltage i forsøget efter randomisering

Forestil dig et klinisk forsøg, hvor en ny eksperimentel behandling skal sammenlignes med standardbehandlingen. I dette forsøg er nogle af de patienter, der tager den eksperimentelle behandling, for syge til at komme til det næste besøg inden for det afsatte tidsrum. En mulig fremgangsmåde ville være kun at medtage patienter med en komplet besøgshistorik i analysen af resultaterne, så de patienter, der ikke gennemførte alle besøg, udelukkes fra analysen. Men ved at gøre dette vælger man en undergruppe af patienter, der pr. definition tegner et kunstigt positivt billede af den behandling, der evalueres.

## **Forhindring af bias på analysetidspunktet**

En fremgangsmåde til at gøre dette er at medtage alle randomiserede patienter i analysen, uanset om de modtog behandlingen eller ej, dvs. "når man er randomiseret, bliver man altid analyseret". Dette er et statistisk begreb, der kaldes intent-to-treat-analyse (ITT).

ITT-analyser bevarer balancen i patienternes baselinekarakteristika mellem de forskellige behandlingsarme, der oprettes via randomiseringen. Derfor betragtes data, der indsamles via en ITT-analyse, som mere repræsentative for situationen i det virkelige liv.

## **Målingsbias (under dataindsamling)**

Målingsbias kan opstå, når instrumenterne, processerne eller systemerne til at registrere data er fejlbehæftede. Måske er

et instrument forkert kalibreret, eller måske registrerer tidsplanen for hospitalsbesøg ikke de hændelser, som ikke kan observeres ved hjælp af andre metoder, på den rigtige måde.

## **Forhindring af målingsbias (under dataindsamling)**

Hvis du f.eks. er i gang med at teste et lægemiddel, der kan forårsage høj feber i perioder (hvilket indikerer leverskader), er det kun muligt at registrere dette, hvis frekvensen af hospitalsbesøg fanger forekomsten af feberen. Derfor skal forskerne sikre, at en ordentlig besøgstidsplan tager højde for dette, så det er muligt at reducere forsøgets målingsbias.

Forskere skal også sørge for, at alt udstyr, der bruges, er kalibreret, for at sikre, at de registrerer nøjagtige resultater (god laboratoriepraksis (GLP)), dvs. et termometer skal registrere den korrekte temperatur.

## **Blinding**

Vi kan også forhindre målingsbias ved hjælp af en proces, der kaldes blinding. Blinding betyder, at den tildelte behandling er ukendt for patienterne og/eller for investigatorene (lægerne). Ved dobbeltblindede forsøg ved hverken patienterne eller investigatorene, hvem der har fået tildelt behandlingen. Dobbeltblindede forsøg menes at give objektive resultater, fordi lægens og deltagerens forventninger ikke påvirker udfaldet. I et tredobbelt blindet forsøg er hverken patienten, investigatoren eller analytikeren klar over, hvem der har fået behandlingen.

Blinding er særligt relevant, når forsøgets udfald er subjektivt, f.eks. reduktion af smerte, eller når en eksperimentel behandling sammenlignes med et placebo. Selvom et dobbeltblindet randomiseret forsøg betragtes som det højeste niveau inden for kliniske forsøg, er blinding dog ikke

altid realistisk:

- Behandlinger giver muligvis specifikke bivirkninger, som gør det nemt at identificere dem
- Behandlinger kræver måske forskellige procedurer til indgivelse eller forskellige behandlingstidsplaner.

## Målingsbias (under dataanalyse)

I et klinisk forsøg er det muligt, at der findes undergrupper af patienter, der reagerer bedre på behandlingen end andre. Hvis undergrupperne identificeres og bruges til analyse, *efter* data er blevet indsamlet, er bias næsten uundgåelig. Undergruppeanalyser involverer opdeling af forsøgspersonerne i undergrupper. Dette kan gøres på baggrund af:

- Demografiske karakteristika (f.eks. køn eller alder)
- Baselinekarakteristika (f.eks. en bestemt genomisk profil)
- Sideløbende brug af anden behandling.

## Udgivelsesbias

Udgivelsesbias betyder, at positive resultater af forskningen har større sandsynlighed for at blive udgivet end negative resultater. Udgivelsesbias er skadelig, fordi den forhindrer adgang til negative forskningsresultater. Med andre ord kan forskere, der planlægger nye eksperimenter, blive vildledt af de oplysninger, som fremgår af de udgivne resultater. Negative resultater informerer måske om den manglende virkning af en behandling og manglende argumenter for at gå videre med yderligere forskning. I bund og grund handler det om, at hvis der blev udgivet flere negative forskningsresultater, kunne man forhindre, at andre forskere begår de samme fejl. Udgivelsesbias kommer til udtryk på to forskellige måder: forskere undlader muligvis at udgive negative resultater, og udgivere, tidsskrifter og fagbedømmere kan også tænkes at

afvise udgivelsen af negative resultater. .

## **Forhindring af udgivelsesbias**

Der er igangsat initiativer til at reducere udgivelsesbias. Et af dem er at promovere registreringen kliniske forsøg med lægemidler, før de implementeres. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) udgiver f.eks. ikke forsøg, der ikke er registreret i offentlige registre som f.eks. EU Clinical Trial Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) eller [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) i USA. Med disse registre ved forskere og patienter, hvilke eksisterende kliniske forsøg der er, også selvom deres resultater aldrig er blevet udgivet. Det betyder, at de kan kontakte forsøgets sponsor eller forskere for at få adgang til resultaterne.

A2-4.33.2-V1.2