Statystyka w badaniach klinicznych: błąd systematyczny

Wprowadzenie

Metody statystyczne umożliwiają przeprowadzanie formalnych obliczeń dotyczących zmienności odpowiedzi pacjentów na leczenie. Zastosowanie statystyki pozwala badaczom klinicznym na formułowanie uzasadnionych i dokładnych wniosków na podstawie zebranych informacji oraz na podejmowanie rozsądnych decyzji w razie braku pewności. Statystyki mają kluczowe znaczenie dla zapobiegania błędom, w tym systematycznym, w badaniach medycznych. W tym artykule przedstawiono koncepcję błędu systematycznego w badaniach klinicznych.

Co to jest błąd systematyczny?

Błąd systematyczny jest to zamierzona lub niezamierzona zmiana w projekcie lub przeprowadzeniu badania klinicznego oraz w analizie i ocenie danych, która może wpływać na ocenę wyników.

Błąd systematyczny może wpływać na wyniki badania klinicznego i powodować ich niewiarygodność.

Błąd systematyczny może pojawić się w każdej fazie prac badawczych, np. podczas projektowania badania klinicznego czy zbierania, analizowania bądź publikowania danych.

Do typowych błędów systematycznych należą:

- Błąd systematyczny związany z kwalifikacją
- Błąd systematyczny związany z pomiarami (może dotyczyć zarówno gromadzenia pomiarów, jak i ich analizy i

interpretacji)
- Błąd systematyczny związany z publikacją

Błąd systematyczny związany z kwalifikacją (podczas rekrutacji pacjentów)

Jeśli pacjenci są wybierani różnymi sposobami zgodnie z ich wiekiem lub stanem zdrowia, wyniki leczenia mogą być korzystniejsze w grupie, w której pacjenci są młodsi i ogólnie zdrowsi. Dlatego żadna różnica wyników leczenia pomiędzy dwoma grupami badania nie może być łączona wyłącznie z otrzymaną terapią.

Zapobieganie błędowi systematycznemu związanemu z kwalifikacją podczas rekrutacji pacjentów

Celem randomizacji jest zapewnienie, że co najmniej dwie grupy badania (ramiona) są porównywalne zarówno pod względem znanych, jak i nieznanych czynników, szczególnie przy bardzo dużej liczbie pacjentów.

Realizuje się to, przydzielając pacjentów do ramion badania za pomocą technik przydziału losowego.

Dobrze przeprowadzona randomizacja pacjentów pozwala badaczowi oceniać wyniki leczenia (częstość odpowiedzi, przeżycie itd.) faktycznie będące jego wynikiem, a nie efektem oddziaływania innych czynników (czynników mylących).

Błąd systematyczny związany z kwalifikacją (w czasie

analizowania)

Istnieje kilka typowych problemów, które mogą pojawić się w trakcie badania i są związane z przestrzeganiem przez pacjenta protokołu badania (metodologii) oraz opisanego harmonogramu leczenia. Na przykład:

- Leczenie może zostać przerwane lub zmodyfikowane niezgodnie z regułami określonymi w protokole
- Oceny choroby mogą zostać opóźnione lub w ogóle nie przeprowadzone
- Pacjent może zrezygnować z udziału w badaniu itd.
- Po randomizacji może okazać się, że pacjenci nie spełniają warunków badania

Przyjrzyjmy się środowisku badania klinicznego, w którym nowe, eksperymentalne leczenie jest porównywane ze standardowym. W tym badaniu niektórzy pacjenci otrzymujący eksperymentalne leczenie są zbyt chorzy, by odbyć kolejną wizytę w wyznaczonym czasie. Możliwym podejściem byłoby uwzględnienie w analizie wyników wyłącznie pacjentów, którzy odbyli badanie kontrolne, a więc wykluczenie wyników pacjentów, którzy nie stawili się na wszystkich wizytach. Jednak w ten sposób można wybrać podgrupę pacjentów, którzy z definicji będą tworzyć sztucznie pozytywny obraz ocenianego leczenia.

Zapobieganie błędowi systematycznemu w czasie analizy

Jedynym sposobem, który to umożliwia, jest uwzględnienie w analizie każdego zrandomizowanego pacjenta, niezależnie od tego, czy otrzymał leczenie, czy nie, a więc postępowanie zgodnie z zasadą „raz zrandomizowany, zawsze analizowany”. Jest to koncepcja statystyczna określana jako analiza zgodna z intencją leczenia (ITT, intent-to-treat).

Analizy ITT pozwalają zachować równowagę cech wyjściowych pacjentów w przypadku różnych ramion badania uzyskanych w

efekcie randomizacji, toteż dane uzyskane za pomocą tej analizy są uważane za lepiej odpowiadające rzeczywistej sytuacji życiowej.

Błąd systematyczny związany z pomiarem (podczas gromadzenia danych)

Błąd systematyczny związany z pomiarem może wystąpić, jeśli aparatura, działania lub systemy rejestracji danych są wadliwe. Może to być nieprawidłowo skalibrowany aparat lub harmonogram wizyt w szpitalu nie pozwalający poprawnie uchwycić zdarzeń, których inaczej nie da się zaobserwować.

Zapobieganie błędowi systematycznemu związanemu z pomiarem (podczas gromadzenia danych)

Jeśli na przykład bada się lek, który może powodować okresową gorączkę (wskazującą na uszkodzenie wątroby), wykrycie tego będzie możliwe jedynie wówczas, jeśli częstość wizyt w szpitalu pozwoli uchwycić pojawienie się gorączki. Zatem badacze muszą mieć pewność, że harmonogram wizyt pozwala zauważyć epizody gorączki, co pozwala ograniczyć błąd systematyczny związany z pomiarem.

Badacze muszą także zapewnić, że używany sprzęt jest tak skalibrowany, że pozwala uzyskać dokładne wyniki (Dobra Praktyka Laboratoryjna), a więc że termometr rejestruje prawidłową temperaturę ciała.

Zaślepienie

Błędowi systematycznemu związanemu z pomiarem można także zapobiegać, stosując tak zwane zaślepienie. O zaślepieniu mówimy, jeśli pacjenci lub badacze nie wiedzą, jakie leczenie

otrzymują konkretni uczestnicy badania. W badaniu podwójnie zaślepionym ani pacjenci, ani badacze nie wiedzą, do której z grup badania została przydzielona dana osoba. Podwójnie zaślepione badania mają za zadanie dostarczanie obiektywnych wyników, ponieważ oczekiwania lekarza i uczestnika nie wpływają na efekt leczenia. W badaniu potrójnie zaślepionym ani pacjenci, ani badacze, ani osoba prowadząca analizę nie wie, kto otrzymał leczenie.

Zaślepienie jest szczególnie przydatne, jeśli wynik badania jest subiektywny – dotyczy na przykład zmniejszenia bólu – lub jeśli leczenie eksperymentalne jest porównywane z podawaniem placebo. Choć jednak podwójnie zaślepione badanie randomizowane jest uważane za złoty standard badań klinicznych, zaślepienie nie zawsze jest możliwe:

- Metody leczenia mogą powodować określone zdarzenia niepożądane ułatwiające identyfikację
- Metody leczenia mogą wymagać różnych procedur podawania leku lub różnych harmonogramów.

Błąd systematyczny związany z pomiarem (podczas analizy danych)

W badaniu klinicznym możliwe jest znalezienie podgrup pacjentów lepiej odpowiadających na leczenie. Jeśli podgrupy zostaną zidentyfikowane i wykorzystane do analizy *po* zebraniu danych, błąd systematyczny jest nieunikniony. Analizy podgrup obejmują podział uczestników badania na podgrupy. Podstawą podziału mogą być:

- Cechy demograficzne (np. płeć, wiek)
- Cechy wyjściowe (np. szczególny profil genetyczny)
- Równoległe stosowanie dowolnego innego leczenia.

Błąd systematyczny związany z publikacją

Błąd systematyczny związany z publikacją oznacza, że prawdopodobieństwo opublikowania pozytywnych wyników badań jest większe niż wyników negatywnych. Błąd systematyczny związany z publikacją jest szkodliwy, ponieważ uniemożliwia dostęp do negatywnych wyników badań, co może wprowadzać w błąd badaczy planujących nowe eksperymenty i poszukujących informacji dostępnych w opublikowanych wynikach. Wyniki negatywne mogą informować o nieskuteczności leczenia i braku uzasadnienia kontynuowania prac w danym kierunku. Najprościej mówiąc, publikowanie negatywnych wyników badań mogłoby uchronić badaczy od popełniania takich samych błędów. Błąd systematyczny związany z publikacją przejawia się dwojako: z jednej strony badacze mogą niechętnie przekazywać negatywne wyniki do publikacji, a z drugiej wydawcy, magazyny i recenzenci artykułów mogą rezygnować z publikowania takich wyników. .

Zapobieganie błędowi systematycznemu związanemu z publikacją

Różne działania mają na celu ograniczenie występowania błędu systematycznego związanego z publikacją. Jedno z nich polega na zachęcaniu do rejestracji badań klinicznych leków przed wdrożeniem tych badań. Na przykład międzynarodowy komitet wydawców czasopism medycznych (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) nie publikuje informacji o badaniach klinicznych niezgłoszonych w rejestrach publicznych takich jak Rejestr badań klinicznych UE (https://www.clinicaltrialsregister.eu), czy clinicaltrials.gov w Stanach Zjednoczonych. Dzięki takim rejestrom badacze i pacjenci dowiadują się o prowadzonych badaniach klinicznych, nawet jeśli ich wyniki nie zostały nigdy opublikowane, i mogą kontaktować się ze sponsorem lub

badaczami danego badania, aby uzyskać dostęp do jego wyników.

A2-4.33.2-V1.2