

# Gli errori sistematici nella ricerca clinica

## *Alcuni esempi*

### Corso di Formazione "Metodologia della Ricerca" per Infermieri

Gualberto Gussoni

Fondazione FADOI



# Che cosa si intende per "bias"?

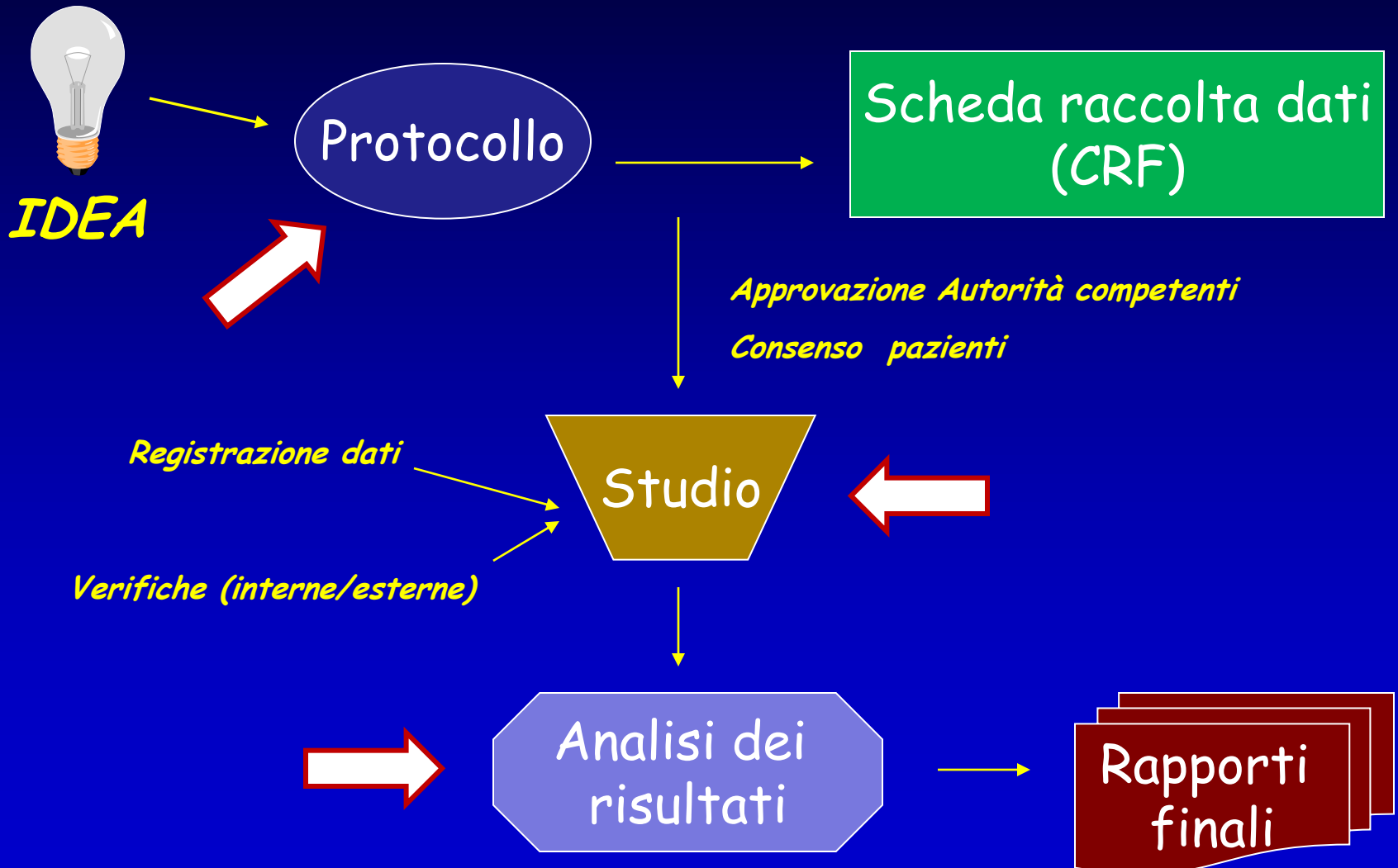


Come tutte le attività umane..., anche la ricerca clinica è suscettibile di errori.....

Con il termine di **BIAS** intendiamo gli ERRORI SISTEMATICI che possono inficiare la validità della ricerca

*Il RIGORE METODOLOGICO nelle fasi di pianificazione, conduzione, analisi e reporting degli studi ha l'obiettivo di minimizzare il rischio di bias*

# "Sviluppo" di uno studio clinico



# Alcuni tipi di BIAS

- *Planning bias* / Bias di pianificazione
- *Selection bias* / Bias di assegnazione
- *Performance bias* / Bias di conduzione
- *Measurement bias* / Bias di accertamento dell'esito
- .....
- *Recall bias*

# RECALL BIAS

- E' tipico degli **studi caso-controllo**
- In questi studi vengono valutati alcuni soggetti per esempio affetti da una patologia (**CASI**) e altri confrontabili per età, sesso etc. ma non affetti (**CONTROLLI**)
- Immaginiamo di voler dimostrare la correlazione fra sedentarietà e IMA, documentando che la scarsa attività fisica è maggiormente presente nei **CASI** rispetto ai **CONTROLLI**
- I **CASI** possono essere portati a cercare una causa della loro malattia e quindi è più probabile che riferiscano (**RECALL**) una esposizione al fattore di rischio, rispetto ai **CONTROLLI**

# BIAS di pianificazione

- ❖ Possono per esempio riguardare alcuni problemi generali di impostazione (*es. studio in aperto con parametro di osservazione soggettivo*), o aspetti che comportano valutazioni più sottili (*es. eterogeneità / appropriatezza di dosi per farmaci oggetto di valutazione*)

# BIAS di pianificazione

- ❖ Possono per esempio riguardare alcuni problemi generali di impostazione (*es. studio in aperto con parametro di osservazione soggettivo*), o aspetti che comportano valutazioni più sottili (*es. eterogeneità / appropriatezza di dosi per farmaci oggetto di valutazione*)

# NCCTs - Studi non controllati

Le principali fonti di bias negli NCCT sono:

- Variabilità prognostica e di decorso delle malattie
- Effetto placebo
- Aspettative ottimistiche del sanitario e del malato



# NCCTs - Studi non controllati

Possono essere presi in considerazione nel caso di:

- Malattie rare
- Studi di fase II
- Quando sussistono le seguenti condizioni
  - *presupposti fisiopatologici convincenti*
  - *patologie ad esito fatale*
  - *efficacia molto rilevante del trattamento*
  - *effetti sfavorevoli accettabili*
  - *assenza di trattamenti alternativi*

# Studi non randomizzati

## Principali rischi di bias negli studi non randomizzati:

- Sbilanciamento dei fattori prognostici
- Attribuzione del trattamento in funzione della prognosi (es. trattamento sperimentale assegnato a pz con prognosi migliore)
- *Questo disegno di studio non dovrebbe occupare più alcun ruolo nella moderna ricerca clinica (CONSORT Statement II)*

# BIAS di assegnazione

- ❖ Possono determinare una differenza sistematica fra le popolazioni oggetto di studio, in termini di fattori prognostici e presupposti di risposta ai trattamenti sperimentali
- ❖ Possono per esempio derivare da inadeguata pianificazione o aderenza ai criteri di **randomizzazione**, così come da incongrua o assente definizione del **sample size**

# Randomizzazione

|                              | Nadroparin<br>(N=769) | Placebo<br>(N=381) | All<br>(N=1,150) |
|------------------------------|-----------------------|--------------------|------------------|
|                              | number (percent)      |                    |                  |
| <b>Cancer site</b>           |                       |                    |                  |
| Lung                         | 199 (25.9)            | 80 (21.0)          | 279 (24.0)       |
| Gastrointestinal             | 272 (35.4)            | 148 (38.9)         | 420 (36.6)       |
| Stomach                      | 58 (7.5)              | 26 (6.8)           | 84 (7.3)         |
| Colon                        |                       |                    |                  |
| Rectum                       |                       |                    |                  |
| Pancreatic                   |                       |                    |                  |
| Pancreas                     |                       |                    |                  |
| Other                        |                       |                    |                  |
| Other                        |                       |                    | 36 (3.1)         |
| Other                        |                       | 17 (4.5)           | 54 (4.7)         |
| <b>Chemotherapy</b>          |                       |                    |                  |
| Analogues                    | 485 (63.1)            | 258 (67.7)         | 743 (64.4)       |
| Platinum compounds           | 432 (56.2)            | 225 (59.1)         | 657 (57.1)       |
| Anthracyclines (and related) | 109 (14.2)            | 58 (15.2)          | 167 (14.5)       |
| Nitrogen mustard analogues   | 38 (4.9)              | 18 (4.7)           | 56 (4.9)         |
| Monoclonal antibodies        | 27 (3.5)              | 11 (2.9)           | 38 (3.3)         |

Riteniamo possibile questo risultato se ciascun centro e ciascun medico avessero potuto decidere consapevolmente di trattare con una eparina o con nulla il loro paziente?

# Randomizzazione

|  | Nadroparin<br>(N=769) | Placebo<br>(N=381) | All<br>(N=1,150) |
|--|-----------------------|--------------------|------------------|
|  | number (percent)      |                    |                  |
| Age – mean (yr)                            | 62.1                  | 63.7               |                  |
| Male gender                                | 372 (48.4)            | 187 (49.1)         |                  |
| Body Mass Index -mean (Kg/m <sup>2</sup> ) | 24.5                  | 24.5               |                  |
| Recent cancer surgery                      |                       |                    | 18 (1.6)         |
| Previous surgery                           |                       | 253 (66.4)         | 764 (66.4)       |
| Previous chemotherapy                      | 364 (47.3)            | 168 (44.1)         | 532 (46.3)       |
| Previous hormone therapy                   | 162 (21.1)            | 78 (20.5)          | 240 (20.9)       |
| Previous radiation therapy                 | 95 (12.4)             | 53 (13.9)          | 148 (12.9)       |
| Central vein catheter                      | 243 (31.6)            | 100 (26.2)         | 347 (29.8)       |

**Che informazione avremmo potuto ottenere sull'effetto della profilassi se per esempio l'età media dei pazienti trattati con eparina fosse risultata significativamente diversa rispetto al gruppo dei pazienti non trattati?**

# BIAS di conduzione

- ❖ Uno dei problemi più frequenti nella conduzione degli studi riguarda l'aderenza al concetto di **CONSECUTIVITA' DELL'ARRUOLAMENTO**

# *Arruolamento dei pazienti*

Tempi studio



**CONSECUTIVITA'**



Aderenza della casistica  
all'ipotesi di studio



Influenza sui  
risultati?

# *Studio ILAILL*

**I**Loprost in **A**cute **I**schemia of **L**ower **L**imbs

Studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato, multicentrico di fase III per valutare gli effetti di iloprost sull'outcome clinico dopo rivascolarizzazione chirurgica in pazienti con ischemia acuta degli arti inferiori



G. De Donato, G. Gussoni et al. Arch Surg 2006



## *ILAILL - Obiettivo primario*

- Incidenza combinata di mortalità e amputazione ad un follow-up di 3 mesi



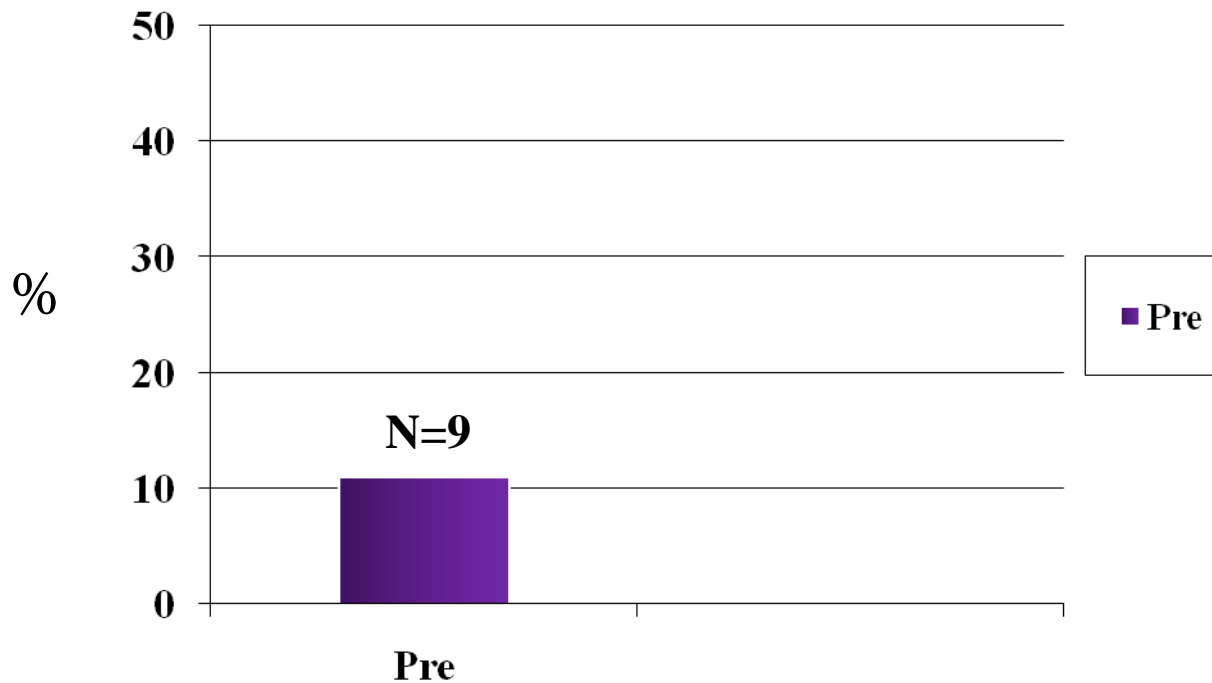
Rate atteso di eventi: placebo 35%  
iloprost 20%



Sample size: 300 pazienti

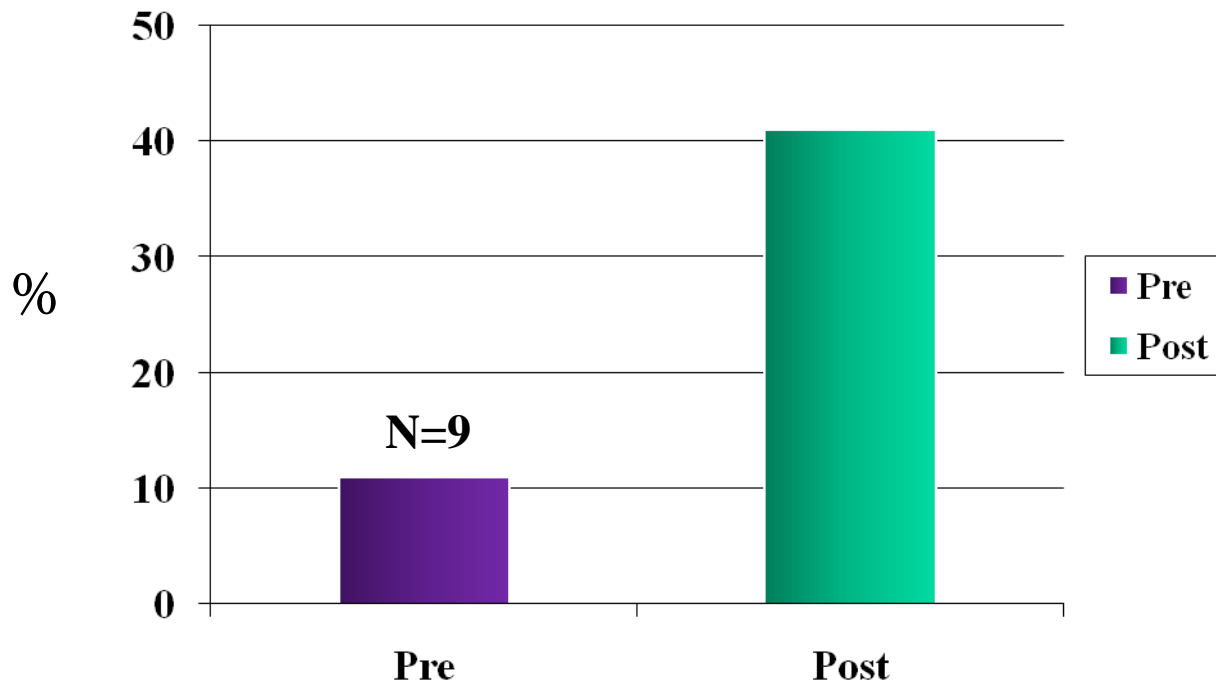
# Studio ILAILL

*Incidenza eventi in un centro  
prima dell'applicazione di  
"screening log"*



# Studio ILAILL

*Incidenza eventi in un centro  
prima e dopo applicazione  
"screening log"*



# Come ridurre il rischio di incorrere in bias?

- ❖ Approfondire le proprie conoscenze metodologiche
- ❖ Utilizzare tutta la prudenza ed il buon senso dei quali siamo dotati  

Non aver mai paura di confrontarci con Colleghi che hanno magari più esperienza di noi, o a cui riconosciamo adeguate competenze
- ❖ Non farsi ossessionare dalla fretta, i tempi brevi non sono quasi mai consoni alla ricerca
- ❖ Saper rinunciare ad una idea, se non siamo in grado di realizzarla in maniera appropriata

**Gli errori  
sistematici nella  
ricerca clinica**

Gualberto

