

Michał Myśliwiec

I Klinika Nefrologii i Transplantologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
Państwowa Wyższa Szkoła Informatyki i Przedsiębiorczości w Łomży

Najczęstsze błędy w interpretacji badań naukowych w nefrologii

The most common biases in interpretation of clinical studies in nephrology

ABSTRACT

Randomized clinical trials are very rare in nephrology, therefore an observational study are often used to guide clinical practice. Unfortunately, they are very prone to biases and should be interpreted very cautiously. The most common biases in nephrology literature are reviewed, providing examples. Besides of biases type I (disease mongering) and type II,

publication bias is often met. Additional four types of less obvious biases are described. These are: lead time bias, survivor bias, immortal time bias and index event bias. Finally, cognitive bias and its possible interference with clinical decisions, patient's notes and observational studies is mentioned.

Forum Nefrol 2018, vol 11, no 1, 50–53

Key words: biases, nephrology, survivors, cognitive bias

WSTĘP

W nefrologii zdarzają się błędy I typu, polegające na rozpoznaniu nieistniejącej choroby, co naraża pacjenta na zbyt częste leczenie, oraz błędy II typu, polegające na nierozpoznaniu istniejącej choroby, co naraża lekarza na odpowiedzialność prawną. Warto zauważyć, że poszerzenie definicji choroby, na przykład obniżenie granicy normy ciśnienia tętniczego lub stężenia cholesterolu w surowicy krwi, może prowadzić do błędów I typu. Podobny jest efekt nieprawidłowego mierzenia ciśnienia lub oznaczenia cholesterolu u osób, które spożyły poprzedniego dnia obfite kolacje. Powoduje to zwiększenie liczby osób z daną chorobą (*disease mongering*) i wzrost ilości używanych leków. W niniejszej pracy omówiono mniej oczywiste błędy, często spotykane w nefrologicznych badaniach klinicznych.

W nefrologii randomizowane badania kliniczne są prowadzone bardzo rzadko [1]. Ponadto obejmują one niewielkie grupy chorych

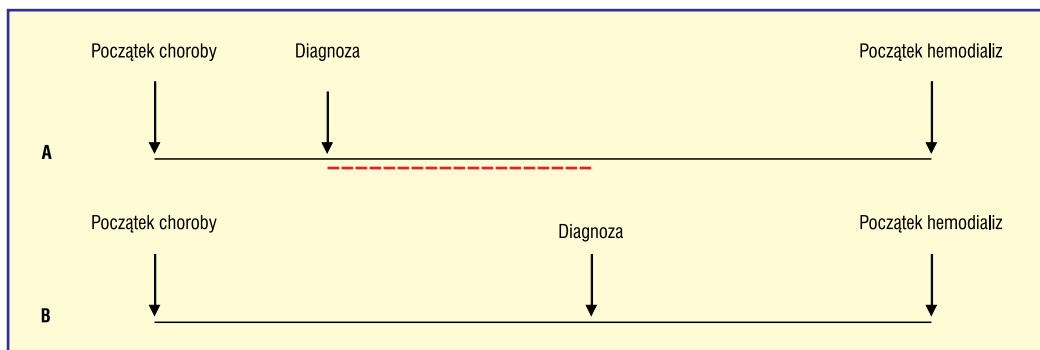
i często nie dają ewidentnych wyników, pomagających lekarzom w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia [2]. Bardzo często lekarz musi się odwołać do badań obserwacyjnych, które charakteryzują się znacznie większą liczbą błędów systematycznych (*bias*) i powinny być interpretowane z dużą ostrożnością. Poza niepublikowaniem negatywnych wyników (*publication bias*), najczęściej występują błędy wynikające przede wszystkim z nieuwzględnienia czasu wykrycia choroby i możliwej śmiertelności, co jest istotą tak zwanej odwróconej epidemiologii [3].

BŁĄD WYNIKAJĄCY Z CZASU WYKRYCIA (LAG-TIME BIAS)

Błąd ten zdarza się głównie w badaniach obserwacyjnych, ale także w randomizowanych badaniach klinicznych u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Polega na rzekomym wydłużeniu czasu przeżycia w przypadku wcześniejszego wykrycia choroby, na której

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Michał Myśliwiec
I Klinika Nefrologii i Transplantologii
Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15–540 Białystok
e-mail: myslich@poczta.onet.pl



Rycina 1. Błąd wynikający z czasu wykrycia (linia przerywana) u pacjentów A i B o podobnym przebiegu choroby

przebieg wczesne wykrycie i leczenie nie miały wpływu. Błąd ten zdarza się w wielu chorobach przewlekłych i może dotyczyć PChN wykrytej w czasie badań przesiewowych wśród osób bez objawów choroby. W rzeczywistości wcześniejsze wykrycie może nie zmieniać losu chorego, a być fałszywie interpretowane jako wydłużenie życia spowodowane prawidłowym leczeniem nefrologicznym. Na rycinie 1 przedstawiono jednakowy początek i przebieg PChN u dwóch chorych o różnym czasie wykrycia choroby. U pierwszego chorego czas do rozpoczęcia dializ został pozornie wydłużony. Błędnego wnioskowania można uniknąć przez porównanie przebiegu choroby u obu chorych, zaczynając nie od czasu rozpoznania, lecz od momentu osiągnięcia jednakowego eGFR (np. 45 ml/min/1,73 m²). Przykład wskazuje na konieczność odpowiedniej interpretacji każdego badania, dostrzeżenia błędów i znajomości sposobów ich korygowania.

Omawiany błąd nie przemawia przeciwko przydatności badań przesiewowych w kierunku wczesnego rozpoznania PChN, uzasadnionych na przykład w populacji narażonej na czynniki szkodliwe dla nerek (nadciśnienie, cukrzyca, narażenia zawodowe). Wczesne wykrycie i prawidłowe leczenie PChN może przyczynić się do znaczącego wydłużenia życia i czasu do rozpoczęcia dializ, dzięki leczeniu choroby podstawowej, kontroli ciśnienia tętniczego i zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym. Umożliwia też wytworzenie dostępu do dializ w odpowiednim czasie.

UWZGLĘDNIANIE TYLKO PACJENTÓW, KTÓRZY PRZEŻYLI (SURVIVOR BIAS)

Jest to częsty błąd w badaniach przekrojowych. Dotyczy on najczęściej badań przeprowadzonych u pacjentów z przewlekłymi chorobami, na przykład PChN i kłębuszkowym

zapaleniem nerek. W momencie zbierania danych do badania przekrojowego część najciężej chorych umrze i nie zostanie uwzględniona w analizie, co może prowadzić do błędnego wniosku, że badana grupa ma lepsze rokowanie.

Opisywany rodzaj błędu dotyczy także badania związku między eGFR, przy którym rozpoczęto dializy, a późniejszą śmiertelnością. Chorzy, którzy rozpoczynają dializoterapię przy niższym eGFR, należą do mniejszości, która przeżyła (większość umiera przed osiągnięciem schyłkowej niewydolności nerek — SNN). Ci, którzy przeżyli, mogą mieć więc lepsze rokowanie niż grupa rozpoczynająca dializy przy wyższym eGFR.

Opisywany błąd selekcji, uwzględniający tylko chorych, którzy przeżyli, występuje szczególnie w przypadku nieuwzględniania w analizie pierwszych 3 lub 6 miesięcy dializowania. Grupa chorych, którzy przeżyli ten okres, ma w dalszym okresie dializ lepsze rokowanie. Błędu tego można uniknąć przez włączanie do badania wszystkich kolejnych pacjentów.

BŁĄD „CZASU NIEŚMIERTELNOŚCI” (IMMORTAL TIME BIAS)

Błąd ten nazywany jest też w medycynie „leczeniem wyselekcjonowanych pacjentów, czyli tych, którzy przeżyli (*survivor treatment selection bias*)”. Gdyby zbadać wpływ zawarcia małżeństwa na długość życia, to „czasem nieśmiertelności” jest okres od urodzenia do osiągnięcia 18 lat. W grupie kontrolnej liczy się wszystkie zgony, także te w okresie noworodkowym i dziecięcym, które nie są brane pod uwagę w grupie małżonków. Jediną możliwością wyeliminowania tego błędu jest analizowanie czasu przeżycia od 18. roku życia, czyli osiągnięcia prawnych możliwości zawarcia małżeństwa, lub średniej wieku zawierania związku małżeńskiego w badanej społeczności.

▶▶ Błędne mogą być wnioski o związku wcześniejszego wykrycia PChN z wydłużeniem czasu do rozpoczęcia dializ oraz o istnieniu „odwróconej epidemiologii” u dializowanych ◀◀

Wykazano, że objęcie wielodyscyplinarną opieką lekarską zwiększało przeżycie starszych pacjentów z PChN [4]. W badaniu tym nie wzięto jednak pod uwagę możliwości zgonów w często długim okresie między wykryciem podwyższonego stężenia kreatyniny a rozpoczęciem wielodyscyplinarnej opieki nad pacjentem [5]. Czas przeżycia mierzono bowiem od momentu objęcia pacjenta wielospecjalistyczną opieką, czyli nie uwzględniano zgonów między oznaczeniem kreatyniny a rozpoczęciem opieki („czas nieśmiertelności”). Po uwzględnieniu błędu „czasu nieśmiertelności” korzystny wpływ wielospecjalistycznej opieki okazał się znacznie mniejszy [6].

BŁĄD SPOWODOWANY CZYNNIKAMI KOLIDUJĄCYMI (COLLIDER BIAS, INDEX EVENT BIAS)

Błąd spowodowany jest jedną lub wieloma zmiennymi (czynnikami kolidującymi, koliderami), które mają obustronny wpływ na analizowany czynnik główny, jak też na punkt końcowy badania. Dotyczy on między innymi tak zwanej odwróconej epidemiologii, czyli korzystnego wpływu otyłości, nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii i wysokiego stężenia kreatyniny u pacjentów dializowanych [7]. Wymienione czynniki przyspieszają rozwój powikłań i zwiększenie śmiertelności sercowo-naczyniowej we wcześniejszych stadiach PChN. Do czasu osiągnięcia SNN dożywa wyselekcjonowana grupa chorych, która nadal rokuje lepiej w okresie dializ, z nieznanym względów [8].

W badaniu *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) palenie tytoniu hamowało ryzyko postępu PChN, jeśli oceniano je na podstawie albuminurii [9], która jest uznanym mediatorem postępu PChN. Z drugiej strony, pa-

lenie zmniejsza albuminurię, gdyż jest źródłem nikotyny, która obkurcza naczynia. Albuminuria jest w tym przypadku czynnikiem kolidującym, oddziałującym zarówno na albuminurię, jak i na postęp PChN. Pominięcie wielkości albuminurii (kolidera) jest konieczne do wyciągnięcia właściwego wniosku, że w rzeczywistości palenie nie działa ochronnie na nerki.

POZNAWCZE CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE (COGNITIVE BIAS)

Poza wyżej omówionymi błędami, na jakość badań obserwacyjnych i epidemiologicznych wpływa także ponad 170 błędów poznawczych (*cognitive bias*), polegających na nieracjonalnym postrzeganiu rzeczywistości [10]. Zostały one najpierw rozpoznane jako przyczyny błędnych decyzji ekonomicznych. Za opisanie ich wpływu na rynek finansowy Dawid Kahnemani w 2002 r. i Richard Thaler w 2017 r. otrzymali Nagrodę Nobla w dziedzinie ekonomii. Błędy poznawcze mają także duży wpływ na indywidualne decyzje lekarskie, które zamiast bazować na uważnej analizie, są często intuicyjne i nie zawsze właściwe. Wynikają one z poznawczych czynników zakłócających, takich jak: rutyna, inercja, emocje, pośpiech, przemęczenie i przewaga emocji nad analitycznym myśleniem. Czynniki sprzyjającymi zakłócaniu racjonalnego rozumowania lekarza są między innymi: natłok chorych, nieprzespana noc, weekend lub awanturująca się rodzina chorego. Skutkują one błędnymi decyzjami, które mają wpływ na jakość postępowania z pacjentem i na zapisy w jego historii choroby. Indywidualne „zniekształcone” dane wchodzi w skład zbiorów, na których oparte są badania naukowe.

STRESZCZENIE

W nefrologii randomizowane badania kliniczne są prowadzone bardzo rzadko, dlatego nefrolodzy często opierają się na badaniach obserwacyjnych. Są one bardzo podatne na błędy systematyczne, więc muszą być interpretowane bardzo ostrożnie. W nefrologii zdarzają się błędy I typu, polegające na rozpoznaniu nieistniejącej choroby, co naraża pacjenta na zbyt duże leczenie, oraz błędy II typu, polegające na nierozpoznanie istniejącej choroby. W niniejszej pracy omówiono mniej oczywiste błędy, często spotykane

w nefrologicznych badaniach klinicznych. Są nimi: nieuwzględnianie czasu wykrycia choroby i pacjentów, którzy wcześniej zmarli, błąd „czasu nieśmiertelności” i błędy spowodowane czynnikami kolidującymi, które są przyczyną tak zwanej odwróconej epidemiologii. Wspomniano też błędy poznawcze, które są przyczyną podejmowania błędnych decyzji, zniekształcających dane w historii choroby, i mogą mieć wpływ na jakość badań obserwacyjnych.

Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 1, 50–53

Słowa kluczowe: błędy, nefrologia, pacjenci, którzy przeżyli, błędy poznawcze

1. Palmer S.C., Sciancalepore M., Strippoli G.F. Trial quality in nephrology: how are we measuring up? *AJKD* 2011; 58: 349–355.
2. Baigent C., Herrington W.G., Coresh J. i wsp. Challenges in conducting clinical trials in nephrology: conclusions from a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017; 92: 297–305.
3. Ferguson T.W., Tangri N. Identifying potential biases in the nephrology literature. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2016; 23: 373–376.
4. Hemmelgarn B.R., Manns B.J., Zhang J. i wsp. Association between multidisciplinary care and survival for elderly patients with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 993–999.
5. Shariff S.Z., Cuerden M.S., Jain A.K., Garg A.X. The secret of immortal time bias in epidemiologic studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 841–843.
6. Hemmelgarn B.R., Zhang J., Manns B.J., Tonelli M. Multidisciplinary care and immortal time bias. *Kidney Int.* 2013; 84: 1052.
7. Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M.H., Kopple J.D. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003; 63: 793–808.
8. Levin N.W., Handelman G.J., Coresh J. i wsp. Reverse epidemiology: a confusing, confounding, and inaccurate term. *Semin. Dial.* 2007; 20: 586–592.
9. Staplin N., Haynes R., Herrington W.G. i wsp. Smoking and adverse outcomes in patients with CKD: the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 68: 371–380.
10. Molony D.A. Cognitive bias and the creation and translation of evidence into clinical practice. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2016; 23: 346–350.