

Open-label versus dubbelblinde studies: is er een verschil in de resultaten?

P. Chevalier

Blind of open

In een studie met een open-label protocol zijn zowel de deelnemers als de onderzoekers/behandelaars op de hoogte van de toegediende behandeling (actieve behandeling of placebo, geneesmiddel A of B). In experimenteel onderzoek spreekt men van blinding wanneer de betrokkenen niet op de hoogte zijn van de toegediende behandeling. In enkelblinde studies zijn de onderzoekers/behandelaars wel en de deelnemers niet op de hoogte van de toegediende behandeling. In dubbelblinde studies zijn noch de onderzoekers/behandelaars, noch de deelnemers op de hoogte van de toegediende behandeling. De toewijzing van de op te volgen gebeurtenissen kan eveneens geblindeerd gebeuren (in dit geval vaak centraal). In 1992 introduceerden Hansson et al. deze methode voor open studies. Deze methode kan men evengoed toepassen op (dubbel)blinde studies¹. In triple blinded studies ten slotte zijn noch de deelnemers, noch de behandelaars, noch de personen die de uitkomst analyseren op de hoogte van de toegediende behandeling. Verschillen de studieresultaten naargelang het om een blind of een open-label onderzoek gaat?

Blinding en effectgrootte

In 1995 stelden Schultz et al. vast dat verschillende elementen de effectgrootte in studies kunnen beïnvloeden². De effectgrootte was groter in studies zonder (duidelijke) blinde toewijzing van de deelnemers aan een onderzoeksgroep (geen concealment of allocation) of in niet-dubbelblinde studies. Jüni et al. analyseerden de resultaten van vier meta-analyses waarin de auteurs onderzochten of afwezigheid van dubbele blinding aanleiding gaf tot bias³. In iedere meta-analyse berekenden de auteurs de verhouding van de odds ratio's tussen dubbelblinde en niet-dubbelblinde RCT's (=ROR, rate of odds ratios⁴). Een ROR <1 duidt aan dat het effect in niet-dubbelblinde RCT's groter is dan in dubbelblinde RCT's. De gecombineerde ROR van de vier meta-analyses bedroeg 0,86 (95% BI 0,74-0,99) (figuur: zie website). Bero et al. onderzochten de resultaten van 192 gepubliceerde RCT's waarin men een statine vergeleek met een ander statine of met een ander geneesmiddel⁵. In een multivariaatanalyse stelden de auteurs onder meer vast dat de resultaten van adequaat geblindeerde studies (89/192) minder in het voordeel waren van de studiemedicatie. Ook voor de vergelijking van statines onderling leidden adequaat geblindeerde studies tot minder statistisch significante resultaten in het voordeel van de studiemedicatie: OR 0,28 (95% BI 0,11-0,73).

Blinding en betrouwbaarheid van de resultaten

Psaty en Prentice gaven in de JAMA commentaar op de RECORD-studie⁶. De RECORD-studie die de cardiovasculaire risico's van rosiglitazon onderzocht was een open-label studie, maar de toewijzing van de gebeurtenissen gebeurde geblindeerd (hospitalisatie, myocardinfarct)^{7,8}. Minerva bracht de RECORD-studie reeds ter sprake naar aanleiding van de bespreking van de meta-analyse van Nissen et al. over het verband tussen rosiglitazon en myocardinfarct of cardiovasculaire mortaliteit^{9,10}. In deze meta-analyse nam het risico van myocardin-

farct en waarschijnlijk ook van cardiovasculaire sterfte toe bij type 2-diabetici behandeld met rosiglitazon in vergelijking met placebo of een ander oraal antidiabeticum. De resultaten van de RECORD-studie toonden echter aan dat rosiglitazon niet inferieur is aan metformine plus een hypoglykemiërend sulfamide voor de primaire uitkomstmaat (hospitalisatie voor cardiovasculaire reden of sterfte) zonder toename van het risico van myocardinfarct (HR 1,14; 95% BI 0,80-1,63). Het aantal gebeurtenissen in de controlegroep was echter verbazingwekkend laag. Een FDA-expert deed een onafhankelijke analyse van de resultaten van de RECORD-studie¹¹. De expert herbekeek de gerapporteerde gebeurtenissen (549/2220 patiënten) en bracht zeer interessante elementen aan het licht. Hij stelde vast dat de blinding van de toewijzing van gebeurtenissen over het algemeen correct verliep. In 70 gevallen was er echter een probleem: niet signaleren van gebeurtenissen, niet doorsturen van gebeurtenissen voor toewijzing, onvoldoende informatie over sommige gebeurtenissen en andere problemen. De problemen deden zich frequenter voor in de rosiglitazongroep (16,2%) dan in de controlegroep (9,2%) én voor deze probleemgevallen was het resultaat in 81% van de gevallen in het voordeel van rosiglitazon en in 19% van de gevallen in het voordeel van de controlegroep. Na een nieuwe gecorrigeerde toewijzing op basis van de FDA gegevens, bedroeg de HR voor myocardinfarct in de RECORD-studie 1,38 (95% BI 0,99-1,93), een schatting die dichter aanleunt bij de resultaten van de meta-analyse van Nissen et al.

Dit voorbeeld illustreert het risico dat bij een open-label studie-opzet ongunstige gebeurtenissen op een selectieve manier niet worden doorgegeven; indien gebeurtenissen niet gerapporteerd worden, kan zelfs een centrale geblindeerde toewijzing de afwezigheid van dubbelblindheid niet compenseren of corrigeren.

Besluit

Bovenvermelde voorbeelden tonen aan hoe belangrijk blinding is in een klinische studie, zowel voor de betrouwbaarheid van de resultaten als voor de effectgrootte. Afwezigheid van blinding kunnen we dus toevoegen aan de reeks factoren die een inflatie van de effectgrootte kunnen veroorzaken. Andere factoren kwamen reeds ter sprake in Minerva: uni- of multicenter studie⁴, aantal studies en aantal patiënten in een meta-analyse¹².

Referenties: zie www.minerva-ebm.be