

Clusterrandomisatie

P. Chevalier

Minerva bespreekt regelmatig RCT's waarbij de randomisatie niet op het individuele, maar wel op het niveau van groepen gebeurt. Deze procedure noemt men clusterrandomisatie (zie figuur in bijlage op de website).

Men randomiseert clusters wanneer de interventie zich niet op individueel niveau afspeelt (bv. behandeling van leidingwater), wanneer er een groot risico bestaat van contaminatie tussen de onderzoeksgroepen (kudde-immuniteit door vaccinaties), of wanneer het voor sommige interventies praktisch niet mogelijk is om individuen afzonderlijk te randomiseren (bv. evaluatie van verschillende diëten binnen eenzelfde familie).

In de studie die Minerva besprak over het effect van thuisbloeddrukmeting randomiseerden de auteurs op het niveau van medische praktijken^{1,2}. In een andere Minervaduiding over het verband tussen langdurige borstvoeding en het risico van astma of allergie, randomiseerde men op het niveau van materniteiten^{3,4}. Zijn de voorwaarden van het onderzoeksopzet, de analyse en de interpretatie van de resultaten anders bij clusterrandomisatie dan bij individuele randomisatie?

Enkele verschillen⁵

Een cluster bestaat uit verschillende personen waarvan de overeenkomsten zeer waarschijnlijk groter zijn dan de overeenkomsten tussen twee verschillende groepen, die zich verder van elkaar en eventueel in een andere context bevinden. De onderzoeksresultaten van twee personen uit eenzelfde cluster zullen meer op elkaar gelijken dan de resultaten van twee personen uit verschillende clusters. Indien het effect van de interventie afhangt van de persoon die de interventie toepast, zullen de onderzoeksresultaten van de personen in eenzelfde cluster dichter bij elkaar liggen, omdat de interventie door eenzelfde persoon gebeurde. De gegevens van clustergerandomiseerde studies vertonen dus veel correlatie en bij de berekening van de steekproefgrootte moet men met dit 'clustereffect' rekening houden om voldoende power te bekomen. Ook een aangepaste keuze van de analysetechnieken is belangrijk (analyse op het niveau van de clusters of op het niveau van de individuen binnen een cluster, mits toepassing van specifieke methoden om te corrigeren voor het feit dat individuen binnen eenzelfde cluster tot op zekere hoogte met elkaar verbonden zijn). Als men geen rekening houdt met de correlaties binnen eenzelfde cluster, kan dat aanleiding geven tot een type-1-fout. Dat betekent dat men onterecht besluit dat de interventie tot een significant verschil in effect leidt. Anderzijds gebeurt de inclusie dikwijls door personen die weten in welke studie-arm iemand zal terechtkomen en moeten de deelnemers toestemming geven om aan een bepaalde interventie deel te nemen, waardoor uitval mogelijk is en in dit geval niet iedereen uit een cluster de behandeling zal krijgen. Dat kan aanleiding geven tot bias. Bij niet-farmacologische interventies past men vaker clusterrandomisatie toe, vermits een blind studie-opzet en geblindeerde opvolging bij deze vorm van interventie moeilijker zijn. Ook dat aspect kan aanleiding geven tot bias (verschil in therapietrouw).

Een aantal regels

In 1996 publiceerde de CONSORT (Consolidated Standards of Reporting trials)-groep haar richtlijnen voor het adequaat rapporteren van RCT's en dus indirect ook voor het gebruik van een correct studieprotocol. Een update hiervan verscheen in 2001. Het rapporteren van clustergerandomiseerde studies vereist bijkomende informatie en in 2004 publiceerde de CONSORT-groep aanvullende richtlijnen voor dit soort RCT's⁶. Zij bevelen aan om de rationale van de keuze voor een clusterdesign te expliciteren en om het clustereffect in rekening te brengen bij de steekproefberekening en bij de analyse van de resultaten. De auteurs wijzen onder meer op volgende te vermelden criteria:

- ~ nauwkeurige beschrijving van de interventie, de doelstelling en de uitkomstmaten met de vermelding of deze betrekking hebben op het individuele, het cluster- of op beide niveau's
- ~ de berekening van de steekproefgrootte, het aantal clusters, de clustergrootte en de intracusterrelatiecoëfficiënt
- ~ randomisatieprocedure: goede beschrijving van de sequentiële toewijzing, concealment of allocation op basis van clusters en de statistische methoden die rekening houden met de clusterrandomisatie
- ~ resultaten: duidelijke vermelding van de initiële kenmerken en de resultaten voor iedere onderzoeksgroep op het individuele niveau en/of het clusterniveau naargelang wat van toepassing is. In de discussie moet duidelijk vermeld staan of de resultaten kunnen veralgemeend worden (externe validiteit) naar individuen en/of clusters van individuen.

Opvolging van de regels

Bland was in 2004 van mening dat het aantal studies met clusterrandomisatie toeneemt en dat de kwaliteit van de rapportering van dit soort studies in de BMJ verbetert⁷. Deze conclusie lijkt wat te optimistisch en is gebaseerd op de screening van slechts één tijdschrift. Bland vond nog zes andere narratieve reviews van clustergerandomiseerde studies (tussen 1979 tot 2002, met 16 tot 152 studies per review) en besluit dat slechts de helft of soms minder dan de helft van de studies rekening hield met het clustereffect in de analyse.

In 2011 verscheen in de BMJ opnieuw een review waarbij Ivers et al. meer uitgebreid zochten in MEDLINE naar clustergerandomiseerde, Engelstalige RCT's, gepubliceerd tussen 2000 en 2008⁸. Ze evalueerden de gevonden 300 studies op duidelijke vermelding en/of omschrijving van 14 criteria (zie website). De auteurs vergeleken de publicaties die verschenen vóór de CONSORT-richtlijnen (2000-2004) met deze die erna verschenen (2005-2008). Slechts voor 5 van de 14 criteria stelden ze een verbetering vast. Ze besluiten dat de methodologische kwaliteit van de rapportering van RCT's met clusterrandomisatie suboptimaal is en voor verbetering vatbaar.

Het schema dat Ivers et al. gebruikten kan nuttig zijn voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit van clustergerandomiseerde RCT's.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be