

Bias door de sequentie van toewijzing

P. Chevalier

De risico's van bias

Bias in een studie wijst op een systematische fout of afwijking van de werkelijkheid in de resultaten of de besluiten, waardoor men de resultaten zowel kan overschatten als onderschatten. Het is dus correcter om te spreken van het 'risico van bias'. In deze rubriek 'EBM-begrippen' had Minerva reeds kort aandacht voor de huidige aanpak van de Cochrane Collaboration in verband met de risico's van bias¹. Nu bieden we de lezer hierover een reeks artikelen aan. We baseren ons daarvoor op de CONSORT-richtlijnen² en op het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions³. We illustreren de theorie met voorbeelden uit Minervabesprekingen.

Risico's van bias verbonden aan de randomisatie

In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie wijst men de te evalueren behandeling (bv. het effect van een nieuwe medicamenteuze behandeling versus placebo) op een toevallige wijze toe aan de verschillende deelnemers. De toewijzing aan de studie-armen gebeurt volledig toevallig en de sequentie van toewijzing organiseert op een consequente manier dit toeval. De randomisatie is bedoeld om slechts één enkel verschil te bekomen tussen de studie-armen, namelijk de te evalueren behandeling. Daarom moet de toewijzing op een methodologische correcte manier gebeuren, met een evenwicht tussen de studie-armen voor alle factoren die de prognose kunnen beïnvloeden. Iedere methode waarmee men zou kunnen anticiperen op de toewijzing, hetzij omdat ze voorspelbaar is, hetzij omdat men ze kent, kan leiden tot selectieve toewijzing (bv. minder zieke patiënten bij voorkeur toewijzen aan de groep die een nieuw geneesmiddel krijgt) of tot het niet includeren van patiënten in de studie. De sequentie van toewijzing mag dus niet voorspelbaar zijn. Indien de toewijzing alternerend gebeurt ('om en om'), op geboortedatum, hospitalisatiedag of indien de sequentie van toewijzing dezelfde is als deze van een vorige studie (en dus gekend), gebeurt ze in feite niet toevallig en kunnen onderzoekers deze identificeren (geen concealment of allocation).

Correcte sequentie van toewijzing

De sequentie van toewijzing is correct bij een eenvoudige randomisatie zonder restrictie: bv. kop of munt, een centrale voor de studie gegenereerde computerlijst (trekking door toeval) met verdeling in twee of meerdere groepen van dezelfde grootte. Hoe groter de studiepoulatie hoe kleiner het risico van verschillen in kenmerken tussen de studie-armen.

De randomisatie kan je ook op een beperkte manier toepassen. Om de juiste verhouding te respecteren tussen de deelnemers van de twee studie-armen (bv. 1 op 1) randomiseert men per blok. Ieder blok bestaat telkens uit een bepaald aantal patiënten (bv. per blok van 10 patiënten die het toeval daarna verdeelt over de twee studie-armen).

De blok grootte kan opeenvolgend op toevallige wijze variëren. Bij randomisatie met restrictie kan men ook stratificeren voor de factoren die mogelijk belangrijk zijn op het vlak van prognose, bv. stratificatie volgens de ernst van de aandoening.

Voorbeeld van correcte gestratificeerde randomisatie met restrictie

De APPRAISE-2-studie met apixaban voor acuut post coronair syndroom⁴ gebruikt een geïnformatiseerd centraal, interactief antwoordsysteem met stemtechnologie, in blokken van twee met stratificatie volgens centrum en volgens de geplande lange-termijnbehandeling met aspirine of aspirine + thiënoprydine.

Inadequate sequentie van toewijzing via permutatie

Het proces van toewijzing is niet adequaat wanneer bv. de toewijzing alternerend gebeurt of op basis van de geboortedatum, opeenvolgende dossiernummers, de datum van het eerste contact, de week of de maand. Bij al deze zogenaamde systematische processen is er een groot risico van bias: wanneer bijvoorbeeld toewijzing gebeurt op basis van de dag in de week voor een hospitalisatie, dan is dit niet alleen aan het toeval verbonden; deze toewijzing is dus vertekend (en de geheimhouding van de toewijzing is dus ook niet gegarandeerd).

Voorbeeld van een niet-correcte randomisatie

In 2010 besprak Minerva de meta-analyse van Gillespie et al. (2009)^{5,6}. Deze meta-analyse includeerde de studie van Assantachai (2002), een studie met clusterrandomisatie bij 1 043 zestig-plussers in elf verschillende stedelijke gemeenschappen. De toewijzing gebeurde op basis van de volgorde van het inbrengen van de gemeenschappen in de studie (onpaar nummer toegewezen aan de interventiegroep en paar nummer aan de controlegroep).

Geen duidelijke sequentie van toewijzing (= bias?)

Om een uitspraak te kunnen doen over het al of niet bestaan van bias bij de toewijzing, zijn eenvoudige vermeldingen zoals 'toevallige toewijzing' of 'toevallig opzet' niet voldoende. Het vermelden van blokrandomisatie zonder te beschrijven hoe de blokken zijn samengesteld, volstaat evenmin.

Voorbeeld van onduidelijke randomisatie

Minerva besprak in 2010 de meta-analyse van O'Meara et al. over het effect van compressietherapie voor veneuze beenulcera^{7,8}. Deze meta-analyse includeerde een studie (Charles et al. 1991) over verschillende soorten compressietherapie bij 53 patiënten met beenulcera. In de studie-opzet vermelden de auteurs alleen "Patients ... were randomly divided into a control and an experimental group". Uit deze uitspraak kunnen we niet opmaken of er al of niet een risico van bias was bij de toewijzing.

Besluit

EBM is afhankelijk van de resultaten van methodologisch goed uitgetekend onderzoek. Transparantie in de rapportering van de methodologie kan de lezer toelaten om de resultaten van een studie te evalueren op hun verdiensten. De correctheid van de randomisatie is één van de factoren die de betrouwbaarheid van de resultaten van een studie onderbouwt.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be