

Risico van bias gerelateerd aan de geheimhouding van de 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 van bias gerelateerd aan de geheimhouding van de toewijzing ('concealment of allocation')

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. In het eerste artikel van deze reeks wezen we reeds op het belang van een correcte sequentie van toewijzing en op het risico van bias wanneer dat niet het geval is⁴. Als bij de sequentie van toewijzing de geheimhouding van de toewijzing niet gegarandeerd blijft, ontstaat er nog een andere vorm van bias tijdens de randomisatieprocedure. Iedere procedure waarbij de toewijzing voorspelbaar is, kan aanleiding geven tot een selectie van deelnemers bij de toekenning aan een interventie of tot het al of niet opnemen in de studie. Niet dichtgeplakte omslagen kan men bv. openen of bij doorzichtige omslagen kan men tegen het licht de toewijzingscodes lezen. Wanneer men niet goed let op de geheimhouding van de toewijzing kan dat de (effectgrootte van de) resultaten beïnvloeden, zeker wanneer de studie subjectieve uitkomstmaten hanteert⁵.

Voorbeeld

In 2007 verscheen een publicatie waarbij men de impact onderzocht van het geheimhouden van de toewijzing op de resultaten van meta-analyses en RCT's⁶. De auteurs voegden de resultaten van zeven meta-analyses samen en stelden vast dat de effectschatting 18% groter was in de studies met inadequate of onduidelijke procedure van geheimhouding vergeleken met de studies met een adequate geheimhouding van de toewijzing.

Geheimhouden van de toewijzing

De procedures die moeten toelaten om de geheimhouding van de toewijzing te respecteren hebben betrekking op de toepassing en niet op de uitwerking ervan. Men neemt evenwel aan dat een niet-adequate sequentie van toewijzing (bv. op basis van pare of onpare nummers van opeenvolgende dossiers) niet geheim kan blijven. In dat geval is het risico van bias dubbel, ook al is het theoretisch mogelijk dat wanneer de sequentie van toewijzing niet adequaat is, de geheimhouding van de toewijzing wel gegarandeerd is (bv. wanneer diegene die de interventie toekent niet weet dat de toewijzing van de sequentie niet correct gebeurde). De kans dat dit zich voordoet in de praktijk is echter onwaarschijnlijk. Het tegendeel is meer waarschijnlijk: een correcte sequentie van toewijzing die bij de onderzoekers terecht komt (via een 'toevallige' mail of via het internet). De geheimhouding van de toewijzing is beperkt tot de periode vóór en tijdens de

randomisatie. De blinding is van belang voor de periode na de toewijzing en beschermt op die manier de sequentie van toewijzing.

Geheimhouding van de toewijzing al of niet gegarandeerd of onduidelijk

Het gebruik van omslagen voor de toekenning van personen aan een behandelingsgroep is een procedure die een groter risico van bias inhoudt. Men kan de inhoud te weten komen door de omslag tegen het licht te houden of 'per ongeluk' te openen. Met deze kennis kan men de betrokken persoon bewust toewijzen aan een bepaalde behandeling. Centrale randomisatie door derden (buiten onderzoekers en patiënten om) lijkt de beste procedure om de geheimhouding van de toewijzing te garanderen, bv. een geautomatiseerd systeem dat toegankelijk is via telefoon of via een website. Blokrandomisatie door derden is ook een correcte procedure, indien deze persoon ervoor zorgt dat de betrokken onderzoekers op geen enkele manier toegang hebben tot deze informatie. In sommige publicaties beschikken we over onvoldoende gegevens om na te gaan of de geheimhouding van de toewijzing al of niet verzekerd is; in dat geval spreken we van een onduidelijke geheimhouding van de toewijzing.

• Voorbeeld waarbij de geheimhouding van de toewijzing (gestratificeerde randomisatie) gegarandeerd is

Albert et al.^{7,8} onderzochten het preventieve effect van azithromycine op exacerbaties bij COPD-patiënten (17 lokaties verbonden aan 12 academische centra). De sequentie van randomisatie gebeurde centraal (Data Coordinating Center – DCC), gestratificeerd per centrum. Elke aan een lokatie verbonden apotheek kreeg een lijst (samen met het corresponderende geneesmiddel) waarvan de inhoud alleen gekend was door één apotheker (verantwoordelijk voor een centrum) en door het DCC. De toewijzing gebeurde elektronisch en de patiënt die in de studie kwam kreeg een code die ook vermeld was op de lijst van de apotheker. De sequentie van de toewijzing gebeurde op toevallige wijze en de geheimhouding van de toewijzing bleef behouden.

• Voorbeeld waarbij de geheimhouding van de toewijzing niet behouden bleef

In 2010 besprak Minerva de meta-analyse van Gillespie et al. (2009)^{9,10}. Deze meta-analyse includeerde de studie van Assantachai (2002), een studie met clusterrandomisatie bij 1043 zestigplussers in elf verschillende stedelijke gemeenschappen. De toewijzing gebeurde op basis van de volgorde van het opnemen van de gemeenschappen in de studie (onpaar nummer toegewezen aan de interventiegroep en paar nummer aan de controlegroep). Deze sequentie van toewijzing was niet adequaat en de geheimhouding van de toewijzing was niet gegarandeerd, met het grote risico dat men een deelnemer bewust eerder aan de ene dan aan de andere behandeling toegewezen heeft.

• Voorbeeld van een onduidelijke geheimhouding van de toewijzing

Dezelfde meta-analyse van Gillespie⁹ includeerde ook een RCT met 40 65-plussers bij wie men twee valpreventieprogramma's met een verschillende duur evalueerde. In de studie-opzet is alleen vermeld: "toegewezen aan oefeningen- en controlegroep door middel van gestratificeerde randomisatie". De sequentie van toewijzing was niet duidelijk, evenmin als het respecteren van de geheimhouding van de toewijzing.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be