

## Bias in geclusterde studies

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Eerder werden in Minerva alle voorwaarden voor een correcte uitvoering en rapportering van clustergerandomiseerde klinische studies toegelicht<sup>1</sup>.

Bij een gewone gerandomiseerde klinische studie wordt er gerandomiseerd op deelnemersniveau (=persoonsniveau) terwijl bij een geclusterde studie wordt gerandomiseerd op een hoger collectief niveau zoals rusthuizen, huisartspraktijken of hospitalen. Dat geeft praktische voordelen voor de onderzoeker en daarom wordt deze onderzoeksmethode meer en meer gebruikt. Zo neemt men zijn toevlucht tot deze randomisatiemethode bij moeilijk te blinderen interventies. Voorbeeld: een aantal schoolkinderen wordt aangeleerd hun handen te wassen om infecties te voorkomen. Het risico bestaat dat de controlegroep ook de interventie toepast omdat erover gesproken wordt of omdat ze het gedrag kopiëren (contaminatie). Dit kan vermeden worden door de interventie uit te voeren per school en niet per individu<sup>2</sup>. Deze onderzoeksmethode past men ook toe om het effect bij individuele deelnemers te evalueren voor interventies op clusterniveau. Voorbeeld: meten van het aantal griepgevallen bij ouderen in rusthuizen waarbij in één rusthuis al het personeel gevaccineerd wordt en vergeleken wordt met een ander rusthuis waar dit niet gebeurt<sup>3</sup>.

Geclusterde studies zijn echter gevoelig aan een aantal methodologische problemen die een vertekening van de gevonden resultaten kunnen veroorzaken.

Een eerste nadeel is dat een groter aantal deelnemers vereist is (vergroting van de steekproefgrootte) en dat de powerberekening iets complexer is doordat je vooraf een inschatting moet maken van de intra-clustercorrelatie. Deze correlatie geeft weer in hoeverre de leden van een bepaalde cluster op elkaar lijken en dus verschillend zijn van de leden van een andere cluster. De mate van correlatie wordt uitgedrukt in een coëfficiënt van 0 tot 1 (= geen tot 100% correlatie). Soms wordt de powerberekening niet zorgvuldig uitgevoerd omdat men geen rekening houdt met deze correlatie of omdat de correlatie verkeerd wordt ingeschat. Achteraf moet in de analyse van de gegevens uiteraard ook met de clustering en de intra-clustercorrelatie rekening gehouden worden. In het algemeen kan je stellen dat hoe groter het aantal clusters en hoe kleiner het aantal deelnemers per cluster hoe minder belangrijk de invloed van correlatie binnen een cluster wordt op de gevonden resultaten. Een mooi voorbeeld is een studie waarbij in rusthuizen een nieuwe preventieve verzorgingstechniek voor het voorkomen van decubitus bij bedlegerige patiënten wordt vergeleken met de bestaande zorg<sup>4</sup>. De auteurs geven aan dat ze voor hun powerberekening geen rekening hielden met intra-clustercorrelatie. Gelukkig voor hen kunnen ze in hun analyse geen grote intra-clustercorrelatie vinden, mogelijk omdat de verzorgenden strikt volgens een bepaald protocol werken zowel in de interventie- als controlegroep. Bovendien zijn het verschillende kleine clusters, vooral in de interventiegroep (10 clusters met 2 tot 17 deelnemers). De controlegroep daarentegen bestond uit 2 grote clusters (45-69 deelnemers). Het grote verschil in cluster grootte tussen interventie- en controlegroep doet wel twijfelen aan een correcte randomisatie op clusterniveau. De grote clusters in de controlegroep kunnen bovendien de gevonden resultaten beïnvloeden omdat het mogelijk

is dat de deelnemers in deze groep zich in een slechtere algemene en/of nutritionele toestand bevonden. Dat was inderdaad het geval, maar de auteurs geven aan dat hun meting van de algemene en nutritionele toestand geen verband vertoonde met het optreden van een ulcus. Dat zou je theoretisch echter wel verwachten!

Een tweede probleem bij geclusterde studies is het optreden van rekruterings- of selectiebias bij de inclusie van de individuele deelnemers door de clusterverantwoordelijke. Wanneer diegene die rekruteert en/of de deelnemers na de randomisatie te weten komen welke clusters in de interventiegroep en welke in de controlegroep zitten kunnen er verschillen optreden in het aantal en/of de aard van de deelnemers. Zo is het mogelijk dat er minder deelnemers of minder ernstige gevallen in de controlegroep terecht zullen komen. In de studie van Moore et al;<sup>4</sup> is het onduidelijk wie de bedlegerige patiënten includeerde en of vooraf geweten was tot welke groep hun rusthuis behoorde. Een goede rapportering is cruciaal om het risico op vertekening juist in te schatten<sup>1</sup>.

Een recent artikel beoordeelde 24 clustergerandomiseerde studies die gepubliceerd waren in 4 toptijdschriften (BMJ, N Engl J Med, Lancet, JAMA)<sup>5</sup>. In 8 onderzoeken stelden de auteurs vast dat er toch een mogelijkheid had bestaan om op individueel deelnemersniveau te randomiseren (wat nog altijd te verkiezen is, maar soms meer logistieke en financiële middelen vraagt). De voornaamste reden om toch te kiezen voor een geclusterd onderzoek was het risico op contaminatie. In 5 gevallen waren er echter aanwijzingen dat er selectiebias had plaatsgevonden. Vijftien van de 24 studies hadden pas deelnemers gerekruteerd na de randomisatie van de clusters, terwijl in 7 van de 15 studies de rekrutering nochtans op voorhand had kunnen gebeuren. De auteurs van het overzichtsartikel beklemtonen daarom dat selectiebias en contaminatierisico tegenover elkaar moeten afgewogen worden. Indien er vooraf niet gerekruteerd kan worden moet er zorg voor gedragen worden dat diegenen die rekruteren en de deelnemers tijdens de rekrutering blind blijven voor de allocatie van de clusters.

Uiteindelijk blijkt hieruit dat onderzoekers goed moeten nadenken over de gebruikte onderzoeksopzet en goed moeten verantwoorden waarom ze voor een cluster gerandomiseerde studie kiezen. Bovendien moeten zij aangeven hoe zij eventuele bias proberen te voorkomen. Het is aan de kritische lezer om te bepalen of de gevonden resultaten valide genoeg zijn om te extrapoleren.

### Referenties

1. Chevalier P. Clusterrandomisatie. *Minerva* 2012;11(4):51.
2. Greene LE, Freeman MC, Akoko D, et al. Impact of a school-based hygiene promotion and sanitation intervention on pupil hand contamination in Western Kenya: a cluster randomized trial. *Am J Trop Med Hyg* 2012;87:385-93.
3. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 2.
4. Moore Z, Cowman S, Conroy RM. A randomised controlled clinical trial of repositioning, using the 30° tilt, for the prevention of pressure ulcers. *J Clin Nurs* 2011;20:2633-44.
5. Brierley C, Brabyn S, Torgerson D, Watson J. Bias in recruitment to cluster randomized trials: a review of recent publications. *J Eval Clin Pract* 2012;18:878-86.