

Risico's van bias in niet-geblindeerde studies

In experimenteel onderzoek spreken we over een blinde studie wanneer de deelnemers die de behandeling krijgen en/of de onderzoekers die de behandeling uitvoeren of voorschrijven, niet op de hoogte zijn van de werkelijke behandeling (de te evalueren interventie of de controle- of vergelijkende behandeling). Bij **enkele blinding** (Eng: single blind) kennen de onderzoekers of de behandelaars wel de inhoud van de interventie, maar de patiënten of de deelnemers niet. Bij **dubbele blinding** (Eng: double blind) zijn noch de onderzoekers of de therapeuten, noch de deelnemers op de hoogte van de behandeling. **Blinding van de evaluatie** betekent dat de personen die de resultaten groeperen en analyseren, niet weten tot welke groep de deelnemers behoren; in dat geval kan de studie al dan niet dubbel blind uitgevoerd zijn. Bij **driedubbele blinding** (Eng: triple blind) zijn noch de deelnemers, noch de onderzoekers, noch de effectbeoordeelaars op de hoogte van de werkelijk toegediende behandeling.

Welk belang heeft het al dan niet respecteren van de verschillende niveaus van blinding?

Illustratie

“Corticosteroïden als preventie van gehoorverlies door otitis media met effusie bij kinderen?”, een Minervaspreking over de meta-analyse van Simpson et al.^{1,2}.

Deze meta-analyse includeert 1 studie met een belangrijk probleem bij de blinding³. Het is een open-label studie bij 76 kinderen (van 10 maanden tot 7,9 jaar) met otitis media met effusie. De interventie bestaat uit prednisolon 1 mg/kg/j (n=18), geen behandeling (n=19), prednisolon plus co-trimoxazol (n=20) of ibuprofen (n=15). De verschillende toedieningsmodaliteiten van de behandelingen zijn voor de auteurs een argument om geen blinding toe te passen. Deze redenering is op zich niet aanvaardbaar omdat een placebobehandeling hier wel mogelijk was. De auteurs vermelden verder dat de evaluatie van de primaire uitkomstmaat op objectieve basis gebeurde (audiometrie) door beoordeelaars die op het einde van de studie (12 maanden) niet op de hoogte waren van de werkelijk toegediende behandeling. Of de evaluaties op week 2 en week 4 blind gebeurden, weten we niet. De blinding is hier op 3 niveaus (onderzoeker, patiënt, beoordeelaar) niet gerespecteerd en dat vormt een risico van bias.

Het niet respecteren van de blinding op het niveau van de onderzoekers, de patiënten en/of de beoordeelaars, kan aanleiding geven tot performance bias en detectiebias^{4,5}. Wanneer een patiënt weet welke behandeling hij krijgt, kan dit de respons op de behandeling beïnvloeden. Een patiënt die weet dat hij een nieuw te evalueren geneesmiddel krijgt, kan hiertegenover a priori positief ingesteld zijn en dus een betere therapeutische respons ervaren, vooral wanneer het gaat om meer subjectieve uitkomstmaten zoals bijvoorbeeld pijn. Andere patiënten zullen zich daarentegen angstiger voelen bij een minder bekende therapie dan bij een behandeling met een bewezen werkzaamheid. Patiënten die in de controlegroep terecht kunnen zich benadeeld voelen (het is een oudere behandeling die door de patiënt in kwestie als weinig werkzaam wordt ervaren) of juist gerustgesteld zijn omdat ze een beter gekende behandeling krijgen.

Door een geblindeerd studieprotocol toe te passen waarbij een groep patiënten ook een placebo krijgt, kunnen we het placebo-effect van de onderzochte behandeling correct inschatten.

Illustratie

Een open-label RCT (dus niet dubbelblind) vergelijkt de werkzaamheid van fentanyl transdermaal met morfine oraal bij 256 patiënten (28 tot 86 jaar) met chronische, niet aan kanker gerelateerde pijn⁶. Deze patiënten waren reeds eerder met opioïden behandeld. De interventie bestaat uit opeenvolgend fentanyl transdermaal (een nieuwe behandeling voor de patiënt) of morfine met vertraagde vrijstelling. Bij 65% van de patiënten gaat de voorkeur naar fentanyl transdermaal, bij 28% naar oraal morfine en 7% heeft geen voorkeur. Fentanyl geeft bij 35% van de patiënten een goede tot zeer goede controle van de pijn, morfine bij 23% van de patiënten. Het verschil is statistisch significant ($p=0,002$).

Een dubbelblinde RCT includeert 95 patiënten met kankerpijn die vóór de randomisatie tussen 60 en 300 mg per dag morfine namen⁷. Na titratie gedurende 9 dagen worden deze patiënten gerandomiseerd over fentanyl en placebo. De onderzoekers kunnen geen statistisch significant verschil vaststellen tussen beide behandelingen op het vlak van pijnverlichting: 66% in de fentanylgroep en 48% in de placebogroep met een p-waarde van 0,071 voor het verschil.

Door patiënten en zorgverstrekkers te blinderen vermijdt men het risico van performance bias. Performance bias betekent dat patiënten of zorgverstrekkers naast de toegewezen behandeling systematisch een andere behandeling zoeken of toedienen. Het risico van performance bias neemt toe als de studie niet dubbelblind is.

Men kan nagaan in hoeverre de blinding geslaagd is door aan patiënten en/of onderzoekers te vragen of ze wisten aan welke groep de patiënt was toegewezen. Een behandeling die bijzonder werkzaam is in vergelijking met placebo kan de perceptie dat men behoorde tot de interventiegroep verhogen; we moeten dus voorzichtig blijven bij de interpretatie van de resultaten van een dergelijke vraagstelling⁵.

Dubbele blinding is niet altijd mogelijk. Auteurs halen hiervoor praktische of economische redenen aan. In dat geval kan blinding van de analyse en van de evaluatie de kans op vertekening verminderen. Als diegene die de resultaten evalueert weet tot welke onderzoeksgroep de patiënt behoort, kan dit de evaluatieprocedure beïnvloeden en aanleiding geven tot detectiebias (alias observatiebias of evaluatiebias).

Pildal et al. onderzochten in welke mate het includeren van niet-blinde studies het resultaat van systematische reviews beïnvloedt⁸. Ze namen hiervoor een steekproef van 38 systematische reviews van de Cochrane Collaboration (jaar 2003) en 32 reviews uit PubMed (jaar 2002). Ze stellen vast dat inclusie van niet-geblindeerde RCT's leidt tot een overschatting van het effect met gemiddeld 9% (ROR - verhouding van de odds ratios - van 0,91 en 95% BI van 0,83 tot 1,00).

Pierre Chevalier

Referenties zie website www.minerva-ebm.be