



Ongelijke verdeling van het aantal patiënten bij randomisatie: heeft dit een invloed op de resultaten?

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Minerva gaf in 2014 commentaar op de RCT van Kerwin et al. over het nut van het nieuwe geneesmiddel glycopyrronium voor de behandeling van COPD (1,2). 513 patiënten werden toegewezen aan de glycopyrroniumgroep, 245 patiënten aan de placebogroep en 253 niet-geblindeerde patiënten aan de tiotropiumgroep (2:1:1 randomisatie). In 2011 publiceerde Minerva de bespreking van een RCT over het effect van picosulfaat voor de behandeling van chronische obstipatie (3,4). In deze RCT kregen 233 patiënten dagelijks natriumpicosulfaat in druppelvorm en 134 patiënten een placebo toegediend gedurende 4 weken (2:1 randomisatie).

Kan een dergelijke onevenwichtige randomisatie de studieresultaten vertekenen en is deze randomisatiemethode wel ethisch? Op deze vragen proberen Dibai-Dina et al. een antwoord te geven in hun systematisch literatuuroverzicht van studies met een evenwichtige randomisatie versus studies met een onevenwichtige randomisatie (5).

Evenwichtige versus onevenwichtige randomisatie.

Over het algemeen past men in RCT's een evenwichtige randomisatie toe. Dat principe berust op de toewijzing van evenveel patiënten aan de verschillende studie-armen, bijvoorbeeld een nieuwe actieve medicamenteuze behandeling versus placebo.

Soms beslissen onderzoekers in een bepaalde studie-arm meer patiënten op te nemen, over het algemeen in de studie-arm met de nieuwe, te evalueren behandeling. Dan spreken over een onevenwichtige randomisatie. De redenen hiervoor zijn uiteenlopend. Met de toepassing van een onevenwichtige randomisatie willen onderzoekers onder andere meer informatie bekomen en meer ervaring opdoen (bijvoorbeeld op het vlak van veiligheid) en op die manier kosten besparen. Door meer patiënten op te nemen in de actieve behandelingsgroep hoopt men ook soms dat patiënten meer bereid zullen zijn om deel te nemen aan de studie. Ten slotte kan de kans op meer succes in de actieve behandelingsgroep eveneens een motivatie zijn om niet evenredig te randomiseren.

Onzekerheid in klinisch onderzoek ('equipoise')

Sommige experts vinden dat een onevenwichtige randomisatie niet overeenkomt met het principe van 'clinical equipoise' of 'klinisch evenwicht', een ethisch principe dat inhoudt dat er bij vergelijking van verschillende therapeutische opties in een RCT, onzekerheid dient te bestaan over het therapeutische nut en de therapeutische risico's. Dit principe veronderstelt dat onderzoekers die een nieuwe behandeling evalueren en dus de nulhypothese willen verwerpen dat deze behandeling niet beter werkt dan de controlebehandeling, aan de gerekruteerde patiënten evenveel kans geven om in de actieve behandelingsgroep terecht te komen als in de controlegroep. Een 1:1 randomisatie (een evenwichtige randomisatie) komt het best tegemoet aan het principe van onzekerheid. Uit onderzoek blijkt echter dat ongeveer 5% van de RCT's een onevenwichtige randomisatie toepast, bijvoorbeeld een 2:1 randomisatie in het voordeel van de nieuwe, te evalueren behandeling. Is deze randomisatiemethode in strijd met het onzekerheidsprincipe en kan ze de studieresultaten beïnvloeden?

Gunstiger resultaten bij onevenwichtige randomisatie?

Dibao-Dina et al. zochten in een eerste fase op een systematische manier naar RCT's met een onevenwichtige randomisatie (6). In een later onderzoek vergeleken ze op basis van steekproefgrootte, pathologie of publicatiedatum, elk van deze RCT's met maximaal 4 evenwichtig gerandomiseerde RCT's (5). Op die manier konden ze 164 evenwichtig gerandomiseerde RCT's vergelijken met 46

onevenwichtig gerandomiseerde RCT's. Non-inferioriteitsstudies waren niet opgenomen. De auteurs berekenden het aantal RCT's met een statistisch significant voordeel van de nieuwe, actieve behandeling versus een controlebehandeling. 65,2% van de RCT's met een onevenwichtige randomisatie (2:1 randomisatie in 82,6% van de RCT's) en 43,9% van de RCT's met een evenwichtige randomisatie hadden een statistisch significant gunstig resultaat in het voordeel van de actieve behandeling (OR van 2,38 met 95% BI van 1,23 tot 4,63 en $p=0,01$). De auteurs stelden vast dat onevenwichtig gerandomiseerde RCT's in verhouding vaker gefinancierd werden door de farmaceutische industrie. In dit soort RCT's bestaat de controlebehandeling ook vaker uit een niet-actieve behandeling. Ze vermelden echter ook dat een analyse met correctie voor financieringsbron en voor al dan niet een actieve controlegroep hun bevindingen niet wijzigt.

De auteurs wijzen zelf op de beperkingen van hun publicatie en hun werkwijze. Een meta-epidemiologische studie (analyse van meta-analyses (7)) zou in dit geval meer aangewezen zijn, maar was moeilijk uitvoerbaar omdat het aantal publicaties van onevenwichtig gerandomiseerde RCT's te gering was. Ook publicatiebias was niet uitgesloten, maar bij een analyse van alleen de industriegefinancierde RCT's wijzigden de resultaten niet.

Het onethische aspect van onevenwichtige randomisatie

De auteurs van deze studie vragen zich terecht af of het niet respecteren van de klinische onzekerheid (clinical equipoise) bij een onevenwichtige randomisatie ethisch wel correct is. Onevenwichtige randomisatie als motief om minder patiënten bloot te stellen aan een mogelijk minder werkzame behandeling is ethisch niet aanvaardbaar, omdat er in dat geval geen eerlijke nulhypothese gesteld wordt bij aanvang van de studie. Hopen om meer gegevens te bekomen over de veiligheid van een behandeling door een onevenwichtige randomisatie lijkt volgens het eerste literatuuroverzicht van dezelfde auteurs geen argument te zijn, omdat gegevens over veiligheid onvoldoende gerapporteerd worden (6).

Om beter te begrijpen in welke mate het niet respecteren van klinische onzekerheid bij de opzet van een RCT een ethisch probleem vormt, geven de auteurs in hun discussie het voorbeeld van RCT's over het effect van de biologische behandeling van reumatoïde artritis (8). In deze RCT's kregen in de controlegroep 9 224 van de 13 095 patiënten hun eerder niet-effectief gebleken behandeling - 3 848 van hen gedurende meer dan 6 maanden - en dat niettegenstaande een hoge mate van ziekteactiviteit en in fel contrast met de geldende richtlijnen... wat zeer onethisch is.

Besluit

Deze vergelijking tussen RCT's met een gelijke versus een ongelijke verdeling van het aantal patiënten bij de randomisatie toont aan dat RCT's met een onevenwichtige randomisatie gemiddeld gunstiger resultaten rapporteren dan RCT's met een evenwichtige randomisatie. Aangezien de patiënten in de verschillende studie-armen bij een onevenwichtige randomisatie niet allemaal dezelfde kans hebben om de beste zorg te krijgen, stellen er zich ook ethische problemen. Een kritische ingesteldheid bij de interpretatie van de resultaten van dergelijke studies is dus zeker aangewezen.

Referenties zie website