

Statistiek in klinische onderzoeken: Bias (vertekening)

Inleiding

Statistische methoden bieden een formele verklaring voor wat de variabiliteit van responsen van patiënten op een behandeling veroorzaakt. Door statistiek toe te passen kan de klinische onderzoeker redelijke en nauwkeurige conclusies trekken uit verzamelde informatie en goede beslissingen nemen indien er sprake is van onzekerheid. Statistiek is belangrijk voor het voorkómen van fouten en bias bij medisch onderzoek. In dit artikel wordt het concept van bias in klinische onderzoeken besproken.

Wat is bias?

Bias (vertekening) is de opzettelijke of onopzettelijke aanpassing van de opzet en/of de uitvoering van een klinisch onderzoek en van de analyse en beoordeling van de gegevens die de resultaten kunnen beïnvloeden.

Bias kan de resultaten van een klinisch onderzoek beïnvloeden waardoor ze onbetrouwbaar worden.

Bias kan in elke fase van wetenschappelijk onderzoek optreden, bijvoorbeeld tijdens het ontwerp van het onderzoek, gegevensverzameling, gegevensanalyse en publicatie.

Veelvoorkomende vormen van bias zijn onder meer:

- selectiebias
- bias als gevolg van meetfouten (dit kan zowel de

verzameling van metingen betreffen als de analyse en interpretatie ervan)

- publicatiebias

selectiebias (tijdens rekrutering van patiënten)

Als patiënten verschillend worden geworven op basis van hun leeftijd of gezondheidstoestand, dan kunnen de behandeluitkomsten duidelijker naar voren komen in de groep met de jongere en over het algemeen gezondere patiënten. Een verschil in de uitkomst tussen beide behandelgroepen kan dan niet langer alleen worden toegeschreven aan de behandeling die ze hebben gekregen.

Het voorkómen van selectiebias tijdens werving van patiënten

Randomisatie heeft tot doel ervoor te zorgen dat twee of meer behandelgroepen (behandelarmen) vergelijkbaar zijn voor zowel bekende als onbekende factoren, in het bijzonder bij grote aantallen patiënten.

Dit wordt bereikt door patiënten willekeurig (door toeval) in te delen bij behandelarmen. Dit heet randomisatie.

Goed uitgevoerde randomisatie van patiënten stelt de onderzoeker in staat te beoordelen of de waargenomen behandel-effecten (responspercentage, overleving enz.) werkelijk het gevolg zijn van de behandeling en niet veroorzaakt zijn door andere factoren (versturende factoren of 'confounders').

Selectiebias (op moment van de

analyse)

In de loop van een onderzoek kunnen zich enkele algemene problemen voordoen die verband houden met therapietrouw van de patiënt, het protocol (onderzoeksmethodologie) en het beschreven behandelingschema. Bijvoorbeeld:

- de behandeling kan onderbroken of gewijzigd zijn maar niet volgens de regels zoals uiteengezet in het protocol;
- ziektebeoordelingen kunnen later of helemaal niet zijn uitgevoerd;
- een patiënt kan besluiten niet langer aan het onderzoek deel te nemen, enz.;
- patiënten blijken na randomisatie toch niet voor deelname in aanmerking te komen;

Beschouw eens een klinisch onderzoek waarin een nieuwe experimentele behandeling wordt vergeleken met de zorgstandaard. In dit onderzoek zijn sommige patiënten die de experimentele behandeling krijgen, te ziek om binnen de daartoe aangewezen periode terug te komen voor het volgende bezoek. Een mogelijke benadering zou zijn om alleen patiënten op te nemen met een afgeronde follow-up op het moment van de analyse van de resultaten, dus de patiënten uit te sluiten die niet in staat waren terug te komen voor alle bezoeken van de analyse. Door zo te handelen wordt er echter een subgroep patiënten geselecteerd die, per definitie, een kunstmatig positief beeld oplevert van de behandeling die wordt beoordeeld.

Bias voorkómen op het moment van de analyse

Een manier om dit te doen is iedere gerandomiseerde patiënt in de analyse op te nemen ongeacht of hij/zij de behandeling wel of niet kreeg, d.w.z. 'eenmaal gerandomiseerd, altijd

gerandomiseerd'. Dit is het statistische concept dat een 'intent-to-treat'-analyse (ITT-analyse) wordt genoemd.

ITT-analyses handhaven de balans van de baselinekenmerken van patiënten tussen de verschillende behandelarmen zoals verkregen door randomisatie; daarom worden gegevens afkomstig van een ITT-analyse meer representatief voor de situatie in de dagelijkse praktijk beschouwd.

Bias als gevolg van meetfouten (tijdens gegevensverzameling)

Bias als gevolg van meetfouten kan optreden wanneer de instrumenten, activiteiten of systemen voor gegevensregistratie gebreken vertonen. Een instrument is mogelijk niet goed geijkt, of misschien legt het schema van ziekenhuisbezoeken onjuist de gebeurtenissen vast die niet op een andere manier konden worden waargenomen.

Bias als gevolg van meetfouten voorkomen (tijdens gegevensverzameling)

Een voorbeeld: als u een geneesmiddel test dat periodiek hoge koorts kan veroorzaken (wat wijst op leverbeschadiging), kan dit alleen worden opgespoord als door de frequentie van ziekenhuisbezoeken het optreden van de koorts wordt opgemerkt. Onderzoekers moeten er dus voor zorgen dat een passend bezoekschema dit mogelijk maakt en daardoor bias als gevolg van meetfouten kan verminderen.

Onderzoekers moeten ook zorgen dat alle apparatuur die wordt gebruikt, geijkt is zodat er nauwkeurige resultaten worden vastgelegd (Good Laboratory Practice (GLP)), dus bijvoorbeeld dat uw thermometer de juiste temperatuur moet meten.

Blindering

Bias als gevolg van meetfouten kunnen we ook voorkomen door een procedure genaamd blindering. Blindering houdt in dat de patiënten en/of onderzoekers niet weten bij welke behandeling de patiënt is ingedeeld. In dubbelblinde onderzoeken weten noch de patiënten noch de onderzoekers wie bij de behandeling is ingedeeld. Dubbelblinde onderzoeken zouden objectieve resultaten opleveren, aangezien de verwachtingen van de arts en de deelnemer geen invloed hebben op de uitkomst. In een driedubbelblind onderzoek weten de patiënt, onderzoeker en degene die de analyse uitvoert, niet wie de behandeling krijgt.

Blindering is in het bijzonder relevant wanneer de onderzoeksuitkomst subjectief is, zoals pijnverlichting, of wanneer een experimentele behandeling wordt vergeleken met een placebo. Hoewel een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek als de gouden standaard wordt gezien, kan blindering echter niet altijd haalbaar zijn:

- behandelingen kunnen specifieke bijwerkingen veroorzaken aan de hand waarvan ze gemakkelijk te identificeren zijn;
- behandelingen kunnen verschillende procedures voor toediening of verschillende behandelingschema's vereisen.

Bias als gevolg van meetfouten (tijdens gegevensanalyse)

In een klinisch onderzoek kunnen subgroepen patiënten worden gevonden die beter op behandeling reageren. Als de subgroepen worden geïdentificeerd en voor analyse worden gebruikt *nadat* de gegevens zijn verzameld, is bias vrijwel onvermijdelijk. Bij subgroepanalyses worden de onderzoeksdeelnemers in subgroepen opgedeeld. Dit kan worden gebaseerd op:

- demografische kenmerken (bijv. geslacht, leeftijd);
- baselinekenmerken (bijv. specifiek genomisch profiel);
- gelijktijdige toepassing van een andere therapie.

Publicatiebias

Publicatiebias houdt in dat positieve resultaten van onderzoek eerder worden gepubliceerd dan negatieve resultaten. Publicatiebias is nadelig omdat hierdoor geen toegang wordt verkregen tot negatieve onderzoeksresultaten, of met andere woorden, onderzoekers die nieuwe experimenten plannen, kunnen worden misleid door de informatie die beschikbaar is in gepubliceerde resultaten. Negatieve resultaten kunnen informatie opleveren over het uitblijven van werkzaamheid van een behandeling en het ontbreken van een gegronde reden om verdere ontwikkeling voort te zetten. In lekentermen: als er meer negatieve onderzoeksresultaten zouden worden gepubliceerd, zou kunnen worden voorkomen dat onderzoekers dezelfde fouten maken. Publicatiebias werkt twee kanten op: onderzoekers kunnen terughoudend zijn negatieve resultaten voor publicatie in te dienen en uitgevers, tijdschriften en 'peer reviewers' van artikelen kunnen ook de publicatie van negatieve resultaten weigeren.

Publicatiebias voorkomen

Er zijn initiatieven gestart om publicatiebias te voorkomen. Een ervan is bevordering van de registratie van klinische onderzoeken naar geneesmiddelen vóór implementatie. Zo zal het International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) geen onderzoeken publiceren die niet zijn geregistreerd in openbare registers zoals EU Clinical Trial Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>), [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov), Verenigde Staten. Met zulke registers weten onderzoekers en patiënten welke klinische onderzoeken er zijn, ook al zijn de resultaten ervan nooit gepubliceerd, en kunnen ze contact opnemen met de sponsor of onderzoekers om inzage te krijgen in

de resultaten.

A2-4.33.2-V1.2