

VANWAAR DE DISCREPANTIES TUSSEN OBSERVATIONELE EN GERANDOMISEERDE STUDIES?

De laatste jaren zijn met sommige geneesmiddelen (b.v. anti-oxidantia, hormonale substitutietherapie) tegenstrijdige resultaten gevonden tussen gerandomiseerde onderzoeken en observationele onderzoeken. De meest waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat sommige foutenbronnen, in het bijzonder “bias” (vertekening) en “confounding factors” (verstorende variabelen), moeilijker te beheersen zijn in observationele studies. Gerandomiseerde, dubbelblinde studies leveren de sterkste evidentie; toch behouden observationele studies hun plaats, b.v. bij onderzoek naar weinig frequente ongewenste effecten of naar de waarde van een geneesmiddel in “real life”-omstandigheden.

Gerandomiseerde studies (d.w.z. studies waarbij het toeval beslist welke patiënt in welke studie-arm terecht komt) zijn de gouden standaard om de effecten van een interventie, b.v. het toedienen van een geneesmiddel, te evalueren. Wanneer b.v. een bepaald effect voor een geneesmiddel wordt gevonden in een gerandomiseerde studie, is de kans dat dit effect reëel is, groter dan wanneer dit wordt gevonden in een observationele studie (d.w.z. een studie waarbij de onderzoeker louter observeert maar de behandeling niet controleert, b.v. cohortstudies, patiënt-controlestudies).

[Een cohortstudie is een observationele studie waarbij uitgegaan wordt van een groep personen blootgesteld aan een risicofactor (b.v. een geneesmiddel), en een groep personen die niet is blootgesteld; men meet en vergelijkt het optreden van de te onderzoeken uitkomst in elk van beide groepen. Een patiënt-controlestudie (“case-control study”) is een observationele studie waarbij wordt uitgegaan van een groep personen met een bepaalde ziekte of met de te onderzoeken uitkomst (de “cases”) en een groep personen zonder deze eigenschappen (“controles”); men meet en vergelijkt de blootstelling aan een mogelijke risicofactor (b.v. een geneesmiddel) in elk van beide groepen.]

Er zijn situaties waarbij een gerandomiseerde studie niet mogelijk is, of niet de gewenste evidentie geeft.

- Gerandomiseerde studies worden onder strikte protocolvoorwaarden uitgevoerd, wat de extrapoleerbaarheid van de resultaten naar de reële situatie beperkt.
- Gerandomiseerde studies zijn ethisch niet altijd verantwoord, b.v. bij onderzoek naar ernstige ongewenste effecten.
- Gerandomiseerde studies zijn vaak niet haalbaar wanneer grote aantallen patiënten vereist zijn, zoals bij het onderzoek naar zeldzame ongewenste effecten.

Observationele studies hebben deze beperkingen niet en zijn b.v. meer geschikt wanneer men de voor- en nadelen van een geneesmiddel bij gebruik in “real life”-omstandigheden (“doeltreffendheid” of “effectiveness”) wenst te kennen.

[Men spreekt van “efficacy” wanneer men de werkzaamheid van een interventie evalueert in de strikt gecontroleerde omstandigheden van een gerandomiseerde studie.]

De laatste jaren zijn met sommige geneesmiddelen tegenstrijdige resultaten gevonden tussen gerandomiseerde en observationele studies. Twee voorbeelden.

- Op basis van observationele studies is voorop gesteld dat vitamine E (ingenomen als supplement of via vitamine E-rijke voeding) het risico van cardiovasculaire accidenten en van kanker vermindert. Een aantal gerandomiseerde studies met vitamine E-supplementen bevestigen deze resultaten niet, en tonen zelfs op sommige eindpunten een ongunstig effect [zie *Folia* juli 1999 en januari 2003]. Recent verschenen b.v. in de *JAMA* [2005;293:1338-47, met editoriaal 2005;293:1387-90] de resultaten van een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie naar het effect van vitamine E (als supplement) op het optreden van kanker en majeure cardiovasculaire accidenten (de HOPE-studie en de vervolgstudie HOPE-TOO). In deze studie, bij patiënten van 55 jaar of ouder met vasculair lijden of diabetes, was de incidentie van kanker of van cardiovasculaire accidenten in de vitamine E-groep niet verschillend van deze in de placebogroep; de incidentie van hartfalen was zelfs hoger in de vitamine E-groep. Een recente meta-analyse van gerandomiseerde, gecontroleerde studies suggereert dat hoge doses vitamine E (≥ 400 IE/dag) mogelijk de mortaliteit verhogen [*Ann Intern Med* 2005;142:37-46 met editoriaal 2005;142:75-76].
- Een ander voorbeeld is dit van de hormonale substitutietherapie (HST): observationele studies suggereerden een cardioprotectief effect, terwijl de gerandomiseerde studies in dit verband geen effect, en in sommige gevallen zelfs een ongunstig effect toonden [zie *Folia* oktober 2003].

Vanwaar de discrepanties in de resultaten? De meest waarschijnlijke reden is dat foutenbronnen, in het bijzonder “bias” (vertekening) en “confounding factors” (verstorende variabelen), moeilijker te beheersen zijn in observationele studies dan in gerandomiseerde studies.

- “Bias” is een systematische fout die de resultaten van een onderzoek vertekent.
 - Selectiebias betekent dat er bij de selectie van de proefpersonen, tussen de onderzoeksgroepen een verschil in de karakteristieken van de onderzoekspersonen is opgetreden. Een voorbeeld: men vergelijkt vrouwen *met* en vrouwen *zonder* diepe veneuze trombose qua gebruik van orale anticonceptiva. Het verband tussen inname van orale anticonceptiva en diepe veneuze trombose is dermate bekend dat bij een vrouw die orale anticonceptiva neemt en pijn heeft ter hoogte van de benen, gemakkelijker de diagnose van diepe veneuze trombose wordt gesteld dan bij een vrouw die geen orale anticonceptiva neemt. Dit kan leiden tot een overschatting van het risico van diepe veneuze trombose door orale anticonceptiva.

- Informatiebias betekent dat het verzamelen van informatie over blootstelling en uitkomst systematisch verschillend is tussen de studiegroepen. “Recall bias” is daar een vorm van. Een voorbeeld. Men vraagt zich af of gebruik van een geneesmiddel tijdens de zwangerschap problemen geeft, en daarom vergelijkt men vrouwen die *wel* en vrouwen die *niet* een kindje met een congenitale afwijking ter wereld hebben gebracht. Een vrouw die een kindje met een congenitale afwijking ter wereld heeft gebracht, zal zich blootstelling aan een geneesmiddel tijdens de zwangerschap beter herinneren dan een vrouw die een normaal kindje ter wereld heeft gebracht.
- Een “confounding factor” is een factor die invloed heeft zowel op de blootstelling (b.v. de inname van een geneesmiddel) als op de uitkomst (b.v. een gewenst of ongewenst effect), en die daardoor het verband tussen de blootstellingsfactor en de uitkomst kan verzwakken of versterken. Men weet bijvoorbeeld dat, zeker in de periode dat de studies met HST werden uitgevoerd, vrouwen met een gezondere levensstijl frequenter HST namen (de blootstelling), en men weet dat een gezonde levensstijl leidt tot een lager basisrisico van coronairlijden (het effect). Gezonde levensstijl is dus een duidelijke “confounding factor”: de daling van coronairlijden door HST gevonden in de observationele studies kan waarschijnlijk verklaard worden door de gezonde levensstijl, en niet door de inname van de hormonale middelen (het zogenaamde “healthy-user-effect”). Een gelijkaardige uitleg geldt waarschijnlijk voor de studies met vitamine E. Bij vrouwen van 60 tot 79 jaar is de vitamine E-plasmaconcentratie hoger bij hogere sociale klasse en opleidingsgraad. Vrouwen met een gezondere levensstijl – en dus een lager basisrisico van coronairlijden – nemen frequenter vitamine E (als supplement of via de voeding). Het geziene cardioprotectief effect in de observationele studies kan waarschijnlijk eerder verklaard worden door de gezonde levensstijl.

Door studies gerandomiseerd (d.w.z. dat het toeval beslist welke patiënt in welke studie-arm terecht komt) en dubbelblind (d.w.z. dat de onderzoeker en de patiënt niet weten wie het onderzoeksgeneesmiddel, of wie het vergelijkend middel – placebo of ander geneesmiddel – , inneemt) uit te voeren, wordt de problematiek van “bias” en “confounding factors” in belangrijke mate vermeden.

Enkele referenties

Collet J-P en Boivin J-F. Bias and confounding in pharmacoepidemiology. In: Pharmacoepidemiology. John Wiley & Sons, Ltd. 3^{de} editie, 2000, blz. 765-84.

Lawlor DA, Smith GD, Bruckdorfer KR, Kundu D en Ebrahim S. Those confounded vitamins: what can we learn from the differences between observational versus randomised trial evidence? *Lancet* 2004;363:1724-27

Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet* 2004;363:1728-31