



Dubbelblind randomiseren

Introductie

Deze beschrijving schetst de wijzen waarop de CRU een dubbelblinde randomisatie kan inrichten. In deze beschrijving wordt als voorbeeld gesproken van een geneesmiddelenstudie met 2 interventies (actieve medicatie versus controlemedicatie) die door de apotheek uitgegeven wordt. De beschrijving gaat ook op voor andersoortige interventies (bijvoorbeeld een *device* of diagnostische methode), voor andere partijen of afdelingen die de toegewezen interventie uitgeven (zoals een fabrikant of een uitgiftedepot op de afdeling) en ook voor studies met meer dan 2 interventies.

Begrippenlijst

<u>Patiënt identificatie nummer (PIN)</u>	een uniek en niet tot de persoon herleidbaar nummer voor elke patiënt die in de studie participeert.
<u>Stratificatiefactor</u>	kenmerk op grond waarvan patiënten in homogene groepen worden verdeeld. Er wordt gestreefd naar gelijke verdeling van de stratificatiefactoren over de behandelarmen. <i>Voorbeeld: geslacht, leeftijd, ernst van de ziekte, ziekenhuis waar de patiënt behandeld wordt.</i>
<u>Stratum</u>	elk van de mogelijke antwoordcategorieën per afzonderlijke stratificatiefactor. <i>Voorbeeld: man/vrouw (voor stratificatiefactor geslacht), 18-44 / 45-64 / 65 jaar en ouder (voor stratificatiefactor leeftijd), matig / ernstig (voor stratificatiefactor ernst van de ziekte), AMC / VUmc / UMCU (voor stratificatiefactor ziekenhuis).</i>
<u>Substratum</u>	Bij meer stratificatiefactoren zijn er evenveel substrata als er subgroepen zijn. <i>Voorbeeld: bij stratificatie op geslacht, leeftijd en ziekenhuis zijn er in bovengenoemd voorbeeld $2 \times 3 \times 3 = 18$ substrata.</i>
<u>Randomisatielijst</u>	een lijst van randomisatie uitslagen, (indien van toepassing) opgedeeld naar strata. Aan elke randomisatie uitslag is een randomisatienummer gekoppeld.
<u>Randomisatienummer</u>	een volgnummer op de randomisatielijst, uniek voor een randomisatie-uitslag.
<u>Kitlijst</u>	een verpakkingslijst, waarop de interventies in random volgorde voorkomen. Elke randomisatie uitslag op de randomisatielijst moet aan een kitnummer uit de kitlijst gekoppeld worden. Door gebruik van een kitlijst wordt voorkomen dat per substratum een eigen voorraad van de interventie moet worden aangelegd en kan verpakking en labelling op efficiënte wijze plaatsvinden. Zijn er meerdere uitgiftelocaties, dan moet per locatie een aparte kitlijst gehanteerd worden.
<u>Kitnummer</u>	een volgnummer op de kitlijst, uniek voor een interventie, vermeld op deze lijst.

De randomisatielijst

Zie bijlage 1 voor een voorbeeld randomisatielijst.

Op basis van de randomisatiespecificaties (blok grootte, stratificatiefactoren) wordt een randomisatielijst gegenereerd. Deze bevat voor elk substratum:

- een x aantal randomisatie uitslagen (interventie of controle)
- de waarden van de stratificatiefactoren
- een volgnummer (randomisatienummer).

Deze lijst wordt voor de start van de inclusies aan de apotheek gegeven. Wordt in de trial de interventie pas verpakt of gelabeld op het moment dat de gerandomiseerde patiënt zich aandient, dan is nu alles gereed om deze te verstrekken (zie ook optie 1 verderop in dit document).

Moet de verpakking of labelling wel van te voren gebeuren (bijvoorbeeld wanneer dit een bewerkelijk proces is, of als dit ergens anders dan bij de uitgevende apotheek gebeurt), dan kunnen vooraf, per substratum, alle interventies of een deel hiervan van een label worden voorzien. Dit label bevat het randomisatienummer, maar nog niet het PIN. De link tussen randomisatienummer en PIN wordt immers pas bekend wanneer een patiënt zich aandient voor randomisatie (en wanneer, via de stratificatiefactoren, bekend is in welk stratum hij/zij hoort). Het randomisatienummer is dus iets anders dan het PIN. Zie ook optie 2 verderop in dit document.

De kitlijst

Zie bijlage 2 voor een voorbeeld kitlijst.

Het per substratum aanleggen van een voorraad brengt met zich mee dat relatief veel medicaties klaargemaakt moeten worden. Voor elk substratum dient immers een voldoende voorraad klaar te staan omdat vooraf niet duidelijk is in welk substratum patiënten zullen vallen. Er is een risico dat hierdoor klaargemaakte medicaties niet gebruikt worden, bijvoorbeeld doordat de houdbaarheid inmiddels is verlopen, of omdat de inclusies in een bepaald substratum gecompeteerd zijn. Vooral bij dure interventies is dit een verspilling van geld. Het gebruik van een kitlijst kan dit tegengaan. In deze situatie wordt niet per substratum een voorraad aangelegd, maar kan worden volstaan met één enkele voorraad. De interventie wordt aan de hand van de kitlijst in plaats van de randomisatielijst verpakt en/of gelabeld. Zie ook optie 3 verderop in dit document.

Als de interventie vanuit meer dan één apotheek (depot) uitgereikt gaat worden, dan moet er per locatie een voorraad aangelegd worden. Dat betekent dat voor elke locatie een kitlijst gegenereerd moet worden.

NB: als er geen gebruik gemaakt wordt van een kitlijst en er wordt vanuit verschillende locaties uitgegeven, dan is het nodig om de locatie als stratificatiefactor op te nemen bij het maken van de randomisatielijst.

De randomisatiemodule

Zodra een patiënt zich aandient voor randomisatie, worden de gegevens (tenminste de scores op de stratificatiefactoren) ingevoerd in een online randomisatiemodule. Na invoer wordt een randomisatienummer gegenereerd. Dit nummer komt overeen met een nummer op de randomisatielijst. Een randomisatienummer kan slechts éénmaal worden toegekend.

Na toekenning van een nummer kan de medicatie bij de apotheek worden opgehaald en aan de patiënt worden gegeven. Er kan dan gericht gevraagd worden naar het betreffende randomisatienummer. Bij gebruik van een kitlijst moet de interventie behorend bij het randomisatienummer dat is toegewezen door de online randomisatiemodule, in de kitlijst worden opgezocht door iemand die niet blind hoeft te zijn voor de allocaties. Vervolgens kan het bijbehorende kitnummer worden toegewezen.

Ook kan na randomisatie een zogenaamde notificatie met de randomisatiegegevens verstuurd worden naar de apotheek, zodat deze alvast kan worden bereid of klaargezet.

Deblindering

Er dient zorgvuldig geregistreerd te worden welk PIN aan welk randomisatienummer (en eventueel kitnummer) is gekoppeld. Deze koppeling moet zowel door de randomiserend onderzoeker als (met het oog op eventuele deblindering) door de verstrekker van de interventie opzoekbaar zijn. De registratie van de koppeling tussen PIN en randomisatienummer kan op twee plekken gebeuren:

- A. in de randomisatiemodule, die immers het randomisatienummer genereert. Hier dient altijd het PIN ingevoerd te worden. Daarmee is de koppeling duurzaam vastgelegd. Na randomisatie kan dan een notificatie met deze gegevens verstuurd worden naar de apotheek.
- B. door op de randomisatielijst, in bezit van de afdeling die de interventie verstrekt, per toegewezen interventie vast te leggen aan welk PIN deze is verstrekt. Dit is echter wel een handmatige actie (in tegenstelling tot optie A), met het risico op foutieve notatie.

Wij raden een dubbele administratie (zowel A als B) aan, zodat controle plaats kan vinden. De registratie van koppeling tussen randomisatienummer en kitnummer zal handmatig moeten plaatsvinden door degene die de link legt tussen randomisatie uitslag en kitnummer.

CRU-opties voor dubbelblind randomiseren

Samenvattend biedt de CRU drie opties voor het uitvoeren van een dubbelblinde randomisatie:

Optie 1:

De medicatie wordt pas gelabeld op het moment van uitgifte en hoeft dus niet voorverpakt te worden.

Benodigd: een randomisatielijst en een randomisatiemodule. Een kitlijst is niet nodig.

Zowel de randomisatielijst als de randomisatiemodule worden in ALEA opgezet.

Optie 2:

De medicatie moet, voorafgaand aan de uitgifte, verpakt en/of gelabeld zijn. Het is echter geen probleem om een ruime voorraad (namelijk een voorraad per substratum) aan te leggen.

Benodigd: een randomisatielijst en een randomisatiemodule. Een kitlijst is niet nodig.

Zowel de randomisatielijst als de randomisatiemodule worden in ALEA opgezet.

Optie 3:

De medicatie moet, voorafgaand aan de uitgifte, verpakt of gelabeld zijn. U wilt zo efficiënt mogelijk uw voorraad aanleggen (bijvoorbeeld i.v.m. houdbaarheid, kosten van de medicatie of bewerkelijkheid van de bereiding).

Benodigd: een randomisatielijst, een kitlijst en een randomisatiemodule.

Zowel de randomisatielijst als de randomisatiemodule worden in ALEA opgezet. De koppeling tussen randomisatie en kitlijst moet handmatig gebeuren door een onafhankelijk persoon die niet geblindeerd hoeft te zijn voor de toewijzingen. Deze persoon registreert het randomisatienummer van de patiënt, aan wie de interventie is verstrekt, op de kitlijst.

Bijlage 1: voorbeeld randomisatielijst

Stratificatie op centrum en op gestational age; maximaal 10 randomisaties per substratum

Randomisation number	Hospital code	Hospital name	Gestational age code	Gestational age text	Allocation code	Allocation text	Linked to PIN
1	1	AMC	1	<27 weken	2	Placebo	1001
2	1	AMC	1	<27 weken	2	Placebo	1003
3	1	AMC	1	<27 weken	1	Intervention	
4	1	AMC	1	<27 weken	1	Intervention	
5	1	AMC	1	<27 weken	2	Placebo	
6	1	AMC	1	<27 weken	2	Placebo	
7	1	AMC	1	<27 weken	1	Intervention	
8	1	AMC	1	<27 weken	1	Intervention	
9	1	AMC	1	<27 weken	1	Intervention	
10	1	AMC	1	<27 weken	2	Placebo	
<i>etc</i>							
51	1	AMC	2	>= 27 weken	1	Intervention	1002
52	1	AMC	2	>= 27 weken	2	Placebo	1004
53	1	AMC	2	>= 27 weken	1	Intervention	
54	1	AMC	2	>= 27 weken	2	Placebo	
55	1	AMC	2	>= 27 weken	2	Placebo	
56	1	AMC	2	>= 27 weken	1	Intervention	
57	1	AMC	2	>= 27 weken	1	Intervention	
58	1	AMC	2	>= 27 weken	2	Placebo	
59	1	AMC	2	>= 27 weken	1	Intervention	
60	1	AMC	2	>= 27 weken	2	Placebo	
<i>etc</i>							
101	2	EMCR	1	<27 weken	1	Intervention	
102	2	EMCR	1	<27 weken	1	Intervention	
103	2	EMCR	1	<27 weken	1	Intervention	
104	2	EMCR	1	<27 weken	2	Placebo	
105	2	EMCR	1	<27 weken	2	Placebo	
106	2	EMCR	1	<27 weken	1	Intervention	
107	2	EMCR	1	<27 weken	2	Placebo	
108	2	EMCR	1	<27 weken	2	Placebo	
109	2	EMCR	1	<27 weken	2	Placebo	
110	2	EMCR	1	<27 weken	1	Intervention	
<i>etc</i>							
151	2	EMCR	2	>= 27 weken	2	Placebo	2001
152	2	EMCR	2	>= 27 weken	1	Intervention	
153	2	EMCR	2	>= 27 weken	1	Intervention	
154	2	EMCR	2	>= 27 weken	2	Placebo	
155	2	EMCR	2	>= 27 weken	1	Intervention	
156	2	EMCR	2	>= 27 weken	2	Placebo	
157	2	EMCR	2	>= 27 weken	2	Placebo	
158	2	EMCR	2	>= 27 weken	1	Intervention	
159	2	EMCR	2	>= 27 weken	1	Intervention	
160	2	EMCR	2	>= 27 weken	2	Placebo	
<i>etc</i>							

Indien PIN 2002 uit EMCR met Gestational age >= 27 weken zich aandient, zou deze Randomisation number 152 ontvangen. Vervolgens wordt bij 'linked to PIN' het nummer 2002 ingevuld.

Bijlage 2: voorbeeld kitlijst

Medication ID	Allocation code	Allocation text	Allocated to randomisation number:
Kit-001	2	Placebo	
Kit-002	1	Hydrocortison	
Kit-003	1	Hydrocortison	
Kit-004	2	Placebo	
Kit-005	2	Placebo	
Kit-006	1	Hydrocortison	
Kit-007	1	Hydrocortison	
Kit-008	2	Placebo	
Kit-009	1	Hydrocortison	
Kit-010	2	Placebo	
Kit-011	1	Hydrocortison	
Kit-012	1	Hydrocortison	
Kit-013	2	Placebo	
Kit-014	1	Hydrocortison	
Kit-015	2	Placebo	
Kit-016	2	Placebo	
Kit-017	1	Hydrocortison	
Kit-018	1	Hydrocortison	
Kit-019	1	Hydrocortison	
Kit-020	2	Placebo	
<i>etc</i>			

OF:

Allocation code	Allocation text	Medication ID	Allocated to randomisation number:
1	Placebo	Kit-016	
1	Placebo	Kit-008	
1	Placebo	Kit-001	
1	Placebo	Kit-010	
1	Placebo	Kit-015	
1	Placebo	Kit-013	
1	Placebo	Kit-004	
1	Placebo	Kit-005	
1	Placebo	Kit-020	
1	Placebo	Kit-018	
<i>etc</i>			
2	Hydrocortison	Kit-019	
2	Hydrocortison	Kit-017	
2	Hydrocortison	Kit-012	
2	Hydrocortison	Kit-002	
2	Hydrocortison	Kit-011	
2	Hydrocortison	Kit-014	
2	Hydrocortison	Kit-007	
2	Hydrocortison	Kit-009	
2	Hydrocortison	Kit-006	
2	Hydrocortison	Kit-003	
<i>etc</i>			