Maastricht University

Pre-randomization in study designs acceptability and applicability

Citation for published version (APA):

Schellings, A. G. L. (2005). *Pre-randomization in study designs acceptability and applicability*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. https://doi.org/10.26481/dis.20051007as

Document status and date:
Published: 01/01/2005

DOI:
10.26481/dis.20051007as

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 24 Apr. 2024

Summary

In Chapter 1 the topic of this thesis is introduced. The cause for this thesis was a discussion in the mid-Nineties in the Netherlands about the usefulness and ethical acceptability of pre-randomization in medical research. Triggered by the conviction that pre-randomization is useful in specific circumstances and against the background that it is often rejected on invalid grounds, the present study into the applicability and acceptability of pre-randomization in study designs was started.

Marvin Zelen first described the use of pre-randomization in study designs in 1977. The essence of this design is that potential participants are randomized before informed consent is obtained. This sequence is contrary to the conventional design in which informed consent is prior to randomization. Interventions in pre-randomization designs can be applied in individuals or on the level of units, or clusters. Besides, after randomization, giving information about the intervention, and obtaining informed consent, can be done only in the experimental group (the so called single-consent design) or both in the experimental group and in the reference group (the so called double-consent design).

Ethical principles for conducting scientific research are formulated in the Declaration of Helsinki and a sound informed consent procedure for participants entering a trial is one of the major tools to respect participants' autonomy. Nowadays, (bio)medical research projects involving human subjects must be reviewed by a research ethics committee and in that way study participants' rights are being protected.

Chapter 2 explores the history and principles of informed consent. Since World War II, a variety of protective measures have been introduced for persons receiving medical care or being involved in scientific research. The concept of informed consent has been accepted as a standard. In experimental therapeutic research, informed consent still causes controversies; individual benefit being weighed against general benefit. In various types of observational research for many ethicists informed consent is becoming an absolute precondition to participate in a study. Observational epidemiological research on the basis of existing data is endangered. Both the Declaration of Helsinki and the Personal Registration Act state that, under certain circumstances, it may be possible to deviate from the requirement of obtaining individual informed consent. A medical ethics committee could then give permission for such a research project. Informed consent should not be an end in itself, but a means to protect the individual and to guarantee his/her right to autonomy. Insisting on informed consent in situations where autonomy is respected and no harm or burden is caused, seems to defy the purpose of informed consent.

Chapter 3 gives a comprehensive overview of the use of randomized consent designs (i.e. pre-randomization designs) since 1977. Three types of randomized consent designs are distinguished, ranked according to the extent to which participants are informed about treatment options. Databases were searched for eligible studies and data were extracted on country of study conduct, year of commencement, area of medicine, type of design, reason(s) for use, details on approval by a research ethics committee, the index and reference intervention, nature of endpoints, and details on data collection. Furthermore, for each trial, the rates of non-compliance and loss to follow-up were registered by treatment arm. The three types of randomized consent designs were compared as to differences between the rates of non-compliance and loss to follow-up in the separate trial arms. The number of trials in which a randomized consent design was used is very small (n=50); over the years a shift from medical to behavioral type of interventions was seen. In 22% of the studies problems expected with the randomization procedure was reported as the main reason for using a randomized consent design. In 65% of the studies the non-compliance in the index group is larger than in the reference group. In the majority of the studies the use of a randomized consent design was unjustified and the use of these designs should be restricted to studies in which contamination is otherwise unavoidable.

Chapter 4 illustrates the use of a randomized consent design (Zelen design) by means of a fictitious heroin-provision experiment in badly integrated long-term addicts. Compared with the traditional design, the Zelen design probably reduces non-compliance and dropout considerably, thus increasing validity. Depending on the study population, the Zelen design may reduce study precision. However, in a trial aimed at badly integrated addicts the Zelen design can be conducted without loss of precision because baseline measurements will only weakly correlate with effect measurements. The Zelen design as an alternative for a conventional randomized design should be considered if: (a) the experimental intervention is attractive for all potential participants, and (b) the reference group will receive standard treatment. If these conditions are met, the choice between the two designs depends on weighing the loss of validity due to selective dropout and non-compliance in the reference group against the potential loss of precision due to not performing a baseline measurement.

Additionally, the ethical problem of studying participants without their consent was solved by a slight modification of the Zelen design in which the sampling of a reference group is postponed.

The acceptation of this modified randomized consent design and Zelen's randomized consent design by members of research ethics committees in the United Kingdom, and in the Netherlands is studied in chapter 5. In a postal survey

the fictitious heroin-provision experiment was used as a vehicle to demonstrate both randomized consent designs.

In both the UK and the Netherlands, the modified randomized consent design appears more acceptable than the randomized consent design, with respect to ethical and judicial aspects. The overall rejection rate of the randomized consent design was 66% in the UK and 59% in the Netherlands. However, the modified randomized consent design was rejected by 47% and 41% in the two countries, respectively. To increase consistency in the way research ethics committees handle study protocols, a discussion about the use of randomized consent designs appears necessary.

Chapter 6 presents guidelines for the optimal application of pre-randomization designs. For this purpose, designs in which pre-randomization is used are outlined, methodological considerations to choose between conventional designs or pre-randomization designs are described, and relevant ethical and judicial aspects are discussed. In specific situations, based on well-defined indications and requirements, pre-randomization designs have an essential contribution to achieve evidence-based medicine. In general, every design should be based on a balance between maximizing the potential for patient autonomy and minimizing the bias caused by contamination. Although general rules are important, an independent research ethics committee should decide whether this balance is acceptable.

Chapter 7 reflects on the main findings and addresses some general issues concerning the acceptability and applicability of pre-randomization in study designs. In general, pre-randomization is justified if the study has a clinically relevant objective, it is likely that the study will lead to important new insights, a valid evaluation of the effects is impossible using a conventional randomized design, the informed consent procedure bears no potential harm to participants, at least usual care is offered to participants in the reference group, and the study protocol is approved by an independent research ethics committee. This study shows that, methodologically, pre-randomization is useful when an attractive or preferable experimental treatment is involved, the reference is the standard treatment, the use of a sham procedure or placebo cannot be used, and using pre-randomization can minimize bias caused by contamination. Besides, in case of a single-consent design the choice depends on weighing the loss of validity due to selective dropout and non-compliance in the reference group against the potential loss of precision due to not performing a baseline measurement.

Banning pre-randomization designs implies that knowledge about the effectiveness of many public health, medical, and clinical interventions will not be available. A number of potentially effective interventions will not be introduced because of the lack of evidence. Furthermore, the use of established, (possibly)

ineffective intervention will be continued without evidence that the benefit prevails the harm.

In general, pre-randomization needs a reappraisal and for this purpose ethical, methodological, and judicial requirements must be discussed without prejudices, but based on valid arguments. This thesis may contribute to this discussion.

Samenvatting

Hoofdstuk 1 beschrijft de aanleiding voor het schrijven van dit proefschrift en introduceert het onderwerp. De aanleiding is terug te voeren naar discussies, onder andere in de vakliteratuur, over de bruikbaarheid en de daarmee samenhangende ethische toelaatbaarheid van pre-randomisatie. Bij de meest toegepaste manier van onderzoek, waarbij twee of meerdere groepen worden vergeleken, worden potentiële deelnemers geïnformeerd over het onderzoek, waarna toestemming voor deelname wordt gevraagd (informed consent). Daarna worden de deelnemers op basis van loting (randomiseren) toegewezen aan een van de onderzoeksgroepen. Pre-randomisatie draait dit principe om: potentiële deelnemers worden eerst gerandomiseerd over de onderzoeksgroepen en daarna wordt aan de experimentele groep, of aan alle groepen toestemming gevraagd waarbij meestal geen informatie wordt gegeven over de andere groep.

Het meest bekende onderzoeksdesign waarbij pre-randomisatie wordt toegepast is in 1977 door Marvin Zelen geïntroduceerd. Dit design is bekend als het Zelen design. Hierbij wordt na randomisatie alleen aan personen in de experimentele groep toestemming gevraagd. De andere vormen van pre-randomisatie waarin na randomisatie aan alle deelnemers in verschillende variaties toestemming wordt gevraagd, zijn ontworpen om tegemoet te komen aan ethische bezwaren. Pre-randomisatie wordt ook gebruikt indien interventies op groeps- of clusterniveau worden uitgevoerd en dientengevolge deze clusters worden gerandomiseerd in plaats van individuen. Voorbeelden van clusters zijn scholen, wijken, huisartspraktijken en gezondheidszorgvoorzieningen.

Essentieel bij de opzet van een onderzoek is de zorgvuldigheid waarmee proefpersonen worden geïnformeerd en toestemming voor deelname wordt gevraagd. Dit is in alle gevallen noodzakelijk indien de autonomie van de persoon in het geding komt, of lichamelijke, emotionele of sociale schade kan worden berokkend. Om proefpersonen te beschermen is in ethische codes, zoals de Verklaring van Helsinki, vastgelegd waaraan wetenschappelijk onderzoek moet voldoen. Experimenteel onderzoek waarbij mensen worden betrokken kan niet worden uitgevoerd zonder toestemming van een onafhankelijke commissie. In Nederland zijn dit de medisch ethische toetsingscommissies, die bij wet zijn ingesteld. In het buitenland bestaan vergelijkbare commissies, zij het op basis van andere wet- of regelgeving.

In hoofdstuk 2 wordt nader ingegaan op de geschiedenis en de betekenis van informed consent. Sinds de Tweede wereldoorlog zijn allerlei beschermende maatregelen getroffen voor mensen die medische zorg ontvangen, of worden betrokken in een wetenschappelijk onderzoek. Steeds vaker werd geïnformeerde

weloverwogen toestemming (informed consent) ingevoerd als standaard. In het experimenteel therapeutisch onderzoek zorgt informed consent nog steeds voor controversen, waarbij het nut voor het individu tegenover het algemene nut wordt geplaatst. Ook bij alle vormen van observationeel onderzoek lijkt informed consent een dermate absolute eis te worden, dat epidemiologisch onderzoek op basis van bestaande gegevens onmogelijk dreigt te worden. Volgens zowel de Verklaring van Helsinki als de Wet persoonsregistratie is het onder bepaalde omstandigheden mogelijk af te wijken van het vragen van individuele informed consent. Toestemming voor onderzoek zou dan gegeven kunnen worden door een commissie van toezicht of een medisch-ethische commissie.

Informed consent dient geen doel op zich te zijn, maar een middel tot bescherming van proefpersonen en waarborging van het recht op autonomie.

Hoofdstuk 3 gaat in op het vóórkomen van pre-randomisatie in gepubliceerd onderzoek sinds de introductie van deze wijze van opzet van onderzoek door Marvin Zelen in 1977. Door middel van systematisch zoeken in veel gebruikte literatuurbestanden werden slechts 50 studies gevonden waarbij pre-randomisatie werd toegepast. Over de jaren heen verschoof de toepassing van medische interventies (vooral bij oncologische trials) naar gedragsmatig interventies (zoals bijvoorbeeld advies over een andere levenswijze). In éénvijfde van het aantal studies waren verwachte problemen met randomiseren de reden om pre-randomisatie toe te passen.

Bij de 50 gevonden onderzoeken werd nagegaan in hoeverre de proefpersonen afweken van de afgesproken richtlijnen (non-compliance) en hoeveel percent van de deelnemers hun deelname stopten, waardoor geen metingen konden worden gedaan (loss to follow-up). Zowel non-compliance als loss to follow-up kunnen het resultaat van een onderzoek negatief beïnvloeden en de interpretatie en daarmee de toepasbaarheid van de resultaten bemoeilijken. Het blijkt dat in de meerderheid van de studies de mate van non-compliance en loss to follow-up groter is in de experimentele groep dan in de controle groep. Dit is opvallend omdat pre-randomisatie juist is bedoeld om non-compliance en loss to follow-up te voorkomen, vooral in de controle groep, ervan uitgaande dat vanwege de aantrekkelijkheid van de interventie de proefpersonen in de experimentele groep graag (blijven) meewerken. De conclusie lijkt gerechtvaardigd dat in de gevonden studies het toepassen van pre-randomisatie niet de juiste keuze is geweest.

Hoe pre-randomisatie wel verantwoord kan worden toegepast wordt beschreven in hoofdstuk 4. De toepasbaarheid van pre-randomisatie (Zelen design) wordt geïllustreerd aan de hand van een fictief onderzoek naar de effectiviteit van het verstrekken van heroïne aan langdurig verslaafde en verloederde druggebruikers. Bij een dergelijk onderzoek is het geven van een placebo niet mogelijk en is een

andere vorm van blindering aangewezen. Het Zelen design is bruikbaar voor een dergelijk onderzoek omdat het verstrekken van heroïne kan worden gezien als een aantrekkelijke interventie en uitval en non-compliance in de controlegroep kan worden vermeden omdat deze deelnemers niet worden geïnformeerd over de interventie. Daarnaast is aan de voorwaarde voldaan dat de controle groep de best beschikbare standaardbehandeling krijgt en een beginmeting niet noodzakelijk is.

Om tegemoet te komen aan vooral ethische bezwaren tegen het Zelen design, wordt in dit hoofdstuk een alternatief design gepresenteerd dat methodologisch gelijk is aan het Zelen design, maar waarbij de steekproeftrekking voor de controlegroep wordt uitgesteld. Onderzoekers en ethici die we beide designs ter beoordeling voorhielden vonden het alternatieve design meer acceptabel dan het Zelen design.

Dit gegeven was aanleiding het Zelen design en het alternatieve design ter beoordeling voor te leggen aan leden van medisch ethische toetsingscommissies. Dit onderzoek wordt beschreven in hoofdstuk 5. Een enquête werd gestuurd naar alle medisch ethische commissies in Nederland (77) en in Groot-Brittannië (240). Leden die deskundig waren op het gebied van de ethiek, (gezondheids)recht, methodologie of klinische praktijk werd gevraagd of ze het Zelen design en/of het alternatieve design ethisch, juridisch en/of methodologisch acceptabel vonden. De beoordeling vond plaats aan de hand van een fictief heroïne-verstrekkings-experiment, zoals beschreven in hoofdstuk 4. Zowel in Nederland als in Groot-Brittannië bleek het alternatieve design wat betreft ethische en juridische aspecten meer acceptabel dan het Zelen design. Naar onze mening is er geen methodologisch verschil tussen beide designs en zouden beide designs gelijk beoordeeld moeten worden. Blijkbaar spelen vooral ethische en juridische argumenten een rol bij de beslissing of pre-randomisatie toelaatbaar is. Om meer consistentie te krijgen in de beoordeling van onderzoeksprotocollen door medisch ethische toetsingscommissies is een discussie aangewezen waarbij aan de hand van de voor- en nadelen van pre-randomisatie consensus wordt bereikt, bijvoorbeeld door middel van een Delphi consensus techniek. Het lijkt onwenselijk dat onderzoekers in essentie gelijke onderzoeksdesigns op een andere wijze formuleren met als doel meer kans te maken op goedkeuring door een medisch ethische commissie.

In hoofdstuk 6 worden richtlijnen gepresenteerd voor de juiste toepassing van pre-randomisatie. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen pre-randomisatie waarbij individuele proefpersonen een interventie krijgen en pre-randomisatie waarbij de interventie op clusterniveau plaatsvindt. In het eerste geval worden individuen gerandomiseerd en in het andere geval clusters zoals schoolklassen, ziekenhuizen of huisartspraktijken. Belangrijk bij de keuze tussen een conventioneel design en

pre-randomisatie designs zijn methodologische overwegingen, waarbij wordt nagegaan wat de invloed is van non-compliance en loss to follow-up op de wetenschappelijke kwaliteit (interne validiteit) van het onderzoek. De mate waarin deze aantastingen van het protocol (door contaminatie) kunnen optreden kan blindering noodzakelijk maken. Blindering zorgt er voor dat proefpersonen, onderzoekers en degene die de effecten meten niet weten welke behandeling is toegewezen. Als het risico op contaminatie laag wordt ingeschat, of als het gebruik van een placebo kan zorgdragen voor blinderen, dan is een conventioneel onderzoeksdesign te overwegen. In andere gevallen kan het gebruik van pre-randomisatie voor de juiste blindering zorgen en kan aan de hand van een stroomschema worden bepaald welk soort pre-randomisatie design bruikbaar is.

Daarnaast zijn ethische en juridische overwegingen van belang bij de opzet van onderzoek. Enerzijds behoort een proefpersoon/patiënt de best mogelijke behandeling te krijgen, anderzijds draagt een proefpersoon/patiënt bij aan de vooruitgang van de (medische) zorg. Dit respectievelijk individueel- en collectief ethisch belang dient in evenwicht te zijn. De manier waarop de informed consent procedure wordt uitgevoerd en het moment waarop informed consent, al dan niet, wordt gevraagd is tevens onderhevig aan de juiste afweging. In elk onderzoeksdesign moet worden gezocht naar de juiste balans tussen het maximale behoud van de autonomie van de proefpersoon en het minimaliseren van de vertekening van de resultaten veroorzaakt door contaminatie. Of in een onderzoeksprotocol deze balans wordt gevonden, is ter beoordeling aan medisch ethische toetsingscommissies.

Hoofdstuk 7 gaat in op de belangrijkste bevindingen. Pre-randomisatie is toepasbaar als de onderzoeksvraag relevant is, de resultaten kunnen leiden tot belangrijke nieuwe inzichten, het onderzoek niet kan worden uitgevoerd met een conventioneel design, de deelnemers in de controlegroep tenminste de standaard zorg krijgen en het onderzoeksprotocol is goedgekeurd door een medisch ethische toetsingscommissie. Tevens tonen de bevindingen aan dat methodologisch gezien pre-randomisatie is aangewezen indien de experimentele interventie aantrekkelijk is voor de deelnemers, blindering op een andere manier niet mogelijk is en het gebruik van pre-randomisatie de vertekening van de resultaten, veroorzaakt door contaminatie, kan minimaliseren. Zodoende kunnen pre-randomisatie designs een essentiële bijdrage leveren aan de ontwikkeling van het evidence-based (be)handelen. Het uitbannen van pre-randomisatie zou betekenen dat gegevens over de effectiviteit van veel medische- klinische- en openbaar gezondheidszorginterventies niet beschikbaar komen. Potentieel effectieve interventies blijven onbekend en mogelijk ineffectieve interventies kunnen blijven bestaan vanwege het ontbreken van bewijs van werkzaamheid. Daarom is het van belang dat medisch ethische toetsingscommissies door de beoordeling van

onderzoeksprotocollen de gezondheidszorg en de volksgezondheid blijven beschermen. Dit onderzoek toont aan dat deze commissies discussies over minder conventionele designs, zoals pre-randomisatie designs, niet uit de weg gaan.

In algemene zin verdient de toepassing van pre-randomisatie in onderzoeksdesigns een herwaardering om zodoende bij te dragen aan een betere kwaliteit van wetenschappelijk onderzoek. De discussie hierover dient vrij te zijn van ethische, juridische en methodologische vooroordelen. De inhoud van dit proefschrift kan aan deze discussie bijdragen.