

# 'Cohort multiple randomized controlled trial'

## EEN OPLOSSING VOOR DE EVALUATIE VAN MULTIPELE INTERVENTIES

H.M. (Lenny) Verkooijen, Kit Roes en Carla H. van Gils

**De klassieke gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) blijkt minder geschikt voor snelle en efficiënte gelijktijdige evaluatie van multipele interventies voor dezelfde aandoening.**

**De 'cohort multiple randomized controlled trial' (cmRCT) biedt een raamwerk om meerdere interventies gelijktijdig gerandomiseerd te onderzoeken en is een veelbelovend alternatief voor de klassieke RCT.**

**De basis van de cmRCT is een observationeel cohort van patiënten met eenzelfde aandoening. De patiënten ondergaan in principe de standaardbehandeling. Patiëntkenmerken worden gemeten bij aanvang van deelname en uitkomstmaten worden op vaste tijdstippen gemeten.**

**Voor elke nieuwe interventie worden in het observationele cohort geschikte patiënten geïdentificeerd. Aan een 'random' selectie van deze geschikte patiënten wordt de interventie aangeboden; de overige geschikte patiënten worden niet benaderd en ondergaan de standaardbehandeling.**

**Dit proces kan voor meerdere interventies gelijktijdig herhaald worden.**

**Voordelen zijn de mogelijkheid tot multipele gelijktijdige gerandomiseerde vergelijkingen, betere vergelijkbaarheid tussen de verschillende trials en de patiënt-gerichte 'informed consent'-procedure.**

In de afgelopen jaren heeft het aantal mogelijkheden voor behandeling van patiënten met chronische ziekten, waaronder kanker, een grote vlucht genomen. Voor veel aandoeningen heeft de patiënt de keuze uit meerdere behandelingsopties en worden er regelmatig nieuwe, concurrerende therapieën geïntroduceerd. Systematische evaluatie van de effectiviteit van nieuwe behandelingen is van groot belang. Dat gebeurt bij voorkeur aan de hand van een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT). Maar wanneer meerdere nieuwe, concurrerende interventies elkaar in hoog tempo opvolgen, worden RCT's vanwege hun lange looptijd en hoge kosten vaak niet haalbaar geacht. En waar voor geneesmiddelen strikte regels gelden – zij dienen in een fase III-studie te zijn getest alvorens op de markt te worden toegelaten –, kunnen niet-farmacologische interventies, zoals radiologische interventies, medische hulpmiddelen of nieuwe chirurgische technieken, veel eenvoudiger toegepast worden. Een gevolg is dat veel van dergelijke interventies slechts in kleine, niet-gerandomiseerde, ongecontroleerde en soms retrospectieve onderzoeken geëvalueerd worden en zonder, of met marginaal bewijs voor effectiviteit worden geïmplementeerd in de klinische zorg. In dit artikel bespreken wij een onderzoeksopzet voor

Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Divisie Beeld: dr. H.M. Verkooijen, epidemioloog.

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en

Eerstelijns Geneeskunde: prof.dr. K. Roes, statisticus;

dr. C.H. van Gils, epidemioloog.

Contactpersoon: dr. H.M. Verkooijen

(h.m.verkooijen@umcutrecht.nl).

simultane evaluatie van meerdere interventies voor dezelfde aandoening, de ‘cohort multiple randomized controlled trial’ (cmRCT). Deze onderzoeksopzet maakt gebruik van een prospectief cohort dat dient als basis voor multi-pele gerandomiseerde vergelijkingen. De cmRCT is bij uitstek geschikt voor aandoeningen waarvoor meerdere, bij patiënt en dokter gewilde, behandelingen voor dezelfde aandoening gelijktijdig geëvalueerd moeten worden.

## BEHANDELINGEN VOOR BORSTKANKER ALS VOORBEELD

Borstkanker is een voorbeeld van aandoeningen waarvoor in relatief korte tijd verschillende, concurrerende interventies beschikbaar zijn gekomen. Daardoor staat de klassieke gerandomiseerde trial als onderzoeksmethode voor het bepalen van de effectiviteit onder druk. Deze aandoening nemen wij als voorbeeld om de opzet van cmRCT uit te leggen.

Gedurende de afgelopen decennia is borstkanker veranderd van een vaak dodelijke ziekte in een chronische aandoening met een 5-jaarsoverleving van circa 86%.<sup>1</sup> In 2011 telde Nederland ongeveer 100.000 vrouwen bij wie in de afgelopen 10 jaar borstkanker was gediagnosticeerd en die op dat moment leefden met de gevolgen van de behandeling (bron: [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)). Vanuit diverse disciplines, waaronder de chirurgie, oncologie, radiologie, radiotherapie en epidemiologie, worden innovatieve interventies voor patiënten met borstkanker ontwikkeld. Enkele voorbeelden daarvan zijn niet-invasieve ablatie van borsttumoren – bijvoorbeeld door verhitting met behulp van MRI-gestuurde ‘high intensity focused ultrasound’ of met MRI-gestuurde radiotherapie, MRI-geleide bestraling van axillaire lymfklieren en leefstijl-interventies zoals lichamelijk inspanning tijdens behandeling met chemotherapie.

### WAAROM GEEN KLASSIEKE RCT?

Een evaluatie van elke interventie afzonderlijk middels een klassieke RCT is om diverse redenen niet meer haalbaar. Gemiddeld kost het enkele jaren om een idee voor een RCT te vertalen naar een medisch-ethisch goedgekeurd en gefinancierd onderzoeksprotocol. Rekrutering en follow-up zijn tijdrovend en 40% van de oncologische trials stopt voordat het gewenste aantal patiënten is ingesloten.<sup>2</sup>

Gedurende de uitvoering van een RCT worden de richtlijnen voor behandeling soms aangepast en het is niet ongebruikelijk dat de ‘nieuwe’ interventie wordt ingehaald door een concurrerende interventie of door een technisch verbeterde versie van zichzelf. Sommige patiënten zien af van deelname aan een RCT vanwege het gecompliceerde randomisatieproces of omdat ze niet het risico willen lopen in de controlearm terecht te komen.

Dit geldt zeker voor oncologische trials met behandelingen waar doktors en patiënten een sterke voorkeur voor hebben. Patiënten die besluiten toch mee te doen, kunnen door de loting teleurgesteld raken als zij bij de controlearm worden ingedeeld; dit kan resulteren in uitval of overstap naar de interventiearm.

Tot slot is het lastig om resultaten van trials met verschillende interventies voor dezelfde aandoening met elkaar te vergelijken, omdat inclusiecriteria en de standaardbehandeling van patiënten in de controlearm per trial vaak verschillen. Bovendien, wanneer 2 nieuwe interventies beide superieur blijken aan de standaardtherapie, is het nog steeds onduidelijk bij welke van de 2 nieuwe interventies de patiënt meer baat zal hebben.

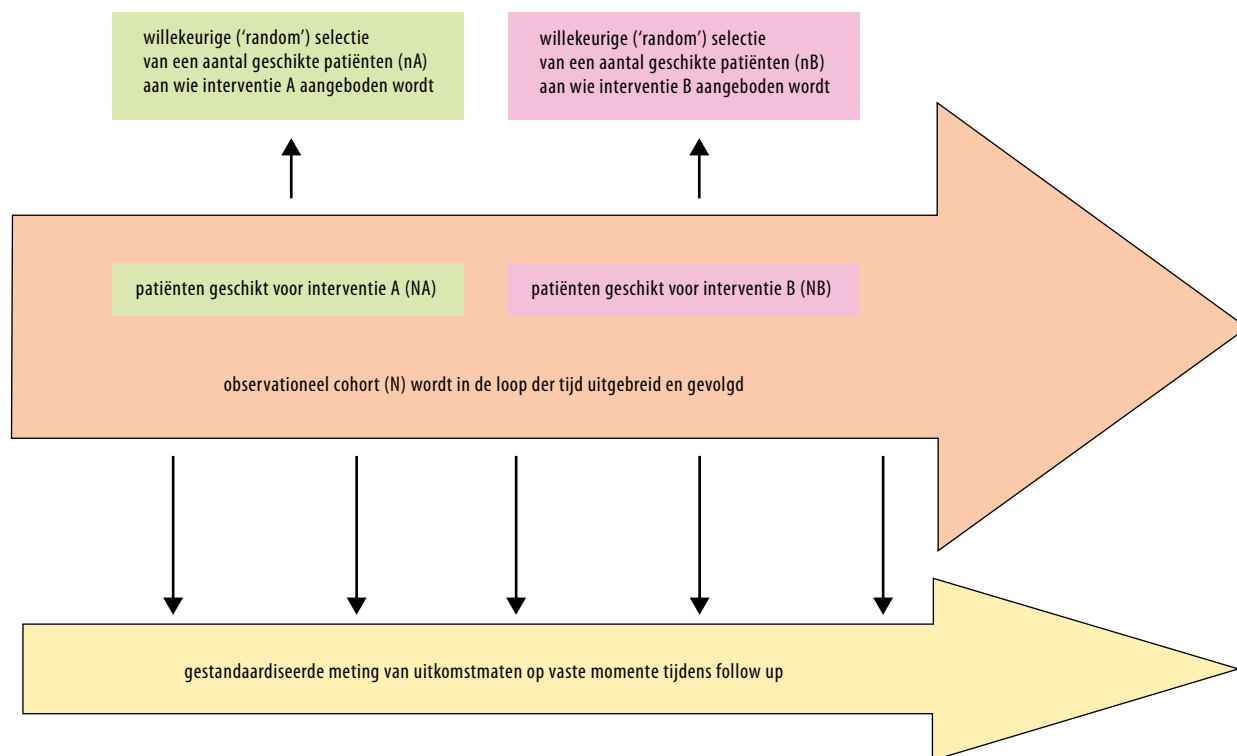
Deze nadelen van de klassieke RCT én de razendsnelle technologische ontwikkelingen op het gebied van locoregionale behandeling van kanker vragen om innovatieve onderzoeksopzetten. De cmRCT maakt het mogelijk meerdere simultane gerandomiseerde vergelijkingen met de standaardbehandeling tegelijk te doen. Daarmee is het een veelbelovend alternatief voor de klassieke RCT. Hieronder beschrijven wij de opzet van de cmRCT, afgewisseld met een voorbeeld uit de praktijk. We hebben ervoor gekozen om borstkanker als voorbeeld te nemen, maar de cmRCT kan ook toegepast worden als evaluatiemethode van interventies voor andere aandoeningen, waaronder hypertensie, diabetes, obesitas en andere vormen van kanker.

## PROSPECTIEF COHORT ALS BASIS

De basis van de cmRCT is een prospectief cohort van patiënten met een bepaalde aandoening (figuur 1).<sup>3</sup> Iedere deelnemer in het cohort ondergaat in principe de standaardbehandeling. Analoog aan het observationele cohortonderzoek wordt van iedere deelnemer binnen het cohort relevante informatie verzameld bij inclusie en op vaste tijdstippen tijdens follow-up. Bij aanvang van deelname in het observationele cohort geven patiënten toestemming voor deelname aan de cohortstudie en voor het gebruik van hun klinische en zelf-gerapporteerde uitkomstmaten voor evaluatie van effectiviteit van nieuwe behandelingen. Tevens worden patiënten op de hoogte gebracht van het feit dat er een kans bestaat dat zij willekeurig geselecteerd worden voor een experimentele behandeling, die zij uiteraard kunnen weigeren wanneer zij liever de standaardbehandeling ondergaan.

### VOORBEELD VAN DE OPZET

Ter illustratie dient een voorbeeld uit ons instituut, waar we een cmRCT opzetten voor evaluatie van adjuvante en ondersteunende interventies voor borstkanker. Het cohort zal bestaan uit patiënten met borstkanker die gezien worden op de afdeling Radiotherapie. Wij ver-



**FIGUUR** Opzet van de 'cohort multiple randomized controlled trial' (cmRCT). De basis van de cmRCT is een groot observationeel cohort, bestaande uit patiënten met eenzelfde aandoening (N), waarvan op vaste momenten uitkomstmaten gemeten worden. Voor gerandomiseerde evaluatie van een nieuwe interventie worden in het cohort alle geschikte ('eligible') patiënten geïdentificeerd (NA). Aan een deel van deze geschikte patiënten (nA) wordt de nieuwe procedure aangeboden. Uitkomstmaten van deze patiënten worden vergeleken met die van de overige leden uit het subcohort (NA - nA) die de experimentele interventie niet ondergingen. Deze procedure kan herhaald worden wanneer nieuwe interventies beschikbaar komen (bewerking van een elders gepubliceerde figuur).<sup>3</sup>

wachten jaarlijks 450 patiënten te kunnen includeren. Voor deze patiënten zijn al diverse nieuwe interventies beschikbaar of ver genoeg ontwikkeld om geëvalueerd te worden, bijvoorbeeld MRI-geleide bestraling van axillaire lymfklieren en lichamelijke inspanning tijdens behandeling, en er worden nog meer interventies verwacht.

Alle personen in het cohort krijgen in principe de standaardbehandeling, dat wil zeggen: borstsparende operatie of borstamputatie, gevolgd door radiotherapie en systemische therapie volgens landelijke richtlijnen. Na toestemming voor deelname aan de cohortstudie, worden bij aanvang gegevens geregistreerd (patiëntkenmerken, voorgeschiedenis, klinisch beeld, tumorkenmerken, behandelingsdetails en kwaliteit van leven). Daarna worden op gezette tijden gegevens bij de patiënt verzameld, waaronder bijwerkingen en toxiciteit van behandeling, kwaliteit van leven, dagelijks functioneren, terugkeer naar werk, lokaal recidief, afstandsmetastasen en overleving.

#### GERANDOMISEERDE VERGELIJKING MET NIEUWE INTERVENTIE

Het cohort dient vervolgens als raamwerk voor gerandomiseerde vergelijkingen. Wanneer een nieuwe interventie beschikbaar komt voor formele evaluatie – dat is het moment waarop normaliter een RCT gestart zou worden – wordt binnen het cohort een subcohort geïdentificeerd, bestaande uit patiënten die potentieel aanmerking komen voor de nieuwe interventie (zie figuur 1). Uit dit subcohort – lichtgroen in de figuur – wordt een aantal patiënten random geselecteerd en aan hen wordt de experimentele interventie aangeboden. De overige patiënten uit het subcohort worden niet benaderd en ondergaan de standaardbehandeling. De uitkomsten van de patiënten uit het subcohort die de experimentele interventie kregen aangeboden worden vervolgens vergeleken met die van de overige leden van het subcohort, die wel geschikt waren voor de behandeling maar deze niet aangeboden kregen.

Wanneer een volgende interventie beschikbaar komt, wordt de procedure herhaald, met andere woorden:

wordt opnieuw een subcohort van geschikte patiënten gecreëerd (roze in de figuur); dit 2e subcohort kan deels overlappen met het 1e subcohort. Aan 'at random' geselecteerde patiënten uit het 2e subcohort wordt de nieuwe procedure aangeboden. De uitkomstmaten van patiënten die de nieuwe interventie B aangeboden kregen worden vergeleken met die van de overige patiënten uit subcohort B.

Eén persoon kan geschikt zijn voor meerdere interventies en zo terecht komen in meerdere – overlappende – subcohorten (A en B, zie figuur 1). Personen uit de subcohorten die voor geen van beide interventies geselecteerd worden, ondergaan de standaardbehandeling; zij dienen als controlegroep voor evaluatie van meerdere interventies.

#### TERUG NAAR HET VOORBEELD

We keren terug naar ons cohort van borstkankerpatiënten. Op het moment dat een nieuwe interventie, laten we zeggen MRI-geleide bestraling van axillaire lymfklieren, ver genoeg is ontwikkeld om formeel geëvalueerd te worden, identificeren wij in het cohort alle patiënten die in aanmerking komen voor deze interventie (subcohort A). Vanuit dit subcohort wordt at random een selectie gemaakt van patiënten aan wie we de MRI-gestuurde bestraling van de axilla aanbieden. De overige patiënten in het subcohort worden niet benaderd en ondergaan de standaardbehandeling. Relevante uitkomstmaten van patiënten die de nieuwe interventie aangeboden kregen worden vergeleken met dezelfde uitkomstmaten van de overige patiënten in het subcohort die standaardbehandeling van de axilla ondergingen.

Op het moment dat een 2e interventie beschikbaar komt, bijvoorbeeld lichamelijke inspanning en dieetadvies voor patiënten tijdens radiotherapie, herhaalt de procedure zich. Na identificatie van patiënten die in aanmerking komen voor de 2e interventie – dat wil zeggen: subcohort B, mogelijk deels overlappend met subcohort A – wordt de 'inspanning- en dieetinterventie' aan een random selectie van patiënten in subcohort B aangeboden. Relevante uitkomstmaten van deze patiënten worden vergeleken met die van de overige patiënten in subcohort B.

#### VOORDELEN VAN DE CMRCT

Een belangrijk voordeel van de cmRCT-opzet is de patiëntgerichte informed-consentprocedure.

In de standaardopzet van een RCT wordt de patiënt gevraagd om op 1 moment 2 beslissingen te nemen: (a) wil ik deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek? en (b) ben ik bereid een nieuwe – experimentele – interventie te ondergaan? Het besluit om niet deel te nemen aan een RCT kan zowel voortvloeien uit een weerstand tegen

deelname aan wetenschappelijk onderzoek als weerstand tegen de experimentele interventie.

Het cmRCT koppelt deze 2 vragen los. In eerste instantie wordt toestemming gevraagd voor deelname aan de cohortstudie. Uitleg over de experimentele interventie wordt alleen gegeven aan patiënten die de nieuwe behandeling ook daadwerkelijk aangeboden krijgen. Op basis hiervan wordt toestemming gevraagd voor de experimentele interventie. Deze procedure is meer conform de dagelijkse klinische praktijk dan de vraag om deel te nemen aan een RCT. Een bijkomend voordeel is dat artsen en onderzoekers inzicht krijgen in de acceptatiegraad van de nieuwe interventie onder patiënten.

Een ander voordeel van de cmRCT is de mogelijkheid om meerdere, simultane vergelijkingen binnen 1 cohort uit te voeren. Door gebruik te maken van hetzelfde cohort, waarin de controlegroep de standaardbehandeling ondergaat en voor iedere deelnemer dezelfde uitkomstmaten gemeten worden, zijn de resultaten van de verschillende trials beter met elkaar te vergelijken en wordt efficiënter gebruik gemaakt van de controlegroep. Tegelijkertijd wordt het sterke punt van de RCT, namelijk de gerandomiseerde toewijzing van de experimentele behandeling, behouden.

#### ETHISCHE EN STATISTISCHE CONSEQUENTIES VAN DE CMRCT

##### STATISTISCHE ANALYSE

De cmRCT is een nieuwe onderzoeksopzet – het werd voor het eerst beschreven in 2010 – en is tot nu toe nog maar nauwelijks toegepast.<sup>3,4</sup> Als gevolg hiervan zijn een aantal logistieke, methodologische en ethische aspecten nog niet volledig uitgewerkt. Gedurende een trial kan de controlegroep substantieel kleiner worden wanneer een 2e of zelfs 3e interventie met geheel of deels overlappende inclusiecriteria wordt geïntroduceerd. Deze verandering van de grootte en samenstelling van de controlegroep over de tijd is van invloed op de groepsgrootteberekening en de duur van inclusie.

Het cmRCT is niet geschikt als alternatief voor geblindeerde of placebogecontroleerde RCT's, waardoor er geen rekening gehouden kan worden met placebo-effecten van nieuwe interventies. Evaluatie van interventies met een lage acceptatiegraad, die door veel patiënten geweigerd zullen worden, vereisen aangepaste analyses. Dit komt doordat toestemming om de nieuwe interventie uit te voeren pas na randomisatie wordt gevraagd. Daarom is het belangrijk dat in de analyse een vergelijking wordt gemaakt tussen de groep mensen uit subcohort A die zijn uitgekozen om de therapie aangeboden te krijgen en de groep mensen uit subcohort A die niet zijn uitgekozen om de therapie aangeboden te krijgen. Hierbij

wordt het 'intention-to-treat'-principe gehanteerd. Dit principe kan in het geval van een grote groep 'weigeraars' leiden tot een sterk verdund effect. Dan wordt namelijk niet het effect geschat dat gezien zou worden als alle patiënten die waren ingedeeld in de groep om de nieuwe interventie te krijgen, deze ook daadwerkelijk zouden ondergaan.

Dit ware effect van behandeling, het 'complier average causal effect',<sup>4</sup> kan men zonder vertekening schatten met een aangepaste statistische analyse, maar dit gaat gepaard met verlies van power. De aangepaste analyse kan een instrumentele variabele analyse zijn, of een 'marginal structural model'. Bij deze laatste methode wordt aangenomen dat het effect van de interventie bij de weigeraars vergelijkbaar is met het effect bij de mensen die de interventie accepteerden. Dit is mogelijk niet voor iedere interventie het geval. Een complexere analyse kan de vertekening verkleinen door rekening te houden met patiëntkarakteristieken die samenhangen met het weigeren.

Voordat een nieuwe interventie geëvalueerd wordt, worden klassieke berekeningen van de gewenste groeps-grootte uitgevoerd. De opzet van de cmRCT biedt echter ook mogelijkheden voor sequentiële of adaptieve analyses. Nauwe samenwerking met statistici is dan ook cruciaal bij introductie van de cmRCT.

#### ETHISCHE ASPECTEN

Ook vanuit medisch-ethisch oogpunt vraagt deze onderzoeksopzet aandacht. Het toewijzen van de experimentele interventie aan een aantal willekeurig gekozen patiënten binnen de cmRCT lijkt sterk op een prerandomisatie, een onderzoeksopzet die Zelen in 1977 introduceerde. Bij deze onderzoeksopzet worden patiënten gerandomiseerd tussen de experimentele interventie of de controlearm voordat zij toestemming hebben gegeven voor deelname aan het onderzoek.<sup>5</sup>

Het toewijzen van patiënten aan een behandelingsstrategie zonder hen geïnformeerd te hebben en toestemming te hebben gevraagd, wordt door sommigen als onethisch ervaren. Een groot verschil tussen de cmRCT en prerandomisatie is echter dat patiënten op het moment van deelname aan het cohort al geïnformeerd worden over de kans dat hen later mogelijk een experimentele behandeling aangeboden zal worden. Op het moment dat hun deelname begint, geven zij toestemming voor het gebruik van hun gegevens voor evaluatie van nieuwe interventies. Ook wordt op dit punt in het traject al duidelijk voor de deelnemers dat zij in een controlegroep kunnen belanden en mogelijk geen experimentele behandeling aangeboden krijgen.

De cmRCT-opzet is in ons instituut en in enkele andere settings goedgekeurd door de medisch-ethische toet-

- **Het 'cohort multiple randomized controlled trial' (cmRCT) biedt een raamwerk voor multi-pele gelijktijdige gerandomiseerde vergelijkingen van interventies.**
- **De basis van het cmRCT is een observationeel cohort van patiënten met eenzelfde aandoening, die in principe de standaardbehandeling ondergaan.**
- **Bij aanvang van deelname worden patiëntkenmerken gemeten, daarna worden op vaste tijdstippen uitkomstmaten gemeten.**
- **Voor elke nieuwe interventie worden in het cohort geschikte patiënten geïdentificeerd, van wie een 'random' selectie de interventie krijgt aangeboden.**
- **De overige geschikte patiënten worden niet benaderd en ondergaan de standaardbehandeling; zij vormen de controlegroep.**
- **Dit proces kan voor meerdere interventies gelijktijdig herhaald worden.**

singscommissie.<sup>6,7</sup> Het betreft hier uitsluitend toestemming voor het opzetten van het cohort; voor iedere nieuw te introduceren experimentele interventie dient apart toestemming gevraagd te worden.

#### CONCLUSIE

Het snel groeiende arsenaal aan nieuwe behandelingsalternatieven voor dezelfde aandoening leidt tot complexe evaluatie van klinische effectiviteit. De 'cohort multiple randomized controlled trial'(cmRCT)-opzet biedt een raamwerk voor multi-pele simultane gerandomiseerde evaluaties van nieuwe interventies en is daarmee een veelbelovend alternatief voor de klassieke RCT's.

**In de rubriek Stand van zaken verschijnen regelmatig bijdragen over methoden die gebruikt worden bij het opzetten van wetenschappelijk onderzoek. De artikelen in deze serie illustreren op begrijpelijke wijze wat een bepaalde methode behelst, zonder dat hier uitvoerige methodologische kennis voor nodig is. Zowel oude als nieuwe methodologische principes worden zo inzichtelijk gemaakt voor artsen die klinische onderzoeken goed willen interpreteren.**

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 17 januari 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5762

**> KIKK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

---

**LITERATUUR**

- 1 Nederlandse Kankerregistratie. Cijfers over kanker. [www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Overleving\\_borstkanker/img5118cad9ebc99](http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Overleving_borstkanker/img5118cad9ebc99), geraadpleegd op 25 maart 2013.
- 2 Young RC. Cancer clinical trials--a chronic but curable crisis. *N Engl J Med.* 2010;363:306-9.
- 3 Relton C, Torgerson D, O'Cathain A, Nicholl J. Rethinking pragmatic randomised controlled trials: introducing the "cohort multiple randomised controlled trial" design. *BMJ.* 2010;340:c1066.
- 4 Hewitt CE, Torgerson DJ, Miles JN. Is there another way to take account of noncompliance in randomized controlled trials? *CMAJ.* 2006;175:347.
- 5 Adamson J, Cockayne S, Puffer S, Torgerson DJ. Review of randomised trials using the post-randomised consent (Zelen's) design. *Contemp Clin Trials.* 2006;27:305-19.
- 6 Relton C, Bissell P, Smith C, et al. South Yorkshire Cohort: a 'cohort trials facility' study of health and weight - protocol for the recruitment phase. *BMC Public Health.* 2011;11:640.
- 7 Relton C. A new design for pragmatic RCTs: a "patient cohort" RCT of treatment by a homeopath for menopausal hot flushes. Sheffield: University of Sheffield; 2009.