



UMC Utrecht
Julius Centrum

Alternatieven voor RCT bij de evaluatie van effectiviteit van interventies!?

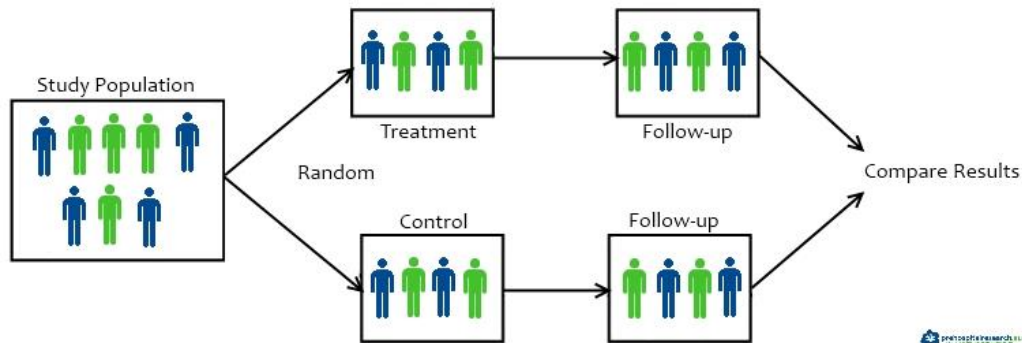
ZonMw rapport 28 oktober 2015

Dr. Anne May en Dr. Jolanda Matthijssen

Disclosure

I have nothing to disclose

Aanleiding project



- Veel discussie
- Meer inzicht krijgen in en beter grip krijgen op discussie
- Handvatten

Aanpak



- Interviews met 32 stakeholders uit de domeinen preventie, care en cure



- Invitational met 90 deelnemers
(<http://publicaties.zonmw.nl/invitational-conference-alternatieven-voor-rct/>)

Conclusies uit de interviews

- **Er zijn drie interpretaties van de term ALTERNATIEVEN voor RCTs**
 - Letterlijk
 - Alternatieve designs (of statistische correctie methoden) die het concept RCT benaderen
 - Uitdaging: confounding en selectie bias vermijden en de juiste controle groep kiezen
 - Overzicht alternatieven RCT in Cochrane rapport
http://www.zonmw.nl/fileadmin/documenten/DoelmatigheidsOnderzoek/Bijlage_5_Kennissynthese.pdf



Conclusies uit de interviews

- **Er zijn drie interpretaties van de term ALTERNATIEVEN voor RCTs**
 - Letterlijk
 - Aanvullend design (mechanismen, bijwerkingen, procesevaluatie)

Conclusies uit de interviews

- **Er zijn drie interpretaties van de term ALTERNATIEVEN voor RCTs**
 - Letterlijk
 - Aanvullend design (mechanismen, bijwerkingen, procesevaluatie)
 - Design moet passen bij vraagstelling

Conclusies uit de interviews

- **RCT is een valide design**
 - Waardevol
 - Hoge bewijskracht
 - Beste manier om causaliteit aan te tonen
 - Past bij laatste fase van onderzoek

Conclusies uit de interviews

- **RCT kent beperkingen**
 - Vooral geschikt voor enkelvoudige interventies
 - Heeft lage generaliseerbaarheid
 - Interventies vinden vaak plaats in een snel veranderende werkelijkheid waar de onderzoeker geen invloed op heeft



Conclusies uit de interviews

- **Voor het bepalen van effectiviteit is niet altijd een RCT nodig**
 - Als het al evident is dat er een effect is
 - Als een goede inschatting gemaakt kan worden van de situatie vóór de interventie



Conclusies uit de interviews

- **Soms is een RCT echt niet mogelijk**
 - Ethisch niet verantwoord
 - Powerprobleem bij zeldzame aandoeningen
 - Random toewijzen niet altijd mogelijk
- Aanhoudende equipoise: zijn barrières voor RCTs te beslechten?

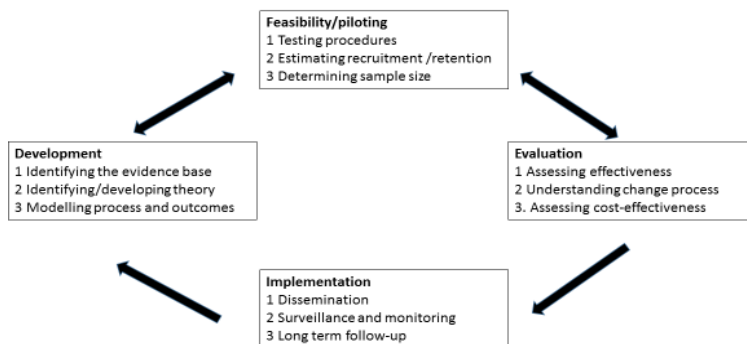


Conclusies uit de invitational



- De vraagstelling bepaald het onderzoeksdesign
- Evaluatie van een interventie $\neq$ effectiviteit bepalen
- Complexe interventies: Gebruik Medical Research Council (MRC, UK) handleiding is nuttig

(<http://www.mrc.ac.uk/documents/pdf/complex-interventions-guidance/>)

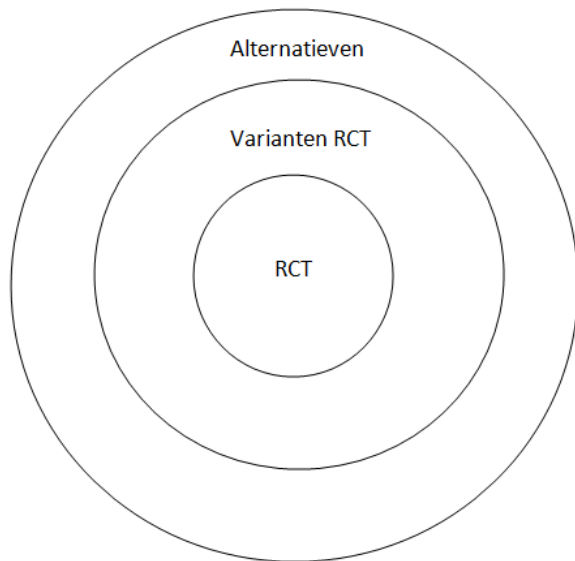


Conclusies uit de invitational



Naast '**alternatieven**' zijn er ook '**varianten**':

- Parallele groepen RCT
- Variant (er wordt nog steeds gerandomiseerd: cluster RCT, gerandomiseerde cross-over trial, cohort multiple randomized controlled trial, stepped wedge design, n = 1 trial, etc.)



Alternatief: observationeel onderzoek



Conclusies uit de invitational



Kookboek voor 'meest passend design' valt niet te schrijven

- Evalueren van een interventie is een breed begrip:
 - Ontwikkelen van een interventie
 - Pilot/haalbaarheidsstudie
 - Effectiviteit bepalen en onderbouwen
 - Implementeren van de interventie

Conclusies uit de invitational



- Specifieke onderzoeksvragen voor elk onderdeel van de evaluatie

Onderzoeksvraag	Mogelijke onderzoeksmethodiek(en) en meetinstrumenten*
<i>Ontwikkelen van de interventie</i>	
Hoe moet een interventie eruit zien om in potentie effectief te zijn? Weke onderdelen zijn hiervoor nodig?	Literatuur review Kennis van experts, gebruikers/patiënten, eindgebruikers d.m.v. focusgroepen, diepte interviews, expertmeetings, Delphi methode, discrete choice experimenten Modelleringsstudies ('value of information analyses' (vroeg HTA modellen))
Hoe werkt de interventie in potentie (theoretische onderbouwing)?	Literatuur review Expertmeeting Sociaalpsychologisch onderzoek Fundamenteel onderzoek (bijvoorbeeld bij geneesmiddel onderzoek)



Conclusies uit de invitational



(Effect)evaluatie van de uiteindelijke interventie

Hoe effectief is de interventie? Heeft de interventie een positief effect op de relevante uitkomst(en)?	RCT (individueel gerandomiseerd (parallele groepen) of varianten ervan: cluster randomisatie, pragmatische RCT, stepped wedge design) of een alternatief (zie Cochrane rapport en MRC handleiding voor mogelijke alternatieve designs).
Is de interventie kosteneffectief ?	Kosteneffectiviteitsanalyse (empirische data verzameld in effectiviteitsstudie, modellering of een combinatie).
Hoe wordt de interventie uitgevoerd, hoe worden onderdelen ervan uitgevoerd? Wat zijn de knelpunten? Wat zijn de sterke punten van de interventie? (Procesevaluatie)	Survey, compliantieregistraties, directe observatie, interviews, focusgroepen
Hoe komt de effectiviteit (de verandering van de relevante uitkomsten) van de interventie tot stand (via welk mechanisme, welke factoren)? (Mediatie analyse)	Meten van potentiële mediërende factoren (bijvoorbeeld biologische, psychologische, demografische, procesmatige factoren) d.m.v., afhankelijk van de setting, biologische samples, vragenlijsten, diepte interviews, focusgroepen Fundamenteel onderzoek
Bij wie werkt de interventie (het beste)? (Moderatie (subgroep) analyse (enkele modererende factor of een combinatie van verschillende modererende factoren (eventueel gecombineerd in een risicoscore)))	Meten van potentiële modererende factoren (bijvoorbeeld biologische, psychologische, demografische) d.m.v. biologische samples, vragenlijsten, diepte interview, focusgroep

^[1]http://www.zonmw.nl/fileadmin/documenten/DoelmatigheidsOnderzoek/Bijlage_2._Het_juiste_design.pdf (link 'kennissynthese')

^[2]<http://www.mrc.ac.uk/documents/pdf/complex-interventions-guidance/>



Conclusies project Alternatieven RCT

- Formuleer de vraagstelling en kies het passende design
- Educatie in onderzoeksmethodologie is gewenst
- Methodologisch onderzoek naar de voor- en nadelen en de toepasbaarheid van (alternatieve) designs bij effectonderzoek is nodig.

Met dank aan:

Dr. Jolanda Matthijssen (UvT)

De geïnterviewden en deelnemers aan de invitationaI.

