

Ontwerp van klinische studies

Inleiding

Er zijn verschillende soorten klinische studie ontwerpen. Deze kunnen als volgt worden ingedeeld:

- op basis van de methode die wordt gebruikt om deelnemers bij behandel- of controlegroepen in te delen (niet-gerandomiseerde of gerandomiseerde gecontroleerde studies)
- of het bij deelnemers of onderzoekers of beiden bekend is in welke groep de deelnemers zijn ingedeeld (enkel- en dubbelblinde studies)
- op basis van het verwachte verschil tussen behandel- en controlegroepen (superioriteits- of non-inferioriteitsstudies)

Niet-gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies

In niet-gerandomiseerde gecontroleerde studies worden deelnemers door de onderzoeker ingedeeld bij een behandel- of controlegroep. In deze klinische studies kunnen controlegroepen gelijktijdige controlegroepen of historische controlegroepen zijn. Bij het toepassen van historische controlegroepen, ontvangen alle deelnemers het onderzoeksmiddel; de resultaten worden vergeleken met ofwel het verleden van de patiënt (bijvoorbeeld een patiënt met een chronische ziekte) ofwel een eerdere controlegroep in de studie.

Gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies

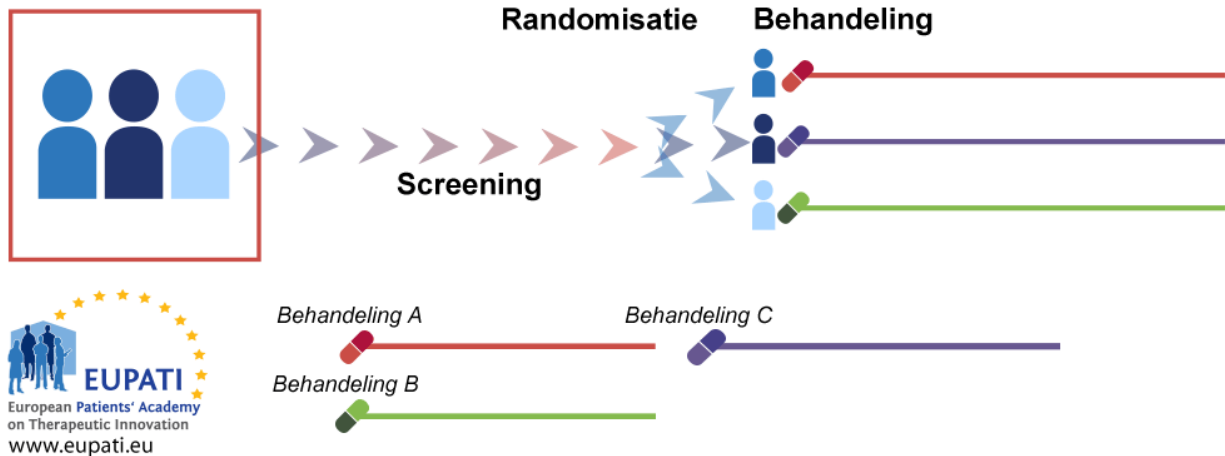
In gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies worden deelnemers willekeurig ingedeeld bij ofwel behandel- ofwel controlegroepen. Het proces waarin een onderzoeksdeelnemer willekeurig wordt toegewezen aan een behandel- of controlegroep wordt 'randomisatie' genoemd. Er kunnen verschillende instrumenten worden gebruikt voor de randomisatie (gesloten enveloppen, computerreeksen, willekeurige getallen). Randomisatie bestaat uit twee onderdelen: het genereren van een willekeurige reeks en de implementatie van die willekeurige reeks, bij voorkeur zodanig dat deelnemers zich niet bewust zijn van de reeks. Randomisatie neemt de kans op vertekening weg.

Er zijn verschillende soorten gerandomiseerd onderzoek:

Klinische studies met parallelle groepen

Bij randomisatie voor parallelle groepen blijft elke deelnemer gedurende de hele studie in de aan hem/haar toegewezen behandelgroep. Een studie met parallelle groepen kan worden toegepast bij veel ziekten, maakt gelijktijdig experimenteren met meerdere groepen mogelijk, en groepen kunnen zich op andere locaties bevinden.

Onderzoek met parallelle groepen

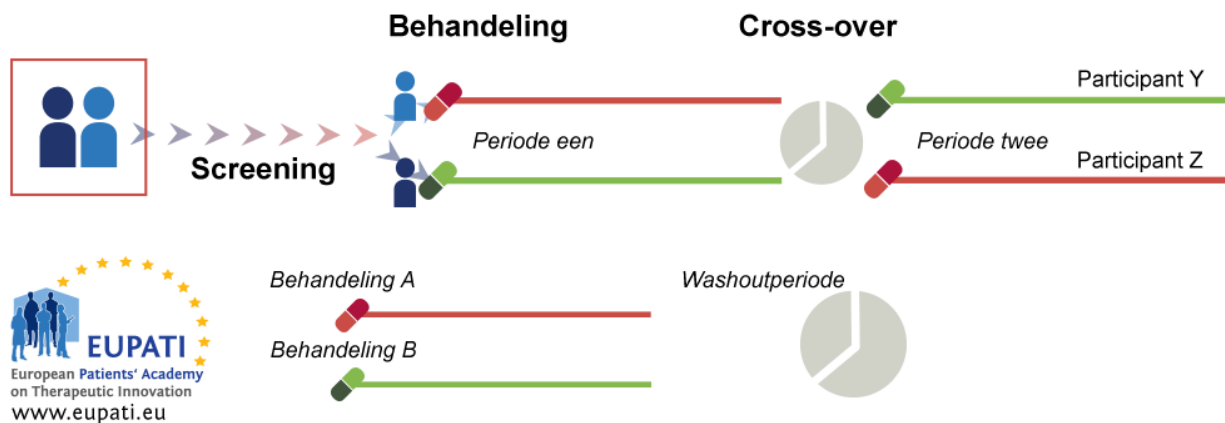


Na de screening worden patiënten bij verschillende behandelgroepen ingedeeld. Ze blijven in deze behandelarmen gedurende de gehele klinische studie, analyse en vervolgactiviteiten.

'Cross-over'-studie ontwerp

Er is sprake van 'cross-over'-randomisatie wanneer deelnemers een reeks verschillende behandelingen krijgen (bijvoorbeeld de kandidaatstof in de eerste fase en het vergelijkingsmiddel/controlemiddel in de tweede fase). Elke behandeling start op hetzelfde moment, en elke deelnemer fungeert als zijn/haar eigen controlegroep. Dit heeft bepaalde voordelen, zoals lage variantie (kleine verschillen) omdat de behandel- en controlegroep gelijk is (dezelfde persoon), en de mogelijkheid om meerdere behandelingen op te nemen. Er moet echter wel voldoende tijd zijn tussen de verschillende behandelfasen (uitwasfase).

Cross-overonderzoek

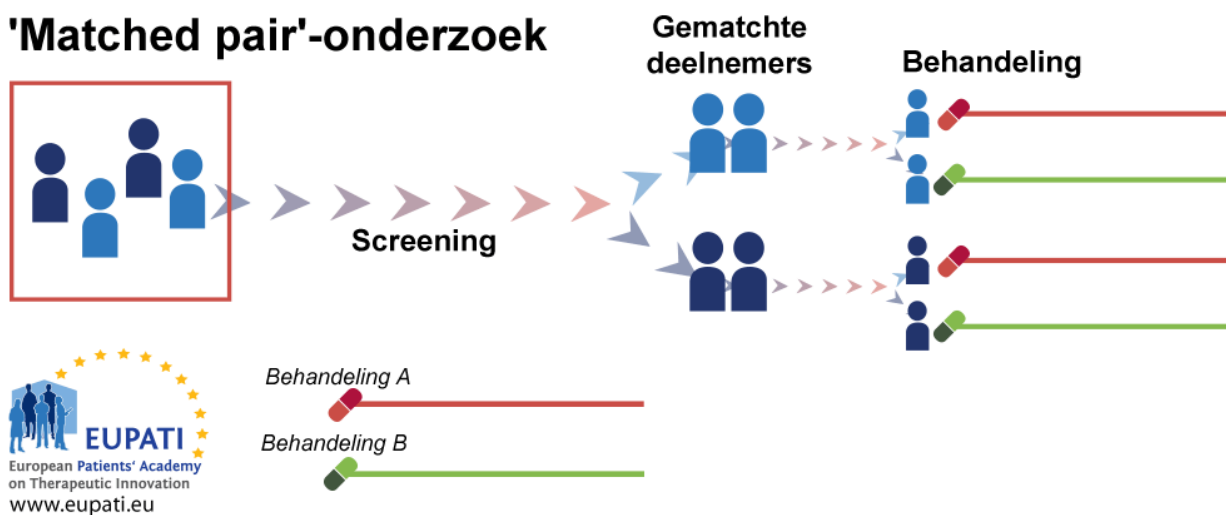


Patiënt X en Y komen via randomisatie in twee verschillende behandelgroepen terecht. Patiënt X ontvangt behandeling A gedurende de eerste periode van de studie; patiënt Y ontvangt behandeling B. Na afloop van de eerste periode is er een uitwasfase. Vervolgens krijgt patiënt X behandeling B gedurende de tweede periode van de studie terwijl patiënt Y behandeling A krijgt.

'Matched pair'-studie ontwerp

Bij een 'matched pair'-studie ontwerp worden deelnemers eerst in paren gematcht op basis van bepaalde kenmerken. Dan wordt elk lid van een paar willekeurig ingedeeld bij een van de twee verschillende subgroepen in de studie. Hierdoor is het mogelijk om vergelijkbare studiedeelnemers die verschillende studieprocedures ondergaan, te vergelijken.

'Matched pair'-onderzoek



Na de screening worden deelnemers in paren gematcht. Binnen elk paar wordt de ene deelnemer ingedeeld bij behandeling A terwijl de andere deelnemer wordt ingedeeld bij behandeling B.

Stratificatie

Stratificatie maakt het ook mogelijk om vergelijkbare studiedeelnemers die verschillende studieprocedures ondergaan, te vergelijken. Alle studiedeelnemers worden gegroepeerd op basis van een of meer factoren (bijvoorbeeld leeftijd, geslacht, manier van leven, gelijktijdige medicatie) voordat ze worden gerandomiseerd. Dit zorgt voor evenwichtige verdeling binnen elke combinatie.

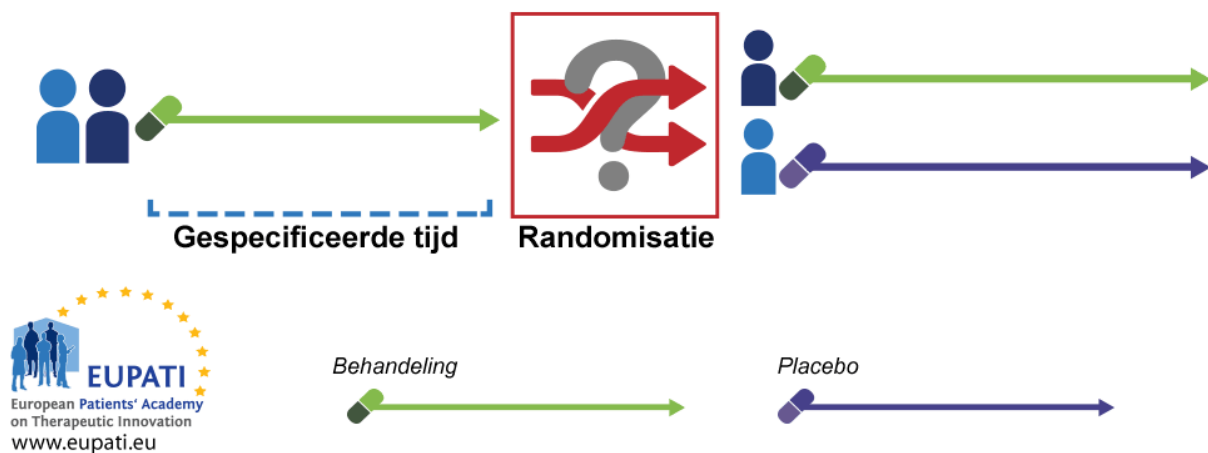
Clustersteekproeven

Gerandomiseerde klinische studies kunnen ook gebruikmaken van clustersteekproeven. Bij clustersteekproeven worden geschikte geografische gebieden gezocht (een stad, regio enz.). Een aantal van deze gebieden wordt dan willekeurig gekozen. Voor elk van deze gekozen geografische gebieden wordt een proportionele substeekproef uit de leden van de studiepopulatie in dat gebied gekozen. En deze substeekproeven worden vervolgens samengevoegd tot een steekproef.

Afbouw onderzoeken (“withdrawal trials”)

In afbouw onderzoeken (“withdrawal trials”) ontvangen deelnemers gedurende een bepaalde periode het onderzoeksmiddel, waarna ze worden gerandomiseerd voor het onderzoeksmiddel of een placebo (stopzetting van de actieve therapie).

Stopstudie

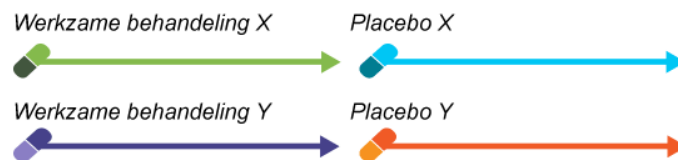
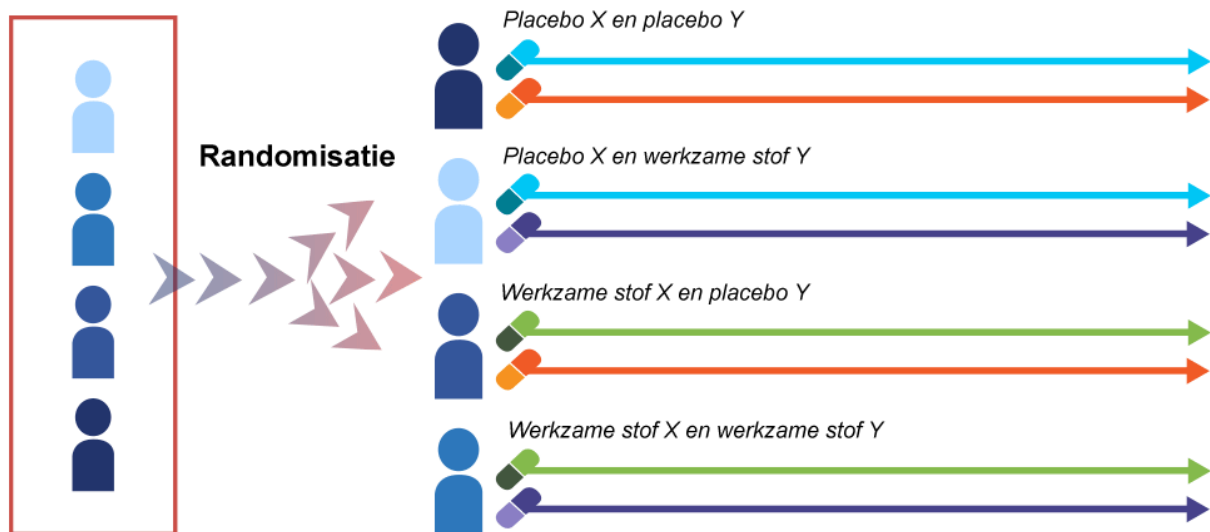


Bij een ontwenningstudie worden deelnemers gerandomiseerd in twee groepen nadat de eerste vastgestelde periode is verstreken. De ene groep krijgt dan een placebo in plaats van door te gaan met de actieve behandeling.

Factoriële studies

In factoriële klinische studies worden de effecten van meer dan één behandeling getest. Dit maakt beoordeling van mogelijke interacties tussen de behandelingen mogelijk.

2x2 Factorial design



Een voorbeeld van een klinisch onderzoek met een 2x2 factorieel ontwerp.

Vergelijkende klinische studies

Er zijn verschillende soorten vergelijkingsstudies mogelijk:

- Superioriteit om aan te tonen dat het onderzoeksmiddel beter is dan het controlemiddel;
- Equivalentie om aan te tonen dat het eindpunt vergelijkbaar is met het controlemiddel (niet slechter, niet beter);
- Non-inferioriteit om aan te tonen dat het onderzoeksmiddel niet slechter is dan het controlemiddel;
- Dosisresponsrelaties om de parameters te bepalen van verschillende doses zoals startdosis en maximale dosis.

Bijlagen

- Presentatie: ontwerpen van klinisch onderzoek

Size: 1,216,881 bytes, Format: .pptx

Een presentatie over de verschillende soorten ontwerpen voor klinisch onderzoek. Er wordt gedetailleerde informatie gegeven over blinding, controlegroepen/-middelen, vergelijkingen en randomisatie.

A2-4.30-v1.4