



# Een Zelen's design: methodologisch voordelig en ethisch verantwoord?

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent

Wat is het effect op de participatiegraad aan baarmoederhalskankerscreening van een schriftelijke uitnodiging voor een zelf afgenomen of door een arts afgenomen HPV-test in vergelijking met gebruikelijke zorg waarbij vrouwen tot de leeftijd van 64 jaar om de 5 jaar worden uitgenodigd voor een speculumonderzoek? Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden kozen de onderzoekers voor een gerandomiseerde gecontroleerde studie (1,2). In tegenstelling tot observationeel onderzoek kan met een gerandomiseerde toewijzing vermeden worden dat (niet gemeten) **confounders** het effect van de te evalueren interventie vertekenen. Als men echter kan anticiperen op de toewijzing, hetzij omdat ze voorspelbaar is (**quasi-randomisatie**) (3), hetzij omdat men ze kent (geen **concealment of allocation**), kan dit leiden tot selectieve toewijzing of tot het niet includeren van bepaalde patiënten in de studie (**selectiebias**).

Behalve randomisatie en concealment of allocation is ook blinding tijdens de studie cruciaal om tot betrouwbare resultaten te komen. Door de aard van interventie en controle in de studie over cervixkankerscreening konden echter noch de deelnemers, noch de onderzoekers geblindeerd worden (**open-label RCT**). Via het elektronisch medisch dossier rekruteerde men vrouwen die al meer dan een jaar niet waren ingegaan op de 5-jaarlijkse uitnodiging voor een klassiek uitstrijkje. Het risico is daarom groot dat vrouwen in de controlegroep zich misschien nog minder dan gewoonlijk zullen laten screenen omdat ze weten dat er een laagdrempeligere manier van screenen bestaat. Ondanks de goed uitgevoerde randomisatie zou deze extra dip in motivatie in de controlegroep uiteindelijk toch kunnen leiden tot een belangrijke vertekening van de resultaten. Om dit risico van **performance bias** te omzeilen, maakten de onderzoekers gebruik van een Zelen's design (3). Bij een Zelen's design worden de deelnemers zonder voorafgaandelijke toestemming voor deelname aan de studie geïncludeerd en gerandomiseerd en wordt de controlegroep niet ingelicht over deelname aan de studie (4-7). Informed consent wordt wel gevraagd aan personen die deelnemen aan de interventie. Zo werd in de studie over cervixkankerscreening aan de vrouwen die een HPV-test terugstuurden gevraagd om een geschreven informed consent mee op te sturen. Ook aan de artsen die een HPV-test uitvoerden, vroeg men om een informed consent door de patiënte te laten invullen.

### *Is een Zelen's design methodologisch verantwoord?*

Het methodologisch voordeel van een Zelen's design bestaat dus in het feit dat men hiermee het risico van performance bias door een 'ongemotiveerde' controlegroep kan reduceren. Als men zoals in de studie over cervixkankerscreening geen weet heeft van een nieuwe laagdrempeligere manier van screenen, zal men zich blijven gedragen zoals voor de inclusie en mogen we betrouwbare gegevens over de participatiegraad van de controlegroep verwachten. Daaruit volgt dat een Zelen's design vooral geschikt is voor studies waarbij de onderzoeksvraag focust op de bereidheid van patiënten om een bepaalde (be-)handeling te krijgen of uit te voeren en minder voor studies die het nut van een (be-)handeling op gezondheidswinst wensen te onderzoeken (5). Het feit dat de controlegroep in een Zelen's design geen weet mag hebben van inclusie in de studie impliceert ook dat de deelnemers op een 'automatische manier' gerekruteerd worden (5). Zo rekruteerde men vrouwen in de studie over baarmoederhalskankerscreening via het elektronisch medisch dossier bij de huisarts. Parallel hiermee is het natuurlijk ook belangrijk dat men als uitkomstmaat kiest voor een objectief te meten primaire uitkomstmaat om **assessment bias** te vermijden. Vaak doet men dan een beroep op de gegevens van bestaande databanken. De resultaten van een Zelen's design kunnen alleen maar volgens **intention to treat** geanalyseerd worden. We weten immers niet welke personen

in de controlegroep de (be-)handeling zouden hebben aangenomen wanneer men ze in deze groep toch had aangeboden. Tot slot, omdat deelnemers in de interventiegroep zelf mogen kiezen om in te gaan op de interventie kan de uitval groot zijn. Zo mochten patiëntes in de interventiegroep die niet wensten in te gaan op de uitnodiging voor een HPV-test ook kiezen om verder standaardzorg te krijgen. Veel vrouwen in de interventiegroep kozen uiteindelijk voor een klassiek uitstrijkje naar analogie met het 5-jaarlijkse screeningsprogramma. Een belangrijke uitval in de interventiegroep (volgens consensus vanaf 15%) kan de resultaten van de intention-to-treatanalyse sterk vertekenen.

### *Is een Zelen's design ethisch verantwoord?*

Het hoeft niet te verwonderen dat de inclusie en randomisatie van personen zonder informed consent tot een ethische discussie kan leiden. Het ethische principe van 'autonomie van de patiënt' wordt hier alleszins geschonden want patiënten kunnen geen geïnformeerde beslissing nemen over wel of niet deelnemen aan de studie (4,7). Als tegenargumenten kan men hier echter inroepen dat patiënten in de controlegroep wel nog steeds zelf kunnen beslissen of ze al dan niet verder behandeld willen worden zoals patiënten buiten de studie behandeld worden (4,7). Bovendien zullen patiënten (in de interventiegroep) nooit onderworpen worden aan een 'nieuwe' (be-)handeling zonder informed consent. Personen in de interventiegroep kunnen de nieuwe (be-)handeling immers altijd weigeren en alsnog de gebruikelijke zorg krijgen. Anderen zullen ook opwerpen dat niet alleen autonomie, maar ook de principes 'goed doen' en 'niet schaden' een plaats moeten krijgen in de ethische discussie over gezondheidsonderzoek. Het is niet denkbeeldig dat patiënten informeren over de behandelopties voor randomisatie kan leiden tot verwarring en angst bij diegenen die door toeval niet worden toegewezen aan een interventie waar ze vooraf misschien hun hoop op hadden gevestigd. Ook de onderzoekers zouden in een ethische tweestrijd verzeild kunnen geraken. Enerzijds geven ze tijdens hun uitleg over de studie mogelijk hoop aan kwetsbare patiënten en anderzijds moeten ze achteraf de helft van de patiënten teleurstellen omdat ze niet in de interventiegroep beland zijn. Als tegenargument kan men hier dan weer opmerken dat patiënten zich net belazerd kunnen voelen als ze achteraf te horen krijgen dat ze zonder medeweten deel uitmaakten van een studie. Dat zou in sommige gevallen de arts-patiëntrelatie kunnen beschadigen.

## **Besluit**

Een Zelen's design randomiseert patiënten in een interventie- en een controlegroep zonder geïnformeerde toestemming voor de randomisatie. Patiënten in de controlegroep zijn er zich zelfs niet van bewust dat ze deelnemen aan een studie. Dit design biedt een antwoord op performance bias in open-label gerandomiseerde gecontroleerde studies zonder placebogroep, waarbij men vooral de bereidheid van patiënten voor een bepaalde (be-)handeling wenst te onderzoeken. Het niet respecteren van de autonomie van de patiënt en de mogelijke schade voor de arts-patiëntrelatie maken deel uit van een ethisch debat.

### **Referenties**

1. Verhoeven V. Participatie aan baarmoederhalskankerscreening verhogen door afname van HPV-test zonder speculumonderzoek? *Minerva Duiding* 21/10/2022
2. Landy R, Hollingworth T, Waller J, et al. Non-speculum sampling approaches for cervical screening in older women: randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2021;72:e26-e33. DOI: 10.3399/BJGP.2021.0350
3. Chevalier P. Bias door de sequentie van toewijzing. *Minerva* 2012;11(5):64.
4. Sedgwick P, Hooper C. What are randomised consent designs? *BMJ* 214;349:g4727. DOI: 10.1136/bmj.g4727
5. Zelen M. A new design for randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1979;300:1242-5. DOI: 10.1056/NEJM197905313002203
6. Simon GE, Shortreed SM, DeBar LL. Zelen design clinical trials: why, when, and how. *Trials* 2021;22:541. DOI: 10.1186/s13063-021-05517-w
7. Sedgwick P. Zelen's design. *BMJ* 2012;e345:e8505. DOI: 10.1136/bmj.e8505