

Belangrijkste onderzoekstechniek loopt tegen grenzen aan

# Klinische trial krijgt concurrentie

Michiel Hordijk

De gerandomiseerde klinische trial, lange tijd het kroonjuweel der wetenschap, verliest langzaam maar zeker zijn glans. Trials duren te lang, kosten te veel en geven niet altijd bruikbare antwoorden. Bovendien zijn er veelbelovende alternatieven.

**M**oet een patiënt wiens bloeddruk met alleen een diureticum niet onder controle is te krijgen, een ACE-remmer of een bètablokker gaan slikken? Voor dit dilemma stonden Amerikaanse onderzoekers tien jaar geleden. In een ideale wereld geeft een gerandomiseerde klinische trial het antwoord op zo'n vraag. Een trial waarbij de ene helft van de patiënten er een ACE-remmer bij krijgt en de andere helft een bètablokker. Een trial waarbij het lot bepaalt welke patiënt welk medicijn krijgt, zonder dat de arts of de patiënt weet wat er wordt geslikt. Dit is evidence-based medicine in optima forma: alleen met een dergelijke trial kunnen arts- en patiëntbiassen worden uitgesloten, en weet je als onderzoeker zeker dat je naar de effecten van de medicatie kijkt.

## Patiëntendossiers

Helaas leven we niet in een ideale wereld. Tijd en geld zijn schaarse goederen en David Magid, hoofdonderzoeker van de Colorado Permanente Medical Group, verzond een list. In plaats van een dure en tijdrovende trial op te zetten, besloot hij gebruik te maken van duizenden elektronische patiëntendossiers die

hij tot zijn beschikking had. Hij selecteerde patiënten die ondanks een diureticum een hoge bloeddruk hadden en daarbij een ACE-remmer of een bètablokker gebruikten. Vervolgens keek



hij welk middel het beste werkte, waarbij hij ervoor zorgde dat hij nooit appels met peren vergeleek. Een vrouw van 54 met een bloeddruk van 150 over 80 en een rij andere karakteristieken die naast haar diureticum een ACE-remmer gebruikte, werd gekoppeld aan een vrouw met precies dezelfde karakteristieken die naast haar diureticum een bètablokker gebruikte. Zo wist Magid veel biassen te voorkomen zonder dat daar randomisatie voor nodig was. Binnen anderhalf jaar hadden de onderzoekers een antwoord op de vraag – de twee middelen bleken het even goed te doen – tegen een fractie van de kosten van een klinische trial.

Het type onderzoek dat Magid uitvoerde, heet *comparative effectiveness research* (CER) en is een 'directe vergelijking van twee bestaande ge-

*Binnen anderhalf jaar  
resultaat, tegen  
een fractie van de kosten*

zondheidsinterventies om te bepalen welke het beste werkt voor welke patiënten en welke de meeste voor- en nadelen met zich meebrengt', aldus Wikipedia. In Amerika wint deze relatief goedkope vorm van onderzoek snel aan populariteit. In Groot-Brittannië werken ze er al jaren mee: het is één van de vormen van onderzoek waarmee de National Health Services bepalen welke behandelingen de Britten vergoed krijgen.

#### Afschafgeneeskunde

Had Magid misschien toch nog liever een klinische trial gedaan als er geld en tijd voor waren geweest, inmiddels gaan er ook stemmen op die zeggen dat de klinische trial überhaupt niet altijd het ultieme onderzoek is. Pim Assendelft, hoogleraar Huisartsgeneeskunde in het LUMC, betwijfelt of de klinische trial voor bepaalde vragen nog lang de eerste keuze van onderzoek zal blijven: 'De klinische trial heeft grote waarde gehad om het kaf van het koren te scheiden, maar ik denk wel dat we inmiddels in het "post-EBM tijdperk" zitten. Waar de trials echt goed voor waren, was het ontmaskeren van een aantal zaken. Bijvoorbeeld elektrotherapie bij aandoeningen van het bewegingsapparaat. Bij klinische trials kwam daar zo consistent uit dat dit geen zin heeft, dat het inmiddels is afgeschaft. Die afschafgeneeskunde was prima, maar er zijn ook problemen die we na vijftien

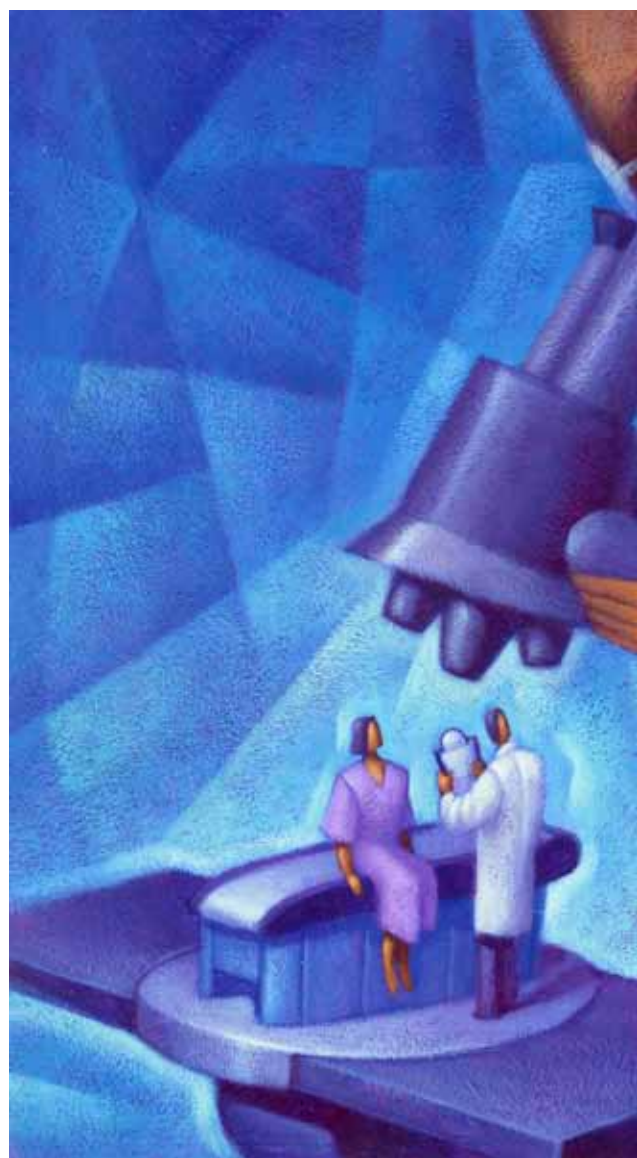
jaar trials nog steeds niet hebben opgelost. Voor deze problemen is het maar de vraag of trials de beste aanpak zijn om een antwoord te krijgen. Het gaat bij dit soort vragen niet zozeer om de werking

***'Sommige problemen zijn na vijftien jaar trials nog steeds niet opgelost'***

van een medicijn, maar om een probleem bij een bepaalde groep mensen in een bepaalde omgeving: complexe vragen waar een heleboel factoren tegelijk een rol bij spelen.' Als voorbeeld noemt Assendelft obesitas bij kinderen. 'Er kunnen allerlei redenen zijn waarom die kinderen te dik zijn. Het probleem kan bij de ouders liggen, bij de omgeving, bij de kinderen zelf. We zullen van tevoren moeten weten: bij welk kind moet je wat doen? Mogelijk is de aanleg van een speelveldje voor het ene kind een deel van de oplossing, maar voor een ander weer niet. Dit zijn zulke complexe vragen, ik kan me niet voorstellen dat je die met losse trials naar steeds weer een ander onderdeel kan oplossen.'

Assendelft geeft nog een voorbeeld van een praktisch probleem waar de klinische trial

misschien geen oplossing kan bieden. 'Met een risicovragenlijst kan een huisarts tijdens een preventieconsult tegenwoordig in kaart brengen of een patiënt een verhoogd risico op cardiometabole aandoeningen heeft (zie ook de MCTv-nascholing over het preventieconsult, *red.*). Is dit het geval, dan kan er een behandeling van de cardiometabole risicofactoren plaatsvinden. We willen graag weten wat de kosteneffectiviteit van zo'n preventieconsult is, maar hoe onderzoek je dat? Je zou willen gaan randomiseren, en aangezien het een preventietrial is, wil je zeker tien jaar lang een follow-up hebben. Maar die richtlijn is er al, dus wat doe je dan met de controlegroep? Verbied je de huisartsen in de controlegroep om dan met het preventieconsult aan de slag te gaan? Dat kan eigenlijk al niet meer, want de richtlijn is er al.



## SAMENVATTING

- De gerandomiseerde klinische trial (RCT) was lang het kroonjuweel der wetenschap.
- Er komen echter steeds meer tegengeluiden: RCT's zijn duur, kosten veel tijd en geven niet altijd antwoord op praktische vragen.
- Clinical Effectiveness Research en het Stepped Wedge Design zijn twee alternatieve vormen van onderzoek die opgang maken.
- Verbetering van de statistische kracht van RCT's zou een andere oplossing kunnen zijn.

beeld: Corbis



En ook al beloven huisartsen om even niets aan een preventieconsult te doen, hoe zal de situatie er dan over drie jaar uitzien? Bovendien, als je mensen nu een informed consent geeft om aan een trial mee te doen, dan ruiken ze dat het preventieconsult al bijna gangbare zorg is en dan denken ze: geef mij die zorg dan maar. Dan heb je dus geen controlegroepen meer.'

### Stepped wedge design

Als mogelijke oplossing voor de vraag hoe de kosteneffectiviteit van het preventieconsult moet worden bepaald, noemt Assendelft het *stepped wedge design*: 'Je zou allerlei huisartsenpraktijken in je onderzoek kunnen includeren die allemaal op een gegeven moment met het preventieconsult beginnen, maar die eventueel ook nog wel even willen wachten. Je laat ze stapsgewijs beginnen: de eerste vrij snel, de tweede even wachten, de derde nog wat langer wachten enzovoort. In de tijd dat de praktijken wachten tot ze kunnen beginnen, fungeren ze als controlegroep. Als zo'n praktijk eenmaal aan de beurt is, kun je ze extra vergoeding of extra steun geven, zodat ze ook inderdaad bereid zijn om te wachten. Anders denken ze: waarom zou ik wachten? Ze moeten bij het begin van de studie namelijk wel al allerlei gegevens verzamelen, ook als ze nog niet aan de interventie begonnen zijn. Daar moet iets tegenover staan. Een nadeel van een dergelijk design is wel dat de follow-up na tien jaar niet kan.'


Onder meer ZonMw onderzoekt momenteel de mogelijkheden van het *stepped wedge design*. Doel van het onderzoek is onder meer om de statistische kracht van een dergelijk model te onderzoeken. Volgens Truuske de Bock, als hoogleraar oncologische epidemiologie in het UMCG betrokken bij het doelmatigheidsonderzoek van ZonMw, heeft de *stepped wedge design* meerdere voordelen ten opzichte van de gerandomiseerde klinische trial. 'Logistiek is een *stepped wedge*-cluster erg handig. Ook kan

je er bepaalde biases mee vermijden. Bijvoorbeeld bij vaccinaties in Afrika. Als je daar gaat randomiseren krijg je bijvoorbeeld een bias omdat actieve mensen zich eerder aanmelden. Bij een *stepped wedge design* heb je dat probleem niet.'

De Bock betwijfelt of nieuwe vormen van onderzoek de klinische trial uiteindelijk grotendeels zullen verdringen. 'De gerandomiseerde klinische trial is nog steeds het beste onderzoek als je iets over de werking van een medicijn wilt weten.'

### Vele kleintjes boven één grote

Waar Assendelft en De Bock studeren op vormen van onderzoek die de klinische trial wellicht kunnen vervangen, denkt de Nijmeegse hoogleraar biostatistiek George Borm eerder aan het vergroten van de kracht van de klinische trial. 'Het klopt dat klinische trials tegen een grens aanlopen', aldus Borm, 'vooral wat betreft kosten en omvang. Zo zijn er trials gedaan voor hormoontherapie met een miljoen mensen, meer kan echt niet. Het houdt ergens op.'

Borm denkt echter dat er nog veel vooruitgang te boeken is in de statistische opzet van klinische trials. 'Het is veel handiger om meerdere kleine studies door verschillende onderzoeksgroepen te laten doen, dan één grote studie door een grote onderzoeksgroep. Dit verhoogt de statistische kracht van de bevindingen.' Daarnaast vindt Borm dat de statistische methoden binnen een onderzoek vaak beter kunnen. Zo kun je volgens Borm bij een interventie altijd een spontane verbetering verwachten in de groep mensen met wie het slecht gaat: regressie naar het gemiddelde. Houd je daar rekening mee middels een covariantieanalyse, dan zijn de resultaten van je onderzoek volgens Borm al een stuk betrouwbaarder. Ook is er volgens Borm veel winst te boeken door niet alleen een voor- en nameting te verrichten, maar tijdens je onderzoek nog een paar keer extra te meten. Samen met een covariantieanalyse zou je dan nog maar de helft van je aantal patiënten nodig hebben om betrouwbare uitspraken te kunnen doen. 



Gerelateerde artikelen en dossiers vindt u bij dit artikel op [www.medischcontact.nl](http://www.medischcontact.nl). Kijk op [www.medischcontact.tv](http://www.medischcontact.tv) voor de nascholing preventieconsult.

**mctv**  
nascholing