



Multicenterstudie vraagt vooral geduld

beeld: Corbis

‘Je plukt deelnemende patiënten niet zomaar van de straat’

Maarten Evenblij,
journalist

Voldoende patiënten krijgen voor multicenter klinisch onderzoek is een moeizame en tijdrovende aangelegenheid, zeker in internationaal verband. Over sleuren aan artsen, financiële belangen, gevoeligheden en stapels formulieren.

Al in 2000 had kinderarts-neonatoloog dr. Bert Smit vergevorderde plannen voor een studie naar posthemorrhagische ventrikeldilatatie, PHVD. Tien jaar later heeft hij nog steeds geen antwoord op zijn vraag of rigoreuzer behandelen bij deze ophoping van hersenvocht bij pasgeborenen, beter is dan een terughoudender beleid. ‘Het leek niet zo’n ingewikkelde vraag en alle leden van de Nederlands-Vlaamse werkgroep Neonatale Neurologie, vonden het interessant en zegden hun medewerking toe. Maar het valt niet mee

om zo’n onderzoek op te zetten in samenwerking met verschillende centra’, zegt Smit, zelf werkzaam op de afdeling Neonatologie van het Sophia Kinderziekenhuis van het Rotterdamse Erasmus MC. Hij heeft de hoop op een goede afloop van de studie nog niet opgegeven. ‘De wil tot samenwerking is er, en er zijn ook geen onderzoekers die dwarsliggen, maar het is, ook door de veranderde medische zorg, moeilijk voldoende patiëntjes te vinden.’ Wanhopig is misschien een groot woord, maar Smit is wel duidelijk gefrustreerd over de

weerbaarheid van een klinische multicenterstudie. Smit: 'Voor een prospectieve studie hadden we 125 patiëntjes nodig en we dachten die in maximaal drie jaar te kunnen includeren en ze vervolgens twee jaar te volgen.' Het liep anders. Smit en initiatiefnemer prof. dr. Linda de Vries van het Utrechtse Wilhelmina Kinderziekenhuis ontdekten dat de inclusie een groot probleem was. Onderzoek met pasgeboren kinderen vereist zeer grote zorgvuldigheid en uitgebreide toetsing door de medisch-ethische toetsingscommissie, de METC. Smit: 'In Rotterdam was de METC akkoord, maar elk centrum moest het protocol ook lokaal toetsen en had zo z'n eigen gewoontes, z'n eigen verzekering of formuliertjes.'


Geen trialervaring

Intussen nam de prevalentie van de aandoening af doordat de neonatale zorg verbeterde. De kinderen bij wie nu nog PHVD optreedt, zijn dan ook vaak doodziek omdat ze tot de meest onrijpe neonaten behoren. Smit: 'Bij verschillende centra is ook al een eigen protocol voor behandeling ontstaan. Sommige kiezen voor snel, andere juist voor terughoudend ingrijpen.

Het is ouders dan moeilijk uit te leggen dat als hun kindje deelneemt aan de studie het een behandeling kan krijgen die men in dat centrum niet prefereert. Uiteindelijk hadden we na een paar jaar nog maar dertig kinderen verzameld. Toen hebben we enkele vooraanstaande buitenlandse centra in Engeland, de Verenigde Staten en Zweden gevraagd mee te doen. Doordat men in die centra weer andere protocollen volgt, moest het onderzoeksprotocol enkele keren worden geamendeerd. Dat kan niet zonder nieuwe toestemming van de METC's.'

De studie kostte veel meer tijd dan Smit had gedacht. 'Ik had geen trialervaring. Dat eindeloos manoeuvreren, nieuwe amendementen indienen en de bijbehorende administratie voor de lokale toetsingscommissies, bleek erg tijdrovend. We hebben zelf een *web-based* databestand en online randomisering ontwikkeld. De patiënten die wij onderzoeken, behoren tot de meest kwetsbare groep in de geneeskunde. Je plukt deelnemers voor een studie niet zomaar van de straat. Artsen vergeten ook wel ouders te vragen, je moet ze dus achter de broek aan zitten.'

beeld: iStockphoto



De patiënten die wij onderzoeken, behoren tot de meest kwetsbare groep in de geneeskunde

Sleuren en trekken

Dat sleuren en trekken aan artsen om patiënten voor klinisch onderzoek te krijgen, herkent cardioloog dr. An Moens van het UMC Maastricht. Bij Carim, het Cardiovascular Research Institute Maastricht, is zij halftijds trialmanager voor klinisch cardiologische studies. Moens begeleidt veertig studies die (mede) door Carim worden uitgevoerd en als er problemen zijn, is zij het aanspreekpunt. 'Samen met mijn collega prof. dr. Harry Crijns zijn we 24/7 bereikbaar voor vragen en problemen'. De studies variëren

van een onderzoek naar de *proof of concept* van een medisch apparaat bij vier patiënten tot geneesmiddelenstudies met 16.000 deelnemers. Ongeveer een derde van die studies zijn multicenterstudies en de

Gezag en tact moeten de neuzen van de professionals dezelfde kant op krijgen

grote studies zijn altijd wereldwijd. 'Als wij meedoen aan een studie, proberen we zo veel mogelijk patiënten te leveren. Dat versterkt onze positie binnen zo'n trialconsortium', zegt Moens. Daarvoor selecteert Carim patiënten via een inclusiepoli. Moens: 'Dat gaat volgens een mathematisch model en standaard wordt patiënten gevraagd deel te nemen aan een trial. Zo gaan er zo min mogelijk geschikte deelnemers verloren.'

Zo doet Carim mee in een wereldwijde studie met een nieuw antistollingsmiddel onder 16.000 patiënten met boezemfibrilleren. 'Die studie is vanuit Harvard gestart, maar wij hebben nu al de meeste patiënten aangedragen', zegt Moens trots. Meer patiënten betekent meer zeggenschap en invloed in de afwikkeling van de studie en een prominentere plaats in het rijtje auteurs dat uiteindelijk boven de wetenschappelijke publicatie staat. De *bottom line* is dat men te maken heeft met zeer eigenwijze hoogopgeleide professionals, een firma die druk wil uitoefenen omdat zij miljarden in de ontwikkeling van een medicijn heeft gestopt en lokale regelgeving die per land verschilt.

Feeling met gevoeligheden

Wetenschappelijk gezag en tact zijn de factoren die de neuzen van de professionals dezelfde kant op moeten te krijgen, concludeert prof. dr. Mat Daemen, wetenschappelijk directeur van Carim. 'Het is ook een kwestie van feeling hebben voor de gevoeligheden. De studie moet wel verder. Er zijn deadlines en financiële belangen. Het resultaat telt. Je moet in positieve zin deelnemen aan het onderzoek. Daarvoor hebben

wij speciaal een trialmanager aangetrokken. Dat levert ons ook weer nieuwe trials op.' Carim initieert ook zelf studies. Bijvoorbeeld een studie bij 300 patiënten in zestig centra in tien Europese landen naar een middel dat hartritmestoornissen vermindert. Moens: 'Voor de financiering zijn we naar een firma gestapt en dat leidt tot onderhandelen. De wetenschappers willen natuurlijk zo veel mogelijk meten, bijvoorbeeld de verandering in allerlei moleculen in het bloed, terwijl de firma vooral wil weten of er minder patiënten doodgaan en of ze zich beter voelen. Daarover moet je compromissen sluiten. Vervolgens moet je een commissie vormen met vooraanstaande wetenschappers en bepalen welke gegevens moeten worden verzameld en hoe die zullen worden verkregen en geanalyseerd. Daar gaan maanden en tientallen vergaderingen overheen.'

Controleren van de ijskast

Meedoen aan een internationale klinische studie is geen sinecure, waarschuwt Moens. De deelnemende ziekenhuizen worden rigoureus gescreend en als het onderzoek een grote wereldwijde studie betreft, kan ook een audit van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) volgen. Moens: 'Dat is niet mals. Ze meten bijvoorbeeld op vier plaatsen de temperatuur van de ijskast, controleren alle diploma's, willen de ijkingspapieren van de gebruikte apparaten en de *informed consent*-verklaringen van de deelnemende patiënten zien en ze checken de manier waarop de patiëntengegevens zijn geregistreerd.' Ook al wordt overal hetzelfde protocol gevolgd, er zijn vaak culturele verschillen tussen de diverse centra en vooral tussen de diverse landen. Moens: 'De interpretatieverschillen kunnen groot zijn en dat moet toch goed worden gestuurd. In de Verenigde Staten heb je te maken met *legal claims* en voert men vaak een actieve werving via reclamespotjes. Dat zou in Nederland ondenkbaar zijn. In Nederland kun je de artsen die deelnemen aan de studie bij elkaar zetten om gezamenlijk de te volgen strategie te bespreken, in Frankrijk is dat not done. Daar moet je de gebruikelijke hiërarchie via de hoogleraren volgen.' Voor de praktische uitvoering wordt vaak een *clinical research organisation* (CRO) ingeschakeld. Sticares InterACT is zo'n CRO – elk jaar voert zij ongeveer drie studies met vele duizenden patiënten in Europa uit. 'We zijn *preferred supplier* van klinische studies voor een aantal grote Franse industrieën', zegt de oprichter, cardioloog prof. dr. Willem Remme. Sticares concentreert zich op hart- en vaatziekten en

SAMENVATTING

- Een klinische studie organiseren vergt veel tact en geduld, zeker als er onderzoekers van diverse (internationale) medische centra bij zijn betrokken.
- De verschillende centra hebben hun eigen gebruiken, landen hebben hun eigen cultuur en het op elkaar afstemmen van de diverse ego's valt ook niet altijd mee.
- Ben je eindelijk toch zo ver, dan is het vaak lastig om patiënten te vinden.

In het Verenigd Koninkrijk is het heel moeilijk om patiënten te krijgen

metabole aandoeningen en bedenkt ook zelf onderzoek. Met 150 werknemers in twintig Europese landen en kantoren in Nederland, Rusland, Roemenië, Oekraïne en Estland, behoort Sticares tot de middelgrote CRO's. Remme: 'Meestal komt de opdracht van de sponsor, maar wij gaan ook wel zelf naar een sponsor toe. De discussies gaan vervolgens vooral over hoeveel patiënten er aan een studie moeten deelnemen, welke condities worden onderzocht en welke uitkomstmaten, zoals overlijden of hospitalisering, worden gekozen. Die hebben immers consequenties voor het aantal deelnemers in de studie en de duur ervan, dus op de uiteindelijke kosten.'

Voet tussen de deur

Dikwijls komt de sponsor, vanuit marktoverwegingen, met een lijstje landen waar de studie zou moeten worden gehouden. Een bedrijf wil bijvoorbeeld ergens een voet tussen de deur krijgen. 'Vaak zijn er dan praktische belemmeringen', stelt Remme. 'In Duitsland worden patiënten na een behandeling niet door de cardioloog gevolgd, maar door de huisarts. Dat is heel onpraktisch bij een cardiologische studie. In het Verenigd Koninkrijk is het heel moeilijk om patiënten te krijgen, in Polen duurt het lang om de benodigde toestemming te krijgen. In Nederland is toestemming via de medisch-ethische toetsingscommissies relatief gemakkelijk, in China een wanhoop. Dan zijn er ook nog de verzekeringstechnische en de juridische aspecten.

In Roemenië moeten daar afzonderlijke instellingen over oordelen. En er zijn ook nog de contracten met de instellingen. Daarin wordt altijd gesteld dat de studie leidt tot één publicatie en een centrum niet afzonderlijk mag publiceren. Soms gaan centra daar niet mee akkoord en doen ze niet mee.'

Als alles is geregeld, is het wachten op de patiënten. 'Soms gaat dat zeer moeizaam en moet je in allerlei spreekkamers posters ophangen', zegt Remme. 'Soms gaat het heel goed doordat we kunnen samenwerken met lokale organisaties. In Nederland is dat bijvoorbeeld de Werkgroep Cardiologische Centra Nederland. Die werkgroep opereert als één blok. Ze stelt zich garant voor bijvoorbeeld vijfhonderd patiënten. Mocht een centrum uitvallen, dan zorgen ze zelf voor een ander.' Meestal gaat het dan om maatschappen in perifere ziekenhuizen, die, als ze samenwerken, fikse vergoedingen kunnen krijgen voor hun patiënten. 

veldwerk

Beloon preventie

Het overgrote deel van de gezondheidszorg in Nederland loopt achter de feiten aan en in Nederlandse ziekenhuizen spant men nog steeds het paard achter de wagen. We komen namelijk pas in actie als het leed al is geschied en als de patiënt al patiënt is geworden. Dan halen we alles uit de kast om te zorgen dat die zieke patiënt weer een gezond mens wordt. Pas dan steken we als maatschappij de handen uit de mouwen en stellen de zorgverzekeraars astronomische bedragen ter beschikking om te herstellen wat we zelf hebben laten gebeuren.

Dit is dom, wreed, kortzichtig en economisch onverantwoord. Het is tijd om hier verandering in te brengen! De Nederlandse burger mag, nee moet, veel meer van de gezondheidszorg verwachten. Natuurlijk moeten zieke mensen worden behandeld, maar er moet vooral worden ingezet op het voorkómen van ziekte. Een ziekenhuis bijvoorbeeld, moet juist een preventieve taak gaan vervullen. De kennis hiervoor is al in huis.

Dit vereist wel dat de beloningsstructuur wordt aangepast. Hoe meer een ziekenhuis aantoonbaar doet aan het bevorderen van gezond gedrag, hoe meer inkomsten dit ziekenhuis moet verwerven. Niet belonen voor het aantal behandelingen, maar voor het aantal voorkómen behandelingen.

Het moet voor een ziekenhuis veel aantrekkelijker worden zich multidisciplinair te specialiseren op het veranderen van de leefstijl van mensen. Op die manier kunnen, naast het voorkomen of beperken van menselijk leed, torenhoge medische kosten worden teruggedrongen. En dan zijn we weer een stap verder in het ontschotten van de gezondheidszorg.

Aysel Erbudak,
voorzitter raad van bestuur Slotervaart-
ziekenhuis