

GELDVERSLINDENDE VOORSCHRIFTEN MAKEN WETENSCHAPPELIJKE STUDIES ONMOGELIJK

Evaluatieonderzoek verzuipt in regelgeving

Om kennis over de effectiviteit van medische interventies op te bouwen, is vergelijkend evaluatieonderzoek onontbeerlijk. Maar Europese én lokale regels maken dit onderzoek tot een onnodig langdurige en veel te kostbare onderneming.

Vorig jaar schreven wij in Medisch Contact dat wij in ons vakgebied gynaecologie/verloskunde structureel en succesvol samenwerken bij evaluatieonderzoek.^{1,2} Helaas stuiten wij daarbij steeds vaker op twee grote problemen: ten eerste de nieuwe Europese regelgeving voor Good Clinical Practice (GCP), die vooral bij geneesmiddelenonderzoek tot hoge kosten en veel tijdverlies leidt, en ten tweede de manier waarop zowel academische als algemene ziekenhuizen de lokale toetsing van multicentrisch onderzoek vormgeven. Dit is zorgelijk omdat het *investigator initiated* evaluatieonderzoek, dat zo nodig



CORBIS

is om uit te maken welke zorg nu echt bijdraagt aan gezondheid en welke niet, zodoende sterk belemmerd wordt.

Studiemedicatie

Een voorbeeld van onnodig hoge kosten is de manier waarop met studiemedicatie wordt omgegaan, zoals in de door ZonMW gefinancierde T4-LIFE-studie. Dit is een studie die in twaalf centra loopt, en bij vrouwen met herhaalde miskramen en de aanwezigheid van thyroïdperoxidase (TPO)-antistoffen de effectiviteit van levothyroxine onderzoekt. Om in een ziekenhuis voor een tiental patiënten studiemedicatie te kunnen opslaan en distribueren, schrijven ziekenhuisapothekers facturen van duizenden euro's – een toenemende complexiteit en dus tijdsinspanning zijn er debet aan dat de prijzen vaak meer dan met de normale inflatiecorrectie stijgen. Zo worden multicenterstudies als deze zelfs met ZonMW-subsidie schier onmogelijk. De verschillen tussen de apotheekkosten zijn daarbij aanzienlijk, variërend van 750 tot 5000 euro voor identiek werk.

Ook de Probaat-II-studie valt onnodig duur uit. Deze studie vergelijkt de effectiviteit bij inleiding van de bevalling tussen oraal toegediend misoprostol en een ballonkatheter, en is door de aard van de interventies niet te blinderen. Er zou dan gebruikgemaakt kunnen worden van de in ieder ziekenhuis voorhanden misoprostolmedicatie, die minder dan 1 euro per behandeling kost. Omdat de GCP-richtlijnen voorschrijven dat medicatie gebruikt in studieverband speciaal door een apotheek gemaakt moet worden, kost dit echter 30.000 euro voor 900 patiënten. Buiten studieverband kan dezelfde misoprostol overigens gewoon in ieder ziekenhuis gebruikt worden door een gynaecoloog die dat geïndiceerd vindt.

Schadelijk

Voor de internationale PPROM-cerclage-trial (*Preterm Premature Rupture of the Outer Membranes*), die het al dan niet verwijderen van een hechting uit de baarmoedermond in geval van te vroeg gebroken

vliezen evalueert, maakte het AMC 250 euro per geïncludeerde patiënt vrij voor randomisatie en dataverzameling door researchverpleegkundigen. Het wel of niet verwijderen van de hechting gebeurt op dit moment zonder wetenschappelijke onderbouwing. Het MUMC maakte een begroting die 2162 euro 'opstart- en monitoringskosten' behelsde. Omdat er naar alle waarschijnlijkheid minder dan vijf patiënten per jaar geïncludeerd zouden kunnen worden, kunnen deze kosten nooit gedekt worden uit beschikbare inclusiegelden. Het MUMC berekende dat voor twee derde van de door hen uitgevoerde consortiumstudies de opstart- en

Monitoring leidt zeer zelden tot meer veiligheid

monitoringskosten hoger zijn dan de benodigde kosten voor salariëring van een onderzoeksverpleegkundige. Gebrek aan goede financiering en de bijbehorende bureaucratie maken dat onderzoekers geneigd zijn dit soort simpel uit te voeren onderzoek dan maar laten lopen. Met als resultaat: beleid naar eigen inzicht van individuele zorgverleners, dat vaak ondoelmatig, ineffectief en soms zelfs schadelijk is.

Futiliteiten

In geval van geneesmiddelenonderzoek is volgens de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) monitoring verplicht. Daarbij is het risico voor de deelnemers – verwaarloosbaar, matig of hoog – bepalend voor de frequentie en intensiteit van die monitoring. Nagevoeg alle onderzoeken uitgevoerd door onze onderzoeksconsortia vallen in de categorie 'verwaarloosbaar risico', omdat het voornamelijk doelmatigheidsstudies zijn over medicatie die al in de dagelijkse

praktijk wordt toegepast. Toch adviseert de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) in alle gevallen een initiatievisite, een jaarlijkse monitoring en een eindvisite door een gecertificeerd persoon. Hierdoor leggen meerdere ziekenhuizen zich strengere dan de wettelijke eisen op, hetgeen leidt tot een overdaad aan bureaucratie, tijdverlies en hoge kosten. Een aantal geplande studies heeft hierdoor al geen doorgang kunnen vinden, zoals de PPROMEXIL-III-studie – die de effectiviteit onderzoekt van amnioninfusie bij ernstig vroegtijdig gebroken vliezen – in het UMC Utrecht. Bovendien leidt de monitoring in zijn huidige vorm zeer zelden tot meer kwaliteit of veiligheid en schiet daarmee naar onze mening zijn doel voorbij. Monitoringsverslagen zijn namelijk opsommingen van futiliteiten, zoals 'er ontbreekt een datum en handtekening op een van de cv's' in plaats van aanbevelingen voor structurele verbeteringen.

Lokale toetsing

Sinds 1 maart 2012 is de nieuwe Richtlijn Externe Toetsing 2012 voor multicenteronderzoek, van de Centrale Commissie van Mensgebonden Onderzoek (CCMO), van kracht. Deze moest de knelpunten van de externe toetsing oplossen door de procedure voor multicenteronderzoek te vereenvoudigen en beter te stroomlijnen. Daarnaast moet elk onderzoeksvoorstel, nadat de METC (medisch-ethische toetsingscommissie) toestemming heeft gegeven, door de raad van bestuur van het betreffende centrum worden goedgekeurd. Echter, deze lokale toetsingsprocedure is een ware papieren tijger en bovendien heeft elk centrum zijn eigen regels bedacht. Sommige gaan zo ver dat ze de kosten voor handelingen die een onderdeel zijn van de 'usual care' – zoals het maken van een echo – uit het onderzoeksbudget betaald willen zien. Veel centra laten – tegen de CCMO-aanbeveling in – studieprotocollen toetsen door een lokale wetenschapscommissie, en weer andere, zoals het VUmc, het Medisch Spectrum Twente, het Amphia, de Isala en het Rijnstate, brengen voor hun eigen procedure

POSITIEF

Bedrijfs- en verzekeringsartsen hebben hun eigen tijdschrift: het TBV. Het nummer van volgende maand wordt een special. Sinds april wordt opgeroepen om bijdragen in te sturen. Er is één voor-schrift voor de auteurs in spe: 'Als het maar positief is!'

Dat is een merkwaardige. Ooit chirurg en internisten meegemaakt, die elkaar verzochten om 'iets positiefs' te vertellen? Een veeg teken als we elkaar aanmoedigen om positief te doen. Dramatisch zelfs. Zo als een moeder, die haar gezin uit-een ziet vallen, en smeekt om vooral de 'leuke' dingen te onthouden. Bedrijfsartsen vinden hun vak niet 'leuk', omdat zij voortdurend in botsing zijn met de markt. De bedrijfs-arts en de markt verstaan elkaars gezondheidsconcept niet.

De bedrijfsarts werkt op basis van een analoog concept van gezondheid: een traploze lijn van minder naar meer gezondheid, te meten aan het niveau van functioneren. Gezondheid is te bevorderen. De bedrijfsarts draagt daaraan bij. Dat is 'positief'. Ik voorspel dat het decembernummer van TBV is gevuld met voorbeelden van dit concept. In de verzuimbegeleiding doet de bedrijfsarts pogingen om het analoog concept te handhaven. Dat mislukt. De markt verlangt een digitaal concept: 'Dokter, wees eindelijk eens duidelijk! Is hij ziek of is hij niet ziek?' Bedrijfsartsen vinden dit niet 'positief'. Daarom roept de beroepsgroep dat ze geen controletaken verricht. Maar de klant – de werkgever, die opdrachtgever is – begrijpt daar geen klap van. De klant heeft namelijk wél een digitaal probleem: hij moet wel/niet loon doorbetalen. Ik ben benieuwd of het decembernummer van TBV ook positieve verhalen heeft over de verzuimbegeleiding. We gaan het meemaken.

Eveline Knibbeler

Er is een onoverzichtelijk woud van regels ontstaan

bedragen in rekening variërend van 500 tot 1500 euro. Meerdere centra schakelen een extern instituut in om te beoordelen of een studie in eigen centrum uitgevoerd kan worden, waardoor de beoordelingskosten toenemen, terwijl volgens de CCMO-richtlijn alleen een handtekening van de raad van bestuur zou volstaan. Een voorbeeld voor de vertraging die zodoende kan worden opgelopen is de HYSNICHE-studie, een gerandomiseerd onderzoek dat het effect van een hysteroscopische nicheresectie op bloedingsklachten onderzoekt. Slechts bij vijf klinieken werd de lokale goedkeuring binnen vier maanden verleend, een termijn die voorheen normaal was. Bij vijf klinieken duurde het acht maanden of langer en nu (zestien maanden na initiële goedkeuring) is er van drie klinieken nog steeds geen toestemming. Ondertussen wordt de hysteroscopische nicheresectie op diverse plaatsen in het land zonder bewijs van effectiviteit uitgevoerd, waarbij zowel de gynaecoloog als het betreffende ziekenhuis de kosten van de ziektekostenverzekeraar vergoed krijgt.

Landelijke afstemming

Het moge duidelijk zijn dat het op deze manier vrijwel onmogelijk wordt om nog langer evaluatieonderzoek te verrichten. Er is nu zo'n onoverzichtelijk woud van regels en documenten ontstaan, dat het een dagtaak is om inzicht te krijgen in alle documenten die nodig zijn om een studie te starten. Door de hoge kosten die de huidige regelgeving genereert, wordt evaluatieonderzoek niet alleen vertraagd, maar ook financieel onmogelijk gemaakt. We willen daarom pleiten voor landelijke afstemming van de regelgeving. De lokale toetsingsprocedures gaan op dit moment tegen de richtlijn van de CCMO in, terwijl deze richtlijn tenminste door academische centra en STZ-ziekenhuizen gevolgd zou moeten worden.

Verder zouden ziekenhuisapotheken *investigator initiated* doelmatigheids-onderzoek naar geneesmiddelen moeten bevorderen in plaats van obstruerende bedragen te vragen. Studies naar de doelmatigheid van al geregistreerde genees-

middelen die geen placebogecontroleerde opzet hebben zouden door de primair toetsende METC niet als geneesmiddelenonderzoek geassocieerd moeten worden. Raden van bestuur van ziekenhuizen zouden meer vertrouwen moeten hebben in samenwerkende onderzoeksconsortia als het onze, waarbij de onderzoeksstructuur als geheel wordt gemonitord, met hier en daar een steekproef, in plaats van de overdaad aan oppervlakkige monitoring die nu wordt toegepast.

Wij hechten er tot slot aan bovenstaande problematiek in een bredere context te zetten. Het evaluatieonderzoek dat wij (willen) doen is nodig om te borgen dat nieuwe interventies die gebruikt gaan worden ook echt effectief zijn, en het is helaas ook nodig om de effectiviteit van veel op dit moment al toegepaste, maar niet geëvalueerde, zorg te evalueren. Schattingen van het percentage niet effectieve zorg die momenteel gewoon uitgevoerd en vergoed wordt lopen uiteen van 25 tot wel 50 procent.³

Als de huidige situatie niet verandert, is evaluatieonderzoek in zijn huidige vorm niet meer uitvoerbaar en wordt het hogere doel van de hele regelgeving, namelijk veilige en effectieve patiëntenzorg, ernstig bedreigd. ■

contact

r.vissenberg@amc.uva.nl
cc: redactie@medischcontact.nl

Dit artikel is geschreven namens de onderzoeksconsortia benigne gynaecologie, voortplantings-geneeskunde en verloskunde.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

web

De voetnoten vindt u bij dit artikel via medischcontact.nl/artikelen.