

Investigator initiated studies halen belangrijke onderwerpen van de plank

Zinvol onderzoek vereist samenwerking

Om praktijkvariatie en onzinnige zorg te voorkomen is evaluatieonderzoek nodig. Artsen moeten daartoe zélf het initiatief nemen. In de verloskunde en kindergeneeskunde is daar al goede ervaring mee opgedaan.



Nicole Boluyt
kinderarts, Emma Kinder-
ziekenhuis, AMC Amsterdam

Maruschka Merkus,
klinisch epidemioloog, Clinical
Research Unit, AMC Amsterdam

Ben Willem Mol,
hoogleraar obstetrie en
gynaecologie, AMC Amsterdam

Correspondentieadres:
n.boluyt@amc.uva.nl;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling
gemeld.

Dit artikel is online gepubliceerd
op 15 februari 2012.

beeld: Getty Images

Richtlijnen vormen de kennisbasis voor het medisch handelen en moeten de kwaliteit en doelmatigheid van de zorg verbeteren. Ze berusten grotendeels op resultaten uit wetenschappelijk onderzoek, maar bij het opstellen ervan wordt vaak geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs is uit wetenschappelijk onderzoek om onderbouwde aanbevelingen voor de praktijk te kunnen doen. Gebrek aan evaluatieonderzoek van voldoende omvang en kwaliteit is hier debet aan.¹ In richtlijnen vertaalt zich dit in 'zwakke' aanbevelingen. In de praktijk leidt dit tot variatie in de zorg en het uitvoeren en betalen van niet-geëvalueerde zorg, die soms, naar achteraf blijkt, onzinnig of zelfs onveilig is. Hoe mooi het concept van de richtlijnen ook is, bij het ontbreken van een vast programma van evaluatieonderzoek voor onderbouwing, zal de beloofde kwaliteits- en doelmatigheidsslag in de zorg niet waargemaakt worden. Vanuit onze ervaring met richtlijnontwikkeling en multicenteronderzoek in de verloskunde en de kindergeneeskunde denken we dat het beter kan.

Commerciële motieven

Vaak bepalen niet de kennislacunes uit richtlijnen de onderzoeksagenda, maar wordt deze gestuurd door commercieel interessante onderwerpen. Vanwege de kleine markt vormen kinderen en zwangere vrouwen dan ook een minder interessante groep voor de industrie. Het geringe aantal *investigator initiated* effectiviteitsstudies heeft verschillende oorzaken. Zulk onderzoek heeft een lange looptijd, het moet aan de eisen van *Good Clinical Practice* (GCP) voldoen, het vereist gezien het veelal noodzakelijke multicenterkarakter samenwerking, het is voor financiering afhankelijk van projectsubsidies en het ontbreekt aan een duurzame infrastructuur. Dit betekent dat onderzoekers voor elk project steeds opnieuw het wiel moeten uitvinden, waarna de opgedane kennis en ervaring met het vertrek van de per definitie tijdelijk aangestelde promovendi grotendeels weer verloren gaan.

Een ander knelpunt is dat de meeste patiënten worden gezien in de algemene ziekenhuizen, waardoor het van groot belang is dat deze participeren in dergelijk onderzoek. Daarnaast formuleren umc's hun eigen onderzoeksthema's en als de onderzoeksvraag daar niet binnen valt, zijn zij soms terughoudend in deelname. Verder telt voor veel afdelingen alleen een eerste of laatste auteurschap, en worden uitsluitend door de afdeling zelf binnengehaalde subsidies gewaardeerd. Tot slot moet onderzoek liefst innovatief zijn om kans te maken op subsidie en dat is evaluatieonderzoek meestal niet. Dit alles leidt ertoe dat legio onderwerpen op de plank blijven liggen, terwijl ondoelmatige zorg doorgaat (zie voorbeelden in *kader 1*).

Verloskunde

Het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing voor verloskundige interventies leidde in 2003 tot een onderzoeksthema Verloskunde binnen het programma DoelmatigheidsOnderzoek van ZonMw. Om de studies efficiënt te organiseren en de kwaliteit te waarborgen door het samenbrengen van expertise, initieerden vijf perinatologische centra het Consortium Verloskundig Onderzoek, dat sindsdien veel projectsubsidies verwierf.² Binnen het consortium is één trialbureau verantwoordelijk voor METC-procedures en kwaliteitsverbetering volgens GCP-normen. Lokale onderzoeksmedewerkers rekruteren in elk ziekenhuis patiënten voor verschillende studies. Databases worden centraal gemaakt en beheerd, en analyses worden uniform uitgevoerd. De onderzoekers

1. Op de plank

Voor *weeënremming* bij acuut dreigende vroeggeboorte worden twee medicijnen veel gebruikt: oxytocineantagonist atosiban, geregistreerd voor deze indicatie maar duur, en calciumantagonist nifedipine, niet voor deze indicatie geregistreerd maar veel goedkoper. Het studievoorstel Apostel III om een directe gerandomiseerde vergelijking uit te voeren, werd binnen het programma Doelmatigheidsonderzoek afgewezen omdat atosiban niet op de lijst dure geneesmiddelen staat en het geen doelmatigheidsprobleem zou betreffen. De fabrikant van atosiban wil een studie waarin haar product direct vergeleken wordt met een niet voor deze indicatie geregistreerd medicijn, natuurlijk niet financieren.

Episodes van *piepen* komen zeer frequent voor bij jonge kinderen (<6 jaar); de cumulatieve prevalentie ligt rond 50 procent. Het overgrote deel van deze kinderen ontwikkelt geen astma op latere leeftijd. Veelvuldig worden zowel door de huisarts als kinderarts inhalatiesteroïden en leukotriene receptorantagonisten (montelukast) voorgeschreven, zonder dat hiervoor voldoende wetenschappelijke onderbouwing is. De vraag of medicatie bij deze groep effectief (en veilig) is, kwam als belangrijkste kennislacune uit de richtlijn Astmabehandeling bij kinderen naar voren. Daar beide middelen al op grote schaal voorgeschreven worden bij deze kinderen, is de industrie waarschijnlijk niet geïnteresseerd in financiering van een vergelijkende, placebogecontroleerde trial.

Binnen het ZonMw-programma Priority Medicines voor Kinderen is deze studie afgewezen in verband met onvoldoende relevantie bij beperkte financiële middelen.

2. Investigator initiated studies

In de Probaat-studie werd het inleiden van de baring met de duurdere prostaglandines (70 euro per patiënt) vergeleken met het in de baarmoedermond inbrengen van de goedkopere ballon (0,60 euro per patiënt).³ De studie toonde aan dat beide methoden resulteren in een vergelijkbaar percentage keizersneden, maar dat de ballon een aanmerkelijk lagere kans geeft op hevig bloedverlies post partum en perinatale asfyxie. Het gebruik van prostaglandines is in de jaren zeventig sterk gepusht door de industrie, waarbij een aanzienlijk marktaandeel veroverd werd zonder dat daar een effectiviteits- of veiligheidstrial voor gedaan hoefde te worden. Het herontdekken van de ballontechniek heeft dus niet alleen geleid tot een aanzienlijke gezondheidswinst voor moeder en kind, maar is tevens kostenbesparend. Was deze trial direct bij introductie gedaan, dan hadden negenduizend gevallen van ernstig bloedverlies en zesduizend gevallen van neonatale asfyxie voorkomen kunnen worden. Kostenreductie: een kleine 50 miljoen euro over dertig jaar. Voor meer voorbeelden zie www.studies-obsgyn.nl.

Ongeveer 40.000 pasgeborenen in Nederland hebben jaarlijks een verhoogd risico op lage bloedsuikers (hypoglykemie). Hypoglykemie kan leiden tot blijvende hersenbeschadiging. Pasgeborenen met een hoog risico worden daarom opgenomen, routinematig gescreend en zo nodig behandeld. Bij richtlijnopstelling bleek echter controversie over de definitie van een 'veilige' glucoseconcentratie, door het ontbreken van wetenschappelijke onderbouwing. De huidige klinische praktijk kent daardoor een grote variatie, wat zowel tot over- als onderbehandeling leidt en wat alleen opgelost kan worden door het genereren van de noodzakelijke wetenschappelijke onderbouwing.

De *Hypo-exitrial* is een pragmatische multicenterstudie, uitgevoerd in zeventien ziekenhuizen, waarbij gekeken wordt naar het effect van lage bloedsuikers op psychomotorische ontwikkeling. De inclusie (690 pasgeborenen) is afgerond. De resultaten van deze studie zullen de onderbouwing leveren voor de aanbevelingen in de richtlijn en tot een doelmatiger beleid voor pasgeborenen met een verhoogd risico op hypoglykemie leiden.



werken grotendeels klinisch en hoeven dankzij de consortiumstructuur relatief maar weinig tijd aan inclusie en administratieve activiteiten te besteden.

De Probaat-studie beschreven in *kader 2* laat zien dat samenwerking in onderzoek de kwaliteit van zorg daadwerkelijk verbetert en bovendien een aanzienlijke kostenbesparing met zich meebrengt.³ Het dilemma over de vraag de bevalling wel of niet in te leiden bij pre-eclampsie aan het einde van de

zwangerschap is inmiddels opgelost, druklijnen blijken bij monitoring van de bevalling obsoleet en bij inleiden van de bevalling is een ballonnetje veiliger dan prostaglandines.^{3 5} De

zorg dat multicenteronderzoek zo moeizaam verloopt, zoals die eerder in dit tijdschrift werd geuit, kan dus wel degelijk overwonnen worden, mits er infrastructuur voorhanden is.⁶

Het aantal deelnemende ziekenhuizen is inmiddels uitgegroeid tot 70, 31 studies zijn succesvol afgerond, 46 studies zijn onderweg en de gepubliceerde studies halen topbladen.

Geneesmiddelen voor kinderen

Van meer dan 50 procent van de geneesmiddelen die aan kinderen worden voorgeschreven is niet bekend of ze effectief en veilig zijn, door het ontbreken van goed onderzoek. In 2008 is daarom het Medicines for Children Research Network (MCRN) opgezet, een nationaal onderzoeksnetwerk om de coördinatie, kwaliteit en efficiëntie van geneesmiddelonderzoek bij kinderen te faciliteren.⁷ Om de kennisbehoefte te inventariseren is de MCRN Research Agenda 2009-2011 opgesteld, waarin belangrijke kennislacunes met betrekking tot het voorschrijven van bestaande geneesmiddelen in de kindergeneeskundige praktijk zijn samengevat. Inmiddels zijn hieruit enkele onderzoeksvoorstellen voortgekomen, die in

Het financieren van kennislacunes zal ook tot kostenbesparing leiden

SAMENVATTING

- Er is een gebrek aan goed klinisch evaluatie-onderzoek.
- Dit leidt tot onacceptabele praktijkvariatie en onzinnige of onveilige zorg.
- Professionals moeten samenwerken bij evaluatieonderzoek en zoeken naar structurele financiering van de benodigde infrastructuur.


investigator initiated multicenterstudies worden uitgevoerd, gefinancierd met ZonMw-project-subsidies.⁸ Ook zijn er vele adviezen verleend aan de farmaceutische industrie met betrekking tot pediatrie onderzoeksplannen, en de opzet en uitvoer van studies. MCRN is als gekwalificeerd lid toegelaten tot de Coordinating Group van het European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency.

Voor continuïteit van de netwerken is wel duurzame infrastructuur nodig en dat vereist een structurele financiële basis.

Financiering

Richtlijncommissies kunnen, liefst in een internationale coördinatie, de kennislacunes vaststellen en onderzoek prioriteren.⁹ Ook patiëntenverenigingen horen hierbij betrokken te worden. Voor uitvoer van de studies zijn onderzoeksnetwerken nodig waarin zowel academische als niet-academische ziekenhuizen deelnemen. Het netwerk schrijft gezamenlijke onderzoeksvoorstellen, waarbij de ziekenhuizen bij toerbeurt in de *lead* zijn. De studieresultaten vormen de onderbouwing van de richtlijn. Implementatie van de richtlijn zal met goede wetenschappelijke onderbouwing

veel eenvoudiger zijn. Structurele financiering van onderzoeksinfrastructuur zoals hierboven beschreven is een *sine qua non*. De umc's, de NFU, de overheid maar zeker ook de zorgverzekeraars moeten hier hun verantwoordelijkheid nemen, en zich realiseren dat ze momenteel met ten minste 20, waarschijnlijk 40 maar mogelijk zelfs tot 60 procent van hun budget niet-doelmatige zorg financieren.¹⁰ Het financieren van kennislacunes zal niet alleen tot kwaliteitsverbetering in de zorg leiden, maar ook tot kostenbesparing, waarbij de investeringen voor een dergelijke infrastructuur ruimschoots terugverdiend zullen worden.

Zorgprofessionals zijn naast inclusie van patiënten verantwoordelijk om de nieuwe kennis in richtlijnen te verwerken en snel toe te passen. Op die manier kunnen we de zo noodzakelijke controle van kosten koppelen aan een even zo wenselijke kwaliteitsverbetering. 



De voetnoten vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

praktijkperikel

Noodlottig overleden collega

Zojuist heb ik in mijn nevenfunctie als gemeentelijk lijkschouwer een trieste opdracht volbracht. Ik moest een mij onbekende collega uit een naburige gemeente, die noodlottig was overleden, schouwen. Inmiddels is het zaterdagochtend, dus bel ik de huisartsenpost om de boodschap door te geven dat ons een stamlid is ontvallen.

Ik krijg eerst de assistente aan de lijn. 'O, ik ken hem niet. Is hij net met pensioen? Ziet u, ik werk hier nog niet zo lang. Maar moet u daarvoor nu de dokter hebben?'

Na enig aandringen krijg ik uiteindelijk toch de collega aan de lijn. 'Hij is toch met pensioen?' En: 'Nee, ik ken hem niet want ik neem alleen soms waar in deze post. Maar ik zal een bericht aan de eigen huisarts sturen.'

Ik dram nog een tijdje door en geef te kennen dat ik deze reactie volstrekt onvoldoende vind. Ik leg uit dat als er een collega uit mijn hagro overlijdt, ik dat toch liever niet via het dorpsroddelcircuit te weten kom. 'Nou, oké, als ik tijd

heb, bel ik hem wel om het bericht door te geven', is het antwoord.

Ze is niet bereid om mij het telefoonnummer van de eigen huisarts te geven. Ik geef haar tot slot mijn 06-nummer en hang ontgoocheld op.

Vier uur later belt de eigen huisarts mij op. De post heeft hem zojuist in kennis gesteld. 'Wat vreselijk! Hij is pas net met pensioen! O, wat erg. Wat is er gebeurd?' Gelukkig, verzucht ik.

Toen ik acht jaar geleden mijn artsenbul haalde, had ik het gevoel toe te treden tot een bondgenootschap van collega-medici en dat gevoel heb ik nog steeds. Ook in roerige tijden hebben we elkaar nodig. Dat dit blijkbaar niet door de hele beroepsgroep zo wordt gevoeld, is jammer en hopelijk uitzonderlijk.

/praktijkperikel

Voetnoten

1. Controlled Trials in Children: Quantity, Methodological Quality and Descriptive Characteristics of Pediatric Controlled Trials Published 1948-2006. Thomson D. PLoS One. 2010 Sep 30;5(9). pii: e13106.
2. Het Consortium Verloskundig Onderzoek. Evaluatieonderzoek in de Nederlandse verloskunde: uitvoering van 6 gerandomiseerde trials binnen een landelijk netwerk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2007;151:771-4. Zie ook www.studies-obsgyn.nl.
3. Jozwiak M, Rengerink KO, Benthem M, van Beek E, Dijksterhuis MG, de Graaf IM, van Huizen ME, Oudijk MA, Papatsonis DN, Perquin DA, Porath M, van der Post JA, Rijnders RJ, Scheepers HC, Spaanderman ME, van Pampus MG, de Leeuw JW, Mol BW, Bloemenkamp KW; for the PROBAAT Study Group. Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2011 Oct 24. [Epub ahead of print]
4. Koopmans CM, Bijlenga D, Aarnoudse JG, van Beek E, Bekedam DJ, van den Berg PP, Burggraaff JM, Birnie E, Bloemenkamp KW, Drogtróp AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, le Cessie S, van Loon AJ, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Spaanderman ME, Stigter RH, Willeskes C, Mol BW, van Pampus MG. Induction of labour versus expectant monitoring in women with pregnancy induced hypertension or mild preeclampsia at term: the HYPITAT trial. Lancet 2009;374:979-88.
5. Bakker JJH, Verhoeven C, Janssen P, van Lith JM, Van Oudgaarden E, Bloemenkamp KW, Papatsonis D, Mol BW, Van der Post JAM. Does internal tocodynamometry improve the outcome of labour? A randomised controlled trial comparing monitoring of contractions with an intra uterine pressure catheter to an external tocotransducer during induced or augmented labour. N Engl J Med. 2010;362:306-13.
6. M. Evenblij, Multicenter onderzoek vraagt vooral geduld, medisch contact 2010, 787-790
7. [http:// www.mcrn.nl](http://www.mcrn.nl)
8. Onland et al. Systemic Hydrocortisone To Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in preterm infants (the STOP-BPD study); a multicenter randomized placebo controlled trial. BMC Pediatrics 2011;11:102. Zie ook <http://www.neonatalogiestudies.nl/>
9. <http://www.globalobstetricnetwork.org/>
10. <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/about/knowledge.jsp>