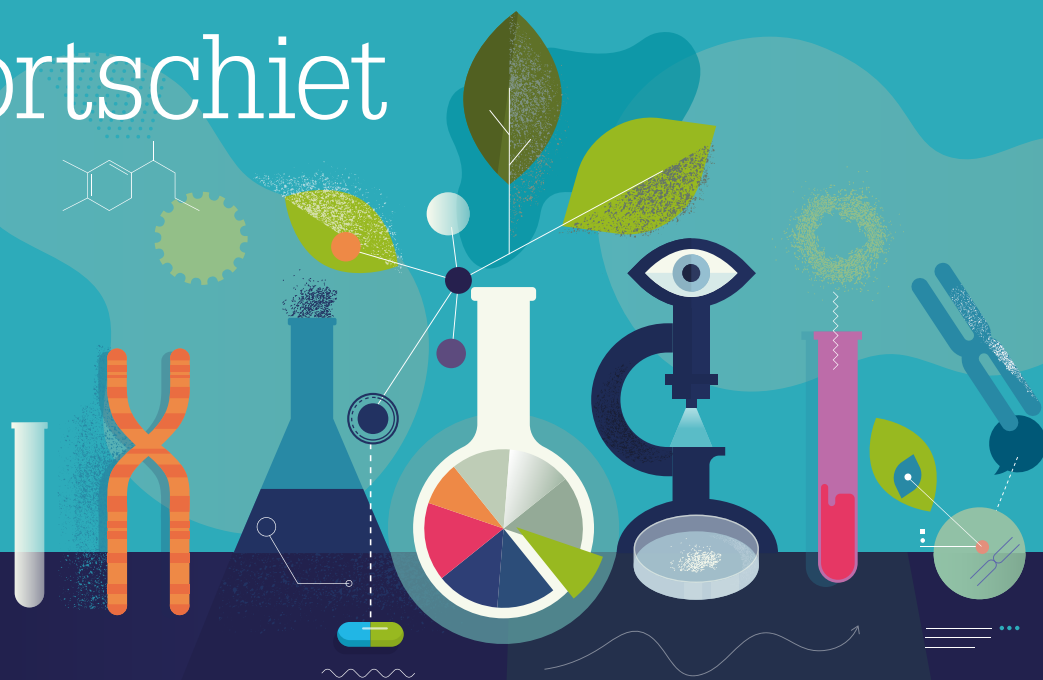


RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL GEEFT NIET ALTIJD DE ANTWOORDEN DIE DE DOKTER ZOEKT

Als standaardonderzoek tekortschiet



Lang niet altijd geven RCT's informatie waarmee dokters in de praktijk uit de voeten kunnen. Ze bieden te weinig 'real world evidence'. Er zijn verschillende alternatieven in zwang, maar ook die kennen nadelen. Een beknopte gids.

GETTY IMAGES

Nog altijd is de gerandomiseerde placebogecontroleerde trial (RCT) de gouden standaard in het geneeskundig onderzoek. Grondvorm: twee gelijkwaardige patiëntengroepen worden vergeleken, waarbij het lot bepaalt wie de behandeling krijgt en wie een placebo. Maar inmiddels is duidelijk dat RCT's ook beperkingen kennen. Zo hebben ze weliswaar een sterke interne validiteit – de mate waarin een uitspraak over causaliteit tussen interventie en uitkomst van de behandeling op basis van de studie is gerechtvaardigd – maar de externe validiteit laat nogal eens te wensen over. Anders gezegd: generalisatie van de bevindingen buiten de onderzochte groep is lang niet altijd verantwoord. Dat komt omdat RCT's vaak een te korte follow-up kennen – om bijvoorbeeld bijwerkingen in beeld te krijgen –, de geïncludeerde patiënten geen goede afspiegeling zijn van de doelgroep (geen of te weinig inclusie van ouderen, kinderen of patiënten met comorbiditeit bijvoorbeeld), en omdat van-

wege de kosten en de korte tijdsspanne soms uitsluitend is vertrouwd op surrogaateindpunten. Dat heeft geleid tot een kloof tussen de uitkomsten van deze trials en de wetenschappelijke en vooral praktische vragen die leven onder artsen. Er is, zoals dat heet, te weinig 'real world evidence'. Artsen en onderzoekers beschikken inmiddels over verschillende methoden om die kloof te overbruggen. Zo zou er meer ruimte moeten zijn voor 'pragmatisch onderzoek' dat moet uitwijzen welke patiënten wel baat hebben bij een therapie en welke niet. Ook is er meer oog gekomen voor de invloed van individuele patiëntkarakteristieken, zoals biomarkers en genexpressieprofielen, vooral in de oncologie. Allemaal bedoeld om de transitie te maken van groepsbewijs naar bewijs relevant voor de behandeling van het individu. Intussen bestrijdt vrijwel niemand dat de RCT nog altijd het beste gereedschap is om causaliteit aan te tonen, en dat al die alternatieve methoden ook hindernissen en beperkingen kennen.

1 OBSERVEREN

Vooraf voor onderzoek in de chirurgie kan observationeel onderzoek een goed alternatief voor de RCT zijn. Daarvan is in ieder geval traumachirurg Marijn Houwert (UMC Utrecht) overtuigd: 'We hebben al enige tijd een methodologische onderzoekslijn waarin we ernaar streven om zo betrouwbaar mogelijk klinisch relevant onderzoek te doen in een omgeving met zeer beperkte financiële middelen. We hebben daarin laten zien dat observationele studies een wezenlijke bijdrage kunnen leveren aan de evidence voor chirurgische vraagstukken.' Houwert en zijn collega's vergeleken bijvoorbeeld bij patiënten met een gebroken sleutelbeen twee operatieve technieken: plaatfixatie en intramedullaire fixatie (patiënten krijgen een pen). In een systematische review annex meta-analyse namen ze de uitkomsten van zowel observationeel onderzoek als van RCT's mee. Beide typen onderzoek lieten hetzelfde behandel-effect zien. 'We hebben ook zelf een RCT opgezet. Dat kost, zeker in de chirurgie, niet alleen veel geld en tijd, maar ook veel moeite; je hebt te maken met patiënten die niet gerandomiseerd willen worden en met artsen die wel willen meedoen maar dan wel hun eigen operatietechniek willen toepassen. Het resultaat: geen verschil met de uitkomsten van observationeel cohort-onderzoek. We hebben ook nog een meta-analyse gedaan waarin we opereren vergeleken met conservatief beleid en ook daaruit bleek dat het observationele onderzoek dezelfde resultaten gaf als de RCT's.' Houwert legt uit hoe zulk observationeel onderzoek

kan worden opgezet: 'Stel wij opereren een bepaalde fractuur met de ene techniek en de collega's in een ander ziekenhuis doen dat met een andere aanpak. Je vergelijkt dan de door ons geopereerde patiënten *propensity matched* – dus gecorrigeerd voor leeftijd en andere confounders – met de patiënten van de collega's in het andere ziekenhuis, en analyseert vervolgens de verschillende uitkomsten.'

Patiëntkenmerken

Hoogleraar klinische epidemiologie Rolf Groenwold (LUMC), betrokken bij het onderzoek van Houwert, zegt dat de creativiteit van chirurgen vaak slecht te vangen is in een RCT, maar wel in observationeel onderzoek. 'De techniek en vaardigheid van de chirurgen die deelnemen aan RCT's zijn niet altijd representatief voor de vaardigheden van chirurgen in de dagelijkse praktijk. De vertaalslag van de resultaten van een RCT naar de dagelijkse praktijk valt daardoor niet altijd goed te maken. Waar de keuze bij het voorschrijven van een bepaald geneesmiddel voornamelijk wordt gestuurd door patiëntkarakteristieken, in het bijzonder hoe ernstig ziek een patiënt is en in welke mate hij reageerde op eerdere behandelingen, daar gelden andere overwegingen bij de keuze om bijvoorbeeld een achillespeesruptuur of een gebroken sleutelbeen wel of niet te opereren, zoals de ervaring of overtuiging van de behandelend chirurg.'

Meer dan de helft van de gevraagde patiënten weigerde deel te nemen

Patiëntkenmerken kunnen wel een grotere invloed hebben op de keuze tussen een operatie of conservatief beleid. Voorbeeld is een RCT waarin fractuurfixatie van proximale humerusfracturen werd vergeleken met conservatief beleid, maar waaraan meer dan de helft van de gevraagde patiënten weigerde deel te nemen. Of neem kransslagadervernauwing: moet er een bypass komen ja of nee? 'Dat wordt', zegt Groenwold, 'niet bepaald door het gegeven waar een chirurg is opgeleid of hoe vaardig hij is in de ene of andere operatietechniek, maar door hoe ziek de patiënt is.' Hoe meer zulke patiëntspecifieke overwegingen een rol spelen, waarschuwt hij, hoe groter risico op vertekening, hoe moeilijker het wordt om uitsluitend te varen op het kompas van de uitkomsten van observationeel onderzoek.



2 PRECISEREN

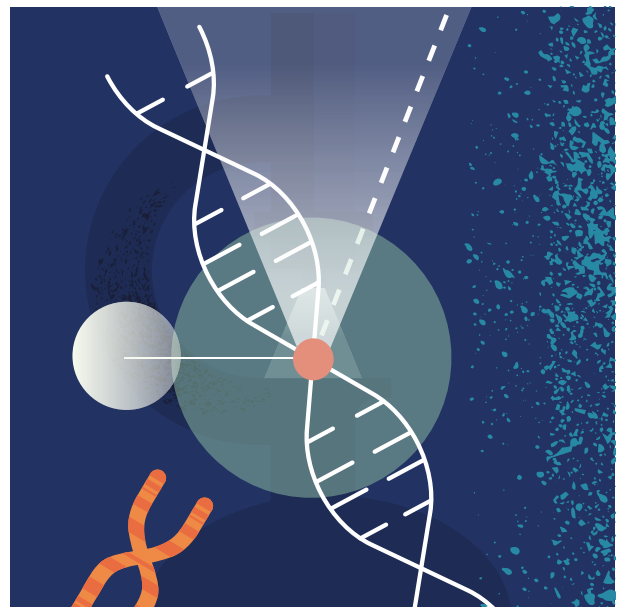
In sommige deelgebieden van de geneeskunde, met name de oncologie, verdringen nieuw typen trials de gebruikelijke RCT's. In deze 'precisiegeneeskunde' gaat het erom nieuwe behandelingen op geleide van biomarkers, zoals tumorspecifieke genetische veranderingen, te testen in een (meestal kleine) patiëntengroep, waarvan op basis van eerder onderzoek mag worden verwacht dat juist deze patiënten daar baat bij zullen hebben. Meestal zijn het complexe designs. Drie basisvormen staan op de voorgrond: de *umbrella*-, *basket*- en *platform*-trial. In een overzicht in NEJM geven Janet Woodcock, directeur van het Center for Drug Evaluation and Research van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), en haar voorganger op die post Lisa LaVange de voornaamste kenmerken. In een *umbrella*-trial worden subgroepen van patiënten met een bepaalde ziekte, bijvoorbeeld borstkanker of longkanker, op basis van genetische markers of biomarkers behandeld met middelen waarvan verwacht wordt dat die bij hen het beste werken. De controlegroep krijgt de standaardbehandeling.

Uitdaging

Ook hier zijn mitsen en maren: een commissie ingesteld door de verzamelde afgevaardigden van de diverse nationale geneesmiddelautoriteiten van de EU, de Heads of Medicines Agencies (HMA), kwam onlangs met een kritische evaluatie. In dat rapport stelt de commissie dat complexe designs 'een uitdaging' vormen voor de bestaande EU-regelgeving. Ze morrelen niet alleen aan de definitie van de gangbare klinische trial, de commissie is er ook niet zeker van of deelnemers aan deze trials altijd goed en helder geïnformeerd zijn. Ook zijn er zorgen over de veiligheid, omdat het bij zulke ingewikkelde designs en de bijbehorende organisatie niet altijd gemakkelijk is overzicht te houden over de risico-batenbalans van de trial. De commissie heeft ook 'zorgen over de wetenschappelijke waarde en de uitkomsten van deze complexe klinische trials vanwege het parallel testen van verschillende experimentele medicijnen in kleine aantallen personen'. Verder zou het risico op zogeheten type-1-fouten mogelijk toenemen; dat zijn fouten waarbij werkzaamheid wordt geconcludeerd terwijl die er feitelijk niet is.

De commissie is er niet zeker van of deelnemers altijd goed geïnformeerd zijn

In een *basket*-trial gaat het om patiënten met verschillende ziekten (meestal verschillende soorten kanker) die allen worden geselecteerd op de aanwezigheid van een bepaalde target. Deze 'targetpositieve' patiënten worden vervolgens geïncludeerd en behandeld met steeds hetzelfde geneesmiddel. In een *platform*-trial ten slotte worden verschillende therapieën die aangrijpen op verschillende doelen bij een en dezelfde ziekte achtereenvolgens getest, waarbij een algoritme uitmaakt welk middel in het onderzoek komt dan wel de trial weer moet verlaten. Anders dan bij de pragmatische trials kunnen onderzoekers bij dit type trials niet uitsluitend uit de voeten met conventionele statistische technieken. Nieuwe technieken zijn nodig om bij de vaak kleine (sub)groepen toch tot valide en betrouwbare resultaten te komen.





3 COMPLEMENTEREN

Nog een mogelijkheid om tot meer 'real world evidence' te komen is de kennis vergaard met RCT's te complementeren met de uitkomsten van pragmatische trials. Die zijn zo opgezet dat ze onmiddellijk relevant zijn voor de dagelijkse praktijk, doordat ze de (kosten)effectiviteit en werkzaamheid onderzoeken van interventies die inmiddels gangbare, dagelijkse routine zijn. Idealiter hebben zulke trials dus een grote externe validiteit. Ton de Boer, voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en hoogleraar grondslagen van de farmacotherapie (Universiteit Utrecht), daarover: 'Bij het CBG zijn we altijd geïnteresseerd in kennis over middelen nadat ze op de markt zijn gekomen. Wij richten ons vooral op veiligheid in casu nieuwe bijwerkingen, maar we zouden ook veel meer willen weten over gunstige effecten van medicijnen, ook die kunnen immers invloed hebben op het "label" of leiden tot aanpassing van bestaande richtlijnen. Het onderzoek nadat een middel op de markt is gekomen, is echter vooral observationeel van aard, en dus hebben we alleen maar valide informatie over de veiligheid. Als je niet randomiseert in de dagelijkse praktijk wordt het heel moeilijk gunstige effecten betrouwbaar te linken aan een geneesmiddel. Verder willen zorgverleners nieuwe middelen – ook in het kader van de vergoeding – graag vergelijken met bestaande therapieën. Voorbeeld: er zijn meer dan honderd middelen op de markt die bloeddruk verlagen. Hoe verhouden die zich tot elkaar? Wat is de beste keuze? Hoe zit het met de *comparative effectiveness*? Ook al omdat sommige zijn toegelaten op basis van de uitkomsten op een surrogaatparameter, niet op harde eindpunten: het optreden van hart- en vaatziekten.' De Boer denkt dat lang niet alle artsen zich bewust zijn van wat pragmatische trials in dat opzicht kunnen opleveren. 'Terwijl er een belangrijke tendens is om research en care dichter bij elkaar te brengen, omdat we beseffen dat we veel meer kunnen leren van wat we dagelijks doen dan nu het

geval is.' Zo heel veel moeite, tijd en geld hoeft het ook niet te kosten, meent hij. 'Een pragmatische studie vraagt om randomisatie in de dagelijkse praktijk, maar dat gebeurt feitelijk al op natuurlijke wijze, want de ene dokter schrijft bij hetzelfde beeld het ene en de andere dokter het andere middel voor. Dus waarom zouden we dat niet formaliseren in de vorm van een trial. De betreffende gegevens worden vaak al verzameld in databases.'

Informed consent

Toch zijn er wel hindernissen, weet hij. 'Belangrijk is in de eerste plaats equipoise: het kan niet zo zijn dat bekend is dat de ene behandeling beter is dan de andere en dat je dan als-nog gaat randomiseren. Beide te vergelijken behandelingen moeten, uitgaande van de bestaande kennis, gelijkwaardig zijn. Een pragmatische trial geldt dan als "low risk". Dan is er ook nog de kwestie van het informed consent. Volgens Europese regelgeving moet je dat bij elke randomisatie vragen. De Boer: 'Dat maakt dat patiënten en artsen in de praktijk afhaken. Mijn idee is: als je in het kader van een pragmatische trial niets extra's doet buiten de gebruikelijke routine – dus geen extra bloedprikken, geen vragenlijsten laten invullen enzovoort – dan zou dat vragen om informed consent eigenlijk niet nodig moeten zijn. Je zou je ook kunnen voorstellen dat bepaalde huisartsen meedoen met dergelijke studies en dat je als patiënt van meet af aan weet dat de mogelijkheid bestaat dat je bij zo'n huisarts aan een studie deelneemt. Patiënten zouden dan wel altijd een opt-out moeten kunnen krijgen.' En wat de financiering betreft: de industrie staat volgens De Boer nogal ambivalent tegenover deze trials, maar veel hoeven ze ook niet te kosten – enige tienduizenden euro's schat hij – want de gegevens zijn immers al beschikbaar in databases. Databases die je wel met de nodige methodologische en statistische omzichtigheid moet gebruiken, vindt klinisch epidemioloog Groenwold. Want in routinematig verzamelde gegevens zitten altijd meetfouten, ontbreken waarnemingen en loop je kans op systematische vertekening. 'Er zijn wel instrumenten om daarvoor te corrigeren. Dat werkt grofweg zo: stel je hebt de gegevens van een man van 43 met een BMI van 27 maar zijn cholesterolgehalte is niet geregistreerd. Dan kun je kijken naar patiënten van dezelfde leeftijd en BMI bij wie het cholesterolgehalte wel is vastgelegd. Dat gegeven kun je dan als een schatting gebruiken. Je hebt dan dus andere data nodig om de data die je gebruikt te corrigeren. Maar als je schatting niet klopt, kun je ook vreselijk de mist ingaan.' ■

web

Meer over dit onderwerp vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.