

## TER DISCUSSIE

# Klinisch wetenschappelijk onderzoek in de chirurgie; terug naar 'de operette'?

E.G.J.M. (Robert) Pierik en Willem A. Bemelman

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneesk. 2011;155:A2359

In 1996 schreef de hoofdredacteur van *The Lancet* Richard Horton een uiterst kritisch en daardoor prikkelend hoofdredactioneel onder de veelzeggende titel 'Surgical research or comic opera: questions, but few answers' (Heelkundig onderzoek of een operette: vragen, maar weinig antwoorden).<sup>1</sup> Het ontbrak de internationale chirurgische gemeenschap in zijn ogen aan creatief ontworpen en zorgvuldig uitgevoerde prospectieve gerandomiseerde studies (RCT's). Hij riep op tot meer, maar vooral ook methodologisch beter klinisch onderzoek.

In het afgelopen decennium lijkt deze kritiek goeddeels weerlegd. Een groot aantal internationale, prospectief gerandomiseerde chirurgische trials werd opgezet en de resultaten daarvan werden in vooraanstaande tijdschriften gepubliceerd. Vooral op het gebied van de laparoscopische en de oncologische chirurgie, maar ook de vaatchirurgie werden onderzoeksresultaten verkregen waardoor steeds vaker in de dagelijkse chirurgische praktijk sprake kan zijn van de zo gewenste evidence-based chirurgie.

**Nederland** Nederlandse chirurgen hebben in belangrijke mate bijgedragen aan deze ontwikkeling. In ons relatief kleine, goed georganiseerde land staat de gezondheidszorg op een hoog niveau en hebben chirurgen onderling veelal uitstekende contacten. Die omstandigheden hebben er mede toe bijgedragen dat de afgelopen jaren in ons land gerandomiseerde multicenterstudies werden ontworpen, opgezet en afgerond. Dit was onder andere op het gebied van liesbreukchirurgie, rectumcarcinoom, vaatchirurgie, abdominale sepsis, maagperforatie, laparoscopische adhesiolysis, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Daarover werd in toonaangevende tijdschriften gepubliceerd.<sup>2-8</sup>

In een recente internationale vergelijking van aantallen publicaties per inwoner in chirurgische tijdschriften komt Nederland dan ook niet geheel verrassend als best presterende natie naar voren.<sup>9</sup> Patiëntgebonden onderzoek, met name naar klinisch relevante, veel voorkomende aandoeningen, kan vrijwel niet geschieden zonder medewerking van de niet-academische ziekenhuizen. De extra inspanningen die geleverd moeten worden om dit mogelijk te maken, worden ruimschoots beloond door de waarde van de verkregen kennis. Bovendien leidt participatie vaak tot een hoger niveau van zorg voor alle deelnemende patiënten.

## PROPATRIA-STUDIE

In 2003 werd de dubbelblinde, placebogecontroleerde PROPATRIA-studie in 15 Nederlandse ziekenhuizen verricht. Deze grote, deels door de overheid en universiteit gesubsidieerde studie onderzocht de potentieel positieve effecten van probiotica op de overleving van patiënten met een zeer ernstige pancreatitis. Als gevolg van de onverwachte oversterfte in de behandel-arm van de studie werden met name de administratieve, procedurele en juridische aspecten van patiëntgebonden onderzoek kritisch geëvalueerd. In december 2009 verscheen in dat kader een belangwekkend en kritisch gezamenlijk rapport van de Inspectie voor de Gezondheidszorg, de Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek en de Voedsel en Waren Autoriteit. Daarin stond een groot aantal aanbevelingen voor onderzoekers, medisch-ethische commissies, ziekenhuisbesturen en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.<sup>10</sup>

Het gedegen rapport is geschreven vanuit het perspectief van patiëntveiligheid en heeft verstrekkende gevolgen voor het verrichten van patiëntgebonden onderzoek in Nederland. Uiteraard mag de patiëntveiligheid nooit en te nimmer in het gedrang komen tijdens klinisch onderzoek, dat staat buiten kijf. Wie echter de consequenties van de nieuwe regelgeving bestudeert, kan haast niet anders concluderen dan dat hiermee de betrokken chirurgen ontmoedigd worden om naast hun klinisch praktische werkzaamheden te participeren in prospectief gerandomiseerd onderzoek. De veranderde wet- en regelgeving heeft niet alleen grote consequenties voor het chirurgische wetenschappelijke onderzoek maar voor

Isala Klinieken, afd. Chirurgie, Zwolle.

Dr. E.G.J.M. Pierik, chirurg.

Academisch Medisch Centrum,

afd. Chirurgie, Amsterdam.

Prof.dr. W.A. Bemelman, chirurg.

Contactpersoon: dr. E.G.J.M. Pierik

(e.g.j.m.pierik@isala.nl).

ieder klinisch wetenschappelijk onderzoek in Nederland dat door zorginstellingen wordt geïnitieerd ('investigator initiated'). Want de lat werd hoog gelegd.

### VERANDERENDE REGELGEVING

Wie vanuit een participierend ziekenhuis deel wil nemen aan RCT's zal om te beginnen een cursus over de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen of 'Good Clinical Practice' met goed gevolg moeten hebben afgelegd. Op elk moment moet van elke deelnemende patiënt bekend zijn wie verantwoordelijk is voor het afnemen van het 'informed consent', wie beslist tot inclusie van de patiënt en wie patiëntgegevens opneemt of verbetert in het digitale patiëntenformulier ('case-record form') en het overzicht van de laboratoriumwaarden; deze verantwoordelijkheden moeten gedocumenteerd, met handtekeningen bekrachtigd en beschikbaar zijn, 24 uur per dag. Iedere gedelegeerde activiteit of subactiviteit en verantwoordelijkheid dient eveneens met handtekeningen bekrachtigd gedocumenteerd te worden.

De intenties van de zorgvuldigheid waarmee bijvoorbeeld de informed-consentprocedure moet worden verricht, staan niet ter discussie. Een zorgvuldige procedure vraagt echter zoveel tijdsinspanning dat dit voor de clinicus practicus haast niet haalbaar is. De patiënt dient in niet-technische bewoordingen geïnformeerd te worden in de patiënteninformatiebrief en op de hoogte te zijn van het informed-consentformulier die beide door de METC goedgekeurd zijn, de patiënt dient voldoende tijd en mogelijkheid te hebben om vragen te stellen, de informed-consentformulieren dienen in tweevoud en dubbelgedateerd ondertekend, opgeborgen en bewaard te worden en hiervan dienen dan wederom aantekeningen gemaakt te worden in het patiëntendossier.

De wettelijke verplichting tot zorgvuldige voorlichting vooraf bestaat al langer, onder andere voor operatief ingrijpen, en is inmiddels gemeengoed geworden. Maar de verlangde zorgvuldigheid en uitgebreidheid van de voorlichting die GCP met zich meebrengt, is in onze ogen niet meer mogelijk binnen het reguliere dokter-patiëntcontact en vereist ondersteuning en voorbereiding door onderzoeksverpleegkundigen of researchassistenten.

Dan volgen nog de randomisatieprocedure en het bijhouden van het case-record form tot aan het einde van de follow-up. Dit formulier werd vroeger meestal achteraf gecompliceerd door de onderzoeker vanuit het organiserend centrum. Binnen de huidige regelgeving mogen en moeten alleen de lokale onderzoekers dat nu doen.

De verplichting tot het opslaan en gedurende vele jaren bewaren van alle formulieren, zowel het informed-consentformulier als de case-record forms, zou in onze ogen zeer wel - en veel gemakkelijker - ondervangen kunnen

worden door digitale opslag op speciale, beschermde studiewebsites, beheerd door bijvoorbeeld een onafhankelijke studiecoördinator. Maar hier voorziet de wet niet in. Een groot voordeel is wel dat er een continue monitoring van data moet plaatsvinden, zoals ook in de onderzoeken naar geneesmiddelen en medische hulpmiddelen die door de industrie worden gesponsord. Zo wordt gecontroleerd of wat in het case-record form staat ook overeenkomt met de werkelijkheid. De interne validiteit en kwaliteit van de data zijn zo geborgd. De kwaliteit van de studie is dan optimaal gegarandeerd, wat acceptatie in vooraanstaande internationale tijdschriften zal vergemakkelijken.

### CONSEQUENTIES VOOR DE PRAKTIJK

In 2006 waarschuwden Aufenacker et al. in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* reeds voor de steeds groter wordende noodzaak om financiering te vinden voor multicentrisch gerandomiseerd chirurgisch onderzoek. In hun ogen was volledig en betrouwbaar datamanagement bij studies met complexe vraagstellingen vrijwel niet meer mogelijk zonder professionele ondersteuning.<sup>11</sup> De recente veranderende wet- en regelgeving betreffende klinisch wetenschappelijk onderzoek maakt deze toekomstvisie nu tot harde realiteit.

Good Clinical Practice vereist een andere organisatiestructuur in met name de perifere ziekenhuizen die willen participeren in prospectief klinisch onderzoek. Een dergelijke structuur, gekenmerkt door de aanwezigheid van onderzoeksverpleegkundigen of researchassistenten die zich uitsluitend bezighouden met studiebegeleiding en datamonitoring, is aanwezig in de academische ziekenhuizen maar zal nu ook zijn intrede moeten doen in de niet-academische ziekenhuizen. Dat betekent ook dat bij het aanvragen en honoreren van financiering voor toekomstig onderzoek nadrukkelijk geld gereserveerd zal moeten worden voor professionele studiebegeleiding en monitoring. Dit geldt voor onderzoeksaanvragen in zowel de tweede als de derde geldstroom en vereist daarmee ook een andere opstelling van de betrokken organisaties, zoals ZonMw en de medische industrie.

Het regeerakkoord van 7 oktober 2010 voorziet niet in een versteviging van de huidige positie van het klinisch wetenschappelijke onderzoek in Nederland en maakt hiervoor geen extra geld vrij.

Het vinden van financiële ondersteuning voor chirurgisch onderzoek bij de medische industrie stuit op veel meer bezwaren en weerstand dan bijvoorbeeld voor farmaceutisch of oncologisch onderzoek. De marges op chirurgische producten zijn kleiner en er bestaat geen traditie zoals in de farmaceutische industrie om substantiële onderzoeksgelden te reserveren voor uitgebreide RCT's met nieuwe producten.

## CONCLUSIE

Nederland heeft de afgelopen jaren met vele prospectieve, gerandomiseerde chirurgische multicentrische studies een belangrijke bijdrage geleverd aan de huidige stand van de medische wetenschap. Wil zij niet terugzakken naar het vermeende niveau van een goedbedoelde operette - de 'comic opera' waar Horton in 1996 over schreef - dan zal een spoedige en ingrijpende reorganisatie van met name de perifere, aan onderzoek deelnemende ziekenhuizen noodzakelijk zijn om aan de recent aangescherpte eisen van Good Clinical Practice te kunnen

blijven voldoen. Een ieder die bij klinisch wetenschappelijk onderzoek betrokken is, zal zich van de financiële consequenties daarvan bewust moeten zijn.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 29 november 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A2798

[Meer op www.ntvg.nl/opinie](http://www.ntvg.nl/opinie)

## LITERATUUR

- Horton R. Surgical research or comic opera: questions, but few answers. *Lancet* 1996; 347: 984-5.
- Liem MS, van der Graaf Y, van Steensel CJ, Boelhouwer RU et al. Comparison of conventional anterior surgery and laparoscopic surgery for inguinal-hernia repair. *N Engl J Med* 1997;29:336 ; 1541-7.
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;30:345:638-46.
- Van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *JAMA* 2007;22:298: 865-72.
- Bertleff MJ, Halm JA, Bemelman WA, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open repair of the perforated peptic ulcer: the LAMA Trial. *World J Surg*. 2009;33:1368-73.
- Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. *Ann Surg*. 2006;243:143-9.
- Swank DJ, Swank-Borderwijk SC, Hop WC, et al. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled Multi-centre trial. *Lancet*. 2003;361:1247-51.
- De Bruin JL, Baas AF, Buth J, et al. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010;362:1881-89.
- Van Rossum M, Bosker BH, Pierik EG, Verheyen CC. Geographic origin of publications in surgical journals. *Br J Surg*. 2007;94:244-7.
- Onderzoek naar de PROPATRIA-studie. Lessen voor het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in Nederland. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg, Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek en Voedsel en Waren Autoriteit; 2009.
- Aufenacker TJ, Bannenberg J, van Geldere D, Scheijde E, Juttmann JW, Gouma DJ, Simons MP. Kwaliteit van een ongefinancierde multicentrische gerandomiseerde trial in niet-academische ziekenhuizen; een audit. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2006;150:1337-41.