

Proefpersonen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek moeten er op kunnen vertrouwen dat dat onderzoek zorgvuldig en deskundig is opgezet en ook zo wordt getoetst én uitgevoerd. In de PROPATRIA-studie schortte het daaraan. Dit concluderen de Inspectie voor de Gezondheidszorg, de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek en de Voedsel en Waren Autoriteit in hun gezamenlijk onderzoek naar aanleiding van een onverwacht hoog aantal sterfgevallen in de groep die in de PROPATRIA-studie probiotica kregen. Volgens de onderzoekers was de PROPATRIA-studie niet geheel in overeenstemming met de richtlijnen voor 'good clinical practice' opgezet en uitgevoerd. We geven hier een samenvatting van het rapport met de nadruk op de aanbevelingen die de toezichthouders doen voor onderzoek dat door ziekenhuizen is geïnitieerd. Het volledige rapport met bijlagen is te vinden op www.igz.nl.

Op 23 januari 2008 werden in het Universitair Medisch Centrum Utrecht de resultaten van een klinisch onderzoek naar probiotica gepresenteerd: de PROPATRIA-studie. In deze studie werd het effect onderzocht van het toedienen van een probioticamengsel aan patiënten met voorspeld ernstige acute pancreatitis. Het bleek dat er significant meer proefpersonen waren overleden in de groep die het experimentele middel kreeg toegediend (24 van de 152 proefpersonen) dan in de placebogroep (9 van de 144 proefpersonen).¹ Dat was voor de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) aanleiding om gezamenlijk een onderzoek uit te voeren naar deze studie. Dit onderzoek werd op 17 december 2009 gepresenteerd.²

VERBETERING NODIG OM VERANTWOORD KLINISCH ONDERZOEK TE BORGEN

De toezichthouders concluderen dat de opzet, toetsing en uitvoering van de PROPATRIA-studie op een aantal belangrijke punten tekortschoot. Er waren onder meer ernstige tekortkomingen in de opzet en uitvoering van het onderzoeksprotocol, slechts 2 van de 33 sterfgevallen werden direct gemeld, patiënten waren niet volledig over mogelijke bijwerkingen geïnformeerd en ook de bedrijfscontroles bij de fabricage van het onderzoeksproduct schoten tekort. Ook concluderen de inspecties dat de toetsing van de PROPATRIA-studie door de oordelende medisch-ethische toetsingscommissie (METC) niet op alle punten in lijn met de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO) is uitgevoerd.

Deze tekortkomingen – afzonderlijk of in combinatie – zijn volgens de onderzoekers niet de oorzaak van de onverwacht verhoogde sterfte in de probiotica-groep. Wel zou de veiligheid van de patiënten beter geborgd zijn

*Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde,
Amsterdam.*

Dr. J.O.M. Zaat, adjunct-hoofdredacteur en prof.

dr. P.W. de Leeuw, hoofdredacteur.

Contactpersoon: dr. J. Zaat (j.zaat@ntvg.nl).

geweest als was voldaan aan de criteria voor verantwoord klinisch onderzoek. De PROPATRIA-studie biedt ook voor ander klinisch wetenschappelijk onderzoek in mensen waardevolle lessen, zowel voor onderzoekers, METC's als beoordelende instanties en raden van bestuur van ziekenhuizen als opdrachtgever.

VOLLEDIG EN EENDUIDIG ONDERZOEKSPROTOCOL

Verantwoord onderzoek begint bij het onderzoeksprotocol. De gezamenlijke toezichthouders vinden dat dat beter kan en stellen een aantal eisen.

Onderzoekers moeten een volledig en eenduidig protocol opstellen, dat nauwgezet alle taken en verantwoordelijkheden en te volgen procedures beschrijft. Hierin moet duidelijk staan wat men wel en wat men niet als een ernstig ongewenst voorval ('serious adverse event') beschouwt. Ook moet er een eenduidige meldprocedure in staan, zodat alle ernstige ongewenste voorvallen tijdig en op correcte wijze gemeld worden bij bijvoorbeeld een monitoringscommissie ('data and safety monitoring committee', DSMC) en de oordelende METC. Bij de PROPATRIA-studie was het melden van ernstige ongewenste voorvallen niet duidelijk vooraf beschreven.

De IGZ en de CCMO vinden dat het wettelijk verplicht moet worden om ernstige ongewenste voorvallen tijdig te melden aan de oordelende METC, ook voor niet-geneesmiddelenonderzoek. Nu is dat voor voedingsmiddelenonderzoek in klinische setting nog niet wettelijk vastgelegd. Opdrachtgevers, DSMC's en METC's moeten vanuit het oogpunt van patiëntveiligheid toezien op heldere meldprocedures, ongeacht of deze wettelijke verplichting er komt.

Het onderzoeksprotocol moet ook een ondubbelzinnige statistische paragraaf bevatten. Hierin moet eenduidig beschreven zijn hoe en door wie de verkregen gegevens verwerkt worden en op welke manier statistische analyses worden uitgevoerd. Een toets van een ervaren statisticus is hierbij zeer wenselijk. Het protocol moet ook aangeven welke uitkomsten bij een interimanalyse aanleiding zijn de resultaten te deblinderen, en hoe besluitvorming plaatsvindt over continuering van het onderzoek.

In de PROPATRIA-studie zijn de statistische testen volgens de onderzoekers wel volgens protocol uitgevoerd, maar niet volgens datzelfde protocol geïnterpreteerd. De verschillen tussen de probioticagroep en de placebogroep hadden aanleiding moeten zijn om de resultaten te deblinderen en dat had tot een andere beslissing over de voortgang van het onderzoek kunnen leiden. Op dit moment discussiëren wetenschappers over de correctheid van de gebruikte statistische toetsen. Volgens de IGZ en de CCMO moet deze discussie ook in het academische veld gevoerd worden.

METC: GOEDE INHOUDELIJKE TOETSING NOODZAKELIJK

Ook de beoordelende METC's in de PROPATRIA-studie gaan niet vrijuit. De oordelende METC heeft van de opdrachtgever bijvoorbeeld onvoldoende informatie ontvangen over het onderzoeksproduct. De METC had daar beter naar moeten kijken, had moeten zien dat de meldingsprocedure voor ernstige ongewenste voorvallen niet volgens de 'best practices' was opgesteld, en had ook moeten aandringen op terughoudender opgestelde patiënteninformatie.

Het is noodzakelijk dat de erkende METC's onderzoeksprotocollen inhoudelijk goed toetsen om de veiligheid van proefpersonen en de zorgvuldige en verantwoorde uitvoering van het onderzoek te kunnen waarborgen. De METC moet er dus ook op toezien dat er voldoende informatie beschikbaar is over het onderzoeksproduct en alle verzekeringen van alle onderzoekslocaties correct zijn afgesloten. De METC moet ook de samenstelling en werkwijze van de monitoringscommissie beoordelen, evenals de scholing van het bij de studie betrokken personeel.

Volgens de toezichthouders was de patiënteninformatie in de PROPATRIA-studie te optimistisch. Patiënten moeten eerlijk en volledig worden voorgelicht over de risico's die deelname aan het onderzoek met zich meebrengt. Dat betekent dat alle bekende bijwerkingen van het onderzoeksproduct vermeld moeten worden in het informatiemateriaal dat patiënten ontvangen. In de PROPATRIA-studie was dat niet zo: in het onderzoeksprotocol was wel vermeld dat 'enige pathogene werking kon optreden', maar in de patiënteninformatie stond expliciet vermeld dat 'probiotica levende en ongevaarlijke bacteriestammen zijn.'

SCHOLING EN INFRASTRUCTUUR

De toezichthouders doen ook nog een aantal aanbevelingen die niet rechtstreeks een gevolg zijn van hun onderzoek.

Ze bevelen aan dat onderzoekers ook kennis hebben van voor het onderzoek relevante wetgeving. Voor geneesmiddelenonderzoek zijn dat de WMO, het richtsnoer van de 'International Conference on Harmonisation voor Good Clinical Practice' (ICH-GCP) en de Geneesmiddelenwet. De universitair-medische centra hebben hiertoe inmiddels een cursus ontwikkeld, de zogenaamde BROK-cursus. De IGZ en de CCMO pleiten ervoor dezelfde standaard te hanteren voor voedingsmiddelen als deze bij klinisch onderzoek met mensen worden gebruikt.

Volgens de IGZ en de CCMO helpt een goede onderzoeksinfrastructuur om veilig onderzoek te kunnen doen. Daar horen scholing van de klinisch onderzoekers en het uitvoeren van de statistische analyse onder begeleiding van een geschoolde statisticus bij. Ook efficiënte

ICT-systemen om ernstige ongewenste voorvallen onmiddellijk te kunnen melden bij de bevoegde autoriteiten, procedures voor het inrichten van onafhankelijke DSMC's en het opzetten van een gevalideerde database voor de gegevens van klinische studies dragen bij aan veilig onderzoek.

Als de infrastructuur niet op een voldoende niveau geregeld is, kunnen proefpersonen onnodige risico's lopen en is ook de integriteit van de onderzoeksresultaten onvoldoende gegarandeerd. Een goede infrastructuur is de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever van het onderzoek.

CONSEQUENTIES VOOR OPDRACHTGEVERS

Bij onderzoek dat door de onderzoeker zelf is geïnitieerd ('investigator-initiated'), is de opdrachtgever volgens de wet de raad van bestuur van het centrum waar de hoofdonderzoeker werkzaam is. De raad van bestuur is daarmee verantwoordelijk voor de opzet en uitvoering van het gehele onderzoek, inclusief de kwaliteit van het onderzoeksprotocol. Als opdrachtgever moet hij er ook op toezien dat de kwaliteit van het te onderzoeken product door de fabrikant voldoende gegarandeerd is, zodat het veilig toegepast kan worden in het onderzoek.

De producent van het te onderzoeken product moet voldoen aan de wettelijke vereisten en moet een goed werkend kwaliteitssysteem hebben, ook voor voedingsmid-

delen die bedoeld zijn voor onderzoek. De raad van bestuur moet controleren of aan alle wettelijke vereisten is voldaan vóór het middel aan de deelnemende patiënten wordt toegediend. Dat kan door er strikt op toe te zien dat de risicoanalyse van de producent volledig is en bijvoorbeeld door een audit bij de producent uit te voeren. Net als bij geneesmiddelen zou de ziekenhuisapotheker hierin een cruciale rol moeten hebben.

Kortom, de raad van bestuur moet in het vervolg toetsen in hoeverre onderzoek dat onder zijn verantwoordelijkheid geïnitieerd is aan de vereisten voldoet en moet bij tekortkomingen acties ter verbetering inzetten. Volgens de toezichthouders heeft de opdrachtgever van de PROPATRIA-studie – de Raad van bestuur van het Universitair Medisch Centrum Utrecht – 'onvoldoende toezien op de kwaliteit van de uitvoerende onderzoekers, de opzet van de studie en de vastlegging daarvan in het onderzoeksprotocol, alsook de uitvoering van het onderzoek op de diverse deelnemende onderzoekslocaties.'

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 7 december 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:B519

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

LITERATUUR

- 1 Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, Van Goor H, Timmerman HM et al. Probioticaprofylaxe bij voorspeld ernstige acute pancreatitis: een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:685-96.
- 2 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; december 2009.