

COMMENTAAR

Over de timing van gerandomiseerde trials

HOE EERDER, HOE BETER?

Rolf H.H. Groenwold en Patrick M.M. Bossuyt

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneesk. 2017;161:D1147

Gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (de RCT) is een krachtige onderzoeksopzet. Randomisatie en blinding zorgen ervoor dat de groepen die worden vergeleken ook werkelijk uitwisselbaar zijn, als ze tenminste groot genoeg zijn. Eventuele verschillen in gezondheidsuitkomsten kunnen dan terecht worden toegeschreven aan dat ene aspect waarop die twee groepen verschillen: de behandeling.¹ In dit commentaar zullen wij echter betogen dat het inzetten van deze sterke onderzoeksopzet op het verkeerde moment tot ongewenste situaties kan leiden.

BOUWSTENEN VAN KENNIS

Voordat men zich uitspreekt over de effecten van een behandeling in een RCT is er meestal al een lange weg afgelegd. Verschillende onderzoeken, met verschillende opzetten, leveren elk kleine brokjes kennis op, die bij elkaar de bouwstenen vormen voor een conclusie over de effectiviteit van een behandeling.

De ontwikkeling van geneesmiddelen is daar een goed voorbeeld van: op basis van bekende of veronderstelde pathofysiologische processen worden moleculen ontwikkeld die ingrijpen op die processen. In het laboratorium worden dan meestal de eerste experimenten verricht op weefsels, eventueel gevolgd door dierexperimenteel onderzoek. Pas als die fasen succesvol zijn doorlopen gaat men over tot onderzoek bij mensen, waarbij een van de laatste fasen een RCT met relatief grote groepen patiënten is.

Wanneer er een gerandomiseerd onderzoek bij mensen wordt opgezet is er een duidelijke rationale voor dit onderzoek ontwikkeld en aannemelijk gemaakt met

vooronderzoek. Weliswaar is er nog sprake van zogenaamde ‘equipoise’ (dat wil zeggen: er bestaat onzekerheid of een behandeling meer goed dan kwaad doet), maar op basis van voorstudies zijn er redenen om te vermoeden dat er een gunstig effect zou kunnen zijn. Uiteindelijk gaat het om het totale verhaal: is er een onderliggende theorie, op basis waarvan we menen dat een behandeling kan werken en dus helpen? En passen de verschillende stukjes informatie in dat verhaal?²

Het verhaal stopt overigens meestal nog niet na één trial. Resultaten moeten worden gevalideerd, trials gerepliceerd. Idealiter implementeren we een behandeling pas als er een overtuigende empirische onderbouwing is voor een gezondheidswinst die in een redelijke verhouding staat tot de bijwerkingen, de belasting van de patiënt en de kosten.

WAAROM NIET GELIJK EEN GERANDOMISEERDE TRIAL?

Gerandomiseerde trials leveren de belangrijkste argumenten voor beslissingen over het al dan niet invoeren van een nieuwe behandeling. Waarom slaan we al dat vooronderzoek dan niet over en starten we meteen met het doen van RCT's? Stel dat een onderzoeker op een avond een ingeving krijgt over een revolutionaire nieuwe behandeling en de volgende ochtend al van start gaat met het opzetten en uitvoeren van een gerandomiseerd onderzoek. Dan is er al wel een rationale – in het hoofd van de onderzoeker – maar er is vermoedelijk weinig wetenschappelijk bewijs om die rationale te staven. Kan die onderzoeker dan gelijk een gerandomiseerd onderzoek uitvoeren en die eerste fasen van kennisontwikkeling overslaan? Ons antwoord is ‘nee’.

In de eerste plaats worden onderzoeksmiddelen in dat geval vermoedelijk verkeerd ingezet. Gerandomiseerd onderzoek met patiënten in een klinische setting, waarbij ‘good clinical practice’ moet worden gewaarborgd, is nu eenmaal duur. Onderzoekers en organisaties moeten kiezen welke RCT's ze starten; als ze voor het ene onderzoek kiezen, is er geen ruimte meer voor een ander. Als ze de keuze hebben, kunnen ze wellicht beter met een onderzoek beginnen waarvoor een sterkere empirisch-wetenschappelijke basis bestaat. Vooronderzoek is geen garantie voor effectiviteit, maar nog altijd beter dan afgaan op een ingeving. Investeren in onderzoek moe-

UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Utrecht.

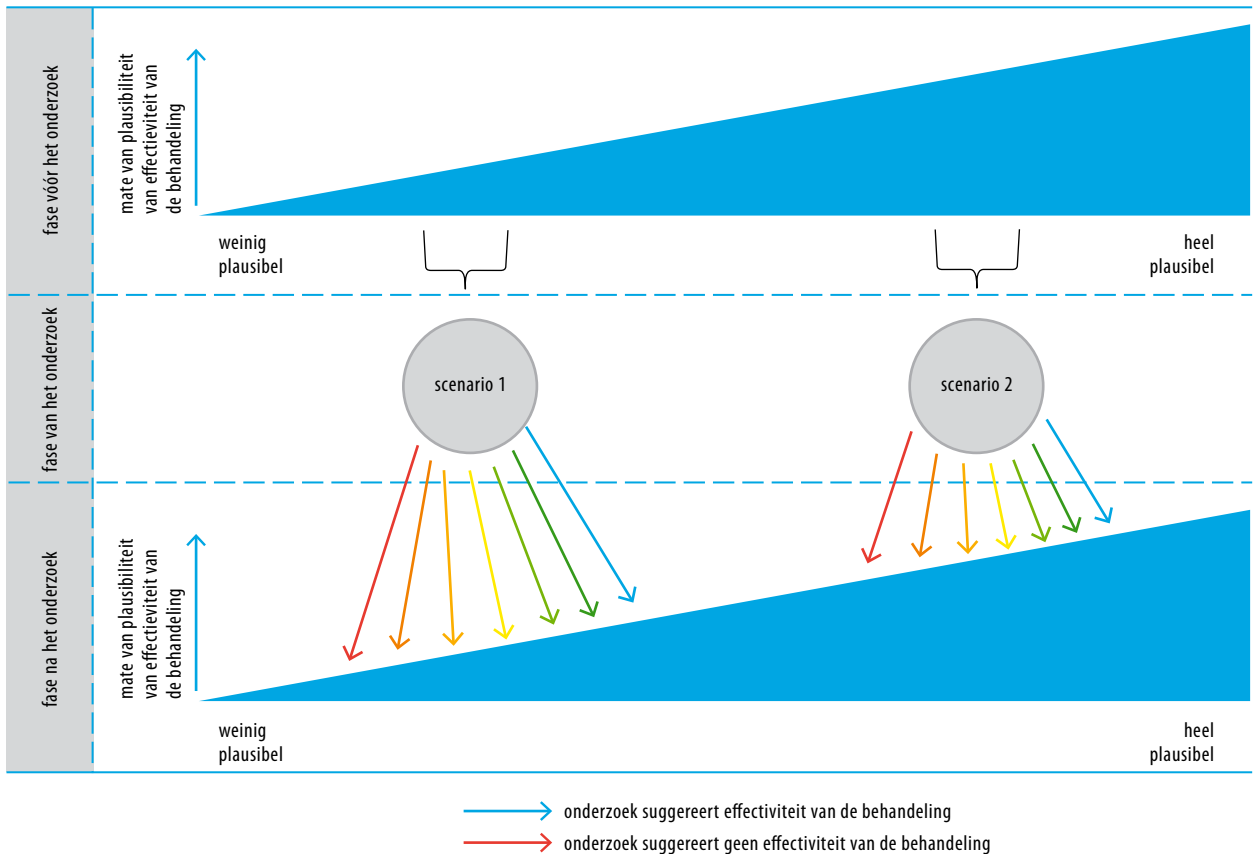
Dr. R.H.H. Groenwold, arts-epidemioloog.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Klinische Epidemiologie, Biostatistiek en Bioinformatica, Amsterdam.

Prof.dr. P.M.M. Bossuyt, klinisch epidemioloog.

Contactpersoon: dr. R.H.H. Groenwold

(r.h.h.groenwold@umcutrecht.nl).



FIGUUR Schematische weergave van de interpretatie van wetenschappelijke onderzoeksresultaten in het licht van eerder onderzoek. Hoe geloofwaardig de schatting van de effectiviteit van een behandeling is, hangt niet alleen af van de resultaten van één onderzoek (bijvoorbeeld een RCT), maar ook van de hoeveelheid kennis die voorafgaand aan het onderzoek al beschikbaar is. Als het op voorhand weinig plausibel is dat een behandeling werkt (scenario 1), zal er ook na het onderzoek nog relatief veel twijfel over de geschatte effectiviteit zijn. Als er daarentegen een goede empirisch-wetenschappelijk basis is (scenario 2), zal dit de geschatte effectiviteit van de behandeling nog geloofwaardiger maken. Wetenschappers kunnen verschillen in hun oordeel over de plausibiliteit; dit wordt geïllustreerd door de breedte van de accolades in de fase vóór het onderzoek. Dat geldt ook voor het oordeel over de geloofwaardigheid van een schatting van de effectiviteit van de behandeling in de fase na het onderzoek.

ten een goede basis hebben, omdat ze anders leiden tot een verspilling van onderzoeksmiddelen.³

Daarnaast is het vanuit ethisch perspectief niet te verantwoorden om mensen uit te nodigen deel te nemen aan een onderzoek waar geen goede wetenschappelijke basis voor is. Het moet aannemelijk zijn, op basis van degelijk vooronderzoek, dat er een gerede kans is op gezondheidswinst.

Positieve resultaten van gerandomiseerd onderzoek leiden, juist omdat deze onderzoeksopzet zo hoog wordt aangeslagen, eerder tot vervolgonderzoek. Zonder degelijk vooronderzoek is de kans echter groter dat een 'positieve' RCT – een trial die statistisch significante gezondheidswinst laat zien – een fout-positieve conclusie oplevert. Wanneer een RCT 'positief' is én er ook geloof-

waardig vooronderzoek is, dan is de kans op een terecht positief resultaat groter dan wanneer een RCT 'positief' is zonder enig wetenschappelijk vooronderzoek om dat te ondersteunen (figuur).

Met een 'positieve' RCT zonder onderbouwing wordt een onderzoeksveld waarschijnlijk een verkeerde kant op gestuurd, met alle gevolgen van dien: verspilde onderzoeksinspanningen, negatieve resultaten van vervolgonderzoek. Vervolgonderzoek wordt ook weer geïnterpreteerd in het licht van eerder – fout-positief – onderzoek, waardoor het lastig is om het ingeslagen dwaalspoor te verlaten. Uiteindelijk leidt dat niet alleen tot een verkwisting van middelen, het is ook schadelijk voor het vertrouwen in de wetenschap.

Tot slot willen we opmerken dat gerandomiseerd onder-

zoek primair de vraag beantwoordt óf een behandeling werkt en helpt, maar vrijwel nooit waaróm. Als je bijvoorbeeld de werkzame component van een complexe behandeling wilt ontrafelen heb je doorgaans weinig aan een gerandomiseerd onderzoek.¹ Dat is niet onbelangrijk: ook de kansen op succesvolle implementatie hangen af van de geloofwaardigheid van het werkingsmechanisme. Als onduidelijk is waarom een complexe behandeling werkt, of wat de mogelijk werkzame componenten zijn, zullen minder mensen geneigd zijn die behandeling te implementeren. En dat is misschien maar goed ook.

WIE A ZEGT MOET OOK B ZEGGEN

De vraag is dan natuurlijk wat een voldoende basis is om een gerandomiseerd onderzoek te initiëren. Daarover kunnen we kort zijn. Onderzoekers die een behandeling willen evalueren met gerandomiseerd onderzoek werken binnen een natuurwetenschappelijk kader. De argumenten om over te gaan tot het doen van een gerandomiseerd onderzoek zullen dan ook binnen datzelfde kader moeten worden getoetst. Anekdotisch bewijs ('Ik gebruik dit middel al jaren en zie dat het werkt') is op zichzelf een te smalle basis om gelijk een gerandomiseerd onderzoek op te zetten.⁴

Dit geldt in principe voor alle soorten behandelingen, van geneesmiddelen tot acupunctuur, van e-healthinterventies tot chirurgische ingrepen. Dat er in de dagelijkse

praktijk verschillende behandelingen worden toegepast waarvoor een goede wetenschappelijk basis ontbreekt of waarvan de effecten niet in gerandomiseerd onderzoek zijn aangetoond, betekent nog niet dat die situatie wenselijk is. Sterker nog, het valt te overwegen om die behandelingen alsnog te evalueren.

CONCLUSIE

Hoe waardevol de kennis ook is die verkregen kan worden uit een gerandomiseerd onderzoek naar de effecten van een behandeling, als de RCT te vroeg wordt ingezet, namelijk op een moment dat er nog onvoldoende argumenten zijn om de effectiviteit van een behandeling plausibel te achten, zijn de bevindingen minder overtuigend. Het is dan ook van belang na te denken over de plaatsbepaling van gerandomiseerd onderzoek binnen een keten van onderzoeken.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 23 november 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1204

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1204**

LITERATUUR

- 1 Vandenbroucke JP. Observational research, randomised trials, and two views of medical science. *PLoS Med.* 2008;5:e67.
- 2 Vandenbroucke JP. Homoeopathy trials: going nowhere. *Lancet.* 1997;350:824.
- 3 Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet.* 2014;383:156-65.
- 4 Charlton BG. Randomized trials in alternative/complementary medicine. *QJM.* 2002;95:643-5.