

VU Research Portal

Patiëntveiligheid bij klinisch interventieonderzoek

Brekelmans, Cecile T.M.; Kenter, Marcel J.H.; Bouter, Lex M.; Koëter, Gerard H.

published in

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde
2011

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Brekelmans, C. T. M., Kenter, M. J. H., Bouter, L. M., & Koëter, G. H. (2011). Patiëntveiligheid bij klinisch interventieonderzoek. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 155(7), 320-323. [A2359].
<http://www.ntvg.nl/publicatie/Patiëntveiligheid-bij-klinisch-interventieonderzoek/volledig>

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Patiëntveiligheid bij klinisch interventieonderzoek

Cecile T.M. Brekelmans, Marcel J.H. Kenter, Lex M. Bouter en Gerard H. Koëter

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A2798

In klinisch interventieonderzoek is de bewaking van de patiëntveiligheid essentieel. Eind 2009 werd een symposium georganiseerd over de rol van de verschillende partijen hierin. Een onderzoek begint met een deugdelijk onderzoeksprotocol met een paragraaf over de tussentijdse besluitvorming en meldprocedure tijdens het onderzoek. Na goedkeuring door een erkende medisch-ethische commissie ligt de verantwoordelijkheid voor de patiëntveiligheid primair bij de onderzoekers en opdrachtgever (bij 'investigator initiated' onderzoek veelal de raad van bestuur van de onderzoeksinstelling). Daarnaast wordt de laatste jaren vaak een monitoringscommissie ('Data and Safety Monitoring Committee' (DSMC)) ingesteld. Deze commissie bewaakt de patiëntveiligheid aan de hand van de beoordeling van tussentijdse bevindingen en adviseert de opdrachtgever hierover. De besluitvorming over al dan niet voortijdig stoppen is een klinische beslissing, die niet alleen gebaseerd moet zijn op het overschrijden van een statistische grenswaarde. De DSMC dient zich primair te richten op veiligheidsaspecten en dient slechts bij uitzondering een studie te stoppen vanwege overduidelijke effectiviteit of juist een gebrek daaraan.

Aan elk klinisch wetenschappelijk onderzoek dient een toetsbare hypothese ten grondslag te liggen. Vaak is dat de verwachting dat een bepaalde interventie tot een verbetering van een klinische aandoening zal leiden. De oordelende medisch-ethische toetsingscommissie (METC) zal toetsen of deze verwachting redelijk is, en of er in de gekozen studieopzet sprake is van een balans tussen de belasting en risico's als gevolg van deelname aan het onderzoek, en de mogelijke voordelen voor de proefpersoon of patiëntengroep waartoe hij of zij behoort.

Ook bij een zorgvuldige afweging van deze balans blijft het echter onzeker of de studie de verwachte uitkomst zal opleveren. Het gaat immers om wetenschappelijk onderzoek, wat betekent dat er vooraf onzekerheid is, en zelfs móet zijn, over het effect van de werking van de experimentele interventie ('clinical equipoise').¹ Anders is het immers onethisch de proefpersoon aan de onderzochte interventie bloot te stellen.

Er zijn verschillende voorbeelden bekend van studies die, tegen de verwachting in, tijdens het onderzoek een nadelig effect van de interventie lieten zien. Recent bleek dat bijvoorbeeld in de PROPATRIA-studie²: het toedienen van probiotica aan patiënten met acute pancreatitis, bracht hier niet het verwachte positieve effect. Het tegendeel bleek zelfs waar: in de interventiegroep was de sterfte hoger dan in de controlegroep, die een placebo kreeg.

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) deden een incidentonderzoek naar aanleiding van dit resultaat en presenterden dat in een rapport, waarover eerder in het *Tijdschrift* werd bericht.^{3,4} Een van de algemene aanbeve-

Centrale Commissie voor Mensgebonden
Onderzoek, Den Haag.

Dr. C.T.M. Brekelmans, arts-epidemioloog;

dr. M.J.H. Kenter, moleculair bioloog;

prof.dr. L.M. Bouter, epidemioloog

(tevens Vrije Universiteit, Amsterdam),

prof.dr. G.H. Koëter, longarts n.p.

Contactpersoon: dr. C.T.M. Brekelmans

(c.brekelmans@ccmo.nl).

lingen daarin was het nemen van maatregelen om de kwaliteit van onderzoek naar een hoger niveau te tillen, met name van onderzoek dat door zorginstellingen geïnitieerd wordt ('investigator initiated' onderzoek). Belangrijke randvoorwaarden hiervoor zijn een goede infrastructuur voor de organisatie en uitvoering van 'investigator initiated' onderzoek en een heldere verdeling van de taken en verantwoordelijkheden van de verschillende spelers in dit geheel. Over dit onderwerp organiseerde de CCMO in december 2009 het symposium 'De bewaking van de veiligheid van proefpersonen in klinisch onderzoek' (zie het nieuwsarchief op www.ccmo.nl). Aan de basis van dit artikel staan de voordrachten die op dit symposium werden gehouden en de discussies die er werden gevoerd.

DE ROL VAN DE RAAD VAN BESTUUR ALS OPDRACHTGEVER

In ons land wordt circa 55% van de geneesmiddelenstudies die vallen onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) ingediend door de farmaceutische industrie.⁵ De industrie is dan formeel opdrachtgever ('verrichter' volgens de wet) van de studie en daarmee ook verantwoordelijk voor de patiëntveiligheid.

Bij 'investigator initiated' onderzoek zal er vaak sprake zijn van onderzoek dat uitgevoerd wordt door onderzoekers in loondienst van een ziekenhuis. In dat geval is de raad van bestuur van het betreffende ziekenhuis opdrachtgever van de studie en daarmee eindverantwoordelijk. Deze raad van bestuur moet er bijvoorbeeld op toezien dat er voor alle deelnemende centra een adequate proefpersonenverzekering is afgesloten. De raad van bestuur is eindverantwoordelijk, maar in de praktijk is de hoofdonderzoeker, veelal het afdelingshoofd, de eerst verantwoordelijke voor de proefpersonen. Mogelijke problemen bij de uitvoering van het onderzoek zullen daarom door de uitvoerend onderzoeker in eerste instantie gemeld worden aan de hoofdonderzoeker.

DE ROL VAN DE ONDERZOEKER

Klinische onderzoekers dienen geschoold te worden in het opzetten van een wetenschappelijk onderzoeksprotocol met een heldere onderzoeksvraag, een helder studieontwerp en een daaraan gekoppelde statistische paragraaf.⁶ Hierin wordt onder meer het moment en de wijze van uitvoering van eventuele tussentijdse analyses beschreven, en de besluitvorming vastgelegd over het continueren of afbreken van het onderzoek.

Wanneer er een monitoringscommissie ('Data and Safety Monitoring Committee' (DSMC)) wordt ingesteld, worden de samenstelling, werkwijze en criteria om de studie eventueel voortijdig te staken vastgelegd in een reglement ('charter'). Dit reglement kan opgesteld worden aan de

hand van het model zoals dat door de 'Data monitoring committee: lessons, ethics, statistics' (DAMOCLES)-studiegroep is gepubliceerd.⁷ Het maakt onderdeel uit van het onderzoeksdossier dat ter beoordeling wordt voorgelegd aan de oordelende METC.

Tijdens de uitvoering van de studie dient de onderzoeker de DSMC regelmatig te voorzien van gegevens over de inclusie, klinische uitkomsten en ernstige gebeurtenissen. Het tijdig melden van alle ernstige voorvallen en bijwerkingen (verwacht en onverwacht) is van groot belang; onderrapportage kan verstrekkende gevolgen hebben voor het betreffende onderzoek en zelfs voor het vertrouwen in een heel onderzoeksveld.⁸⁻¹⁰ Om het tijdig melden van deze gebeurtenissen te vergemakkelijken, heeft de CCMO recent een gebruiksvriendelijk digitaal meldformulier ontwikkeld.¹¹ Ter bewaking van de compleetheid van deze registratie heeft de CCMO per 1 januari 2010 het melden van alle ernstige gebeurtenissen (verwacht en onverwacht) bij de oordelende METC verplicht gesteld, voor al het 'investigator initiated' onderzoek. Dit geldt zowel voor geneesmiddelen- als voor niet-geneesmiddelenonderzoek. De precieze meldprocedure vormt onderdeel van het op te stellen onderzoeksprotocol of kan, in het geval van lopende studies, in de vorm van een amendement aan de oordelende METC worden voorgelegd.

ROL VAN DE DATA AND SAFETY MONITORING COMMITTEE

Steeds vaker wordt door de opdrachtgever van een studie een DSMC ingesteld. Ook de oordelende METC kan hier om vragen, als zij dit noodzakelijk acht. Zowel de DAMOCLES-studiegroep als de 'European Medicines Agency' (EMA) hebben aanbevelingen gepubliceerd voor taken en werkwijze van een DSMC.¹² Volgens de EMA-richtsnoer zou een DSMC moeten worden ingesteld in het geval van onderzoek bij patiënten met een levensbedreigende ziekte, zeker als het gaat om een langdurige studie, potentieel risicovol onderzoek of om een complex studiedesign. Daarnaast kan een DSMC geïndiceerd zijn bij onderzoek met kinderen of volwassenen wilsonbekwame proefpersonen.¹³

Een DSMC bestaat uit onafhankelijke en ervaren deskundigen die de voortgang van een studie monitoren. De belangrijkste taken zijn de bewaking van de veiligheid van de proefpersonen en het beoordelen van de tussentijdse onderzoeksresultaten. De rol van de monitoringscommissie is daarin cruciaal omdat zij, anders dan een METC, beschikt over gedetailleerde tussentijdse informatie over de inclusie, klinische eindpunten en frequentie van ernstige voorvallen en bijwerkingen. Een overzicht van deze gegevens per behandelgroep is voor de DSMC essentieel om verantwoorde aanbevelingen te kunnen doen over de studievoortgang.^{14,15}

De DSMC-beoordeling kan deels plaatsvinden tijdens een ‘open’ sessie, in het bijzijn van de onderzoekers, met als doel het bespreken van het beloop van het onderzoek. Hierbij worden de inclusie, kwaliteit van de gegevens en de tussentijdse analyses met betrekking tot ‘overall’ effectiviteit en bijwerkingen besproken. Het verdient aanbeveling om daarna het resterend deel van de beoordeling in een gesloten sessie, dus zonder de onderzoekers, plaats te laten vinden. Dat biedt namelijk gelegenheid tot de-blinderen van de gegevens, zodat de veiligheid en effectiviteit per groep en per proefpersoon kunnen worden besproken. Het is noodzakelijk om hierbij onderscheid te maken tussen de experimentele en controle-groep, omdat de consequenties van de tussentijdse bevindingen afhangen van de vraag of deze zich voordoen in de experimentele dan wel de controlegroep. De angst voor vooringenomenheid door de-blinderen is ongegrond. Ook bij geblindeerd beoordelen bestaat immers het gevaar dat de beoordeling gekleurd wordt door verwachtingen vooraf over het effect van de interventie: wanneer arm A bijvoorbeeld een positief effect laat zien ten opzichte van arm B, is het verleidelijk te denken dat arm A de experimentele arm zal zijn.

Op basis van deze tussentijdse beoordeling wordt een advies gegeven over de verdere voortgang van de studie. Dit kan een wijziging in de opzet zijn of het voortijdig staken van de studie. Hierbij dient rekening te worden gehouden met de balans tussen eventuele veiligheidsproblemen en de effectiviteit van de interventie, waarbij de nadruk moet liggen op veiligheid.

Tussentijds kan blijken dat de nieuwe interventie zo effectief is dat het onethisch zou zijn de controlegroep deze interventie te onthouden. Dan is er sprake van stoppen wegens effectiviteit (‘efficacy’). Maar het kan ook zijn dat het effect juist zo gering is dat er geen kans meer lijkt te bestaan op het aantonen van het minimaal relevant geachte effect. Dan is er sprake van stoppen wegens het ontbreken van een effect (‘futility’).

Het advies om voortijdig te stoppen vanwege de effectiviteit of het gebrek daaraan, wordt gebaseerd op de uitkomsten van statistische stopregels.¹⁶ Het is hierbij niet eenvoudig om met zekerheid vast te stellen dat er geen sprake is van een statistisch significante, maar klinisch irrelevante schommeling in de effectmaat, bijvoorbeeld omdat er door toevalsfluctuatie een tijdelijk effect is dat in het tweede deel van het onderzoek verdwijnt.¹⁷ Daarom is het aan te bevelen alleen bij hoge uitzondering voortijdig te stoppen om deze reden, dat wil zeggen bij een zeer lage p-waarde van een interimanalyse. Het is anders namelijk nooit meer met zekerheid te zeggen of het voortijdig stoppen gerechtvaardigd was.

Voortijdig stoppen om veiligheidsredenen is een klinisch-wetenschappelijke beslissing, waarbij verschillende para-

meters betrokken moeten worden. Er zijn geen formele statistische regels voor de besluitvorming van de DSMC bij een ontluikend veiligheidsprobleem.¹⁵ De besluitvorming hangt in deze situatie niet af van het overschrijden van een statistische grenswaarde, maar van de balans tussen de risico’s voor de deelnemende patiënten en het belang van voortzetten van de studie. Daarbij dient ook de plausibiliteit van de bevindingen betrokken te worden, op basis van inzicht in het veronderstelde werkingsmechanisme van de experimentele interventie en mogelijke interacties. De uiteindelijke besluitvorming is daarmee een integrale, die wordt verwerkt in een advies aan de opdrachtgever van de studie. Wanneer deze besluit af te wijken van het DSMC-advies, dient de oordelende METC hierover geïnformeerd te worden. De METC maakt vervolgens haar eigen afweging over het al dan niet continueren van de studie.

DE ROL VAN DE METC

Voor het uitvoeren van WMO-plichtig onderzoek is een positief oordeel van een erkende METC nodig. Deze oordelende METC zal toetsen of het voorgenomen onderzoek acceptabel is en kan leiden tot nieuwe wetenschappelijke inzichten. Na een positief besluit volgt de METC de uitvoering van de studie op enige afstand. Wel neemt zij bijvoorbeeld nadere besluiten over tussentijdse wijzigingen (amendementen) in de studieopzet en ontvangt zij, in elk geval bij geneesmiddelenonderzoek, jaarlijks een voortgangsrapport. Daarnaast dient zij geïnformeerd te worden over ernstige bijwerkingen en voorvallen. De primaire verantwoordelijkheid voor de bewaking van de patiëntveiligheid gedurende de uitvoering van het onderzoek ligt echter bij de onderzoekers en de opdrachtgever.

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN VOOR DE PRAKTIJK

Bewaking van patiëntveiligheid vereist een goede infrastructuur voor onderzoek en een heldere verdeling van taken en verantwoordelijkheden van de verschillende partijen in dit geheel.

Ook is het oprichten van een ‘Data and Safety Monitoring Committee’ (DSMC) aan te bevelen bij onderzoek bij patiënten met een levensbedreigende ziekte, zeker als het gaat om langdurig, potentieel risicovol onderzoek of om een complex studiedesign. Een reglement met de werkwijze dient te worden opgenomen in het onderzoeksprotocol en goedgekeurd te worden door de oordelende medisch-ethische toetsingscommissie (METC). De belangrijkste taken van de DSMC zijn de bewaking van de patiëntveiligheid en de beoordeling van tussentijdse onderzoeksresultaten. Slechts bij hoge uitzondering dient een studie voortijdig gestopt te worden vanwege de effectiviteit of het gebrek daaraan.

De DSMC wordt ingesteld door de opdrachtgever van de studie en adviseert deze naar aanleiding van haar tussentijdse beoordelingen. De opdrachtgever stuurt het advies van de DSMC alleen naar de oordelende METC wanneer zij besluit van dit advies af te wijken.

Dit artikel is deels gebaseerd op de presentaties en discussies tijdens het symposium 'De bewaking van de veiligheid van proefpersonen in klinisch onderzoek' van 11 december 2009. Prof.dr. M.M. Levi, hoogleraar Interne Geneeskunde van het Academisch Medisch Centrum (AMC), prof.dr. R. Gill, hoogleraar statistiek van de Universiteit Leiden, prof.dr. J.G.P. Tijssen, hoogleraar Klinische Epidemiologie en Biostatistiek van het AMC, dr. M.J.H. Kenter,

algemeen secretaris van de CCMO en prof.dr. L.J. Gunning-Schepers (destijds voorzitter Raad van Bestuur van het AMC) spraken daar en leverden zo een bijdrage aan dit artikel.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 27 oktober 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A2359

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

LITERATUUR

- 1 Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med.* 1987;317:141-5.
- 2 Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E, et al; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;371:651-9.
- 3 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.
- 4 Zaat J, de Leeuw P. IGZ-rapport over de PROPATRIA-studie. Lessen voor onderzoek. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:B519.
- 5 Jaarverslag Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek 2009. Den Haag: CCMO; 2009.
- 6 CCMO. Template research protocol. Januari 2010. .
- 7 DAMOCLES Study Group. A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: helping them to do their job well. *Lancet.* 2005;365:711-22.
- 8 Kimmelman J. Recent developments in gene transfer: risk and ethics. *BMJ.* 2005;330:79-82.
- 9 Hughes V. Therapy on trial. *Nat Med.* 2007;13:1008-1009.
- 10 Editorial. Gene therapy deserves a fresh chance. *Nature.* 2009;461:1173.
- 11 CCMO. Veel gestelde vragen. Melden voorvallen/bijwerkingen bij geneesmiddelenonderzoek. Januari 2010.
- 12 DAMOCLES study Group. Data Monitoring Committee: Lessons, Ethics, Statistics. *Lancet.* 2005;365:711-22.
- 13 Guideline on Data Monitoring Committees. Londen: European Medicines Agency / Committee for medicinal products for human use; 2005.
- 14 Tijssen JGP. Bewaking van de veiligheid van deelnemers aan gerandomiseerd klinisch onderzoek: grondslagen en methoden. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008;152:674-8.
- 15 Tijssen JGP. Propatria en veiligheid in klinisch onderzoek. Commentaar op het IGZ-CCMO-VWA-rapport. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:B520.
- 16 Grant AM, Altman DG, Babiker AB, et al. Issues in data monitoring and interim analysis of trials. *Health Technol Assess.* 2005;9:1-238.
- 17 Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of Tifacogin (Recombinant Tissue Factor Pathway Inhibitor) in Severe Sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:238-47.