

Wetenschappelijk onderzoek in de huisartsenpraktijk

Soms worden patiënten uitgenodigd om mee te doen aan een wetenschappelijk onderzoek, en soms vragen patiënten daarover advies aan hun huisarts. De huisarts legt dan, als het goed is, geduldig uit dat het erg moeilijk te zeggen is of iemand moet meedoen of niet – het probleem is immers dat het wetenschappelijk onderzoek, als het ook goed is, juist is bedoeld om te kijken of de ene behandeling beter is dan de andere. Als daarover al duidelijkheid bestond, zou het onderzoek niet worden gedaan.

Toch zijn er wel een paar dingen die huisartsen in het oog zouden kunnen houden als hun weer eens een dergelijke vraag wordt voorgelegd. Het zijn ongeveer dezelfde vragen die wetenschapsjournalisten stellen als de uitslag van het onderzoek eenmaal is gepubliceerd.

Als die eenmaal is gepubliceerd. Een van de grootste schandes van het moderne medische onderzoek, zo stelt Ben Goldacre niet ten onrechte in zijn boek *Bad pharma*, is dat veel onderzoek niet wordt gepubliceerd.¹ Bijvoorbeeld omdat de resultaten de onderzoekers of de geldschieters niet bevallen. De kasten van de farmaceutische industrie liggen vol met onderzoeksverslagen die nimmer hun weg naar de wetenschappelijke tijdschriften zullen vinden – inmiddels kent iedere huisarts de afschrikwekkende voorbeelden. Vele duizenden patiënten hebben aan die onderzoeken meegedaan, belangeloos en in goed vertrouwen, maar geheel voor niets. En hun lotgenoten hebben er nog minder aan: de resultaten, goed of slecht, komt niemand te weten.

De eerste vraag die gesteld kan worden bij een onderzoek is dan ook: 'Is er een garantie dat het wordt gepubliceerd?' Als daarop geen eenduidig positief antwoord komt in de voorlichtingsbrief aan de patiënt, is het eigenlijk al niet meer netjes de patiënt aan

te raden mee te doen. Misschien is een telefoontje naar de onderzoekers voldoende om hierover helderheid te krijgen, maar eigenlijk zou dat niet nodig moeten zijn: patiënten moeten de verzekering krijgen dat ze zich niet zinloos gaan inspannen, bloed laten prikken, pillen slikken of zich laten opereren.

De tweede vraag is: 'Is het onderzoek geregistreerd?' Voor buitenstaanders is dit misschien dezelfde vraag als de eerste, maar dat is helaas niet zo. Weliswaar horen alle trials tegenwoordig geregistreerd te zijn bij het Nederlandse² of Amerikaanse³ trialregister, maar uit onderzoek blijkt dat zulks niet inhoudt dat het onderzoek ook met terdaad wordt gepubliceerd. 'Minder dan de helft van de trials betaald door de NIH werden binnen 30 maanden na afsluiting gepubliceerd.⁴ En andersom: 'Minder dan de helft van alle RCT's gepubliceerd in algemene chirurgische tijdschriften waren adequaat geregistreerd, en ongeveer 30% vertoonde discrepanties in de geregistreerde en gepubliceerde primaire uitkomsten, voorzover na te gaan in 90% ten gunste van een statistisch significant resultaat.⁵

Misschien hoort het tot de taak van de huisarts om, als een patiënt vraagt of het verstandig is mee te doen aan een trial, het onderzoeksprotocol op te vragen en niet alleen te controleren of het behoorlijk geregistreerd is, maar daarna ook bij te houden of de onderzoekers niet tussentijds het protocol, de eindpunten of de analyse of wat dan ook aanpassen. Misschien kan de huisarts het de patiënt leren.

De vierde vraag is: 'Heeft het onderzoek voldoende vermogen?' (De derde was uiteraard: 'Wie betaalt?') Het heeft voor patiënten weinig zin mee te doen aan een onderzoek dat eigenlijk te klein is om een verondersteld effect aan te tonen. Lang niet alle klinische trials geven een nette power-berekening, en de ervaring leert dat onderzoekers veelal de verwachte effecten overschatten en het aantal benodigde deelnemers onderschatten. Een onderzoek met te geringe power is niet alleen een verspil-

ling van tijd, geld en moeite, maar ook ethisch dubieus.⁶

Nadat de power-vraag is beantwoord, hebben we hopelijk wel wat meer zicht op de vijfde kwestie: 'Wat is het verwachte effect?' Wil een bejaarde heer deelnemen aan een kankertrial die misschien 1 op 100 deelnemers drie maanden extra te leven geeft? Wil een patiënt een nog! beter! statine slikken die de kans op een beroerte binnen tien jaar verlaagt van 2 op 1000 naar 1 op 1000? Waar is de correcte, begrijpelijke winst-en-verliesberekening van de onderzoekers?

Als ook dat allemaal volstrekt duidelijk is, resteert nog slechts die kleine, altijd door de huisarts te beantwoorden vraag: 'Hoe leg ik het mijn patiënt uit?' ■

LITERATUUR

- 1 Goldacre B. *Bad pharma*. London: Fourth Estate, 2012
- 2 <http://www.trialregister.nl>
- 3 <http://clinicaltrials.gov>
- 4 Ross JS, Tse T, Zarin DA, Xu H, Zhou L, Krumholz HM. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis. *BMJ* 2012;344:d7292.
- 5 Killeen S, Sourallous P, Hunter IA, Hartley JE, Grady HL. Registration rates, adequacy of registration, and a comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials published in surgery journals. *Ann Surg* 31 mei 2013 [ePub ahead of print].
- 6 Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ES, Munafò MR. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:365-76.

Hans van Maanen is wetenschapsjournalist.

