



# Gerandomiseerde klinische trials worden overgewaardeerd

I.E. van Bommel\*

De leden van brancheorganisatie Nefemed (Cluster Wond) ondersteunen gesprekken over welke vorm en mate van bewijslast gewenst is met betrekking tot hulpmiddelen. Hoe krijgen we voldoende inzicht van (verwacht) resultaat van de inzet van hulpmiddelen als onderdeel van een behandeling? Wat hebben wondprofessionals nodig om het best passende hulpmiddel te kunnen kiezen? Welke kennis draagt bij aan het functioneringsgericht inzetten van hulpmiddelen? Hoe kunnen alle betrokkenen bijdragen aan een zo goed mogelijke ondersteuning van het genezingsproces en het zo normaal als mogelijk functioneren van de patiënt? Vrijheid in het kiezen van een hulpmiddel en kosteneffectiviteit zijn belangrijke factoren die hierbij een rol spelen. Met dit eerste interview in een serie, laten we deskundige Paul van Zuijlen (foto 1) aan het woord over zijn visie op het thema bewijslast.

## ‘Gerandomiseerde klinische trials worden overgewaardeerd’

Wondzorg en gerandomiseerde klinische trials gaan niet goed samen, ondervindt plastisch chirurg Paul van Zuijlen in de praktijk. Gelukkig is er een alternatief: op basis van metadata analyseren welke producten wel en welke niet van toegevoegde waarde zijn. Met goede metadata-analyse moet veel te bereiken zijn bij de overheid en bij de zorgverzekeraars.

Met hoeveel soorten wondproducten heeft Paul van Zuijlen in de dagelijkse praktijk te maken? ‘Ik weet dat niet eens precies’, is zijn eerlijke antwoord, ‘maar het zijn er veel en we gebruiken ze, afhankelijk van de individuele patiënt en de fase waarin de wond verkeert, door elkaar. Niet alleen voor de routinematige wondbehandeling trouwens, maar ook om ze te testen voor nieuwe indicaties. Fabrikanten brengen regelmatig nieuwe wondproducten op de markt en ze willen graag van de experts horen wat daarvan de meerwaarde is. Het testen doen we niet om het testen op zich, maar omdat dat in het belang is van de huidige en de toekomstige patiënt met problematische wonden.’ Expert is van Zuijlen zeker. Hij is sinds 2006 plastisch chirurg in het Rode Kruis Ziekenhuis in Beverwijk en hij is daarnaast directeur van het Brandwondencentrum en bijzonder hoogleraar brandwondengeneeskunde aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Zijn speciale aandachtsgebieden zijn reconstructieve chirurgie en de behandeling van littekens. Na zijn opleiding deed hij in gespecialiseerde centra in de Verenigde Staten, Canada en Australië ervaring op in acute brandwondenbehandeling, littekenreconstructies, microchirurgie, gelaatsreconstructies en littekenbehandeling.



Foto 1. Paul van Zuijlen

## Leren vanuit de praktijk

Op basis van welke criteria wordt dan bepaald of verbandmiddelen meerwaarde hebben en in welke fase van de wondgenezing? Van Zuijlen erkent dat dit de million dollar question is waar op het ogenblik alle discussie om draait tussen professionals in wondzorg en zorgverzekeraars. ‘De kern is dat we in de behandelpraktijk de ruimte hebben om nieuwe producten te testen’, zegt hij. ‘Protocollair werken is heel belangrijk, maar brengt geen vernieuwing. Ik heb meegemaakt dat bepaalde verbandmiddelen op basis van praktijkervaring nieuwe toepassingen hebben gekregen. We hebben bij verschillende verbandmiddelen gemerkt dat dit

mogelijk was door ze toe te passen op wonden, waarvan we dachten dat het meerwaarde kon hebben. Zo hebben we nieuwe indicaties voor verbandmiddelen ontdekt. Echt door ze in de praktijk te gaan gebruiken, evidence based practice dus. Als je alleen binnen de gebaande paden blijft werken, lukt dat niet, dan is er geen ontwikkeling. Bij de behandeling van complexe wonden, en daarover hebben we het hier in dit ziekenhuis echt wel, is dat natuurlijk geen optie.'

### Haken en ogen

Nu spreekt Van Zuijlen dus nadrukkelijk over evidence based practice, maar waarom niet over gerandomiseerde klinische trials?

*We hebben veel onderzoek gedaan naar uitkomstmaten, maar 'de wond is dicht' is bij brandwonden geen afdoende uitkomstmaat*

'Daarvan hebben we er heel wat gedaan', zegt hij, 'maar er zitten in relatie tot de praktijk van de wondzorg vaak haken en ogen aan. We hebben veel onderzoek gedaan naar uitkomstmaten, maar 'de wond is dicht' is bij brandwonden geen afdoende uitkomstmaat. Hij moet met goede kwaliteit dicht, want alleen maar dicht betekent voor brandwondenpatiënten vaak nog steeds dat de huid trekt en pijnlijk blijft en functieverlies geeft aan ledematen.' Van Zuijlen denkt even na en zegt dan: 'Ik zal je een voorbeeld geven van de beperking van gerandomiseerde klinische trials. We wilden wetenschappelijk aantonen dat toepassing van de skin stretcher meerwaarde heeft. In een trial moet je die toepassing dan vergelijken met iets anders. Maar met wat dan? Er is geen vergelijkbare behandeling dus dan moet je geforceerd naar een alternatief gaan zoeken. Dan krijg je rubbish in, rubbish out. Hetzelfde probleem deed zich voor toen we de waarde van huidplastieken versus transplantaten wilden onderzoeken, met in het achterhoofd het knagende besef dat die twee eigenlijk helemaal niet vergelijkbaar zijn en dat ook geen andere vergelijking voorhanden is die wel klopt. Dan ben je dus een inferieure studie aan het doen, terwijl die, op zich begrijpelijk, superieur geacht wordt te zijn.'

### Goed alternatief

Van Zuijlen staat niet alleen in zijn opvatting dat gerandomiseerde klinische trials problematisch kunnen zijn. Hij verwijst naar een publicatie van Clare Relton et al. in British Medical Journal (1), die hiervoor een alternatief wil bieden. Hij legt uit: 'Je hebt bij gerandomiseerde klinische trials altijd met in- en exclusiecriteria te maken. Dus de onderzochte populatie vormt per definitie geen afspiegeling van je praktijk. Het alternatief dat zij bieden gaat uit

van het rekruteren van een groot observationeel cohort aan patiënten waarvan de data worden gebruikt om uiteenlopende trials te faciliteren, waarbij iedere trial een willekeurige selectie van een aantal van die patiënten gebruikt. Deze werkwijze is bijvoorbeeld heel goed toepasbaar bij open trials waarbij de gebruikelijke behandeling wordt vergeleken met een nieuw behandelvoorstel.' Klinkt een beetje technisch allemaal. Kan Van Zuijlen een voorbeeld geven ter verduidelijking? 'We werken hier in huis aan de ontwikkeling van een metadatasysteem', vertelt hij. 'Metadata bieden je, als je uitgaat van een goede onderzoeksvraag en een goede analyse met correcte meetinstrumenten, een bruikbare optie om de verzamelde data te leren begrijpen. Een mooi voorbeeld is de data die we hier hebben opgebouwd over vettransplantatie, iets waarvoor geen alternatief bestaat. We zijn voormeting gaan doen bij patiënten bij wie sprake is van stug weefsel dat wegens het ontbreken van vet - ten gevolge van verbranding, vastgeplakt zit op de onderlaag. We brengen vetweefsel aan tussen het litteken en het spierweefsel en meten na drie, zes en negen maanden wat het effect is op het littekenweefsel. Dat effect is positief, het weefsel wordt er veel soepeler door. Deze behandeling betekende echt een kleine revolutie in brandwondenbehandeling, wisten we inmiddels al op basis van praktijkervaring. Maar wat zeiden de zorgverzekeraars en Zorginstituut Nederland in eerste instantie? Geen bewijs voor, dus geen vergoeding. Als we dat bewijs hadden moeten vergaren op basis van een gerandomiseerde klinische studie, waren we jaren verder geweest. De metadata-analyse die we verrichtten leidde tot een veel sneller resultaat. Die data hebben inmiddels mede bijgedragen tot een positief advies van het Zorginstituut.'

### Gewoon beginnen

Is iets soortgelijks ook toepasbaar voor meer gangbare wondproducten, bijvoorbeeld zilververbanden? Het antwoord van Van Zuijlen komt kort en goed neer op: data verzamelen als basis voor verder onderzoek om kwaliteitsverbetering mogelijk te maken.

*'Er is een overwaardering van gerandomiseerde klinische trials'*

Op basis van een goede voor- en nameting de data verzamelen van patiënten bij wie je behandeling met zilververband toepast en hetzelfde gaan doen bij de behandeling van een alternatief dat een fabrikant hiervoor op enig moment aanbiedt. 'Er is een overwaardering van gerandomiseerde klinische trials', zegt hij. 'Het is terecht dat de zorgverzekeraars ons daarmee nu om de oren slaan hoor, we hebben zelf voor die overwaardering gezorgd. Maar we moeten er nu wel vanaf in relatie tot wondzorg, want de datametingen die we hier nu doen zijn veel

praktischer werkbaar en leiden veel sneller tot resultaten.’ De impliciete boodschap aan het veld is helder: nieuwe materialen moeten goed beoordeeld worden op hun meerwaarde. Met goed protocollair werken en data-analyse kan die waarde worden aangetoond, ook richting overheid en zorgverzekeraars. ‘Ik denk dat het verstandig is als iedereen actief wordt op het gebied van het probleem dat hij geadresseerd wil hebben’, zegt Van Zuijlen. Gaat de Kwaliteitsstandaard Complexe Wondzorg (Van Zuijlen is betrokken geweest bij de ontwikkeling) nog een rol spelen in dit verhaal? ‘Die standaard richt zich meer op de organisatie van de wondzorg dan op de hulpmiddelen’, zegt hij, ‘in directe zin dus niet. Maar indirect toch wel: als

mensen met niet genezende wonden beter gediagnosticeerd worden en een betere behandeling krijgen, dan spelen wondproducten wel een belangrijke rol in die behandeling.’

### Literatuur

1. Relton C, Torgerson D, O’Cathain A, et al. **Rethinking pragmatic randomized controlled trials: introducing the ‘cohort multiple randomized controlled trial’ design.** British Medical Journal, 2010;340:963-7.

\* Iris van Bommel, branchemanager Hulpmiddelenzorg Nefemed