

Publiceren over open cohort- en dossieronderzoeken

H.L. Van, M. Destoop, S.J. Roza, C. Baeken, J. Zinkstok

Hoewel gerandomiseerde klinische trials (RCT's) worden beschouwd als de 'gouden standaard' om het effect van behandelingen aan te tonen, vormen ze niet de enige manier om bruikbare kennis voor de dagelijkse praktijk op te bouwen. Ook observationeel onderzoek draagt daaraan bij. Observationele studies hebben in vergelijking met RCT's het voordeel dat ze minder bewerkt en duur zijn en dat uitkomsten ervan vaak sneller beschikbaar zijn. Bij het beschrijven en interpreteren van observationeel onderzoek is het echter wel nodig rekening te houden met een verhoogd risico op bias. In de psychiatrie is een bijkomend knelpunt dat de ernstigst geïnvalideerde groep patiënten met comorbiditeit zoals middelenmisbruik of een lichte verstandelijke beperking vrijwel nooit deelneemt aan RCT. Daarbij wordt het in de psychiatrie, in vergelijking met vakgebieden als oncologie of cardiologie, als minder vanzelfsprekend beleefd door zowel patiënten als behandelaren om in trials te participeren.

Al met al leidt dit ertoe dat over veel patiëntenpopulaties en behandeltrajecten weinig en soms zelfs geen betrouwbare informatie beschikbaar is over de werkzaamheid. Observationele cohortstudies waarin een brede groep van patiënten kan worden meegenomen zijn daarom voor de psychiatrie belangrijk. We hebben de indruk dat de wetenschappelijke vereisten aan deze studies minder goed bekend zijn of minder goed systematisch worden toegepast. Als redactie willen we daarom de randvoorwaarden schetsen waar observationele studies (inclusief dossieronderzoek) aan moeten voldoen.

Observationele en/of experimentele studies

Als RCT's en observationele studies los van elkaar beoordeeld worden, kan dat leiden tot een foutieve verwachting over de mogelijke en haalbare effecten in de dagelijkse praktijk. Als illustratie hiervan kan dienen dat RCT's niet goed konden aantonen dat antipsychotica in depotvorm effectiever zijn dan bij orale inname. Echter, uit een Zweeds landelijk cohortonderzoek van patiënten die een depot hadden gebruikt, bleek toch dat zij minder

recidieven hadden gekregen.¹ Ook het omgekeerde komt voor: zo bleken bij depressie medicatie en psychotherapie in de dagelijkse praktijk minder effectief dan uit de optimale omstandigheid van een RCT kan worden afgeleid.²

Rapporteren over observationele studies

Cohortstudies kunnen prospectief of retrospectief van aard zijn. Bij prospectieve studies volgt men een groep patiënten gedurende een bepaalde periode. Er is vooraf een vraagstelling geformuleerd naar bijvoorbeeld de werkzaamheid van een interventie en eventueel voegt men specifieke vragenlijsten toe om effecten van behandeling te bepalen.

Bij retrospectieve cohortstudies of dossieronderzoeken maakt men gebruik van regulier verzamelde klinische data. Dit kunnen grote epidemiologische bestanden betreffen zoals in Nederland de Vektis-data of het eerdergenoemde Zweedse cohort. Het kan ook om kleinere bestanden gaan, waarbij patiëntengroepen van een instelling of afdeling in kaart zijn gebracht om interventies te evalueren.

Bij het gebruik van klinische databestanden is het nog steeds belangrijk vooraf een gerichte vraagstelling op te stellen, om te rapporteren hoe de data precies uit de dossiers geëxtraheerd zijn, hoe de effecten gekwantificeerd zijn en hoe is omgegaan met ontbrekende data en uitval. Voorts helpt een vooraf uitgevoerde poweranalyse om fout-negatieve conclusies te voorkomen. In de rapportage dient men goed te beargumenteren hoe verschillende vormen van bias van invloed kunnen zijn geweest op de gevonden resultaten.

Pluspunten van observationele cohortstudies

- De toestemmingsvereisten zijn, in vergelijking met RCT's, voor meer groepen haalbaarder. Ook is het minder noodzakelijk om homogene scherp omschreven patiëntengroepen met weinig comorbiditeit of te verwachten complicaties te includeren. Daardoor wordt een grotere representativiteit bereikt en is betere generalisatie mogelijk.

We raden auteurs aan om deze criteria te raadplegen bij het opstellen van de studieopzet en het rapporteren van de bevindingen.

- Ze kunnen een beeld geven van de effectiviteit, uitvoerbaarheid en aanvaardbaarheid van elders ontwikkelde interventies in de Nederlandse of Vlaamse situatie.
- Ze kunnen dienen om een eerste indruk te geven van de haalbaarheid en werkzaamheid van een (nieuwe) interventie of benadering en zo de basis vormen voor een later op te zetten RCT.
- Er zijn situaties waarin een experimentele studieopzet ethisch praktisch onmogelijk is, bijvoorbeeld bij behandelingen onder juridische maatregelen.
- Bij een reeds aangetoonde werkzaamheid van een middel belemmeren medisch-ethische aspecten het randomiseren van patiënten. Vaak is het echter toch nodig een beeld van aanvullende uitkomsten te verkrijgen, zoals kwaliteit van leven, of van bijwerkingen en andere nadelen. Daarvoor zijn observationele studies goed te gebruiken.

Beperkingen

Er zijn drie vormen van systematische bias te onderscheiden: selectiebias, informatiebias en *confounding* (vertekening).³ Deze kunnen ook bij RCT's optreden, maar doordat groepen dan direct vergeleken worden, is de invloed op de interpretatie van de bevindingen beperkter.

- Selectiebias kan voorafgaand aan de behandeling optreden doordat deelnemers niet willekeurig aan een interventiearm toegewezen worden. Ze zijn bijvoorbeeld gekozen op kenmerken die ook van invloed zijn op de uitkomst, zoals een hoge motivatie om een bepaalde behandeling te verkrijgen of er veel voor over hebben om bij een bepaald gerenommeerd instituut in behandeling te mogen komen. In feite is er dan dus een derde, niet gemeten, baselijnkenmerk van invloed op het resultaat.
- Informatiebias ontstaat als men de uitkomst verkeerd meet en deze wordt versterkt doordat niet geblindeerd wordt. Bijvoorbeeld als mensen bewust gekozen hebben voor een bepaalde behandeling kunnen ze ertoe neigen het effect als gunstiger te interpreteren dan dit in werkelijkheid is. Eveneens kan sociale wenselijkheid invloed hebben op

antwoorden van deelnemers.

- Bij *confounding* is een factor gerelateerd aan zowel de interventie als de uitkomst waardoor de causale relatie niet goed gelegd kan worden. Bijvoorbeeld als je het effect van dwangmedicatie op opnameduur wilt beoordelen. Mensen die dwangmedicatie krijgen, zullen meer kans hebben te behoren tot een ernstiger en gecompliceerdere groep, wat van invloed zal zijn op de opnameduur.

Gedurende de looptijd van studies kunnen patiënten uitvallen. In tegenstelling tot rapportage over RCT's wordt dergelijke uitval in cohortstudies vaak minder systematisch gerapporteerd. Soms is zelfs niet goed uit de beschikbare data te halen of en waarom iemand is uitgevallen. In feite is dit een vorm van *confounding* die kan leiden tot een vertekend beeld als deelnemers die zijn uitgevallen op risicofactoren verschillen van degenen die in de studie blijven.

Er zijn verschillende statistische methoden om de invloed van bias te beperken, maar dit valt verder buiten het bestek van dit artikel. Bij het interpreteren van resultaten is het echter wel noodzakelijk rekening te kunnen houden met biaseffecten. Daarom is bij observationeel onderzoek een zo nauwkeurig mogelijke omschrijving van de onderzochte studiepopulatie vereist, inclusief de wijze van toeleiding van patiënten. Voorts is een beschrijving van de uitgevoerde interventie vereist, evenals een inventarisatie van eventuele andere tegelijkertijd uitgevoerde behandelingen, de meetmomenten en de uitval.

Medisch-ethische en juridische aspecten

Geregeld is er onduidelijkheid over welke (medisch-) ethische toetsing noodzakelijk is. Binnen de redactie is over dit onderwerp eveneens regelmatig discussie, mede omdat wettelijke bepalingen die gelden bij observationeel onderzoek niet in alle situaties eenduidig te interpreteren zijn.

Het uitgangspunt is dat toestemming van patiënten voor gebruik van data voor wetenschappelijk onderzoek in principe nodig is. Er zijn echter situaties dat het verkrijgen van actieve *informed consent* voor gebruikmaking van klinische data niet mogelijk of niet proportio-

AUTEURS

Rien Van, psychiater, opleider psychiatrie, Arkin, directeur behandelzaken, NPI, onderdeel van Arkin, Amsterdam, en hoofdredacteur *Tijdschrift voor Psychiatrie*.

Marianne Destoop, postdoctoraal onderzoeker, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute, Universiteit Antwerpen en beleidsarts, Zorggroep Multiversum, Boechout.

Sabine Roza, universitair hoofddocent Forensische Psychiatrie, Erasmus MC en psychiater, Nederlands Instituut voor Forensische Psychiatrie en Psychologie.

Chris Baeken, psychiater, Faculteit Psychologie en Educatiewetenschappen, Center for Neurosciences, en afd. Psychiatrie, Vrije Universiteit Brussel en Universitair Ziekenhuis Brussel, afd. Psychiatrie, Ghent Experimental Psychiatry Lab, Universiteit Gent, Department of Electrical Engineering, Eindhoven University of Technology.

Janneke Zinkstok, psychiater en senior onderzoeker, afd. Psychiatrie, Radboudumc, Nijmegen, en Karakter kinderpsychiatrie, Nijmegen.

De auteurs vormen de hoofdredactie van het *Tijdschrift voor Psychiatrie*.

Correspondentie

Dr. Rien Van (rien.van@arkin.nl).

Geen strijdige belangen meegegeeld.

neel is. Of het kan opnieuw tot een ongewenste selectie van patiënten leiden, waardoor de kennisopbouw over de beoogde doelgroep alsnog stagneert.

De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) schrijft voor dat alle onderzoeken waarbij een medisch-wetenschappelijke vraagstelling wordt beantwoord én waarbij personen behandelingen ondergaan of gedragsregels krijgen opgelegd, vooraf door een erkende medisch ethisch toetsingscommissie (METC) of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) worden getoetst. Als dit in het kader van reguliere zorg onderdeel is van de geneeskundige behandelingsovereenkomst, hoeft dit niet als WMO-plichtig beoordeeld te worden. Voorop staat dat de proefpersoon zelf actief bij het onderzoek betrokken moet zijn, wil een onderzoek WMO-plichtig zijn. Retrospectief onderzoek/onderzoek met statussen (dossieronderzoek) valt hierdoor niet onder de WMO (Uw onderzoek: WMO-plichtig of niet? | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (ccmo.nl)). In België kunnen klinische proeven (RCT's en cohortstudies) enkel worden uitgevoerd na een positief advies van de ethische commissie conform de wet van 7 mei 2017 (<https://www.ejustice.just.fgov.be/eli/wet/2017/05/07/2017012146/justel>).

In het geval onderzoekers gebruikmaken van regulier verzamelde klinische gegevens die bijvoorbeeld door de instelling ook worden gebruikt om het eigen zorgaanbod te evalueren, is een algemene standaard toestemmingsverklaring, bijvoorbeeld voorgelegd bij de intakeprocedure, vaak al toereikend. Wanneer patiëntendata (gepseudonimiseerd of geanonimiseerd) worden overgedragen voor bewerking aan een andere instantie dan

de eigen instelling, zal specifieke toestemming eigenlijk altijd vereist zijn.

We raden aan de toestemmingsprocedure die is gevolgd niet alleen aan de eigen juridische dienst in een instelling voor te leggen, maar ook aan een erkende METC. Ook als er twijfel bestaat over het al dan niet WMO-plichtig zijn van het onderzoek, kan de METC helpen bij de beoordeling daarvan. Beoordeling over het al dan niet WMO-plichtig zijn van een onderzoek en andere ethische en/of juridische afwegingen moeten navolgbaar vermeld worden in het manuscript.

Checklist

Inmiddels zijn er verschillende kwaliteitscriteria opgesteld en naar de bruikbaarheid is onderzoek gedaan.⁴ We raden auteurs aan om deze criteria te raadplegen bij het opstellen van de studieopzet en het rapporteren van de bevindingen. Vooral op basis van de STROBE-criteria (<http://www.strobe-statement.org/>) hebben we een checklist opgesteld voor auteurs die we ook toepassen bij het beoordelen van manuscripten (tabel 1). Deze checklist is te vinden bij de richtlijnen voor auteurs, onder 'onderzoeksartikel' (www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/).

De redactie vindt dat een algemeen klinisch tijdschrift als het *Tijdschrift voor Psychiatrie* bij uitstek geschikt is om zowel kleinere als grotere observationele studies naar behandel-effecten te publiceren. Daarom nodigen we graag potentiële auteurs hiertoe uit. We hopen dat de afwegingen in dit redactioneel en de checklist een handzaam hulpmiddel zijn voor auteurs om de kwaliteit van hun onderzoeksopzet, gevonden resultaten en verslaglegging daarvan te evalueren.

Tabel 1. Kwaliteitscriteria voor het opzetten en rapporteren van cohortstudies

Checklist	Cohortstudies
Titel en samenvatting	Geef duidelijk de studieopzet aan
Inleiding	Achtergrond en rationale voor het kiezen van het cohort Expliciteer doel en vraagstelling
Methode	Setting en locatie(s) Inclusieperiode Wijze van dataverzameling Deelnemers Wijze van rekrutering en selectie Diagnostische procedure In- en exclusiecriteria Omvang en motivatie (powerberekening) Uitval en ontbrekende gegevens (met redenen) Uitkomstvariabelen Definieer deze vooraf Rationale Meetinstrumenten: - Wijze van afname - Training observanten en bij dossieronderzoek: wijze van data-extractie, inclusief betrouwbaarheid Maatregelen ter voorkoming van bias
Interventie	Rationale Kenmerken Duur/intensiteit
Statistiek	Alle analyses en correcties voor bias en confounding Uitval/ontbrekende gegevens en hoe hiermee omgegaan is
Ethiek	Wijze van toestemming (METC/verklaring niet WMO-plichtig)
Resultaten	Totaal aantal in aanmerking gekomen deelnemers, bij voorkeur met stroomdiagram en met redenen van exclusie en van uitval Descriptieve kenmerken van de deelnemers Ruwe en voor vertekening gecorrigeerde data Bij voorkeur effectgroottes (<i>effect sizes</i>) Analyse met gegevens van degenen die behandeling voltooid hebben (<i>completeranalyse</i>) en <i>intention-to-treatanalyse</i> Andere analyses (bijv. subgroepen) indien van toepassing
Discussie	Beantwoord de vraagstelling Interpreteer de resultaten vanuit de relevante literatuur Bespreek de mogelijke richting van bias Formuleer conclusie en belangrijkste boodschap voor de praktiserend psychiater

LITERATUUR

- 1 Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, e.a. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 686-93.
- 2 Lem van der R, van der Wee NJA, van Veen T, e.a. Generaliseerbaarheid van depressietrials naar de dagelijkse praktijk. *Tijdschr Psychiatr* 2015; 57: 579-87.
- 3 Groenwold RHH. 3 vormen van bias. Vertekening van onderzoeksresultaten en hoe dat te voorkomen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; 157: A6407.
- 4 Drukker M, Weltens I, van Hooijdonk C, e.a. Development of a methodological quality criteria list for observational studies: The Observational Study Quality Evaluation. *Front Res Metr Anal* 2021; 6: 675071. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/frma.2021.675071/full>