

DE KLINISCHE EPIDEMIOLOGIE ALS METHODOLOGISCHE DISCIPLINE

J.G.P. TIJSEN¹

Samenvatting

In deze oratie worden de vijf clusters van medisch-wetenschappelijke activiteiten geschetst die in samenhang de kwantitatieve onderbouwing van het klinisch handelen in de geneeskunde bestrijken: het kennis genererende klinisch-wetenschappelijk onderzoek en het evaluatie-onderzoek met als subcategorieën de systematische meta-analyse, besliskundig georiënteerd onderzoek ten behoeve van de ontwikkeling van richtlijnen, doelmatigheidsonderzoek, en uitkomstenonderzoek.

De methodologie van klinisch (d.w.z. patiënt-gebonden) onderzoek vormt het kennisgebied van de klinische epidemiologie als methodologische discipline. De biostatistiek is enerzijds vervat in de klinische epidemiologie als methodologie voor het analyseren van gegevens uit klinisch onderzoek. Anderzijds is het veel ruimer gedefinieerd, omdat de toepassing van statistische technieken een methodiek is die ook in andere vormen van medisch-wetenschappelijk, biologisch en landbouwkundig onderzoek wordt gehanteerd.

Vanuit verschillende disciplines is bijgedragen aan de ontwikkeling van de klinische epidemiologie in zijn huidige vorm. De belangrijkste impulsen komen vanuit de klinische geneeskunde zelf. Daarnaast heeft de klinische epidemiologie kunnen profiteren van de stormachtige methodologische uitdieping van de algemene epidemiologie. De ontwikkeling van relevante statistische analyse-technieken zoals gestratificeerde analyse, logistische regressie-analyse en overlevingsanalyse zijn van eminent belang geweest. Het is een verheugende ontwikkeling dat de redacties van de belangrijkste medische tijdschriften thans erkennen dat het betrouwbaarheidsinterval als methode ter kwantificering van de toevalsvariabiliteit in de uitkomsten van klinisch-wetenschappelijk onderzoek superieur is aan de traditionele p-waarde.

¹Afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek, Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ, Amsterdam. Tel 020-5662972

1 INLEIDING

Idealiter vindt klinische besluitvorming plaats in overleg tussen patiënt en arts, waarbij ieder besluit er op gericht is het verlies aan gezondheid voor de patiënt zoveel mogelijk te beperken. Van de arts wordt verwacht dat hij beschikt over solide informatie over de oorzaken van ziekte, de waarde van diagnostische bevindingen, de prognose van de patiënt, en de verwachte gevolgen van therapeutische opties. Daarnaast wordt van de arts verwacht dat hij op adequate wijze met deze informatie om kan gaan.

De wijze waarop de geneeskunde kennis verwerft over de verwachte gevolgen van diagnostisch en therapeutisch handelen, is aan verandering onderhevig. In het verleden werd deze kennis ontleend aan een (intuïtieve) toepassing van de pathofysiologische inzichten, in combinatie met niet-systematische observaties uit de klinische ervaring van de arts zelf of die van leermeesters. Dit model verliest geleidelijk terrein aan het model waarin de kennis over de gevolgen van klinisch handelen ontleend wordt aan de bevindingen van klinisch-wetenschappelijk onderzoek, dat wil zeggen aan systematische observaties in groepen patiënten. Guyatt en Sackett hebben voor deze benadering van het klinisch handelen de term 'evidence-based medicine' geïntroduceerd.¹ In het model van de 'evidence-based medicine' wordt de informatie over de individuele patiënt, verkregen uit anamnese, voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek, gecombineerd met uit klinisch-wetenschappelijk onderzoek verkregen kwantitatieve gegevens over de oorzaken van ziekte, de waarde van diagnostische bevindingen, de prognose van de patiënt, en de effecten van therapeutische interventies. Guyatt en Sackett zijn van mening dat de veranderingen in de wetenschappelijke onderbouwing van het klinisch handelen zo fundamenteel zijn, dat gesproken kan worden van een verschuiving in het paradigma van het klinisch handelen, naar analogie van de door Kuhn beschreven revolutionaire veranderingen in de paradigma's van de natuurwetenschappen.² Naar mijn mening overdrijven zij, er is slechts sprake van een verschuiving in de aard en omvang van de klinische observaties. De pathofysiologie is de theoretische grondslag gebleven. Klinisch-wetenschappelijk onderzoek wordt ontworpen op grond van pathofysiologische en biomedische inzichten. Ook bij de toepassing van de resultaten van klinisch-wetenschappelijk onderzoek naar de individuele patiënt, kan de arts niet zonder de pathofysiologische redenering.³ Klinische ervaringen en observaties stuurden ook in het verleden het klinisch handelen. Deze ervaring als het werkelijke fundament van het klinisch handelen was in het verleden vaak individueel en weinig systematisch. In de afgelopen decennia is de wetenschappelijke, systematische ervaring van het klinisch-wetenschappelijk onderzoek toegevoegd aan de individuele, klinische ervaring.

Het toegenomen belang van het klinisch-wetenschappelijk onderzoek is enerzijds mogelijk geworden door de ontwikkeling van nieuwe methoden, anderzijds heeft het de ontwikkeling van nieuwe methoden gestimuleerd. Aan de traditionele patiëntenserie, die zijn intrinsieke waarde behouden heeft, zijn nieuwe onderzoeksvormen toegevoegd zoals

het gerandomiseerde therapeutische experiment, het vergelijkend follow-up onderzoek, het patiënt-controle onderzoek, meta-analyse, besliskundig onderzoek, doelmatigheidsonderzoek, en uitkomsten-onderzoek. Geleidelijk zijn methodologische criteria geformuleerd waaraan het onderzoek dient te voldoen om een betrouwbaar antwoord op de vraagstelling te geven. Begrippen als interne validiteit, vertekening (bias), inceptie-cohort, externe validiteit en generaliseerbaarheid zijn toegevoegd aan het medisch vocabularium. Statistische begrippen als relatief risico, betrouwbaarheidsinterval, en p-waarde zijn niet meer weg te denken. Er is een nieuwe discipline ontstaan, de klinische epidemiologie, met als kennisgebied de methoden van klinisch-wetenschappelijk onderzoek.

De toegenomen betekenis van het klinisch-wetenschappelijk onderzoek is niet alleen het gevolg van veranderende opvattingen in de geneeskunde. Ook de maatschappij stelt toenemende eisen aan de geneeskunde. De medische professie wordt geacht rekenschap af te leggen over de kwaliteit van het klinisch handelen en de besteding van de aan haar toevertrouwde middelen.^{4,7} Deze toegenomen maatschappelijke eisen leiden tot meer en meer geavanceerd klinisch onderzoek.

Geachte toehoorders, in deze inleiding heb ik enkele achtergronden van de toegenomen betekenis van het klinisch-wetenschappelijk onderzoek geschetst. Deze toegenomen betekenis, zowel in kwantitatieve als kwalitatieve zin, vormt het perspectief waarin de klinische epidemiologie als methodologische discipline is ontstaan en zich verder ontwikkelt. In het vervolg van mijn betoog ga ik nader in op, naar mijn mening, belangrijke methodologische overwegingen bij onderzoek naar de effectiviteit van therapeutische en diagnostische verrichtingen. Vervolgens komt het zogenaamde evaluatie-onderzoek ten behoeve van het klinisch handelen aan de orde. Ik sluit af met een korte beschouwing over de werkwijze van de klinische epidemiologie.

2 Onderzoek naar de effectiviteit van therapeutische interventies

Al in 1835 pleitte P.C.A. Louis voor het gebruik van de numerieke methode bij het vaststellen van de werkzaamheid van medische interventies. Tevoren had hij deze methode met succes gehanteerd om de aderlating als werkzame behandeling bij een acute longontsteking te ontmaskeren.⁸ Alhoewel in de tussenliggende periode de belangstelling nooit geheel verdween, ondervonden methoden om de effecten van therapeutische interventies objectief te beoordelen, hernieuwde belangstelling in de jaren 1930-1940. Reeds toen werd onderkend dat men het effect van verschillende behandelingen kan bestuderen door deze systematisch toe te passen bij groepen patiënten met een vergelijkbare prognose; men was zich ook toen reeds bewust van de noodzaak het klinisch beloop blind te beoordelen.⁹ Het concept van randomisatie als methode voor toewijzing van behandelingen werd in 1923 door Sir Ronald Fisher geïntroduceerd bij landbouwkundige proeven.¹⁰ Alhoewel

gerandomiseerde toewijzing eerder was toegepast in medisch onderzoek, geldt het onderzoek van Sir Austin Bradford Hill voor de Medical Research Council uit 1948 naar het effect van streptomycine bij de behandeling van tuberculose als de belangrijkste mijlpaal in de ontwikkeling van de 'randomised clinical trial'.¹¹ Aan de vooravond van de periode waarin voor het eerst in de geschiedenis van de geneeskunde effectieve behandelingswijzen op grote schaal ter beschikking zouden komen, werd het medisch onderzoek verrijkt met een onderzoeksmethode die een sleutelrol zou gaan vervullen in de ontwikkeling van rationele, effectieve geneeskunde.

Tot aan de jaren '70 bleef de clinical trial een buitenbeentje. Daarna zijn de ontwikkelingen heel snel gegaan. Het is inmiddels volledig geaccepteerd dat geen geneesmiddel tot de klinische praktijk wordt toegelaten zonder dat de werkzaamheid is aangetoond in goed uitgevoerde therapeutische experimenten. Daarnaast wordt de methode van de 'randomised clinical trial' steeds meer toegepast bij de evaluatie van chirurgische en andere niet-medicamenteuze interventies.

De keuze van de uitkomstparameters of, zo u wilt, de eindpunten is cruciaal bij het ontwerp van een therapeutisch experiment. Therapeutische interventies worden toegepast om de uitkomst van ziekte te verbeteren of, anders geformuleerd, om de gezondheid van de patiënt te verbeteren. Ten behoeve van klinisch-wetenschappelijk onderzoek is het nodig de uitkomst van ziekte meetbaar te maken. Alvan Feinstein heeft voor het kwantificeren van de uitkomsten van ziekte een aparte term geïntroduceerd: klinimetrie.^{12,13} Uitkomsten van ziekte kunnen op vier niveaus worden gemeten: het ziekteproces zelf, de klinische verschijnselen, het lichamelijk, geestelijk, en sociaal functioneren van de patiënt, en de ervaren gezondheid meestal aangeduid als kwaliteit van leven.¹⁴ Soms is het verleidelijk te kiezen wat eenvoudig meetbaar is in plaats van wat werkelijk relevant is. Te vaak wordt gekozen voor gemakkelijk meetbare biologische parameters die met het ziekteproces samenhangen. Naar mijn mening dient in ieder therapeutisch experiment gekozen te worden voor die parameters die de voor de patiënt relevante, klinische uitkomsten kwantificeren. Het bewijs dat toediening van een bronchodilaterend geneesmiddel aan patiënten met een chronische luchtwegobstructie leidt tot een verbetering van het geforceerde expiratoire seconde volume, vormt onvoldoende aanleiding dit geneesmiddel ook daadwerkelijk voor te schrijven. Voor de patiënt telt de mate waarin toediening van het geneesmiddel leidt tot minder kortademigheid tijdens de gewone dagelijkse activiteiten, hoe moeilijk dit laatste ook meetbaar is. Dit wil niet zeggen dat er in een therapeutisch experiment geen ruimte is voor metingen van bijvoorbeeld fysiologische parameters. Het is immers van belang te weten langs welke fysiologische of biologische weg gunstige effecten op de gezondheidstoestand van de patiënt worden bewerkstelligd. Uit het voorafgaande mag niet geconcludeerd worden dat kwaliteit van leven metingen in alle situaties de hoogste prioriteit hebben. De gekozen uitkomstparameter dient gevoelig te zijn voor relevante veranderingen in de gezondheidstoestand van de patiënt. In bijvoorbeeld

onderzoek naar de effecten van secundaire preventie na een hartinfarct is het niet verstandig kwaliteit van leven te kiezen als uitkomstparameter. Immers, de overgrote meerderheid van de patiënten leidt een normaal bestaan. De interventies worden gegeven ter voorkoming van recidieven, die op hun beurt mogelijk gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven. Kwaliteit van leven is hier een directe afgeleide van de recidiefkans. Het ligt dan ook voor de hand in deze situatie te kiezen voor een uitkomstparameter op het niveau van de klinische verschijnselen.

3 Onderzoek naar de effectiviteit van diagnostische interventies

De methodologie voor het evalueren van de effectiviteit van diagnostische verrichtingen is minder ontwikkeld dan die voor de evaluatie van therapeutische interventies. Hoe komt dat? Het omgaan met diagnostische informatie bij het klinisch handelen is qua structuur minder eenvoudig dan het omgaan met therapeutische of prognostische informatie. De methodologie van het klinisch handelen met betrekking tot het verwerven en interpreteren van diagnostische informatie is gebaseerd op een model dat 35 jaar geleden door Ledley en Lusted werd geïntroduceerd.¹⁵ Dit model, gebaseerd op toepassing van de regel van Bayes, wordt zowel in methodologisch georiënteerde verhandelingen als in de klinische leerboeken zonder uitzondering gehanteerd als de theoretische grondslag voor de diagnostiek. Het verkrijgen van een indruk van de kans op aanwezigheid van een bepaalde ziekte gegeven het klinische profiel van de patiënt vormt de essentie van ieder diagnostisch probleem. Wat ligt er meer voor de hand dan op grond van klinisch-wetenschappelijk onderzoek te komen tot een directe schatting van de kans op ziekte als functie van het klinisch profiel? De rechtvaardiging voor toepassing van de regel van Bayes wordt gevormd door de opvatting dat de kans op ziekte mede bepaald wordt door omgevings-afhankelijke niet-klinische factoren. In het model van Ledley en Lusted wordt de invloed van deze omgevings-afhankelijke factoren samengebracht in de voorafkans op ziekte. Het effect van de expliciete, klinische factoren wordt bepaald door successieve toepassing van de regel van Bayes, waarbij de voorafkans op ziekte met behulp van zogenaamde likelihood-ratio's wordt omgezet in een achterafkans op ziekte. Deze likelihood ratio's zijn op hun beurt afgeleid van de sensitiviteit en specificiteit. Deze zogenaamde testeigenschappen worden geacht onafhankelijk te zijn van de omgeving en de precieze componenten van het klinisch profiel. Zij behoren daarmee tot de algemeen medische kennis en zouden idealiter ontleend kunnen worden aan de resultaten van klinisch-wetenschappelijk onderzoek.

Dit model is met name vanuit didactisch oogpunt uiterst aantrekkelijk. Het ingewikkelde samenspel van de diagnostische kenmerken wordt opgedeeld. De diagnostische bijdrage van ieder kenmerk wordt apart in beschouwing genomen. Aan de beginnende student kan op eenvoudige wijze worden uitgelegd hoe de nieuwe diagnostische informatie

stap voor stap in het diagnostisch proces kan worden betrokken. Het model is helaas niet op alle punten in de volle omvang bruikbaar.¹⁶ In de eerste plaats is de definitie van de voorafkansen onduidelijk. De teller is meestal wel duidelijk: het aantal patiënten dat uiteindelijk de ziekte heeft; echter de populatie waar deze patiënten vandaan komen, essentieel voor de noemer, valt niet of nauwelijks te definiëren. Ten tweede, aan de veronderstelling dat de testeigenschappen onafhankelijk zijn van de omgeving en de andere diagnostische kenmerken, is in principe niet voldaan. Naarmate de prevalentie toeneemt, neemt de ernst van de aandoening toe. Hierdoor neemt de sensitiviteit toe. De specificiteit neemt af naarmate de omgeving of het klinisch profiel concurrerende, gelijkenis vertonende ziekten uit de differentiaal-diagnose meer waarschijnlijk maakt. Dit houdt in dat vervolgtesten per definitie afhankelijk van elkaar zijn. Dat sommige leerboeken suggereren dat van nature voldaan is aan de voorwaarden voor toepassing van de regel van Bayes getuigt van onbegrip. In de komende jaren zal zeker nagegaan moeten worden of voor de theoretische grondslag van de diagnostiek een terugkeer naar het model van directe schattingen van de kans op ziekte gegeven het volledige klinisch profiel te prefereren is.¹⁶ In dit model kan gebruik gemaakt worden van logistische regressietechnieken.

Het is opvallend dat klinisch-epidemiologische leerboeken in het hoofdstuk 'diagnostiek' volstaan met een verhandeling over het gebruik van diagnostische informatie in het klinisch handelen. De methodologie van onderzoek naar de waarde van een nieuwe test blijft vaak onderbelicht. De eigenschappen van een diagnostische test kunnen zonder omwegen bepaald worden indien een referentie-methode, een gouden standaard, beschikbaar is, waarmee voor alle patiënten achteraf vastgesteld kan worden of de ziekte wel of niet aanwezig was. Het is verleidelijk in een handleiding te schrijven dat een onderzoek alleen betrouwbaar is indien aan deze voorwaarde werd voldaan. De praktijk echter is weerbarstiger. In veel situaties is er geen gouden standaard of fungeert het uiteindelijk klinisch beloop als substituuut. Hoe wordt een nieuwe test vergeleken met een bestaande imperfecte test? Hoe moet het onderzoek worden ontworpen indien het ethisch onverantwoord geacht wordt de uitslag van de nieuwe test buiten beschouwing te laten? Op al deze vragen zijn op dit moment alleen ad hoc oplossingen voorhanden. De leerboeken hebben de neiging hierover te zwijgen.

Bepaling van de diagnostische eigenschappen geeft geen beeld van de toegevoegde waarde van een nieuwe diagnostische technologie. Anders dan bij therapeutische interventies, leidt verbeterde diagnostiek niet automatisch tot een verbetering in de uitkomst van ziekte. Adequate therapie volgens op de verbeterde diagnostiek is een essentiële schakel. Randomisatie tussen wel of geen verbeterde diagnostiek wordt door velen gezien als het panacee om de gezondheidswinst ten gevolge van verbeterde diagnostiek vast te stellen. In situaties waarin het diagnostisch proces totaal verweven is met het therapeutisch proces, zoals bijvoorbeeld bij de verdenking op een long-embolie, lijkt deze benadering gepast. In situaties waarin diagnostiek en therapie-keuze in de tijd gescheiden zijn, is randomisatie een

uiterst inefficiënte methode, met name wanneer de verbeterde diagnostiek slechts in een minderheid van patiënten leidt tot een gewijzigde therapie-keuze. In deze situatie heeft een modelmatige aanpak de voorkeur.

Samenvattend, de methodologie voor de evaluatie van diagnostische effectiviteit is onvoldoende ontwikkeld; bestaande leerboeken hebben de neiging de perfecte oplossing voor weinig voorkomende problemen te presenteren. De benaderende oplossing voor veel voorkomende problemen dient nog steeds van geval tot geval gezocht te worden. Stimulering van klinisch-wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit van diagnostische interventies dient, naar mijn mening, vergezeld te gaan van mogelijkheden de methodologie van dit type onderzoek uit te diepen.

4 Evaluatie-onderzoek

De enorme toename van klinisch-wetenschappelijk onderzoek heeft geleid tot het ontstaan van het evaluatie-onderzoek ten behoeve van het klinisch handelen, dat wil zeggen onderzoek gericht op de integratie van bestaande kennis en de toepassing ervan in het klinisch handelen en onderzoek naar de kwaliteit van het klinisch handelen.

4 Meta-analyse

Naast het verrichten van klinisch-wetenschappelijk onderzoek loont het ook de moeite het reeds uitgevoerde en gepubliceerde onderzoek te ordenen en kwantitatief samen te vatten. Het vervaardigen van een dergelijk systematisch overzicht (systematic review) of meta-analyse is een vorm van wetenschappelijk onderzoek met een eigen methodologie. De selectie van de artikelen, de beoordeling op validiteit en de statistische samenvoeging van de resultaten dienen aan strikte wetenschappelijke criteria te voldoen.

Vaak tonen relevante onderzoeken sterke verschillen ten aanzien van de selectie van patiënten, de toedieningsvorm van de behandeling, en de keuze van de eindpunten. Er bestaan, wat mij betreft, twijfels over de huidige trend ongelijksoortige onderzoeken met in wezen ongelijksoortige vraagstellingen via methodologische spitsvondigheden te combineren. De combinatie levert mogelijk een fraai statistisch resultaat op. De klinische toepassing ervan is duister omdat het niet duidelijk is op welke indicatie, behandeling en eindpunt het gecombineerde resultaat betrekking heeft.

Systematische stapsgewijze meta-analyses kunnen tijdig op betrouwbare wijze antwoord geven op klinische vraagstellingen. Recent onderzoek heeft laten zien dat betrouwbare aanbevelingen voor het klinisch handelen veel eerder gemaakt hadden kunnen worden indien systematische meta-analyses regelmatig zouden zijn uitgevoerd.¹⁷ Meer dan

10 jaar geleden had reeds een afdoende antwoord gegeven kunnen worden op de vraag of een kort durende behandeling met corticosteroiden bij dreigende vroeggeboorte leidt tot een verlaging van de neonatale morbiditeit en mortaliteit.¹⁸ Meer dan 20 jaar geleden had reeds kunnen worden vastgesteld dat intraveneus toegediende streptokinase de mortaliteit bij het acute hartinfarct verlaagt.¹⁹ In beide gevallen verstreken er meer dan tien jaar voordat de behandelingen ook in leerboeken en overzichtsartikelen werden aanbevolen.^{17,20}

De overtuiging dat actuele meta-analyses systematisch moeten worden bijgehouden voor de belangrijkste klinische vraagstellingen, heeft in Engeland geleid tot de oprichting van een speciaal instituut voor meta-analyse binnen de National Health Service: het Cochrane Centre in Oxford. Vanuit dit instituut worden thans initiatieven ontwikkeld om tot een mondiaal netwerk (the Cochrane Collaboration) voor systematische meta-analyse te komen.²¹

6 Richtlijnen voor het klinisch handelen

Klinisch-wetenschappelijk onderzoek geeft meestal informatie over separate onderdelen van de behandelingsstrategie. Bij het nemen van een beslissing dienen voordelen en nadelen van de gehele strategie te worden afgewogen. Vaak is deze afweging te gecompliceerd en is de hoeveelheid informatie te uitgebreid om op individuele basis van dag tot dag rationele beslissingen te genereren. Voor veel voorkomende klinische beslisproblemen bestaat de mogelijkheid vooraf een besliskundige analyse uit te voeren. Hierin wordt het beslisprobleem geanalyseerd en gestructureerd. Vervolgens worden de benodigde gegevens uit klinisch-wetenschappelijk onderzoek verzameld, waarna de verwachte gezondheidswinst per strategie kan worden bepaald. Het is mogelijk hierbij rekening te houden met voorkeuren en waarden van de patiënt. De resultaten van een besliskundige analyse kunnen worden samengevat in een richtlijn. Een dergelijke richtlijn biedt de arts en de patiënt houvast bij het nemen van beslissingen over gepaste medische interventies. De zojuist geschetste methodologie voor de ontwikkeling van richtlijnen, onder meer voorgesteld door de American College of Physicians, legt het accent op een formele kwantitatieve, besliskundige analyse, waarbij optimaal gebruik gemaakt wordt van de aanwezige informatie uit klinisch-wetenschappelijk onderzoek. David Eddy noemt dit de expliciete methode.²² De methodologie maakt onder meer gebruik van meta-analyse, besliskunde, kosten-effectiviteits-analyse, en Bayesiaanse technieken en is voor een deel nog in ontwikkeling. Een richtlijn opgesteld volgens de expliciete methode wordt gedocumenteerd in een rapport waarin het onderliggende onderzoek beschreven wordt. Een richtlijn is bedoeld om het medisch handelen richting te geven, niet om het dwingend voor te schrijven.^{4,23} Voor de medicus-practicus is inzicht in de wetenschappelijke onderbouwing van de richtlijn minstens even belangrijk als de richtlijn zelf.

7 Doelmatigheidsonderzoek

Onbeperkte toepassing van dure medische interventies met slechts een marginale gezondheidswinst leidt tot verspilling van gelimiteerde middelen. Daarom is het van belang in klinisch-wetenschappelijk onderzoek niet alleen de effectiviteit maar ook de kosten-effectiviteit van de onderzochte interventies vast te stellen. Deze vorm van onderzoek, het doelmatigheidsonderzoek, heeft betrekking op zowel de gezondheidseffecten van medische interventies als het beslag op de middelen, de kosten. De methodologische eisen voor dit type onderzoek zijn in de eerste plaats dezelfde als die voor gewoon klinisch-wetenschappelijk onderzoek. Voor de kosten-analyse wordt gebruik gemaakt van methoden afkomstig uit de economische wetenschap.

8 Uitkomstenonderzoek

Ook het maatschappelijk perspectief van waaruit de geneeskunde wordt gezien is aan verandering onderhevig. Niet langer worden verschillen in klinisch handelen bij vrijwel vergelijkbare patiënten gezien als een expressie van de kunst der geneeskunde. In het rapport 'Medisch handelen op een tweesprong' van de Gezondheidsraad wordt het volgende gesteld: "grote interdokter-variatie wordt gezien als een signaal dat de kwaliteit van het medisch handelen wisselt".⁴ In hetzelfde rapport worden de artsen aangemoedigd de uitkomsten van het eigen handelen systematisch te evalueren. Uitvoering van deze aanbeveling leidt ondermeer tot het uitkomsten-onderzoek, waarin het klinisch handelen en het beloop bij grote groepen patiënten integraal over de tijd, systematisch wordt vastgelegd. Dit onderzoek biedt legio mogelijkheden vragen over de kwaliteit van het klinisch handelen, al dan niet in combinatie met richtlijnen, te beantwoorden. De aanbeveling carotis-chirurgie uit te voeren bij patiënten met een 'transient ischemic attack' en een vernauwing van de carotis-slagader van minstens 70%, is gebaseerd op de gegevens van twee gerandomiseerde onderzoeken.^{24,25} Het therapeutisch voordeel wordt bepaald door de verhouding tussen het operatieve risico en het gunstige beloop na een geslaagde interventie. Ieder ziekenhuis zou na verloop van tijd na moeten kunnen gaan of op de betreffende locatie de verhouding van deze parameters vergelijkbaar is met de observaties uit de gerandomiseerde onderzoeken. Systematische registratie en regelmatige analyse van de uitkomsten van carotischirurgie bieden de mogelijkheid de kwaliteit van de interventie in het betreffende ziekenhuis te bewaken. Uitkomstenonderzoek is alleen mogelijk indien routinematig verzamelde klinische gegevens op zodanige wijze worden vastgelegd dat ze beschikbaar zijn voor retrospectieve analyse. In deze ontwikkeling speelt het vakgebied der medische informatiekunde een belangrijke rol.

Het leidt geen twijfel dat uitkomstenonderzoek veel mogelijkheden biedt kennis te verwerven over prognose en klinisch beloop. Sommigen beleidsmakers zijn van mening dat uitkomstenonderzoek het gerandomiseerde therapeutische experiment zou kunnen vervangen. Dit een misvatting. Uitkomstenonderzoek naast het baken van het gerandomiseerde experiment leidt tot meer en beter inzicht over effecten van therapie in de dagelijkse klinische praktijk. Uitkomstenonderzoek zonder dit baken is gedoemd doelloos rond te dwalen.

9 De klinische epidemiologie als methodologische discipline

In het voorafgaande heb ik vijf clusters van wetenschappelijke activiteiten geschetst die in samenhang de kwantitatieve onderbouwing van het klinisch handelen bestrijken: het kennis genererende klinisch-wetenschappelijk onderzoek en het evaluatie-onderzoek met als subcategorieën de systematische meta-analyse, besliskundig georiënteerd onderzoek ten behoeve van de ontwikkeling van richtlijnen, doelmatigheidsonderzoek, en uitkomstenonderzoek.

Het spreekt voor zich dat klinisch onderzoek van welk type dan ook in de eerste plaats deel uitmaakt van het betreffende klinische vakgebied. De vorm van het onderzoek en het merendeel van de gehanteerde methoden en technieken zijn gemeenschappelijk voor alle klinische vakgebieden. Deze gemeenschappelijke methodologie van het klinisch onderzoek vormt het kennisgebied van de klinische epidemiologie als methodologische discipline. Methodologie kan het best worden omschreven als een verzameling regels over hoe klinisch onderzoek wordt ontworpen en uitgevoerd, hoe de resultaten worden geanalyseerd en opgeschreven, en langs welke lijnen de bevindingen worden geïnterpreteerd. Er is sprake van een gevestigde methodologie wanneer in de klinische vakgebieden overeenstemming bestaat over de te gebruiken methoden. De methodologie is in ontwikkeling wanneer er geen overeenstemming is of wanneer geen bevredigende methoden voorhanden zijn.

Klinisch-wetenschappelijk onderzoek en evaluatie-onderzoek zijn sterk verwant. Ook de gehanteerde methoden tonen grote verwantschap. Het ligt, naar mijn mening, dan ook voor de hand de methodologie van de verschillende onderzoeksvormen rondom de kwantitatieve onderbouwing van het klinisch handelen te zien als één vakgebied, de klinische epidemiologie.

De biostatistiek is enerzijds vervat in de klinische epidemiologie als methodologie voor het analyseren en weergeven van gegevens uit klinisch onderzoek. Anderzijds is het veel ruimer gedefinieerd omdat de toepassing van statistische technieken een methodiek is die in vrijwel alle vormen van medisch-wetenschappelijk onderzoek voorkomt. Met enige overdrijving zou men kunnen stellen dat de biostatistiek ter kwantificering van de biologi-

sche onzekerheid de enige methode is die alle vormen van medisch-wetenschappelijk onderzoek gemeen hebben.

Vanuit verschillende disciplines is bijgedragen aan de ontwikkeling van de klinische epidemiologie in zijn huidige vorm. De belangrijkste impulsen komen uiteraard uit de klinische geneeskunde zelf. Degenen die bijgedragen hebben aan de ontwikkeling van het gerandomiseerde therapeutische experiment heb ik reeds genoemd. Al in 1840 bepleitte de Franse arts Jules Gavaret in zijn boek 'Principes Généraux de Statistique Médicale' het principe van 'evidence-based medicine'; hij legde daarin tevens de grondslag voor het gebruik van het betrouwbaarheidsinterval en hij waarschuwde voor de onbetrouwbaarheid van onderzoek met te kleine aantallen.²⁶ In het afgelopen decennium werden belangrijke bijdragen geleverd door Alvan Feinstein, die die term 'klinische epidemiologie' zijn huidige betekenis gaf, door David Sackett, die de eerste uitwerking gaf van de klinische epidemiologie als basisvak voor de klinische geneeskunde, door Stephen Pauker en Harold Sox, die de beslis-kunde voor de kliniek toegankelijk maakten, en door David Eddy, die de expliciete methode voor het ontwikkelen van richtlijnen voorstelde.^{22,27-30} Daarnaast heeft de klinische epidemiologie kunnen profiteren van de stormachtige methodologische uitdieping van de algemene epidemiologie, waaraan de namen van Miettinen en Kleinbaum verbonden zijn.³¹⁻³² De ontwikkeling van relevante statistische analysetechnieken zoals gestratificeerde analyse, logistische regressie en overlevingsanalyse zijn van eminent belang geweest. Hieraan zijn de namen van statistici als William Cochran, Paul Meier, Nathan Mantel, D.R. Cox, en Jerome Cornfield verbonden. Het is een verheugende ontwikkeling dat de redacties van vele klinische tijdschriften thans erkennen dat het betrouwbaarheidsinterval als methode ter kwantificering van de toevalsvariabiliteit superieur is aan de traditionele p-waarde.³³⁻³⁵

10 De werkwijze van de Klinische Epidemiologie

In de strategische doelstellingen van het Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam, dat thans ontstaat uit de fusie van de Faculteit der Geneeskunde en het Academisch Ziekenhuis, neemt het klinisch onderzoek een voorname plaats in. Recent is de ontwikkeling van richtlijnen voor het klinisch handelen volgens de expliciete methode daaraan toegevoegd. In het kader van de bevordering van de kwaliteit van de patiëntenzorg wordt, in samenhang het richtlijnen-programma, ingezet op verbreding en uitbreiding van het op de kliniek georiënteerde doelmatigheidsonderzoek en het uitkomstenonderzoek. De in 1989 opgerichte vakgroep/ziekenhuisafdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek (KEB) heeft als opdracht meegekregen 'de klinisch-epidemiologische methodieken zoveel mogelijk in te voeren in het patiëntgebonden onderzoek'.³⁶ Deze opdracht is niet gering en schept duidelijke verplichtingen. In het laatste deel van deze openbare les zal ik u de achtergrond schetsen van de wijze waarop wij deze opdracht trachten uit te voeren. De

ontwikkeling van de afdeling als expertise-centrum en werkplaats voor het klinisch onderzoek vindt plaats langs de volgende lijnen: (1) participatie in onderzoeksprojecten van klinische afdelingen, (2) de ontwikkeling van een eigen onderzoeksprogramma, (3) incidentele consultaties en (4) opleiding van onderzoekers en onderwijs aan studenten.

Vanaf het begin heeft voorop gestaan dat het opbouwen en onderhouden van de expertise geen theoretische activiteit zou zijn maar het gevolg van actieve participatie in onderzoeksprojecten van de klinische afdelingen in combinatie met het uitvoeren van een eigen onderzoeksprogramma. In 'participatieprojecten' is de betrokken klinisch-epidemioloog mede-onderzoeker en draagt verantwoordelijkheid voor de methodologie, de organisatie en de voortgang van het project. Het mes snijdt aan twee kanten, enerzijds wordt het project voorzien van de benodigde klinisch-epidemiologische expertise, anderzijds wordt de expertise van de klinische epidemiologie verruimd en uitgediept.

Participatie in een project heeft als doelstelling kennis, expertise en vaardigheden over te dragen aan de betreffende afdeling, zodat na verloop van tijd vergelijkbare projecten met een beperkte tussenkomst van de afdeling kunnen worden uitgevoerd. Het uiteindelijke scenario voor een succesvolle samenwerking tussen klinische afdelingen en klinische epidemiologie ziet er als volgt uit. De klinische afdeling heeft voldoende klinisch-epidemiologische expertise en uiteraard voldoende personele en materiële infrastructuur om het grootste deel van het klinisch onderzoek volledig zelfstandig uit te voeren. Waar nodig treedt de klinisch-epidemiologisch expert als adviseur of probleemoplosser op. De afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek participeert in die projecten waarvoor de methodologie of de logistiek in ontwikkeling is, hetzij in algemene zin hetzij specifiek voor de betreffende klinische groep. Als voorbeeld, op dit moment is de afdeling actief betrokken bij alle richtlijnen-projecten in het Academisch Medisch Centrum. Op termijn ontstaat binnen de betrokken klinische afdelingen ruime ervaring met de besliskundige analyses die nodig zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen. Dit impliceert dat de afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek op termijn een of meerdere stappen terug kan doen.

Maakt de afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek zich daarmee na verloop van tijd overbodig? Het antwoord is neen. In de eerste plaats, methodologie van onderzoek is aan verandering onderhevig. Er komen steeds nieuwe vraagstellingen waarvoor de ontwikkeling van nieuwe of ad hoc methoden noodzakelijk is. In andere disciplines zoals bijvoorbeeld de mathematische statistiek, de psychologie, de economie, het volksgezondheidsonderzoek komen nieuwe methoden ter beschikking, waarvoor de toepassing in het klinisch onderzoek ontwikkeld moet worden. Ten tweede, voor een aantal vraagstellingen blijft de expertise van de klinisch-epidemiologisch en/of de biostatistisch specialist onmisbaar. Ten derde, de (centrale) afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek vormt een noodzakelijke verbinding tussen de klinisch-epidemiologische activiteiten en expertise in de verschillende afdelingen en onderzoeksinstituten. Tevens houdt de afdeling een facilitaire functie ten behoeve van trial-organisatie, data-management en data-analyse.

De gewenste toename in klinisch onderzoek, zowel in kwantitatieve als in kwalitatieve zin, leidt tot een sterke toename van de vraag naar specialistische klinisch-epidemiologische expertise. Uitvoering van bijvoorbeeld een multicentrisch therapeutisch experiment vraagt een aanzienlijke inbreng van een klinisch-epidemiologisch specialist. Deze inbreng heeft niet alleen betrekking op de methodologie maar ook de tijdrovende organisatie van het project. De vraag naar klinisch-epidemiologische expertise is uiteraard sterk afhankelijk van het aantal projecten. Aan deze groeiende vraag kan maar in beperkte mate worden voldaan uit de eerste geldstroom. Naar mijn mening verdient het aanbeveling dat subsidiegevers, in navolging van de ontwikkelingsgeneeskunde, de bijdrage van de klinische epidemiologie in projecten waarin deze essentieel is, honoreren. De universiteiten en ziekenhuizen zouden hierdoor in staat gesteld worden een flexibele klinisch-epidemiologische staf op te bouwen, waarvan de grootte afhankelijk is van het aantal lopende klinische projecten. Op deze wijze wordt de klinische epidemiologie gestimuleerd op plaatsen waar er gegeven de onderzoeksprojecten het meest behoefte aan is. De flexibiliteit kan bijvoorbeeld worden verkregen door het creëren van post-doc plaatsen, waarop recent gepromoveerde epidemiologen zich verder bekwamen in de specifieke problemen van het klinisch onderzoek en de klinische epidemiologie. Deze plaatsen zouden bij voorkeur decentraal aan afdelingen of onderzoeksinstituten gekoppeld kunnen worden.

Het uitvoeren van eigen onderzoek is een essentieel onderdeel van het onderzoeksproces; een afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek zou onvolledig zijn zonder de ervaring van een eigen onderzoeksprogramma. De afdeling heeft gekozen voor klinisch-inhoudelijk onderzoek waarvoor de klinisch-epidemiologische expertise belangrijker is dan de klinisch-inhoudelijke, zoals kosten-effectiviteits-onderzoek, onderzoek naar morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten, onderzoek naar pre- en perinatale determinanten van ziekte op latere leeftijd, en systematische meta-analyse in samenwerking met het Cochrane Center. De ontwikkeling van nieuwe methoden is binnen onze groep bij voorkeur het gevolg van deelname aan klinisch-inhoudelijk onderzoek en minder een vooropgesteld onderzoeksdoel.

Opleiding van de beginnende arts-onderzoeker tot klinisch-wetenschappelijk onderzoeker speelt een belangrijke rol in de verspreiding van de klinisch-epidemiologische expertise. De afdeling is onlangs gestart met het ontwikkelen van een opleidingsprogramma voor beginnende onderzoekers. Op dit moment heeft het programma nog een informeel karakter; we hopen het in de komende jaren uit te werken tot een meer formele opleiding. De afdeling leidt verder onderzoeksverpleegkundigen op. Deze opleiding richt zich zowel op de rol van de verpleegkundige in klinisch-wetenschappelijk onderzoek als op de uitvoering van onderzoek naar relevante vraagstellingen op het gebied van de verpleegkunde. In een vervolg-traject bereiden op dit moment drie kandidaten een verpleegkundig proefschrift voor.

De mengeling van eigen onderzoeksprojecten, participatie, consultatie, dienstver-

lening en opleiding leidt tot een bundeling van onderzoeksactiviteiten die de afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek maken tot een werkplaats voor klinisch onderzoek. De onderzoekers vanuit de kliniek treffen daar niet alleen de klinisch-epidemiologische specialist met een volle agenda maar vooral veel collega-onderzoekers die met gelijksoortige problemen worstelen. Methodologische werkbesprekingen, journal clubs, protocolbesprekingen, proefvoordrachten, en voordrachten van gastsprekers vormt naast het cursorische onderwijs een essentieel element in de klinisch-epidemiologische opleiding van de jonge onderzoeker. Veel subsidiegevers hanteren voor klinische onderzoeksprojecten een termijn van drie jaar. In veel gevallen is deze termijn ontoereikend om voldoende patiënten in te sluiten, ontoereikend om de patiënten voldoende lang te vervolgen, en ontoereikend voor de onderzoeker om voldoende klinisch-epidemiologische kennis en vaardigheden te verwerven. Een termijn van vier jaar met mogelijkheden voor de arts-onderzoeker zich in de klinische epidemiologie te verdiepen levert op de korte maar zeker ook op de langere termijn grote voordelen.

11 Tenslotte

Geachte toehoorders, in dit college heb ik met u gesproken over de rol van de klinische epidemiologie bij het genereren van toegepast medisch-wetenschappelijke kennis. Bij de uitoefening van zijn of haar beroep wordt de arts geacht op adequate wijze van deze kennis gebruik te maken. De moderne arts beschikt over vaardigheden artikelen in de literatuur over de etiologie van ziekte, over de waarde van diagnostische verrichtingen, over prognose, en over de effecten van therapie kritisch te beoordelen en te integreren in het klinisch handelen. Het aanleren van deze vaardigheden vormt een van kernelementen in de wetenschappelijke vorming van de arts.

Dames en heren studenten en arts-assistenten, De bijdrage van de klinische epidemiologie aan uw opleiding is er op gericht u de vaardigheden aan te leren die u nodig heeft om de resultaten van klinisch onderzoek kritisch te beoordelen. Wanneer u in uw klinische opleiding leert op adequate wijze gebruik te maken van deze resultaten, komt het ideaal van de rationele, wetenschappelijk gefundeerde geneeskunde een stapje dichterbij.

Literatuur

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine, a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-2425.
2. Kuhn TS. *The structure of scientific revolutions*. Chicago Ill: University of Chicago Press; 1970.

3. Vandenbroucke JP. On the new clinical fashion in epidemiology. *Epidem Inf* 1989;102:191-198.
4. Relman AS. Assessment and accountability. The third revolution in medical care (Editorial). *N Engl J Med* 1988;319:1220-1222.
5. Roper WL, Winkenwerder W, GM Hackbarth, Krakauer H. Effectiveness in health care. An initiative to evaluate and improve medical practice. *N Engl J Med* 1988;319:1197-1202
6. Gezondheidsraad: Beraadsgroep Geneeskunde. *Medisch handelen op een tweesprong*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1991; publicatie nr 1991/23.
7. Commissie Keuzen in de zorg (commissie Dunning). *Kiezen en delen*. Den Haag: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, 1991.
8. Louis PCA. *Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladie inflammatoire*. Parijs: De Mignaret, 1835.
9. Vandenbroucke JP. A short note on the history of the randomized controlled trial. *J Chronic Dis* 1987;40:985-987.
10. Fisher RA. *The design of experiments*. Edinburgh: Oliver and Boyd, 1935.
11. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1948;ii:769-783.
12. Feinstein AR. An additional basic science for clinical medicine. IV. The development of clinimetrics. *Ann Intern Med* 1983;99:843-848.
13. Feinstein AR. *Clinimetrics*. New Haven: Yale University press, 1987.
14. Stein REK, Gortmaker SL, Perrin EC, et al. Severity of illness: concepts and measurements. *Lancet* 1987;ii:1506-1509.
15. Ledley RS, Lusted LB. Reasoning foundations of medical diagnosis. *Science* 1959;130:9-21.
16. Miettinen OS, Caro JJ. Foundations of medical diagnosis: what actually are the parameters involved in Bayes' Theorem? *Stat in Med* 1994;13:201-209.
17. Chalmers I, Dickerson K, Chalmers TC. Getting to grips with Archie Cochrane's agenda. *Br Med J* 1992;302:786-788.
18. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC. The effects of corticosteroid administration before pre-term delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:11-25.
19. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:248-254.
20. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatment for myocardial infarction. *JAMA* 1992;268:240-248.
21. Editorial. Cochrane's legacy. *Lancet* 1992;ii:1131-1132.

22. Eddy D. Clinical decision making: from theory to practice. Guidelines for policy statements: the explicit method. *JAMA* 1990;263:2239-2243.
23. E. Borst-Eilers. *Geneeskunde op recept?*. Inaugurele rede, Universiteit van Amsterdam, 1993.
24. North American symptomatic carotid endarterectomy trial collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
25. European carotid surgery trialists' collaborative group. MRC European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) stenosis. *Lancet* 1991;337:1235-1243.
26. Gavaret J. *Principes généraux de statistique médicale*. Parijs, 1840.
27. Feinstein AR. *Clinical epidemiology. The architecture of clinical research*. Philadelphia: WB Saunders company; 1985.
28. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology, a basic science for clinical medicine*. Boston: Little, Brown and Company; 1991.
29. Pauker SG, Kassirer JP. Decision analysis. *N Engl J Med* 1987;316:250-258.
30. Sox HC, Blatt MA, Higgins C, Marton KI. *Medical decision making*. Boston: Butterworths; 1988.
31. Miettinen OS. *Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research*. New-York: John Wiley and Sons, 1985.
32. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research. Principles and quantitative methods*. Belmont: Lifetime Learning Publications, 1982.
33. Gardner MJ, Altman DG. Estimating with confidence (Editorial). *Br Med J* 1988;296: 1210-1211.
34. Breitman LE. Confidence intervals assess both clinical significance and statistical significance (Editorial). *Ann Intern Med* 1991;114:515-517.
35. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *JAMA* 1993;269:2282-2286.
36. Academisch Ziekenhuis bij de Universiteit van Amsterdam. *De strategische doelstellingen van het AZUA voor de periode 1993 -1996*. Amsterdam: AZUA; 1992.