

**Uit de contramine**

## **Colofon**

*Basisontwerp en realisatie: Unigraphic, Universiteit Maastricht.*

*ISBN 90-5681-2319*

*NUR 870*

*Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.*

# Uit de contramine

## Rede

uitgesproken bij zijn afscheid  
als hoogleraar epidemiologie  
aan de Universiteit Maastricht

op vrijdag 16 september 2005

door

**Paul Knipschild**



Universiteit Maastricht



## Uit de contramine

Beste collega's, familie en vrienden,

Vandaag is het precies 32 jaar geleden dat ik aan mijn eerste echte baan begon. Dat was op 16 september 1973; ik was toen bijna 27 jaar. Enkele maanden eerder was ik als basisarts, toen nog tevens huisarts, afgestudeerd aan de Universiteit van Amsterdam. De eerste 6 jaar heb ik met veel plezier als milieuarzt in opleiding gewerkt aan dezelfde universiteit, bij wat nu het Coronel Instituut heet. Daarna, vanaf 1980 en met evenveel plezier, heb ik als epidemioloog gewerkt voor de Universiteit Maastricht, eerst als UHD, Universitair Hoofd Docent, en vanaf 1985 als hoogleraar. Overmorgen word ik 59 jaar. Een sabbatsjaar, of zelfs maar een sabbatsmaand, is mij in al die jaren niet gegund. Ik heb in totaal 32 jaar in Amsterdam en Maastricht gewerkt zonder ook maar één onderbreking van meer dan een paar weken, of het zou de periode geweest moeten zijn toen ik opknapte van een beroerte. Ik popel om eens iets anders gaan doen. Het wordt tijd dat ik het "bolwerk" der wetenschap verlaat. Dat bolwerk heb ik voor u tussen aanhalingstekens gezet. Een echte epidemioloog bedenkt niet alleen af en toe iets nieuws, maar is niet te beroerd om ook het bestaande ter discussie te stellen. En, dames en heren, met het bestaande is een en ander mis, zo veel mis, dat ik deze afscheidsrede er aan ga wijden.

Maar laat ik bij het begin beginnen, althans van mijn baan als hoogleraar. In 1984 was er een vacature bij de capaciteitsgroep Epidemiologie van de UM voor een tweede hoogleraar. Kandidaten voor de functie waren er genoeg. Binnen de eigen groep vond men dat ik het moest *doen*. *Mijn standpunt toen, en nu nog steeds*, was en is dat je vooral moet zorgen dat je geen verkeerde mensen direct boven je krijgt. Vooral om die reden schreef ik een sollicitatiebrief en prompt kreeg ik de baan aangeboden. Op 30 augustus 1985 was het officieel zo ver; op die dag behaagde het hare majesteit om mij hoogleraar te maken. Als republiekain vond ik het maar een rare bedoeling. Toch wil ik niet verhullen dat ik enkele maanden later een beetje glunderend mijn inaugurale rede hield. Het was een mooi, tegendraads verhaal, al zeg ik het zelf, onder de kop: "Epidemiologie in de contramine".

De afgelopen 20 jaar heb ik hopelijk voldoende aanstoot gegeven om

het in de contramine zijn te rechtvaardigen. Maar toch, een beetje ga je jezelf vereenzelvigen met het meubilair en de vele collega's. Vandaar en ook omdat die titel aansluit op die van mijn intreedende, heb ik mijn verhaal van vandaag, van mijn afscheidsrede, de titel meegegeven: "Uit de contramine". U moet er niet teveel achter zoeken. Na "In de contramine" komt als vanzelf "Uit de contramine". Ik ben vooralsnog niet van plan me te conformeren aan wie dan ook op de universiteit. Ik ga u vandaag opscheppen met een verhaal dat net zo navrant, misschien zelfs een beetje navranter is dan dat van 20 jaar geleden. Sommigen van u zullen ook dit verhaal interessant vinden. Voor die mensen onder u: spits uw oren, treedt nader, zou ik zeggen, zodat u weinig tot niets mist. Anderen daarentegen zullen zich, net als 20 jaar geleden, afvragen, hoe lang het nog duurt voordat de receptie begint. Dan kunnen ze nog wat netwerken. Zij zullen een uurtje of zo geduld moeten hebben.

Hoe ziet mijn afscheidsrede er uit? Zit er een lijn in? Of hangen de onderwerpen als los zand aan elkaar? Een beetje kunstmatig heb ik een volgorde bedacht die lijkt op die van een wetenschappelijke verhandeling. Eerst ga ik het met u hebben over de vraagstelling. Vervolgens besteed ik alle tijd aan het opzetten van onderzoek, de methodiek. Daarna komt de gegevensverzameling aan de orde. Ik eindig met de interpretatie, waarbij het eigen resultaat in de context van de bestaande kennis over het onderwerp wordt geplaatst.

### Vraagstelling

We beginnen met de vraagstelling. Een interessant onderzoek in de geneeskunde begint met het verzinnen van een originele, leuke vraagstelling. Wie die niet kan bedenken, of zich aan laten reiken, kan misschien maar beter geen wetenschappelijk onderzoek doen. Het lijkt een open deur, maar is het niet. De hoeveelheid publicaties van (bio)medisch onderzoek is de laatste 20 jaar enorm toegenomen; houdt die toename gelijke tred met die van onze kennis van de geneeskunde? Ik waag dat te betwijfelen. Er wordt tegenwoordig ook heel wat afgemodderd in de geneeskunde onder het mom van wetenschap. En wat er wel netjes gedaan wordt, is te vaak meer van hetzelfde.

Het is niet gemakkelijk te bewijzen, in algemene zin, dat er bij onderzoekers een gebrek is aan interessante vraagstellingen. Als voorbeelden boekdelen spreken, heb ik er hier een paar voor u. Al weer meer dan 10 jaar geleden was ik voorzitter van de club van hoogleraren epidemiologie in Nederland, bijeengebracht door NWO, de Nederlandse organisatie

voor wetenschappelijk onderzoek. Braaf van tevoren aangekondigd heb ik onder mijn collega's eens een rondje gemaakt, tijdens een van de vele vergaderingen die wij hadden, welk onderzoek zij graag binnenkort wilden starten. Spannende vraagstellingen wilde ik van iedereen horen. Nagenoeg niets leverde dat op, een drama! Meer algemeen: om mij heen, nota bene op de universiteiten, zeker ook binnen de medische faculteiten, zie ik in mijn rol als beoordelaar van nieuw onderzoek en als referent van enkele bekende tijdschriften heel wat flauwekulonderzoek langs komen. Soms gebeurt dat op glossy papier en bijna altijd wordt het gepresenteerd als de ultieme bijdrage aan de ultieme waarheid. Af en toe zit je je plaatsvervangend te schamen.

Sinds 1998 zit ik in de Medisch Ethische Commissie, de MEC, van de UM/azM. Wat daar wordt ingediend, sommige dingen wilt u gewoonweg niet weten! In de afgelopen zeven jaar (zo lang zit ik al in de MEC hier) zijn meer dan 1000 voorstellen van onderzoek met patiënten en andere mensen voorbij gekomen. De MEC, mijn eigen MEC, heeft daarvan, vaak na kleine aanpassingen door de indieners, meer dan 90% geaccordeerd. Wij zijn er immers niet om onderzoekers te pesten; maar om hen te helpen om verantwoord onderzoek te doen. En vooruit, ieder jaar opnieuw zitten er pareltjes bij. Daarnaast zijn er nogal wat studies die niet spectaculair zijn, maar die nou eenmaal gedaan moeten worden, vaak op vele plaatsen tegelijk. Ze zijn nodig voor de officiële acceptatie van een medicament of andere interventie. Echter, tussen de spaarzame pareltjes en het nodige koren zit ook kaf, veel kaf, onderzoek dat medisch-ethisch misschien nog net door de beugel kan, maar dat ik zelf nooit ofte nimmer zou willen doen. Het stelt eigenlijk niets voor en vaak wordt het op andere plaatsen ook al gedaan. Ik kan daarbij verwijzen naar allerlei klinische en minder klinische groepen, maar ook binnen mijn favoriete eerste lijn is het soms raak.

Hoe ver staat dit alles af van een belangrijk gehanteerd criterium binnen de universiteit en mijn Faculteit der Geneeskunde, dat je als senior voldoende geld moet binnenhalen, omdat de eerste geldstroom opdroogt. De eerste geldstroom, van de universiteit zelf, droogt vooral op, dames en heren, omdat het geld mede wordt ingezet voor allerlei oninteressante projecten. En natuurlijk omdat onze overheid, die van Jan-Peter en zijn maten, steeds meer "terugtreedt". Dat lossen we niet op, zeker niet alleen op, door in toenemende mate de tweede, derde en vooral vierde geldstroom aan te boren. Als voorbeeld noem ik het

geneesmiddelenonderzoek. Weinig klinisch onderzoek op dit terrein is echt vernieuwend. Veel onderzoek komt tot stand vanuit het "me too" ("ik ook") beginsel. Men wil vooral een deel van de markt van de best verkopende medicamenten. Ik vraag me langzaam aan af of de universiteit nog wel moet blijven meewerken aan onderzoek naar de effectiviteit van nog weer een nieuw antidepressivum, de n'de  $\beta$ -blokker of het zoveelste veronderstelde indicatiegebied voor interferon.

Een aparte plaats verdient het geneesmiddelenonderzoek, dat niet gaat over het starten met een geneesmiddel, maar het stoppen ermee. Wat doet u, als u een bepaald medicament al een tijd genomen hebt, met succes, maar nu toch wel eens wilt kijken of u het kunt staken? Wie op dit terrein onderzoek wil doen, is niet erg welkom bij de farmaceutische industrie. Die is er vooral om medicamenten te verkopen en niet om de verkoop stop te zetten. Met enige goede wil kan ik dat nog begrijpen. De onderzoeker die toch het stoppen van een medicament wil bestuderen, staat echter ook niet vooraan in de rij van subsidieontvangers in de tweede en derde geldstroom. ZonMw bij voorbeeld, dat is Zorg Onderzoek Nederland Medische Wetenschappen, verwijst onderzoekers voor dergelijk onderzoek graag weer terug naar de farmaceutische industrie, dus van de regen in de drup.

Eigenlijk zou het zo moeten zijn dat een middel pas op de markt mag komen, als niet alleen de indicatie precies bekend is, maar als ook bekend is wanneer u er eventueel in redelijkheid weer mee kunt stoppen. Het meest pregnante voorbeeld van een stopstudie is een Nederlands onderzoek naar het stoppen met anticoagulantia, jaren na een hartinfarct; ze is alweer zo'n 25 jaar geleden gepubliceerd (2). Hier geef ik een recent, Maastrichts voorbeeld. Benzodiazepinen zoals nitrazepam en temazepam zijn nuttige slaapmiddelen, als u ze korte tijd, hoogstens enkele weken gebruikt. Daarna verliezen ze hun werkzaamheid, terwijl een aantal bijwerkingen zoals slaperigheid overdag en onttrekkingsverschijnselen bij plotseling stoppen wel aanwezig zou blijven. Chronische gebruikers kunnen dus maar beter geleidelijk aan stoppen met hun slaapmiddel. Misschien kan melatonine in de afbouwfase van het slaapmiddel van nut zijn. Met Frans Vissers heb ik verschillende pogingen gedaan om onderzoek hiernaar gefinancierd te krijgen, uiteraard gerandomiseerd, placebogecontroleerd en geblindeerd. Al onze pogingen zijn gestrand, (mede?) omdat de verschillende subsidiegevers het geen onderwerp van studie vonden. De farmaceutische industrie had geen



belangstelling. ZonMw verwees ons terug naar diezelfde farmaceutische industrie. We deden binnen ZonMw zelfs een poging om geld te krijgen uit de pot van het verslavingsonderzoek in Nederland. De deskundigen op dit terrein, die deze pot geld verdelen, zonden het projectvoorstel per kerende post aan ons retour. Zij hadden met elkaar afgesproken dat verslaving aan slaapmiddelen niet tot hun competentie behoorde en de subsidiekraan daarom dicht bleef. Uiteindelijk hebben we een klein onderzoek met een beetje eigen geld toch kunnen uitvoeren (3).

Als we het over zinnige vraagstellingen hebben, wil ik graag nog één misverstand uit de wereld helpen. Vanuit het laboratorium (bij ons wel UNS50 genoemd, het voormalige BMC) hoor ik dat maatschappelijke relevantie er niet erg toe doet. De belangrijke ontdekkingen zouden we niet doen vanuit gerichte ideeën, nee "die zijn toevallig". Voor wie er een duur woord bij wil, we hebben het hier over serendipiteit. Dat is de gave om door toevalligheden en intelligentie iets te ontdekken waar men niet naar op zoek was. Wat een onzin, beste toehoorders! Natuurlijk komen bijna alle ontdekkingen van mensen die gericht met het onderwerp in de weer zijn. Ik ben altijd in voor een zijstap in onderzoeksland, maar irrelevant onderzoek, met hoeveel serendipiteit ook gebracht, dat is aan mij niet besteed!

### **Methodiek**

In mijn vierluik Vraagstelling, Methodiek, Gegevensverzameling en Interpretatie zeg ik het eerste hoofdstuk Vraagstelling hiermee vaarwel. We stappen dapper over op het tweede hoofdstuk, over Methodiek. Het woord methodologie klinkt mij niet vertrouwd genoeg in de oren, dus dat laat ik hier vallen. Epidemiologen zouden binnen de geneeskunde en gezondheidswetenschappen bij uitstek de personen zijn die weten waar u allemaal op moet letten, voordat u de gegevens voor uw onderzoek gaat verzamelen. In werkelijkheid valt dat knap tegen. Er zijn natuurlijk anderen dan epidemiologen die de weg ook heel goed weten. En - veel belangrijker, het moet maar eens gezegd worden! - het gros van de epidemiologen weet helemaal niet zo veel van onderzoeksmethodiek. Ooit hebben ze een "epidemiologisch" onderzoek gedaan. Meestal betrof het dan een etiologische vraagstelling, naar een of meer bekende oorzaken voor het ontstaan van een ziekte. Natuurlijk kunt u daarop in Maastricht en op andere plaatsen promoveren. Het levert de instelling zelfs veel geld op. Ik geef een paar voorbeelden. Geeft alcohol een verhoogde kans op borstkanker? Komt een beroerte vaker voor bij mensen met een zittend beroep? Verkleint passief roken van de zwangere de kans op een

pasgeborene met een normaal gewicht? Krijgt u eerder botontkalking, als u weinig melk drinkt? Komt astma meer voor in arme wijken? Wat mij betreft, kunnen we het beste met dat soort onderzoek stoppen. De tijdschriften, nationaal en internationaal, staan vol met "relatieve risico's" en "odds ratio's" tussen de 0,5 en 2 en wat weten we nou eigenlijk? Uitzonderingen daargelaten is al dat "observationale" onderzoek niet erg betrouwbaar - het woord "observatieel" alleen al! Er zijn legio problemen en onvoldoende correctiemogelijkheid. Dat corrigeren lukt niet bij kleinschalig onderzoek en ook niet als u een cohortonderzoek doet bij meer dan 10.000 mensen, met een follow-up van meer dan drie jaar. Sowieso, wat weten we van risico's en de perceptie daarvan door mensen van verschillend pluimage?

Laat ik dit stukje van mijn verhaal eindigen met een voorbeeld. Ik neem nou maar even niet het voorbeeld van Sørensen die op basis van de beste "observationale" studies volhoudt dat dikke mensen, die afvallen, eerder dood gaan dan dikke mensen die op gewicht blijven (4). Laat ik mezelf eens citeren. Meer dan 10 jaar geleden heb ik eens een dik rapport geschreven over het onderzoek naar werkloosheid en gezondheid. Gelukkig heb ik het nog net voor verschijnen in de prullenbak gekiept. Ik had het eerder aan twee mensen laten lezen, die - geloof het of niet - mij hierop later nog enkele keren hebben geciteerd. Zoals meestal, je doet het goed of je doet het niet. Bij een voorgenomen reorganisatie van een groot regionaal bedrijf heb ik wel eens voorgesteld om willekeurig de helft van de mensen te ontslaan en hun gezondheid daarna te vergelijken met die van de mensen die mochten blijven. Uitgelachen ben ik, het idee alleen al, ik werd voor gek verklaard!

Genoeg hier over etiologisch, epidemiologisch onderzoek! Ik krijg er langzaam een punthoofd van om uit te leggen wat er allemaal fout aan is. Het wordt tijd dat er een nieuw artikel verschijnt dat er korte metten mee maakt, zoals eerder Alvan Feinstein deed in het blad *Science* (5). Wilt u nog weten hoe vaak dat artikel van Feinstein geciteerd is? Bijna 200 keer, dat is heel veel, met als hoofdreden dat horden epidemiologen van mindere allure hem in diskrediet probeerden te brengen. Dat zegt terzijde iets over de citatie-index als maat voor de prestatie.

Over de methodiek van diagnostisch onderzoek zal ik het hier niet hebben. Vooruit, een schimpscheut kan ik niet laten. Er zijn nog steeds mensen die geloven in een positieve uitslag van een diagnostische test,

zelfs als de ziektefrequentie heel erg laag is. Die bij voorbeeld denken dat een doorsnee hetero Nederlander, geen junkie, zelfs geen homo met wisselende anale contacten, HIV-positief is, als de HIV-test eenmalig een positieve uitslag geeft. Dat kan natuurlijk niet. Ik heb over HIV en AIDS nog een mooie opmerking voor u: de epidemie hiervan in de derde wereld wordt m.i., in ieder geval voor een deel, niet veroorzaakt door allerlei heterosexuele promiscuïteit, maar door onveilige medische zorg (6). Laat ik tegenover mijn negatieve opmerking ook een positieve zetten. In mijn vak gaat er niets boven de originele ideeën van Olli Miettinen. Over diagnostiek schreef hij een artikel dat voor deskundigen op het terrein van methodiek verplichte literatuur is (7).

Geneeskunde en patiëntenzorg, beste mensen, gaat in mijn perceptie vooral over prognose en hoe je die eventueel kunt beïnvloeden. Daarover zijn al zo'n mooie leerboeken geschreven dat ik er niet over peins om op mijn oude dag er nog een aan toe te voegen. Mijn favoriete boek is sinds jaar en dag dat van Fletcher et al., *Clinical epidemiology, the essentials* (8). Mijn favoriete onderwerp binnen de epidemiologie is de methodiek van effectiviteitsonderzoek en dan vooral de zogenaamde clinical trial. Maar ook apart hierover zijn er al sinds jaar en dag mooie boeken verkrijgbaar, bij voorbeeld van Pocock (9) en van Friedman et al. (10). Ook die zal ik de komende jaren niet proberen te overtreffen met een nieuw boek. Mijn advies aan iedereen die zich met patiëntgebonden onderzoek en clinical trials bezighoudt, is: houd u zo precies mogelijk aan wat in genoemde boeken staat, dan kunt u geen buil vallen. Voor de detaillering kunt u bij mij, of beter gezegd bij mensen zoals mij, aankloppen.

Het probleem van veel bestaand prognostisch en therapeutisch onderzoek is dat de onderzoekers zich niet aan de regels houden. Men valt terug op niet-experimenteel onderzoek, alsof het niet vanzelfsprekend is dat de mensen met de slechtste prognose degenen zijn die de meeste therapieën proberen. Totdat iemand iets beters bedenkt, dient therapeutisch onderzoek altijd een gerandomiseerd onderzoek te zijn, met random allocatie op individueel niveau. Daar valt niet aan te tornen, zeker niet bij onderzoek van vrij beperkte omvang. Op mijn eigen vakgebied, de huisartsgeneeskunde, presteren onderzoekers het om niet op individueel niveau te randomiseren, per patiënt, maar een of meer niveaus hoger, op het niveau van de huisarts of het ziekenhuis. Laat ik volstaan met te zeggen dat ik de statistiek die dat met zich meebrengt, maar half begrijp en ook maar half geloof.

Daarbij of daarnaast vergeet men nogal eens de co-interventies die de effectiviteit mee bepalen, voor de te vergelijken groepen gelijk te houden. Het heet dan dat de controlegroep "usual care" krijgt, gebruikelijke zorg. Ik ben zo vrij te geloven dat gebruikelijke zorg niet bestaat. In werkelijkheid kan "usual care" van alles zijn of een beetje van van alles. Wat nodig is, is niet gebruikelijke zorg in de controlegroep, maar contrast; de interventie die bestudeerd wordt, dient duidelijk te verschillen tussen de interventie- en de controlegroep.

Nog zo'n onderwerp is blinding. Blinding heeft in ieder geval twee doeleinden: het zo goed mogelijk gelijk houden van de werkzame co-interventies en het onbevooroordeeld meten van de relevante effecten in de verschillende groepen die in een trial met elkaar vergeleken worden. Er zijn nog andere manieren om co-interventies gelijk te houden, zoals het aanbieden van deze aan niemand of eventueel aan iedereen. Ook voor het meten van effecten zijn er, m.i. aanvullende, mogelijkheden. Niettemin, blinding is in vele situaties een must en er is geen reden om de blinding te vergeten. In geneesmiddelenonderzoek wordt daarom met placebo's gewerkt. Echter, ook bij ander interventieonderzoek dan geneesmiddelenonderzoek is blinding nodig. Onderzoekers neigen ertoe om de blinding dan maar te vergeten, ook als dat niet kan. Het heet dan dat men het helaas niet doenlijk acht blinding toe te passen. Soms haalt men er zelfs de ethiek bij om deze onkunde te verdoezelen. Als het even kan, moet het zo perfect gaan als bij voorbeeld Gordon Guyatt voor ogen staat. Mensen zoals hij (en ik) zijn het niveau van dubbelblind al lang gepasseerd en pleiten voor veel meer blinding dan alleen de patiënt en de onderzoeker (11). Daarbij is het nodig om de blinding daadwerkelijk te controleren. Zelfs bij geneesmiddelenonderzoek komt daar een hoop bij kijken, veel meer dan u zo snel zou denken.

### **Gegevensverzameling**

Eerder heb ik mijn verhaal voor u ingedeeld in vier hoofdstukken: Vraagstelling, Methodiek, Gegevensverzameling en Interpretatie. Na Vraagstelling en Methodiek ben ik nu aanbeland bij het hoofdstuk Gegevensverzameling.

Mijn eerste punt in dit hoofdstuk is dat u uw onderzoek niet in uw eentje doet. Er zijn altijd mensen om u heen, direct betrokkenen en anderen, van wie ik vind dat ze u vooral op uw vingers moeten blijven

kijken. Dat moet in alle fasen van het onderzoek gebeuren, ook in de fase van de gegevensverzameling. Deels zijn hier onpartijdige mensen voor nodig zoals van de MEC. Ik vind dat de taken van de MEC in dit opzicht best mogen worden uitgebreid. Echter, een belangrijke taak is weggelegd voor de begeleider, de promotor. Die moet er op toezien dat de gegevensverzameling netjes gebeurt.

Laat ik Hans Philipsen eens citeren, o.a. ex-hoogleraar medische sociologie aan de UM. Tot zijn gevleugelde uitspraken reken ik dat hij het begeleiden van een promovendus vooral ziet als onderwijs. Er zijn promotoren, veel meer dan u denkt, die weinig kaas hebben gegeten van onderzoek doen. Ook zijn er die het zelf wel kunnen, maar hun jonge medewerkers maar een beetje laten zwemmen. "We zien wel wie wel en wie niet het hoofd boven water houdt", heb ik bij Epidemiologie en Huisartsgeneeskunde op Debi en ook op andere plaatsen geregeld gehoord. En ik hoor het nog steeds. Op die manier houdt u misschien een paar rasonderzoekers overeind, jonge mensen die het zonder begeleiding ook rooien. De ware promotor stelt zich op als de aimabele meester in de meester-gezelverhouding. Hij of zij is bijna permanent beschikbaar voor zijn gezellen. Vooral in de eerste jaren van hun eventuele wetenschappelijke carrière hebben jonge onderzoekers veel steun nodig. De promotor neemt iedere week weer opnieuw de tijd voor zijn mensen, zeker gedurende hun opleiding tot onderzoeker, ook in de fase van gegevensverzameling. Het gaat om aanhoudende ondersteuning, in woord en daad. Zo niet, dan gaat er van alles mis bij de uitvoering van het onderzoek, van te lage instroom tot te grote uitval. En dat is niet alleen de schuld van de jonge medewerker, maar vooral ook van de promotor.

Wie het over de te lage instroom heeft, denkt onmiddellijk aan Lasagna en de wet van Lasagna. Dames en heren, Lasagna is in deze context geen Italiaans ovengerecht, maar de naam van een Amerikaanse biostatisticus, Louis Lasagna. In een persoonlijke brief legde hij mij jaren geleden uit dat de naar hem genoemde wet altijd opgaat: voor een onderzoek zijn er veel minder patiënten beschikbaar dan je denkt. In mijn 32 jaar wetenschap ben ik er steeds weer opnieuw mee geconfronteerd. Zelfs bekruipt mij wel eens het gevoel dat de wet zich deels aan de alledaagse werkelijkheid onttrekt, iets te maken heeft met hogere sferen. Hoe ik ook als onderzoeker of begeleider van onderzoek mijn best deed en doe al die jaren, op het moment dat het erop aan komt, is er altijd een nijpend tekort aan patiënten. In de betere studies, waarbij je

vooraf een reële inschatting van het benodigde aantal deelnemers hebt gemaakt, kun je ten einde raad het onderzoeksgebied nog uitbreiden of voor aanvullende werving zorgen. In de praktijk om mij heen zie ik aanhoudend iets anders: hoe mensen die te weinig patiënten in hun onderzoek hebben, vervolgens met al dan niet slinkse trucs toch hun gelijk proberen te halen.

Erger nog is, als je als onderzoeker een behoorlijk aantal deelnemers, dat in het begin wel nog meedeed, kwijtraakt. Patiënten stoppen niet zo maar hun deelname aan een onderzoek, daar is vaak een speciale reden voor, bij voorbeeld dat ze weer beter zijn dan wel dat ze last hebben van bijwerkingen van de therapie of heel erg ziek zijn geworden. Als er tussentijds bij slechts een beperkt aantal deelnemers een beperkt aantal metingen ontbreekt, is daarvoor in redelijkheid te corrigeren. Zelfs om de invloed te bepalen van een paar definitieve uitvallers zijn er statistische technieken die ik nog wel wil accepteren. Echter, om mij heen zie ik geregeld gegevensbestanden die net een gatenkaas zijn, met meer dan 20% uitval van de deelnemers. In dat geval kan ik geen reddingsoperatie meer bedenken. Mensen die dat wel menen te kunnen, daarbij gebruik makend van ingewikkelde wiskunde, zijn m.i. niet goed bij hun hoofd.

In veel onderzoek in de gezondheidszorg wordt het effect van een nieuwe interventie vergeleken met dat van een soortgelijke placebo-interventie. Een goede placebo maken, daar komt een hoop bij kijken (12, 13). Buiten kijf staat dat vandaag de dag nieuwe interventies vooral vergeleken moeten worden met het beste van wat we al hebben. In vele situaties is het niet meer geoorloofd om de controlegroep met een placebo af te schepen (14). Dat geldt zeker voor allerlei geneesmiddelen. Echter, als we oprecht geloven dat diverse andere therapieën effectief zijn bij bepaalde indicaties, moeten we ook daar de best bestaande therapieën aan de controlegroep geven.

En dan nu de werkelijkheid. Die is dat we voor vele interventies anders dan geneesmiddelen bijna alleen maar ongecontroleerd onderzoek hebben gedaan. Vaak is er dan geen placebocontrolegroep laat staan onderzoek waarbij de nieuwe interventie vergeleken wordt met de best bestaande. Recent is de fysiotherapie compleet onderuit gegaan op basis van - eindelijk! - goed uitgevoerd placebogecontroleerd onderzoek in Nederland en daarbuiten. Wat weten we eigenlijk van het nut van ergotherapie of logotherapie of podotherapie? En wat vindt u van

mondhygiëne? Welke onderdelen van psychotherapie stellen echt iets voor en bij welke indicaties dan wel? En wat weten we precies van het effect van allerlei operaties?

Hoe zinnig het is om ook in die hoek placebogecontroleerd, geblindeerd onderzoek te doen, bleek weer eens bij patiënten met pijnlijke artrose aan de knie. Bij orthopedie is het gangbaar dat deze patiënten hun aangedane knie eerst inwendig laten inspecteren. Daarbij wordt deze, als ik het wel heb, doorgespoeld met zo'n 10 liter water. Tevens worden soms al losse stukjes verwijderd. Onlangs werd naar het effect hiervan een onderzoek gepubliceerd (15). In een geblindeerde, gerandomiseerde trial kreeg een deel van de patiënten een placebobehandeling. Bij hen werd net gedaan of men een gangbare behandeling gaf. Iedereen in het onderzoek werd twee jaar gevolgd in de tijd, o.a. op het verloop van de pijn. In de placebogroep bleek deze en ook andere parameters evenveel te zijn afgenomen als bij de andere patiënten.

De onoplettende toehoorder zal wellicht concluderen dat er in bovenstaand voorbeeld sprake is van een groot placebo-effect. Volgens mij is dat niet het geval. In het onderzoek is geen vergelijking gemaakt tussen placebotherapie en spontane beloop. Ik houd vol dat het met patiënten in een wetenschappelijk onderzoek altijd een beetje beter gaat. Men begint een beetje te hoog, ook met pijn, en alleen daarom al gaat het na een tijd beter. Meer algemeen ben ik van mening dat placebotherapie ten opzichte van het spontane beloop meestal niet of niet veel beter is (16).

Daarnaast denk ik dat placebo-effecten effecten zijn die verband houden met de artspatiënt relatie. Maar ook daarvan vraag ik mij af of en in hoeverre ze bestaan. Natuurlijk, artsen en patiënten horen vriendelijk tegen elkaar te zijn. Of er echter gezondheidseffecten zijn? In een laboratoriumsituatie zijn dergelijke placebo-effecten misschien aantoonbaar. Als de onderzoeker daar bij voorbeeld extra vervelend gaat doen tegen zijn proefpersoon, zal dat misschien invloed hebben op diens (subjectieve) gezondheid. Iets anders is of placebo-effecten ook belangrijk zijn in de praktijk van de gezondheidszorg. De omvang van het veldonderzoek is nog beperkt. Er is wel veel over de arts-patiëntrelatie geschreven, vooral door niet-onderzoekers, maar tegelijkertijd kom ik maar weinig goed uitgevoerd onderzoek op dit terrein tegen (voor een overzicht, zie 17).

Het meest aansprekende voorbeeld vond en vind ik nog steeds het onderzoek van Bruce Thomas in het Engelse Southampton. Hij liet op zijn oude dag zien dat een positieve houding van de huisarts de ziekteduur van symptomatische patiënten aanmerkelijk bekortte (18). Een positieve houding was een ferme diagnose en de verzekering aan de patiënt dat hij of zij weer snel beter zou zijn. Met Arnoud Arntz heb ik onlangs het onderzoek herhaald in een zowaar internationale setting: de deelnemende huisartsen en patiënten kwamen uit zowel Nederlands als Belgisch Limburg. (Terzijde: we deden het onderzoek met de tegenwerking van een paar hooggeplaatste collega's in het Maastrichtse.) De uitkomst van het experiment van Thomas konden wij niet repliceren, om het eens correct te formuleren. De patiënten die een positieve consultatie van hun huisarts kregen, deden het net zo goed of slecht als de patiënten die een veel negatiever verhaal moesten aanhoren. De ziekteduur van beide groepen was precies even lang (19); ik kan het ook niet helpen. Inmiddels begin ik oprecht te geloven dat placebo-effecten, samenhangend met de artspatiënt relatie, in de dagelijkse praktijk van de gezondheidszorg op zijn best nogal klein zijn.

### **Interpretatie**

Voor de mensen die vooral in afwachting zijn van de receptie na afloop van deze bijeenkomst, ik ben op drierde van mijn verhaal. Na de hoofdstukken Vraagstelling, Methodiek en Gegevensverzameling begin ik nu aan het laatste hoofdstuk Interpretatie.

In sommige statistiekboeken lees ik dat u als onderzoeker onbevangen moet staan tegenover uw hypothese. Toch is dat niet waar, vind ik met Pieter Leffers. Wie onderzoek doet, mag best een vooroordeel hebben. Het zal in de praktijk maar zelden voorkomen dat de onderzoeker helemaal blanco staat ten opzichte van de vraagstelling. Meestal gelooft men vooraf in zijn hypothese. Soms is er verschil van mening binnen een onderzoeksgroep. Zelfs is het mij wel eens gebeurd, in de alternatieve geneeskunde, dat ik vooral wilde "debunken", een m.i. waardeloos middel van zijn voetstuk halen. Niettemin, als onderzoeker dient u uw mening over een hypothese gescheiden te houden van uw methode van onderzoek van diezelfde hypothese. Uw mening vooraf kan op van alles gebaseerd zijn. Het onderzoek daarentegen moet u zo perfect mogelijk uitvoeren, zonder allerlei vertekening, gebruik makend van de meest optimale interventies en effectmetingen in de tijd, en met voldoende grote aantallen patiënten. Het gaat er vooral om dat u andere belang-



stellenden, uw toehoorders en lezers, zo goed mogelijk bedient. Na afloop van het onderzoek mag u best een conclusie voor uzelf trekken, maar wees daar niet te voortvarend in. Het zijn de lezers van uw onderzoek - met hun mening vooraf, die soms onderling heel verschillend kan zijn - die door de uitkomst van uw onderzoek behoorlijk van mening willen veranderen (20). Eventueel mogen ze uw stuk ook beschouwen als de ultieme toets van hun gelijk.

Het is verboden om te sjoemelen bij het uitvoeren en opschrijven van het onderzoek. Ik herhaal: dat is verboden. Zelfs een beetje sjoemelen is verboden. Toch zie ik dat aanhoudend om mij heen, bij Caphri (wie heeft in godsnaam die naam bedacht?), binnen de verschillende hoofdthema's van onderzoek van ons aller UMC+ en daarbuiten. Hier en vandaag zal ik geen namen noemen, maar over "men" spreken. "Men" vergist zich een beetje bij het willekeurig indelen van de patiënten. Om ethische of pragmatische redenen zou "men" de patiënten niet hebben te kunnen blinderen. "Men" schrijft achteraf vooral over een subgroep die positief op de therapie reageert en noemt de andere deelnemers nauwelijks, laat die zelfs weg uit het verhaal, omdat dat niet uitkomt. En "men" laat achteraf studies weg uit de discussie waarvan de uitkomst heel anders is dan die van het eigen onderzoek. Ik heb er een paar jaren terug een leuk artikel aan gewijd (21). Goed onderzoek heeft een mooie vraagstelling en wordt lege artis uitgevoerd. Als de interventie in de praktijk niet blijkt te werken, is dat net zo goed nieuws als een positieve uitkomst.

De tegenwoordige onderzoekers hebben er heel wat voor over om met een klinkend resultaat voor de dag te komen, ook als daar geen reden voor is. Daarbij worden ze helaas nogal eens een handje geholpen door de geldgevers, of het nou de universiteit, de overheid, de medische fondsen of de industrie betreft. Om mij heen zijn er mensen, veel mensen, die te graag en te vaak de pers willen halen. Het euvel is zo groot dat ik het zelfs terugzie bij onderzoekers die ik begeleid heb.

Ik volsta hier met één voorbeeld. Inez Bandell-Hoekstra, met begeleiding van maar liefst twee promotoren, Huda Huijer Abu-Saad en mij, deed een onderzoek naar de effecten van een gedragstherapie om kinderen van hun chronische hoofdpijn af te helpen. Het onderzoek leverde een evident negatief resultaat op; de betreffende therapie was net zo goed als een placebotherapie, niet beter (22). Wat schetst mijn verbazing, toen de dames vlak voor de promotie in een krant lieten afdrukken dat de onderzochte gedragstherapie zeer effectief was. Wilden zij

niet van mening veranderen op grond van de uitkomst van hun eigen, tevens mijn studie? Gelukkig ging het op de promotie wel goed. Maar de publicatie in een wetenschappelijk tijdschrift laat nog steeds op zich wachten.

Wie vandaag de dag onderzoek doet, verwerpt geen nulhypotheses meer op basis van p-waarden. De uitkomst van het nieuwe onderzoek is niet langer een zelfstandige gebeurtenis, maar wordt bekeken in het licht van alle bestaande kennis over het onderwerp. Die kennis wordt samengevat in een overzichtsartikel. Als men vooral naar de precisie kijkt en minder let op vertekening, wordt wel gesproken van een meta-analyse. De tijd van zo maar een beschrijvende, selectieve samenvatting van de literatuur is voorbij (23). U en ik schrijven tegenwoordig "systematic reviews" (24). Mensen als Iain Chalmers propageren dat al decennia lang. De onderzoeker hoort niet te rusten voordat hij alle onderzoek over zijn onderwerp van studie bij elkaar heeft. Men kijkt eerst in PubMed en andere registers, men bekijkt de referenties bij al getraceerd onderzoek en ook de referenties van de nieuwe stukken, men gaat op zoek naar grijze literatuur en verslagen van toepasselijke congressen, zelfs neemt men een duik in de minder toegankelijke archieven en boekenkasten en ten slotte laat men ook nog eens iedereen weten waarnaar men op zoek is. Zo komt heel veel extra materiaal binnen dat geïnventariseerd wordt en vervolgens in een publicatie samengevat. Daarna komt de vraag aan de orde hoe zinnig een nieuwe, uiteraard goed uitgevoerde studie nog wel is. Vaak kan die nog maar weinig toevoegen aan wat al bekend is. In de woorden van de al eerder genoemde Olli Miettinen: "Often the optimal sample size of a new study is zero". Ik vereeuwig zijn idee hier als de regel van Olli.

Op dit moment spannen onderzoekers, hoofdredacteurs van medische tijdschriften, overheden en zelfs (farmaceutische) industrieën zich in om alle literatuur van wetenschappelijk onderzoek, die nu nog vaak verborgen is, toegankelijk te maken. De publicatie van een nieuw onderzoek zou zelfs pas officieel tellen, als het onderzoek in een vroeg stadium is aangemeld bij een officiële instantie, in Nederland het overkoepelende orgaan van de Medisch Ethische Commissies. Het zal mij benieuwen.

## Nastoot

In het voorgaande heb ik u bijgepraat over hoe men onderzoek moet doen in de geneeskunde en hoe liever niet. Vooruit, vanaf vanmiddag zijn we allemaal goudeerlijk!

Resten mij nog drie opmerkingen in de Nastoot, als ik eens een biljartterm mag gebruiken. De eerste betreft mijn onderwijs aan medische studenten. De afgelopen 20 jaar heb ik bijna 100 tutorschappen gedaan, de meeste met een goedkeurend knikje achteraf van de studenten. Daarnaast heb ik zo ongeveer alle andere onderwijsrollen vervuld die u kunt bedenken. Dames en heren medische studenten, ik heb mijn onderwijs niet altijd met veel plezier gedaan, maar toch wel vaak.

Mijn tweede opmerking heeft betrekking op de toekomst van mijn vak in Maastricht. Tien jaar geleden, en eigenlijk al eerder, was mij duidelijk dat de capaciteitsgroep Epidemiologie een samenraapsel is van mensen van verschillende disciplines. Het wordt tijd voor een nieuwe rangschikking, als ik daar op de valreep nog een mening over mag hebben. De groep epidemiologen die zich vooral bezighoudt met voeding en het ontstaan van kanker, kan het beste aansluiting zoeken bij Nutrim en de Humane Biologen. De dames en heren van Arbeid en gezondheid zijn m.i. het beste op hun plaats in een nieuw te vormen groep Sociale Geneeskunde. En de klinische epidemiologen ten slotte, toch meer de theoretici onder de epidemiologen, zie ik graag samengevoegd worden met de klinische epidemiologen van het azM - voor een deel met eigen onderwijs en onderzoek, maar ook als dienst voor huisartsen en specialisten die onderzoek willen doen. Misschien kunnen anderen zoals bepaalde biostatistici en bepaalde mensen uit het cluster Zorgwetenschappen daarbij worden gevoegd.

Over mijn politieke aspiraties op de UM zal ik kort zijn. Eén keer, eind 1997, heb ik belangstelling getoond voor een bestuursfunctie, maar ik kreeg direct nul op het rekest. Dat is misschien maar goed ook. De afgelopen ruim zeven jaar was ik lid van de Faculteitsraad Geneeskunde en voelde ik mij prima thuis in de rol van commentator op voorstellen van anderen. Ik denk, bij nader inzien, dat die rol mij meer ligt dan die van bestuurder.

Ik begin aan mijn laatste alinea. Was vroeger alles beter? Ben ik iemand van "Na mij de zondvloed"? Niet dus. Wilt u van mij nog een

schets hoe bij voorbeeld het effectiviteitonderzoek in de geneeskunde er over 25 jaar uitziet? Niet dus. Ik zie om mij heen een aantal mensen dat nauwelijks kan wachten om mij van mijn troon te stoten. Dat hoort ook zo. Het wordt tijd dat ik plaats maak, zeker nu de universiteit zo genereus is om mijn prepensioen aan te vullen tot een alleszins acceptabel niveau - wie betaalt trouwens de ruim drie ton die dat kost? Geachte toehoorders, over ruim een week vertrek ik naar Las Palmas de Gran Canaria, een prachtige stad op een Spaans eiland aan de Afrikaanse kust. Ik ga daar Spaans studeren en de bloemetjes buiten zetten. Allerlei mensen omstandig bedanken doe ik vanmiddag niet. Jullie zijn mij allemaal even lief, maar sommigen zoals Trudie en Eva meer dan anderen.

¡Con esto se termina mi discurso!

## Literatuur

1. Knipschild P. Epidemiologie in de contraïme. Maastricht, 1985.
2. De Vries WA, Tijssen JG, de Jonge H, Loeliger EA, Roos J. Het effect van stoppen met langdurig anticoagulantiagebruik bij oudere patiënten na een hartinfarct: een dubbelblind onderzoek. *Ned T Geneesk* 1979; 123: 1121-2.
3. Vissers F, Knipschild P, Crebolder H. Melatonin is not helpful as an aid to stop the use of benzodiazepines as sleeping medication; a discontinuation study. *Aangeboden aan tijdschrift*.
4. Sørensen TIA. Weight loss causes increased mortality: pros. *Obesity Reviews* 2003; 4: 3-7.
5. Feinstein AR. Scientific standards in epidemiologic studies of the menace of daily life. *Science* 1988; 242: 1257-63.
6. Gisselquist D, Rothenberg R, Potterat J, Drucker E. HIV infections in sub-Saharan Africa not explained by sexual or vertical transmission. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 657-66.
7. Miittinen OS, Caro JJ. Foundations of medical diagnosis: what actually are the parameters involved in Bayes' theorem? *Stat Med* 1994; 13: 201-9.
8. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology, the essentials*. Williams & Wilkins, 1996.
9. Pocock SJ. *Clinical trials. A practical approach*. Wiley, 1983.
10. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*. Springer, 1998.
11. Montori VM, Bhandari M, Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Guyatt GH. In the dark. The reporting of blinding status in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 787-90.
12. Joyce CR. Placebos and other comparative treatments. *J Clin Pharmacol* 1982; 13: 313-8.
13. Knipschild PG, Hörr R, Oschmann R, van Rossum E, van Dongen MCJM. Optimization of placebos for double-blind clinical trials. Experience with a phytopharmaceutical. *Drug Res* 1998; 48: 1033-6.
14. Rothman KJ, Michels KB. When is it appropriate to use a placebo arm in a trial? In: Guess HA et al. (Eds), *The science of the placebo. Towards an interdisciplinary research agenda*, pp. 227-35. London, BMJ books, 2002.
15. Moseley JB, O'Malley K, Peterson NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Eng J Med* 2002; 347: 81-8.
16. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo to no treatment. *N Engl J Med* 2001; 344: 1594-602; erratum 2001; 345: 304.
17. Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2001; 357: 757-62.
18. Thomas KB. General practice consultations: is there any point in being positive? *Brit Med J* 1987; 294: 1200-2.
19. Knipschild P, Arntz A. Pain patients in a randomized trial did not show a significant effect of a positive consultation. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 708-13.

20. Knipschild P, Leffers P. De informatiewaarde van empirisch onderzoek. *T Soc Gezondheidszorg* 1990; 68 (5, WEON) 31-2.
21. Knipschild P. The false positive therapeutic trial. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 1191-5.
22. Bandell-Hoekstra IENG. Headache, pain coping and quality of life in children. Proefschrift Universiteit Maastricht, 2003.
23. Mulrow CD. The medical review article: state of the science. *Ann Intern Med* 1987; 106: 485-8.
24. Chalmers I, Altman DG (Eds). *Systematic reviews*. London, BMJ books, 1995.

