

Beter onderzoek door scholing

**Op weg naar een integrale landelijke scholing
voor klinisch onderzoek: een inventarisatie.**

**Een rapportage van de werkgroep scholing en kennis delen,
in het kader van de uitwerking van het Masterplan
door de Dutch Clinical Trial Foundation**

Samenstelling Werkgroep Scholing en Kennis Delen.

CCMO	mw. Dr. Ir. M.D.M. Al
EMWO	de heer Drs. P.R. Hoogenraad
NFU	mw. Dr. M. Trip (tot 1 juli) opgevolgd door: mw. Dr. D. van Duren
Nefarma/ACRON	de heer Drs. J. Rijnierse, arts
STZ	de heer Dr. H. Sluiter
V&VN RP	mw. C. Huisman
NVFG	de heer Drs. D.E. de Vries, arts
NVMETC	de heer Dr. K. Hoekman
Voorzitter	de heer Prof. Dr. T. van Gelder

Inhoudsopgave

1. Inleiding	4
2. Werkwijze werkgroep Scholing en Kennis delen	5
Stap A: Generieke zaken	8
Stap B: Formuleren van de onderzoeksvraag	11
Stap C: Hypothesevorming	13
Stap D: Schrijven van een protocol	14
Stap E: Indienen van protocol & doorlopen van METC-procedure	17
Stap F: Beoordeling onderzoeksdossier – het toetsingsproces	20
Stap G: Onderzoeksuitvoering en –voortgang	22
Stap H: Datacollectie	25
Stap I: Data-analyse	27
Stap J: Schrijven van een onderzoeksrapport	28
Stap K: Beëindiging van onderzoek	30
Tot slot	32
Bijlage 1:	
Matrix accenten van betrokkenheid bij cyclus onderzoek	34

1. Inleiding

Wetenschappelijk onderzoek met gezonde proefpersonen of met patiënten vormt een belangrijke bron voor het verkrijgen van kennis over oorzaken en behandeling van ziekte. Uiteindelijk moet die kennis ten goede komen aan de behandeling van toekomstige patiënten. Er is in de afgelopen 10 jaar veel te doen geweest over de risico's voor proefpersonen die deelnamen aan onderzoek, en over de integriteit van onderzoekers. De bewustwording dat de kwaliteit van wetenschappelijk onderzoek beter gewaarborgd moet worden is duidelijk toegenomen.

Ook de Dutch Clinical Trial Foundation (DCTF) heeft een sterke betrokkenheid bij mensgebonden onderzoek. Omdat de DCTF tot stand is gekomen door samenwerking van verschillende partijen, waaronder de universitaire medische centra, de STZ ziekenhuizen, de overheid, de contract research organisaties, de farmaceutische industrie, de medische-ethische commissies en de patiënten-organisaties, heeft de DCTF een breed draagvlak, en wordt zij gevoed vanuit vele bronnen.

In het Masterplan van de DCTF wordt beschreven dat rapportages en gesprekken met stakeholders hebben geleerd dat het ontbreken van inzicht in en kennis van, de structuur, wettelijke eisen en het opzetten van gedegen onderzoek, van invloed is op de kwaliteit van de onderzoeksvoorstellen die de METC's ter beoordeling krijgen aangeleverd. Ook bij de uitvoering van het onderzoek zijn tekortkomingen aangetoond, bijvoorbeeld waar het rapportage van ernstige bijwerkingen betreft, of bij het verzamelen en analyseren van de data. Kwaliteit van onderzoek is in belangrijke mate afhankelijk van de deskundigheid van de onderzoekers. Voor de effectiviteit van het toetsings- en goedkeuringsproces is het tevens van belang dat naast de onderzoekers, betrokken functionarissen bewust worden van de rol en verantwoordelijkheden. Het is voor de hand liggend om kwaliteit van onderzoek te verbeteren door de onderzoekers en overige betrokken disciplines zoals (research) verpleegkundigen, METC leden en overige ondersteunende functionarissen specifieke scholing te bieden. Een Nederlands systeem van scholing kan mede voorkomen dat onderzoekers jaarlijks meerdere organisatie/onderzoek gerelateerde (bijvoorbeeld GCP-) cursussen moeten volgen. Scholing bevordert harmonisatie en standaardisatie van opzet en uitvoering van wetenschappelijk onderzoek, waardoor duidelijk wordt wat verwacht mag worden. Hierdoor ontstaat (maatschappelijke) transparantie en toetsbaarheid.

De werkgroep scholing en kennis delen, ingesteld door de DCTF, is in 2013 zes maal fysiek bijeengekomen, en rapporteert hier haar bevindingen en aanbevelingen. In dit rapport richt de werkgroep scholing en kennis delen zich in eerste instantie op onderzoek dat valt onder de reikwijdte van de Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), hierna aangeduid als mensgebonden onderzoek. De WMO gaat over onderzoek waarbij een proefpersoon aan een handeling wordt onderworpen of een gedragswijze krijgt opgelegd. Ofschoon ook voor het niet-WMO plichtig onderzoek (biobank onderzoek, retrospectief status onderzoek) een aantal onderdelen van dit rapport van belang is (integriteit en methodologie bijvoorbeeld) lag daarop niet haar focus.

2. Werkwijze werkgroep Scholing en kennis delen

Het uitgangspunt van scholing is dat iedereen die aan mensgebonden onderzoek meewerkt zowel bevoegd als bekwaam moet zijn. Naast algemene scholing, waar de focus op ligt in deze inventarisatie, is er ook studiespecifieke scholing nodig. In een competentiegerichte werkomgeving hoort een klinisch onderzoeker te kunnen identificeren wat hij/zij nog niet weet. De werkgroep richt zich erop een lijst te maken van learning needs (leerdoelen), per doelgroep, en uitgesplitst naar de uiteenlopende stappen van onderzoek. De lezer van dit rapport moet op basis van ons stramien kunnen bepalen tot welke doelgroep hij/zij behoort, de voor de eigen doelgroep geldende kwalificaties kunnen nalopen en learning needs kunnen identificeren, en bij de geïdentificeerde learning needs gekwalificeerde scholingsmogelijkheden uit het overzicht kunnen halen.

De werkgroep heeft haar opdracht ingevuld door eerst te definiëren welke doelgroepen betrokken zijn bij mensgebonden onderzoek. Het geneesmiddelenonderzoek is daarbij steeds de primaire focus geweest, maar ook andersoortig onderzoek wordt in dit rapport besproken. In totaal zijn tien verschillende doelgroepen vastgesteld. Het betreft personen die vanuit UMCs of STZ ziekenhuizen bij onderzoek betrokken zijn (junior onderzoekers, senior onderzoekers, research verpleegkundigen, Raad van Bestuur), en personen die vanuit de (farmaceutische) industrie bij onderzoek betrokken zijn (clinical research associates, projectmanagers, en zij die bij Medical Affairs en Research & Development werkzaam zijn). Daarnaast hebben we de METC secretarissen en de METC leden nog als twee afzonderlijke doelgroepen gedefinieerd, omdat zij een speciale rol spelen in de goedkeuring van onderzoek, en zij ook bij een aantal aspecten van uitvoering van onderzoek betrokken zijn. Tot slot is ook de trial apotheker in ons overzicht opgenomen, omdat die een belangrijke rol speelt bij productie cq verstrekking van onderzoeksmedicatie.

Vervolgens zijn tien stappen in de levenscyclus van een onderzoek onderscheiden, startend met het genereren van een onderzoeksvraag en eindigend met het beëindigen van een onderzoek middels het opsturen van een final study report dan wel een wetenschappelijke publicatie. Voor elk van die tien stappen wisselt de betrokkenheid van de verschillende doelgroepen. Bij sommige stappen heeft een aantal doelgroepen geen enkele betrokkenheid, bij andere juist weer heel veel. In het schema's op pagina 34 van dit rapport is middels een kleurcode weergegeven waar de accenten van betrokkenheid liggen. Uiteraard is scholing voor de verschillende stappen steeds vooral relevant voor die doelgroepen die een grote betrokkenheid bij dat onderdeel kennen. Omdat er accentverschillen zijn tussen het zogenaamde onderzoeker-geïnitieerd onderzoek en het industrie- geïnitieerd onderzoek is in dezelfde tabel onderscheid gemaakt tussen deze twee typen onderzoek.

Het schema kan dienen als overzicht van de uiteenlopende stappen in het onderzoek, en is indicatief voor de betrokkenheid van de doelgroepen. Wij realiseren ons dat dit op onderdelen een simplificatie is van de werkelijkheid. Ongetwijfeld zijn op vele onderdelen in dit schema uitzonderingen denkbaar. Toch menen wij dat het overzicht een leidraad biedt voor het in kaart brengen van de inzet van vele personen bij onderzoek, en bij het vaststellen van de behoefte aan kennis en scholing.

In de paragrafen volgend op het schema wordt steeds een stap uit de cyclus van een onderzoek onder de loep genomen. Steeds wordt uitgewerkt welke activiteiten gekoppeld zijn aan deze stap. Ook wordt de wijze van en mate waarin de doelgroepen betrokken zijn verder uitgewerkt. In eerste instantie wordt daaraan de behoefte aan specifieke scholing gekoppeld, en daarna wordt een inventariserend overzicht gegeven van de ons bekende scholingsonderdelen die reeds beschikbaar zijn. Uit deze aanpak volgen concrete aanbevelingen voor de opzet van (geaccrediteerde) scholing.

Doelgroepen: (nb: de nummering komt terug in de tabellen, waarin specifieke scholingsonderdelen worden gekoppeld aan een of meer van onderstaande doelgroepen, steeds aangegeven met het corresponderende nummer)

- 1. Junior onderzoekers (UMC/STZ/CRO):** een junior onderzoeker is gekwalificeerd om onderzoek op te zetten en uit te voeren. Het betreft vooral artsen, apothekers en life science wetenschappers. Scholing zal zich moeten richten op een breed pakket. Dit is de doelgroep waarvoor destijds de BROK-cursus is opgezet. Kan ook verpleegkundig onderzoeker omvatten.
- 2. Senior onderzoekers (UMC/STZ/CRO):** niveau vanaf post doc tot en met hoogleraar. Over het algemeen onderzoeker met herkenbare eigen onderzoekslijn. Is in de rol verantwoordelijk voor de opzet en uitvoering van onderzoek, heeft hier rol als “verrichter/opdrachtgever”. Kan ook een medisch specialist betreffen in niet-academisch ziekenhuis, of huisarts, betrokken bij uitvoering van multi-center onderzoek. Ook in die setting hoge mate van verantwoordelijkheid.
- 3. Research professionals (UMC/STZ/CRO):** onderzoek-coördinatoren, verpleegkundigen, assistenten bij onderzoek. Over het algemeen HBO niveau, geen eindverantwoordelijkheid, wel grote rol bij praktische uitvoering van onderzoek, waaronder uitzetten logistiek, includeren en begeleiding proefpersonen, omgaan met studiemedicatie, administratieve handelingen, data-verzameling, SAE rapportage van ongewenste voorvallen.
- 4. Trial apotheker (UMC/STZ):** (ziekenhuis)apotheker verantwoordelijk voor bereiding, opslag en/of uitgifte van onderzoeksmedicatie.
- 5. METC commissieleden (UMC/STZ):** betrokkenheid bij toetsing onderzoek, veelal afkomstig vanuit diverse disciplines. Naast specifieke taken binnen toetsingsproces ook meer generieke aspecten van toetsing. Opleiden van deze groep in vorm van toetsingscompetenties/nomet cursus bestaat al, maar is op financiering stukgelopen, en momenteel niet actief.
- 6. METC Secretarissen (UMC/STZ):** zijn intensief betrokken bij de coördinatie van het toetsingsproces. Cruciale groep waar het gaat om bijvoorbeeld doorlooptijden, harmonisatie PIF, lokale uitvoerbaarheid, en Multi-center onderzoek.

- 7. Clinical Research Associates (farmaceutische industrie):** over het algemeen werkzaam bij industrie of CRO of Acro (academische CRO). Is vaak degene die als site-manager in de klinieken de trials opstart, helpt bij indieningsproces, en zorgt voor initiatie en monitoren van onderzoek, dit laatste dus ook bij II onderzoek door monitoren intern of extern. Belangrijke ondersteunende rol, verzorgen bijvoorbeeld indiening bij METC.
- 8. Projectmanager (industrie):** senior staf bij industrie of CRO die aansturing CRA verzorgt. Vergelijkbaar met de rol van senior onderzoeker bij investigator-initiated onderzoek.
- 9. Medical Affairs en Research & Development (industrie):** betrokken bij ontwikkelen van onderzoek, initiatie van fase I t/m IV onderzoek. Verzorgen medisch inhoudelijke ondersteuning van onderzoek en in sommige gevallen ook farmacovigilantie binnen onderzoek.
- 10. Raad van Bestuur (UMC/STZ):** heeft een duidelijke verantwoordelijkheid bij de goedkeuring en uitvoering van klinisch onderzoek. RvB is juridisch eindverantwoordelijk bij onderzoeker geïnitieerd onderzoek. Mede gericht op het bevorderen van patiëntveiligheid, en op het beheersen van de risico's/gevaren van klinisch onderzoek vanuit het oogpunt van financiële schade of reputatieschade. Operationele taken zijn veelal gedelegeerd naar Intern Adviseur van de Raad van Bestuur (de portefeuillehouder wetenschappelijk onderzoek), waarmee ook die persoon onder deze omschrijving valt. Medisch directeuren en algemeen directeuren van farmaceutische bedrijven zijn in de praktijk qua verantwoordelijkheid voor onderzoek in een vergelijkbare positie als de leden van de Raad van Bestuur van een ziekenhuis. Ook op hen zijn de voor deze doelgroep beschreven competenties en leerdoelen van toepassing.

Disclaimer: In dit rapport wordt op verschillende plaatsen een opsomming gegeven van reeds beschikbare mogelijkheden voorscholing. Een deel daarvan wordt aangeboden door commerciële aanbieders. Het is goed mogelijk dat ons overzicht incompleet is. Niet vermeld cursusaanbod hoeft niet van mindere kwaliteit te zijn dan wat wel in de overzichten staat. Indien de lezer van dit rapport nog aanvullend cursusmateriaal wil aanmelden voor vermelding in een eventuele volgende versie, of in een extra bijlage, wordt verzocht een mail te sturen aan de voorzitter van de werkgroep, onder t.vangelder@erasmusmc.nl

Stap A: Generieke zaken

Bij de opzet en uitvoering van wetenschappelijk onderzoek is er een aantal zaken dat voor elke onderzoeker van belang is. Het betreft onder meer regelgeving en wetenschappelijke integriteit. In onderstaande tabel zijn de verschillende generieke zaken die van belang zijn weergegeven. Een goed voorbeeld is Good Clinical Practice (GCP). GCP is de term die gebruikt wordt voor richtlijnen betreffende ethische en wetenschappelijke kwaliteit bij het ontwerpen, uitvoeren, analyseren en rapporteren van klinische studies. Het zich houden aan deze regelgeving (cq wetgeving) waarborgt dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de deelnemers aan het onderzoek zijn beschermd, en dat de studieresultaten geloofwaardig zijn. Ten aanzien van wetenschappelijke integriteit kan worden opgemerkt dat veel instellingen inmiddels een integriteitcode of research code hebben vastgelegd, waaraan onderzoekers binnen die instellingen moeten voldoen. In die codes wordt expliciet gemaakt welke richtlijnen er zijn ten aanzien van publiceren en auteurschappen, ten aanzien van gunstbetoon door bedrijven, ten aanzien van intellectueel eigendom en ten aanzien van wetenschappelijk wangedrag. Vaak ontbreekt in die research codes het aspect van kwaliteitsbewaking van mensgebonden onderzoek (onder meer monitoring en auditing). In dit document zijn die aspecten opgenomen in het onderdeel "Uitvoering van onderzoek". Ook is er scholing nodig op het gebied van het kwaliteitssysteem voor klinisch onderzoek dat binnen de instellingen/bedrijf gehanteerd wordt, zodat men conform het eigen kwaliteitssysteem werkt.

Tabel: Modules passend bij stap A (generieke zaken)

NB: combinaties van onderstaande modules zijn mogelijk.

	Leerdoelen	Doelgroep	Potentiële cursus / opleiding/ informatie	Reeds beschikbare cursussen
Good Clinical Practice	Kunnen benoemen hoe ethische en wetenschappelijke kwaliteit wordt gewaarborgd.	Allen betrokken bij mensgebonden onderzoek.	WMO-GCP cursus.	BROK
Research code / Integriteit	Kunnen benoemen hoe wetenschappelijke integriteit wordt geborgd	Allen betrokken bij mensgebonden onderzoek.	Verstrekken code aan onderzoekers, evt in kader WMO-GCP cursus.	BROK
Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met Mensen (WMO)	Weten wat de rol en verantwoordelijkheden zijn van CCMO, METC, bevoegde instantie verrichter en uitvoerder	Allen betrokken bij mensgebonden onderzoek.	WMO-GCP cursus	BROK
Wet Bescherming Persoonsgegevens en WGBO	De WGBO kunnen vertalen naar onderzoekscontext	Allen betrokken bij mensgebonden onderzoek	Code Gezondheidsonderzoek verstrekken aan onderzoekers (evt met voorbeelden van vertaling naar onderzoek)	BROK
	Weten hoe opslag en nader gebruik lichaamsmateriaal dient te worden geregeld	Allen betrokken bij mensgebonden onderzoek	Code Goed Gebruik	BROK
Ethiek van mensgebonden onderzoek	De ethische aspecten bij werving, informed consent, bepaalde vormen van onderzoek, integriteit, etc. kunnen benoemen/ kennen	Allen betrokken bij mensgebonden onderzoek	Cursus Medische Ethiek	http://www.elevatehealth.eu/course/research-ethics-introduction

Historisch perspectief	De achtergrond kennen van de onderzoeksethiek en regelgeving (WO II, Tuskegee, TGN1412, Propatria Missers, fraude voorbeelden).			
	Kennis nemen van in instelling vigerend kwaliteitssysteem en werkwijze inrichten conform dit systeem.	Allen betrokken bij mensgebonden onderzoek.		BROK lokale invulling

Stap B: Formuleren van onderzoeksvraag

Bij het formuleren van een onderzoeksvraag kan een aantal stappen worden onderscheiden. In eerste instantie zal het bij mensgebonden onderzoek gaan om het definiëren van een vraag die hetzij wetenschappelijk interessant is, dan wel een klinisch probleem beantwoordt. Het is belangrijk om de vraag zo precies mogelijk vast te stellen, en het onderzoeksterrein goed af te bakenen. Een onderzoek kan zich beter toespitsen op een specifiek doel, dan te veel vragen tegelijk te willen beantwoorden. Volgend op het definiëren van een vraagstelling moet worden verkend of in het onderzoeksterrein al eerder soortgelijk onderzoek is (cq wordt) verricht, en of er nog wel behoefte is aan aanvullend onderzoek (een search op www.clinicaltrials.gov of andere openbare registers kan zeer verhelderend werken). Op basis van de beschikbare literatuur kan ook een inschatting worden gemaakt van het benodigde aantal proefpersonen om de vraag te kunnen beantwoorden. Dat moet worden getoetst aan een realistische inschatting van het aantal beschikbare proefpersonen in het onderzoekscentrum cq de onderzoekscentra. Ander aspecten van haalbaarheid van een onderzoek zijn de benodigde financiën, beschikbare faciliteiten en personeel. Het is goed om al in een vroeg stadium een inschatting te maken van de te verwachten kosten die gemaakt worden in het kader van het onderzoek, en of daarvoor geld beschikbaar is (cq welke subsidies mogelijk te verwerven zijn).

In de UMCs en STZ ziekenhuizen ligt de verantwoordelijkheid voor deze taken vooral bij de senior onderzoeker. Juist die is in staat om de huidige stand van de wetenschap in een bepaald onderzoeksterrein te overzien en een klinisch relevant probleem te vertalen naar een onderzoeksvraag. Ook ten aanzien van het inschatten van de haalbaarheid van een onderzoek (patiënten aantallen en financiën) is het vooral de senior onderzoeker die aan zet is. Junior onderzoekers kunnen hieraan zeker bijdragen, bijvoorbeeld door aanvullend literatuuronderzoek, en idealiter staan zij mede aan de basis van een (promotie-)onderzoek. Bij de farmaceutische industrie zijn het vooral de medewerkers van Medical Affairs en Research & Development die aan de basis staan van nieuwe onderzoeksvragen. Vaak zal bij hen de onderzoeksvraag voortkomen uit het traject naar registratie van een geneesmiddel (fase I, II, III studies), of naar post-registratie studies (fase IV).

Tabel: Modules passend bij stap B (formuleren van onderzoeksvraag)

	Doelstelling of Leerdoelen	Doelgroep	Potentiële cursus / opleiding	Reeds beschikbare cursussen
Definiëren van unmet clinical need, cq formuleren wetenschappelij ke vraagstelling	Kunnen formuleren van een zinvolle vraagstelling voor onderzoek	1,2,9	Meer een kwestie van jarenlange ervaring en inzicht dan van gevolgde cursus of Oefenen met casuïstiek (goed en minder goede vbn) Of PICO met specifieke vraagstelling	Kennisoverdracht Organiseren?
Literatuuronderz oek	Kunnen Toetsen van achtergrond onderzoek aan bestaande literatuur	1,2,9 en ondersteuning door 3	Cursus literatuur-onderzoek en bestaande literatuur leren selecteren en ordenen a.h.v. onderzoeksvraag	http://www.med.uu.nl/HAG/Cursus/literatuuronderzoek
Haalbaarheid	Kunnen inschatten van te verwachten aantallen patiënten binnen tijdsbestek studie.	1,2,9	Oefenen met casuïstiek (van kant en klaar uitgewerkte voorbeelden naar zelf uit te werken inschatting met feedback)	
Haalbaarheid	Kunnen uitwerken van Financiële aspecten van studie: welk budget is nodig? Subsidiologie.	1,2,9	Financieel inzicht, begroting opstellen. Subsidie aanvragen Onderhandelen met opdrachtgever. DO's en don'ts van contracten afsluiten.	

Stap C: Hypothesevorming

Bij het opstellen van een hypothese zal de onderzoeker zich willen richten op de onderzoeksvraag, die vertaald moet worden naar een toetsbare hypothese. Een goede hypothese concretiseert de vraag en is zeer specifiek. Een hypothese is een veronderstelling of aanname, waarvan nog bewezen moet worden of deze juist is of niet. De hypothese is een voorspelling van de uitkomst van het onderzoek. Daarbij is het niet zo dat een hypothese juist hoeft te zijn. Na het onderzoek kan het ook zo zijn dat de hypothese helemaal niet uitkomt.

Om een goede hypothese op te stellen kan de hulp van een methodoloog van nut zijn. Juist de methodoloog is geschoold in het formuleren van een specifieke hypothese. Bovendien kan de methodoloog behulpzaam zijn bij het berekenen van de benodigde sample size om een antwoord op de vraag te krijgen. Daarnaast kan een methodoloog ondersteuning geven bij het beoordelen van de afweging 'meten wij wat wij willen meten'. De methodoloog kan beoordelen of de gekozen onderzoeksopzet en de gekozen uitkomstparameters de juiste zijn, en of wellicht een andere studieopzet de voorkeur geniet.

Er zijn geen separate cursussen hypothesevorming. Feitelijk valt dit onderwerp onder klinische epidemiologie en methodologie.

Tabel: Modules passend bij stap C (hypothesevorming)

	Leerdoelen	Doelgroep	Potentiële cursus / opleiding	Reeds beschikbare cursussen
Methodologie van klinisch onderzoek	De meest geschikt studie opzet kunnen bepalen ahv een vraagstelling	1,2,9	Methodologie en Epidemiologie + Onderdeel academische basisopleiding?	Methodologie en Epidemiologie
	Een adequate hypothese leren formuleren	1,2,9	Klinimetrie, methodologie, sommige statistiek cursussen + idem	

Stap D: Schrijven van protocol

Het schrijven van een protocol betreft het expliciet maken van de achtergrond van het onderzoek, de te testen hypothese, de onderzoekspopulatie, de methode (opzet, eindpunten, meetinstrumenten) en de verwachte wijze van analyse van de data. Ook moet in het protocol worden beschreven hoe wordt omgegaan met safety (oa rapportage SAEs/SUSARS, DSMB), monitoring van het onderzoek en hoe de risk-benefit afweging is. Uit het protocol moet ook duidelijk worden hoe wordt voldaan aan wet en regelgeving (o.a. WMO, GCP en privacy). Om een protocol te schrijven kan gebruikgemaakt worden van de template die beschikbaar is op de website www.ccmo-online.nl. Ook een recent overzichtsartikel in de British Medical Journal biedt een leidraad om een volledig protocol op te stellen (Chan AW et al in BMJ 2013;346:e7586). Hierbij is de SPIRIT 2013 Statement (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) als uitgangspunt gebruikt.

De template van de CCMO is opgesteld ten behoeve van onderzoek dat WMO-plichtig is. Voor niet WMO-plichtig onderzoek kan volstaan worden met een minder uitgebreid protocol.

Er zijn wat betreft het opstellen van een protocol geen grote verschillen tussen 'investigator initiated' en 'industry driven' onderzoek. Bij 'investigator initiated' onderzoek kan het protocol worden geschreven door een senior onderzoeker, maar ook door een junior onderzoeker onder begeleiding van een senior onderzoeker. Bij 'industry driven' onderzoek wordt deze taak meestal uitgevoerd door Medical Affairs en Research & Development, met bijdragen van Project Management voor wat betreft het deel van het protocol dat de uitvoering betreft. In opzet wordt van al deze vier partijen hetzelfde kennisniveau verwacht ten aanzien van het schrijven van een protocol.

Bij investigator-initiated onderzoek is meestal de Raad van de Bestuur de verrichter. Ofschoon op theoretische gronden daarmee de Raad van Bestuur ook een taak toebedeeld kan worden bij het schrijven van het protocol zal dat in de praktijk slechts zeer zelden gebeuren. Om die reden is de Raad van Bestuur niet vernoemd in onderstaande tabel.

Tabel: Modules passend bij stap D (schrijven van protocol)

	Leerdoelen Doelstelling	Doelgroep	Potentiële cursus / opleiding/ Info	Reeds beschikbare cursussen
Achtergrond	Inzicht hebben in de achtergrond en doel van het onderzoek, en alle wetgeving die van toepassing is op het onderzoek	1,2,8,9	Literatuuronderzoek. Meta-analyse. Basis training wet- en regelgeving	
Methode	De juiste studie-opzet kunnen kiezen om vraagstelling te beantwoorden (en dit ook in relatie tot de wetgeving). Definiëren van eindpunten en wijze waarop die worden vastgesteld. Rechtvaardiging van hypothese, opzet, populatie, methode, dosering.	1,2,8,9	Epidemiologie. Biostatistiek.	
Biostatistiek	Kunnen inschatten van het te verwachten verschil in de uitkomst tussen de onderzoeksgroepen Keuze van de eindpuntparameters Berekenen van sample size	1,2,8,9	Epidemiologie. Biostatistiek. Methodologie.	http://www.evidm.nl/
Risk Benefit ratio	Kunnen afwegen van de voor- en nadelen van participatie in het onderzoek.	1,2,8,9	Ethiek	
Werving	Kennis hebben van wijzen waarop proefpersonen geworven kunnen cq mogen worden.	1,2,8,9	Wetgeving	

DSMB	Kunnen inschatten wanneer DSMB nodig is, en schrijven van een DSMB charter. Selectie leden DSMB.	1,2,8,9	Wetgeving, richtlijn NFU EMA guideline on data monitoring committees (27 juli 2005) Damocles study group: template charter DSMB	
Proefpersonen-informatie en toestemmingsbrief	Opstellen van een PIF volgens de regels der kunst.	1,2,8,9	Werkgroep PIF is hiermee bezig!	
Monitoringplan	Opstellen van plan tav monitoring studie, conform richtlijnen	1,2 8,9	NFU-boekje FDA/EMA richtlijnen	
Publicatiebeleid	Aanmelden onderzoeksregister		BROK GCP-basis cursus	E-BROK
Proefpersonen-verzekering	Aanvragen/dispensatie		Wetgeving	

Stap E: Indienen van protocol & doorlopen van METC-procedure

De indiening van onderzoekprotocollen bij een METC vereist een grote mate van compliance met zowel de landelijke richtlijnen, maar zeker ook met lokale afspraken. Elke METC heeft een eigen lijstje van vereiste documenten, en elke METC heeft een eigen wijze waarop alles moet worden ingediend. Het niet conform deze regels indienen van een protocol leidt vrijwel altijd tot het retour krijgen van het ingediende pakket, met het verzoek dit aan te passen conform instructies. Kostbaar tijdverlies en ergernis zijn het gevolg.

Daarom is het van groot belang dat de indiener zich tevoren goed op de hoogte stelt van de lokale vereisten. Over het algemeen is online (internet, intranet) informatie beschikbaar over de te volgen procedures en welke documenten verplicht moeten worden ingediend. Dit geldt ook voor een aanpassing (amendement) of aanvulling (addendum) bij een reeds ingediend WMO-plichtig onderzoek.

Eerder opgedane ervaring met het indienen van wetenschappelijke onderzoek en met de door de METC gevolgde procedures bij het toetsen van het onderzoek kan goed van pas komen bij vervolgonderzoek. Indien binnen een onderzoeksgroep een ervaren onderzoekscoördinator of researchverpleegkundige aanwezig is die deze indieningen verzorgt blijkt meestal dat de procedure soepeler verloopt dan als dit wordt gedaan door iemand die hiermee nog geen ervaring heeft opgedaan.

Junior-onderzoekers worden nogal eens met deze taak opgepadeld. Niet gehinderd door veel voorkennis maken zij veelal vele procedurele missers. Opleiden van junior-onderzoekers voor deze taak, en van hun directe begeleiders (de senior-onderzoekers) is dan ook van groot belang. Research-verpleegkundigen moeten ook voor deze taak zijn/worden opgeleid. Aan de kant van de industrie zijn het over het algemeen de Clinical Research Associates die direct betrokken zijn bij indiening van protocollen, soms uit naam van de lokale hoofdonderzoeker.

Voor geneesmiddelenonderzoek geldt dat bij de indiening van het protocol ook informatie betreffende het Investigational Medicinal Product (IMP) moet worden overlegd. Bij niet-geregistreerde medicatie betreft het een uitgebreid Dossier (IMPD), bij geregistreerde medicatie kan volstaan worden met een SPC-tekst.

Tabel: Modules passend bij stap E (indienen van protocol & doorlopen van METC-procedure)

	Leerdoelen Doelstelling	Doelgroep	Potentiële cursus / opleiding/ Info	Reeds beschikbare cursussen
Reikwijdte WMO, kennis van soort onderzoek, therapeutisch en niet therapeutisch	Kunnen aangeven of een onderzoek WMO-plichtig is of niet	1,2,3,7,8,9	BROK/GCP cursus + richtlijnen WMO?	BROK cursus GCP cursus Opleiding researchverpleegkundigen e-learning CCMO
ABR-formulier	Kunnen indienen ABR-formulier conform regels	1,2,3,7,8,9	Instructies gekoppeld aan ABR formulier	Opleiding researchverpleegkundigen CCMO website
EUDRACT formulier	Kunnen aanvragen EUDRACT nummer en indienen EUDRACT formulier	1,2,3,7,8,9	Instructies bij EUDRACT	Opleiding researchverpleegkundigen CCMO website
Onderzoek dossier samenstellen	Inzicht hebben in welke vereiste documenten en die kunnen aanleveren	1,2,3,7,8,9	Richtlijnen	Opleiding researchverpleegkundigen, BROK, GCP CCMO website
IMPD opstellen	Opstellen van IMPD	4		
Indienen onderzoek bij erkende METC	Verplichtingen tav het indienen van een onderzoeksdossier	1,2,3,7,8,9	Thema indiening onderzoek	www.onderzoekswijs.nl BROK-cursus, GCP CCMO website
Indienen onderzoek bij bevoegde instantie (voor gnm-onderzoek)	Verplichtingen tav het indienen van een onderzoeksdossier	1,2,3,7,8,9		BROK cursus, GCP CCMO website
Verplichtingen na goedkeuring studie	Welke zaken moeten bij een METC gemeld worden na goedkeuring studie	1,2,3,7,8,9	Thema uitvoering onderzoek	BROK cursus, GCP

Multicenteronderzoek		1,2,3,7,8,9	Thema multicenteronderzoek	www.onderzoekswijs.nl BROK cursus, GCP
Onderzoek met medische hulpmiddelen	Speciale aandachtspunten mbt hulpmiddelen	1,2,3,7,8,9		BROK, GCP

Stap F: Beoordeling onderzoeksdossier – het toetsingsproces

Onderzoek dat onder de reikwijdte van de Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek valt moet beoordeeld worden door een erkende Medisch Ethisch Toetsingscommissie (METC) of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Indien het geneesmiddelenonderzoek betreft vindt er ook een marginale toets plaats door de bevoegde instantie. Deze module richt zich op het werk van de toetsingscommissie (erkende METC of CCMO). De erkende METC en de CCMO bestaan uit een commissie met leden en een secretariaat. De commissies zijn zelfstandige bestuursorganen (ZBO). Het secretariaat ondersteunt de commissie bij haar werkzaamheden. De dagelijkse en praktische leiding van het secretariaat ligt bij een ambtelijk secretaris. De meeste METC's maken organisatorisch deel uit van een zorginstelling. Enkele METC's vallen onder een Stichting met een stichtingsbestuur. De bestuurlijke verantwoordelijkheid van de METC ligt bij het bestuur van de zorginstelling dan wel bij het stichtingsbestuur. De ambtelijk secretaris werkt nauw samen met de voorzitter van de commissie, neemt deel aan de commissievergadering en maakt doorgaans deel uit van het dagelijks bestuur van de commissie. De ambtelijk secretaris is geen lid van de commissie en heeft geen stemrecht. De ambtelijk secretaris heeft een belangrijke rol bij het voorbereiden, faciliteren en coördineren van de activiteiten van de commissie en is de contactpersoon voor commissie en de indiener (onderzoeker/(gemachtigde) opdrachtgever) van het onderzoek.

Een toetsingscommissie bestaat uit minstens vijf leden met ieder een verschillende discipline (arts, jurist, methodoloog, ethicus, proefpersonenlid). In geval van geneesmiddelenonderzoek is de commissie uitgebreid met een deskundige op het gebied van de farmacie en klinische farmacologie. Er zijn nog geen cursussen specifiek voor de discipline die het commissielid vertegenwoordigt. Als lid van een toetsingscommissie is het van belang dat men goed op de hoogte is van de voorwaarden die in de WMO en aanpalende wetgeving zijn vastgelegd om een onderzoek goed te mogen keuren. De wijze waarop de commissie tot een besluit is gekomen dient helder en transparant te zijn met inachtneming van de wettelijke beoordelingstermijnen. Na goedkeuring van een onderzoek door een erkende METC volgt de toestemmingsprocedure voor de uitvoering van het onderzoek door de Raad van Bestuur/directie van de instelling. Het bestuur van de instelling is immers verantwoordelijk voor dat wat in het ziekenhuis wordt gedaan. Het betreft hier dan met name zaken die niet al door de erkende METC zijn getoetst zoals beleid instelling, financiën, inzet personeel, gebruik apparatuur, kwaliteitsbewaking en juridische zaken anders dan de WMO (en aanpalende wetgeving).

Tabel: Modules passend bij stap F (toetsingproces)

	Doelstelling Leerdoelen	Doel- groep	Potentiële cursus / opleiding/Info	Reeds beschikbare cursussen
METC als zelfstandig bestuursorgaan	De verantwoordelijkheden en bevoegdheden van een zelfstandig bestuursorgaan kennen.	5,6, 10	NVMETC CCMO	NVMETC scholingsdagen http://elearning.trree.org/
Werkwijze METC	Weten hoe SOP's op te stellen en te beheren. Reglement klachtenregeling en mandaatbesluiten	6, 10	NVMETC CCMO	"Training on the job"
METC als toetsingscommissie	Het bevorderen van vaardigheden bij de medisch-ethische toetsing van onderzoeksdossiers en het aanbieden van nieuwe inzichten op het gebied van medisch-ethische toetsing.	5	NVMETC CCMO	NVMETC scholingsdagen http://elearning.trree.org/
Besluitvormingsproces METC	Tijdige en correcte documentatie van het besluitvormingsproces kunnen vastleggen.	5,6, 10	Richtlijnen?	
Beoordeling multicenteronderzoek en externe toetsing monocenter-onderzoek	taken en verantwoordelijkheden kennen van de verschillende partijen hebben bij de indiening, beoordeling en toestemming van multicenteronderzoek, en van monocenteronderzoek beoordeeld door een erkende METC die niet verbonden is aan de eigen instelling.	6, 10	Richtlijnen met voorbeelden	www.onderzoekswijs.nl "Training on the job"

Stap G: Onderzoeksuitvoering en -voortgang

Wanneer alle goedkeuringen om het onderzoek uit te voeren zijn verkregen (METC, RvB, lokale uitvoerbaarheid) kan de onderzoeker starten. Dan begint de uitvoering van de studie met een initiatie gevolgd door de daadwerkelijke uitvoering met uiteindelijk een afsluiting zodat de volgende fase van data collectie en analyse kan worden gestart.

Initiatie van het onderzoek betekent dat alle betrokkenen moeten worden geïnformeerd over hun rol en verantwoordelijkheden in het onderzoek, dat afspraken moeten worden gemaakt met laboratoria en ondersteunende afdelingen (waaronder de Apotheek) betreffende de logistiek van patiëntenstromen of patiëntenmateriaal. Het protocol moet ook goed bekend zijn bij alle betrokkenen en strikt worden opgevolgd. Ook SOPs betreffende dergelijke processen moeten nauwgezet worden gevolgd of, indien nog niet voor alles aanwezig, worden geschreven, zodat voor iedere betrokkene duidelijk is welke procedures gevolgd moeten worden.

De start van de uitvoering begint met de eerste patiënt. Na inclusie van de eerste proefpersoon moet de METC worden geïnformeerd dat inclusie daadwerkelijk is begonnen. Vervolgens zullen gedurende de looptijd van het onderzoek de proefpersonen worden geworven, informed consent worden afgenomen, studie-procedures worden gevolgd, ongewenste voorvallen gedocumenteerd en gemeld en data worden verzameld. Een researchverpleegkundige kan hierin van grote waarde zijn, ter ondersteuning van de junior- en senior-onderzoeker. Indien er geen researchverpleegkundige aanwezig is dan zal de junior-onderzoeker deze taken zelf moeten uitvoeren. Tijdens deze fase is het goed vervolgen en motiveren van patiënten of proefpersonen erg belangrijk. Ook zal tijdens deze fase van het onderzoek in geval van geneesmiddelonderzoek de trial-apotheker een belangrijke rol spelen bij het beheer en uitgifte van studie-medicatie.

In de afgelopen jaren zijn er door IGZ op verschillende locaties inspecties geweest van de wijze waarop onderzoek is uitgevoerd, en in hoeverre hierbij regelgeving gevolgd is. Uitzonderingen daargelaten kan worden gesteld dat in veel gevallen bleek dat er omissies waren, ook in essentiële zaken zoals aanwezig zijn van getekende informed consent formulieren, melden van SAEs en SUSARs, en principes van methodologie en blinding. De werkgroep realiseert zich dat een opleiding of cursus niet voldoende zal zijn om correcte uitvoering van een onderzoek te garanderen. Compliance met regelgeving zal alleen mogelijk zijn waar de cultuur aansluit bij die regelgeving, en waar de infrastructuur het mogelijk maakt om aan de regelgeving te voldoen. De werkgroep ziet hierin een belangrijke rol voor de Raad van Bestuur, die zich door inbedding van een kwaliteitssysteem en middels audits en monitoring van onderzoeksgroepen moet overtuigen van de juiste werkwijze.

Bij industrie geïnitieerd onderzoek speelt de Clinical Research Associate (CRA) een belangrijke rol om zorg te dragen dat bovenstaande initiatie en bijkomende voorbereiding goed is geregeld in de deelnemende ziekenhuizen. Ook zal deze CRA gedurende het onderzoek toezien op goede naleving van het protocol en tijdige verzameling van de data in een (e)CRF en corrigerend optreden daar waar nodig. Tenslotte zal er tijdens de afsluiting gezorgd worden dat alle openstaande queries zijn afgerond en de database clean is.

Wettelijke verplichting:

1. Jaarlijkse voortgangsrapportages moeten worden gestuurd naar de METC. In dergelijke voortgangsrapportages moet over het algemeen worden aangegeven hoe veel proefpersonen inmiddels zijn geïnccludeerd, hoe zich dat verhoudt tot de planning en welke maatregelen worden genomen indien inclusie achterloopt bij de verwachting. Ook wordt in de voortgangsrapportage een overzicht gegeven van alle tot dan toe voorgevallen SAEs en Susars. Bij industrie geïnitieerd onderzoek gebeurt dit op een ongoing basis en wordt vaak verzorgd door de firma.
2. Indien van toepassing zal op een aantal tijdstippen informatie worden verstrekt aan de Data Safety Monitoring Board, die een onafhankelijk oordeel zal vellen over de veiligheid van de proefpersonen, en een advies zal uitbrengen ten aanzien van voortzetting van het onderzoek.
3. Monitoring van het onderzoek. Lopende het onderzoek zal gezorgd moeten worden voor monitoring van de procedures en van de data. Afhankelijk van hetgeen hierover opgenomen is in het monitoring-plan zal gecontroleerd worden of van alle patiënten een getekend informed consent formulier aanwezig is, of de clinical trial master file alle relevante correspondentie bevat, of de procedures conform het protocol gevolgd worden (SAE rapportages) en of eindpunten correct zijn vastgesteld en vastgelegd.

Tijdens de afsluiting worden alle openstaande vragen en ontbrekende data voor zover mogelijk nog verzameld en de database zo volledig mogelijk aangevuld en opgeschoond. (source data verification , SDV)

Tabel: Modules passend bij stap G (onderzoeksuitvoering en - voortgang)

Doelstelling	Doelgroep	Potentiële cursus / opleiding	Reeds beschikbare cursussen
Initiatie van een onderzoek kunnen uitvoeren	1,2,3,7		BROK/GCP-cursus, Opleiding researchverpleegkundige, Opleidingen binnen of door industrie
Onderzoek kunnen uitvoeren	1,2,3,7		BROK/GCP-cursus, Opleiding researchverpleegkundige, Opleidingen binnen of door industrie
Kunnen beoordelen of DSMB nodig is en wat taken DSMB zijn	1,2,3		onderdeel van GCP/BROK cursus
Kunnen monitoren van het onderzoek.	1,2,3,7	NFU richtlijn monitoring.	researchverpleegkundige Veel monitor cursussen Onderdeel BROK/GCP cursus
Uitgifte en beheer studie-medicatie	1,2,3, 4		

Stap H: Datacollectie

Tijdens een onderzoek worden door de onderzoekers vele gegevens betreffende de patiënt/proefpersoon, de ziekte, de behandeling en de uitkomst verzameld. Een selectie van deze data wordt in een database opgeslagen, en daar verwerkt om de uitkomsten van het onderzoek in kaart te brengen. In veel gevallen wordt daartoe een Case Report Form (CRF) gemaakt, waarin deze gegevens systematisch worden bijeengebracht. Uiteindelijk worden de data uit de CRFs in de database ingevoerd. Steeds vaker overigens worden rechtstreeks data vanuit bijvoorbeeld het elektronisch patiëntendossier direct in een database ingevoerd, zonder eerst in een CRF te zijn vastgelegd. Of er nu wel of niet een CRF is, de brondata en documenten moeten geborgd zijn.

Tegenwoordig zijn er diverse data-systemen beschikbaar waarin de resultaten van klinisch onderzoek kunnen worden verzameld. Natuurlijk kan dat ook achterop de sigarendoos, of in een Excel-sheet, maar door een gecertificeerd systeem te gebruiken wordt voldaan aan de huidige regelgeving. In een aantal UMCs is reeds geïnvesteerd in de aanschaf van dergelijke systemen en verwacht wordt dat steeds meer centra zich hierbij zullen aansluiten. Binnen de farmaceutische industrie worden dergelijke data- opslag systemen al veel langer gebruikt. Het gebruik biedt vele voordelen.

Allereerst ligt in een gecertificeerd systeem vast wie wanneer data heeft ingevoerd, dan wel data heeft aangepast (audit trail). Het vastleggen van gebruik ondersteunt de integriteit van de data, waarbij natuurlijk nog wel data-verificatie moet plaatsvinden met de bron (source data verification, sdv). De data-module kan zodanig worden ingericht dat voor de onderzoeker steeds overzichtelijk is hoe ver elke proefpersoon in het onderzoek gevorderd is in de studie. Bovendien kan bij de opbouw van de data-modules direct rekening gehouden worden met de wijze waarop de data aan het einde van de studie zullen worden geanalyseerd. Veelal zijn de systemen via web-based applicaties ook voor multi-center studies beschikbaar, en kan de hoofdonderzoeker real time data verkrijgen betreffende de voortgang in de andere centra. Ook is het mogelijk om gebruikers verschillende bevoegdheden ter verstrekken (bijvoorbeeld “read only”).

Uiteraard is het onderwijs op dit vlak sterk afhankelijk van de wijze waarop in het onderzoek data worden verzameld, en afhankelijk van het data-opslag systeem dat voor het betreffende onderzoek wordt ingezet. In ieder geval moet de onderzoeker zich bewust zijn van het belang van data-verzameling, source data verification en van traceerbaarheid van data-opslag, privacy en archiveren.

Het slotstuk van data-collectie is “data-base lock”, wat zoveel wil zeggen dat formeel wordt vastgesteld dat het vullen van de database wordt afgesloten, en dat er vanaf dat moment geen wijzigingen in de database kunnen/mogen worden aangebracht.

Tabel: Modules passend bij stap H (datacollectie)

Doelstelling	Doelgroep	Potentiële cursus / opleiding	Reeds beschikbare cursussen
Een database programma kunnen aanmaken en beheren ten behoeve van het verzamelen en verwerken van data van een klinische studie	1,2,3,7	Cursus Openclinica of soortgelijk programma.	
Data beveiliging kunnen toepassen	1,2,3,7	Privacy wetgeving	Onderdeel BROK/GCP http://wetten.overheid.nl/BWBR0011468/geldigheidsdatum_08-12-2011

Stap I: Data-analyse

Wanneer de data zijn verzameld en de database formeel gesloten is (data-base lock), kan een aanvang gemaakt worden met de analyse. In het protocol, of in het zogenaamde Statistical Analysis Plan, is beschreven op welke wijze de data zullen worden geanalyseerd. Naast een beschrijving van de populaties die worden geanalyseerd (intention to treat, per protocol) en naast de belangrijkste vergelijkingen zal ook beschreven zijn welke statistische methoden zullen worden gebruikt om de data te analyseren.

Idealiter zal de junior-onderzoeker een groot deel van deze data-analyse zelf uitvoeren, onder supervisie van de senior-onderzoeker of van een bio-statisticus. Voor complexe analyses zal externe hulp zeker nodig zijn. Het leren analyseren van data, aanvankelijk met meer eenvoudige statistiek, en later met meer complexe methoden, vormt een belangrijk onderdeel in de wetenschappelijke vorming. Technieken zoals survival analyse en prognostische modellen zullen in veel cursussen biostatistiek worden aangeleerd. Kennis en ervaring op dit gebied zal ook in de toekomst van groot belang zijn bij bijvoorbeeld het interpreteren van wetenschappelijke literatuur.

Tabel: Modules passend bij stap I (data-analyse)

Doelstelling	Doelgroep	Potentiële cursus / opleiding	Reeds beschikbare cursussen
Kunnen Uitvoeren van statistische analyses op databestanden.	1,2		http://erasmussummerprogramme.nl/nihes/ http://www.boswell-beta.nl/cursussen?cursus=elementaire-statistiek
Het kunnen opstellen van een statistisch analyse plan	1,2		Boerhaave, opleiding epidemiologie, NIHES

Stap J: Schrijven van onderzoeksrapport

Het schrijven van een eindrapport is het sluitstuk van de analyse en interpretatie van de data. Met het eindrapport wordt verslag gedaan van het verloop van de studie en van de uitkomsten. Zowel effectiviteit als ook een uitgebreide beschrijving van toxiciteit/bijwerkingen komen in een eindrapport aan bod. Over het algemeen is een eindrapport een veel uitgebreidere versie van de uitkomsten van het onderzoek dan een wetenschappelijke publicatie. In een eindrapport worden bijvoorbeeld overzichten geboden van alle opgetreden bijwerkingen, iets dat in een publicatie meestal niet het geval is. Ook kan het eindrapport velerlei post-hoc analyses bevatten. Daarnaast bevat het rapport vaak alle ruwe data in een getabuleerde vorm en waar relevant ook grafische weergave van analyses. In welke vorm er publicatie plaatsvindt, onderzoekers moeten er voor zorgen dat de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek openbaar toegankelijk zijn, waardoor ook goede meta-analyses mogelijk zijn.

Eenvoudige instructies voor het schrijven van een eindrapport kunnen worden gevonden bij ICH-GCP, die een aparte guideline bevat voor de Structure en Content of Clinical Study Reports. De inhoud en omvang van een eindrapport worden in hoge mate bepaald door de opdrachtgever cq het doel van het eindrapport. Zo zal een eindrapport van een fase III geneesmiddelonderzoek, met als doel registratie van het geneesmiddel, een enorme omvang hebben. Een eindrapport van een student geneeskunde die een wetenschappelijke stage van 6 maanden heeft gedaan zal beperkt van omvang zijn.

Het schrijven van een wetenschappelijke publicatie zal voor de meerderheid van het wetenschappelijk onderzoek een essentieel onderdeel zijn en deze taak ligt vaak bij de junior onderzoeker. In de wetenschap wordt soms onderschat hoe belangrijk het is om goed te kunnen schrijven. Hoewel uiteraard de onderzoeksresultaten de kern van de publicatie zijn, is een goede (schriftelijke) presentatie onontbeerlijk bij publicatie. Er zijn diverse instellingen die cursussen aanbieden om te leren een (Engelstalige) publicatie te schrijven. In deze cursussen komen alle onderdelen van het schrijven van een academisch artikel stap voor stap aan bod. De cursist leert abstracts en artikelen schrijven in een leesbare, academische stijl, de juiste woorden te kiezen en een duidelijke structuur aan te brengen in de argumentatie. Ook zijn er boeken die instructies bieden voor deze taak.

Als leidraad voor het rapporteren van resultaten van klinisch onderzoek kan een beroep gedaan worden op de zogenaamde CONSORT criteria (Consolidated Standards of Reporting Trials), zoals gepubliceerd in JAMA. 1996 Aug 28;276(8):637-9. Volgend op de oorspronkelijke publicatie zijn verschillende updates verschenen van deze criteria, gericht op onderzoek met een specifieke opzet (zoals bijvoorbeeld non-inferiority trials).

Tabel: Modules passend bij stap J (schrijven van onderzoeksrapport)

Doelstelling	Doelgroep	Potentiële cursus / opleiding	Reeds beschikbare cursussen
Eindrapport kunnen schrijven	1,2,9	Schrijven eindrapport	ICH-GCP
Publicatie kunnen schrijven	1,2,9	Schrijven wetenschappelijke publicatie	http://www.eur.nl/ub_informatievaardigheden/ub_instructie_nl/de_basics_van_wetenschappelijk_publiceren
	1,2,9	En: Schrijven wetenschappelijke publicatie	http://abacus.bates.edu/~ganderso/biology/resources/writing/HTWtoc.html
	1,2,9	Schrijven wetenschappelijke publicatie	http://media.leidenuniv.nl/legacy/HowToWriteAnArticle%20in%20Dutch.pdf
	1,2,9	Schrijven wetenschappelijke publicatie	http://www.vvaa.nl/opleiding/schrijven-van-een-wetenschappelijke-publicatie?
			Het schrijven van een medisch-wetenschappelijk artikel. Auteur Henk Walvoort.
Weten wat Publicatie bias is		(voorbeelden van artikelen die dit beschrijven)	
Kunnen Schrijven rapport voor registratie	9	Schrijven van een study report Of: richtlijnen met goede en minder goede voorbeelden	Diverse bedrijfs specifieke SOPs en trainingen, externe vendors, FDA en EMA

Stap K: Beëindiging van onderzoek

Met het beëindigen van het onderzoek worden die administratieve handelingen bedoeld waarmee een onderzoek geheel wordt afgerond. Het volume van de onderzoekdatasets stijgt sterk terwijl het delen van datasets een vlucht neemt en tot nieuwe vormen van wetenschapsbeoefening leidt. Enkele onderzoeksfinanciers hebben daarom verplichtingen ingesteld om onderzoekdatasets zodanig ter beschikking te stellen dat zij ook voor hergebruik geschikt zijn. Ook de industrie eist dat alle data, inclusief de brondata (patiëntendossiers), nog geruime tijd na beëindiging van het onderzoek bewaard moeten blijven. De CRA, de Project manager en de researchverpleegkundige zullen het afsluiten van een studie in een centrum goed begeleiden en zorg dragen voor een juiste opslag van de gegevens en een finale afhandeling van nog eventuele financiële verplichtingen. Na het schrijven van een eindrapport cq publicatie zal de onderzoeker onderstaande stappen nog zetten:

- het verzenden van het eindrapport cq de publicatie aan de (oordelende) METC en aan de mede-onderzoekers.
 - het opslaan van studie gerelateerde documenten en van elektronische onderzoekdatasets. Indien er geen ethische of juridische bezwaren zijn, kunnen de datasets toegankelijk worden gemaakt voor algemeen (her)gebruik. Maar data hoeven niet (direct) openbaar gemaakt te worden. Zij kunnen onder embargo worden gearchiveerd. Ook is het mogelijk om de data alleen toegankelijk te maken na registratie en toestemming van de onderzoeker. In principe wordt een termijn van 15 jaar aangehouden. Voor industrie onderzoek kan dit variëren en wordt door de sponsor aangegeven.
 - de privacy van personen die deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek wordt beschermd in de Wet Bescherming Persoonsgegevens. De VSNU heeft op basis van de wet een gedragscode opgesteld voor het gebruik van persoonsgegevens. Bij data die aangeleverd zijn aan de industrie moet de identificatie lijst van patiënten met het toegekende nummer in het onderzoek zeer goed bewaard worden.
 - Opslag van onderzoeksdata wordt door een aantal universiteiten gefaciliteerd, zoals bij de Universiteit van Amsterdam (<http://uba.uva.nl/diensten/voor-onderzoekers/onderzoeksdata/onderzoeksdata.html>), maar kan ook worden verzorgd door externe partijen (<http://www.ironmountain.nl>) en (http://www.sim4rdm.eu/sites/default/files/uploads/documents/SIM4RDM%20landscape%20report%20vs1%20_14.08.13.pdf)
- Vernietiging of opslag uit onderzoek verkregen lichaamsmaterialen of andere studie-gerelateerde zaken.
- Afhandeling van eventuele financiële verplichtingen tussen alle partijen
 - Vernietiging of teruggave onderzoeksproduct

Tabel: Modules passend bij stap K (beëindiging van onderzoek)

	Doelstelling	Doelgroep	Potentiële cursus / opleiding	Reeds beschikbare cursussen
	Kunnen benoemen hoe opslag en uitwisseling data na afronden onderzoek dient plaats te vinden	2	Zie website www.data-archive.ac.uk	http://www.data-archive.ac.uk/create-manage/planning-for-sharing
	Een onderbouwde opvatting ontwikkelen over Met wie data uitwisselen?	1,2	Zie website Universiteit Leiden	http://media.leidenuniv.nl/legacy/schema-data-delen-eng.pdf
	Inzicht hebben in relevante aspecten van Privacy proefpersoon	1,2	Wet Bescherming Persoonsgegevens	http://wetten.overheid.nl/BWBR0011468/geldigheidsdatum_08-12-2011
	Inzicht hebben in Gedragscode	1,2	Gedragscode Federa Code goed gebruik en gedrag (materiaal en data)	http://www.vsnu.nl/code-pers-gegevens.html www.MWV.nl of federa website

Tot slot

In dit rapport doet de werkgroep *scholing en kennis delen* verslag van haar inventarisatie naar de behoeften op het gebied van scholing van wetenschappelijk onderzoekers die patiëntgebonden onderzoek uitvoeren. Gezien de vele doelgroepen en gezien de vele stappen die bij opzet en uitvoering van onderzoek kunnen worden onderscheiden is de grote verscheidenheid in onderwijsbehoeften geen verrassing.

In ons rapport geven we aan welk cursusmateriaal op dit moment reeds beschikbaar is. Ofschoon wij een poging hebben gedaan om een goed overzicht te krijgen van het huidige aanbod aan cursussen zal zonder twijfel een deel van het bestaande aanbod niet in ons overzicht zijn vermeld. Ons is bekend dat binnen Ti-Pharma een initiatief bestaat om, met ondersteuning vanuit ZonMW, een inventarisatie van onderwijsaanbod te doen, en dat vervolgens ook te onderhouden. Wellicht kan van onze gegevens voor die inventarisatie als startpunt gebruik gemaakt worden.

Om invulling te geven aan de leemtes zal, nadat de leerdoelen voor elk van die modules scherp zijn gedefinieerd, nieuw cursusmateriaal gemaakt moeten worden. De werkgroep is van mening dat een modulaire aanpak te verkiezen is, om onderzoekers beter in staat te stellen om juist dat onderwijs te volgen dat voor hen relevant of interessant is. Onderzoekers vragen om meerdere dagen in een leslokaal te gaan zitten leidt meestal niet tot groot enthousiasme, en dito opkomt. E-learning modules, aangevuld met interactie tussen cursisten en tussen docent en cursisten zouden wat de werkgroep betreft voor vele onderdelen zeer geschikt zijn. Het lezen van materiaal en richtlijnen, voorbeelden, het oefenen met casuïstiek, elkaar feedback geven aan de hand van de richtlijnen, eigen producten voorleggen en bespreken, kan heel goed online. Naast e-modules die individueel doorgenomen moeten worden kan ook gedacht worden aan het publiceren van eigen deelproducten waar mede-cursisten op reageren (dmv een discussieforum), web-lectures met (ingeblikte of live) vragen tussendoor en andere vormen van onderwijs. Er zijn zeker ook onderwijsmomenten nodig waarin direct contact met een docent gewenst is, of waarbij een sterke lokale invulling van het onderwijs gegeven wordt. Dan kunnen meer traditionele vormen van onderwijs worden opgezet.

De werkgroep hoopt van harte dat het niet blijft bij een inventarisatie. Voor wat betreft de implementatie, dat wil zeggen het opzetten van nieuw cursusmateriaal en het beschikbaar stellen hiervan aan de onderzoekers, ziet de werkgroep een belangrijke coördinerende rol voor de DCTF, in nauwe samenwerking met de UMCs en de STZ ziekenhuizen. Een delegatie uit die partijen, bij voorkeur breed samengesteld zoals ook onze werkgroep een brede achterban kende, zou kunnen optreden als coördinatoren, en opdrachten om onderwijs te ontwikkelen kunnen uitzetten bij veldpartijen. Voor vele onderdelen die door de werkgroep zijn benoemd zijn experts aanwezig in de verschillende huizen. Die experts zou gevraagd kunnen worden om e-learning modules te maken, bij voorkeur volgens een vast format. Ook vanuit wetenschappelijke verenigingen en andere veldpartijen (zoals de Nederlandse Vereniging voor Klinische Farmacologie en Biofarmacie en de Nederlandse Vereniging voor Farmaceutisch Geneeskundigen), is er belangstelling om hierin te assisteren. In hoeverre commerciële partijen in het maken van onderwijsmodules een rol zullen

spelen is nog niet goed in te schatten. Vermoedelijk zal voor de technische ondersteuning, en om een uniform format te volgen, een externe partij moeten worden ingeschakeld.

Om goed overzicht te blijven houden over de diversiteit aan scholing is goede afstemming over gewenste leerdoelen enerzijds en behaalde leerdoelen van de onderzoekers anderzijds van belang. In de afgelopen jaren zijn diverse initiatieven om breed geaccepteerde erkenning van scholing te bewerkstelligen ontstaan, zoals bij de BROK, de examens van het EMWO, of het internationale Transcelarate Biopharma Initiative (TBI). Het bevorderen van de eenduidigheid en wederzijdse acceptatie op het gebied van scholing en certificering verdient ook in de komende jaren de aandacht. De bij DCTF betrokken partners zouden bij accreditatie van het onderwijsaanbod een belangrijke rol kunnen spelen.

Omdat er nog veel structureel onderwijs voor klinisch onderzoekers ontbreekt zal een prioritering moeten worden aangebracht. In de zomer van 2014 zal naar verwachting de e-learning versie van de BROK-cursus klaar zijn. De lessen die geleerd zijn bij het vervaardigen van dat onderwijs zouden zeer welkom zijn bij het ontwikkelen van e-modules voor het door onze werkgroep benoemde onderwijs. De werkgroep adviseert ook onderwijskundigen in dat proces te betrekken.

Voor wat betreft de kosten van het (laten) maken van e-learning modules voor klinisch onderzoekers tast de werkgroep enigszins in het duister. Het budget voor het vervaardigen van de e-BROK is indicatief voor de kosten die met het maken van aanvullend onderwijs gemoeid zullen zijn. Een bijdrage vanuit het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, en vanuit het Ministerie van Onderwijs zal hiervoor noodzakelijk zijn. De werkgroep hoopt dat de inventarisatie, en het identificeren van de leemtes op het gebied van onderwijsaanbod, zal leiden tot het ontwikkelen van nieuw onderwijsmateriaal. Daarmee zullen onderzoekers de kwaliteit van het door hen uitgevoerde onderzoek op een hoger plan kunnen tillen. Dat komt de positie van Nederland als onderzoeksland ten goede.

	A. Generieke zaken		B. Onderzoeks vraag		C. Hypothese		D. Schrijven van protocol		E. Indienen van protocol + doorlopen METC procedure		F. Toetsing proces van protocol/ verklaring lokale uitvoerbaarheid		G. Onderzoek uitvoer en voortgang		H. Data-collectie		I. Data-analyse		J. Schrijven van rapport		K. Beëindiging van onderzoek	
Onderzoeksinitiator	O	I	O	I	O	I	O	I	O	I	O	I	O	I	O	I	O	I	O	I	O	I
1. Junior onderzoeker																						
2. Senior onderzoeker																						
3. Research professionals																						
4. Trial apotheker																						
5. METC																						
6. METC-secretarissen																						
7. Clinical Research Associates																						
8. Project management																						
9. Medical Affairs en Research & Development																						
10. Raad van Bestuur																						
<p>Legenda:</p> <p>O: Onderzoek geïnitieerd door wetenschappelijk onderzoeker I: Onderzoek geïnitieerd door industrie</p> <p>Wit: Geen betrokkenheid Grijs: Enige betrokkenheid Zwart: Grote betrokkenheid</p>																						