
Leidraad voor medisch wetenschappelijk onderzoek bij ouderen

Auteurs: Marjolein A. van der Marck, Marcel G. M. Olde Rikkert

Samenvatting

Dit artikel beschrijft de totstandkoming van de multidisciplinaire "*Leidraad voor Medisch*

Wetenschappelijk Onderzoek bij Ouderen". Het aantal ouderen in Nederland neemt toe en daarmee het aantal

oudere personen dat gebruik maakt van medische producten en diensten. Desondanks is deze toename niet terug te zien in medisch wetenschappelijk onderzoek. Zo zijn er weinig studies met geneesmiddelen en andere interventies die zich specifiek richten op de oudere populatie, terwijl dit hoogst noodzakelijk is omdat geneesmiddelengebruik in deze populatie aanleiding is tot veel bijwerkingen en vermijdbare ziekenhuisopnames. Reden voor de ondervertegenwoordiging is de multi-morbiditeit, die vaak leidt tot exclusie, maar ook het ontbreken van geschikte onderzoeksmethoden voor deze populatie. De geringe vertegenwoordiging van ouderen en de recente wijzigingen in Europese en Nederlandse wetgeving hebben aanleiding gegeven om deze leidraad op te stellen. De leidraad biedt onderzoeksteams aanbevelingen om het proces en

de praktische uitvoering van ouderenonderzoek te verbeteren. Van 2014-2017 is aan dit kwaliteitsproject gewerkt, waarbij zes thema's zijn behandeld: 'Werving en Selectie' en 'Informed Consent' (middels systematisch literatuuronderzoek), 'Uitval' en 'Verzet' (vragenlijstsurvey) en 'Proportionaliteit' en 'Maatschappelijke Relevantie' (focusgroepen). Op basis van deze methoden en consensus van een multidisciplinaire expertgroep zijn 45 aanbevelingen gedefinieerd. Betrokkenheid van ouderen vond plaats binnen de expertgroep en gedurende het project. Medische wetenschappelijke verenigingen en andere relevante maatschappelijke partijen hebben feedback gegeven. De "*Leidraad voor Medisch Wetenschappelijk Onderzoek bij Ouderen*" biedt hopelijk de handreikingen om zowel de kwaliteit als de kwantiteit van het onderzoek met ouderen te stimuleren om gericht op de toenemende maatschappelijke en wetenschappelijke vragen, goed en verantwoord onderzoek uit te voeren voor en met ouderen.

Guideline on medical research in older persons

Abstract

This paper describes the development of a guideline on medical research with older subjects. Although our society is aging, evidence on health care for older persons is lacking on many topics, because these subjects are underrepresented in most drug and non-drug trials, while these services are used by many older persons, and result in many adverse reactions and unplanned hospitalisation. Part of the reasons for this underrepresentation is the multimorbidity, often leading to exclusion, but also the lack of appropriate research methods plays a major role. Therefore, this paper describes the methods and results of the development of a multidisciplinary, evidence based guideline on how to conduct medical research in older persons. The recent changes in European and Dutch legislation on medical research were another reason to start this guideline project. We conducted two systematic reviews (on informed consent and recruitment) and conducted surveys and focus groups on the other four topics covered by the paper: proportionality, resistance, drop out, and societal relevance. In total we formulated 45 recommendations, all agreed on in consensus meetings, in which older persons' representatives played a major role. This *Guideline on medical research in older persons*, will be implemented via the ethical review boards, the medical scientific committees, and the Ministry of Health in the Netherlands, who commissioned the guideline work. We hope the guideline stimulates quality and quantity of research on older adults to answer the increasing number of societal and

scientific questions with regard to this populations.

Kernwoorden: Informed consent, onderzoeksmethoden, ouderen, richtlijn, werving

Keywords: Guidelines, Informed Consent, Older persons, Recruitment, Research methods

Inleiding

Hoewel Nederland vergrijst en ouderen zeer veel geneesmiddelen en veel zorg gebruiken [¹], zijn er nog steeds te weinig studies met geneesmiddelen en andere interventies uitgevoerd die zich specifiek richten op deze populatie. Toch is dit hoogst noodzakelijk omdat geneesmiddelengebruik door ouderen nog steeds aanleiding is tot veel bijwerkingen en vermijdbare ziekenhuisopnames [²]. Zeer recent bleek zelfs uit onderzoek dat het aantal ziekenhuisopnames in Nederland door verkeerd geneesmiddelgebruik is gestegen van 39.000 in 2008 naar 49.000 in 2013 [³]. Dat er toch weinig medisch wetenschappelijk onderzoek bij ouderen wordt uitgevoerd heeft velerlei redenen. Een belangrijke reden is dat het moeilijk is om wetenschappelijk de werkzaamheid aan te tonen aangezien bij "proof of concept" studies er een homogene populatie gewenst is, terwijl er juist grote heterogeniteit bestaat door meervoudige ziektelast in de groep van (kwetsbare) oudere patiënten [⁴].

Om goede kwaliteit bij het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek te stimuleren, en te bevorderen dat onderzoekers daarbij terdege rekening houden met de kenmerken en de belangen van de oudere proefpersonen, hebben we in opdracht van het ministerie van VWS een kwaliteitsproject uitgevoerd. Dit project had als concreet doel een multidisciplinaire leidraad te ontwikkelen, die het uitvoeren van wetenschappelijk interventie onderzoek bij (kwetsbare) ouderen aanzienlijk vergemakkelijkt, dit veiliger en minder belastend maakt en helpt om een hogere opbrengst bij recrutering en inclusie te geven. Deze leidraad moest worden gemaakt in aansluiting op de meest recente wijzigingen van de Wet Medisch- wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO). Belangrijkste wijziging daarin is dat voor niet-therapeutisch onderzoek bij meerderjarigen (dus ook ouderen) die niet wilsbekwaam zijn de mogelijkheden voor medisch-wetenschappelijk enigszins worden verruimd [⁵]. Voor dit onderzoek gold in een eerder stadium dat sprake moest zijn van 'verwaarloosbaar risico en minimale bezwaren' (artikel 4.1). Op dit punt is de tekst nu veranderd: dit onderzoek is geoorloofd mits gekenmerkt door 'minimaal risico en minimale belasting' [⁵]. Deze aanpassing kan het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek bij ouderen en andere niet wilsbekwame meerderjarigen faciliteren, maar de Tweede Kamer heeft bedongen dat deze wetswijziging vergezeld diende te worden door een praktische leidraad voor het werkveld. Namens de Nederlandse Vereniging voor de Klinische Geriatrie heeft de afdeling Geriatrie van het Radboudumc, in samenwerking met vele andere wetenschappelijke verenigingen, de opdracht tot het realiseren van deze leidraad voor de onderzoekspraktijk aangenomen. Afgesproken werd dat de leidraad zoveel mogelijk evidence-based aanbevelingen zou omvatten op het gebied van methodologie, keuzes voor design, recrutering, inclusie en informed consent procedures. Expliciet werd aangegeven dat er veel aandacht diende te zijn voor de mogelijkheden om de inbreng van ouderen bij zowel opzet als uitvoering van trials te vergroten. In dit artikel doen wij verslag van de focus, werkwijze en resultaten van dit project, hetgeen geresulteerd heeft in de "Leidraad voor Medisch Wetenschappelijk Onderzoek bij Ouderen" [⁶].

Werkwijze

Het project kende een aantal fasen: systematisch literatuuronderzoek, een survey onder professionals (zoals onderzoekers; trial coördinatoren) met ervaring in het uitvoeren van trials met ouderen vanuit diverse vakgebieden en focusgroep bijeenkomsten. Meerdere multidisciplinaire consensusbesprekingen zijn georganiseerd voor feedback op de ontwikkelde (concept)aanbevelingen. Daarnaast is materiaal ontwikkeld om de leidraad te verspreiden en is een eerste pilot ter implementatie van de leidraad en het onderwijsmateriaal in het werkveld uitgevoerd. De richtlijn is multidisciplinair van opzet en daarmee bruikbaar voor alle disciplines. De beoogde gebruikers zijn alle professionals die zich vanuit hun functie in het wetenschappelijk onderzoek en/of de (klinische) patiëntenzorg bezig houden met interventie-onderzoek bij wilsbekwame en wilsonbekwame ouderen, waaronder onderzoekers, onderzoeksassistenten, (research) verpleegkundigen, artsen, apothekers, klinisch farmacologen, paramedici, gedragsdeskundigen en studenten die betrokken

zijn bij wetenschappelijk onderzoek.

Werkwijze opstellen aanbevelingen en consensusbesprekingen

Omdat er relatief weinig goede klinische trials zijn uitgevoerd ter vergelijking van verschillende methodologische onderzoeksinstrumenten en procedures, werd er vanaf start van uitgegaan dat de leidraad grotendeels in consensus besprekingen zou moeten worden ontwikkeld en vastgesteld. Daartoe werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, waarin klinici, onderzoekers, medisch ethici, juristen en ouderen zitting hadden (de *Expertgroep*). Daarnaast werd een bredere *Klankbordgroep*

ingesteld uit een vertegenwoordiging van de deelnemende medisch wetenschappelijke verenigingen, de CCMO (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek), de NVMETC (de Nederlandse Vereniging van Medische-Ethische ToetsingsCommissies) en

andere relevante maatschappelijke partijen, waaronder de Samenwerkende Bonden van Ouderen in Gelderland (SBOG) en Unie

KBO om het draagvlak voor de leidraad vanaf het begin van het project voldoende te borgen. Zes thema's werden geïdentificeerd om concreet te behandelen binnen de leidraad, te weten: (1) Werving en selectie, (2) Informed Consent, (3) Uitval tijdens de studie, (4) Verzet, (5) Proportionaliteit en (6) Maatschappelijke relevantie. Per twee thema's werden de resultaten en concept-aanbevelingen opgesteld door het projectteam en besproken in een drietal bijeenkomsten met de Expertgroep. Hierna werd door het projectteam de conceptleidraad opgesteld. De Expertgroep heeft in twee schriftelijke feedbackrondes en tijdens een vierde bijeenkomst commentaar gegeven op de conceptversie van de leidraad. Deze versie is tevens voorgelegd aan een bredere vertegenwoordiging van junior en senior onderzoekers en ter consultatie voorgelegd aan de Klankbordgroep. Ook is met enkele betrokken ouderen specifiek gesproken over de praktische implicaties van de leidraad voor ouderen zelf.

Thema's en methodiek

In lijn met de EBRO (Evidence Based Richtlijnen Overleg) en AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) systematiek is de leidraad zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek. Dit betreft met name de thema's "Werving en selectie" en "Informed consent" waarvoor systematisch literatuuronderzoek is verricht; bij de andere thema's zijn aanvullende onderzoeksmethodes van vragenlijstonderzoek ("Uitval", "Verzet") en focusgroepen ("Proportionaliteit", "Maatschappelijke relevantie") gehanteerd.

Literatuuronderzoek

Op de thema's "Werving en selectie" en "Informed Consent" in relatie tot ouderenonderzoek is een zoekstrategie uitgezet in Pubmed, Embase, PsychInfo en Cinahl. De volgende selectiecriteria werden hierbij toegepast: (a) Vergelijking van twee of meer wervingsstrategieën c. q. informed consent procedures; (b) Ouderen ≥ 65 jaar (inclusief studies met naar leeftijd gestratificeerde data bij ouderen) en (c) Interventie studies, epidemiologisch studies en observationele studies. Een gedetailleerde beschrijving van de werkwijze en de resultaten van beide literatuuronderzoeken staan beschreven in de leidraad [6].

Het systematische literatuuronderzoek omtrent "Werving en selectie" was gericht op beantwoorden van de volgende onderzoeksvragen:

- Op welke manier kan het beste in contact worden getreden met potentiële deelnemers aan het onderzoek?
- Welke middelen of methoden kunnen het beste worden gebruiken bij de werving en selectie?

De meeste aanbevelingen die uit het literatuuronderzoek voortkwamen, hadden betrekking op de werving en waren bedoeld voor de onderzoeker die ouderen gaat werven voor zijn of haar studie. Daarnaast zijn aanbevelingen toegevoegd over het uitzetten van vragenlijsten, gericht op optimalisatie van het aantal reacties op vragenlijsten, ofwel de *response rate* (de verhouding van het aantal verstuurd ten opzichte van het aantal geretourneerde vragenlijsten). Met betrekking tot "Informed consent" is literatuur gezocht voor aanbevelingen ten aanzien van de informed consent procedure en het bijbehorende informed consent formulier om potentiële deelnemers te informeren over het onderzoek en toestemming te vragen voor eventuele deelname. De resultaten vanuit de literatuur omvatte artikelen over: de kenmerken van het informed consent

formulier; extra aanpassingen van de informed consent procedure bij ouderen; uittesten en monitoren van de informed consent procedure; gebruik van multimedia methoden; mondelinge versus schriftelijke toestemming bij ouderen; mate van ervaring met wetenschappelijk onderzoek; de invloed van de onderzoeksopzet op de informed consent procedure bij deelnemers en de aanwezigheid van een proxy (partner, mantelzorger).

De zoekstrategie resulteerde voor het thema "Werving en selectie" in 86 bruikbare artikelen en voor "Informed Consent" in 21 artikelen, waarvan 17 artikelen onderdeel uitmaakten van de systematische review. De selectie is aangevuld met andere relevante artikelen die ook uit de zoekstrategie kwamen, maar niet aan alle criteria voldeden. De geselecteerde artikelen zijn op kwaliteit gewogen: waar mogelijk zijn de gebruikte studies beoordeeld op bewijskracht waarbij de EBRO-criteria zijn gehanteerd. Deze criteria omvatten vijf categorieën, te weten: de mening van deskundigen; niet vergelijkend onderzoek; gerandomiseerde trials (met een tweedeling in deze categorie) en systematische reviews [7]. Om de kwaliteit van het bewijs te beoordelen is aanvullend de GRADE-methode toegepast. Het gebruik hiervan maakt inzichtelijk hoe het niveau van bewijs van de literatuur op basis van een kwaliteitscheck naar boven of naar beneden is bijgesteld. Echter, vanwege de geringe evidentie die voorhanden was, kwamen nagenoeg alle conclusies uit op de beoordeling '(zeer) laag niveau van bewijs', op grond waarvan de GRADE-beoordeling uiteindelijk niet meegenomen is.

Vragenlijstonderzoek

Voor de thema's "Uitval" en "Verzet" is vragenlijstonderzoek verricht onder professionals binnen de (klinische) patiëntenzorg en/of wetenschappelijk onderzoek. Een digitale semi-open vragenlijst werd ontwikkeld, bestaande uit drie delen: (1) zes vragen over de ervaringen met onderzoek met ouderen in het algemeen; (2) twintig vragen over uitval; en (3) twintig vragen over verzet. De volgende onderwerpen kwamen bij het thema uitval aan bod: onderzoeksopzet, exploreren van de individuele motivatie (en weerstand) voor deelname, voorkomen van uitval, vroege signalen van uitval en hoe hierop te reageren, omgaan met deelnemers die uitvallen en een flexibele houding vanuit de onderzoeker. Voor het thema "Verzet" werd uitgegaan van de definitie zoals beschreven in de gedragscode 'Verzet bij wilsonbekwame (psycho)geriatrische patiënten in het kader van de Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met mensen' van de CCMO [8]: "verzet betreft het verbaal en/of non-verbaal uiten van weerstand of tegenstand tegen handelingen die aan of met betrokkenen verricht worden". De vragen hadden als onderwerp het herkennen van verzet, exploreren van verzet, investeren in de samenwerkingsrelatie en het belang van een goede informatie uitwisseling.

In totaal namen 105 respondenten deel aan het vragenlijstonderzoek, vier vragenlijsten bleken bij start van de analyse niet bruikbaar (deze respondenten hadden geen ervaring met het doen van onderzoek bij ouderen). Het overgrote deel van de respondenten met een wetenschappelijke functie bestond uit junior- ($n = 29$) en senioronderzoekers ($n = 49$). Van de respondenten die aangaven (ook) een functie te bekleden in de patiëntenzorg ($n = 50$), was iets meer dan de helft arts ($n = 26$), gevolgd door paramedici ($n = 12$) en ten slotte was er een beperkte groep (research) verpleegkundigen ($n = 8$). De respondenten hadden gemiddeld 7,7 jaar ervaring met het uitvoeren of (bege)leiden van wetenschappelijk onderzoek bij ouderen (range 0–35 jaar).

Van de respondenten gaven 90 aan ervaring te hebben met het thema "Uitval". Voor het thema "Verzet" gold dit voor slechts 41 respondenten, hetgeen ook een kennislacune rondom dit onderwerp doet vermoeden. Uitval bleek geen onbekend verschijnsel, waarbij als voornaamste redenen lichamelijke problemen, opname in verpleeghuis of ziekenhuis, een te hoge belasting door het onderzoek voor de persoon zelf of diens mantelzorger, en overlijden genoemd werden. Conclusies van de gegevens, verzameld via de respondenten, zijn dat uitval hoort bij het doen van onderzoek, zeker bij een oudere populatie, maar ook dat het vaak voorkomen kan worden. Belangrijk hierbij is om samen met de oudere deelnemer de motivatie (en eventuele weerstand) voor deelname te exploreren, met aandacht voor een persoonlijke, en een op maat gemaakte benaderings- en werkwijze. Hierbij gaat het om het tonen van oprechte interesse, het realiseren van flexibiliteit om deelname mogelijk te (blijven) maken en barrières zoveel mogelijk weg te nemen, en het bieden van een vertrouwde omgeving. Als onderzoeksteam is het belangrijk om vroege signalen zoals het vertonen van afhoudend gedrag (uitstellen van deelname, afzeggen of veelvuldig verzetten van afspraken), een slechte bereikbaarheid van de deelnemer en het uiten van negatieve reacties/minder gemotiveerd te zijn, te herkennen en hier ook op te anticiperen. Het is daarom belangrijk om goed in gesprek

te blijven met deelnemers over de motivatie voor en eventuele weerstand tegen deelname en hier ook zoveel mogelijk familie of een mantelzorger bij te betrekken.

Een flexibele houding vanuit het onderzoeksteam is wenselijk. Daarbij is het raadzaam is om al bij het onderzoeksontwerp na te denken en gerichte afspraken te maken over hoe omgegaan zal worden met (dreigende) uitval tijdens het onderzoek. Met name zou men in deze populatie moeten anticiperen op verminderende belastbaarheid en dus toegenomen belasting in de loop van het onderzoek voor de deelnemer. Deze zullen voortzetting van de studie snel belemmeren, en uitval veroorzaken; tenzij bijvoorbeeld aanpassingen tussentijds mogelijk zijn zoals enkele meetmomenten laten vallen.

Een aanzienlijk deel van de respondenten gaf aan geen concrete ervaring te hebben met verzet van oudere deelnemers tijdens interventieonderzoek. Dit zou kunnen betekenen dat er vrijwel geen sprake is van verzet in welke vorm dan ook (wat niet aannemelijk is), ofwel dat de respondenten verzet niet als zodanig herkennen. Dit laatste is goed mogelijk aangezien er vrijwel geen bekendheid bleek te zijn met de definitie van verzet of met eventueel beschikbaar beleid omtrent verzet binnen het eigen onderzoek. De volgende vormen van verzet werden wel genoemd: gedragsveranderingen in de vorm van emoties als boosheid, angst en onrust; het niet nakomen van afspraken; afspraken verzetten of niet bereikbaar zijn, en terughoudendheid of gespannen zijn. Als belangrijkste oorzaken werden genoemd: onbegrip bij deelnemers waarom iets uitgevoerd moet worden; geen motivatie om mee te doen; veranderingen in gedrag of emotionele gesteldheid en een te hoog ervaren belasting. Mogelijke acties na signalen van verzet kunnen volgens de respondenten onder andere zijn: een veilige sfeer creëren en (blijven) investeren in een vertrouwensrelatie met zowel de deelnemer als betrokken familie of mantelzorgers; uitleg geven en persoonsgericht werken ('op maat', zoeken van alternatieven dan wel beperken van de ervaren belasting). Volgens de expertgroep was het bij het omgaan met verzet voor de onderzoeker van belang dat er wordt geïnvesteerd in de samenwerkingsrelatie met deelnemers en diens naasten en dat er bovendien regelmatig ruimte wordt geboden om wisselingen in gedrag en mogelijk verzet bespreekbaar te kunnen maken. Een goede afstemming tussen onderzoeker en deelnemer (en diens naasten) helpt om een goede inschatting te kunnen maken van de mate van 'eigen regie' van wilsbekwame oudere deelnemers.

Focusgroepen

Ten aanzien van de thema's "Proportionaliteit" en "Maatschappelijke relevantie" zijn twee focusgroepbijeenkomsten gehouden. Met "Proportionaliteit" wordt bedoeld de balans tussen het belang van het onderzoek en de risico's en/of belasting voor de proefpersoon die deelneemt aan wetenschappelijk onderzoek. De relevantie van een onderzoek is te onderscheiden naar drie niveaus: relevantie op maatschappelijk, wetenschappelijk of persoonlijk/groepsniveau. Met "Maatschappelijke relevantie" wordt bedoeld het belang van de verkregen informatie uit het onderzoek voor de samenleving in het algemeen en voor de betreffende ouderen c. q. patiëntengroep in het bijzonder. Maatschappelijke relevantie maakt deel uit van de weging van proportionaliteit. Daarbij spelen ook de nadelen van deelname aan wetenschappelijk onderzoek een rol in termen van belasting, risico's en kosten.

Voor de focusgesprekken werd een topiclijst opgesteld. De resultaten van een oriënterend vragenlijstonderzoek onder 233 deelnemers aan het landelijke NPO-congres (Nationaal Programma Ouderenzorg; [9]) dienden als basis voor het opstellen van deze topiclijst om richting te bieden aan de focusgesprekken. Achttien professionals met ervaring in het uitvoeren van studies met ouderen vanuit diverse vakgebieden binnen de (klinische) patiëntenzorg en/of wetenschappelijk onderzoek namen deel. De gesprekken werden opgenomen en kwalitatief verwerkt. Op basis daarvan zijn conceptaanbevelingen geformuleerd door het projectteam. Vervolgens zijn deze aanbevelingen in één consensusronde (Delphi) aan de aan- en afwezige deelnemers van de focusgroepen voorgelegd en op basis van consensus (tenminste 66 % overeenstemming) vastgesteld.

Aanbevelingen

Bovenstaande werkwijze heeft uiteindelijk geresulteerd in een set van 45 aanbevelingen. De leidraad biedt een uitgebreide beschrijving van de werkwijze en vermelding van aanbevelingen per thema. Daarnaast staan deze vermeld per fase van het onderzoek met aanbevelingen omtrent onderzoeksopzet, subsidieaanvraag, werkwijze gedurende uitvoering van het onderzoek en aanbevelingen over de afronding van het onderzoek. De aanbevelingen zijn tevens samengevat in een

praktische checklist (tab. 1; [6]).

Tabel 1 Praktische checklist van aanbevelingen rondom deelname van ouderen aan wetenschappelijk onderzoek, beschreven per onderzoeksfase

Checklist Ouderenonderzoek		
<i>Onderzoeksopzet</i>	Analyse van de succes- en faalfactoren van vergelijkbaar onderzoek	
	Accurate beschrijving van de doelgroep, design en logistieke planning op aanpassen	
	Beschrijving wat onder 'verzet' ^a wordt verstaan en hoe hier in het onderzoek mee wordt omgegaan	
	'Proportionaliteit' ^b :	
	– Beschrijving van het belang van het onderzoek en de risico's en/of belasting voor de proefpersoon, inclusief weging van beide kanten (balans)	
	– Opnemen in de planning om de belastbaarheid van deelnemers periodiek vast te leggen	
	– Proportionaliteitsanalyse (incl. weging) afstemmen met alle relevante partijen (belangen), inclusief een goede vertegenwoordiging van de doelgroep	
Voorstudie t.b.v. inventarisatie belasting/risico's (overweging aanpassing opzet)		
<i>Vorbereiding</i>	Maken van afspraken hoe om te gaan met (dreigende) uitval van deelnemers	
	Maken van afspraken hoe om te gaan met verzet en dit te beperken, investeren in herkennen/handelen naar/bespreekbaar maken van verzet (evt. training)	
	Maken van afspraken over een goede informatieoverdracht, indien nodig extra op investeren in het team (training communicatieve vaardigheden)	
<i>Uitvoering Inclusie & IC</i>	Gebruik van een uitgeschreven 'standard operating procedure' (SOP)	
	Gebruik van een (telefonische, schriftelijke) reminder bij een screeningsvragenlijst	
	Informed consent gesprek:	
	– Investeren in de relatie met de deelnemer en diens naaste	

– Aanpassing van het gesprek (qua inhoud en manier van benaderen) aan de doelgroep		
– Uitnodiging gericht op zowel de potentiële deelnemer als een naaste		
– Goede uitleg van de term 'proportionaliteit' met komen tot een 'op maat' weging ervan (m.b.v. goed aansluitende schriftelijke en visuele middelen), incl. vastleggen belastbaarheid		
– Bespreken van de wederzijdse verwachtingen potentiële deelnemer/onderzoeker, op basis waarvan (kritisch) wordt beoordeeld of deelname haalbaar is. Indien nodig ook afspraken maken met de naaste (i.v.m. afhankelijkheid)		
– Checken of de informed consent informatie begrepen is		
– Bij cognitief-kwetsbare ouderen de mate van beslisvaardigheid vaststellen (d.m.v. een valide test)		
Op basis van ervaringen met de inclusie/IC overwegen of aanpassing van het studieprotocol/de praktische uitvoering nodig is (tussenevaluatie)		
<i>Uitvoering</i> Lopend onderzoek	Gebruik van een (telefonische, schriftelijke) reminder bij vragenlijstonderzoek	
	Tussentijdse evaluatie met de deelnemer (en diens naaste) gericht op:	
	– Investeren in de relatie met de deelnemer en diens naaste	
	– Wederzijdse verwachtingen, op basis waarvan aanvullende afspraken kunnen worden gemaakt met de deelnemer en diens naaste (i.v.m. afhankelijkheid) om deelname mogelijk te maken (inzicht in motivatie, 'op maat' gemaakte oplossingen, geven van extra informatie, waardering uitspreken, persoonlijke aandacht)	
	– Weging van de ervaren risico's/belasting vs. tevredenheid met deelname (balans) bij de deelnemer (en diens naaste)	
	– Eventuele wisselingen in gedrag/signalen van verzet. Investeren in een goede wederzijdse informatie-uitwisseling met de deelnemer/naaste	
	– Bieden van ruimte aan de deelnemer voor eigen inbreng/beslissingen (eigen regie)	

Op basis van ervaringen met de uitvoering van het lopende onderzoek overwegen of aanpassing van het studieprotocol/de praktische uitvoering nodig is (tussenevaluatie)		
Afronding	Deelnemers inzicht geven in de onderzoeksresultaten (samenvatting)	
	Investeren in de relatie met de deelnemer (en diens naaste) door bij de afronding van het onderzoek (exit gesprek) te evalueren of de deelnemer (en diens naaste) zich gehoord/begrepen/gewaardeerd heeft gevoeld tijdens de deelname aan het onderzoek	
	Indien mogelijk/bij toestemming van de deelnemer: evaluatiegegevens over deelname aan het onderzoek beschikbaar stellen of deelnemer laten optreden als 'studie adviseur' (bij positieve en negatieve ervaringen) voor nieuwe potentiële deelnemers	

IC informed consent

^aVerzet is het verbaal en/of non-verbaal uiten van weerstand of tegenstand tegen handelingen die aan of met betrokkenen verricht worden. Voorbeelden zijn het terugtrekken van een arm bij bloedafname, het zeer moeizaam of niet komen tot het maken van een afspraak voor het onderzoek, en verward of nerveus gedrag waardoor metingen niet lukken.

^bProportionaliteit betreft de balans tussen het belang van het onderzoek en de risico's en/of belasting voor de proefpersoon die deelneemt aan wetenschappelijk onderzoek.

Discussie

Ondanks het feit dat er weinig empirische gegevens beschikbaar zijn over hoe zo effectief en efficiënt mogelijk medisch wetenschappelijk onderzoek verricht kan worden bij ouderen, heeft de leidraad toch 45 aanbevelingen opgeleverd. Deze aanbevelingen zijn vooral gebaseerd op literatuurstudie en multidisciplinaire consensus besprekingen. De continue inbreng van een vertegenwoordiging van ouderen heeft ervoor gezorgd dat alle aanbevelingen zijn getoetst op zowel de relevantie en wenselijkheid vanuit het standpunt van de potentiële proefpersoon, alsook op de uitvoerbaarheid van de aanbevelingen voor de praktijk. Bij die toetsing werd met name gelet op evenwicht in belasting en belastbaarheid, proportionaliteit van het onderzoek ten opzichte van het maatschappelijk belang, de veiligheid voor de oudere proefpersoon en de inbreng van de oudere in alle fases van het onderzoek, van ontwerp tot rapportage.

Sterkte en beperkingen

Hoewel er meerdere studies en reviews zijn verricht naar bepaalde aspecten van wetenschappelijk onderzoek met ouderen, met name ook naar informed consent methodieken, zijn er vrijwel geen overkoepelende richtlijnen beschikbaar. Er zijn wel meerdere artikelen geschreven waarin aanbevelingen zijn geformuleerd op basis van consensus over methodologische aanbevelingen (onder andere van Pilleimer [¹⁰] en Sabir [¹¹]) en er is een Europese richtlijn beschikbaar die de deelname van ouderen aan klinische geneesmiddelen trials moet vergemakkelijken [¹²]. Deze laatste is echter vooral gebaseerd op internationale regelgeving, zoals de richtlijnen voor Good Clinical Practice, de regelgeving voor wetenschappelijk onderzoek in diverse landen en de leidende ethische codes (zoals het Verdrag van Helsinki). De kracht van de hier gepresenteerde leidraad is enerzijds vooral in gelegen dat er systematische literatuurstudies aan ten grondslag liggen op gebied van informed

consent en wervingsmethodieken, terwijl er anderzijds via een vragenlijstonderzoek systematisch ervaringskennis uit de onderzoekspraktijk is gebundeld. Dat samen met de consensusmethode maakt dat deze leidraad de beste weerspiegeling biedt van het thans beschikbare wetenschappelijke bewijs op gebied van de onderzoeksmethodologie voor beschrijvend of interventie-onderzoek met oudere proefpersonen. De leidraad werd beperkt doordat er slechts weinig trials zijn uitgevoerd op het gebied van de onderzoeksmethoden die het best passen op deze populatie. Voorts zijn de overige kennisbronnen (vragenlijst en consensusproces) beperkt tot experts en ouderen afkomstig uit Nederland. Dat laatste maakt dat de leidraad, startend vanuit een basis in de internationale literatuur, met name van toepassing is gemaakt op de Nederlandse context.

Implementatie

De thans beschikbare leidraad verdient de aandacht van onderzoekers, maar zal deze niet automatisch krijgen. In de opleiding van (junior) onderzoekers is tot op heden immers weinig verplicht aan scholing op het gebied van kwaliteit van onderzoek, afgezien van de Basiscursus Klinisch Onderzoekers (BROK). De projectgroep heeft via vakbladen en op conferenties bekendheid gegeven aan de leidraad. Om de praktische toepasbaarheid te vergroten zijn de aanbevelingen binnen de leidraad op meerdere wijzen ingedeeld: naast de uitgebreide informatie met details over de resultaten van het literatuuronderzoek, vragenlijstsurvey en focusgroepen staan de aanbevelingen geclusterd per fase van het onderzoek vermeld (van aanvraag tot afronding) en is er een korte, praktische checklist opgesteld en als bijlage ingevoegd. Daarnaast zijn meerdere praktijkvoorbeelden opgenomen ter illustratie en inspiratie hoe de aanbevelingen te vertalen naar de eigen onderzoekssetting [6]. Het project heeft ook geleid tot een originele 'serious game' dat de onderzoekers toetst op hun kennis van onderzoeksmethodologie voor de oudere doelgroep, ter ondersteuning van de verspreiding en het gebruik in de onderzoekspraktijk. In deze game, uitgerust met multiple choice vragen gerelateerd aan de aanbevelingen, kunnen onderzoekers hun kennis toetsen op de relevante domeinen van werving en selectie, informed consent, proportionaliteit, uitval en verzet, en participatie van ouderen in onderzoeksopzet. De game getiteld "Einstein on the Beach" is gratis beschikbaar via www.richtlijnouderenzorg.nl. Voor de academische onderzoeksgroepen op het gebied van de geriatrie en gerontologie ligt er nu de uitdaging om de leidraad en de verder beschikbare kennis en ervaring over voor ouderen passende onderzoeksmethoden te implementeren in de onderzoekspraktijk en verder te verspreiden via hun netwerken. Dat zal zowel de professionaliteit en kwaliteit van het onderzoek als van de onderzoekers ten goede komen en de inbreng van ouderen in onderzoek stimuleren.

Besluit

Er is nog veel onderzoekswerk te verrichten om de ouderenzorg meer *Evidence Based* te maken. Zoals de Raad voor Volksgezondheid en Samenleving terecht stelt in haar recente rapport getiteld "Zonder context geen bewijs" [13], zal de zorgpraktijk echter altijd gebaseerd moeten worden op een samengaan van context bepalende factoren en medisch bewijs. Op dit moment is er echter nog steeds een grote achterstand in de deelname van ouderen aan zowel geneesmiddelen trials, diagnostisch onderzoek als aan voor de kliniek relevante beschrijvende studies [14 , 15]. De huidige leidraad beoogt handreikingen te bieden om deze achterstand op een verantwoorde wijze in te lopen en de kwaliteit en kwantiteit van het onderzoek met ouderen te stimuleren. De belangrijkste sleutel hiertoe is waarschijnlijk de even voor de hand liggende als moeilijk in de praktijk uitvoerbare co-creatie van medisch wetenschappelijk onderzoek samen met ouderen uit of nauw verwant aan de doelgroep. De James Lind Alliance (JLA) in Engeland laat zien dat dergelijk partnerschap zeer productief kan zijn (zie: <http://www.jla.nihr.ac.uk/>). Deze alliantie richt zich niet alleen op co-creatie rond ouderenonderzoek bij goed afgrensbare onderwerpen of ziekten waar een werkzame therapie voor bestaat, maar gaat ook complexe onderwerpen zoals dementie-onderzoek, waarin de therapeutische winst veel minder zeker is, niet uit de weg. Hopelijk wijst de huidige *Leidraad voor Medisch Wetenschappelijk Onderzoek bij Ouderen* samen met *best practices* als de JLA de weg naar een vruchtbare en uitdagende toekomst voor een nieuwe generatie bevlogen onderzoekers, die parallel aan de toenemende maatschappelijke en wetenschappelijke vragen, goed en verantwoord onderzoek gaan uitvoeren voor en met ouderen.

Dankbetuiging

Deze leidraad is ontwikkeld in opdracht van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG), met subsidie van Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. De auteurs danken de expert panelleden, de ouderenvertegenwoordigers,

de leden van de klankbordgroep en de vertegenwoordigers van wetenschappelijke verenigingen die hebben geparticipeerd, alsmede alle andere maatschappelijke partijen die hebben meegewerkt aan de totstandkoming van deze Leidraad.

Auteurs

Marjolein A. van der Marck

afdeling Geriatrie, Radboudumc Alzheimer Centrum, Radboud universitair medisch centrum
afdeling Geriatrie, Radboudumc Alzheimer Centrum,

Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Marcel G. M. Olde Rikkert

afdeling Geriatrie, Radboudumc Alzheimer Centrum, Radboud universitair medisch centrum
afdeling Geriatrie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Radboud Alzheimer Centrum, Nijmegen

e-mail: Marcel.OldeRikkert@radboudumc.nl

Literatuurlijst

1. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 2002;162(20):2269-2276. 10.1001/archinte.162.20.2269
2. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;1357-65. 10.1517/14740338.2013.827660
3. Ministerie van VWS. Eindrapport vervolgonderzoek medicatieveiligheid. 2017.
4. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med.* 2004;3512870-2874. 10.1056/NEJMs042458
5. Eerste Kamer der Staten-Generaal. Verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen die de leeftijd van zestien jaar nog niet hebben bereikt of die wilsonbekwaam zijn. 2012.
www.eerstekamer.nl/wetsvoorstel/33508_verrichten_van_medisch, wetsvoorstel 33.508. Geraadpleegd op:15.07.2017.
6. Van der Marck MA, Smeulders E, Olde Rikkert MGM. In: Leidraad voor medisch wetenschappelijk onderzoek bij ouderen. 2017.
7. van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, Swinkels JA, van Barneveld TA, van de Klundert JLM. In: Evidence-based richtlijnontwikkeling. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2004.
8. Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. Gedragscode 'Verzet bij wilsonbekwame (psycho)geriatrische patiënten in het kader van de Wet MedischWetenschappelijk Onderzoek met mensen'. 2013.
9. Pijnenborg MAA, Van der Marck MA, Olde Rikkert MGM. Ruimere mogelijkheden voor onderzoek met ouderen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2015;159A9118-
10. Pillemer KA, Czaja S, Schulz R, Stahl S. Finding the best ways to help: opportunities and challenges of intervention research on aging. *Gerontologist.* 2003;435-8. 10.1093/geront/43.suppl_1.5
11. Sabir M, Breckman R, Meador R, Wethington E, Reid MC, Pillemer K. The CITRA research-practice consensus-workshop model: exploring a new method of research translation in aging. *Gerontologist.* 2006;46833-839. 10.1093/geront/46.6.833
12. Laurence HD. Medical research for and with older people in Europe. EFGCP Geriatric Medicines Working Party (GMWP). London. 2013.
<http://www.efgcp.eu/Downloads/EFGCP%20GMWP%20Research%20Guidelines%20Final%20edited%202013-05-27.pdf>. Geraadpleegd op: 15.07.2017.
13. Raad voor Volksgezondheid en Samenleving. Zonder context geen bewijs. Den Haag: RVS; 2017.
14. van Deudekom FJ, Postmus I, van der Ham DJ, Pothof AB, Broekhuizen K, Blauw GJ, Mooijaart SP. External validity of randomized controlled trials in older adults, a systematic review. *PLoS ONE.* 2017;12e0174053-

10.1371/journal.pone.0174053

15. van de Water W, Bastiaannet E, van de Velde CJ, Liefers GJ. Inclusion and analysis of older adults in RCTs. *J Gen Intern Med.* 2011;26831-10.1007/s11606-011-1705-x