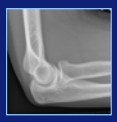
Hoe schrijf ik een onderzoeksprotocol?

Esther M.M. van Lieshout
Trauma Research Unit
Afdeling Chirurgie

Disclosure

Disclosure Belangen Spreker	
Geen (potentiële) belangenverstengeling	

Functional treatment versus plaster for simple elbow dislocations (FuncSiE): a randomized trial



J. de Haan[1], D. den Hartog[2], W.E. Tuinebreijer[1], G.I.T. Iordens[2], P. Patka[3], E.M.M. van Lieshout[2], N.W.L. Schep[2]
[1]Westfriesgasthuis, afdeling Heelkunde, Hoorn
[2]Erasmus MC, Trauma Research Unit afd. Heelkunde, Rotterdam
[3]Erasmus MC, SEH, Rotterdam

WMO…… wat is dat?

- Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen
- Onderzoek valt onder de WMO als het aan de volgende twee voorwaarden voldoet:
  1. Er is sprake van medisch wetenschappelijk onderzoek én
  2. Personen worden aan handelingen onderworpen of hen worden gedragsregels opgelegd

SPIRIT (http://www.spirit-statement.org)

Template onderzoeksprotocol (www.ccmo.nl)

Inhoud onderzoeksprotocol

- Titelpagina
- Samenvatting
- Achtergrond en doelen
- Studiedesign
- Data-analyse
- Dataopslag
- Ethiek
- Veiligheid
- Referenties en bijlagen

Erasmus MC

Titelpagina

- Protocolnummer / studienaam
- Korte titel
- Versie + datum
- Hoofdonderzoeker (moet gekwalificeerd zijn)
- Lokale hoofdonderzoeker per centrum
- Sponsor / verrichter / opdrachtgever
- Financier
- Onafhankelijk arts
- Laboratorium / apotheek

Erasmus MC

Inhoud onderzoeksprotocol

- Titelpagina
- Samenvatting
- Achtergrond en doelen
- Studiedesign
- Data-analyse
- Dataopslag
- Ethiek
- Veiligheid
- Referenties en bijlagen

Erasmus MC

Samenvatting

- Titel
- Doelen: primair en secundair
- Studiedesign
- Onderzoekspopulatie
- Follow-up duur
- Uitkomstmaten/eindpunten: primair en secundair
- Steekproefgrootte
- Data-analyse

Erasmus MC

Inhoud onderzoeksprotocol

- Titelpagina
- Samenvatting
- Achtergrond en doelen
- Studiedesign
- Data-analyse
- Dataopslag
- Ethiek
- Veiligheid
- Referenties en bijlagen

Erasmus MC

Achtergrond: waarom is de studie nodig?

- Wat is het probleem?
- Relevante systematic reviews en meta-analyses
- Waarom is de studie nodig (equipoise)?
- Welke hoofdvragen zullen beantwoord worden?
- Wat zal er met het resultaat van de studie gedaan worden?

Instabiliteit

Stijfheid

Erasmus MC

Doelen

- Primair doel: Altijd!
  Uitkomst, interventie, populatie, aandoening
- Noem secundaire doelen indien van toepassing
- Toetsbare hypotheses

Doelen FuncSiE trial

- Primair: Vergelijken van de *Quick*-DASH score (Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand; maat voor functie en pijn) na vroege mobilisatie versus gipsimmobilisatie bij volwassenen (18+) na een simpele elleboogluxatie
- Hypothese: DASH (mobilisatie) < DASH (gips)
- Secundair: …..

Inhoud onderzoeksprotocol

- Titelpagina
- Samenvatting
- Achtergrond en doelen
- Studiedesign
- Data-analyse
- Dataopslag
- Ethiek
- Veiligheid
- Referenties en bijlagen


TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION AND RATIONALE ____ 3
2. OBJECTIVES AND HYPOTHESIS ____ 3
   2.1 Primary objective ____ 3
   2.2 Secondary objectives ____ 3
   2.3 Main study hypothesis ____ 4
3. STUDY DESIGN ____ 4
4. STUDY POPULATION ____ 4
   4.1 Population Panel ____ 4
   4.2 Inclusion criteria ____ 4
   4.3 Exclusion criteria ____ 4
   4.4 Sample size calculation ____ 5
5. TREATMENT OF SUBJECTS ____ 5
   5.1 Reposition of the elbow joint ____ 5
   5.2 After treatment of the simple dislocation ____ 5
6. METHODS ____ 6
   6.1 Intrinsic, injury-related and intervention-related parameters ____ 6
   6.2 Primary outcome measures ____ 6
   6.3 Secondary outcome measures ____ 7
   6.4 Randomization, blinding and treatment allocation ____ 8
   6.5 Study procedures ____ 8
7. STATISTICAL ANALYSIS ____ 8
   7.1 Descriptive analysis ____ 9
   7.2 Univariate analysis ____ 9
   7.3 Multivariate analysis ____ 9
8. ETHICAL CONSIDERATIONS ____ 9
   8.1 Regulation statement ____ 9
   8.2 Recruitment and consent ____ 9
   8.3 Benefits and risks assessment, group relatedness ____ 10
   8.4 Compensation for injury ____ 10
9. ADMINISTRATIVE ASPECTS AND PUBLICATION ____ 10
   9.1 Handling and storage of data and documents ____ 10
   9.2 Public disclosure and publication policy ____ 11
10. REFERENCES ____ 11
Appendix 1: Physical therapy ____ 13
Appendix 2: Schedule of events ____ 17

Studiedesign

- Design
- Onderzoekspopulatie: inclusie- en exclusiecriteria
- Steekproef (NB: mortaliteit, drop out!)
- (Na-)behandeling: standaardisatie?
- Hoe wordt bias voorkomen? Blindering?
- Follow-up: frequentie en duur
- Uitkomstmaten: welke en hoe te bepalen
- Overige data

Studiedesign

- Design
- Onderzoekspopulatie: inclusie- en exclusiecriteria
- Steekproef (NB: mortaliteit, drop out!)
- (Na-)behandeling: standaardisatie?
- Hoe wordt bias voorkomen? Blindering?
- Follow-up: frequentie en duur
- Uitkomstmaten: welke en hoe te bepalen
- Overige data

Design, in-/exclusiecriteria FuncSiE trial

- Design: multicenter RCT, parallelle groepen, 1:1 randomisatie
- Inclusiecriteria:
  - Leeftijd 18 jaar of ouder
  - Eenvoudige elleboogluxatie, die gesloten gereponeerd is
  - Informed consent door de patiënt
- Exclusiecriteria:
  - Additioneel letsel aangedane arm indien dit revalidatie beïnvloedt
  - Complexe, recidief of open luxatie
  - Eerdere operaties of verstoorde elleboogfunctie
  - Reumatoïde arthritis
  - Te verwachten problemen met FU (NL taal, cognitie, therapietrouw)

Studiedesign

- Design
- Onderzoekspopulatie: inclusie- en exclusiecriteria
- Steekproef (NB: mortaliteit, drop out!)
- (Na-)behandeling: standaardisatie?
- Hoe wordt bias voorkomen? Blindering?
- Follow-up: frequentie en duur
- Uitkomstmaten: welke en hoe te bepalen
- Overige data

Steekproef FuncSiE trial

- Literatuur: *Quick*-DASH score 12.5 ± 15 (gips) [1]
- Verwacht: 5.0 ± 7.5 (mobiliseren)
- Tweezijdig testen, α 0.05, β 0.2
- Nodig: 41 patiënten per groep
- Dropout rate 20%
- Totaal: 50 patiënten per groep

[1] Maripuri et al. Injury 2007; 38:1254-1258

Interventie en nabehandeling FuncSiE trial

- Interventie:
  - Gipsimmobilisatie: 3 weken, lokaal protocol gipswissel
  - Vroeg mobiliseren: 1-7 dagen Tubigrip/drukverband
    Na 1 dag o.g.v. pijn mobiliseren
- Nabehandeling: Richtlijnen fysiotherapie
- Blindering: X-evaluatie, standaard meetprotocol, statisticus
- Follow-up: 1, 3 en 6 weken, 3, 6 en 12 maanden (+ window)

Studiedesign

- Design
- Onderzoekspopulatie: inclusie- en exclusiecriteria
- Steekproef (NB: mortaliteit, drop out!)
- (Na-)behandeling: standaardisatie?
- Hoe wordt bias voorkomen? Blindering?
- Follow-up: frequentie en duur
- Uitkomstmaten: welke en hoe te bepalen
- Overige data

Uitkomstmaten FuncSiE trial

- Primair: *Quick*-DASH score
- Secundair:
  - Klinisch: ROM, AE, secundaire interventies
    Degeneratieve veranderingen, ossificaties
  - Patiënt: Pijn: VAS, NRS
    Functie: MEPI, OES
    QoL: SF-36, EQ-5D
  - Maatschappij: Zorggebruik: Kosten-effectiviteit

Overige data FuncSiE trial

- Intrinsieke variabelen (baseline data):
  - Leeftijd / geslacht / BMI / ASA graad / alcohol & roken / comorbiditeit / medicatie / dominante zijde
- Letsel-gerelateerde variabelen:
  - Aangedane zijde / traumamechanisme / letselclassificatie
- Interventie-gerelateerde variabelen:
  - Behandel delay / dagen sling / tijd tot fysio / aantal fysio

Inhoud onderzoeksprotocol

- Titelpagina
- Samenvatting
- Achtergrond en doelen
- Studiedesign
- Data-analyse
- Dataopslag
- Ethiek
- Veiligheid
- Referenties en bijlagen

Erasmus MC

Data-analyse

- Statistisch programma (SPSS, SAS, STATA, R, ...)
- Datapresentatie: gem. (SD, 95% BI), mediaan (Q_1-Q_3), N (%)
- Analyse: descriptief, uni/multivariaat
- Intention to treat / per protocol
- Interim analyse
- Geplande subgroepanalyse
- Stopping rules

Erasmus MC

Dataopslag

- Type database: OpenClinica
- Wie heeft toegang tot data?
- Anoniem / codering
- Publicatieafspraken

Erasmus MC

Inhoud onderzoeksprotocol

- Titelpagina
- Samenvatting
- Achtergrond en doelen
- Studiedesign
- Data-analyse
- Dataopslag
- Ethiek
- Veiligheid
- Referenties en bijlagen

Erasmus MC

Ethiek

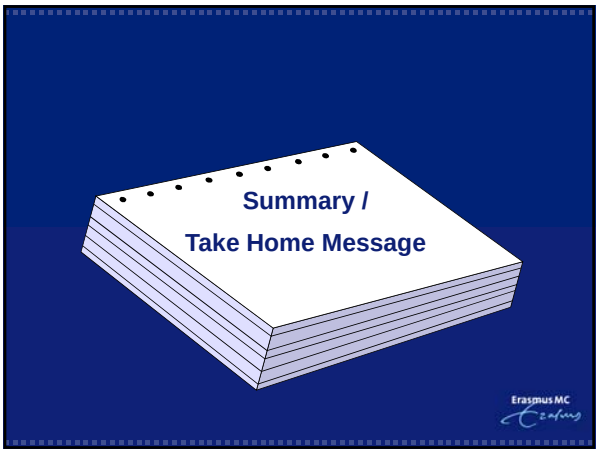
- Regulation statement: studie dient uitgevoerd te worden conform principes van de Verklaring van Helsinki (ICH-GCP) en de Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO)
- Werving en informed consent: wie, wanneer en hoe?
- Voor- en nadelen van deelname
- Verzekering: nodig of vrijstelling?

Erasmus MC

Inhoud onderzoeksprotocol

- Titelpagina
- Samenvatting
- Achtergrond en doelen
- Studiedesign
- Data-analyse
- Dataopslag
- Ethiek
- Veiligheid
- Referenties en bijlagen

Erasmus MC



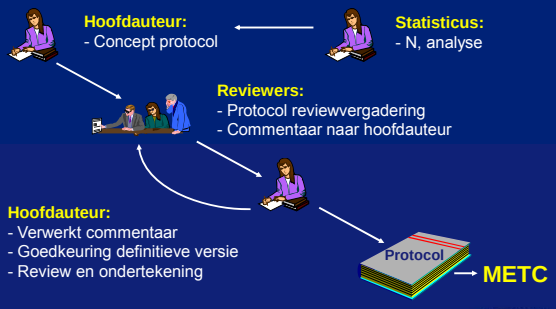
Hoe maak je (voor het eerst) een protocol?

- Vraag een ervaren team om hulp !
- Gebruik online bronnen:
  - Website CCMO, METC, researchbureau
  - BMC journals

Wie levert input voor het protocol?

- Hoofdauteur
- Hoofdonderzoeker
- Mede-onderzoekers / lokale onderzoekers
- Onderzoeksassistent
- Statisticus
- Datamanager
- Database bouwer
- Monitor

Protocolontwikkeling



Een goed protocol…

- Beantwoordt de studievraag met inachtneming van wettelijke verplichtingen
- Leidt tot efficiënt studieverloop, met complete dataverzameling, processing, analyse en rapportage
- **Bevat de inleiding en methode van je publicatie (!)**

Websites

- http://www.ccmo.nl
- http://www.spirit-statement.org
- https://www.vumc.nl/afdelingen/METc/wmo-oordeel/voorb/onderzoeksvoorstel/
- http://www.erasmusmc.nl/commissies-cs/metc-cs/365743/METCleidraadstatistiekprotocollen
- http://clincalc.com/stats/samplesize.aspx
- https://wikistatistiek.amc.nl/index.php/KEUZE_TOETS


Vragen?
e.vanlieshout@erasmusmc.nl
Erasmus MC