

# Barrières voor het includeren van voldoende deelnemers in multicentergeneesmiddelenonderzoek

K. Bruens, A. Srivastava, L.T. Ringeling, R.A. Hermans, J. Liang, B.C.P. Koch, B.C.M. de Winter, M.H.J. Hillegers, B. Dierckx

- Achtergrond** SPACe 2: STAR is een multicenteronderzoek bij kinderen met een autismespectrumstoornis. Het onderzoek is verdeeld over negen centra binnen Nederland. Echter, het blijkt lastig om voldoende kinderen te includeren. Deelname is onder andere afhankelijk van de sterk variërende toestand van het ziektebeeld en bereidwilligheid van ouders en kinderen.
- Doel** Het identificeren en ondervangen van knelpunten van behandelaren tijdens het onderzoek om grote vertragingen te voorkomen.
- Methode** Online-enquête met vier meerkeuzevragen en zes open vragen, onder 70 behandelaren van negen deelnemende centra binnen SPACe 2: STAR.
- Resultaten** Het totaal aantal respondenten was 31 (44%). Behandelaren ervoeren veelal voldoende zichtbaarheid en begeleiding van de onderzoekers (42%). De belangrijkste redenen om patiënten niet te includeren waren voor behandelaren: geen toestemming van ouders (32%), vergeten van de studie (32%), en prikangst (16%). Respondenten vroegen om regelmatige herinneringen (13%) en extra promotiemateriaal (23%), evenals meer aanwezigheid van de onderzoekers bij overleggen.
- Conclusie** Inclusieproblemen vertragen 45% van de onderzoeken. Behandelaren zijn cruciaal; regelmatige contacten en tijdige probleemoplossing bevorderen inclusie. Ook een schematisch overzicht met handelingen en het beloop van de studie kan includeren vergemakkelijken.

Een multicenteronderzoek brengt veel contact met verschillende behandelaren op diverse locaties met zich mee. Dit is erg voordelig voor de inclusieperiode, omdat dit leidt tot een grote groep potentiële deelnemers, waardoor sneller patiënten geïncludeerd kunnen worden.<sup>1</sup> Bovendien bevordert een studiepopulatie die verdeeld is over het hele land of zelfs meerdere landen de diversiteit, wat de generaliseerbaarheid verhoogt.<sup>2</sup> Tegelijkertijd kan dit leiden tot uitdagingen in communicatie en coördinatie. SPACe 2: STAR is een onderzoek naar de toegevoegde waarde van therapeutische drugmonitoring (TDM) van risperidon en aripiprazol door middel van vingerprikken en *dried blood spots* (DBS) bij kinderen van 6 tot 18 jaar met een autismespectrumstoornis. Meer informatie over de opzet van het onderzoek staat beschreven in het studieprotocol.<sup>3</sup> Hoewel alle centra die met het onderzoek meedoen enthousiast zijn, blijkt het lastig om deelnemers te includeren. Bij SPACe 2: STAR is deelname

afhankelijk van de bereidwilligheid van zowel de ouders als de kinderen. Dit is echter een probleem dat ongeacht de leeftijdsspecificatie wordt ervaren: 45% van de onderzoeken wordt vertraagd door inclusieproblemen.<sup>4</sup> Daarnaast is het bij multicenteronderzoek niet altijd makkelijk om snel contact te leggen en is de informatie niet altijd even duidelijk voor alle betrokken personen. Zo kunnen knelpunten ontstaan in communicatie en coördinatie.

Om grote vertragingen te voorkomen, is het van belang dat knelpunten tijdens het onderzoek worden geïdentificeerd en ondervangen. Knelpunten tijdens het includeren van nieuwe deelnemers in een klinisch onderzoek zijn eerder benoemd en omvatten onder andere taal, communicatie, gebrek aan vertrouwen, gebrek aan kennis over klinische trials en logistieke en praktische problemen.<sup>5</sup> Deze knelpunten kunnen verschillen afhankelijk van de methodologie van de studie.

## AUTEURS

**Kathalijne Bruens\***, onderzoeksstagiair, Erasmus MC, Rotterdam.

**Aarushi Srivastava\***, onderzoeksstagiair, Erasmus MC, Rotterdam.

**Lisa Ringeling**, apotheker en promovendus, Erasmus MC, Rotterdam.

**Rebecca Hermans**, arts en promovendus, Erasmus MC, Rotterdam.

**Kajie Liang**, ziekenhuisapotheker en promovendus, Erasmus MC, Rotterdam.

**Birgit Koch**, hoogleraar Klinische farmacometrie, ziekenhuis-apotheker en klinisch farmacoloog, Erasmus MC, Rotterdam.

**Brenda de Winter**, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog en universitair docent, Erasmus MC, Rotterdam.

**Manon Hillegers**, hoogleraar Kinder- en jeugdpsychiatrie en hoofd afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Erasmus MC, Rotterdam.

**Bram Dierckx**, kinder- en jeugdpsychiater en klinisch farmacoloog, Erasmus MC, Rotterdam.

\*Gedeeld eerste auteur.

## Correspondentie

Lisa Ringeling (l.ringeling@erasmusmc.nl).

Strijdige belangen: dr. Dierckx, Hermans, prof. dr. Hillegers, prof. dr. Koch, Liang en Ringeling meldden grants van ZonMw (1140022010011) en van Stichting de Merel.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 25-7-2024.

## Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(10):586-590

Om dergelijke problemen te ondervangen heeft het SPACe 2: STAR-onderzoek een opzet ter bevordering van communicatie en coördinatie met deelnemende centra, bestaande uit een inleidende training voor nieuwe deelnemende behandelaren, maandelijkse nieuwsbrieven en het verzenden van posters en zakkaartjes met informatie over de onderzoeksopzet en -procedures voor zowel patiënt als behandelaar. Echter, het behalen van voldoende inclusie-aantallen blijft een uitdaging. Ook andere onderzoeken ervaren problemen bij het includeren of moeten vroegtijdig stoppen met het includeren van deelnemers, waardoor resultaten minder hard gemaakt kunnen worden.<sup>6</sup> De obstakels bij inclusie vormden de aanleiding voor de onderzoekers van het SPACe 2: STAR-onderzoek om een enquête te versturen naar de behandelaren van de deelnemende centra. De behandelaren hebben een groot belang bij dit onderzoek, dus wat kunnen we verder doen om voldoende patiënten te laten deelnemen? Deze enquête had als doel om antwoord te krijgen op de volgende vragen: waar lopen behandelaren tegenaan tijdens het includeren van patiënten? Wat zijn overkoepelende knelpunten voor behandelaren? Met deze inzichten wilden we ons een beeld vormen van de knelpunten en vragen waar de deelnemende behandelaren mee te maken kunnen krijgen, en verbeterpunten opstellen die kunnen bijdragen aan een verhoging van het aantal inclusies.

## METHODE

We stuurden een online-enquête met vier meerkeuzevragen en zes open vragen naar 70 behandelaren van negen deelnemende centra van het SPACe 2: STAR-

onderzoek. In [onlinebijlage 1](#) zijn de gestelde vragen te vinden.

De enquête verstuurd we in de periode oktober-december 2023. Na de initiële uitnodiging volgde één herinneringsbericht aan degenen die niet hadden gereageerd, met als doel de respons te vergroten. Vervolgens werd nog een herinneringsbericht verzonden naar alle aangeschreven behandelaren via de nieuwsbrief. Na afloop stuurden we een mail naar alle betrokken behandelaren over de enquêteresultaten en de verwerking hiervan in een publicatie. Hierbij kregen de behandelaren de mogelijkheid om zich terug te trekken uit de resultaten uit de vragenlijst. Geen van de betrokken behandelaren maakte van deze mogelijkheid gebruik.

## RESULTATEN

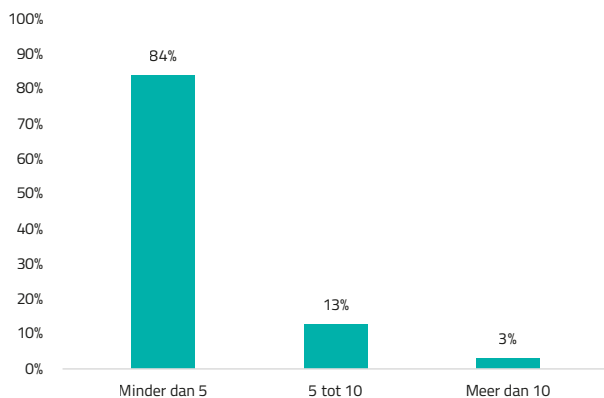
### Overeenkomst geschikte patiënten en daadwerkelijke inclusies

In de periode oktober-december 2023 reageerden 31 (44%) aangeschreven behandelaren verdeeld over alle negen betrokken centra.

Allereerst werd het verschil tussen het aantal geschikte patiënten dat de behandelaren zag en het aantal daadwerkelijke inclusies onderzocht. Uit het resultaat van de enquête ([figuur 1](#)) bleek dat de meeste behandelaren (84%) minder dan vijf geschikte patiënten hadden gezien, wat overeenkwam met de hoeveelheid inclusies van deze behandelaren. Voor 13% van de respondenten gold dat zij vijf tot tien patiënten hadden gezien die geschikt waren voor inclusie en één behandelaar (3%) zag meer dan tien patiënten. Voor het merendeel van de behandelaren (90%)

gold dat de hoeveelheid geschikte patiënten die zij zagen ook terug te zien was in het inclusieaantal van deze behandelaar. Van de 5 behandelaren die meer dan 5 potentiële deelnemers hadden gezien, was dit slechts bij 2 terug te zien in het daadwerkelijke inclusieaantal.

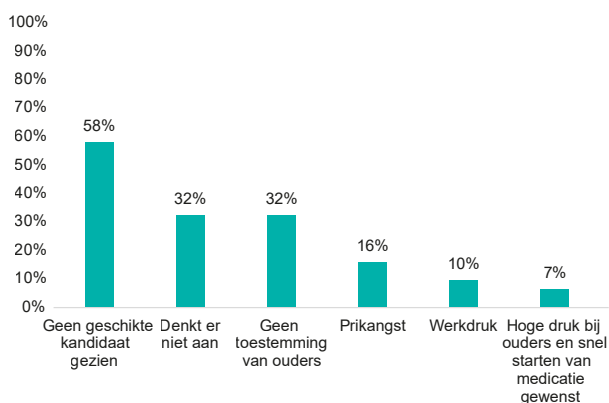
**Figuur 1. Staafdiagram van het aantal geschikte patiënten dat de respondenten hadden gezien sinds de start van de inclusieperiode**



### Knelpunten door zowel patiënten als behandelaren

Alle behandelaren gaven aan tijdens de inclusieperiode een of meer knelpunten te ervaren (figuur 2). Het meest voorkomende knelpunt was het niet voldoen van patiënten aan de inclusiecriteria (58%), gevolgd door behandelaren die niet dachten aan het onderzoek (32%) en het ontbreken van toestemming van de ouders (32%). Een knelpunt specifiek gericht op de studie was het ervaren van prikangst (16%) en een hoge druk voor ouders in hun privésituatie (7%), waardoor een snelle start van de behandeling gewenst was zonder bijkomende verplichtingen van het onderzoek. Daarnaast benoemden behandelaren een hoge werkdruk (10%) als reden voor minder inclusies.

**Figuur 2. Staafdiagram van de knelpunten die verantwoordelijk waren voor het niet includeren van nieuwe patiënten**



### Een duidelijk overzicht: wie doet wat en wanneer?

Een belangrijk punt dat uit de enquête naar voren kwam, was dat men veel behoefte had aan duidelijke overzichten. Momenteel maakte men al gebruik van posters, informatiebrieven voor de patiënten en zakkaartjes met informatie voor de behandelaren. Vaak bood dit voldoende informatie. Echter, een overzicht waarop in één oogopslag te zien zou zijn wat een behandelaar, patiënt of onderzoeker op welk moment moest uitvoeren, kon meer ondersteuning bieden. Bij voorkeur zou dit uitgeschreven moeten staan op een tijdslijn met informatie over het type metingen en vragenlijsten op elk interventiemoment, en wie deze zou invullen of uitvoeren.

### Wanneer te veel? Nieuwsbrieven, herinneringen en locatiebezoeken

'Het moet geen overkill worden' was een antwoord van een van de respondenten. Daarmee stipte deze respondent gelijk een belangrijk punt aan. Naast het sturen van nieuwsbrieven en herinneringen aan de studie per mail, waren er talloze andere manieren om de behandelaren te herinneren aan een studie. Er was geen consensus onder behandelaren hoeveel informatie opgestuurd kon worden. Zo zei 42% dat de zichtbaarheid van de studie voldoende was en 13% noemde dat ze vaker een reminder wensten te ontvangen. Ook benoemde 23% dat de zichtbaarheid verbeterd kon worden met extra posters en flyers in de wachtkamer voor patiënten. Aansluiten bij overleggen (op locatie) werd ook aangeraden om de zichtbaarheid te vergroten en eventuele vragen direct te beantwoorden. Dit waren allemaal punten die de inclusies zouden kunnen verbeteren, maar volgens veel respondenten deden we al genoeg. Zo waren reacties als 'het is allemaal super geregeld' en 'dank voor de goede ondersteuning' ook terug te lezen in de enquête. Daarnaast hadden onder de behandelaren die voldoende zichtbaarheid en hulp ervoeren tijdens de studie 2 behandelaren specifiek 'punitiviteit' geuit over de studie. Deze 2 behandelaren vonden dat het werven van een onvoldoende aantal deelnemers negatieve gevolgen had voor hun deelname aan en het verloop van het onderzoek. Daaropvolgend leidde het versturen van de enquête ook tot een nieuwe inclusie binnen de studie.

## DISCUSSIE

Om vertraging van onderzoeken te voorkomen door inclusieproblemen is inzicht in de knelpunten die deze veroorzaken noodzakelijk. De behandelaren betrokken bij het SPACe 2: STAR-onderzoek hebben in de online-enquête waardevolle inzichten gedeeld. Problemen bij toekomstige onderzoeken kunnen hierdoor sneller herkend en ondervangen worden.

## Complexiteit van potentiële deelnemers

Ten eerste is het belangrijk om rekening te houden met de complexiteit van patiënten en de bereidheid tot deelname. Een lagere bereidheid en daarmee een lager deelnamepercentage wordt verwacht naarmate de doelgroep voor een onderzoek specifiekere wordt.<sup>5</sup> Dit was te merken bij de ondervraagde behandelaren: 84% gaf namelijk aan minder dan 5 geschikte patiënten te hebben gezien voor inclusie. Dat behandelaren weinig geschikte patiënten hebben gezien, kan deels verklaard worden doordat centra op verschillende momenten zijn begonnen met includeren. Ook varieert het per behandelaar hoe lang zij werkzaam zijn bij een centrum en hoeveel patiënten ze in totaal hebben gezien. Daaropvolgend heeft een aantal centra een periode een patiëntenstop gehad, wat ook van invloed kon zijn op de inclusies. De geschiktheid van de patiënten is daarnaast voor 58% van de behandelaren het belangrijkste knelpunt dat leidt tot het uitblijven van inclusies.

## Knelpunten

Ten tweede zijn er knelpunten geïdentificeerd die bijdragen aan het bemoeilijken van inclusies van geschikte patiënten door behandelaren. Veel knelpunten hangen vooral af van de eerder genoemde complexiteit van de specifieke patiëntenpopulatie. Zo spelen de ernst van het ziektebeeld en de privésituatie van het kind een grote rol. De beslissing van de ouders is hierbij vaak doorslaggevend omdat zij al veel druk kunnen ervaren en er geen ruimte is voor de bijkomende verplichtingen van het onderzoek. Daarnaast vormt prikangst bij kinderen met autismespectrumstoornis een belangrijk knelpunt. Dit is een specifiek knelpunt voor dit onderzoek, maar kan ook een rol spelen bij andere onderzoeken waarbij bloedprikken een onderdeel is van de studie. Ook draagt de hoge werkdruk van de behandelaren bij aan moeilijkheden bij de inclusie. Personeelstekort binnen de gezondheidszorg, en ook specifiek jeugdzorg, is een van de oorzaken voor de hoge werkdruk. In 2022 was er binnen de jeugdzorg een tekort van 700 professionals en er wordt verwacht dat dit oploopt naar 1900 in 2031.<sup>7</sup>

## Beter schematisch overzicht gewenst

Ten derde kwam uit de enquête naar voren dat een schematisch overzicht gewenst is. Dit overzicht moet informatie bevatten over het type vragenlijsten en metingen op elk interventiemoment en wie deze invult of uitvoert. Zo is het van belang dat er niet te veel teruggezocht moet worden naar aanvullende informatie. Bij voorkeur is er een tijdlijn en is deze in één oogopslag begrijpelijk. Daarom raden we aan om niet te veel gebruik te maken van grote legenda's in figuren om meetmomenten te beschrijven.

In de meeste gevallen doen onderzoekers al genoeg en vraagt een multicenteronderzoek om geduld.<sup>8</sup> Dat komt ook naar voren uit deze enquête, waarin 42% van de behandelaren positief was over het contact met de onderzoekers tijdens de inclusieperiode. Hoewel

het soms lijkt alsof het mailen van herinneringen en nieuwsbrieven en het opsturen van promotiemateriaal te veel en ongewenst is, valt dit in de praktijk mee. 13% van de behandelaren wenst vaker herinneringen te ontvangen en 32% denkt niet aan de studie, omdat er vaak geen specifiek spreekuur is. Daaropvolgend benoemt 23% dat de zichtbaarheid kan worden vergroot met extra promotiemateriaal. Wel is het van belang om, in de woorden van een van de behandelaren, te zorgen dat het 'geen overkill' wordt.

## Vergelijking met ander onderzoek

De resultaten van dit onderzoek zijn consistent met bestaande literatuur over barrières bij het includeren van voldoende deelnemers aan klinische onderzoeken. In een eerdere enquête beschreef men ook de faciliterende factoren en barrières bij het includeren van kinderen in klinisch onderzoek.<sup>9</sup> De meest voorkomende barrières waren een hoge werkdruk van de betrokken klinici, personeelstekorten en zorgen van ouders. Faciliterende factoren voor inclusie waren onder andere een goede voorlichting en training van betrokken onderzoekers en klinici, korte en bondige informatiefolders voor deelnemers en/of ouders en het behouden van goede communicatie tussen de onderzoekers, klinici en deelnemers. Uit een enquête onder deelnemende behandelaren aan een onderzoek bij volwassen patiënten met schizofrenie die antipsychotica gebruiken, bleek dat persoonlijke barrières van behandelaren minder zwaar wegen. Voor deze behandelaren ontstonden barrières veelal door klinische en studiegerelateerde factoren, zoals respectievelijk het door het studieprotocol beperkt worden in klinische keuzes en moeite met het verkrijgen van informed consent.<sup>10</sup>

## Beperkingen

Dit onderzoek heeft enkele beperkingen die we in aanmerking moeten nemen bij de interpretatie van de resultaten. De enquête is uitgevoerd bij deelnemende behandelaren van één studie en heeft een relatief kleine steekproefgrootte, wat de generaliseerbaarheid naar andere studies beperkt. Daarnaast zijn de resultaten en aanbevelingen naar aanleiding van deze enquête niet prospectief gevolgd, waardoor een mogelijk causaal verband tussen de aanbevelingen en de invloed van barrières bij het includeren van deelnemers niet aangetoond kan worden. Om deze beperkingen te ondervangen zou men in de toekomst bij meerdere studies een vergelijkbare enquête moeten uitvoeren en zou men bij een lopende studie de aanbevelingen moeten implementeren, waarop getoetst kan worden of de ervaren barrières worden weggenomen en de inclusiesnelheid verbeterd.

## Implementatie en aanbevelingen voor onderzoek

Wanneer behandelaren een cruciale rol spelen bij de inclusies is het van groot belang om ze voldoende te betrekken bij de studie. Op basis van de resultaten van

de enquête zoeken de SPACe 2: STAR-onderzoekers regelmatig contact met behandelaren via nieuwsbrieven en herinneringen, alsook door aan te sluiten bij overleggen. Daarnaast is extra promotiemateriaal opgestuurd naar de centra die hierom vroegen. Dankzij de vragenlijst hebben we een schematische tijdlijn gemaakt en opgenomen in de zakkaartjes om de informatie over de studie te verduidelijken. Ook de situatie van de ouders en de werkdruk van behandelaren worden meegenomen. De belangrijkste aanbevelingen op basis van dit onderzoek zijn beschreven in **tabel 1**.

**Tabel 1. Aanbevelingen om barrières bij het opzetten en uitvoeren van (multicenter-)RCT's te verminderen**

Vóór start	Tijdens het onderzoek
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Overweeg de bereidheid van potentiële deelnemers zorgvuldig.</li> <li>– Breng de situatie en omstandigheden van potentiële deelnemers in kaart om factoren te identificeren die de inclusie kunnen beïnvloeden.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Houd regelmatig contact met behandelaren via nieuwsbrieven en overlegmomenten.</li> <li>– Gebruik informatief promotiemateriaal en bied een schematisch overzicht van het verloop van de studie aan.</li> </ul>

Kortom, bij planning van een multicenteronderzoek moet men rekening houden met de bereidheid tot deelname van potentiële deelnemers en de situatie waarin zij verkeren. Veel contact houden met behandelaren en op tijd ruimte creëren om knelpunten of vragen te ondervangen is essentieel. Daarnaast kan men, waar mogelijk, een schematisch overzicht maken met handelingen en het beloop van de studie om in een oogopslag begrijpelijke informatievoorziening aan te bieden.

## LITERATUUR

- 1 Das MK. Multicenter studies: relevance, design and implementation. *Indian Pediatr* 2022; 59: 571-9.
- 2 Adan C. The importance of diversity in clinical research. *Br J Nurs* 2023; 32: 898-901.
- 3 Hermans RA, Ringeling LT, Liang K, e.a. The effect of therapeutic drug monitoring of risperidone and aripiprazole on weight gain in children and adolescents: the SPACe 2: STAR (trial) protocol of an international multicentre randomised controlled trial. *BMC Psychiatry* 2022; 22: 814.
- 4 van Lankveld J, Grauvogl A, van den Hoek K, e.a. Inclusieproblemen bij een multicenter RCT naar de (kosten)effectiviteit van kortdurende counselling voor seksuele problemen van jongeren: Survival tips. *Tijdschr Gezondheidswetenschappen* 2014; 92: 77-83.
- 5 Bodicoat DH, Routen AC, Willis A, e.a. Promoting inclusion in clinical trials – a rapid review of the literature and recommendations for action. *Trials* 2021; 22: 880.
- 6 Peeters LEJ, Kappers MHW, Hesselink DA, e.a. Antihypertensive drug concentration measurement combined with personalized feedback in resistant hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2024; 42: 169-78.
- 7 Jeugdzorg-werkt. Arbeidsmarktprognose voor jeugdzorg: personeelstekort neemt toe. *Jeugdzorg-werkt.nl* 2022 Dec.
- 8 Evenblij M. Multicenterstudie vraagt vooral geduld. *Medisch Contact* 2010.
- 9 Kaur G, Smyth RL, Powell CV, e.a. A survey of facilitators and barriers to recruitment to the MAGNETIC trial. *Trials*. 2016; 17: 607.
- 10 Ghio L, Natta W, Barbato A, e.a. Schizophrenia trial participation: perceived inclusion barriers and beliefs about antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 123-8.