

**Centrale coördinatie van een multicenter studie als alternatief voor betaling per patiënt:
de HEALTH trial ervaring**

Paul T.P.W. Burgers¹, Rudolf W. Poolman², Sarah Culgin³, Thomas A. Einhorn⁴, Mohit Bhandari⁵, Peter Patka⁶, Esther M.M. Van Lieshout⁷, namens de HEALTH trial onderzoekers

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Heelkunde-Traumatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Orthopaedisch chirurg, Afdeling Orthopedie, Joint Research, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

³ Onderzoeksassistente, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

⁴ Orthopaedisch chirurg, Department of Orthopaedic Surgery, Boston University Medical Center, Boston, MA, Verenigde Staten

⁵ Orthopaedisch chirurg en klinisch epidemioloog, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

⁶ Traumachirurg, Afdeling Spoedeisende Hulp, Erasmus MC, Rotterdam

⁷ Onderzoekskoördinator, afdeling Heelkunde-Traumatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Trefwoorden: Chirurgie; Heupfractuur; Klinische Studie; Orthopaedie; RCT

Correspondentie en verzoek om reprints:

Dr. E.M.M. van Lieshout

Erasmus MC, afdeling Heelkunde-Traumatologie

Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam

Telefoon: 010-7031050

Fax: 010-7032396

E-mail: e.vanlieshout@erasmusmc.nl

SAMENVATTING

Doel: Coördinatie van multicenter gerandomiseerde studies kan op meerdere manieren. Diverse centra nemen deel aan de HEALTH trial (Hip Fracture Evaluation with ALternatives of Total Hip Arthroplasty versus Hemi-Arthroplasty). In Nederland voert een centrale studiecoördinator namens de deelnemende centra nagenoeg alle onderzoekstaken uit. Canadese en Amerikaanse centra zijn zelf verantwoordelijk voor alle taken. Het doel van deze studie was analyseren of de coördinatiestrategie het verloop van de studie beïnvloedt.

Opzet: Prospectieve, observationele studie.

Methode: Per centrum zijn gegevens over het traject van de medisch ethische toetsing, de tijd tot starten van de studie, het inclusieverloop en de kwaliteit van follow-up gegevens verzameld en vergeleken. Gegevens uit pre-trial inclusie-inventarisatie zijn vergeleken met de daadwerkelijke inclusie.

Resultaten: De mediane opstarttijd van de studie na METC goedkeuring was in Nederland korter dan in Canada en de VS (4.6 versus 11.6 weken). Het aantal inclusies per maand was vergelijkbaar (0.62 versus 0.64/maand). In Nederland was het mediane percentage geïncludeerde patiënten 27.3% versus 17.0% in Canada/VS. Inclusiepercentages waren lager dan na pre-trial inclusie-inventarisatie werd verwacht. Het percentage uitgevoerde follow-up bezoeken was in beide groepen >90%.

Conclusie: In deze studie heeft centrale studiecoördinatie bijgedragen aan een kortere opstarttijd en een hoger inclusiepercentage, maar had geen effect op de kwaliteit van follow-up. Centrale trialcoördinatie is daarmee een geschikt alternatief voor lokale coördinatie in combinatie met betaling per patiënt. Centrale coördinatie biedt niet-academische ziekenhuizen de mogelijkheid te participeren in studies. Randvoorwaarden zijn beschikbaarheid van budget, een hanteerbaar aantal inclusies en bereisbare afstand tussen de deelnemende centra.

ABSTRACT

Objective: Multicenter clinical trials can be organized in different ways. Multiple centers participated in the HEALTH trial (Hip Fracture Evaluation with ALternatives of Total Hip Arthroplasty versus Hemi-Arthroplasty). For the Dutch sites most study tasks are managed by a central trial coordinator, whereas Canadian and US sites use local study coordinators. The aim of this study was to analyze how these strategies affected trial performance.

Design: Prospective observational study.

Method: Data related to ethics approval, trial start-up time, inclusion rate and percentage of completed follow-ups were collected for each hospital and compared. Data from pre-trial screening were compared with actual inclusion rates.

Results: The median start-up time of the trial after obtaining ethics approval was shorter in the Netherlands than in Canada and the US (4.6 versus 11.6 weeks). The inclusion rate was similar in both groups (0.62 versus 0.64/month). The median percentage of enrolled patients in the Netherlands was 27.3% versus 17.0% in Canada/US. The actual inclusion rates were lower than expected from pre-trial screening. The percentage of effectuated follow-up visits was >90% in both groups.

Conclusion: In this study, central trial coordination contributed to faster trial start-up and higher inclusion rates, but had no effect on the effectuated follow-up visits. Central coordination is therefore a suitable alternative for appointing these tasks to local research assistants and per patient payment. Central coordination enables non-academic hospitals to participate in clinical trials. Limiting conditions for central coordination are budget availability, a manageable number of patients, and a manageable distance between participating sites.

Keywords: Surgery; Coordination; Follow-up; Hip fracture; Clinical trial; Orthopedics; RCT

INLEIDING

Haalbaarheid van klinische studies wordt onder andere bepaald door de beschikbaarheid van de benodigde steekproef.¹⁻³ Om de inclusieperiode te reduceren kan gekozen worden voor een multicenter studie. Dit heeft als bijkomend voordeel dat uitkomsten beter generaliseerbaar zijn.^{4,5} De organisatie van multicenter trials, vooral in internationaal verband, is echter complexer.⁶ Een goede studietoördinatie is van groot belang bij het opzetten van de studie-infrastructuur en voor het slagen van de studie.^{3,7-10}

Bij multicenter onderzoek is de lokale hoofdonderzoeker verantwoordelijk voor de uitvoering van de studie in zijn/haar ziekenhuis. Traditioneel wordt hierbij gekozen voor lokale coördinatie, waarbij de lokale onderzoeker alles zelf regelt. Een onderzoeksassistent of –verpleegkundige kan ondersteuning bieden bij de METC-procedure, patiëntrecrutering en dataverzameling. Vooral bij industriegeponsorde studies ontvangt het onderzoeksteam een financiële compensatie. Bij de beslissing al dan niet te participeren in een klinische studie weegt de beschikbaarheid van ondersteuning meestal echter zwaarder dan een eventuele financiële compensatie.¹¹⁻¹³ Waar veel academische ziekenhuizen de beschikking hebben over onderzoeksassistentie is dat in andere ziekenhuizen meestal niet het geval, terwijl het patiëntenaanbod in die ziekenhuizen juist vaak groter is.

Als alternatief wordt steeds vaker gebruik gemaakt van centrale coördinatie, waarbij een arts-onderzoeker in alle deelnemende ziekenhuizen in een bepaald geografisch gebied nagenoeg alle studietaken uitvoert. De deelnemende centra ontvangen bij deze strategie geen financiële bijdrage. De centrale coördinator voert de studietaken uit namens en in nauwe samenwerking met de lokale hoofdonderzoeker, die eindverantwoordelijk blijft. Om onafhankelijkheid te waarborgen mag de centrale coördinator niet betrokken zijn bij het verkrijgen van het informed consent. Het doel van centrale coördinatie is een bespoediging van de METC procedure, een snellere start van de studie, en betere datakwaliteit.

Binnen de HEALTH trial (Hip Fracture Evaluation with ALternatives of Total Hip Arthroplasty Versus Hemi-Arthroplasty), een internationale RCT bij heupfractuurpatiënten wordt zowel centrale als lokale studietoördinatie gebruikt. De trial is geïnitieerd door de International Hip Fracture Research Collaborative (IHFR; www.ihfr.ca).¹⁴ Het primaire doel van de studie is het vergelijken van het percentage revisieoperaties na behandeling van een collum femorisfractuur bij ouderen door middel van totale heupprothese versus kop-halsprothese. In Nederland wordt het systeem van centrale studietoördinatie gehanteerd, terwijl de Amerikaanse en Canadese centra lokale onderzoeksteams hebben. Het doel van

deze studie was het analyseren hoe centrale en lokale coördinatie de voortgang van de HEALTH studie beïnvloed hebben.

PATIËNTEN EN METHODEN

Karakteristieken HEALTH trial

In Nederland zijn de 14 participerende centra gestart tussen 15 december 2008 en 6 januari 2011. Op 14 februari 2011 was het beoogde inclusie aantal van 150 patiënten bereikt. In Canada participeren vijf centra. Deze zijn gestart tussen 7 januari en 14 december 2009 en hadden op 30 oktober 2010 het beoogde aantal van 36 patiënten bereikt. In de VS participeren elf centra en deze zijn gestart tussen 16 oktober 2009 en 12 november 2010. In de VS is de inclusieperiode nog niet afgerond. Patiënten met een gedислоceerde mediale collumfractuur die niet konden worden geïncludeerd werden geregistreerd. Hierbij werd onderscheid gemaakt tussen geëxcludeerde en gemiste patiënten..

Voorafgaande aan de studie hebben zeven van de deelnemende centra meegedaan aan een pre-trial inclusie-inventarisatie, met als doel een inschatting te maken van het aantal includeerbare patiënten en daarmee de haalbaarheid van de studie.

In de HEALTH trial zijn twee verschillende coördinatiestrategieën gebruikt: in Nederland is de studie centraal gecoördineerd vanuit het Erasmus MC. De centrale studietoördinator, die werd gefinancierd uit een extramurale subsidie, is door alle hoofdonderzoekers in de deelnemende centra gemachtigd tot het uitvoeren van lokale studietaken. METC goedkeuring werd vanuit het centrale centrum gecoördineerd, in nauwe samenwerking met de lokale centra. Deze centra waren verantwoordelijk voor patiëntselectie en het verkrijgen van informed consent, waarna de centrale coördinator alle follow-up gegevens verzamelde. De maximale enkele reisafstand was hierbij 125 km. Centra ontvingen geen vergoeding voor deelname. Centra in Canada en de VS hadden een lokale onderzoeksassistent en alle studietaken werden door lokaal personeel uitgevoerd. Ter compensatie van gemaakte kosten ontvingen zij een bedrag per geïncludeerde patiënt.

Data

Voor elk ziekenhuis zijn de volgende data verzameld tot 1 april 2011:

- 1) Basisgegevens (soort ziekenhuis en wijze van coördinatie);
- 2) METC-procedure (datum van indienen en goedkeuring, aantal en aard van revisies);
- 3) Pre-trial inventarisatie (start- en einddatum, aantal gescreende en includeerbare patiënten);
- 4) Studieperiode (start- en einddatum, aantal geïncludeerde, geëxcludeerde en gemiste patiënten en het aantal uitgevoerde follow-up bezoeken).

Data analyse

Alle analyses zijn uitgevoerd met behulp van het Statistical Package for the Social Studies versie 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, VS). Gegevens voor centra die centraal gecoördineerd werden (Nederland) zijn vergeleken met centra die lokaal gecoördineerd werden (Canada/VS). Continue variabelen zijn weergegeven als mediaan met interkwartiel bereik en getoetst met een Mann–Whitney U-test. Categorische variabelen zijn weergegeven als aantal met percentage en getoetst met een Chi-kwadraat test. Een P-waarde <0.05 werd beschouwd als statistisch significant.

RESULTATEN

Karakteristieken van deelnemende centra

In Nederland was 50% van de deelnemende centra niet-academische, niet-opleidingsziekenhuizen, terwijl in Canada en de VS 69% van de centra niet-academische opleidingsklinieken waren ($p=0.022$; zie Figuur 1).

Ethische toetsing

De mediane duur voor de METC beoordelingstermijn was 10.1 weken voor Nederland versus 10.3 weken in Canada/VS ($p=0.810$; Tabel 1). In Nederland hebben twee van de 14 METCs om aanpassing van studiedocumenten gevraagd: dat betrof eenmaal additionele informatie in de patiënteninformatiefolder en tweemaal taalcorrectie. In Canada/VS hebben zes van de zestien METCs om aanpassing verzocht: dit betrof tweemaal aanvullende informatie, tweemaal taalcorrectie in de patiënteninformatiefolder en tweemaal diende additionele informatie aan het protocol toegevoegd te worden. Vijf METCs vroegen om een toelichting van studieprocedures in het protocol (Tabel 1).

Pre-trial inventarisatieperiode

Drie Canadese, vijf Amerikaanse en twee Nederlandse centra hebben deelgenomen aan de pre-trial patiënteninventarisatie. De mediane duur van deze inventarisatieperiode was 7.8 weken (P_{25} - P_{75} 7.3-8.3 weken) in Nederland versus 8.3 weken (P_{25} - P_{75} 7.7-10.2 weken) in Canada/VS. De cumulatieve inventarisatieperiode, berekend door de inventarisatieduur per centrum op te tellen, bedroeg 3.6 maanden in Nederland versus 17.1 maanden in Canada/VS. In Nederland werden 17 patiënten beoordeeld, waarvan er 10 (58.8%) geschikt werden bevonden voor deelname. In Canada/VS werden 93 patiënten beoordeeld (mediaan per centrum 10; P_{25} - P_{75} 3-19), waarvan er 41 (44.1%) geschikt werden bevonden voor deelname.

Op basis hiervan werd verwacht dat er in Nederland 2.78 inclusies (10 in 3.6 maanden) verwacht versus 2.40 patiënten in Canada/VS (41 patiënten in 17.1 maanden).

Inclusie

De mediane duur tussen METC goedkeuring en het starten van de studie bedroeg in Nederland 4.6 weken; dit was significant korter dan in Canada/VS (11.6 weken, $p=0.011$; Tabel 2). In Nederland was de inclusieperiode langer dan in Canada/VS (mediaan 89.9 versus 36.5 weken). In Nederland en Canada is inclusie gestopt omdat het beoogde aantal bereikt was. In de VS was op dat moment 84% van het beoogde aantal inclusies bereikt.

Gedurende een cumulatieve inclusieperiode van 240 maanden werden in Nederland 150 patiënten geïncludeerd, ofwel 0.62 inclusies per maand. In Canada/VS werden in een cumulatieve periode van 140 maanden 90 patiënten geïncludeerd, ofwel 0.64 per maand. De centra die aan de pre-trial screening deelnamen includeerden in Nederland cumulatief 29 patiënten in 51 maanden (0.57 per maand) versus 64 patiënten in 90 maanden (0.71 per maand) in Canada/VS.

In alle centra zijn meer patiënten geëxcludeerd dan geïncludeerd. Het mediane percentage geïncludeerde patiënten was in Nederland 10% hoger dan in Canada/VS (Tabel 2). In Nederland werden relatief minder patiënten geëxcludeerd (64.2% versus 78.5% in Canada/VS). Minder dan 5% van de patiënten werd gemist voor inclusie.

Follow-up

Follow-up gegevens zijn op zeven momenten verzameld; (poli)klinisch 1 week post-operatief, na 10 weken, 6, 12 en 24 maanden; telefonisch na 9 en 18 maanden. In Nederland is 91% van de follow-up bezoeken volgens planning uitgevoerd, versus 92% in Canada/VS (Tabel 2).

DISCUSSIE

Centrale coördinatie van de HEALTH trial resulteerde in een betere studievoortgang. In Nederland, waar een centrale studiecoördinator nagenoeg alle taken voor de deelnemende centra uitvoerde, was de opstarttijd na goedkeuring van de METC korter en verliep de inclusievoortgang beter dan in centra in Canada en de VS, die lokaal alles zelf regelden. Het percentage compleet uitgevoerde follow-ups was vergelijkbaar in beide coördinatiesystemen.

Het verkrijgen van medisch ethische goedkeuring is tijdrovend en belastend en kan uiteenlopende reacties van toetsingscommissies opleveren.⁸⁻¹³ Voor de HEALTH studie verliep de toetsingsprocedure in beide groepen ondanks procedurele verschillen even snel. In

Nederland wordt het volledige dossier inhoudelijk beoordeeld door een centrale ethische commissie. Zij geeft vervolgens goedkeuring voor deelname van overige centra, na ontvangst van een lokale uitvoerbaarheidsverklaring. In Canada en de VS toetst de Institutional Review Board (IRB) in elk centrum het onderzoeksdossier volledig.

De studiedocumenten waren door de IHFRC, initiator van de studie, opgesteld. Deze documenten bleken van hoge kwaliteit, gezien het geringe aantal revisies dat de METCs verlangden. Dit heeft positief bijgedragen aan de relatief korte beoordelingstijden.

De opstartfase duurde in Nederland ongeveer een maand. De langere opstartfase in Canada/VS had een financiële reden. In Nederland was subsidie beschikbaar en kon elk centrum na METC goedkeuring starten. In tegenstelling tot centra in Nederland kregen centra in Canada en de VS een onkostenvergoeding per inclusie. De contractonderhandelingen vonden plaats na het verkrijgen van IRB goedkeuring en hebben het opstartproces vertraagd. Naast deze procedurele verschillen kan het doelgericht handelen van de centrale studiecoördinator positief hebben bijgedragen aan de efficiëntere opstartprocedure in Nederland.

Opvallend was dat het inclusiepercentage per centrum in Nederland 10% hoger was dan in Canada en de VS ($p > 0.05$). Diverse verschillen kunnen hieraan hebben bijgedragen. In Nederland hebben meer niet-academische ziekenhuizen deelgenomen. Zij behandelen meer heupfractuurpatiënten dan de universitaire ziekenhuizen. Centrale studiecoördinatie heeft het mogelijk gemaakt voor deze centra, die meestal geen lokale onderzoeksinfrastructuur hebben, aan de studie deel te nemen. De relatief lage (administratieve) lasten voor stafleden en assistenten was voor de meeste Nederlandse hoofdonderzoekers voorwaarde bij hun besluit om deel te nemen.

Ook interculturele verschillen hebben bijgedragen aan de studievoortgang. In Canada en de VS worden heupfractuurpatiënten opgevangen door orthopedisch traumachirurgen, die zowel kop-halsprothesen als totale heupprothesen implanteren. In Nederland vindt de opvang plaats tijdens de traumadienst door zowel orthopedisch chirurgen (20-25% traumadienst) als algemeen en traumachirurgen (75-80% traumadienst). In Nederland is de totale heupimplantatie voorbehouden aan orthopedisch chirurgen, waardoor deelname van de orthopeden een voorwaarde was voor participatie. In vier centra namen ook algemeen en traumachirurgen deel. Deelname van alle chirurgische afdelingen had de inclusieperiode in Nederland kunnen verkorten.

De veel geringere inclusiesnelheid dan verwacht naar aanleiding van de inventarisatieperiode was teleurstellend, maar uit eerder onderzoek was al bekend dat een retrospectieve benadering een betrouwbaardere inclusieschatting geeft dan een prospectieve

inventarisatie.¹⁵ Prospectieve inschatting kan nuttig zijn om het lokale personeel te motiveren en bewust te maken voor de toekomstige studiedeelname, maar heeft geen voorspellende waarde voor de studievoortgang.

Het percentage uitgevoerde follow-up bezoeken werd niet beïnvloed door de coördinatiestrategie en was met >90% zeer goed in beide groepen.

Deze studie heeft ook enkele beperkingen. Door verschillen tussen de deelnemende landen in wetgeving, gezondheidszorgstelsel en verzekeringssystemen kunnen niet alle gevonden verschillen alleen worden toegeschreven aan het verschil in coördinatiestrategie.

Met de strategie van centrale studiecoördinatie wordt voldaan aan de recent aangescherpte eisen van Good Clinical Practice, waarover eerder in Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde werd gepubliceerd.¹⁶ Bovendien faciliteert deze werkwijze studiedeelname van niet-academische ziekenhuizen, wat de haalbaarheid van gerandomiseerd chirurgisch onderzoek in Nederland en deelname aan internationale projecten bevordert. Daarnaast zijn de resultaten door de deelname van deze ziekenhuizen beter te vertalen naar de dagelijkse praktijk.

CONCLUSIE

Op grond van de resultaten van dit onderzoek kan gesteld worden dat centrale coördinatie van een multicenter studie een goed alternatief is voor lokale coördinatie. De strategie met een gefinancierde centrale studiecoördinator stelt hoog-volume ziekenhuizen in staat deel te nemen, waardoor de studievoortgang verbetert, in vergelijking met het systeem van lokale studiecoördinatie in combinatie met betaling per geïncludeerde patiënt. Beide strategieën resulteren in kwalitatief een vergelijkbare hoge kwaliteit van follow-up gegevens. De haalbaarheid van centrale coördinatie is afhankelijk van het aantal te includeren patiënten, de beschikbaarheid van budget voor salaris- en reiskosten van de onderzoeker en een bereisbare afstand tussen de centra. Indien met deze aspecten rekening wordt gehouden is deze strategie voor multicenter onderzoeksmanagement aan te bevelen. Gezien de grootte van Nederland biedt deze opzet een goed perspectief voor toekomstige multicenter studies in ons land.

REFERENTIES

1. McLeod RS. Issues in surgical randomized controlled trials. *World J Surg* 1999;23:1210-4.
2. Trippel SB, Bosse MJ, Heck DA, Wright JG. Symposium. How to participate in orthopaedic randomized clinical trials. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:1856-64.
3. Thoma A, Farrokhyar F, McKnight L, Bhandari M. Practical tips for surgical research: how to optimize patient recruitment. *Can J Surg*;53:205-10.
4. Bossert EA, Evans S, Van Cleve L, Savedra MC. Multisite research: a systems approach. *J Pediatr Nurs* 2002;17:38-48.
5. Bhandari M, Schemitsch EH. Beyond the basics: the organization and coordination of multicenter trials. *Tech Orthop*. 2004;19:83-7.
6. Sprague S, Matta JM, Bhandari M, Dodgin D, Clark CR, Kregor P, et al. Multicenter collaboration in observational research: improving generalizability and efficiency. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91 Suppl 3:80-6.
7. Jeray KJ, Tanner S, Schemitsch EH, Bhandari M. Are large fracture trials possible? *J Orthop Trauma*;24 Suppl 1:S87-92.
8. Csimma C, Swiontkowski MF. Large clinical trials in musculoskeletal trauma: are they possible? Lessons learned from the international study of the use of rhBMP-2 in open tibial fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:218-22.

9. Irving SY, Curley MA. Challenges to conducting multicenter clinical research: ten points to consider. *AACN Adv Crit Care* 2008;19:164-9.
10. Van Lieshout EM, Zielinski SM. Surviving a site audit: tips for good clinical practice in an implant trial. *J Long Term Eff Med Implants* 2009;19:215-22.
11. Zurbuchen U, Schwenk W, Bussar-Maatz R, Wichlas F, Buhr HJ, Neudecker J, et al. [Clinical studies outside university clinics: What are the problems to implement this?]. *Chirurg*;81:160; 162-6.
12. Raftery J, Kerr C, Hawker S, Powell J. Paying clinicians to join clinical trials: a review of guidelines and interview study of trialists. *Trials* 2009;10:15.
13. Raftery J, Bryant J, Powell J, Kerr C, Hawker S. Payment to healthcare professionals for patient recruitment to trials: systematic review and qualitative study. *Health Technol Assess* 2008;12:1-128, iii.
14. Bhandari M, Sprague S, Schemitsch EH. Resolving controversies in hip fracture care: the need for large collaborative trials in hip fractures. *J Orthop Trauma* 2009;23:479-84.
15. Kooistra BW, Dijkman BG, Guyatt GH, Sprague S, Tornetta P, 3rd, Bhandari M. Prospectively screening for eligible patients was inaccurate in predicting patient recruitment of orthopedic randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2011;64:537-42.
16. Pierik EG, Bemelman WA. [Clinical research in surgery departments: back to the past]. *Ned Tijdschr Geneesk*;155:A2798.

DANKWOORD

Deze studie is financieel ondersteund door subsidies van ZonMw (project nr. 17088.2503), Canadian Institutes of Health Research (CIHR: project nr. MCT-90168) and National Institutes of Health (NIH: project nr. 1R011AR055130-01A1).

De volgende commissies en ziekenhuizen hebben meegewerkt aan dit onderzoek:

Steering Committee: Mohit Bhandari (voorzitter), Gordon H Guyatt, Philip James Devereaux, Stephen D Walter, Emil H Schemitsch, Thomas A Einhorn, Ken J Koval, Rudolf W Poolman, Martin J Heetveld, Kevin D Tetsworth.

Methods Center en coördinatie van Canadese/internationale ziekenhuizen (CIHR subsidie, nr. MCT-90168): McMaster University, Hamilton, ON: Mohit Bhandari, Sheila

Sprague, Nicole Simunovic, Helena Viveiros, Sarah Culgin, Marilyn Swinton, Diane Heels-Ansdell, Lisa Buckingham, Aravin Duraikannan.

Coördinatie van ziekenhuizen in de VS (NIH subsidie, nr. 1R011AR055130-01A1):
Boston University, Boston, MA: Thomas A Einhorn, Heather Desjardin.

Coördinatie van ziekenhuizen in Nederland (ZonMw subsidie, nr. 17088.2503): Martin J Heetveld, Rudolf W Poolman, Esther MM van Lieshout, Paul TPW Burgers.

Deelnemende ziekenhuizen tot 14 februari 2010. Volgorde van weergave van deelnemers per ziekenhuis is: hoofdonderzoeker (gemarkeerd met *), inkluderende artsen, en onderzoeksassistenten.

Onderzoekers - Nederland:

- Amphia Ziekenhuis, Breda: Leon HGJ Elmans*, Joost AAM van den Hout, Adrianus JP Joosten, Chris M van der Broek, Ad FA van Beurden, Paul PJM Naus, Stefan BT Bolder, Denise Eygendaal, Adrianus FCM Moonen, Rutger CI van Geenen, Eric A Hoebink, Robert Wagenmakers, Wouter van Helden.
- Deventer Ziekenhuis, Deventer: Hans-Peter W van Jonbergen*, Joost M Reuver, Alexander FW Barnaart, W Herbert Roerdink, Ruud HGP van Erve, Rinco Koorevaar, Hans Frima, Elvira R Flikweert.
- Diaconessenhuis, Leiden: Rover Krips*, J Bernard Mullers, Hans Schüller.
- Flevoziekenhuis, Almere: Mark LM Falke*, Frans J Kurek, Adrianus CH Slingerland.
- Gelderse Vallei, Ede: Jan P van Dijk*, Wouter H van Helden.
- Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn: Hugo W Bolhuis*, Pieter HJ Bullens, Mike Hogervorst, Karin E de Kroon, Rob H Jansen, Ferry Steenstra, Eric EJ Raven.
- IJsselland Ziekenhuis, Capelle aan den IJssel: W Peter J Fontijne*, Saskia C Wiersma, Bastiaan Boetes, Edgar JT ten Holder.
- Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden: Huub JL van der Heide*, Jochem Nagels, Enrike HMJ van der Linden-van der Zwaag.
- Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag: Stefan B Keizer*, Jan-Willem A Swen, Eelco M Nelissen, Peter HC den Hollander, Weineke Metsaars, Bregje JW Thomassen
- Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam: Rudolf W Poolman*, Willem Jan Kleyn Molekamp, Frank RAJ de Meulemeester, Arthur EB Kleipool, Robert Haverlag, Maarten P Simons, Eduard LAR Mutsaerts.

- Ruwaard van Putten Ziekenhuis, Spijkenisse: Rob Kooijman*, Roelf R Postema, René JTM Bleker, Harald IH Lampe.
- Slotervaartziekenhuis, Amsterdam: Lein Schuman*, Robert Jan Hillen, John Cheung, Frank van Bommel, W Paul CA Winia.
- Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp: Peter A Nolte*, Tjitte de Jong, Arthur van Noort, Diederik A Vergroesen, Michel PJ Van den Bekerom, Bernard G Schutte.
- Tergooiziekenhuizen, Hilversum: Harm M van der Vis*, Lijkele Beimers, Jasper de Vries, Arthur W Zurcher, GH Rob Albers, Maarten Rademakers, Stefan Breugem, Ibo van der Haven, Peter Jan Damen, Gythe H Bulstra, Martin M Campo, Mathijs P Somford, Daniël Haverkamp.

Onderzoekers - Canada:

- Foothills Medical Center, Calgary, AB: Richard E Buckley*, Paul Duffy, Kimberly Carcary.
- Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, QC: Yves Laflamme*, Marie-France Poirier.
- St Michael's Hospital, Toronto, ON: Emil H Schemitsch*, Earl Bogoch, Jeremy Hall, Milena R Vicente.
- Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON: Hans Kreder*, Terry Axelrod, Richard Jenkinson, Veronica Wadey, Ria Cagaanan, Monica Kunz.
- Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, NS: Chad Coles*, Ross Leighton, Glen C Richardson, Michael Biddulph, Michael Gross, Kelly Trask, Gwen Dobbin.

Onderzoekers – Verenigde Staten:

- Boston University Medical Center, Boston, MA: Thomas A Einhorn*, Heather Desjardin.
- Colorado Orthopaedic Consultants, Englewood, CO: John Schwappach*, Peter Weingarten, Stewart Weinerman, Kieran Browner, Heike Newman.
- Emory University, Atlanta, GA: James R Roberson*, Greg Erens, Anita Montelione, Shawndra Woodard
- Indiana University - Wishard Health Services, Indianapolis, IN: Brian Mullis*, Vlada Frizzell.
- Lahey Clinic, Burlington, MA: Andrew J Marcantonio*, Richard Iorio*, John Garfi.
- Mayo Clinic, Rochester, MN: Andrew Sems*, Tad Mabry, Kimberly Timm.
- Orthopedic Associates of Hartford, Rocky Hill, CT: Coutland Lewis*, Stephanie Caminiti.

- Orthopaedic Associates of Michigan, Grand Rapids, MI: Ajay Srivastava*, Deb Sietsema
- Rothman Institute, Philadelphia, PA: Javad Parvizi*, Tiffany Morrison.
- Rubin Institute, Sinai Hospital, Baltimore, MD: Michael Mont*, Carol Copeland, Ronald Delanois, Harpal Khanuja, Shaquita Weddington, Madeline Bacon, Marylou Mullen.
- University of Pennsylvania, Philadelphia, PA: Samir Mehta*, Annamarie Horan, Christine Kaminski.

Onderzoekers - Noorwegen:

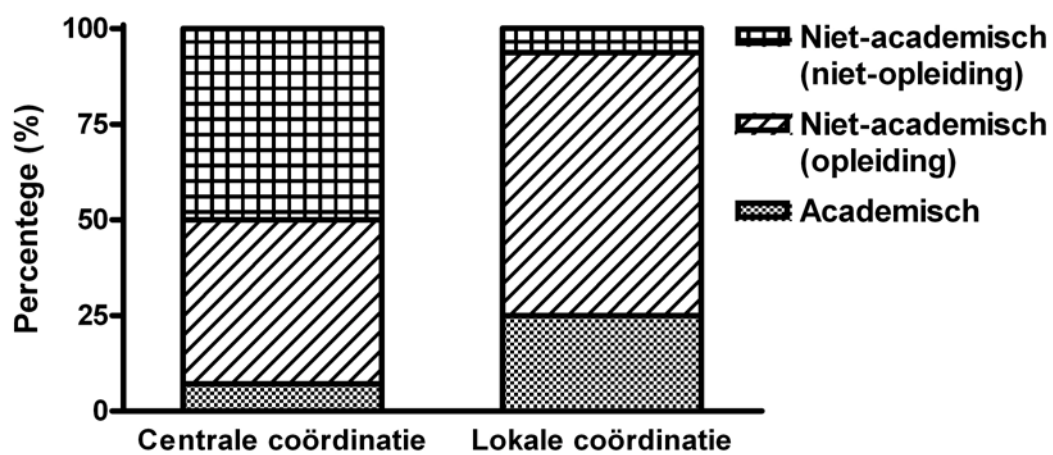
- Ulleval University Hospital, Oslo: Frede Frihagen*, Lars Nordsletten, John Clarke-Jensen, Ragnhild Oydna Stoen, Kenneth Nilsen.

Onderzoekers - Australië:

- The Alfred, Melbourne, VIC: Susan Liew*, Adam Dowrick, Elton Edwards, Ash Moaveni, Ashley Carr, Otis Wang, Matthias Russ, Douglas Li, Zoe Murdock.

Figuur 1. Type ziekenhuis in de landen die deelnemen aan de HEALTH trial

Soort ziekenhuis dat deel heeft genomen aan de HEALTH trial in Nederland (centrale coördinatie; 14 centra) en in Canada en de VS (lokale coördinatie, 16 centra).



Tabel 1. Tijdsduur en benodigde revisies voor het verkrijgen van ethische goedkeuring voor deelname aan de HEALTH trial

	Centrale coördinatie (N = 14)	Lokale coördinatie (N = 16)	P-waarde
Tijdsduur ethische toetsing ¹ (weken)	10.1 (5.8-19.2)	10.3 (7.0-18.7)	0.810 ⁺
Aantal resubmissies ¹	0 (0-0)	0 (0-1)	0.145 ⁺
Aard van benodigde revisies:			
PIF: extra informatie toevoegen ²	1 (7.1)	2 (12.5)	1.000 ⁺⁺
PIF: tekstuele aanpassing ²	2 (14.3)	2 (12.5)	1.000 ⁺⁺
Protocol: extra informatie toevoegen ²	0 (0.0)	2 (12.5)	0.485 ⁺⁺
Protocol: procedures toelichten ²	0 (0.0)	5 (31.2)	0.045 ⁺⁺

In de koptekst is het aantal centra per groep weergegeven.

¹Data zijn weergegeven als mediaan met P₂₅-P₇₅ tussen haakjes; ²Data zijn weergegeven als aantal met het percentage tussen haakjes.

⁺Mann-Whitney U-test, ⁺⁺Fisher exact test.

Tabel 2. Karakteristieken van de inclusie- en follow-up periode van de HEALTH trial

	Centrale coördinatie (N = 14)	Lokale coördinatie (N = 16)	P- waarde
Tijd tussen METC goedkeuring en start van de studie (weken)	4.6 (1.0-9.1)	11.6 (6.0-54.4)	0.011
Duur inclusieperiode (weken)	89.9 (39.3-108.1)	36.5 (25.8-49.3)	n.v.t.
Geïncludeerde patiënten (aantal)	9 (6-15)	6 (1-9)	n.v.t.
Geëxcludeerde patiënten (aantal)	26 (15-48)	14 (3-42)	n.v.t.
Gemiste patiënten (aantal)	2 (0-5)	0 (0-0)	n.v.t.
Geïncludeerde patiënten (% van totaal)	27.3 (15.5-30.9)	17.0 (8.1-33.6)	0.124
Geëxcludeerde patiënten (% van totaal)	64.2 (55.9-69.9)	78.5 (53.6-91.9)	0.081
Gemiste patiënten (% van totaal)	4.4 (0.0-8.2)	0.0 (0.0-0.0)	0.023
Percentage complete follow-up data (%)	91.2 (79.5-95.5)	92.3 (75.0-100.0)	0.631

Data zijn weergegeven als mediaan met P₂₅-P₇₅ tussen haakjes. Data zijn geanalyseerd met een Mann-Whitney U-test.