Kwaliteitsregistraties in de urologie: *the Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES)*

Nienke J. Wijnstok¹ · Alette S. Spriensma¹ · Sonja J. van Rees Vellinga¹ · Hessel Wijkstra¹ · Jean J. M. C. H. de la Rosette¹

Published online: 26 January 2017

© The Author(s) 2017. This article is available at SpringerLink with Open Access.

Samenvatting De *Clinical Research Office of the Endourological Society* (CROES) is opgericht om de samenwerking tussen endo-urologen wereldwijd te faciliteren. De CROES is verantwoordelijk voor zes registratiestudies: PCNL, URS, GLS, Renal Mass, UTUC en IRE. Daarnaast zijn door CROES drie gerandomiseerde studies opgezet: NBI, S-Technologies en IRE. De S-Technologies- en de IRE-RCT, en de UTUC- en IRE-registratie zijn momenteel open voor inclusie! Om de dataverzameling voor de CROES-studies wereldwijd te kunnen faciliteren, is een nieuw datamanagementsysteem (DMS) ontwikkeld. Om te garanderen dat alleen valide en betrouwbare data worden ingevoerd, sluit CROES met deelnemende centra een datatransferagreement af en vinden monitoring en validatie van data plaats door een auditcomité. Eigen data kunnen te allen tijde worden opgevraagd en gepubliceerd.

Trefwoorden kwaliteitsregistraties · RCT's · endo-urologie · CROES

Registries in urology research: the Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES)

Abstract The *Clinical Research Office of the Endourological Society* (CROES) initiated the facilitation of a worldwide cooperation between endourologists. The CROES is responsible for six registries: PCNL, URS, GLS, Re-

nal Mass, UTUC and IRE. The CROES also started three RCT's: NBI, S-Technologies and IRE. The S-Technologies- and IRE-RCT, and UTUC- and IRE-registry are now open for inclusion! In order to facilitate the collection of data for CROES related studies a new data management system (DMS) was developed. Entered data should be reliable and valid. This goal is accomplished by using a data transfer agreement for centers before they can start participating in a study, monitoring the data, and assigning an audit committee to assure validation. Centers can always retrieve and publish their own data.

Keywords quality registration · RCT's · endourology · CROES

Introductie

De *Clinical Research Office of the Endourological Society*, kortweg CROES, is opgericht in 2008, tijdens het *World Congres on Endourology* in Shanghai, om de samenwerking tussen endo-urologen wereldwijd te faciliteren.

De doelen van de CROES zijn:

- het promoten en ondersteunen van internationaal klinisch onderzoek in alle velden van de endo-urologie, laparoscopie en innovatieve urologische technieken;
- het creëren van een wereldwijd onderzoeksnetwerk van centra die zijn betrokken bij endo-urologie;
- het faciliteren van een infrastructuur en ondersteuning voor het uitvoeren van wereldwijd endo-urologisch onderzoek;
- het creëren van een platform voor technologische innovatie, in samenwerking met de industrie, en het opzetten van de bijbehorende fase 1-3-studies [1].

✉ prof. dr. Jean J. M. C. H. de la Rosette
info@croesoffice.org

¹ afdeling Urologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Nederland

Tabel 1 Overzicht CROES-registratiestudies.

studies	onderwerp	aantal patiënten	beschrijvende papers
PCNL	percutane niersteenverwijdering	5803	'The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: Indications, Complications, and Outcomes in 5803 Patients' [3]
URS	ureteroscopie bij nierstenen	11.885	'The Clinical Research Office of the Endourological Society Ureterscopy Global Study: Indications, Complications, and Outcomes in 11.885 Patients' [4]
GLS	groenlichtlaser bij benigne prostaatobstructie	713	'Clinical Research Office of the Endourological Society Global GreenLight Laser Study: Outcomes from a contemporary series of 713 patients' [5]
renal Mass-registratie	maligniteiten van de nier	4288	'Current Patterns of Presentation and Treatment of Renal Masses: A Clinical Research Office of the Endourological Society Prospective Study' [6]
UTUC-registratie	maligniteiten van de hoge urinelwegen	open voor inclusie	<i>volgt</i>
IRE-registratie	irreversibele elektroporatie bij maligniteiten van de prostaat	open voor inclusie	<i>volgt</i>

CROES-registratiestudies

De grondslag van registratiestudies, die ook wel observationele studies of epidemiologische studies genoemd worden, is ontstaan vanuit het werk van dr. John Snow en zijn registratie van de cholera-epidemie in Londen in 1855. Met deze registratiestudie ontdekte Snow de lokale waterpomp als infectiehaard van de deze cholera-epidemie [2]. Zijn werk heeft duidelijk gemaakt dat epidemiologie niet altijd uitgaat van de verwékker van problemen, maar wel een belangrijke schakel kan aanwijzen in het ontstaán van problemen.

Registratiestudies zijn observationele studies waarin alle individuen die in aanmerking komen voor een bepaalde behandeling, worden geregistreerd. Er wordt informatie verzameld over de medische behandeling en het beloop van de aandoening, alsmede de specificaties van de ontvangen behandeling, die internationaal, maar ook per centra kunnen variëren. Daarbij is de behandeling per definitie niet anders dan bij individuen die niet in de studie worden geïnccludeerd. Een groot voordeel van een dergelijke aanpak is dat deze makkelijk uitvoerbaar is, omdat de standaardbehandeling wordt gegeven en omdat voor deelname geen specifieke apparaten aangeschaft hoeven te worden of technieken aangeleerd moeten worden. Daarbij hebben registratiestudies niet te maken met strenge inclusiecriteria, zoals worden gebruikt bij randomised controlled trials (RCT's), waarin patiënten op basis van klinische kenmerken worden geselecteerd. Immers, vele patiënten die dagelijks behandeld worden, voldoen juist niet aan de strenge inclusiecriteria van RCT's. Registratiestudies geven hiermee een goed beeld van de daadwerkelijk behandelde populatie. Een registratiestudie geeft belangrijke informatie over de wereldwijde toepassing van bepaalde methoden en technieken.

CROES heeft internationale registratiestudies opgezet betreffende veel voorkomende endo-urologische problemen, zoals maligniteiten van nier, ureter, blaas en prostaat, en van urinestenen en benigne obstructie van de prostaat. Zie het overzicht van deze registratiestudies in tab. 1.

Stand van zaken

Sinds de start van de CROES in 2008, zijn er vier registratiestudies waarvan de inclusie inmiddels gesloten is. De verkregen data worden verwerkt en de follow-up-informatie wordt in een aantal studies nog actief verzameld. Gezamenlijk zijn de CROES-registratiestudies nu reeds verantwoordelijk voor circa 50 wetenschappelijke publicaties, die u kunt vinden op onze website (www.croesoffice.org).

Er zijn twee nieuwe registratiestudies van start gegaan waarvoor inclusie nog mogelijk is. Een van deze studies betreft de diagnostiek bij en behandeling van hogere-urine-wegtumoren. Omdat dit een weinig voorkomende tumor is, bestaan er weinig prospectieve (of gerandomiseerde) studies over. Met behulp van een internationale studie is het mogelijk om voldoende patiënten te includeren en een follow-up van vijf jaar vast te leggen. Wij willen alle Nederlandse centra uitnodigen deel te nemen aan deze nieuwe registratiestudie. Inmiddels hebben ruim 150 internationale centra hun deelname bevestigd. In de tweede studie wordt het gebruik van irreversibele elektroporatie bij prostaatkanker onderzocht; deze studie heeft eveneens een follow-up van vijf jaar. De behandelmethodes is relatief nieuw en biedt de mogelijkheid om prostaattumoren focaal te behandelen. Dit staat tegenover de volledige ablatie van de prostaat met andere, op dit moment toegepaste technieken. IRE kan een grote winst opleveren voor de omliggende structuren en

Tabel 2 Overzicht van de gerandomiseerde CROES-studies.

studies	onderwerp	aantal patiënten	beschrijvende papers
NBI RCT	vergelijken van <i>narrow band imaging</i> vs. wit licht bij blaastumoren	481: WL-groep vs. 484: NBI-groep	'The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging – Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results'[7]
S-Technologies RCT	vergelijken van S-Technologies imaging versus wit licht bij blaastumoren	open voor inclusie	<i>volgt</i>
IRE RCT	irreversibele electroporatie bij maligniteiten van de prostaat	open voor inclusie	'Focal vs extended ablation in localized prostate cancer with irreversible electroporation; a multi-center randomized controlled trial'[8]

daarmee ook een afname in blijvende schade ten gevolge van de operatie.

CROES-RCT's

Bij registratiestudies is het mogelijk om onderzoek te doen naar de belangrijke factoren die een rol spelen bij bepaalde aandoeningen, maar de uitkomsten van gerandomiseerde studies geven informatie over de causaliteit en bepaalde verbanden. CROES is, behalve met registratiestudies, ook van start gegaan met gerandomiseerde (experimentele) studies (RCT's). De opzet van deze studies is lastiger en vergt meer van de deelnemende ziekenhuizen, omdat in dergelijke studies mogelijk ten dele afgeweken wordt van de standaard klinische procedures. In deze studies dient een gezamenlijk vastgesteld behandelprotocol strikt gevolgd te worden. Door af te wijken van standaard klinische procedures en door middel van randomisatie en controle, creëer je met deze studies de ideale opzet om, per interventie, het verschil te bestuderen tussen twee of meer ogenschijnlijk gelijkwaardige groepen. Zodoende kan worden vergeleken of de onderzochte interventie het beoogde effect heeft.

Tab. 2 geeft de gerandomiseerde studies van de CROES weer.

De inclusie van de NBI-studie is gesloten in oktober 2013 en inmiddels heeft deze studie, welke het gebruik van *narrow band imaging* (NBI) en wit licht (WL) vergelijkt om het recidiefpercentage te bepalen bij blaaskanker met betrekking tot veiligheid en effectiviteit, haar eenjaar-data gepubliceerd [3]. De follow-upperiode van deze studie loopt door tot vijf jaar. In 2015 zijn twee nieuwe projecten, de S-Technologies (voormalig SPIES) RCT en de IRE RCT, van start gegaan.

S-Technologies RCT

De S-Technologies RCT is open voor inclusie van nieuwe patiënten en nieuwe centra. De standaardprocedure bij uro-

theelcarcinomen bestaat uit een TURB onder begeleiding van wit licht. De huidige te toetsen methode is eveneens een TURB, maar dan onder begeleiding van wit licht én een nieuwe visualisatietechniek S-Technologies. Het doel van de studie is het vergelijken van het aantal recidieven bij urotheelcarcinomen die zijn behandeld met toevoeging van S-Technologies en het aantal recidieven bij urotheelcarcinomen die zijn behandeld volgens standaardprocedure.

Een voorwaarde voor deelname aan deze studie is het beschikken over S-Technologies. De patiënten worden drie jaar lang gevolgd.

IRE RCT

De inclusie voor de IRE RCT is eveneens open. Het doel van de studie is het bestuderen van de effectiviteit van hemi-ablatie versus focale ablatie bij prostaatkanker. Patiënten zijn geschikt voor inclusie als ze een klinische graad t1c-t2b hebben. De totale studieperiode beslaat vijf jaar en bestaat uit 15 bezoeken, inclusief opname voor de behandeling zelf [4]. Patiënten en behandelaars kunnen niet kiezen of ze een hemi-ablatie of focale ablatie ondergaan. Een in de database ingebouwde randomisatieprocedure bepaalt de uit te voeren procedure.

Een voorwaarde voor deelname aan deze studie is het kunnen beschikken over een IRE-apparaat. Elke patiënt wordt behandeld met minimaal twee IRE-naalden.

Waarom is de CROES succesvol?

Zoals in de inleiding beschreven, is een van de doelen van CROES 'het creëren van een wereldwijd netwerk van centra die zijn betrokken bij endo-urologie'. Dankzij het netwerk van CROES en de bereidheid om data te delen, is er een groot deelnameveld met inbreng van centra over de hele wereld. De impact die de studies hebben door de gebundelde krachten en gezamenlijke patiëntenaantallen, is vele

malen groter dan de impact die individuele centra ooit zouden kunnen hebben.

Voor elk van de studies is een toegewijd *steering committee* aangewezen. Dit is een groep betrokken deskundigen die een rol heeft in het ontwerp en in de vooraf vastgelegde onderwerpen/hypotheses van de studie. Zij bewaken de voortgang en beslissen over de publicatiestrategie. Elke hoofdonderzoeker (*principal investigator*, PI) die meewerkt aan een studie kan deelnemen aan publicaties en presentaties die zijn gebaseerd op de data van alle deelnemende centra. In het geval van de PCNL-registratiestudie zijn alle PI's in twee tot drie publicaties geïnccludeerd.

De afgelopen jaren hebben steeds meer centra uit landen waar het wetenschappelijk onderzoek nog in ontwikkeling is, zich aangesloten bij het CROES-netwerk. Deze centra hebben via CROES de mogelijkheid om hun data te registreren en te delen. PI's met minder internationale bekendheid of wetenschappelijke ervaring kunnen zich op deze manier profileren. Daarnaast kunnen alle deelnemende centra op elk moment beschikken over eigen data.

Datamanagementsysteem

Om de dataverzameling voor de CROES-studies wereldwijd te kunnen faciliteren, is een nieuw datamanagementsysteem (DMS) ontwikkeld, aangezien geconcludeerd werd dat de bestaande systemen niet voldeden. Dit web-gebaseerde DMS is in 2010 van start gegaan en heeft inmiddels meerdere upgrades ondergaan [5]. Het hoofddoel van het DMS is om een veilige, betrouwbare en zeer gebruiksvriendelijke omgeving te creëren voor dataverzameling en -verwerking. Alle gebruikers wereldwijd kunnen met het DMS werken zonder (lange) handleidingen te moeten lezen. De opslag van de data wordt onder andere gewaarborgd doordat het gevalideerde DMS is gesitueerd in een veilig en volledig gecertificeerd datacentrum [5]. Sinds begin 2016 is het systeem ook beschikbaar voor centra die niet aan CROES verbonden zijn. Meer informatie betreffende het DMS is te vinden op www.ts-innovations.com.

Datamonitoring en audit: kwaliteit en transparantie

De ingevoerde data dienen valide en betrouwbaar te zijn. Er worden verschillende stappen ondernomen om deze validiteit en betrouwbaarheid te verwezenlijken. Voordat een deelnemend centrum data kan invoeren in een nieuwe studie dient men akkoord te gaan met het *data transfer agreement* [6].

Monitoring, ofwel controle tijdens de dataverzameling (met name op typefouten) vindt plaats door bij specifieke

variabelen limieten en marges te gebruiken. Een goed voorbeeld hiervan is leeftijd. Een patiënt met een leeftijd vanaf 80 jaar die een behandeling ondergaat, is twijfelachtig, vandaar dat een veld dan een waarschuwing geeft; het is echter wel mogelijk om de data op te slaan. Zodra een leeftijd van boven de 100 wordt ingegeven, is dat niet meer mogelijk.

De beschikbare informatie van verschillende variabelen wordt door de datamanagers ook gecombineerd gecontroleerd en geschoond. Is een lengte aangegeven van 80 cm, maar een gewicht van 175 kg, dan is het goed mogelijk dat een patiënt bedoeld wordt met een lengte van 1,75 m en een bijbehorend gewicht van 80 kg. Deze informatie wordt op groepsniveau gecontroleerd. Voor elke studie is één datamanager verantwoordelijk; deze houdt toezicht op de betreffende studie en hij is ook verantwoordelijk voor het opschonen van de data.

De laatste stap bij het controleren van de data is het uitvoeren van een audit. De CROES heeft een onafhankelijk auditcomité ingesteld om de data-invoer te monitoren en te valideren. Het comité bestaat uit zes leden van de endourologische vereniging. Gebaseerd op de resultaten van de uitgevoerde audits wordt er een advies gegeven. Bij onbetrouwbare of onvolledige data-invoer kan een centrum geëxcludeerd worden [7, 8].

Data-analyse en verwerking

De CROES-datamanagers adviseren en assisteren de auteurs bij het uitvoeren van de methodologie en de statistische analyses [9, 10]. Hierbij worden een goede kwaliteit en state-of-the-artmethoden nagestreefd.

Kosten

In economisch opzicht zijn de kosten beheersbaar en is geen enorme infrastructuur nodig. Door de individuele krachten te bundelen, kan met beperkte financiële middelen een optimaal resultaat bereikt worden. De *Endourological Society* financiert de CROES middels een beurs van partners van de industrie. De deelnemende centra ontvangen geen vergoeding voor het meedoen aan CROES-studies. De huidige studies worden als *investigator initiated* onderzoek gezien, waarbij de data centraal en gelijktijdig met die van andere centra verzameld worden. De centra zijn dus ook zelf verantwoordelijk voor het indienen bij de medisch-ethische commissie en de uitvoering van de studie. De door CROES gebundelde krachten kunnen verder resulteren in het binnenhalen van nationale en internationale externe financiering.

Contact. Als u meer wilt weten of interesse hebt in deelname, bezoek dan www.croesoffice.org, of neem contact op met het CROES-onderzoeksbureau via info@croesoffice.org.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatuur

- De la Rosette J, Gravas S. Clinical research office of the Endourological Society. *J Endourol.* 2009;23:1089–91.
- Snow J. On the mode of communication of cholera. 1855.
- Naito S, Algaba F, Babjuk M, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol.* 2016;70(3):506–15.
- Scheltema MJ, Bos W van den, Bruin DM de, et al. Focal vs extended ablation in localized prostate cancer with irreversible electroporation; A multi-center randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2016;16:299.
- Wijkstra H. And its name is.... DMS Version 3.0.x. *J Endourol.* 2016;30:489–92.
- De la Rosette J, Gravas S. Datatransfer agreement form for CROES research projects. *J Endourol.* 2010;24:501–4.
- Preminger GM, Alken P, Habuchi T, et al. The clinical research office of the Endourological Society Audit Committee. *J Endourol.* 2011;25:1811–3.
- De la Rosette J, Gravas S. Guidelines for implementation of the audit committee. *J Endourol.* 2011;25:273–6.
- Rees Vellinga S van, Spriensma A, Wijnstok N. Introduction of the clinical research office of the Endourological Society office team. *J Endourol.* 2015;29:741–4, Nieuwsbrief.
- Spriensma A, Wijnstok N. Randomized controlled trials: how to describe your study population. *J Endourol.* 2016;30:1–4.

dr. Nienke J. Wijnstok epidemioloog

dr. Alette S. Spriensma onderzoeker/datamanager

drs. Sonja J. van Rees Vellinga psycholoog

prof. dr. ir. Hessel Wijkstra principal investigator, hoogleraar TU/e

prof. dr. Jean J.M.C.H. de la Rosette uroloog, hoogleraar Urologie