

7 De artsen doen geen controles of keuringen meer; hun werkzaamheden hebben uitsluitend betrekking op de eigen patiëntengroep.

8 De artsen wonen, naast de interne teambesprekingen, ook de patiëntenbesprekingen in de ziekenhuizen bij, voor zover het de patiënten van de groep betreft. Het lijkt mij namelijk uitermate belangrijk dat de huisarts regelmatig besprekingen bijwoont over zijn patiënten. Niet alleen in het ziekenhuis, maar ook elders zou dit dienen te gebeuren, waarbij wordt gedacht aan contacten met de organen voor de geestelijke volksgezondheid, zoals Medisch Opvoedkundig Bureau, Bureau voor Levens- en Gezinsmoeilijkheden, Jeugd Advies Centrum en dergelijke. Het is zeer goed denkbaar dat, met name de maatschappelijk werker van de groep deze besprekingen alleen of samen met de betrokken huisarts bijwoont.

9 De leden van het team volgen regelmatig nascholing; met de mogelijkheid dat in de toekomst periodiek examens zullen worden afgenomen, moet ernstig rekening worden gehouden.

10 Het team is betrokken bij de opleiding van artsen en aanstaande huisartsen.

11 Het team verricht onderzoek.

12 Naast de curatieve geneeskunde dient het team eveneens de preventieve taken ten aanzien van de gezondheidszorg te verrichten (zuigelingen- en kleuterzorg) en aandacht te besteden aan gezondheidsvoorlichting en -opvoeding.

13 De revalidatie is vanzelfsprekend een belangrijk onderdeel van het werk.

Deze verhandeling zou ik willen besluiten met een enkele opmerking. De mens zal in de toekomst liefde en genegenheid zoeken in zijn omgeving. Bij alle veranderingen welke wij zullen beproeven, is het noodzakelijk ervoor te waken dat de mens ook in de toekomst bij de huisarts en zijn medewerkers liefdevol wordt bejegend en opgevangen.

Ten aanzien van de organisatie meent Hattinga Verschure dat de overheid in het ordenen zodanig haar plaats moet innemen, dat de voordelen van het particuliere initiatief blijven behouden. Men zou in zijn visie een semi-overheidsorgaan kunnen zien, waarin zowel de particuliere als de overheids-initiatieven zijn gebundeld.

Problemen bij de therapeutische evaluatie van een geneesmiddel tegen hoofdpijn; verslag van een onderzoek

DOOR W. G. ZELVELDER, ARTS

Inleiding. Omdat volgens enkele — ongecontroleerde — onderzoeken het dimetiotazine een gunstig effect zou hebben bij „tension-headache”, werd besloten dit middel in een dubbelblind onderzoek te betrekken, waarbij het zou worden vergeleken met een placebo bij patiënten lijdende aan dit type hoofdpijn.

Dimetiotazine is dimethyl, sulfamido-3 (dimethylamino-2 'propyl) — 10 fenothiazine. De werking komt in de experimentele farmacologie voor een groot gedeelte overeen met die van promethazine; de antihistamine- en antianafylactische activiteit van dimetiotazine is, op gewichtsbasis, ongeveer gelijk aan die van promethazine; de antiserotonine activiteit is ongeveer tweemaal zo groot, de anticholinergische activiteit is zeer zwak. De LD 50 is ongeveer gelijk aan die van promethazine. In een dosering van 80 tot 120 mg heeft dimetiotazine een onmiskenbaar effect bij urticaria; evenzeer staat vast dat het middel slaperigheid kan geven.

Uitvoering. Het onderzoek werd verricht bij poli-

klinische patiënten.* Dimetiotazine en placebo (verder afgekort als D en P) waren beschikbaar in de vorm van capsules. Deze waren noch naar vorm noch naar kleur, smaak en dergelijke van elkander te onderscheiden.

De patiënten ontvingen gedurende vier weken de beide middelen; zij dienden wekelijks voor controle terug te komen met de capsules die eventueel na elke week waren overgebleven. De capsules bevonden zich in flesjes — elk flesje bevatte 50 stuks — die per patiënt eenzelfde nummer hadden. Zij waren voorzien van de letters A, B, C en D. In de eerste week nam de patiënt capsules uit flesje A, in de tweede week uit flesje B, enzovoort. Afhankelijk van de mate van hoofdpijn en van het therapeutische succes, dienden de patiënten driemaal daags een tot twee capsules in te nemen. Teneinde de arts op geen enkel moment de zekerheid te geven dat verandering van medicatie plaatsvond, werden de volgende medicatie-openvolgingen toegepast: DDPP, DPDP, DPPD, PPDD, PDPD, PDDP.

Aan het begin van het onderzoek werd genoteerd welke intensiteit de hoofdpijn der patiënten gewoonlijk had en met welke frequentie zij optrad. De hoofdpijn werd geclassificeerd als: continu

*De commissie voor Klinisch Geneesmiddelenonderzoek T.N.O. zegt de onderzoekers, te weten de heren dr. G. J. Bremer, A. M. van Dongen, P. K. van der Ent Braat, G. C. A. Essens, K. Gill, J. Nooter en M. Sanders, gaarne dank.

hevig, variërend van hevig tot matig, continu matig, variërend van matig tot licht, anders. Slechts eenmaal is van deze laatste mogelijkheid gebruik gemaakt; de hoofdpijn werd daarbij beschreven als „in aanvallen zeer hevig”. Bij de verwerking der resultaten is dit genoteerd als „variërend van hevig tot matig”.

Bij elk controlebezoek werd gevraagd naar de mate van hoofdpijn in de afgelopen week, namelijk erg (=2), matig (=1), licht (=0), nihil (=—1); tevens werd gevraagd hoe de capsules hadden geholpen — slecht (=1), matig (=2), goed (=—1). Spontaan geuite klachten werden genoteerd.

Resultaten. Zes huisartsen hebben in totaal 29 patiënten — zes mannen in leeftijd variërend van 17 tot 47 jaar en 23 vrouwen, in leeftijd variërend van 19 tot 86 jaar — in het onderzoek be-

Tabel 1 Vergelijking effect dimetiotazine en placebo

P = placebo D = Dimetiotazine	Mate van verschil *	Aantal patiënten	
		Hoofdpijn	Werking
P beter dan D	3	1	1
	2	3	0
	1	4	5
P = D	0	6	12
D beter dan P	1	6	3
	2	3	4
	3	3	4
	4	1	1

*Hoe groter het getal, hoe groter het verschil.

trokken. De verdeling der patiënten over de diverse medicatie-opeenvolgingen bleek als volgt: DDPP: 4 patiënten; PPDD: 2; DPPD: 6; PDDP: 9; DPDP: 3 en PDPD: 5 patiënten.

De ongelijkheid van deze verdeling is een gevolg van het feit dat op grond van een voorlopige schatting voor een veel groter aantal patiënten onderzoekmateriaal was klaargemaakt dan voor het aantal patiënten nodig was dat tenslotte in het onderzoek werd betrokken. De ongelijkheid heeft ertoe geleid dat per patiënt werd nagegaan hoe groot het gecombineerde effect van D respectievelijk P is geweest, onafhankelijk van de volgorde van medicaties.

In tabel 1 is aangegeven hoe groot het verschil is geweest tussen D en P ten aanzien van de mate van hoofdpijn bij ieder der 27 patiënten. Het theoretische maximale verschil is zes punten, namelijk tweemaal erge hoofdpijn (= —4 punten) met één der middelen, tegenover tweemaal geen hoofdpijn (= +2 punten) met het andere middel. Tevens is in tabel 1 aangegeven hoe groot het verschil is geweest tussen D en P ten aanzien van het pijnstillende effect der beide middelen. Het theoretisch maximale verschil is in dit geval 4 punten, namelijk tweemaal slecht effect (= —2 punten) tegenover tweemaal goed effect (= +2 punten).

In tabel 2 is voor elk van beide middelen vermeld hoe de correlatie is geweest tussen de mate van hoofdpijn en het (subjectieve) oordeel over het effect van de middelen. Duidelijk blijkt dat er een positieve correlatie bestaat: erge hoofdpijn gaat

Tabel 2 Evaluatie mate hoofdpijn en effect middelen

	Mate van hoofdpijn															
	Dimetiotazine							Placebo								
	Nihil							Erg								
	+2	+1	0	—1	—2	—3	—4	Totaal	+2	+1	0	—1	—2	—3	—4	Totaal
E																
F	—2				1	2	1	4					2	1	5	8
F	—1			1	2	2		5				1	2	1	4	4
F	0		1	4	2			7			1	1	3			5
E	+1		2	1	3			6			1	1	1			3
C	+2	3	2					5	2	1	3	1				7
T																
Totaal	3	0	5	6	8	4	1		2	1	5	4	6	3	6	

Tabel 3 Invloed van middelen en mate van hoofdpijn

Type hoofdpijn	Aantal patiënten	Mate van hoofdpijn							Werking							
		—3 Erg	—2	—1	0	+1	+2	+3 Nihil	—4 Nihil	—3	—2	—1	0	+1	+2	+3
Variërend matig-licht	1				1											1
Continu matig	7		1		1	2	2	1				1	4	1	1	
Variërend hevig-matig	14	1	1	3	3	3		2	1	1		3	5	1	2	1
Continu hevig	5		1	1	1	1	1					1	3	1		

gepaard met een slecht effect, lichte hoofdpijn met een goed effect.

In *tabel 3* is aangegeven in hoeverre de aard van de hoofdpijn van invloed is geweest op de mate van verschil tussen beide middelen, zowel ten aanzien van de aangifte omtrent de hoofdpijn tijdens het onderzoek als ten aanzien van het oordeel over de middelen. Uit *tabel 3* wordt duidelijk dat de verschillen tussen D en P niet samenhangen met de aard van de hoofdpijn. Het is bijvoorbeeld niet zo dat het verschil tussen D en P duidelijker wordt naarmate, althans volgens de anamnese, de hoofdpijn heviger was.

Bespreking. Het onderzoek geeft aanleiding tot een aantal opmerkingen. De beide middelen werden met elkander vergeleken met behulp van twee criteria, namelijk de graad van hoofdpijn en het oordeel over het effect. Deze criteria blijken — achteraf gezien — zodanig parallel te lopen (*tabel 2*) dat met een van beide criteria had kunnen worden volstaan.

Verder bleek dat het aantal verschillende medicatie-opeenvolgingen te groot is geweest in verhouding tot het aantal patiënten. Wij hebben diverse medicatie-opeenvolgingen ingesteld; niet alleen om de arts in het ongewisse te laten omtrent het moment van verandering van medicatie, doch ook om te kunnen nagaan in hoeverre een patiënt bij gelijke medicatie gelijke uitspraken doet. Dit is een verkeerd uitgangspunt geweest.

In dit onderzoek was het oordeel van de patiënt zelf doorslaggevend voor het therapeutische effect. Het is onwaarschijnlijk dat de arts bij zijn notering van de uitspraken van de patiënten zou kunnen worden beïnvloed door het besef dat en wanneer medicatieverandering plaatsvond. De vraag is in hoeverre een patiënt gelijk of anders scoort bij een serie medicaties waarvan hij niet weet of deze gelijk of verschillend zijn; dit is een aparte vraag, die apart onderzoek zou vergen.

Een derde probleem is de aard van de onderzochte klacht. Wij hebben aangenomen dat alle patiënten die in het onderzoek werden betrokken lijdende zijn aan „tension headache”. Wij hebben, arbitrair, de hoofdpijn ingedeeld in continu hevig, variërend van hevig tot matig, enzovoort. Uit de uitspraken der patiënten blijkt dat deze indeling aanvechtbaar is. Er zijn geen patiënten met continu hoofdpijn, of bij wie de hoofdpijn varieert van matig tot licht. De hier bedoelde patiënten

lijden meer of minder frequent aan hoofdpijn, die korte of lange tijd duurt met een variabele intensiteit.

Tenslotte iets omtrent de door ons gevolgde methode van vergelijking van een actief middel (D) met een placebo (P). Wij zijn uitgegaan van de veronderstelling dat de in het onderzoek betrokken patiënten zodanig aan hoofdpijn lijden dat zij daarvoor min of meer geregeld een analgeticum krijgen. Hun gebruikelijke therapie werd tijdelijk vervangen door D en P. Gezien de resultaten komen wij tot de conclusie dat het effect van D niet (noemenswaard) verschillend is geweest van het effect van P. Deze conclusie werpt de vraag op in hoeverre de middelen die de patiënten gewoonlijk (hebben) ontvangen, een ander, beter effect hebben dan D of P.

Wellicht hadden wij eerst de gebruikelijke medicatie van ieder der patiënten moeten vervangen door een niet van het gebruikelijke middel te onderscheiden placebo, ten einde zeker ervan te zijn dat de patiënten — door toeneming van klachten, ontevreden worden met de placebo — geschikt waren voor onderzoek. Pas dan zou een dubbelblind onderzoek, waarbij de oorspronkelijke medicatie zou worden vergeleken met D, kunnen leiden tot enige conclusie omtrent het therapeutische effect van D. Bij een dergelijk onderzoek dient mijns inziens de patiënt te weten dat hij verschillende middelen krijgt, ook al lijken deze qua smaak, vorm, kleur, enzovoort, precies op elkander.

Het is voldoende bekend dat het oordeel van een patiënt die niet weet dat het om verschillende middelen gaat, minder betrouwbaar is. Het oordeel over de eerste medicatie beïnvloedt het oordeel over de tweede medicatie; de uitspraak „heel goed” belemmert — door consideratie met de dokter — de uitspraak „heel slecht” omtrent een volgende medicatie waarvan de patiënt veronderstelt dat het nog steeds om hetzelfde middel gaat!

Thans weten wij nog niets. Juist door de aard van de „tension headache” is het niet onmogelijk dat (een deel van) de patiënten niet „deugt”, dat wil zeggen dat hun hoofdpijn zodanig is, dat hun gebruikelijke therapie geen ander effect heeft dan het bieden van het soelaas dat ook een placebo biedt. Het enige dat wij kunnen zeggen is dat bij deze 27 patiënten, het effect van D niet noemenswaard verschillend is geweest van dat van P en dat onbekend is in hoeverre de gebruikelijke therapie van deze patiënten een ander effect heeft dan van deze beide middelen kon worden vastgesteld.