

Een technisch mislukt onderzoek met ethacrynezuur*

DOOR DR. F. A. NELEMANS, ARTS

Ethacrynezuur, een diureticum, gesynthetiseerd in de laboratoria van Merck Sharp en Dohme, is sinds 1962 onderwerp geweest van een groot aantal onderzoeken, zowel bij dieren als bij mensen. Wat de laatste onderzoeken betreft waren het voornamelijk patiënten die in ziekenhuizen door specialisten werden behandeld: de indicatie was streng, de controle van electrolytstofwisseling rigoureuus en de observatie nauwkeurig. Dank zij deze onderzoeken is aangetoond dat ethacrynezuur een zeer werkzaam diureticum is, dat nog diurese kan geven bij oedeempatiënten bij wie andere diuretica, alleen of gecombineerd, niet voldoende werkzaam zijn. De dosering moet zorgvuldig worden gereguleerd ter voorkoming van een sneller of sterker verlies aan vocht en elektrolyten dan wenselijk of noodzakelijk is. Ofschoon vele patiënten geen extra kalium nodig hebben, is de toediening van kaliumchloride of aldosteron-antagonisten of wel beide tijdens de behandeling met ethacrynezuur raadzaam, in het bijzonder bij patiënten met cirrose of nefrose en bij gedigitaliseerde patiënten. Verruiming van het zoutgebruik voorkomt in de regel het ontstaan van hyponatriëmie, hypochloremie en hypokaliëmie. Patiënten met cirrose vereisen echter gewoonlijk minstens een matige zoutbeperking.

Onder de nevenwerkingen, het gevolg van excessief water- en elektrolytenverlies bij te hoge dosering, moeten slaptegevoel, spierkramp, parasthesiën en dorst worden gerekend. Ook metabole alkalose, bijvoorbeeld bij patiënten met cirrose en ascites, kan voorkomen. Een te sterke diurese kan acute hypotensie veroorzaken; een snelle contractie van het plasmavolume en de daaruit voortvloeiende hemoconcentratie, bij oudere hartpatiënten trombo-embolie. Een tijdelijke verhoging van de reststikstof van het serum kan optreden, evenals een reversibele hyperuricemie. Van de kant van het maagdarmkanaal zijn anorexie, pijn in het epigastrium, dysfagie, misselijkheid, braken en diarree beschreven. Tot de weinig frequent gesignaleerde nevenwerkingen behoren exantheem, hoofdpijn, wazig zien, vermoeidheid, angst en verwardheid.

Om een indruk te krijgen of de toepassing van ethacrynezuur bij niet-klinische patiënten onverwachte problemen zal geven, werd het plan opgevat

bij 200 patiënten, afkomstig van een groot aantal huisartsen, een onderzoek daaromtrent in te stellen. De medewerkende artsen zouden één tot vijf patiënten met vochtretentie behandelen met ethacrynezuur; over de behandeling zou na zes en na twaalf weken op verstrekte formulieren worden gerapporteerd. Men zou aanvangen met een dosering van 50 mg na het ontbijt. Bij dagelijkse verhoging van 25 tot 50 mg zou de dosis worden opgevoerd tot de hoogte nodig om een gewichtsverlies van 0,5 tot 1,0 kg per dag te krijgen. Meer dan 400 mg per dag zou niet mogen worden gegeven.

Het formulier bevatte vragen over: initialen, leeftijd en geslacht van de patiënt; of en zo ja waarmede voorafgaande diuretische therapie was beoefend en wat het succes ervan was; de dosering van ethacrynezuur in mg per dag; het aantal dagelijks gegeven doses; dyspnoe; oedeem; ascites; lichaamsgewicht; bloeddruk; neveneffecten; laboratoriumgegevens; beoordeling van de therapie en eventueel commentaar. De huisartsen werden door de medische dienst van Merck Sharp en Dohme persoonlijk bezocht; er werd na een duidelijke uiteenzetting waarom het ging, gevraagd of zij hun medewerking wilden verlenen. 142 artsen verklaarden zich bereid met een totaal aantal van 264 patiënten aan het onderzoek mee te doen. De artsen die niet spontaan de ingevulde formulieren terugstuurden, ontvingen één of meer „reminders” of werden bezocht.

Na veel inspanning kon worden vastgesteld dat veertien artsen in briefjes over 28 patiënten enige vage, algemene gegevens verstrekten, waarmede verder niets kon worden gedaan en dat 66 artsen over 103 patiënten min of meer ingevulde formulieren hadden teruggezonden. Ondanks de gedane toezeggingen bleken dus van de 142 artsen 62 geen enkele patiënt in het onderzoek te hebben betrokken.

Afgesproken was dat de patiënten twaalf weken zouden worden behandeld; in de praktijk bleek dat hiervan niets is terechtgekomen, zoals de volgende tabel laat zien (*tabel 1*).

Van drie patiënten kon niet worden nagegaan hoe lang zij werden behandeld. Bij tien patiënten werd de therapie gestaakt op grond van bijwerkingen, bij twaalf anderen om niet vermelde redenen, van de meeste andere patiënten is niet aangegeven waarom de behandeling van twaalf weken niet is volgehouden of waarom de therapie langer dan de afgesproken periode is voortgezet. Van enkele patiënten is namelijk aangegeven dat de proef moest

* Afdeling Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO.

Tabel 1. Overzicht van de duur der behandeling.

Aantal patiënten	Behandelingsduur	
1	4	} dagen
1	5	
1	6	
2	1	
9	2	
8	3	
10	4	} weken
15	5	
26	6	
7	7	
3	8	
1	9	
2	11	
2	12	
4	13	
2	14	
1	16	
1	17	
1	23	
3	24	

Tabel 2. Overzicht resultaat der behandeling.

Niet af te lezen of niet te beoordelen	27
Niet veranderd	23
Achteruitgegaan	1
Verbeterd	30
Dubieus verbeterd	13
Verbeterd, doch (te) veel bijwerkingen	4
Alleen bijwerkingen	4

worden beëindigd omdat geen ethacrynezuurdragees meer aanwezig waren, zonder explicatie waardoor dit het geval was (iedere arts ontving voor iedere patiënt voor twaalf weken proefmateriaal).

De volgende diagnoses werden vermeld: oedeem van de benen: 17 (trombose 1, statisch 9, ideopathisch 1, niet verder aangegeven 6); decompensatio: 55; dreigende decompensatio: 1; hypertensie: 17; nefrose: 1; adipositas: 4; vochtretentie e causa ignota: 1; Ca-metastasen: 2; asthma cardiale: 1. Van vier patiënten was de diagnose niet te achterhalen.

Het resultaat werd door de arts aangegeven als slecht: eenmaal; geen: achtmaal; voorbijgaand gunstig: tweemaal; gunstig: negenenzeventig maal. Van de overige patiënten was geen resultaat vermeld. Vaak kon uit de formulieren in geen enkel opzicht worden afgeleid waarop het oordeel van de arts berustte.

Op grond van de formulieren werd getracht aan de hand van vermelde criteria (gewicht, benauwdheid, oedeem) een inzicht te krijgen in het resultaat der behandeling. De volgende tabel werd samengesteld (tabel 2).

Deze tabel vertoont weinig overeenkomst met het resultaat zoals dit door de arts werd aangegeven.

62 patiënten vertoonden geen bijwerkingen; van 34 patiënten werd vermeld dat zij wel bijwerkingen hadden waargenomen; omtrent 7 patiënten werd geen informatie verstrekt. De volgende bijwerkingen werden aangegeven: onbekend: 3; anorexie: 1; misselijk: 4; misselijk en braken: 2; misselijk en diarree: 1; misselijk, braken en hoofdpijn 1; misselijk en duizelig: 2; misselijk en griepig: 1; misselijk, paresthesie: 2; maagbezwaren: 2; branderig op de maag, dorst: 1; diarree: 1; duizelig: 3 duizelig, dorst: 1; dorst 1; hoofdpijn 1; moeheid: 2; algeheel malaisegevoel: 1; hypotensie: 1; jeuk: 1; urticaria?: 1; nachtelijke benauwdheid 1. Het post en propter, eventuele andere oorzaken en de realiteit van deze klachten zijn verder niet te achterhalen.

De gegeven dosering is lang niet altijd nauwkeurig vermeld in het algemeen bewoog deze zich tussen 50 en 100 mg per dag, maar minder en ook meer (tot 250 mg per dag) werd gegeven. Tussen klachten en dosering was geen verband te vinden; het is zeker niet zo dat bij de hoge doseringen frequenter klachten werden gemeld dan bij de lage doseringen.

Het succes van voorafgaande behandeling werd aangegeven met: gunstig: bij 14 patiënten; dubieus: bij 5 patiënten; voorbijgaand goed: bij 1 patiënt; nihil: bij 7 patiënten.

Lichaamsgewicht, bloeddruk en dyspnoe werden zeer onregelmatig en weinig frequent vermeld; laboratoriumgegevens ontbreken vrijwel. Gezien het feit dat vele formulieren onvolledig of slecht zijn ingevuld en er geen enkel gegeven bestaat over de gronden waarom de gegevens van een groot aantal patiënten niet zijn ingestuurd, kan over dit onderzoek statistisch verder niets worden gezegd.

Vermelding van dit onderzoek werd nuttig geacht, niet om iets over ethacrynezuur te kunnen zeggen, maar als voorbeeld van het feit dat er in Nederland op het gebied van evaluatie van geneesmiddelen nog wel het een en ander moet veranderen. Te weinig artsen begrijpen blijkbaar dat statistische onderzoeken op dit gebied slechts met succes kunnen worden verricht, wanneer het opgestelde protocol rigouzeus wordt gevolgd. Afwijkingen maken het onderzoek waardeloos. De inspanning van degenen die zich wel de moeite getroosten de formulieren nauwkeurig in te vullen en de patiënten kritisch uit te zoeken en te vervolgen, wordt volkomen illusoir wanneer anderen er zich met een Jantje van Leiden van afmaken. Dit onderzoek is beschreven als een praktisch voorbeeld hoe dat kan gebeuren.