

Modern onderzoek van geneesmiddelen*

DOOR DR. F. A. NELEMANS

Iedere praktizerende arts komt regelmatig voor de beslissing te staan of hij een van zijn patiënten een geneesmiddel dat hij voordien niet of nauwelijks heeft gebruikt, moet voorschrijven. Enerzijds is dit het geval bij patiënten die een aandoening hebben en die niet reageren op de voorgeschreven therapie of voor wie tot heden toe geen (werkelijke) behandeling is aangewezen, anderzijds bestaat de situatie waarin een werkzaam en bruikbaar medicament zou moeten worden vervangen door een dat (nog!) beter is.

De behandelende arts zal deze beslissing slechts verantwoord kunnen nemen, wanneer hij zich zo goed mogelijk heeft georiënteerd omtrent hetgeen over het geneesmiddel in kwestie bekend is. Deze oriëntatie kan alleen zinvol gebeuren wanneer hij weet welke de punten zijn die aandacht verdienen, waar in het onderzoek gemakkelijk fouten kunnen worden gemaakt en hoe vaak een foutieve conclusie wordt getrokken.

Van de praktizerende arts zal meer en meer medewerking worden gevraagd bij het onderzoek van (nieuwe) geneesmiddelen.

Ook in dit geval zal hij van de grondslagen van het onderzoek op de hoogte moeten zijn. Eensdeels moet hij de principes kennen om te kunnen beslissen of hij zijn patiënten aan het onderzoek mag laten meedoen, anderdeels kan slechts een arts die in essentie weet waar het om gaat op betrouwbare en efficiënte wijze aan een onderzoek deelnemen.

Elk onderzoek van geneesmiddelen begint heden ten dage in het laboratorium. Het is zeker een gegrond principe om als algemene stelling te aanvaarden dat onderzoek bij de mens slechts mag geschieden, wanneer onderzoek in de reageerbuis, met dierlijke organen en bij het dier in zijn geheel ons niet verder kan brengen. Wel moet hieraan worden toegevoegd dat in zeer vele omstandigheden in het experiment met dieren geen bruikbaar model voor de omstandigheden bij de mens waarin men het middel wil gebruiken, bestaat. In dergelijke gevallen hebben dierexperimenten dan ook geen zin. Om slechts enkele te noemen waarvoor op dit moment nog geen bruikbare experimenten bij dieren bestaan of die in elk geval niet worden gebruikt: pijn voor de groep analgetische antipyretica, angina pectoris, migraine, reuma, apoplexie, atherosclerose, asthma bronchiale, schizofrenie, „nervositeit”, depressie, hoest.

* Voordracht gehouden op 12 november 1968 voor de afdeling Alphen a/d Rijn.

Alle dierexperimenten die op dit gebied worden gedaan kunnen voor de clinicus een excuus zijn om een bepaalde stof te gaan onderzoeken, maar zij kunnen daarvoor nooit een grondslag vormen.

Het is zo eenvoudig geformuleerd dat onderzoek bij de mens pas mag geschieden wanneer onderzoek in vitro en bij het dier volledig is verricht, maar het is veel moeilijker aan te geven wat dit in de praktijk behelst.

Wil onderzoek bij dieren een voorspellende waarde hebben, dan moet men weten dat de mens zich in principe gelijk aan het dier gedraagt. Bij de huidige kennis van zaken betekent dit in de eerste plaats dat men moet weten dat het dier waarbij onderzoek wordt gedaan, wat zijn „stofwisseling” betreft gelijk is aan de mens. In een aantal gevallen zal dit de keuze doen vallen op bijzondere dieren. Het is zeker zinvol wanneer de onderzoeker motiveert waarom hij voor zijn proef dit en niet een ander dier (heeft) gebruikt.

Toxiciteitsonderzoek, zowel het acute als het chronische, heeft alleen maar zin wanneer men weet of toch in ieder geval aanwijzingen heeft, dat het dier wat betreft opname, verdeling in de weefsels, omzetting en uitscheiding op gelijke wijze als de mens reageert; bovendien moet men bij een eventuele aanwezige toxiciteit zich afvragen of wat dit betreft het proefdier niet afwijkend van de mens reageert. Het feit dat twee of drie proefdieren onderling gelijk reageren, geeft zonder nader onderzoek geen enkele zekerheid dat de mens net zo zal reageren.

Momenteel is mijns inziens de juiste gang van zaken dat men van de al dan niet nieuwe te onderzoeken verbinding — na voorafgaand gericht farmacodynamisch onderzoek, waaruit de nuttigheid ervan blijkt — bij een aantal dieren in het acute experiment een LD 50 (dit is de dosering waarbij de helft van de proefdieren overlijdt) door intraveneuze toediening bepaalt en dat men op grond van de gevonden gegevens vaststelt welke dosis bij de mens zonder gevaar kan worden gegeven, benevens welke bloedspiegels, respectievelijk urine-spiegels en wat dies meer zij men kan verwachten.

Op grond van voorafgaand onderzoek bij het dier waarbij de bepalingsmethoden zijn uitgewerkt, kan men nagaan of de desbetreffende bepalingen bij de mens mogelijk zijn.

Bij een klein aantal daarvoor geschikte en coöperatieve patiënten — liever dan gezonde „vrij-

willigers' wordt vervolgens het desbetreffende onderzoek gedaan.

Dit onderzoek levert dan gegevens op over de zogenaamde halfwaardetijd — dit is de tijd waarin de helft van het geneesmiddel uit het bloed verdwijnt — de omzetting en de uitscheiding. Eerst dan kan men het proefdier uitzoeken voor de chronische toxiciteitsproeven. Wanneer de marge tussen de minimale dosis per kg lichaamsgewicht die afwijkingen geeft bij het proefdier en de te verwachten therapeutische dosis bij de mens (eveneens in mg per kg lichaamsgewicht) tenminste een factor twintig bedraagt, kan met een proef van drie maanden worden volstaan; een eventueel carcinogenetische werking wordt hierbij buiten beschouwing gelaten.

Farmacologisch onderzoek bij het dier zal in het algemeen moeten omvatten: gegevens over opname, weefselverdeling, omzetting en uitscheiding en daarmee dus ook de zogenaamde halfwaardetijd ($T^{1/2}$); „algemene” farmacologie, dat wil zeggen algemene invloed op ademhaling, hart, bloedvaten, maagdarmkanaal, nieren enzovoort. Verder moet indien mogelijk een specifiek onderzoek plaatsvinden naar de eigenlijke therapeutische werking met opheldering van het werkingsmechanisme, een chronisch toxiciteitsonderzoek en tenslotte eventueel een onderzoek naar interacties van de stoffen waarvan kan worden verwacht dat zij vaak met de speciale verbinding zullen worden gecombineerd bijvoorbeeld diuretica tezamen met een antihypertensiemiddel.

Voordat deze proeven worden gedaan zal men zich elke keer opnieuw moeten afvragen of dergelijke onderzoeken enige voorspellingskracht hebben ten opzichte van wat bij de mens zal gebeuren. Wanneer dit niet het geval is, kunnen zij beter niet worden gedaan, omdat zij dan alleen maar misleidend zijn. Zij kunnen dan alleen maar of ten onrechte werkzaamheid of veiligheid suggereren of ten onrechte een misschien nuttige stof van verder onderzoek uitsluiten.

Zijn de laboratoriumproeven gunstig verlopen respectievelijk niet verder mogelijk, dan zal verder onderzoek bij de mens moeten worden verricht wil men meer te weten komen. De beslissing hiertoe is niet altijd eenvoudig. Immers zolang men de uitkomst niet weet, is het ook niet mogelijk om te zeggen of een dergelijk onderzoek de moeite waard zal zijn. In een aantal gevallen wordt het dus min of meer een gok of men wel of geen onderzoek moet doen.

Onderzoek van met name nieuwe verbindingen valt bij de mens in twee totaal gescheiden groepen uiteen namelijk in klinische farmacologie — ook wel humane farmacologie genoemd — en in therapeutische waardeschatting.

Klinische farmacologie is het onderzoek over opname, verdeling, omzetting, uitscheiding, werking en werkingsmechanisme bij de mens.

Deze wetenschap maakt principieel van dezelfde technieken gebruik als de experimentele dier-

farmacologie, waarbij aan het onderzoek vanzelfsprekend een groot aantal beperkingen is opgelegd. De mens mag nu eenmaal geen schade ondervinden en geen pijn, het proefdier in principe geen pijn. In een aantal gevallen is de humaan (klinisch) farmacologische onderzoeker ten opzichte van zijn collega die met dieren werkt, in het voordeel. De communicatie tussen mens en mens is nu eenmaal altijd beter dan de communicatie tussen mens en dier. Bovendien kan de mens vaak coöperatie geven, wat bij het dier is uitgesloten.

Humaan farmacologisch onderzoek is een wetenschap, waaraan tot heden toe om diverse redenen nog betrekkelijk weinig is gedaan. Deze wetenschap wordt steeds belangrijker, niet in de eerste plaats omdat de bij de mens verkregen gegevens zo belangrijk zijn, maar ook omdat het alleen op deze wijze mogelijk is om tot dierproeven te komen die een beter voorspellende waarde hebben dan de huidige. Het moet toch immers als ideaal worden gezien, dat de mens bij de proef slechts als bevestigend sluitstuk van de experimentele farmacologie optreedt en niet zoals dit nu het geval is, in vele gevallen op zichzelf een „proefdier” vertegenwoordigt.

Met de huidige kennis en technieken is het momenteel meestal wel mogelijk aan de hand van een minimaal aantal proeven bij de mens en een uitgebreid onderzoek bij het dier te voorspellen hoe de gezonde mens zal reageren en wat hij met deze stof zal gaan doen. Erg interessant is dit niet; waar het om gaat is hoe de zieke mens reageert. Op vele gebieden is de aansluiting met het laboratorium echter nog steeds bedroevend slecht. Waarschijnlijk haalt één van de honderd verbindingen die de kliniek worden „ingestuurd” de eindstreep (om dan soms kort daarna door een betere te worden vervangen). Voordat aan de echte therapeutische waardeschatting wordt begonnen is dus meestal reeds een paar jaar aan laboratoriumonderzoek besteed, waarbij talrijke mensen van zeer verschillende disciplines zijn betrokken zoals chemici, analytici, farmacologen, pathoog-anatomen en apothekers zodat de onderzoeken al spoedig honderdduizend gulden of zelfs een veelvoud daarvan gaan kosten. Gezien deze feiten bestaat dus een dringende behoefte aan een betere rendabiliteit van het onderzoek.

De therapeutische waardeschatting van een geneesmiddel omvat het onderzoek dat de therapeutische werkzaamheid en de gevaren voldoende nauwkeurig vaststelt. Dit soort biologisch onderzoek is experimenteel natuurwetenschappelijk onderzoek dat aan alle eisen die aan ander natuurwetenschappelijk onderzoek worden gesteld, eveneens moet voldoen.

Het kernpunt van experimenteel wetenschappelijk onderzoek is, dat men in een gegeven situatie één factor varieert en vervolgens onderzoekt hoe de andere factoren variëren. Reproduceerbaarheid van de proef wordt nagegaan door opnieuw van precies dezelfde toestand uit te gaan.

Hierbij komen enkele punten in het geding die voor vele huisartsen heel moeilijk zijn te aanvaarden, maar die desalniettemin hun validiteit bij elk onderzoek dat ernaar is verricht, hebben bewezen.

Het eerste punt is dat het effect van een geneesmiddel niet alleen wordt bepaald door zijn farmacologische eigenschappen, maar ook door de mening welke de arts, de patiënt en zijn omgeving over de uitwerking hebben. Dit geldt niet alleen op het gebied der klachten welke men als psychosomatisch omschrijft, maar ook op vele serieuze gebieden zoals bijvoorbeeld in het geval van carcinoom.

Het tweede punt is, dat de beoordeling van het effect van een geneesmiddel vaak mede wordt beïnvloed door hetgeen men ervan verwacht. Eenzelfde effect zal bij een patiënt bij wie men a priori geen succes van het geneesmiddel meent te mogen verwachten anders worden gewaardeerd dan bij een patiënt bij wie men een spoedig herstel verwacht. In het eerste geval vindt vaak sterke onder- of overwaardering plaats, afhankelijk van de instelling van de onderzoeker.

Het derde punt is, dat de arts vaak uitermate slecht een prognose stelt, zodat een bepaalde verandering ten onrechte aan een therapeutisch effect wordt toegeschreven, terwijl deze verandering slechts het gevolg is van het spontane verloop van de ziekte.

Het bovenstaande betekent dat de individuele arts — hoe beroemd hij ook mag zijn — op grond van eigen ervaring niet in staat is betrouwbare uitspraken over de therapeutische waarde van geneesmiddelen te doen. De arts zal moeten leren aanvaarden dat hij zijn mening moet baseren op wetenschappelijk verantwoorde gegevens en niet op eigen indrukken.

Wil men een verantwoord onderzoek doen, dan zal men alle omstandigheden gelijk moeten houden met uitzondering van één: en dat is het geneesmiddel. Wanneer men echter alleen het geneesmiddel en niets anders wil variëren, moet men met de zogenaamde dubbelblinde techniek gaan werken. Immers alleen wanneer arts, patiënt en omgeving niet weten wanneer wat aan de patiënt wordt gegeven is een farmacotherapeutische waardeschatting mogelijk.

Dit dubbelblinde onderzoek — dubbelblind genoemd omdat patiënt noch arts op de hoogte zijn van wie wat krijgt — behoeft niet zonder meer in te houden dat bij een onderzoek een geneesmiddel is betrokken. Men kan ook tegen een ander geneesmiddel onderzoeken of door met verschillende doseringen (een kwart, een half, één, twee) te werken een doseringswerkingscurve opbouwen.

In het kader van dit artikel zal worden volstaan met te vermelden dat een dubbelblind onderzoek ook inderdaad dubbelblind moet zijn door alle patiënten het geneesmiddel A en/of B te geven, terwijl wanneer alle A's aan elkander gelijk staan en alle B's ook aan elkander gelijk zijn er geen sprake is van een echt dubbelblind onderzoek.

Er zijn situaties waarin een dubbelblind onderzoek ethisch niet is verantwoord — bijvoorbeeld carcinoompatiënten in een onderzoek van cytostatica waarbij placebo's zijn betrokken —, er zijn situaties waarin een dubbelblind onderzoek niet nodig is — talrijke onderzoeken op het gebied der antibiotica — maar in verreweg de meeste gevallen voert een dubbelblind onderzoek met een zo gering mogelijk aantal patiënten in de kortst mogelijke tijd tot een zo betrouwbaar mogelijke uitspraak. De waarde van het onderzoek wordt bepaald door zijn technische kwaliteiten, niet door de kwaliteiten van de onderzoeker die het heeft gepubliceerd.

Wanneer het onderzoek is verricht en bepaalde conclusies toelaatbaar kunnen worden geacht, dan zijn voor de arts de volgende twee zaken van eminent belang.

Ten eerste. Zijn de patiënten op wie het onderzoek betrekking heeft zodanig, dat de uitkomsten van het onderzoek geldigheid hebben voor de patiënt die wij willen behandelen of met andere woorden: mogen wij extrapoleren? Kritische bestudering van het onderzoek geeft ons bijna altijd een antwoord op deze vraag.

Ten tweede. Wanneer in een dubbelblind onderzoek tussen de twee of meer behandelingswijzen een verschil is gevonden dan wordt de waarde van dit verschil opgegeven, terwijl meestal een zogenaamde P-waarde ($P = 0,05$; $P = 0,001$; $P = 0,001$ enzovoort) daaraan wordt toegevoegd. Hierover bestaat nogal eens misverstand. De P-waarde geeft alleen iets aan over de grootte van de kans waarmee het gevonden verschil aan het toeval kan worden toegeschreven. Hoe kleiner de P-waarde, hoe kleiner deze kans; bij $P = 0,05$ is deze 1 op 20, bij $P = 0,01$ is deze 1 op 100, bij $P = 0,001$ is deze minder dan 1 op 1000. De P-waarde zegt echter niets over de grootte van het verschil, alleen maar iets over de zekerheid waarmee het bestaan van het verschil is aangetoond. De arts zal zich dus elke keer opnieuw duidelijk moeten afvragen, ook wanneer de P-waarde uiterst klein is — en de waarschijnlijkheid dat het verschil in uitkomsten aan de therapie mag worden toegeschreven dus heel groot is — of het gevonden verschil gezien vanuit het standpunt van de clinicus ook werkelijk enige betekenis heeft.

Het kan wel eens een moeilijke beslissing zijn bij welke waarde van P een eventueel onderzoek moet worden beëindigd; met name komt dit aan de orde wanneer men de zogenaamde sequentie-techniek toepast. Deze techniek behelst dat men na elk onderzoek bij één of bij een bij elkander behorend paar patiënten nagaat of met inachtname van hetgeen de statistiek hiervoor eist, een conclusie kan worden getrokken met een van te voren vastgestelde betrouwbaarheid. Is dit niet het geval dan vervolgt men het onderzoek bij de eerstvolgende patiënt of bij het eerstvolgende paar patiënten dat zich aanmeldt.

Wanneer het resultaat van dit onderzoek bekend is, gaat men opnieuw na of een conclusie kan worden getrokken. Is dit niet het geval dan wordt het onderzoek op dezelfde wijze voortgezet. Het essentiële van deze wijze van werken is dus, dat pas nadat de gegevens van een patiënt of een paar patiënten beschikbaar zijn gekomen wordt nagegaan of verder onderzoek nog noodzakelijk is.

Hoewel van te voren is vastgesteld welke P-waarde men voor de zekerheid waarmee de conclusie kan worden getrokken aanvaardt, kunnen in de praktijk onverwachte uitkomsten het noodzakelijk maken de P-waarde te herzien. Juist bij de sequentietechniek kan van patiënt tot patiënt het onderzoek worden vervolgd.

In de praktijk blijkt dat deze wijze van werken in de omstandigheden waarin een en ander mag worden toegepast — en dat kan primair de statisticus beoordelen — met zich brengt dat voor een proef gemiddeld dertig procent patiënten minder nodig is dan bij toepassing van andere methoden.

De meeste onderzoeken op het gebied van de therapeutische waardeschatting eisen een intensieve voorbereiding en een grote krachtsinspanning. Wanneer een onderzoek goed is gedaan, zal een andere onderzoeker niet zo gauw ertoe komen het onderzoek te herhalen. Een foutieve uitspraak — $P = 0,05$ betekent dat gemiddeld één van de twintig uitspraken foutief is — zal dus niet zo ge-

makkelijk worden gecorrigeerd. Een $P = 0,001$ betekent een veel zekerder uitspraak, maar dan moet een groter aantal patiënten worden onderzocht. Dit heeft tengevolge dat meer patiënten in de onderzoeksperiode niet optimaal worden behandeld of zelfs overlijden.

Wanneer men de kenmerken van het ultra moderne geneesmiddelenonderzoek samenvat dan zijn deze de volgende.

1 Reeds in een zo vroeg mogelijke fase in het dierexperiment wordt gezocht naar methoden om een inzicht te verkrijgen in opneming, verdeling, omzetting en uitscheiding van de desbetreffende stof.

2 Voordat subacute, subchronische en chronische toxiciteitsproeven worden uitgevoerd wordt nagegaan of opneming, omzetting en uitscheiding bij de voor het onderzoek bedoelde dieren analogieën vertonen met hetgeen bij de mens gebeurt.

3 Dierproeven die geen voorspellende waarde hebben voor de mens worden niet gedaan.

4 Therapeutische waardeschatting bij de mens geschiedt op de grondslagen van het natuurwetenschappelijke onderzoek; het wordt volgens statistische normen opgezet, uitgewerkt en geïnterpreteerd.

5 De waarde van uitspraken wordt bepaald door de kwaliteit van het onderzoek op grond waarvan zij werden gedaan, niet door de kwaliteit van de onderzoeker.

Uit de praktijk van een huisarts: Ervaringen van een waarnemer

DOOR J. KOOPMAN, ARTS

Waarom is in dit tijdschrift nooit iets geschreven over observaties door of ervaringen van een waarnemer in de huispraktijk? Natuurlijk zou men kunnen stellen dat de waarnemer eigenlijk geen huisarts is en wetenschappelijkheid meestal niet zijn sterkste zijde is. Maar vrijwel iedere huisarts heeft waarnemerservaring en in vrijwel elke praktijk, die wat langer bestaat is een waarnemer geweest door ziekte of vakantie van de betreffende huisarts.

De waarnemer is een soort half-eigen huisarts. Hij kan slechts functioneren per gratie van degene voor wie hij waarneemt. Belt hij ergens aan, dan wordt hij pas huisarts voor wie hem de deur opent door de naam te noemen van degene die hij vervangt. Dan pas krijgt hij de voorrechten en het vertrouwen die daarbij behoren. Dan komen ook de confidenties en de openheid: „Dokter moet weten, dat . . .”

Blijkbaar leeft de rol van de huisarts bij de patiënten zo duidelijk, dat hij — tijdelijk — gemakkelijk is over te dragen. Men wordt aanvaard in

plaats van de ander. Het is dan ook van veel belang om — met behoud van eigen aard — zo goed mogelijk diens behandelingspatroon aan te houden. Want de verwachting van de patiënt is daarop afgesteld: „Dokter meet altijd de bloeddruk op . . .”

In deze praktijk stond ook overal een waskom met water, een nieuw stuk zeep en een schone handdoek klaar. Ook als de kraan nabij was. Want men weet hoe het hoort bij het bezoek van de dokter: de spelregels van het bezoek van de huisarts liggen vast. Zo vervult de waarnemer tegen een on-eigen achtergrond de rol van een ander, de huisarts.

Wat treft zijn oog? In de eerste plaats de entourage. Aan de stadsarts valt het op dat in de dorpspraktijk de eigenlijke huisingang achterom is. De voordeur had vaak zelfs niet eens een bel. De bewoners, minder gefrustreerd door bouw- en woningtoezicht, hadden duidelijk hun merktekens gezet op het eigen terrein, door heggen, muurtjes, goed bewerkte tuintjes en zelf aangebouwde serres. Lelijk misschien, maar een aardser en meer