

en nadelen, vergeleken met toestellen als de Sicca en A.O. Spencer.

Voordelen: Direct afleesbaar in g⁰%, geen subjectieve beoordeling kleurnuances; eenvoudig zelf te ijken; grotere nauwkeurigheid.

Nadelen: Duurder; nauwkeurig afmeten van bloed en reagens vereist; meer tijd nodig; bloedreagens mengsel moet drie minuten staan; apparaat kan niet bij de patiënt thuis worden gebruikt. (desgewenst kan wel een buisje met reagens worden meegenomen, (rubber stoppen zijn bijgeleverd); reagens moet geregeld (eens per twee weken) worden ververs.

Doorslaggevend zal over het algemeen zijn of men een zodanig grote behoefte heeft aan nauwkeuriger uitkomsten, dat men de bezwaren er voor over heeft. In plaatsen met een goed geoutilleerd huisartsenlaboratorium zal deze behoefte zeer veel geringer zijn dan daar, waar een dergelijke voorziening afwezig is of voor de patiënt moeilijk bereikbaar. Een vergelijkend onderzoek naar de be-

trouwbaarheid van een drietal apparaten (Sicca, A.O. Spencer en Atago) wordt op het ogenblik voorbereid. Het is de bedoeling de uitkomsten van dit onderzoek te zijner tijd te publiceren.

Summary. A new haemoglobinphotometer, working on the principle of hemiglobincyanide-determination, made in Japan, is available in the Netherlands now. The instrument is discussed; the results of a trial are given. It is suggested that a photometer of this type may prove useful to those general practitioners who do not have professional laboratory facilities within their reach.

Donath, W. F., e.a. De betrouwbaarheid van hemoglobinebepalingen volgens Sahli, Sicca en Tallquist (1956) Ned. T. Geneesk. 100, 3508.

Kampen, E. J. van en W. G. Zijlstra. Standaardisatie van hemoglobinometrie. (1962) Ned. T. Geneesk. 106, 2101-2107.

Elwood, P. C. en A. Jacobs. Haemoglobin estimation; A comparison of different techniques (1966). Brit. med. J. 1, 20-24.

Tip voor de huisarts. (1967) huisarts en wetenschap 10, 233.
Zijlstra, W. G., E. J. van Kampen en O. W. van Assendelft. Standardization of haemoglobinometry. (1969) Proc. kon. ned. Akad. Wet. series C, 231.

*Enkele methodische problemen bij het geneesmiddelenonderzoek in de huisartspraktijk**

DOOR DR. J. D. MULDER, HUISARTS TE NOORDWIJK AAN ZEE

De uitspraak van Voltaire: „Een arts is iemand, die geneesmiddelen waarvan hij weinig weet, geeft in een lichaam waarvan hij nog minder weet, voor ziekten waarvan hij in het geheel niets weet”, is een uitdaging welke iedere arts die geneesmiddelenonderzoek wil verrichten, voor ogen moet houden.

In dit artikel worden de problemen van het geneesmiddelenonderzoek als onderdeel van een groter onderzoek, zoals dat bij de onderzoeken van het Nederlands Huisartsen Genootschap (N.H.G.) over abortus en tonsillitis is gedaan, niet besproken. Ekker en medewerkers (1969) hebben onlangs de problemen en ervaringen, opgedaan tijdens de grote N.H.G.-onderzoeken, beschreven.

Zoals bij elk wetenschappelijk onderzoek moet men bij het geneesmiddelenonderzoek beginnen met een literatuurstudie onder andere om de vraag te beantwoorden of elders in binnen- of buitenland dit geneesmiddel reeds werd onderzocht en of het nuttig is dit onderzoek te herhalen of aan te vullen. Naar aanleiding hiervan zal de reeds tevoren vastgestelde vraagstelling scherper kunnen worden geformuleerd. Reeds in deze fase moet de statisticus in het gesprek worden betrokken.

* Voordracht, gehouden tijdens het veertiende N.H.G.-congres, november 1969 te Amsterdam.

Vervolgens moet de vraag worden gesteld door wie en in welke situatie dit geneesmiddel het beste kan worden onderzocht. Met betrekking tot dit punt zullen enkele voorbeelden worden gegeven.

A. Een slaapmiddelenonderzoek in de huisartspraktijk kan alleen met behulp van subjectieve controle geschieden, daar de patiënt zelf moet aangeven hoe hij heeft geslapen. Een soortgelijk onderzoek in een ziekenhuis is onjuist wanneer geen strenge selectie wordt toegepast, daar de patiënt hier in een zo abnormale, vaak angstaanjagende situatie verkeert, dat hij geen „stabiele” slaapstoornis heeft. Een betere situatie wordt gevonden in een verpleeg- of verzorgingshuis waar nachtelijke supervisie mogelijk is.

B. Een wormmiddel kan alleen in een gesloten kindergemeenschap met zo min mogelijk externe contacten, bijvoorbeeld een kolonietehuis, adequaat worden onderzocht. Overal elders is de kans op hernieuwde besmettingen met wormeieren veel groter.

Met beide voorbeelden wordt alleen aangegeven dat het van de vraagstelling zal afhangen op welke onderzoeksituatie de keus zal vallen.

Gelijktijdig moet men zich afvragen of het onderzoek beslist in de huisartspraktijk moet worden

uitgevoerd of dat het even goed of beter elders - ziekenhuis, polikliniek of een tehuis - kan worden verricht. Daar in deze inrichtingen meer hulp-personeel en hulpmiddelen (bijvoorbeeld een laboratorium) ter beschikking staan, zal het onderzoek de arts minder belasten. Voorlopig zal het betrekkelijk schaarse onderzoekspotentieel in de huisartspraktijk alleen moeten worden gebruikt voor specifiek huisartsgeneeskundig onderzoek en voor die geneesmiddelenonderzoekingen die alleen optimaal in de huisartspraktijk kunnen geschieden.

Wat kan bij een geneesmiddelenonderzoek worden nagegaan?

1 De werking, de uitwerking en/of de bijwerking van het geneesmiddel.

2 Een onderzoekschema, bijvoorbeeld met welke sub- of objectieve parameters de werking van geneesmiddelen voor bepaalde klachten of ziekten kan worden beoordeeld. Het is hierbij de kunst om zo min mogelijk gekoppelde vragen die allen tot één bepaalde parameter zijn terug te brengen, in te voeren. Het is te verwachten dat in de toekomst steeds meer voor de huisartspraktijk geschikte schema's beschikbaar zullen zijn, zodat het geneesmiddelenonderzoek zich meer kan richten op de onder 1 en 3 vermelde aspecten.

3 De mate van betrouwbaarheid waarmee de patiënt zich aan het voorschrift zal houden.

Het onlangs door het Nederlands Huisartsen-Instituut (N.H.I.) tezamen met het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid (R.I.V.), de Werkgroep Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO en vele huisartsen verrichte onderzoek naar de bloedspiegels die met orale penicilline preparaten konden worden bereikt, is hiervan een voorbeeld. Het was bekend dat met bepaalde doseringen voldoende hoge bloedspiegels ontstonden. De vraag was nu of de gemiddelde Nederlandse patiënt, wanneer hij een oraal te nemen penicilline preparaat krijgt voorgeschreven, zich zodanig aan de doseringsvoorschriften zou houden dat een werkzame bloedspiegel kon worden bereikt en of hij de kuur voldoende lang zou volhouden.

Bij elk geneesmiddelenonderzoek in de huisartspraktijk zullen dus maatregelen moeten worden getroffen om het onvoldoende innemen van voorgeschreven medicamenten op te sporen bijvoorbeeld door alle tabletten (ook de placebo's) te voorzien van een stof (bijvoorbeeld riboflavine) die op eenvoudige wijze in de urine is aan te tonen of door de patiënt bij het controle-bezoek de tabletten of het doosje mee te laten nemen.

Indien de patiënt het geneesmiddel onregelmatig heeft ingenomen, doch het restant wordt achtergehouden, faalt deze controle. Maar wanneer een overmaat wordt meegegeven, bijvoorbeeld 29 tabletten terwijl voor driemaal daags een tablet maar 21 nodig zijn, wordt het de patiënt moeilijker gemaakt om te weten welk aantal moet worden teruggebracht. Bovendien kan hem nog worden medegedeeld dat hij een overmaat heeft meegekregen. Ten-

slotte kan men ook nog de titer van het geneesmiddel in bloed of urine bepalen.

Een volgend probleem is welke patiënten in het onderzoek moeten worden betrokken. In principe moeten alle patiënten die voldoen aan de omschrijving in het onderzoekschema wat betreft leeftijd, geslacht, klacht of diagnose, zonder uitzondering worden opgenomen.

De deelnemende huisarts mag geen eigen selectie toepassen. Doet hij dit wel dan ontstaat een minder betrouwbaar rapport. Voordat hij zich definitief bindt voor een onderzoek, moet hij zich afvragen of hij verwacht consequent te kunnen blijven meedoen, ook al zou zijn echtgenote deze ziekte krijgen of indien een bekend lastige en kritische patiënt met deze klacht zou komen. Merkt hij tijdens het onderzoek dat hij gaat selecteren of dat hij telkens „vergeet” patiënten in het onderzoek op te nemen dan doet hij, wanneer het hem niet gelukt zichzelf wat dit betreft te veranderen, goed eraan zich officieel terug te trekken. Het op een later tijdstip elimineren van slechte deelnemers is voor de bewerkers veel moeilijker. Indien men deelneemt aan een onderzoek met verscheidene deelnemers en men doet dit niet goed, dupeert men ook de andere deelnemers. Anderzijds mogen geen patiënten die niet aan alle criteria voldoen worden ingeschakeld.

Ook moeten alle gevraagde gegevens of antwoorden zorgvuldig worden ingevuld en mag het onderzoeksprotocol niet tijdens het onderzoek worden veranderd.

Moet de patiënt worden ingelicht dat hij in een onderzoek wordt opgenomen? In een advies gegeven door de World Health Organization wordt aangeraden om in principe altijd toestemming aan de patiënt te vragen. Helaas is dit bij geneesmiddelenonderzoekingen niet altijd mogelijk of gewenst, daar het gebruikelijke placebo effect (vele klachten verdwijnen reeds bij twintig tot dertig procent van de patiënten tijdens placebo behandeling) dan sterker positief of negatief kan uitvallen waardoor het juiste geneesmiddeleneffect niet meer is af te splitsen. Indien men de patiënt inlicht zal men ook moeten vertellen dat tijdens het onderzoek een of meer malen van medicament zal worden gewisseld. Anders wordt het antwoord dat de patiënt na de tweede periode geeft, beïnvloed door het antwoord na de eerste periode. Tevens moet de arts zich ervoor hoeden de toestemming van de patiënt - die immers de consequenties meestal niet kan overzien - te gebruiken om zijn eigen geweten te sussen.

Bij welke ziektebeelden kan in de huisartspraktijk geneesmiddelenonderzoek worden verricht? Het ziektebeeld moet niet te zeldzaam zijn, want dan vergeet de huisarts dat hij aan een onderzoek meewerkt. Het ziektebeeld moet goed zijn af te bakenen; vooral indien er veel deelnemers zijn, mogen de voorschriften niet voor tweëerlei uitleg vatbaar zijn. Verder is het zo dat de huisarts bij ziek-

tebeelden waarbij hij emotioneel is betrokken (bijvoorbeeld abortus) eerder bereid is een grote hoeveelheid energie aan het onderzoek te besteden; vermoedelijk zal hij bij dergelijke ziektebeelden echter meer moeite hebben consequent een proefopzet met dubbelblinde opstelling toe te passen.

Dubbelblind betekent meestal niet dat met een placebo wordt gewerkt. Het is vaak mogelijk het nieuwe geneesmiddel te vergelijken met een bekend geneesmiddel, mits dit vroeger in een volledig verantwoord onderzoek zijn werking heeft bewezen. Helaas blijkt dit laatste lang niet altijd het geval te zijn, ook zelfs niet bij medicamenten die tegenwoordig soms op grote schaal worden gebruikt. Traditionele therapie is niet synoniem met rationale therapie.

Dubbelblind onderzoek kan ook met één geneesmiddel worden gedaan, bijvoorbeeld in drie of meer verschillende doseringen. Indien het een werkzaam geneesmiddel is, komt een duidelijke dosiswerkingscurve tevoorschijn.

Verder mag het deelnemen aan een geneesmiddelenonderzoek niet teveel extra inspanning van de huisarts vragen, daar een en ander tijdens een drukke dagtaak moet worden gedaan. Ook moet het onderzoekprogramma gemakkelijk zijn in te passen in de normale praktijkvoering.

Wie houden zich in Nederland bezig met klinisch geneesmiddelenonderzoek in de huisartspraktijk en wie werven huisartsen als deelnemers aan?

1 De Commissie Klinisch Geneesmiddelenonderzoek van de gezondheidsorganisatie T.N.O.

2 De universitaire huisartsen-instituten en het Nederlands Huisartsen-Instituut.

3 De Commissie Wetenschappelijk Onderzoek (C.W.O.) van het N.H.G. Dit geschiedt slechts op beperkte schaal aangezien alle aanvragen van de farmaceutische industrieën worden doorgezonden aan de onder 1 genoemde commissie.

4 Individuele huisartsen of huisartsengroepen. Hen wordt aangeraden de onder 1 vermelde commissie of de C.W.O. in te schakelen, indien men niet het risico wil lopen een onjuist of onvolledig onderzoek op te zetten of uit te voeren.

5 De wetenschappelijke secties van verschillende farmaceutische industrieën of importeurs.

De huisarts die zich bereid heeft verklaard aan het onderzoek te willen deelnemen kan met drie situaties te maken krijgen.

A. Er is voor dit onderzoek aan de Commissie Klinisch Geneesmiddelenonderzoek van T.N.O. een onderzoekplan gevraagd. Tevens zal de begeleiding en de controle van het onderzoek en de bewerking van de resultaten onder supervisie van deze commissie geschieden.

B. Weliswaar gaf bovengenoemde commissie een advies over de wijze van onderzoek, doch de begeleiding, de controle en de bewerking zullen geschieden zonder deze neutrale en deskundige supervisie.

C. Het onderzoek wordt ontworpen, uitgezet, uitgevoerd en bewerkt door de farmaceutische industrie zelf.

In de laatste twee gevallen zal men zich moeten afvragen of deelneming zinvol is, of verantwoorde opzet en bewerking zijn verzekerd (ook negatieve resultaten of geen verschil met bestaande geneesmiddelen verdienen publikatie), of dat het onderzoek soms werd opgezet als „promotional research”. Kort voor of na de introductie van een nieuw geneesmiddel wordt vaak geprobeerd sommige artsen tot een onderzoek te „verleiden”, wat alleen maar als doel heeft hen met het nieuwe middel te laten werken, daar reeds voldoende goede publikaties beschikbaar zijn.

Eén persoon moet - ook tijdens de loop van het onderzoek - steeds op de gang van zaken blijven letten en de deelnemers direct op hun vergissingen wijzen anders kan ondanks de beste voorbereiding een onjuiste uitvoering plaatsvinden. In ons land is geen toestemming nodig om een geneesmiddelenonderzoek met een bestaand geneesmiddel te verrichten. In Engeland heeft men hiervoor goedkeuring nodig van het Committee on Safety of Drugs.

Wanneer tenslotte het resultaat van de behandeling op het onderzoekformulier wordt genoteerd, moet de arts zich realiseren dat de vragen zo zijn gekozen, dat zoveel mogelijk wordt voorkomen, dat de beoordeling mede wordt beïnvloed door de verwachting welke arts en patiënt en wellicht ook de omgeving van de patiënt hebben over het beloop van dit ziektebeeld en door hun meningen over de werking van het geneesmiddel. De arts moet zich realiseren dat het bekend is dat artsen slecht een prognose ten aanzien van het beloop kunnen stellen; zij verwisselen gemakkelijk het succes van een behandeling met het natuurlijke beloop van een ziekte. De individuele arts is dan ook bijna nooit in staat op grond van eigen ervaring alléén een betrouwbare beoordeling over een nieuw geneesmiddel te geven. Hiervoor zijn grotere aantallen artsen, proefpersonen en zo objectief mogelijke waarnemingen nodig.

Samenvattend kan worden gesteld dat de volgende vier criteria (Mahon, 1964) voor een goed geneesmiddelenonderzoek nuttig zijn.

1 Er moet vergelijkingsmateriaal zijn, hetzij in de vorm van een placebo, hetzij in de vorm van een standaardbehandeling. Een en ander is niet nodig bij ziektes die als regel snel dodelijk zijn.

2 De toewijzing van de behandeling moet willekeurig zijn.

3 De beoordeling van de resultaten moet objectief zijn, zo mogelijk dubbelblind.

4 De bewerking van de resultaten moet aan statistische eisen voldoen om het toeval uit te sluiten. Hierbij kan tevens voor de dag komen of een voldoende aantal patiënten in het onderzoek was betrokken.

Een literatuurlijst is op aanvraag bij de auteur verkrijgbaar.