

deel, elke kritische benadering van geneesmiddelgebruik is toe te juichen. Alleen mag men dan niet verwachten, dat nu juist „huisarts en wetenschap” de plaats is om in de vorm van publicatie een honorering van alle genomen moeite en gebruikte tijd te verkrijgen.

De huisartsgeneeskunde begint duidelijk het stadium te ontgroeien dat alles wat een huisarts

schrijft al is „meegenomen”; er is zoveel in beweging in de huisartsgeneeskunde, dat daaruit een voldoende aantal professionele artikelen voor een huisartsen-„vakblad” moet kunnen voortkomen. Tot deze categorie behoort het geneesmiddelenonderzoek in de ons vertrouwde vorm niet.

H. Lamberts

## Een vergelijkend dubbelblind onderzoek met Mandrax en nitrazepam (Mogadon) in de huisartspraktijk\*

*Inleiding.* Wetenschappelijk werk in de huisartspraktijk is slechts mogelijk ten koste van veel energie en tijd. Het rendement blijft meestal laag omdat huisartsen zelden uit de eigen praktijk voldoende gegevens kunnen verzamelen om tot statistisch significante resultaten te komen. Voorts zijn zij veelal niet voldoende wetenschappelijk en statistisch geschoold om een onderzoek goed op te zetten.

Door bundeling van krachten kan aan deze bezwaren worden tegemoetgekomen. Samenwerking van een aantal huisartsen kan ertoe leiden dat het totaal van de individueel verkregen gegevens groot genoeg wordt voor statistische bewerking. Een goed doordachte, uniforme en wetenschappelijk verantwoorde opzet kan worden gerealiseerd met hulp van overheid en/of wetenschappelijke instituten. Hierbij dient echter te worden vermeld dat de mogelijkheden van deze instanties zijn begrensd door tekorten aan mankracht en aan financiële middelen.

Een andere mogelijkheid biedt samenwerking met de farmaceutische industrie. Van die zijde bestaat behoefte aan contact met klinici en huisartsen. In principe sluiten de wederzijdse behoeften en mogelijkheden goed op elkaar aan. Van de zijde van de artsen wordt echter als bezwaar gevoeld dat men zich mogelijk laat verleiden tot het verlenen van medewerking om doeleinden te bereiken welke men niet onderschrijft.

Toen een onzer door de Britse firma Roussel Laboratories Ltd. werd aangezocht naar Engels voorbeeld, een onderzoekspanel te vormen om een ver-

*Samenvatting.* Vijftien huisartsen te Amsterdam en omgeving, verenigd in een panel, verrichtten op verzoek een vergelijkend onderzoek met Mandrax en Mogadon. Het onderzoek betrof uitsluitend de kwaliteit van de slaap. De toxiciteit werd niet onderzocht.

Tevoren was overeengekomen dat de onderzoekers een volledig overzicht zouden krijgen van het ingezonden materiaal en dat zij het onderzoek — ongeacht de uitkomst — zouden kunnen publiceren.

55 patiënten ouder dan 21 jaar lijdende aan slapeloosheid werden in het onderzoek betrokken. Dit werd verricht volgens de zogenaamde dubbel-blind cross-over methode. Voor de beoordeling van het effect werd afgegaan op het subjectieve oordeel van de patiënt.

Het oordeel over de nachtrust na Mandrax was significant beter dan na Mogadon. Er was geen significant verschil in het al of niet vóórkomen van dromen bij beide middelen, noch in de onaangename nawerkingen de volgende morgen. Wel waren er bij Mandrax significant minder onaangename dromen dan bij Mogadon.

gelijkend onderzoek te verrichten over Mandrax en Mogadon, bleek dat bij de huisartsen naast belangstelling ook wantrouwen bestond omdat het initiatief tot dit onderzoek uitging van de industrie.

In twee vergaderingen van een groep huisartsen\* met de medische adviseur van de firma Roussel Hughes werd dit wantrouwen openlijk naar voren gebracht; gezamenlijk werd het onderzoekvoorstel kritisch doorgenomen. Enkele amendementen, die meer de technische dan de ethische kant van de opzet betroffen, werden door Roussel aanvaard. Uiteindelijk meenden de huisartsen zonder bezwaar aan dit project te kunnen medewerken.

Van veel belang werd geacht het feit dat van de zijde van de firma Roussel uitdrukkelijk werd ge-

\* Aan dit onderzoek werkten de volgende huisartsen mede: J. de Bruin, H. Dessens, W. Ezechiels, L. G. Fransman, U. Heeroma, H. C. Ide, K. Jochems, L. H. Oijen, C. A. M. Raymakers, J. A. Rienks, P. J. W. M. Schillemans, F. H. Weisz en P. J. C. de Zwart te Amsterdam en O. E. Th. F. Lohmann en H. O. Sigling te Amstelveen. De redactiecommissie voor dit artikel werd gevormd door L. G. Fransman, H. O. Sigling en F. H. Weisz.

steld dat de resultaten van het onderzoek ter beschikking van het huisartsenpanel zouden komen, zodat de leden hiervan zelf konden beslissen of en waar zij deze gegevens wilden publiceren, ongeacht of deze voor de betreffende firma gunstig dan wel ongunstig zouden uitvallen.

Het onderzoek werd, in de geamendeerde opzet, uitgevoerd met administratieve hulp van de Nederlandse vertegenwoordiger (drukwerk, verzending) en met wetenschappelijke begeleiding vanuit Londen.

De publikatie van dit onderzoek geschiedt niet uitsluitend omdat het resultaat voor een brede kring van huisartsen nuttig kan zijn, doch tevens om aan te tonen dat huisartsen met steun van de industrie en tegelijkertijd met behoud van eigen onafhankelijkheid een vergelijkend onderzoek kunnen verrichten.

*Doelstelling.* Het onderzoek diende om het hypnotische effect van de standaarddosis Mandrax te vergelijken met dat van de standaarddosis van een tablet Mogadon.

Mandrax is een door Roussel Laboratories Ltd. gefabriceerd slaapmiddel dat 250 mg methaqualone en 25 mg difenhydramine bevat. Mogadon wordt door Hoffmann-La Roche gefabriceerd. Het bevat 5 mg nitrazepam.

*Methodiek.* De zogenaamde double-blind crossover methodiek werd gevolgd.

Patiënten lijdende aan slapeloosheid en ouder dan 21 jaar werden in het onderzoek betrokken. Uitgesloten werden echter zwangeren, epileptici, patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en zij die gedurende de laatste twee weken voorafgaande aan het onderzoek met psychotrope geneesmiddelen of hypotica waren behandeld.

Mandrax en Mogadon werden elk op twee achtereenvolgende avonden gegeven. De toediening van elke serie van twee dagen was gescheiden door twee nachten met een placebo, ten einde het zogenaamde carry-over effect van de eerste serie van twee dagen op de tweede serie te neutraliseren. De patiënten vielen derhalve uiteen in twee groepen:

Groep I: patiënten met Mandrax op nacht 1 en 2; placebo op nacht 3 en 4; Mogadon op nacht 5 en 6.

Groep II: patiënten met Mogadon op nacht 1 en 2; placebo op nacht 3 en 4; Mandrax op nacht 5 en 6.

De geneesmiddelen werden in identieke capsules verstrekt. De opzettelijke scheiding door placebo's was tevoren niet met de huisartsen besproken, omdat de volgorde van middelen en placebo's hen vol-

gens afspraak volledig onbekend diende te blijven.

Aan iedere patiënt werd een formulier meegegeven waarop hij, op zeer eenvoudige wijze, 's ochtends gegevens moest invullen over het slapen in de voorafgaande nacht. Verder werden gegevens gevraagd over leeftijd en geslacht van de patiënt, over de vorm van slapeloosheid waaraan hij of zij leed en over de duur ervan.

De voorzijde van de *patiëntenkaart* is hierbij afgedrukt. Op de achterzijde van de kaart werden dezelfde vragen gesteld over nacht 3 tot en met 6. Elk middel werd twee nachten gegeven. 55 patiënten hadden derhalve ervaring over 110 nachten met Mandrax, 110 nachten met Mogadon en 110 nachten met het placebo. Aan de patiënten werd gevraagd 's morgens de voorafgaande nacht te beoordelen als: uitstekend, goed, matig, slecht.

Voor de beoordeling van de nachtrust werd het volgende puntensysteem gehanteerd: uitstekend: 3; goed: 2; matig: 1 en slecht: 0. Door de statisticus van Roussel Dr. J. R. Sendak werden door middel van een variantie-analyse de uitkomsten van de verschillende groepen vergeleken.\*

*Resultaten.* 69 patiënten werden in het onderzoek betrokken. Van hen moesten achteraf dertien worden uitgesloten aangezien zij de capsules niet regelmatig hadden ingenomen; één patiënt had het formulier onvolledig ingevuld.

Van de overige 55 patiënten bleken na decodering 31 in groep I en 24 in groep II te vallen. 35 van de 55 patiënten waren vrouwen. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 51,5 jaar. Tussen de groepen I en II bestond geen statistisch significant verschil wat betreft gemiddelde leeftijd en geslachtsverdeling.

*Vormen van slapeloosheid.* Op de patiëntenkaart moest de patiënt aankruisen aan welke vorm van slaapstoornis hij leed.

Er werd onderscheid gemaakt tussen: inslaapstoornissen, wakker worden gedurende de nacht en vroeg ontwaken.

Meer dan de helft van alle patiënten leed aan een combinatie van deze verschillende soorten van slapeloosheid; het grootste aantal (negentien) leed aan een combinatie van de drie vormen. Zestien patiënten klaagden uitsluitend over een inslaapstoornis (*tabel 1*).

*Duur van de slapeloosheid.* Een derde van alle patiënten leed korter dan twee maanden aan slape-

\* Op verzoek van het huisartsenpanel werd deze berekening gecontroleerd door Ir. P. D. Besemer, statisticus van de afdeling Medische Statistiek van de Vrije Universiteit te Amsterdam. Wij zijn hem zeer erkentelijk voor zijn welwillendheid.

loosheid; 44 procent leed minder dan zes maanden aan slapeloosheid (tabel 2).

*Beoordeling van de nachtrust.* De beoordeling „uitstekend” kwam na Mandrax twintig maal en na Mogadon zeventien maal voor. Een slechte nachtrust werd na Mandrax driemaal en na Mogadon tienmaal vermeld (tabel 3).

Het verschil tussen de gemiddelde waarde na het innemen van Mandrax (1,86) en die na het innemen van Mogadon (1,71) is statistisch significant ( $P < 0,05$ ).

*Het voorkomen van dromen.* De patiënten vermeldden dat zij na het nemen van Mandrax dromden in 34 van de 110 nachten en na het innemen van Mogadon in 44 van de 110 nachten. (tabel 4). Dit verschil in het vóórkomen van dromen in beide groepen is niet significant.

Onaangename dromen werden gerapporteerd in zeven van de 110 nachten na het innemen van Man-

*Patiëntenkaart*

Patiëntnr.: .....

Leeftijd: .....

Geslacht: .....

Andere geneesmiddelen: .....

Duur van de slapeloosheid: .....

Type van slapeloosheid (s.v.p. aankruisen wat van toepassing is):

- Inslaapstoornis
- Wakker worden gedurende de nacht
- Vroeg ontwaken
- Combinatie

**INSTRUCTIE:**

- a. Neem de capsules steeds vlak voor het slapen gaan. U neemt de eerste nacht de 2 capsules uit zakje 1 tegelijk in, desgewenst met wat water; *de tweede nacht uit zakje 2 enz. Geen alcoholhoudende dranken gebruiken vanaf 4 uur voor het slapen gaan of later in de nacht.*
- b. U vult *elke morgen* deze kaart in, totaal dus 6 x.
- c. In de loop van de zevende dag brengt u deze kaart terug naar uw arts, te zamen met eventueel niet gebruikte capsules.

VUL S.V.P. EERST ELKE MORGEN DETAILS IN BETREFFENDE DE SLAAP IN DE VOORAFGAANDE NACHT DOOR HIERONDER HET MEEST TOEPASSELIJKE ANTWOORD AAN TE KRUISEN EN DOOR DE ANDERE VRAGEN TE BEANTWOORDEN.

*Tabel 1. Indeling van de patiënten naar de aard van hun slapeloosheid.*

Vorm van slapeloosheid	Groep I	Groep II	Groepen I + II	
	Aantal patiënten	Aantal patiënten	Aantal patiënten	Per-centen tages
Inslaapstoornis, wakker worden gedurende de nacht en vroeg ontwaken . . . . .	13	6	19	35
Inslaapstoornissen . . . . .	8	8	16	29
Inslaapstoornis en wakker worden gedurende de nacht	3	2	5	9
Inslaapstoornis en vroeg ontwaken . . . . .	—	5	5	9
Wakker worden gedurende de nacht . . . . .	3	1	4	7
Wakker worden gedurende de nacht en vroeg ontwaken	1	2	3	5
Vroeg ontwaken . . . . .	1	—	1	2
Niet gedefinieerd . . . . .	2	—	2	4
Totaal . . . . .	31	24	55	100

**NACHT 1**

Zoudt u uw slaap beschrijven als

uitstekend  goed  matig  slecht

Indien matig of slecht, gaarne onder woorden brengen „waarom”:

Droomde u de afgelopen nacht Ja  Neen

Indien ja, was dit onplezierig Ja  Neen

Heeft u enig effect bespeurd, waarvan u het idee heeft, dat het te maken heeft met de slaap van de afgelopen nacht? Ja  Neen

Indien ja, wat was dan dit effect:

**NACHT II**

Zoudt u uw slaap beschrijven als

uitstekend  goed  matig  slecht

Indien matig of slecht, gaarne onder woorden brengen „waarom”

Droomde u de afgelopen nacht Ja  Neen

Indien ja, was dit onplezierig Ja  Neen

Heeft u enig effect bespeurd, waarvan u het idee heeft, dat het te maken heeft met de slaap van de afgelopen nacht? Ja  Neen

Indien ja, wat was dan dit effect:

drax en op 21 van de 110 nachten na het innemen van Mogadon. Hier bestaat een significant verschil ( $P < 0,001$ ).

*Onaangename nawerkingen.* Zes patiënten rapporteerden in het totaal twaalf onaangename nawerkingen na het nemen van Mandrax, zoals moeilijk ontwaken, sufheid en hoofdpijn. Elf patiënten klaagden over vijftien van dergelijke nawerkingen

Tabel 2. Indeling van de patiënten naar de duur van de slapeloosheid.

Duur van de slapeloosheid	Groepen		
	Groep I	Groep II	I + II
	Aantal patiënten	Aantal patiënten	Aantal patiënten
Minder dan 1 maand . . . .	7	6	13
1 tot 2 maanden . . . . .	1	3	4
2 tot 6 maanden . . . . .	4	3	7
6 tot 12 maanden . . . . .	—	2	2
1 tot 5 jaar . . . . .	7	—	7
5 tot 10 jaar . . . . .	2	5	7
meer dan 10 jaar . . . . .	3	2	5
Niet aangegeven . . . . .	7	3	10
Totaal . . . . .	31	24	55

Tabel 3. Indeling van de patiënten naar de aard van hun nachtrust.

Beoordeling van de nachtrust	Waardering in punten	Mandrax		Mogadon	
		Aantal nachten	Percentages	Aantal nachten	Percentages
Uitstekend . .	3	20	18	17	15
Goed . . . . .	2	55	50	55	50
Matig . . . . .	1	32	29	28	25
Slecht . . . . .	0	3	3	10	9
Totaal . . . . .		110	100	110	100

Tabel 4. Gegevens over het optreden van dromen en de aard daarvan.

Optreden en aard van de droom	Mandrax		Mogadon	
	Aantal patiënten	Percentages	Aantal patiënten	Percentages
Onaangenaam . . . .	7	6	21	19
Niet-onaangenaam .	27	27	23	21
Geen . . . . .	76	69	66	60
Totaal . . . . .	110	100	110	100

na Mogadon. Vermoeidheid kwam het vaakst voor. Deze verschillen zijn niet significant.

*Discussie.* De verschillen in de beoordeling van de nachtrust na Mandrax respectievelijk Mogadon volgens de criteria uitstekend, goed matig en slecht, zijn naar onze mening niet groot, maar zij zijn statistisch wel significant.

Met nadruk zij gesteld, dat het onderzoek uitsluitend was gericht op de kwaliteit van de slaap en geen vergelijkend oordeel toelaat over de toxiciteit van de onderzochte slaapmiddelen.

*Summary.* A double blind study comparing Mandrax (methaqualone with diphenhydramine) with Mogadon (nitrazepam) in general practice. A panel of fifteen general practitioners in Amsterdam and its suburbs complied with a request to make a comparative study of Mandrax and Mogadon, focusing exclusively on sleep variables and leaving toxicity aside.

It was agreed in advance that the panel were to be given a complete survey of the material sent in and were free to publish their study, regardless of the findings.

The study concerned 55 insomniacs aged over 21, and was carried out by the so-called double blind cross-over method. The evaluation of effects relied on the patients' subjective reports.

Sleep was considered significantly better after Mandrax than after Mogadon. There was no significant difference between the two agents in terms of dream frequency of untoward aftereffects. However, disagreeable dreams were reported significantly less often after Mandrax than after Mogadon.