

Nep of echt?

N=1-onderzoek: een simpele methode voor geneesmiddelenonderzoek bij één patiënt

J. ZAAT

Niet alleen bij chronisch klaaggedrag maar ook bij chronische medicatie voor psychosociale klachten ontstaat vaak een rituele dans. Zowel voor de patiënt als de dokter is het moeilijk om uit deze vicieuze cirkel te stappen. Tegenover het ongeloof van de dokter staat het geloof in het geneesmiddel van de patiënt. Samen met de patiënt onderzoeken of een geneesmiddel echt werkt, kan dan helpen. Een n=1-onderzoek, waarbij het middel volgens een vast protocol dubbelblind wordt verstrekt, is bruikbaar om de werkzaamheid van het geneesmiddel na te gaan.

Zaat JOM. Nep of echt? N=1-onderzoek: een simpele methode voor geneesmiddelenonderzoek bij één patiënt. Huisarts Wet 1990; 33(3): 112-3.

J.O.M. Zaat, huisarts, Gezondheidscentrum 'Landauer', Postbus 1035, 1440 BA Purmerend

Inleiding

Ik ken mevrouw N een jaar of vier. Al vrij snel na haar verhuizing kwam zij kennismaken en vooral een flinke hoeveelheid verschillende medicijnen halen: vitamines, een stevig slaapmiddel, pilletjes om rustig te worden, pilletjes tegen de misselijkheid, pilletjes voor de eetlust en nog wat tegen hoofdpijn. Alles zeker drie keer per dag. Voor een op het oog gezonde vrouw van nog geen dertig leek me dat wat veel, zelfs nadat zij mij haar sombere levensgeschiedenis had verteld. Naast pogingen om haar te helpen het leven weer wat te structureren, hamerde ik bij elk contact op vermindering van de, ook farmacologisch gezien, onzinnige medicatie. Het forse gebruik van benzodiazepinen zou haar depressie en gevoel van uitzichtloosheid eerder bevorderen dan verlichten.

Na ruim drie jaar was ik nog steeds niet verder dan het weerstaan van verzoeken om nieuwe, andere medicatie. Alleen haar gebruik van pillen voor de eetlust (ciproheptadine hydro-chloride anhydricum 4 mg) had ik kunnen beperken van driemaal tot eenmaal daags. 'Ja, ja ik weet wel dat je niet van die pillen houdt en denkt dat het allemaal nep is', merkte zij regelmatig op.

In die opmerking zocht ik mijn hoop: ik zou bewijzen dat het middel ook bij haar nep was. Samen besloten we een experiment te wagen.

Methode

Een gerandomiseerde dubbelblinde *clinical trial* is de aangewezen methode voor het bepalen van het effect van een therapie. Lang niet altijd is deze methode echter mogelijk: bij zeldzame aandoeningen is het soms uiterst moeilijk voldoende aantallen patiënten bij het onderzoek te betrekken. En als er al een *clinical trial* voor een bepaalde therapie is, blijkt soms dat het toepassen van de uitkomsten problematisch is: de patiënt voor wie je een therapie moet kiezen, voldoet bijvoorbeeld niet aan de insluitcriteria van de studie. Moet je nu wel of niet de aanbevolen therapie volgen?

Juist wanneer dokter en patiënt het niet eens zijn over een therapie, kan een onderzoek naar de werkzaamheid van het middel

bij deze patiënt helpen de vicieuze cirkel te doorbreken: een n=1-onderzoek.

Net als voor een groot onderzoek gelden voor een n=1-onderzoek een aantal strikte regels: de therapie is dubbelblind en gerandomiseerd.¹ Er ontstaat op minischaal een meervoudige *cross-over* studie.² Uiteraard moet de patiënt instemmen met een dergelijke opzet. Samen met hem worden opzet en meetmethoden gekozen. Het doel is immers om de voor deze patiënt optimale strategie te bepalen.

Voor dit n=1-onderzoek maakte de apotheek capsules die hetzij de werkzame stof hetzij een placebo bevatten, en die in kleur, grootte en smaak niet verschilden. Na een 'uitwasperiode' van drie dagen zonder pillen volgden vier perioden van een week. Tussen elke periode met pillen lasten we een driedaagse 'uitwasperiode' in, waarin niets werd geslikt. Alleen de apotheker wist wat er in elke periode werd geslikt.

Om het effect te meten, kozen we voor een simpele vijfpuntsschaal waarop zij 's avonds telkens moest invullen hoe zij die dag haar eetlust had ervaren: geen trek/beetje trek/normaal/lekker trek/heleboel trek. Direct na het invullen zou zij het dagformuliertje in een enveloppe stoppen.

Met de Wilcoxon-test voor gepaarde waarnemingen³ werden eerst de ervaringen gedurende de eerste en de tweede week met elkaar vergeleken, en daarna die van de derde en de vierde week.

Resultaat

Ruim vijf weken later kwam mevrouw N opgelucht op het spreekuur. Het zat erop. In het eerste potje bleken pillen met de normale dosering te zitten, de tweede serie was een placebo, de derde bevatte de helft van de normale dosering en de vierde serie was weer een placebo.

Op het eerste gezicht viel al op dat in de therapieweken de eetlust beter was.

Zowel bij de vergelijking van de eerste met de tweede als van de derde met de vierde week bleek een significant verschil ($p > 0,05$): mevrouw N had tijdens het slikken van de echte tabletten duidelijk meer eetlust gehad dan tijdens de placebo-perioden (*tabel*).

Tabel Scores op eetlustschaal.

	Dagen van de week						
Week 1 (echte 4 mg capsules)	3	4	3	3	3	3	4
Week 2 (placebo)	1	3	3	2	2	2	2
Week 3 (echte 2 mg capsules)	4	3	4	3	3	3	4
Week 4 (placebo)	2	1	3	1	2	2	2

Z scores (week 1 t.o.v. week 2) = -2.2014; P (tweezijdig) = .0277.
Z scores (week 3 t.o.v. week 4) = -2.3664; P (tweezijdig) = .0180.

Beschouwing

Met enige teleurstelling moest ik erkennen dat het middel toch enig effect leek te hebben, of beter: dat ik niet had bewezen dat het middel alleen maar een placebo-effect had. Voorlopig heb ik maar beloofd niet meer over de medicatie te zeuren.

Een hoop werk voor niets? Niet helemaal, denk ik. Een dergelijke onderzoekje is voor de huisarts en de betrokken apotheker spannend. Verder is ook de patiënt een paar weken intensief met de medicatie in de weer geweest. In het algemeen was de eetlust niet zo slecht als zij altijd wel dacht, zelfs in de uitwas- en placebo-perioden. Mogelijk biedt dat straks toch aanknopingspunten.

N=1-onderzoek is binnen de experimentele psychologie en psychotherapie een gangbare methode. Als methode van onderzoek in de geneeskunde is er nog maar weinig over gepubliceerd.^{1 4 5}

Uiteraard heeft een dergelijke onderzoeksopzet zijn beperkingen. De onder-

zochte ziekte of klachten moeten een stabiel beloop hebben. Acute ziektebeelden zijn, gezien de opzet van een *cross-over* studie, niet te onderzoeken. Uitspraken over de werkzaamheid van een therapie in het algemeen kunnen natuurlijk ook niet gedaan worden; een n=1-experiment met een bepaalde middel kan bij verschillende patiënten anders uitpakken.

Afhankelijk van de gebruikte meetmethoden kan soms in eerste oogopslag al de conclusie getrokken worden of de therapie wel of niet geschikt is. Statistisch toetsen kan, afhankelijk van het meetniveau, met behulp van bijvoorbeeld de Wilcoxon-test of de gepaarde t-test.

In de huisartsgeneeskunde is een n=1-opzet bij uitstek geschikt om in individuele gevallen na te gaan of een middel echt helpt. Meedoen aan onderzoek mobiliseert enerzijds wel extra aandacht en juist bij patiënten die sterk aan hun klachtenpatroon hechten, is dat niet altijd gewenst. Anderzijds wordt het door een dergelijke interventie wellicht makkelijker voor arts en patiënt om andere wegen te zoeken om

de klachten te aanvaarden of op te lossen. Vrijwel elke huisarts adviseert patiënten middelen te gebruiken waarvan hij niet precies weet of ze ook werkelijk voor deze patiënt geschikt zijn. Een formelere methode, zoals hier beschreven, kan helpen – vooral bij langdurige medicatie – om een voor beiden juiste beslissing te nemen.

Verdere ervaring met n=1-onderzoek in de huisartsgeneeskunde is gewenst. Misschien kan er op een van de UHI's, in navolging van *Guyat*¹, een n=1 service komen, waar huisartsen advies kunnen krijgen over opzet en uitwerking van dit soort onderzoek.

Dankbetuiging

Met dank aan mw. drs. C.E. Bienen, apotheker, voor het maken van de placebo- en therapiecapsules, en aan prof. dr. J.Th.M. van Eijk voor zijn kritische commentaar op dit verslag.

Literatuur

- ¹ Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, et al. Determining optimal therapy – randomized trial in individual patients. *N Engl J Med* 1986; 314: 889-92.
- ² Louis TA, Lavori PW, Bailar JC, Polansky M. Crossover and self-controlled designs in clinical research. *N Engl J Med* 1984; 310: 24-31.
- ³ Glantz SA. *Primer of biostatistics*. New York: McGraw-Hill, 1987.
- ⁴ Woolf GM, Townsend M, Guyatt G. Treatment of cryptosporidiosis with spiramycin in AIDS. An 'N of 1' trial. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 632-4.
- ⁵ McLeod RS, Taylor DW, Cohen Z, Cullen JB. Single-patient randomised clinical trial. *Lancet* 1986; i: 726-8. ■