

Geneesmiddelenonderzoek in de huisartspraktijk in drie Nederlandse tijdschriften, 1960-1987

B.A. VAN DOORN
E. VAN DER DOES

Alle 26 artikelen over geneesmiddelenonderzoek in de huisartspraktijk, die de periode 1960-1987 werden gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, Huisarts en Wetenschap en het Tijdschrift voor Therapie, Geneesmiddel en Onderzoek werden getoetst aan zeven kwaliteitscriteria: de methodologie in relatie tot de klinische indicatie en het te bestuderen therapeutisch effect; de duur van het onderzoek in relatie tot de vraagstelling; de duidelijkheid van de in- en uitsluitcriteria; de wijze waarop de gegevens werden verzameld en de statistische methode die werd gebruikt bij bewerking hiervan; de controle op de uitvoering van het protocol; het vermelden van *informed consent*; de klinische en maatschappelijke relevantie van de onderzoeksvraag. Slechts één artikel voldeed aan alle criteria. Opvallend is het ontbreken van controle op de uitvoering van het protocol (waarbij men dus geheel afgaat op de compliantie van de deelnemers) bij 24 publikaties.

Van Doorn BA, Van der Does E. Geneesmiddelenonderzoek in de huisartspraktijk in drie Nederlandse tijdschriften, 1960-1987. *Huisarts Wet* 1991; 34(8): 413-5,418.

Rotterdams Universitair Huisartsen Instituut, Mathenesserlaan 264a, 3021 HR Rotterdam; telefoon 010-408.7621.

B.A. van Doorn, huisarts te Rotterdam; Prof. dr. E. van der Does, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam.

Inleiding

Meer dan 70 procent van de prescripties vindt plaats in de eerste lijn, terwijl meer dan 90 procent van het geneesmiddelenonderzoek wordt uitgevoerd in de tweede lijn.^{1 2} Tegen deze achtergrond is het van belang inzicht te krijgen in de haalbaarheid van goed geneesmiddelenonderzoek in de huisartspraktijk en na te gaan welke problemen zich in het verleden hebben voorgedaan bij het opzetten en uitvoeren van dergelijk onderzoek.

In dit artikel wordt een kritische analyse gegeven van de publikaties in drie Nederlandse tijdschriften over geneesmiddelenonderzoek in de huisartspraktijk uit de periode 1960-1987.

Methode

Bij geneesmiddelenonderzoek gaat het om het bepalen van het therapiegebonden effect en de therapeutische winst van een bepaald middel. Daartoe wordt dit middel meestal vergeleken met hetzij een placebo, hetzij een ander, reeds bekend middel. Dat gebeurt in twee patiëntengroepen waarvan alle leden lijden aan de kwaal of het symptoom waarvoor het betreffende geneesmiddel is ontwikkeld. Die twee groepen moeten zoveel mogelijk aan elkaar gelijk zijn, en mogen in principe alleen verschillen in de wijze waarop zij worden behandeld. In het protocol moet verder zo weinig mogelijk ruimte worden gelaten voor beïnvloeding van de resultaten. In beide groepen geldt dan dat het waargenomen beloop van het symptoom of de ziekte gelijk is aan het therapiegebonden effect + het natuurlijke beloop + waarneemfouten + externe invloeden. Het natuurlijk beloop wordt (bij benadering) in beide groepen gelijk gemaakt door randomisatie; waarneemfouten en externe invloeden worden geëlimineerd door dubbele blindering. Als aan deze voorwaarden is voldaan, is het onderzoek *intern valide* en kan door vergelijken het therapiegebonden effect worden vastgesteld. Gerandomiseerd, vergelijkend, dubbelblind onderzoek is dus in principe *intern valide*.

Alle jaargangen van *Huisarts en Wetenschap*, het *Nederlands Tijdschrift voor Ge-*

neeskunde en het *Tijdschrift voor Therapie, Geneesmiddel en Onderzoek* uit de jaren 1960-1987 werden doorgenomen. In totaal 26 artikelen hadden betrekking op een geneesmiddelenonderzoek in de huisartspraktijk: 4 in het NTvG, 8 in H&W en 14 in TGO.

De gevonden artikelen werden getoetst aan de volgende zeven criteria:

- 1 De methodologie in relatie tot de klinische indicatie en het te bestuderen therapeutisch effect.
- 2 De duur van het onderzoek in relatie tot de vraagstelling.
- 3 De duidelijkheid van de in- en uitsluitcriteria.
- 4 De wijze waarop de gegevens werden verzameld en de statistische methode die werd gebruikt bij bewerking hiervan.
- 5 De controle op de uitvoering van het protocol.
- 6 Het vermelden van *informed consent*.
- 7 De klinische en maatschappelijke relevantie van de onderzoeksvraag.

Een compleet verslag van een wetenschappelijk verantwoord geneesmiddelenonderzoek zou de lezer in ieder geval inzicht behoren te verschaffen in deze criteria.^{3 4}

De 26 artikelen werden als volgt getoetst: beide auteurs hebben, onafhankelijk van elkaar, elk artikel geanalyseerd voor elk van de zeven criteria. Indien een artikel aan een criterium voldeed, werd hiervoor een positieve score gegeven (*); wanneer dat niet het geval was, werd een negatieve score gegeven. De op deze wijze verkregen scores werden met elkaar vergeleken. In gevallen waarbij de scores niet overeen kwamen, werd nagegaan of alsnog overeenstemming kon worden bereikt. Dit bleek in alle gevallen mogelijk.

Hierbij kan worden opgemerkt dat niet alle criteria in ieder onderzoek even zwaar wegen. Voor een juiste interpretatie van de conclusies van een onderzoek blijft het echter noodzakelijk om een goed inzicht te hebben in alle genoemde zeven aspecten, zodat volstaan is met een dichotome beoordeling.

Resultaten

De tabel laat voor alle artikelen zien aan welke criteria werd voldaan.

In acht gevallen bestond in eerste instantie een verschil in beoordeling: met betrekking tot de onderzoeksmethodologie (1×), de profilering van de onderzoekspopulatie (2×), de wijze waarop de data waren verzameld (2×) en tenslotte de relevantie van de onderzoeksvraag (3×).

De duur van de bestudeerde onderzoeken varieerde van 1 dag tot 32 weken, met een gemiddelde duur van 4 weken (16 onderzoeken <4 weken, 10 onderzoeken ≥4 weken). Van 4 onderzoeken is het aantal deelnemende huisartsen onbekend; aan de overige 22 onderzoeken werd deelgenomen door 1858 huisartsen. Dit aantal wordt met name bepaald door twee onderzoeken: een onderzoek waarbij 595 huisartsen 1 week lang medicatie bij hoofdpijn evalueerden, en een onderzoek waarbij 557 huisartsen een eenmalige dosis antacidum beoordeelden. Bij één onderzoek lag de uitvoering in handen van slechts één huisarts. Het aantal patiënten dat tot het einde toe gevolgd werd, bedroeg (berekend over de 22 onderzoeken waarvoor dit mogelijk is) gemiddeld 6 per huisarts. Het gemiddelde percentage uitgevallen patiënten, berekend over alle onderzoek, bedroeg 13,4 procent.

Beschouwing

Slechts één artikel beantwoordt aan alle zeven criteria.

De controle op de uitvoering scoort zeer laag. Bij *multicentered trials* is een dergelijke controle weliswaar niet gemakkelijk, maar daarom nog niet minder noodzakelijk. Dit blijkt onder meer bij onderzoeken met grote variaties in het aantal ingesloten patiënten per huisarts. Gaat het daar om een toevallige spreiding of heeft een selectie plaatsgevonden?

Het vragen naar *informed consent* wordt slechts in negen artikelen beschreven, terwijl dit sinds de declaratie van Helsinki (1964) een vereiste is bij de uitvoering van patiëntgebonden onderzoek. Met de tijd wordt echter vaker voldaan aan dit criterium.

Bij 10 van de onderzoeken is er naar de mening van de auteurs sprake van een relevante onderzoeksvraag. Dat wil zeggen dat het onderzoek antwoord geeft op een

Tabel Mate waarin wordt voldaan aan zeven criteria in 26 gepubliceerde geneesmiddelenonderzoeken in de huisartspraktijk.

Artikel/inhoud	Criteria							Score
	1	2	3	4	5	6	7	
1 eetlustremmend middel	*	*				†	*	3
2 verdraging ijzerpreparaten						†		0
3 middel bij enuresis nocturna	*	*	*	*		†	*	5
4 middel bij stijve nek	*	*				†		2
5 patiëntenbeoordeling ijzerprep.								0
6 evaluatie hoofdpijnmiddel								0
7 middel bij migraine	*	*					*	3
8 vergelijking 2 slaapmiddelen	*							1
9 vergelijking 2 slaapmiddelen	*	*	*					3
10 middel bij diarree				*				1
11 effect van antacidum								0
12 vergelijkingen met slaapmiddelen								0
13 vergelijking met 2 slaapmiddelen	*	*						2
14 vergelijkingen met anxiolyticum	*			*		*		3
15 vergelijking 2 diuretica						*		1
16 evaluatie pijnstillers							*	1
17 vergelijking 2 slaapmiddelen	*		*			*		3
18 middel bij cystitis		*	*	*				3
19 3 vormen van beleid bij otitis media	*	*	*	*			*	5
20 vergelijking 2 antacida	*	*	*	*	*	*	*	7
21 behandelingsduur cystitis	*	*	*	*			*	5
22 behandelingsduur UWI	*	*	*	*		*	*	6
23 vergelijking anxiolytica	*	*	*	*		*		5
24 vermageringsmethode met HCG	*	*		*	*	*	*	6
25 vergelijking 2 anxiolytica		*		*		*		3
26 vergelijking 2 anxiolytica	*	*	*	*		*	*	6
Totaal	16	14	10	13	2	9	10	

Criteria 1 methode; 2 duur; 3 in- en uitsluitcriteria; 4 dataverzameling; 5 controle; 6 informed consent; 7 relevantie.

* aan het criterium is voldaan; † vóór declaratie van Helsinki (1964) uitgevoerd. UWI urineweginfectie. HCG = humaan chorion gonadotrofine.

vraag die een wezenlijke bijdrage is aan het werk van de huisarts. Uiteraard is dit niet geheel van enige subjectiviteit ontdaan.

In ongeveer tweederde van deze onderzoeken krijgt men sterk de indruk dat het gaat om promotionele doeleinden. Dit zijn zogenaamde 'seeding-trials' die nog al eens gedaan worden voor 'me-too' preparaten.

Ook met betrekking tot de profilering van de onderzoekspopulatie schieten de *multicentered trials* te kort. Niet alleen kan dit leiden tot selectiebias; bovendien is het voor de lezer belangrijk te weten op welke groep patiënten de resultaten van toepassing zijn, wil men ze kunnen extrapoleren naar de eigen praktijkpopulatie.

De wijze van verzamelen en bewerken van de gegevens is een belangrijke voorwaarde voor het bereiken van interne validiteit en daarmee voor de waarde van de conclusies van het onderzoek. Een belangrijk facet hiervan is het beschrijven van de uitvallers; uit welke behandelingsgroep kwamen zij en waarom vielen zij uit?

Bij 14 onderzoeken is gekozen voor een adequate onderzoekstermijn. De duur van de overige onderzoeken is te kort om tot werkbare conclusies te kunnen komen. Verder valt op dat aan de onderzoeken die minder dan 4 weken duurden, door meer huisartsen werd deelgenomen dan aan de langer durende onderzoeken: gemiddeld

De 26 geanalyseerde artikelen

- 1 Zelvelde WG. Rapport over een onderzoek naar de werkzaamheid van diëthylpropion (Regenon) op de eetlust van dikke mensen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1962; 106(II): 2168-74.
- 2 Nelemans FA. Vergelijking tussen twee ijzerpreparaten wat betreft de wijze, waarop deze door patiënten worden verdragen. *Huisarts Wet* 1963; 6: 375-7.
- 3 Studiegroep Alphen a/d Rijn (NHG). De werkzaamheid van Dianabol bij enuresis nocturna; een geneesmiddelonderzoek. *Huisarts Wet* 1964; 7: 77-82.
- 4 Nelemans FA. Chlormezanoneum als geneesmiddel voor de 'stijve nek'. *Huisarts Wet* 1964; 7: 134-5.
- 5 Nelemans FA, Zelvelde WG, De Kroon JPM. Vergelijking tussen vier ijzerpreparaten wat betreft de wijze, waarop deze door patiënten worden beoordeeld. *Huisarts Wet* 1966; 9: 24-6.
- 6 Zelvelde WG. Problemen bij de therapeutische evaluatie van een geneesmiddel tegen hoofdpijn; verslag van een onderzoek. *Huisarts Wet* 1971; 14: 158-60.
- 7 Nelemans FA. Een technisch gelukt onderzoek met indomethacine bij patiënten lijdende aan migraine. Een dubbelblind onderzoek versus placebo. *Huisarts Wet* 1971; 14: 337-40.
- 8 Fransman LG, Sigling HO, Weisz FH. Een vergelijkend dubbelblind onderzoek met Mandrax en nitrazepam (Mogadon) in de huisartspraktijk. *Huisarts Wet* 1972; 15: 301-4.
- 9 Zelvelde WG. Verslag van een dubbelblind cross-over onderzoek van flurazepam (Dalmadorm) 30 mgr en nitrazepam (Mogadon) 5 mgr. *TGO* 1975; 1: 24-30.
- 10 Nelemans FA, Zelvelde WG. A double-blind placebo-controlled trial of loperamide (Imodium) in acute diarrhoea. *TGO* 1976; 2: 54-9.
- 11 Zelvelde WG. Het voorschrijven van antacida in de huisartspraktijk; verslag van een vergelijkend onderzoek. *TGO* 1976; 3: 71-8.
- 12 Zelvelde WG. Triazolam (Halcion): dubbelblind vergelijkende onderzoeken. *TGO* 1978; 1: 155-62.
- 13 Zelvelde WG. Halcion versus Dalmadorm. *TGO* 1979; 4: 457-64.
- 14 Zelvelde WG. Lexotanil: dubbelblind vergelijkende onderzoeken. *TGO* 1979; 5: 495-501.
- 15 Eppinga-Pinkster JP, Boer JJ, Eppinga M, Zelvelde WG. Bumetanide (Burinex) en furosemide (Lasix). Een dubbelblind gekruist onderzoek. *TGO* 1980; 4: 718-22.
- 16 Van der Kleijn E, Zelvelde WG. Diflunisal: een bewakingsonderzoek in de huisartsenpraktijk. *TGO* 1982; 7: 1345-52.
- 17 Penders JMA, Zelvelde WG. Flurazepam (Dalmadorm) versus flunitrazepam (Rohypnol); verslag van een dubbelblind cross-over onderzoek. *TGO* 1982; 7: 1353-8.
- 18 Zelvelde WG. Pivmecillinam (Selexid) bij de behandeling van acute cystitis. *TGO* 1982; 7: 1384-6.
- 19 Van Buchem FL, Dunk JHM, Van 't Hof MA. Acute otitis media: paracentese, antibiotica of geen van beide? *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 462-7.
- 20 Oosthoek D, Wille JJ, Naber FB, Knaap KC. De-nol versus Tagamet, een vergelijkend onderzoek bij peptisch ulcus. *TGO* 1983; 8: 1555-9.
- 21 Sturm AW. Trimethoprim bij acute ongecompliceerde urineweginfecties; eenmaal toedienen of een kuur van zeven dagen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 543-6.
- 22 Hirschfeld H, Rietra PJGM, Meijman FJ. De behandeling van urineweginfecties met sulfafurazol; eenmalige dosis of 7-daagse kuur? *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 1839-42.
- 23 Vandecasteele AJA. A comparative double-blind trial of ketazolam (Urakalm) and lorazepam in moderate anxiety in general practice. *TGO* 1986; 11: 77-9.
- 24 Mens J. Moeders voor snoepers? Een dubbelblind onderzoek naar het nut van injecties met humaan gonadotrofine ter ondersteuning van een vermageringsdieet. *Huisarts Wet* 1986; 29: 172-4.
- 25 Zelvelde WG. Piroxicam dispergeerbare tablet (Feldene-20-S) versus Ibuprofen dragee (Brufen). Een enkelblind vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit en tolerantie van Piroxicam en Ibuprofen bij de behandeling van diverse pijnlijke aandoeningen van het bewegingsapparaat. *TGO* 1986; 11: 358-62.
- 26 Zelvelde WG. Buspiron versus oxazepam: een dubbelblind onderzoek. *TGO* 1987; 12: 10-4.

133 versus 15. Het aantal patiënten per huisarts en het aantal uitvallers lijkt echter niet te zijn beïnvloed door de duur van het onderzoek.

Meer dan de helft van de onderzoeken is uitgevoerd volgens een goed onderzoeksmodel, waarbij met name de vergelijkende, gerandomiseerde, dubbelblinde methode, al dan niet cross-over, veelvuldig werd gebruikt. Overigens valt op dat de latere verslagen een gemiddeld hogere score met betrekking tot de beschreven criteria halen.

In geen enkel onderzoek wordt gesproken over een beloning voor de deelname van de huisartsen. Als deze er geweest is, bestaat de mogelijkheid dat de motivatie om te participeren minder is bepaald door de klinische relevantie van het onderzoek dan door de beloning.

In *Huisarts en Wetenschap* verscheen in de periode 1972-1986 geen enkel artikel over geneesmiddelenonderzoek door huisartsen. Een verklaring hiervoor vinden we in een redactioneel commentaar met als titel 'Huisarts en geneesmiddelenonderzoek, een afscheid'.⁵ Hierin wordt gesteld dat de eerder gepubliceerde verslagen over geneesmiddelenonderzoek weinig of geen specifieke bijdragen voor de huisartsgeneeskunde bevatten, zodat de redactie had besloten de kolommen hiervoor te sluiten. Pas in 1986 werd in dit tijdschrift opnieuw een artikel over een onderzoek naar het therapiegebonden effect van een geneesmiddel opgenomen. In hoeverre dit een rem is geweest op de ontwikkeling van goed geneesmiddelenonderzoek in de huisartspraktijk, is niet te zeggen.⁶

Literatuur

¹ Van Doorn BA, Van der Does E, Lubsen J. Over de noodzaak van geneesmiddelenonderzoek in de huisartspraktijk. *TGO/JDR* 1989; 1: 35-8.

² Van der Does E, Zelvelde WG. Geneesmiddelenonderzoek in de huisartspraktijk. Is dat wel mogelijk en zinvol? *TGO/JDR*, volume 6, december 1981, speciale uitgave.

Vervolg op pag. 418.

Literatuur

- ¹ Geneeskundige Hoofinspectie van de Volksgezondheid. Advies inzake vaccinatie tegen influenza. GHI/INFZ 26225. Rijswijk, 1990.
- ² Van Veen WA. Influenzavaccinatie: hoe effectief is het beleid? *Huisarts Wet* 1990; 11: 415-6.
- ³ Hofstra ML, Ter Braak EM, Van der Werf GTh, Smith RJA. Een geautomatiseerd zoeken oproepsysteem voor vaccinatie tegen influenza. *Huisarts Wet* 1990; 11: 429-32.
- ⁴ Vademecum, uitgave 1990. Amersfoort: Ziekenfonds Amersfoort en Omstreken, 1990.
- ⁵ Centraal Bureau voor de Statistiek. Bevolking der Nederlandse Gemeenten op 1-1-90. 's Gravenhage: CBS/SDU, 1990.
- ⁶ Leentvaar A. Uitbraken van influenza in twee verpleeghuizen: implicaties voor vaccinatiebeleid? In: Jaarverslag 1989. Amsterdam: GG&GD: 34-40.
- ⁷ Sprenger MJW, Beyer WEP, Ament AJHA,

Rutten FFH, Masurel N. Influenza-vaccinatie leidt tot kostenbesparing in de gezondheidszorg. *Tijdschr Soc Gezondheidszorg* 1987; 65: 222-5.

⁸ Wilterdink JB, red. *Medische virologie*. 4e dr. Utrecht, Antwerpen: Bohn, Scheltema & Holkema, 1987: 127-8.

⁹ Dubois G. The vaccinal cover of the 65 years old people in France. In: 4th European meeting on influenza and its prevention. Group d'Etude et d'Information sur la Grippe, 1990. ■

Abstract

Van Essen GA. Call-up for influenza vaccination. A regional enquiry. *Huisarts Wet* 1991; 34(9): 416-18.

All general practitioners resident in the city and district of Amersfoort were canvassed as to how they dealt with the problem of influenza vaccination. There appears to be little agreement about calling up patients for vaccination, or about indications for vaccination. An average of 5 percent of the patients in a practice are called up, as was confirmed by the pharmacists in the area. About half the general practitioners use a computer, but barely 25% use it for call-up for influenza vaccination. Advanced age is considered an indication by 22% of the respondents; views differ, however, about what should be the age limit. Patients' requests for vaccination are always met. Amantidine is rarely used when there is a risk of influenza.

Key words Family practice; Influenza; Vaccination.

Correspondence G.A. van Essen, 30 Paladijnenweg, 3813 DJ Amersfoort, The Netherlands.

Geneesmiddelenonderzoek

Vervolg van pag. 415.

- ³ Tijssen JPG, Van der Does E, Lubsen J. Lezen tussen de regels van gerapporteerd geneesmiddelenonderzoek. *Geneesmid Bull* 1987; 21: 73-83.
- ⁴ Knottnerus JA, Vet HCW de. Effectiviteitsonderzoek in de huisartspraktijk, algemene inleiding. *Huisarts Wet* 1987; 30: 49.
- ⁵ Lamberts H. Huisarts en Geneesmiddelenonderzoek: een afscheid. *Huisarts Wet* 1972; 15: 300-1.
- ⁶ Offerhaus L. Onderzoek van geneesmiddelen door de huisarts in het algemeen, en van het analgeticum diflunisal in het bijzonder. *Ned Tijdschr Geneesk* 1980; 14: 516-8.

Abstract

Van Doorn BA, Van der Does E. Studies of the use of medicines in general practice, as published in three Dutch journals in the years 1960-1987. *Huisarts Wet* 1991; 34(9): 413-5, 418.

All 26 papers on the use of medicines in general practice published between 1960 and 1987 in the *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (Dutch Medical Journal), *Huisarts en Wetenschap* (General Practitioner and Science) and the *Tijdschrift voor Therapie, Geneesmiddelen en Onderzoek* (Journal of Therapy, Medicines and Research) were assessed for quality on the basis of seven criteria: 1. Methodology as related to clinical indication and the therapeutic effect to be studied; 2. Duration of the study as related to

the question(s) asked; 3. Clarity of the criteria for inclusion and exclusion; 4. Data collection and statistical evaluation; 5. Checks on the execution of the protocol; 6. Reporting of informed consent; 7. Clinical and social relevance of the problem. Only one paper met all these requirements. It was striking that in 24 of the papers there were no checks on the execution of the protocol; i.e., investigators trusted fully the compliance of the participants.

Key words Biomedical research; Drugs; Family practice.

Correspondence B.A. van Doorn, Department of General Practice, Erasmus University, 264a Mathenesserlaan, 3021 HR Rotterdam, The Netherlands.