



Weg van het geneesmiddel

De meeste geneesmiddelen genezen niet. En interventies die wél genezen, worden niet getest. Dat moet anders, vindt farmacoloog Adam Cohen: holistischer en met meetapparatuur bij u thuis.

TEKST ADAM COHEN ILLUSTRATIES KWENNIE CHENG

Mijn vader, die apotheker was, vertelde altijd dat hij in de jaren vijftig misschien vijf echt werkzame geneesmiddelen in zijn apotheek had. Dankzij de inspanningen van wetenschap en industrie zijn er nu ongeveer tweeduizend verschillende geneesmiddelen in Nederland beschikbaar. En de zoektocht naar nieuwe middelen gaat door. Wereldwijd wordt er research gedaan aan 14.000 nieuwe chemische verbindingen of eiwitten.

Zelf ben ik met mijn collega's van het Centre for Human Drug Research (CHDR) de afgelopen decennia bezig geweest met onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen, vooral in die vroege fase van toepassing bij de mens. Nu ik afscheid neem, blik ik vooruit op de weg die het geneesmiddel de komende jaren te gaan heeft.

Het woord geneesmiddel suggereert meer dan de meeste middelen kunnen waarmaken. Als u pijn krijgt bij het lopen door een versleten heup, schrijft de dokter u een pijnstiller voor. Een geneesmiddel? Het stopt de achteruitgang van uw kraakbeen niet. Pas veel later in het ziekteproces, als ook sterkere pijnstillers niet meer helpen, wordt u doorverwezen naar de orthopedisch chirurg. Deze voorziet u van een kunstheup, waarna u als het goed is weer zonder pijn kunt lopen. Die kunstheup zou men dus juist een *geneesmiddel* kunnen noemen. Maar zo noemen we dat niet, het is een *hulpmiddel*. En dat is meer dan een taalkundige haarkloverij, want hulpmiddelen worden volgens een ander regime beoordeeld dan geneesmiddelen.

De pillen die u krijgt, die pijnstillers en andere geneesmiddelen, mogen pas op de markt komen als de zogeheten registratieautoriteiten, de Europese EMA en de FDA in de VS, daar toestemming voor hebben gegeven. Zij eisen dat de middelen onderworpen worden aan een serie onderzoeken om te zien of ze werken (niet of ze genezen) en of ze schade veroorzaken. Er wordt gekeken hoe lang ze in het lichaam blijven, wat voor dosis nodig is, welke bestanddelen er verder in zitten, en er worden dierproeven gedaan en proeven op mensen. Dat alles levert nog steeds geen volledig beeld op en vaak komen er na registratie toch nog problemen naar voren, soms zelfs ernstige problemen, maar we doen in elk geval ons best.

Voor die kunstheup, dat 'hulpmiddel', gelden veel minder strenge regels. U denkt wellicht dat dat betekent dat er ook veel minder risico's zijn, maar dat is niet per se het geval, zoals u kunt zien in de Netflixdocumentaire 'The Bleeding Edge'. Kunstheupen waarbij twee metalen oppervlakten over elkaar schuren, de *metal on metal hips*, geven kleine metaaldeeltjes af, die allerlei neurologische en andere medische problemen veroorzaken. Ze leiden zelfs tot een verhoogde sterfte. >>



Adam Cohen (1952) was in Leiden hoogle-raar klinische farmaco-logie en bestuurlid van het Centre for Human Drug Research.

Dit essay is een bewerking van zijn afscheidscollege.



De wereld wordt intussen nog ingewikkelder, doordat er steeds meer van zulke hulpmiddelen op de markt komen, die vaak in samenhang met traditionele geneesmiddelen en andere interventies worden ingezet.

Toch blijven de geneesmiddelen een categorie apart. Dat 'farmacocentrisme' vind ik achterhaald, het leidt tot oneigenlijke discussies en uiteindelijk tot schade aan patiënten. Daar moeten we mee ophouden dus.

Die complexe interventies met geneesmiddelen, hulpmiddelen, chirurgische interventies, fysiotherapie, psychotherapie en andere componenten dienen uiteraard wel getest te worden op effectiviteit en veiligheid, en dat is er met die toenemende complexiteit niet gemakkelijker geworden.

Toen ik begon met studeren, was een hartinfarct nog dodelijk in bijna eenderde van de gevallen. Toen we in de jaren 1990 uitvonden dat aspirine toegediend na het hartinfarct de sterfte met 20 procent deed dalen, was die sterfte nog maar 12 procent. In de dertig jaar daarna kwamen er nog veel meer innovaties, zoals stolseloplossende behandelingen, stents en betere intensive care. Misschien veranderde ook het ziekteverloop. In elk geval is de sterfte inmiddels gedaald tot hoogstens 2 procent.

Als we vandaag van een nieuwe interventie willen aantonen dat deze de sterfte verder verlaagt, zijn daar veel meer patiënten voor nodig. Dat komt doordat er voor een betrouwbare meting van de sterfte genoeg sterfgevallen moeten zijn. Als je in 1990 honderd mensen behandelde met placebo of een nieuw middel, waren er in

de placebogroep na drie maanden tien tot vijftien overleden. Het klinkt cru, maar daar kon je statistisch iets mee. Nu overlijden er nog maar een of twee mensen in de groep die placebo plus standaardbehandeling krijgt. Voor hetzelfde aantal gevallen moet je dus een onderzoek doen met tegen de duizend personen. Dat betekent dat een grote en dure internationale studie nodig is, waarbij het de vraag is of de patiëntenpopulatie representatief is voor een land als Nederland, waar we de zorg voor hartpatiënten behoorlijk goed geregeld hebben.

Het wordt dus steeds moeilijker om betrouwbaar onderzoek te doen met harde eindpunten zoals sterfte. 'Hard', want er bestaat doorgaans weinig twijfel of iemand dood is. Een 'zacht' eindpunt, zoals kwaliteit van leven, is lastiger te meten en varieert soms in de loop van de tijd. Voor de patiënt zijn de 'zachte' eindpunten zeker niet onbelangrijk. Sterker nog, veel mensen vinden kwaliteit van leven belangrijker dan levensduur.

Op 4 oktober van dit jaar meldde de Nederlandse zorgautoriteit NZa dat zij een rapport had aangeboden aan minister Bruins van medische zorg, met de inspirerende titel: 'Belonen van zorg die waarde toevoegt'. Volgens het persbericht adviseerde de NZa om medisch specialisten te gaan 'belonen op basis van de gezondheidswinst voor de patiënt'.

Dat klinkt aantrekkelijk, maar wat mij als arts en als onderzoeker verbaast, is dat de NZa denkt dat we die gezondheidswinst betrouwbaar kunnen meten. Ik vrees dat dat een illusie is.

Zeer veel behandelingen worden gegeven op grond van klinische studies (*trials*) met harde eindpunten. Bij grote groepen mensen is bewezen dat in de groep patiënten met een bepaalde behandeling meer mensen blijven leven dan in de controlegroep. Als u voor de keus gesteld wordt, wilt u zo'n behandeling waarschijnlijk ook, maar dat wil niet zeggen dat u zich ook beter gaat voelen door die behandeling. Sterker nog, het kan zijn dat de behandeling in uw geval vooral ongewenste effecten heeft. Maar daar komen we niet achter omdat we daar veel minder goed naar kijken. We weten trouwens ook niet, als u niet doodgaat, of dat komt door het geneesmiddel. Als u wel doodgaat, weten we ook niet of dat later is dan verwacht en of dat dan door het geneesmiddel komt.

Anders dan de NZa suggereert, meten we niet of nauwelijks hoe het met onze patiënten gaat. Met de klassieke benadering kunnen we dat ook niet. We kunnen waarden meten in hun bloed, of de grootte van hun tumoren, of de pompkracht van hun hart, maar niet hoe het met hén gaat. Dat geldt zelfs voor patiënten die deelnemen aan een klinische trial. Dokters en onderzoekers zien een patiënt maar af en toe, op de polikliniek, want langdurige opnames in het ziekenhuis komen bijna niet meer voor en de gang naar de poli is voor veel patiënten een hele belasting. En als zij komen, levert dat weinig echte informatie op. We komen immers weinig verder dan de beleefde vraag aan het begin van het spreekuurbezoek: 'Hoe gaat het met u?' Vreemd genoeg zeggen dan de meeste patiënten: 'Goed.' Dat lijkt mij geen betrouwbare meting.

Veel mensen vinden
kwaliteit belangrijker
dan levensduur



Hoe gaat het thuis met de patiënt? We hebben geen idee



Een voorbeeld: zeer veel mensen slikken statines, cholesterolverlagende middelen, omdat in grote studies bewezen is dat zij de sterfte door hartinfarcten verminderen. Sommige patiënten klagen over spierpijn als bijwerking van deze middelen. Bij iedereen die deze middelen slikt, vermindert de functie van de mitochondriën, de energiecentrales in de cellen.

Het zou goed kunnen dat daardoor heel geleidelijk de spierfunctie van patiënten achteruitgaat, waardoor ze minder goed kunnen bewegen. Op de lange duur zou dit bij een deel van de patiënten dus averechts kunnen werken: ze kunnen nauwelijks meer uit hun stoel komen. Maar dat weten we niet, want we meten het niet. We weten alleen dat de kans op sterfte door een hart- of herseninfarct is afgenomen. De meeste mensen krijgen dat zoals gezegd niet, ook als ze een placebo krijgen.

Dokters en onderzoekers hadden er tot voor kort nauwelijks zicht op hoe het thuis gaat met hun patiënten. Maar dankzij de techniek is dat aan het veranderen. Van de 8760 uur in een jaar zit een patiënt, zelfs als hij zeer frequent gecontroleerd wordt, misschien acht uur in de spreekkamer van de dokter. Het probleem is om betrouwbare gegevens te verzamelen over die overige 8752 uur.

Hoe moet dat? Het hedendaagse antwoord op die vraag hebt u waarschijnlijk op dit moment binnen handbereik: uw mobiele telefoon. Wij hebben bij CHDR een platform ontwikkeld dat via de telefoon werkt. Die legt vast waar proefpersonen zijn, hoe snel en waar ze lopen of fietsen, of er stemgeluid van anderen dan de proefpersoon zelf te horen is, kortom hoe sociaal actief iemand is. De telefoon stelt zo nu en dan een vraag over subjectieve bevindingen als stemming of pijn en kan via foto's vastleggen dat een geneesmiddel wordt ingenomen.

Via Bluetooth kan de telefoon ook signalen

doorgeven van draagbare meetinstrumenten (*wearables*), zoals een horloge dat de hartfrequentie meet, een stappenteller, een bloeddrukmeter, een weegschaal die ook de lichaamssamenstelling meet en apparatuur om slaapkwaliteit, longfunctie en hartslag te meten. We kunnen thuis ook concentraties van geneesmiddelen meten in speeksel of een kleine druppel bloed uit de vinger.

We noemen het Trial@home en we testen het nu al om patiënten met depressie, knieoperaties en kinderen na een ziekenhuisopname thuis te volgen. Er wordt ook bestudeerd wat kinderen thuis doen die moe zijn of te dik. Eigenlijk zouden we deze methodiek bij bijna alle ziektes moeten inzetten en evalueren.

Als alles naar verwachting werkt, weten we voor het eerst echt hoe het met onze patiënten gaat en wat gezondheidszorginterventies met hen doen gedurende al die uren die zij buiten het ziekenhuis doorbrengen.

Ik denk dat we door dergelijke technieken veel beter en misschien zelfs op individuele basis kunnen uitvinden dat een bepaalde behandeling iemand beter maakt. Pas dan kunnen we zorg die waarde toevoegt gaan afrekenen.

De minister moet dus nog even wachten. Nog belangrijker is misschien dat de trials feitelijk onafhankelijk worden van de dokters en ziekenhuizen, en de mensen die de behandelingen krijgen ook zelf de gegevens helpen verzamelen.

Het is onvermijdelijk dat we op een veel holistischer wijze gaan onderzoeken wat al die verschillende interventies werkelijk toevoegen, door gebruik te maken van nieuwe onderzoeksmethoden zoals Trial@home. Als wij een nieuw middel voor diabetes moeten onderzoeken, kunnen we ons wel blindstaren op die pil en zijn effecten, maar dat heeft weinig zin als

we niet ook meten of de patiënt afvalt of aan lichaamsbeweging doet. Met de nieuwe technieken kunnen we dat allemaal tegelijk dagelijks meten, in plaats van het eens in de drie maanden te vragen.

Die veranderde kijk op geneesmiddelenonderzoek betekent dat ook we aangepaste regelgeving nodig hebben. De huidige criteria voor toelating tot de markt en voor de vergoeding van interventies zijn nodeloos ingewikkelde juridische gedrochten en maken een irrationeel onderscheid tussen geneesmiddelen, hulpmiddelen en andere interventies. Het is hoog tijd dat we binnen Europa gaan nadenken over een samenhangend geheel van wetgeving voor alle gezondheidsinterventies zoals we dat op het gebied van onderzoek in Nederland al hebben: onze wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek regelt de rechten van proefpersonen en maakt daarbij geen onderscheid tussen verschillende interventies.

Last but not least zullen universiteiten en andere opleidingsinstellingen bij al deze veranderingen dokters en andere gezondheidsprofessionals meer uren onderwijs moeten geven in het toepassen van interventies (geneesmiddelen, hulpmiddelen, andere behandelingen). Het aantal opleidingsuren is in de afgelopen decennia afgenomen, terwijl het aantal effectieve interventies is gegroeid.

Het zal belangrijker worden om de steeds maar complexere interventies in de gezondheidszorg kritisch en efficiënt te evalueren met toepassing van de meest geavanceerde technieken. Alleen dan kunnen we dingen die weinig toevoegen snel elimineren zodat er geld overblijft voor de werkelijk nuttige interventies. Nederland heeft een technisch en wetenschappelijk potentieel dat aan de wereldtop staat. Ik verwacht voor ons land op dit gebied een internationaal leidende rol. <<