

MATHEMATISCH CENTRUM

2e BOERHAAVESTRAAT 49

AMSTERDAM

STATISTISCHE AFDELING

Leiding: Prof. Dr D. van Dantzig

Chef van de Statistische Consultatie: Prof. Dr J. Hemelrijk

Rapport S 179

Proefopzet voor een onderzoek naar de
werkzaamheid van een geneesmiddel

door

Ir A. B. Bloemena

en

Constance van Eeden

September
1955

1. Inleiding

Dit rapport bevat de achtergronden en de beschrijving van een proefopzet voor een onderzoek naar de werkzaamheid van een geneesmiddel. Wij hebben in dit rapport het geval beschouwd van een geneesmiddel, dat ontwikkeld is als middel ter behandeling van patiënten, die lijden aan kanker. De strekking van het geheel is evenwel veel wijder en kan dienen als basis voor een proefopzet voor het onderzoek van de werkzaamheid van een geneesmiddel voor elke willekeurige ziekte. In dat geval moet men bepaalde termen en begrippen transponeren, maar het principe blijft hetzelfde.

Daar het verschijnsel "kanker" een zeer grote en gedifferentieerde groep van ziekte-processen is, is het gewenst de patiënten in te delen in enkele meer homogene groepen, waarbij dan bij elke groep apart de werkzaamheid van het geneesmiddel kan worden bestudeerd. Bij een nieuw geneesmiddel kan men zich in eerste aanleg ook beperken tot één van deze groepen en wij zullen in het volgende om de gedachten te bepalen, er van uit gaan dat het onderzoek alleen gericht is op de groep der inoperabele maagcarcinomen.

De aard van de verschijnselen, waarvan men wil onderzoeken of zij beïnvloed worden door het geneesmiddel, zullen zeer nauw samenhangen met de aard van de ziekte. Voor kanker zal men meestal in eerste instantie geïnteresseerd zijn in de levensduur van de patiënt na het constateren van kanker, maar een zeker even belangrijke factor is de lichamelijke en geestelijke toestand van de patiënt. Helaas is dit een zeer subjectieve factor, in tegenstelling tot de levensduur, die een bepaalde, objectieve grootheid is.

2. De Contrôlegroep

Elke proef als bedoeld in de inleiding moet er op gericht zijn een vergelijking te maken tussen twee groepen patiënten, waarbij de ene groep wel en de andere groep niet met het geneesmiddel wordt behandeld. De groep patiënten, die niet met het geneesmiddel wordt behandeld, zullen wij aanduiden als de contrôlegroep.

Wil men uit het waarnemingsmateriaal, dat door middel van de proef is verkregen, een statistisch verantwoorde conclusie kunnen trekken, dan moeten de contrôlegroep en de behandelde groep zoveel mogelijk gelijkwaardig zijn. Indien dit niet het geval is, doordat de beide groepen systematisch verschillen, bijvoorbeeld in levensomstandigheden, dan kan een uit de waarnemingsresultaten gevonden verschil veroorzaakt zijn door de invloed van - in dit geval - de verschillende levensomstandigheden van de groepen patiënten. Het verschil tussen beide groepen kan dan dus

niet zonder meer worden toegeschreven aan het geneesmiddel, immers men kan achteraf niet nagaan waardoor het verschil ontstond: het geneesmiddel of de levensomstandigheden.

Er zijn echter bepaalde factoren, waarbij men het niet in de hand heeft om de beide groepen precies gelijk te houden: wij denken hier bijvoorbeeld aan de graad van ontwikkeling van de aanwezige tumor. Hieronder kunnen ook niet-waarneembare of om andere redenen onbekende factoren voorkomen. Niettemin kan men waarnemingsmateriaal verkrijgen, waaruit statistisch verantwoorde conclusies over de werkzaamheid van het geneesmiddel kunnen worden getrokken. Daartoe moet men dan bij iedere patiënt door het toeval laten bepalen of men hem wel of niet met het geneesmiddel behandelt.

Neemt men als contrôlegroep een groep patiënten, waarvan de gegevens b.v. verzameld zijn door de Centrale Kanker Registratie en vergelijkt men deze met een groep patiënten uit den lande, die met het middel behandeld zijn, dan kunnen deze groepen niet als gelijkwaardig worden beschouwd. Bijvoorbeeld zijn reeds de behandelende geneesheren, en dus de behandeling, verschillend voor beide groepen, terwijl nog tal van andere systematische verschillen aanwezig kunnen zijn. Langs die weg kan daarom geen verantwoord statistisch onderzoek naar de werkzaamheid van het geneesmiddel worden ingesteld. Samenvattend kunnen wij zeggen:

Uit het bovenstaande blijkt, dat een "goede" (d.w.z. een gelijkwaardige) contrôlegroep absoluut noodzakelijk is, daar anders geen statistisch verantwoorde verwerking van het waarnemingsmateriaal mogelijk is.

3. Behandeling van de contrôlegroep

Men kan in aan de in § 2 genoemde eisen voor een contrôlegroep voldoen, door de patiënten om en om (in volgorde van aanmelding) wel en niet te behandelen met het geneesmiddel.

Als wij nu de contrôlegroep behandelen met een dummy-preparaat in dezelfde hoeveelheid en op dezelfde wijze als de patiënten van de andere groep het middel toegediend krijgen, dan kan statistische verwerking van de waarnemingen plaats vinden en kunnen duidelijke conclusies worden geformuleerd.

Als men de contrôlegroep geen dummy-preparaat toedient, is er behalve het al of niet ontvangen van het geneesmiddel nog een tweede verschilpunt tussen de beide groepen: n.l. het ontvangen van b.v. een inspuiting, hetgeen psychologisch effect kan hebben. Indien nu de met het middel behandelde patiënten gunstiger reageren dan de patiënten van de contrôlegroep, kan men niet zonder verdere experimenten concluderen, dat

dit een gevolg is van het geneesmiddel, daar het ook een gevolg kan zijn van het feit, dat inspuitingen (van welke aard dan ook) plaats vinden. Wil men toch een uitspraak over het geneesmiddel, dan zou men een nieuw experiment moeten beginnen en daarbij de contrôlegroep met een dummy-preparaat behandelen.

. Hierom bevelen wij met de meeste nadruk aan de contrôlegroep met een dummy-preparaat te behandelen, daar anders een eventuele gunstige werking van het geneesmiddel niet zonder voorbehoud kan worden aangetoond, hetgeen indien het geneesmiddel werkt, voor alle betrokken partijen onaangenaam zou zijn.

4. Waarneming van extra-gegevens

Behalve de in § 1 besproken gegevens die direct betrekking hebben op de te onderzoeken verschijnselen, zijn er andere gegevens betreffende de patiënt van groot belang, met name gegevens over factoren die invloed zouden kunnen hebben op het verloop van het ziekteproces. Wij noemen hier onder andere: geslacht, leeftijd, toediening van andere geneesmiddelen, de aanwezigheid van metastasen e.d. Zou men deze gegevens niet opnemen, dan is er een mogelijkheid dat een eventuele werkzaamheid van het geneesmiddel niet of minder snel zou worden ontdekt. Zijn zij wel opgenomen, dan kan bij de statistische verwerking met deze gegevens rekening worden gehouden. De statistische toetsen verkrijgen hierdoor een groter onderscheidingsvermogen.

5. Ethische bezwaren

In verband met bepaalde ethische bezwaren, die zouden kunnen rijzen bij de behandelende artsen, ten aanzien van het niet behandelen van een deel der patiënten verwijzen wij naar het artikel "Kwantificering in medisch onderzoek", van Dr Chr.L. RUMKE, arts, Conservator van het Pharmacologische Laboratorium der Vrije Universiteit te Amsterdam, dat verschenen is in "Statistica" 7, 1953, pag.223-233.

Wij zijn ons wel bewust, dat het gebied der medische ethiek door buitenstaanders niet betreden behoort te worden en dat de bezwaren, die op grond daarvan tegen bepaalde proefopzetten kunnen rijzen, gewichtig zijn, doch wij wijzen aan de andere zijde met nadruk op de eveneens voor de (in het bijzonder toekomstige) patiënten zeer onaangename gevolgen, die het niet tijdig ontdekken van de werkzaamheid (resp. schadelijkheid) van bepaalde middelen kan hebben als gevolg van een strak vasthouden aan ethische normen, die moderne en doeltreffende wetenschappelijke onderzoeksmethoden in de weg kunnen staan.