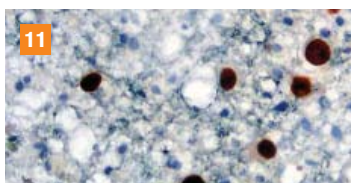




Geneesmiddelen

goed gekeurd en goedgekeurd?

Langzaam leren we beter worden	4
Gezocht: geneesmiddel	5
Toevallige ontdekkingen	5
Met dank aan de natuur	8
Gericht gezocht	9
Chemische combinaties	10
Honderdduizenden euro's voor niets	11
Preklinische tests	17
Tussen droom en pilstrip staat onderzoek	20
Hoe organiseer ik een degelijke proef?	20
De klinische fase	22
Slecht gekeurd maar goed bevonden?	24
Over knoeiers en missers	24
Kwak en zalfjes	26
Homeopathie	26
De ultieme verklaring: het placebo-effect?	30



Bio-
MENS

© 2013 Uitgeverij Acco
MeNS wordt uitgegeven door Uitgeverij Acco,
de inhoud, wetenschappelijke correctheid en
popularisatie wordt verzorgd door Bio-MENS vzw.

www.uitgeverijacco.be
www.biomens.eu

Opslagontwerp en vormgeving

Peter Faes - www.odevie.com
Uitgeverij Acco

Illustraties

Van op Wikipedia: H. Zell, Félix Nadar,
James Heilman M.D., Marvin 101,
Bernd Haynold
CDC, Hilde Van Craen

Academische begeleiding

Prof. Dr. Roland Caubergs, Universiteit Antwerpen
roland.caubergs@ua.ac.be

Hoofredactie

Dr. Ing. Joeri Horvath, Universiteit Antwerpen
joeri.horvath@ua.ac.be

Eindredactie

Jan T'Sas, GCV Neejandertaal

Kernredactie

Lic. Karel Bruggemans, VRT
Prof. Dr. Roland Caubergs, Universiteit Antwerpen
Dr. Guido François, Universiteit Antwerpen
Prof. Dr. Geert Potters, Hogere Zeevaartschool
Dr. Lieve Maesele, Hogeschool Gent
Lic. Els Grieten, Universiteit Antwerpen
Lic. Chris Thoen, middelbaar onderwijs
ir. Marjolein Vanoppen, Universiteit Gent
ir. Ariane Ooms, Universiteit Antwerpen
Prof. Dr. Diane Van Strydonck, Universiteit Antwerpen

Communicatiecoördinator Bio-MENS

Kaat Vervoort
Herrystraat 8b, 2140 Antwerpen
Tel. +32 (0)3 609 52 30
Fax +32 (0)3 609 52 37
contact@biomens.eu

Algemene coördinatie

Dr. Sonja De Nollin
Tel. +32 (0)495 23 99 45
sonja.denollin@ua.ac.be

Abonnementenadministratie

Voor België en Nederland:
Uitgeverij Acco
Blijde Inkomststraat 22, 3000 Leuven
Tel. 016 62 80 00 - Fax 016 62 80 01
uitgeverij@acco.be

Abonnementen worden stilziggend voor één jaar-
gang verlengd. Opzeggen doet u uitsluitend via mail
naar uitgeverij@acco.be, uiterlijk op 31 januari van
de lopende jaargang.

Abonnementsprijzen (4 nummers)

Gewoon jaarabonnement: €35 incl. btw
Educatief jaarabonnement: €25 incl. btw
Losse nummers: €9,95 incl. btw per nummer

Advertentietarief

Voor meer informatie neemt u contact op met
uitgeverij Acco.

Losse nummers

t.e.m. MeNS 81 te bestellen bij Bio-MENS vzw.

VOORWOORD



Beste MeNS-lezer,

Meer en meer vraagt het publiek kwaliteit. Voedsel moet kwaliteitsvol zijn: zonder hormonen, afkomstig van eerlijke handel en landbouw, en met aandacht voor natuur en dieren. Publieke middelen moeten transparant en spaarzaam worden ingezet, en leiden tot duurzaam en kwaliteitsvol resultaat. En geneesmiddelen worden geacht ons beter te maken tegen een redelijke prijs: ook dat is kwaliteitszorg.

Ook van de universiteiten verwacht men kwaliteit: goed onderbouwd en correct uitgevoerd onderzoek, bijvoorbeeld. Onderzoek dat volgens de regels van de kunst is opgezet en uitgewerkt, en waarvan de resultaten grondig zijn bestudeerd en besproken, zonder te overdrijven. Wie daar meer over wil weten, kan alvast zijn hart ophalen aan dit dossier van MeNS: het bespreekt hoe men komt tot een grondig getest geneesmiddel en welke valkuilen men daarbij moet vermijden. Niet dat dat altijd gebeurt: onlangs nog moest de Vlaamse universitaire wereld vaststellen hoe een beloftevol onderzoeker willens en wetens geknoeid had met de resultaten van onderzoek.

Universiteiten dienen ook te zorgen voor een kwalitatief hoogstaande opleiding van jonge mensen. Die opleiding moet overigens meer zijn dan enkel feitenmateriaal blokken: de grootste meerwaarde van hoger onderwijs ligt vooral bij het ontwikkelen van een kritische geest bij onze studenten. Zij moeten zelfstandig leren denken en een eigen mening vormen over hun specialisme, de ontwikkelingen in hun vakgebied, hun relatie tot de samenleving en hoe zij daartoe kunnen bijdragen, en bovenal moeten ze steeds hun eigen doen en laten in vraag durven stellen.

Tot slot kunnen we ook niet meer – om *Candide* te citeren – enkel ons eigen tuintje blijven bewerken. Wetenschappers van vandaag moeten leren om nieuwe wegen te banen en contact te zoeken over de grenzen van hun specialismen heen. *Du choc des idées jaillit la lumière* - door het laten samenkomen (en botsen) van verschillende standpunten ontstaat pas goed begrip van de werkelijkheid.

Gelukkig is er ook dan MeNS, om ons daarbij op weg te helpen.

Joke Denekens

Voorzitter Onderwijsraad Universiteit Antwerpen

VOORWOORD

Geneesmiddelen

goed gekeurd en goedgekeurd?

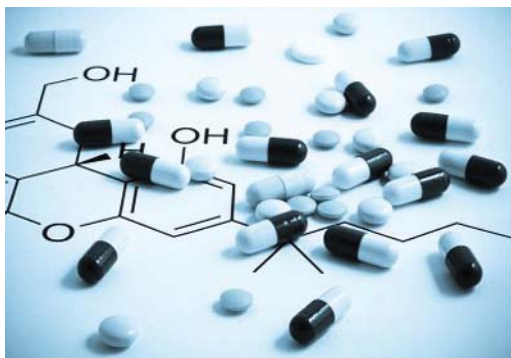
Door ir. Ariane Ooms (Universiteit Antwerpen) en Prof. Dr. Geert Potters (Hogere Zeevaartschool/Universiteit Antwerpen). Met medewerking van Prof. Dr. Wim Betz (VUB/Skepp), Dr. Samuel Coenen (Centrum Huisarts-geneeskunde, Universiteit Antwerpen), Prof. Dr. Josee Leysen (Universiteit Amsterdam) en Dr. Sylvie Van Bylen (huisarts)

Laten we maar meteen met de deur in huis vallen. Geneesmiddelen ontwikkelen en op de markt brengen is niet voor doetjes. Gemiddeld genomen duurt het hele proces tien tot twaalf jaar, van het ontwerpen van nieuwe moleculen tot het afleveren van een klinisch getest en goedgekeurd geneesmiddel. In die periode zoekt men tien- tot dertigduizend kandidaat-stoffen, die doorheen de verschillende tests kunnen leiden tot één enkel eindresultaat. De finale kostprijs voor dit lange proces? Anderhalf à twee miljard euro.

Een farmaceutisch bedrijf heeft niet veel tijd om dat geld terug te verdienen. Al vroeg in het proces neemt het bedrijf een patent op de potentiële geneesmiddelen. Op die manier wil het de concurrentie voor

zijn. Eenmaal een octrooi of patent is toegekend, is het twintig jaar geldig. Dat wil zeggen dat concurrenten twintig jaar lang uitsluitend met expliciete toestemming van de octrooihouder (het farmaceutisch bedrijf in kwestie) met die stoffen aan de slag mogen gaan. Maar als het al tien jaar duurt om een potentieel geneesmiddel te ontwikkelen, dan blijven er nog hoogstens tien jaar van die bescherming over. Daarna staat het iedereen vrij om die kennis ongehinderd te gebruiken.

We mogen blij zijn dat bedrijven dergelijke risico's nemen. Ze creëren heel wat werkgelegenheid en dragen vaak snel en veel bij tot het welzijn en de gezondheid van onszelf en onze medeburgers. Maar

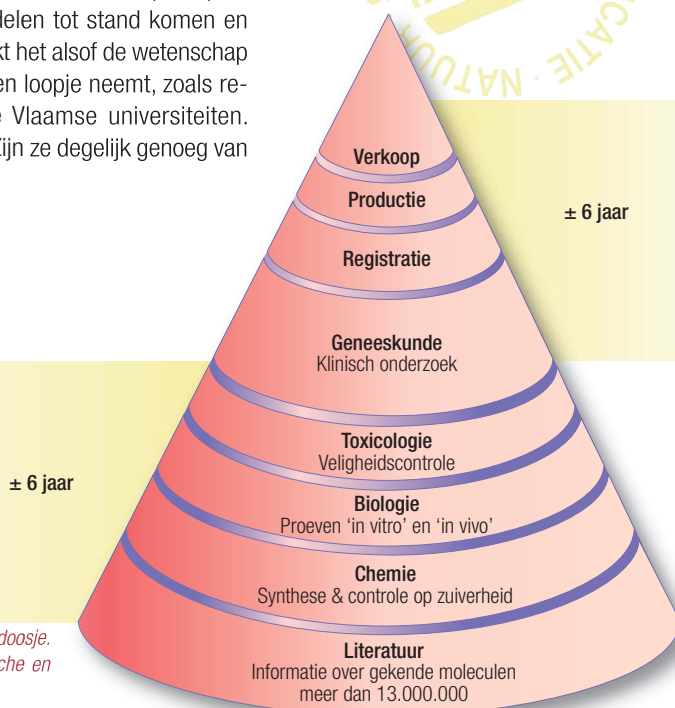


middelen

door die hoge kosten wordt de industrie weinig (of zelfs niet) gestimuleerd om geneesmiddelen te produceren waar slechts een kleine minderheid van de bevolking baat bij heeft. Niet-dodelijke kwalen staan om die reden niet erg hoog op het prioriteitenlijstje. De vraag wie die verantwoordelijkheid (en bijbehorende kosten) wel op zich moet nemen, blijft voorlopig onbeantwoord: de universiteiten? De overheid? Of moet de farmacie het dan toch maar doen, met de winsten die ze uit andere middelen heeft geput? Een boeiende vraag waarmee we op zich al een heel MeNS-nummer zouden kunnen stofferen.

Maar in deze editie concentreren we ons op het proces waardoor geneesmiddelen tot stand komen en getest worden. Af en toe lijkt het alsof de wetenschap met zijn eigen principes een loopje neemt, zoals recent nog bleek aan onze Vlaamse universiteiten. Kloppen alle studies wel? Zijn ze degelijk genoeg van

opzet en hebben de onderzoekers wel het hele verhaal verteld? Hebben ze alle criteria voor een geslaagde klinische studie van een mogelijk geneesmiddel tot op de letter toegepast? Uiteindelijk gaat het over de gezondheid van de patiënt. Die wil een zo hoog mogelijke kans maken om te genezen, liefst tegen een redelijke kostprijs en zonder onaangekondigde bijwerkingen. Een kijkje in de apothekerskeuken mag daarom niet ontbreken in de dossiers van MeNS.



*Van idee tot geneesmiddel in een doosje.
De lange reis doorheen preklinische en
klinische tests.*



Avicenna

Pagina uit Canon der Medicijnen - 11de eeuw



Elixer sulfanilamide

Langzaam leren we beter worden

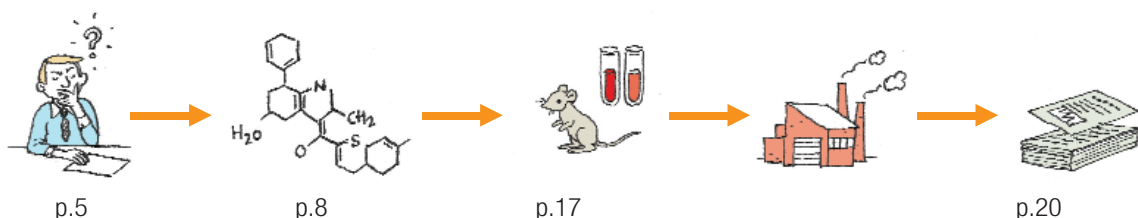
De oude Grieken wisten het al: een goede geneeskundige behandeling zorgt er eerst voor dat de patiënt niet méér schade oploopt dan hij of zij al moet verdragen. Voor de eerste echte regels om de werking en de impact van geneeskundige behandelingen te testen, moeten we wachten tot in de 11de eeuw, wanneer de Perzische arts Avicenna zijn Canon der Medicijnen (Al-Qanun fi al-Tibb) op schrift zet.

Maar pas in de twintigste eeuw wordt de behoefte aan heldere richtlijnen en voorschriften voor het op de markt brengen van geneesmiddelen echt duidelijk. Enkele schrijnende gebeurtenissen hebben aangetoond aan dat geneesmiddelen grondig moeten worden getest en gecontroleerd. Neem nu de zaak van het elixer sulfanilamide in 1937, in de Verenigde Staten. Een oplossing van het middel sulfanilamide

in diëthyleenglycol (mét frambozensmaak) werd toen overal verkocht... en maakte minstens honderd dodelijke slachtoffers. Het probleem met dit mengsel was niet zozeer het sulfanilamide, maar wel het oplosmiddel: diëthyleenglycol (2,2-dihydroxyethylether) is namelijk giftig voor mensen.

Nog rampzaliger bleek de verkoop van thalidomide in 1961. De stof werd op de markt gebracht onder de merknaam Softenon®. Ze moest ochtendmisselijkheid bij zwangere vrouwen tegengaan. Maar het resultaat was ontvondend: het middel bleek vooral de ontwikkeling van de foetus te verstoren. Tal van kinderen kwamen ter wereld met erg misvormde armen en benen. Het middel bleek nooit grondig getest te zijn op zwangere dieren. Recent is thalidomide weer in een beter daglicht komen te staan, maar dan

Overzicht van de verschillende stappen bij het zoeken en testen van een nieuw geneesmiddel.



Gezocht: geneesmiddel

voor andere doeleinden. Het zou dienen als anti-kankermiddel, het immuunsysteem een boost geven en zelfs melaatsheid genezen. We kijken alleszins uit naar de klinische tests...

De grondslagen voor de moderne kijk op het goed en grondig testen van geneesmiddelen werden gelegd in 1967, respectievelijk in 1972, met de boeken *Clinical Judgment* van de Amerikaanse arts Alvan R. Feinstein, en *Effectiveness and Efficiency* van Archie Cochrane. De inspanningen van Cochrane werden overigens (postuum) erkend doordat een internationaal netwerk rond het thema naar hem werd genoemd: de Cochrane Collaboration. Het netwerk wil de criteria en methoden bepalen om te komen tot het best mogelijke bewijs voor de werkzaamheid van geneeskundige praktijken en stoffen.



Thomas Quasthoff, slachtoffer van Softenon®, maar vooral bekend als topmusicus (klassieke bariton) - Wikimedia
<http://www.youtube.com/artist/thomas-quasthoff>



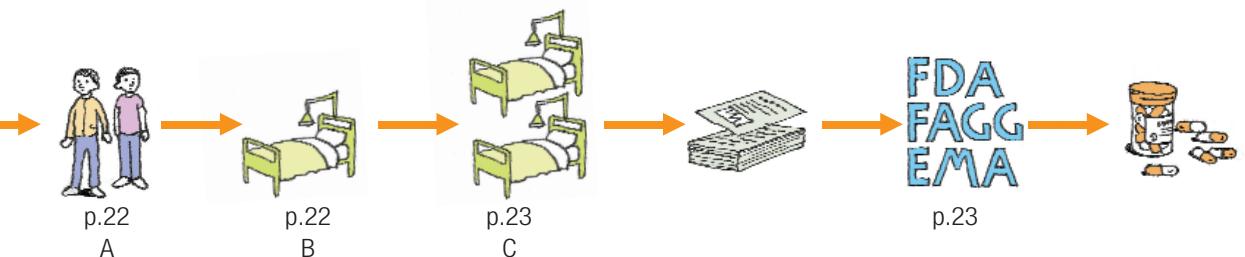
Toevallige ontdekkingen...

Vaak stuiten wetenschappers in de loop van hun experimenten op iets nieuws, op iets waarbij ze voordien nog nooit hadden stilgestaan. Neem nu Alexander Fleming. In 1928 zag deze microbioloog hoe op een achteloos achtergelaten kweekbodem met stafylokokken (een bepaalde groep bacteriën) een schimmel (*Penicillium* sp.) was beginnen groeien. Wat hem vooral opviel, was dat de schimmel de groei van de bacteriën verhinderde. De stof die voor deze groeiremming verantwoordelijk was, werd later penicilline genoemd. Een baanbrekende ontdekking.

Deze manier van ontdekken – een nuttige waarneeming doen op materiaal dat eerder toevallig ter beschikking gekomen is – duiden we aan met het begrip serendipiteit. Echte goede wetenschappers onderscheiden zich dus niet van anderen doordat ze



Schimmel (*Penicillium* sp.)





Serendipiteit treedt op wanneer je zoekt naar een naald in een hooiberg en eruit rolt met een boerenmeid. (Julius Comroe, Amerikaans onderzoeker)



Andere vondsten die we danken aan serendipiteit: aspartaam (Schlatter, 1965), teflon (Plunkett, 1938), cyanoacrylaat (Coover, 1942).



meer ontdekkingen doen. Ze erkennen wel beter de mogelijkheden en implicaties van hun losse, verrassende waarnemingen. Fleming was zo iemand. Achteraf bleek dat hij al minstens de vierde onderzoeker was die hetzelfde fenomeen had waargenomen. Maar hij was wel de eerste die het belang zag van zijn ontdekking om bacteriële infecties bij mensen te bestrijden. Of, om het met de grote microbioloog Louis Pasteur te zeggen, *Le hasard ne favorise que les esprits préparés* - Het toeval begunstigt alleen zij die intellectueel daartoe (voor)bereid zijn.

Andere stoffen werden oorspronkelijk onderzocht in een heel ander kader, maar bleken tijdens dit onder-

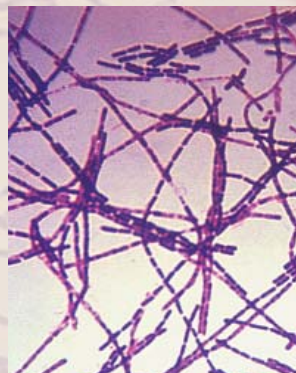
zoek wel heel handige bijwerkingen te hebben. Een bekend voorbeeld is sildenafil, beter gekend onder de naam Viagra®. In het begin van de jaren 1990 deed een farmaceutische onderzoeksgroep van Pfizer in Kent een wel heel bijzondere vaststelling. Het team testte een geneesmiddel dat hoge bloeddruk en angina pectoris moest helpen voorkomen. Angina pectoris is een hartaandoening, waarbij de hartspier niet voldoende doorbloed wordt. Tijdens de klinische tests (fase I, zie verder) stelden de onderzoekers vast dat het geneesmiddel niet zozeer een invloed had op de bloeddruk en op het behandelen van de angina pectoris, maar het had wel een interessante bijwerking: het veroorzaakte bij mannen een erectie. Toen

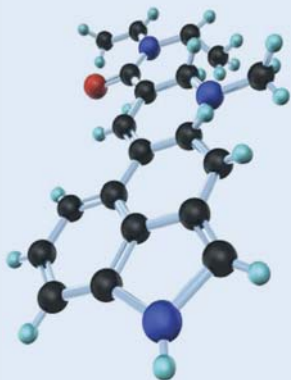
Louis Pasteur en serendipiteit

Ook een van de grote ontdekkingen van de vader van de microbiologie is te danken aan serendipiteit: het "geattenueerde vaccin". Tijdens zijn onderzoekswerk had Pasteur zijn aandacht gericht op vogelcholera (veroorzaakt door de bacterie *Pasteurella multocida*). Normaal gesproken ververste hij zijn culturen door om de paar dagen een aantal dieren te infecteren en nieuwe bacteriecellen te isoleren uit de zieke en dode dieren. Toen hij echter terugkeerde uit vakantie en hij de (sterk verouderde) culturen wilde gebruiken om verse te bereiden, bleek dat de dieren er niet ziek van werden. Toen dezelfde dieren daarna met een gegarandeerd actieve bacterie werden besmet, bleken ze óók niet ziek te worden. Het genie van Pasteur leidde uit deze (en bijkomende) proeven af dat de

sterk verzwakte (geattenueerde) bacteriën in de verouderde cultuur de dieren op een of andere manier op de sterkere bacteriën hadden voorbereid. Ze konden zich nu beter verweren tegen de later toegevoegde actieve microben. En daar bleef het niet bij. Pasteur testte dit principe met succes uit voor miltvuurbesmettingen bij schapen en hondsdoelheid bij mensen.

Pasteur – Miltvuurbacterie, ook gekend als de anthraxbacterie.

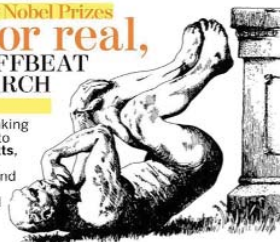




De Zwitser Albert Hofmann hoopte met LSD, een drug die hallucinaties verwekt, migraine te verhelpen. Hij probeerde de stof zelf uit en nam een naar eigen zeggen bijzonder kleine dosis van 250 microgram. Nu ja, klein... de gemiddelde gebruiker neemt niet meer dan 20-30 microgram per "trip". De man isoleerde later ook nog verschillende actieve stoffen uit psychedelische paddenstoelen.

2012 IgNobel Prizes honor real, BUT OFFBEAT RESEARCH

Groundbreaking research into monkey butts, green hair, diamonds and dead fish was honored this year.



IgNobelprijs - Deze tegenhanger van de echte Nobelprijzen bekroont onderzoek dat mensen in eerste instantie doet lachen maar ook verder doet nadenken. Het trio Agostino, Plano en Golombek had geconcludeerd dat hamsters sneller recupereren van een jetlag als ze Viagra® toegediend krijgen.

daarna bevestigd werd dat het geneesmiddel faalde in de behandeling van angina pectoris, verschoof Pfizer zijn focus. In plaats van te proberen het geneesmiddel aan te passen, werd het in 1996 gepatenteerd en verkocht als middelje tegen erectiestoornissen. In de loop der jaren heeft sildenafil er trouwens nog enkele andere toepassingen bijgekregen. Zo wordt het middel soms gegeven aan te vroeg geboren baby's die lijden aan het ademnoodsyndroom. Door dat syndroom worden de slagaders naar de longen vernauwd; sildenafil helpt om ze te verwijden. Inmiddels genereert het middel een jaarlijkse omzet van maar liefst 1 miljard dollar. En dat Viagra® tot de verbeelding blijft spreken, bewezen Patricia Agostino,

Santiago Plano en Diego Golombek door in 2007 de "IgNobel Prize" te winnen (zie figuur).

Bovendien danken we ook enkele dagdagelijkse lekernijen aan de farmaceutische industrie. Dat Coca-Cola® het levenslicht zag als hoestsiroop, weet wellicht iedereen. Maar ook pralines werden naar alle waarschijnlijkheid ontwikkeld door de Zwitserse apothekerszoon Jean Neuhaus, bekend van het gelijknamige pralinemerk. Zijn familie verkocht al jaren siropen omhuld met een laagje chocolade om de slechte smaak ervan te verdoezelen. (Voor wie zelf wil kokkerellen: <http://www.youtube.com/watch?v=ATMtJIKAPe4>).



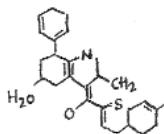
Niet alleen Viagra® had onverwachte bijwerkingen. Minoxidil®, eerst ontwikkeld tegen een te hoge bloeddruk, bleek mannelijke kaalheid tegen te gaan.



© 2013 Standaard Uitgeverij / WPG Uitgevers België nv



Hoe ontwikkelen we mogelijke nieuwe geneesmiddelen?



Met dank aan de natuur

Geneeskrachtige stoffen bedenken we niet meteen in het wilde weg. In een groot aantal gevallen kunnen we terugvallen op wat we weten over geneeskrachtige kruiden. Zo levert de natuur een massa interessante stoffen die op hun werking kunnen worden getest. Daarna kunnen ze verder worden aangepast om een nog actievere rol te spelen bij het genezen van verschillende ziekten.

De bijgevoegde tabel en figuren tonen een greep uit wat er allemaal op de markt is aan (ooit) op planten, schimmels en bacteriën gebaseerde geneesmiddelen.



Een extract van de wortels van *Althea officinalis* (Echte heemst, Kaasjeskruidfamilie) werd in vroegere tijden met suiker en eiwit opgeklopt tot een zoet schuimpje dat meteen hielp tegen keelpijn. En hoewel er de dag van vandaag geen heemst meer in het recept voorkomt, delen het snoepje en de plant nog altijd dezelfde (Engelse) naam: de marshmallow.



Geneesmiddel	Behandeling van	Organisme
Cyclosporine	Afstoting na transplantatie van organen	<i>Tolypocladium inflatum</i>
Lovastatine	Hoge cholesterolwaarden	<i>Aspergillus</i> sp. (1)
Digitalis	Hartritmestoornissen	Vingerhoedskruid (2)
Atropine	Hartritmestoornissen	Wolfskers (3)
Reserpine	Hoge bloeddruk	Slangewortel
Aspirine	Pijn	Wilg
Codeïne en morfine	Pijn	Papaver (4)
Cocaïne	Pijn	Cocaplant
Kinine	Malaria	Kinaboom
Vincristine, vinblastine	Kanker	Tropische maagdenpalm (5)
Taxol	Kanker	Taxus (6)
Galantamine	Ziekte van Alzheimer	Narcis (7)
Talrijke antibiotica	Bacteriële infectieziekten	Schimmels en bacteriën

Gericht gezocht

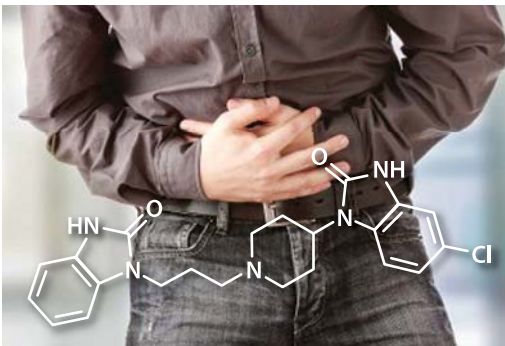
De voorbeelden die we hierboven aanhaalden zouden je doen geloven dat er niets zo succesvol is als “trial and error”: we proberen maar wat, soms zien we iets fenomenaals en daar moeten we dan maar mee verder. Niets is minder waar. Vandaag de dag gebruiken wetenschappers veel rationelere methoden om tot mogelijk interessante moleculen te komen.

Zo vertrekken ze van de kennis over de ziekte die het geneesmiddel dient te bestrijden: welke celtypes functioneren minder goed door die ziekte? Welke functies in die cellen zijn er aangetast? Welke biochemische processen vinden er minder of meer plaats in die cel? enz... Hoe meer we over die ziekte weten, hoe meer aanknopingspunten we hebben om een geschikte molecule tegen de ziekte te ontwerpen. Goede moleculen werken in op sleutelementen van een ziekte: eiwitten en genen die een cruciale rol spelen in een bepaald aspect van het celmetabolisme, gekoppeld aan de ziekte in kwestie. Sommige geneesmiddelen zullen zich binden op bepaalde eiwitten en hun werking blokkeren (inhiberen). Andere stoffen zullen bepaalde eiwitten juist harder doen werken. Dat

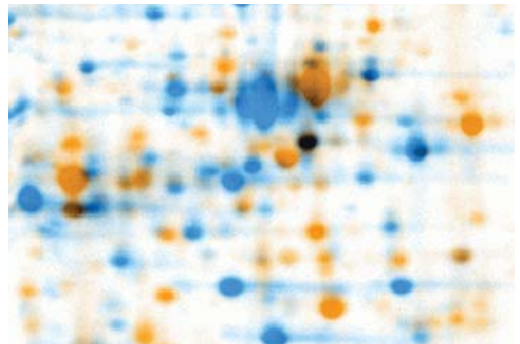
eiwit noemen we ook wel de *receptor* (de ontvanger van de molecule). De stof die zich erop bindt is de *ligand* (van het Latijnse ligare, binden).

Zo weten we dat het geneesmiddel domperidon (dat vaak gebruikt wordt tegen maagklachten, misselijkheid en braken) werkt door de dopaminereceptoren D2 en D3 te blokkeren. Wanneer de neurotransmitter dopamine zich bindt op die receptoreiwitten, wekt hij braakneigingen op. Doordat het domperidon deze binding tegenwerkt, verminderen de misselijkheid en de neiging tot braken. (Zie MeNS 57 voor meer informatie over de werking van de hersenen.)

Bij het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen is het ook belangrijk dat de moleculen enkel een effect hebben op de doelmolecule. Andere interacties kunnen immers leiden tot ongewenste en mogelijk erg schadelijke bijwerkingen. Een van de manieren waarop men dit effect probeert te focussen, is door te zoeken naar structurele gelijkenissen tussen het doeleiwit en de andere eiwitten in de cel. Deze gelijkenissen zijn het snelst terug te vinden door de aminozuursequenties van de verschillende eiwitten in het proteoom van de cel met elkaar te vergelijken.



Domperidon (Motilium®)

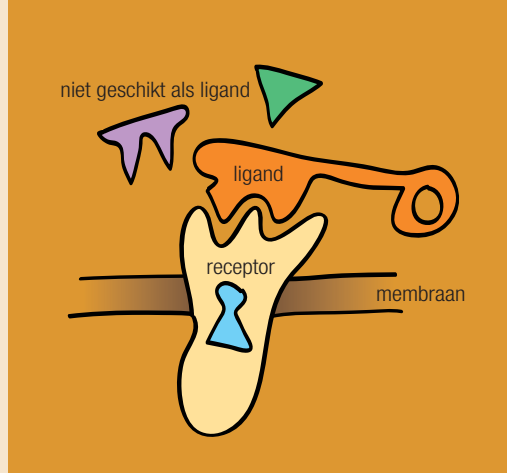


Proteoom: verzameling van alle eiwitten in een cel, weefsel of organisme. Zie ook MeNS 78, Systeembioïogie.

Over sleutels en sloten: de ligand-receptor-interactie

Als we willen bestuderen welke moleculen (liganden) zich kunnen binden op een gegeven eiwit (receptoren), hebben we informatie nodig over de driedimensionale structuur van dat eiwit. Die halen we om te beginnen uit kristallografische analyse. Dat is een methode waarbij kristallen van het eiwit bestraald worden met röntgenstralen. De mate waarin de röntgenstralen door het kristal worden gebroken (diffractie), levert informatie over de juiste ruimtelijke structuur van het eiwit. Maar dat is een heel langdurige en ingewikkelde procedure. Ondertussen hebben we al zoveel kristallografische data verzameld dat we computersimulaties kunnen maken, gebaseerd op de aminozuursequentie van deze eiwitten.

Deze simulaties tonen hoe het actieve centrum van het eiwit eruit ziet. Dat is de plaats waar de ligand zich bindt. Deze binding vindt plaats doordat de ligand op de juiste plaatsen de juiste chemische



interacties kan ondergaan met de receptoren: hydrofobe (waterafstotende) aantrekkingskrachten, waterstofbruggen en wisselwerking met andere polaire atomen. De receptor reageert enkel op die liganden die de juiste chemische structuur hebben. Je kunt het vergelijken met een slot: het gaat enkel open met de gepaste sleutel.

Een typisch voorbeeld van een geneesmiddel dat zich bindt op een receptor is haloperidol (Haldol®). Dit is een antipsychoticum dat zich vooral bindt op dopamine D2-receptoren. Ook het in de tekst genoemde domperidon bindt zich op dergelijke receptoren.



N	Z
10	50 000
20	1 600 000
30	12 150 000

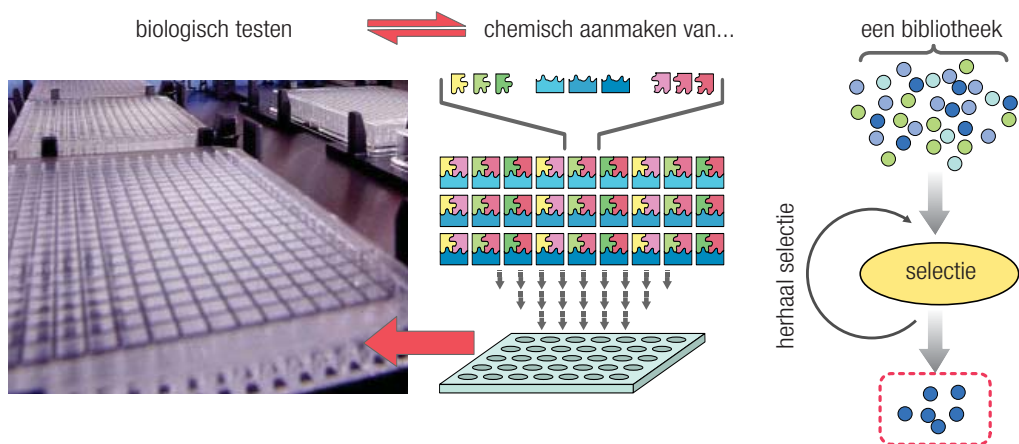
N: aantal substituanten op elke positie
Z: aantal mogelijke molecuulvarianten
 $Z = 1/2 N^6$

Chemische combinaties

Om het aantal moleculen dat getest kan worden te vergroten (en daarmee ook de kans om enkele heel efficiënte vormen te vinden), gebruiken wetenschappers vandaag de dag combinatoriële chemie. Dat is een manier om snel duizenden, zelfs miljoenen varianten van eenzelfde basismolecule te maken. Bekijk de figuur: wanneer we op een basisring vijf substituanten kunnen plaatsen en we kunnen daarvoor kiezen uit tien verschillende types, dan maken we al snel vijftigduizend verschillende moleculen aan.

Verhoogt dat aantal tot dertig substituanten om uit te kiezen, dan komen we tot meer dan twaalf miljoen combinaties.

Via de moderne geautomatiseerde tests en *high-throughput technology* (waarbij we op korte tijd heel veel experimenten kunnen uitvoeren) kunnen we die miljoenen moleculen snel screenen in tests op in vitro gekweekte cellen. Op die manier brengen we de grote variatie van moleculen terug tot een beperkte verzameling, waartoe de beste kandidaten behoren om ook door de volgende testrondes te komen.



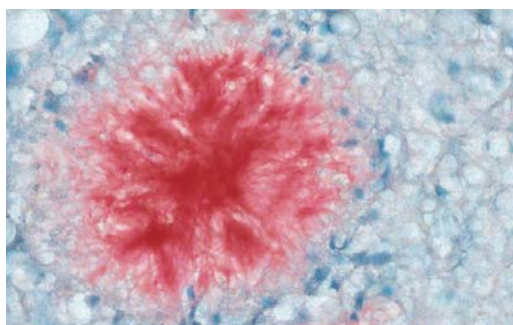
Honderdduizenden euro's voor niets

Wanneer de kennis over de gebruikte moleculen van bij het begin ontbreekt, zal de ontwikkeling van het geneesmiddel later in het onderzoek normaal gezien stranden. Het bedrijf heeft op dat moment al honderdduizenden of zelfs meer euro's uitgegeven, zonder dat daaruit een goed geneesmiddel is voortgekomen. Allemaal kosten die hadden kunnen vermeden worden.

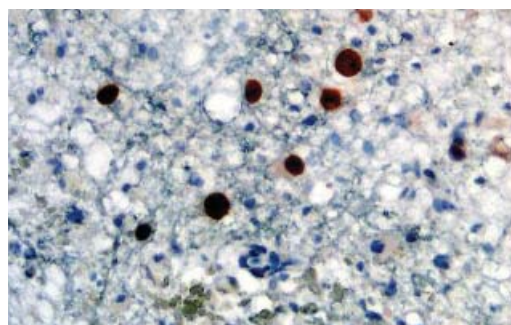
Neem nu dimebon. Dat middel werd in Rusland al sinds 1983 verkocht als antihistaminicum, een stof die ontstekingsreacties en allergische reacties verzacht. Maar in 2001 verscheen een wetenschappelijk rapport waaruit bleek dat het middel de hersenactiviteit kon verbeteren bij Alzheimerpatiënten (of toch min-

stens bij ratten met gelijkaardige problemen). In 2003 bleek dan weer dat het middel de vorming van amyloïde plaques in de hersenen zou tegenwerken (over Alzheimer kun je meer lezen in MeNS 57). Op basis van deze studies werden er klinische experimenten gestart, ook al was het juiste werkingsmechanisme nog altijd bijzonder vaag. In 2009 bleek, tijdens fase 3 van de klinische tests (zie verder), dat al die inspanningen verloren tijd, geld en moeite waren. Het middel werkte niet. Zonder duidelijke kennis van het werkingsmechanisme is het inderdaad bijzonder spannend om een goed werkend middel te vinden.

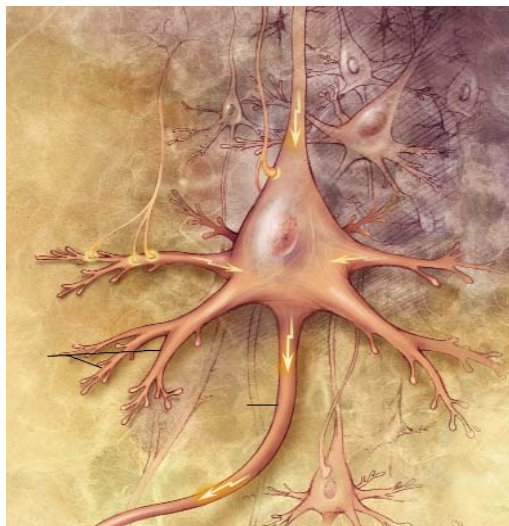
Zelfs wanneer het werkingsmechanisme van een geneesmiddel voldoende bekend is, komen er nog bijwerkingen aan het licht. Vaak gebeurt dat zelfs pas wanneer het middel al op de markt is. Het antilichaam



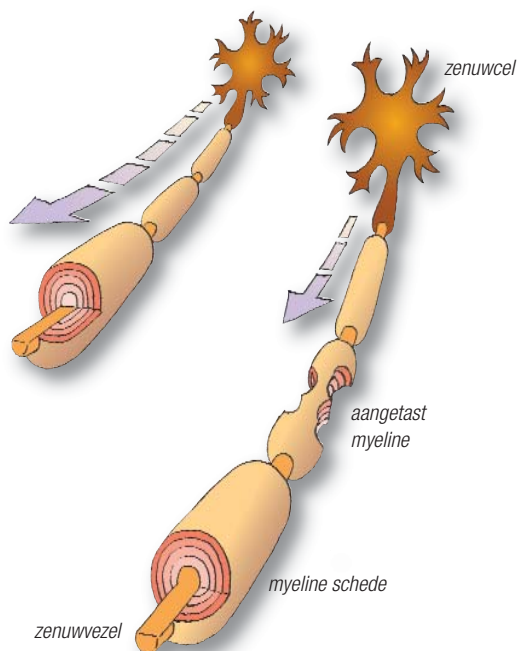
Amyloïde plaques



JC-virus, de veroorzaker van progressieve multifocale leukoëncéphalopathie.



Multiple sclerose is een ziekte die de myelineschede langzaam afbreekt. Deze laag ligt rond de zenuwvezels en zorgt ervoor dat de elektrische signalen die door de vezels lopen, van elkaar geïsoleerd blijven.



natalizumab is daar een goed voorbeeld van. Dit antilichaam bindt zich aan de molecule $\alpha 4$ -integrine. Integrines zijn eiwitten die een cel vasthechten aan de omliggende cellen of aan het bindweefsel rondom de cel. Deze specifieke vorm (het $\alpha 4$) helpt witte bloedcellen om zich te verplaatsen naar zenuwcellen die zijn aangetast door multiple sclerose. Maar de ontstekingsreactie die daarop volgt, breekt de beschermende laag rond de zenuwcellen nog verder af. Natalizumab zou dit effect tegenwerken en zo de ontwikkeling van de ziekte multiple sclerose vertragen (zie figuur hierboven). Hoe juist dit ook bleek te zijn, één ding konden de betrokken onderzoekers niet voorspellen: bij een aantal patiënten beïnvloedde de stof het immuunsysteem zodanig, dat ze veel gevoeliger werden voor bepaalde virale herseninfecties (progressieve multifocale leukoëncefalopathie – zie figuur p.11).

Ook het eerder genoemde domperidon zou een aantal bijwerkingen kunnen vertonen die nog niet aan het licht zijn gekomen. Om te beginnen blijkt dat vrouwen die borstvoeding geven een fractie van het ingenomen geneesmiddel via de moedermelk aan hun pasgeboren kinderen doorgeven. Vermits het effect van de stof bij dergelijke jonge kinderen nooit bestudeerd is, weten we niet wat dit met zich mee kan brengen. Men raadt jonge moeders dan ook af de stof in te nemen tijdens de borstvoeding. Eén bijwerking wordt nu al gesuggereerd. Een aantal patiënten kregen hartklachten na het innemen van domperidon, al of niet in combinatie met andere geneesmiddelen. Daarop werd de intraveneuze toediening van het middel in verschillende landen gestopt, en elders is het enkel op voorschrift te verkrijgen. Ook in België zijn er voorstanders van deze laatste maatregel.



2013

DE JONGE BAEKELAND



Boerderij van de toekomst

Hoe zien jongeren de boerderij van de toekomst? De zes finalisten van de vijfde editie van De Jonge Baekeland hebben er hun eigen kijk op:

- Gemeentelijk Technisch Instituut Londerzeel met *Een autonome hoevewijk in Londerzeel*, twee lokale autonome hoeve wijken waar wonen en landbouw, economie, ecologie, technologie en gezondheid harmonieus samenkomen.
- Heilige Drievuldigheidscollège Leuven met *Desert Farming*, een boerderij in de woestijn.
- Heilige Drievuldigheidscollège Leuven met *Landbouwterrassen in de stad* waarmee ze het platteland voor een stukje naar de stad brengen.
- Heilig Hartcollège Wezembeek-Oppeem met *Landbouw op zijn kop*, een verticale boerderij.
- Technisch Instituut Don Bosco Hoboken met *Hector Travis*, een milieuvriendelijke tractor.
- Virgo Sapiens Londerzeel met *Agrotlantis*, een constructie van glazen landbouwcomplexen op het water.



Op www.acco.be/mens87 vinden de leerkrachten onder onze lezers weer een set met didactische activiteiten, waaronder:



- een kruiswoordraadsel met de belangrijkste termen uit het dossier
- een oefening op de machten van tien en het maken van (homeopathische) verdunningen
- stellingen als basis voor essays en klasdiscussies
- een praktische - dubbelblinde - proef.

acco

VAN BOEKEN GA JE DENKEN

LONDO (JOOST DULFOU ED.)

DUURZAME ONTWIKKELING

EEN MULTIDISCIPLINAIRE VISIE

Duurzaamheid is een thema van algemeen belang. Vanuit een maatschappelijke onderstroom via een politiek niveau beïnvloedt de duurzaamheidsproblematiek in toenemende mate onze dagelijkse activiteiten. De invulling van het begrip 'duurzaamheid' is evenwel niet eenduidig: verschillende wetenschappelijke disciplines benadrukken andere dimensies. In dit boek worden de sociale, economische en ecologische dimensies van duurzaamheid belicht vanuit verschillende wetenschappelijke disciplines.



Naast een situering van het begrip duurzaamheid en een sociologische en juridische visie op het onderwerp, wordt daarbij aandacht besteed aan de impact en opportuniteiten verbonden aan belangrijke activiteiten in onze dagelijkse realiteit zoals bouwen en wonen, voedselproductie, transport, productontwikkeling, energieproductie en industriële processen. Gezien de wereldwijde aandacht voor de mogelijke gevolgen van een klimaatwijziging en de voortdurende polemiek rond een wetenschappelijke bewijsvoering, wordt aan dit thema een afzonderlijke verhandeling gewijd.

Vanuit het LEUVENS ONDERZOEKSNETWERK DUURZAME ONTWIKKELING (LONDO) willen de auteurs een holistisch, genuanceerd beeld schetsen van de duurzaamheidsproblematiek. Ze willen een inzicht bieden in manier waarop de verschillende wetenschappelijke disciplines kunnen bijdragen tot een duurzame samenleving.

ISBN 978 90 334 9171 9 // 2013 // 248 blz. // 45,00 EUR

Mail uw bestelling, naam en adres naar celine.steenhuyzen@acco.be, met vermelding van de referentie "tijdschrift Mens" of kom naar één van onze boekhandels:

Acco Leuven
Maria-Theresiastraat 2-4
3000 Leuven
016/26 11 00

Acco Antwerpen
Prinsstraat 21
2000 Antwerpen
03/226 64 02

Acco Gent
Sint-Pietersnieuwstraat 105
9000 Gent
09/235 73 00

acco

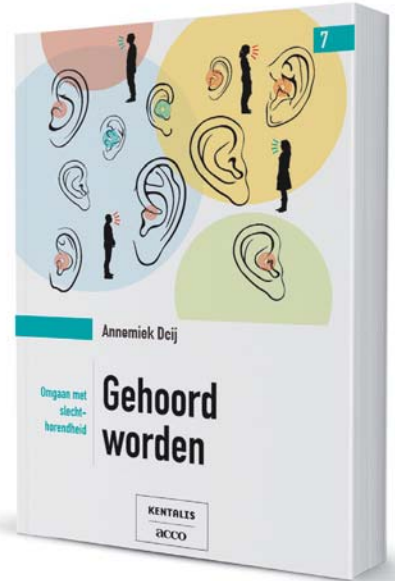
VAN BOEKEN GA JE DENKEN

ANNEMIEK DEIJ

GEHOORD WORDEN

OMGAAN MET SLECHTHORENDHEID

Wat betekent slecht horen in het dagelijks leven van mensen met gehoorproblemen? Wat betekent het voor hun omgeving? Wat gaat slechthorenden goed af en waar lopen ze tegen aan? Hoe leert een slechthorende baby praten? Is het voor een slechthorende puber leuk om naar een discotheek te gaan? Waarom komt een sollicitatiebrief van een slechthorende nog te vaak op de 'Neen-stapel' en hoe wordt er gezorgd voor slechthorende ouderen?



Dit boek is bedoeld om iedereen die te maken heeft met slechthorendheid te informeren over de invloed van gehoorverlies op de 'gewone' dingen waarmee een mens te maken krijgt in het leven. Gewone dingen, die voor elk mens toch heel bijzonder en belangrijk zijn: leren praten, naar school gaan, vrienden maken, sporten, werken enzovoort.

In dit boek komt zowel de theorie als de praktijk aan bod. Slechthorenden leggen in dit boek uit wat het betekent om een gehoorverlies te hebben. Ze vertellen waar ze goed in zijn en waar ze moeite mee hebben. Ouders van slechthorende kinderen beschrijven hoe zij hun ouderschap beleven, hoe zij bepaalde zaken hebben aangepakt en wat hun kind hen meegeeft in het leven.

Naast theoretische informatie en ervaringsverhalen geeft de auteur veel praktische tips, voor zowel slechthorenden zelf als voor mensen uit hun omgeving. Het boek is daarom bruikbaar voor eenieder die te maken heeft met gehoorproblemen en een absolute aanrader voor iedereen die omgaat met een slechthorende, van jong tot oud.

ISBN 978 90 334 9223 5 // 2013 // 232 blz. // 30,00 EUR

Mail uw bestelling, naam en adres naar celine.steenhuyzen@acco.be, met vermelding van de referentie "tijdschrift Mens" of kom naar één van onze boekhandels:

Acco Leuven
Maria-Theresiastraat 2-4
3000 Leuven
016/26 11 00

Acco Antwerpen
Prinsstraat 21
2000 Antwerpen
03/226 64 02

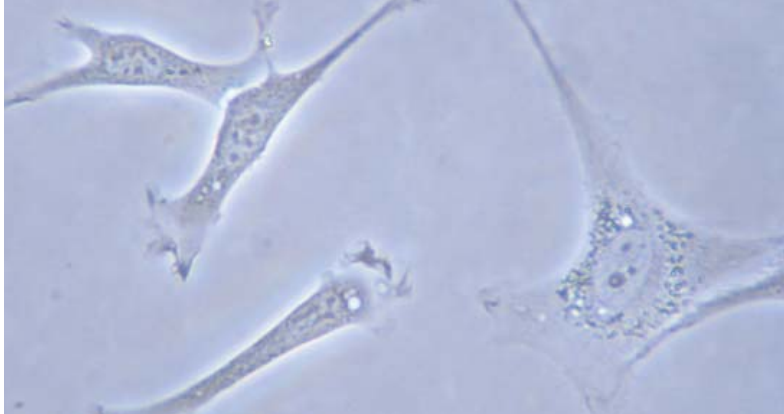
Acco Gent
Sint-Pietersnieuwstraat 105
9000 Gent
09/235 73 00



Ontdek ons volledige
studieaanbod op
www.ua.ac.be/studiekiezer



Universiteit
Antwerpen



NIH-3T3: een celcultuur van dierlijke fibroblasten

Preklinische tests



Wanneer men op grond van de kennis van een bepaalde ziekte een aantal veelbelovende moleculen heeft geïdentificeerd, start de volgende fase van het onderzoek. Nu willen onderzoekers weten hoe snel de molecule opgenomen wordt in een cel, en of ze giftig is voor die cel. Ook bestuderen ze of de molecule wel doet wat ervan verwacht wordt: een levende cel is immers nog altijd iets anders dan een proef met eiwitten in een proefbuisje of onder de microscoop. Dit soort gegevens zijn onmisbaar in de verdere klinische ontwikkeling van een geneesmiddel. Deze proeven worden vaak uitgevoerd op menselijke cellen die in in-vitro-culturen worden opgekweekt. Afhankelijk van de test kan de onderzoeker gebruik maken van culturen van fibroblasten (cellen die wonden helpen helen), spiercellen, zenuwcellen... en zelfs van tumorcellen.

Toch worden in de preklinische fase bij heel wat proeven nog altijd proefdieren gebruikt. Vooral muizen en ratten zijn hierbij zeer gewild. Doordat het kleine dieren zijn, kan men er genoeg er in het labo houden voor een zinvolle proef. Daarnaast hebben de diertjes een relatief korte levensduur, zodat men het effect

van een chemische stof kan testen in verschillende fasen van hun leven, en zelfs bij hun nakomelingen. Bovendien kunnen we met dierproeven informatie verzamelen over de manier waarop potentiële geneesmiddelen zich gedragen wanneer ze tussen verschillende organen worden getransporteerd. Mochten we enkel celculturen gebruiken, dan zouden we dat uiteraard niet kunnen achterhalen. Hierbij zouden katten een goed model bieden voor ons zenuwstelsel, maar ons hart- en bloedvatstelsel gelijkt dan weer vooral op dat van honden. Overigens delen we 95 tot 99% van onze genetische code met apen en mensapen, niet met katten of honden.

Proeven op dieren mogen dan hun waarde hebben, toch vormen ze geen sluitend alternatief voor waarnemingen bij de mens zelf. Geregeld wordt het nut van laboproeven met ratten en muizen dan ook in vraag gesteld. Het toedienen van het eerder vermelde thalidomide (Softenon®) had bijvoorbeeld geen negatieve effecten bij ratten en muizen, maar bij de mens liep het mis. Ook de stof TGN1412 werd pas toegediend aan mensen, nadat ze een aantal dierenproeven had doorstaan (zie kader p.24). Volgens de



Proefdieren bij de vleet



Deutsche Forschungsgemeinschaft, de organisatie die in Duitsland onderzoeksvoorstellen beoordeelt en betoelaagt, kan slechts 70% van alle ongewenste effecten van geneesmiddelen bij mensen voorspeld worden via proeven op dieren.

Langzamerhand worden dierenproeven overal zoveel mogelijk vervangen door alternatieven. Hierbij volgt men de zogenaamde 3 V's: vervanging, vermindering en verfijning. Het liefst **vervangen** wetenschappers dierproeven door alternatieven die hen evenveel informatie opleveren, zonder dat dieren daarvoor moeten lijden. Om het effect van een stof op de ogen te testen, verplicht de Belgische wetgeving bijvoorbeeld dat er een *Bovine Corneal Opacity and Permeability* (BCOP) test wordt uitgevoerd. Voor die test gebruikt de onderzoeker ogen van (voor consumptie) geslachte runderen.

Ook de hierboven genoemde celculturen vervangen al vele dierproeven. Lukt het niet om proeven op die-

ren te vermijden, dan dwingt de wet de onderzoeker om zo weinig mogelijk dieren te gebruiken (de V van **vermindering**). De onderzoeker moet ook aantonen dat de proef niet al elders is uitgevoerd. Een ethische commissie waakt over de naleving van deze regel. Deze commissie bestaat uit specialisten van de universiteit of het onderzoekscentrum waar het onderzoek zal worden uitgevoerd. Zij bepaalt op grond van wetenschappelijke en ethische argumenten of een proef zinvol is en volgens de regels van de kunst gedaan wordt.

Verfijning, ten slotte, wil zeggen dat men de dierproeven die niet kunnen vermeden worden, uitvoert met zoveel mogelijk aandacht voor het welzijn van de dieren. De wet eist dat de dieren hiertoe in een aangepaste, ruime kooi worden gehouden, met voldoende mogelijkheden om natuurlijk gedrag te vertonen. Zo moet het juiste nestmateriaal voorhanden zijn en de intelligentie van de dieren moet op gepaste wijze worden geprikkeld.

Proefdieren in België (2010): vier op de vijf zijn knaagdieren (Bron: FOD Volksgezondheid)		
Proefdieren	aantal	
Knaagdieren	569 831	81,32%
Konijnen	66 625	9,51%
Katten	349	0,05%
Honden	662	0,09%
Landbouwhuisdieren	4 462	0,64%
Primaten	21	0,003%
Vogels	22 262	3,18%
Koudbloedige dieren	36 045	5,14%
TOTAAL	700 708	
Bestemming	aantal dieren	
Fundamenteel (biologisch) onderzoek	230 176	33%
Onderzoek & ontwikkeling (dier)geneesmiddelen en apparaten gebruikt in (dier)geneeskunde	210 216	33%
Kwaliteitscontroles in (dier)geneeskunde	216 033	29%
Toxiciteitstests	13 544	1,5%



Geen dierenleed meer voor cosmetica

Sinds maart 2013 zijn in de Europese Unie alle vormen van dierproeven voor cosmetica verboden. Producten die hier niet aan voldoen, mogen niet worden ingevoerd of verkocht in de EU. De verantwoordelijke Commissaris, Tonio Borg, heeft heel duidelijk laten weten dat dit verbod in welke mate ook niet zal worden verzacht of opgeheven.





De Neurenbergcode

Wat minder geweten is, is dat de noodzaak om medisch onderzoek te ondersteunen met dierproeven deels een gevolg is van de Tweede Wereldoorlog. Toen de geallieerde legers nazi-Duitsland hadden verslagen, bleek dat Duitse artsen, onder wie de beruchte kamparts Josef Mengele, medische experimenten hadden uitgevoerd op mensen. Mengele zelf, die zijn onderzoek vooral uitvoerde in de concentratiekampen Auschwitz en Birkenau, hield zich het liefst bezig met erfelijkheid. Daarvoor gebruikte hij tweelingen. Om en bij 1500 tweelingen zouden door zijn handen zijn gegaan. Hij trachtte hun oogkleur te wijzigen met injecties met chemicaliën, amputeerde ledematen (al of niet zonder verdoving) en ontleedde nauwgezet hun (dode) lichamen. Na de oorlog wist hij te ontsnappen naar Zuid-Amerika, waar hij in 1979 overleed. Verschillende andere artsen werden echter ingerekend. Zij stonden terecht voor oorlogsmisdaden en misdaden tegen de menselijkheid tijdens de zogenaamde Artsenprocessen in Neurenberg (25 oktober 1946 tot 20 augustus 1947).

Als uitvloeisel van deze processen werd de Code van Neurenberg opgesteld, die later nog werd versterkt in het Verdrag van Helsinki (1964). In deze Code zijn bepalingen opgenomen die de rechten moeten garanderen van personen die aan medisch onderzoek deelnemen. Regel 3 uit deze code zegt uitdrukkelijk dat klinische proeven op mensen moeten worden voorafgegaan door onderzoek op dieren. Los van alle terecht (en soms onterechte) kritieken op proeven met dieren, is het dus belangrijk om in te zien dat ze verplicht werden uit welgemeende morele overwegingen.

*De hier gegeven Code is een samenvatting van de volledige Engelstalige tekst, te vinden op
<http://www.bmj.com/content/313/7070/1448.1>*

De Code zelf

1. Wie deelneemt aan een klinisch experiment, doet dat volledig uit vrije wil. Dit houdt in dat deze persoon verstandelijk in staat moet zijn om zijn toestemming te geven, én dat hij in voldoende detail is geïnformeerd over het experiment en de mogelijke risico's en gevolgen. Men gebruikt hiervoor de Engelse term "informed consent".
2. Experimenten op mensen moeten strikt beperkt blijven tot proeven die een direct maatschappelijk nut hebben, en waarvan men de resultaten niet op een andere manier kan verkrijgen.
3. De experimenten moeten voorafgegaan zijn door proeven op dieren. Ze moeten steunen op een grondige kennis van de ziekte en zijn mechanismen.
4. Het experiment moet alle onnodig lijden en pijn bij de deelnemers vermijden.
5. Experimenten mogen niet plaatsvinden indien er een vermoeden bestaat dat de deelnemers kunnen overlijden of een permanente handicap kunnen oplopen, tenzij de uitvoerende artsen zelf deelnemen.
6. Het risico dat de deelnemers lopen mag nooit groter zijn dan het menselijke belang van het probleem dat het experiment moet oplossen.
7. Onderzoekers moeten de nodige voorzorgsmaatregelen treffen om de deelnemers te beschermen tegen zelfs de geringste kans op letsels, handicaps of overlijden.
8. Het experiment mag enkel ondernomen en geleid worden door wetenschappelijk hooggekwalificeerd personeel.
9. De deelnemers zijn te allen tijde vrij om hun medewerking op te zeggen indien hun lichamelijke of geestelijke toestand dat vereist.
10. De onderzoeker moet te allen tijde bereid zijn om het experiment te stoppen, wanneer zijn wetenschappelijke inzicht hem aangeeft dat het experiment zal leiden tot letsel, handicaps of overlijden van (een van) de proefpersonen.



Tussen droom en pillenstrip staat onderzoek...

Hoe organiseer ik een degelijke proef?



Elk onderzoek moet voldoen aan drie belangrijke principes: randomisatie, dubbel-blind onderzoek en een correcte statistische (meta-)analyse. We leggen deze principes even uit.

Randomisatie betekent dat men in onderzoek zoveel mogelijk activiteiten “at random” uitvoert. In de praktijk komt dit erop neer dat men zoveel mogelijk overlaat aan het toeval, bijvoorbeeld bij het indelen van de proefpersonen in groepen. Veronderstel bijvoorbeeld dat een onderzoeksteam dat zelf voorstander is van een homeopathische behandeling, een homeopathisch middel wil testen. Alle deelnemers zijn ervan overtuigd dat ze dezelfde behandeling krijgen. Het team moet nu elk van deze personen toewijzen aan een bepaalde testgroep. Dit proces van het verdelen van proefpersonen verloopt het best “at random”. Het zou immers kunnen dat een lid van het team bij patiënt A denkt: “Deze persoon gelooft in homeopathie, het zou handig zijn als hij/zij in die groep ingedeeld werd”, terwijl hij bij persoon B denkt:

“Nee, deze persoon gelooft niet in homeopathie. Laten we hem in de controlegroep zetten”. Bewust of onbewust beïnvloedt deze onderzoeker het resultaat nog voor het experiment goed en wel begonnen is. Hij heeft immers de patiënten die al overtuigd zijn van het middel bij elkaar gezet en dit zal ongetwijfeld een resultaat opleveren ten voordele van het homeopathisch middel. Door randomisatie vermijden onderzoekers deze valkuil.

Een goede randomisatiemethode is er een waarbij men niet kan frauderen. Het best deelt een onafhankelijke actor de groepen in, zoals het computerprogramma nQuery Advisor.

Maar randomisatie alleen is niet genoeg. Ook dan zou de onderzoeker uit ons voorbeeld het resultaat nog kunnen beïnvloeden. Veronderstel dat de patiënten bij het binnenkomen van de wachtzaal door een computer in groepen zijn ingedeeld, volledig at random. Tijdens het experiment, waarbij een duur geneesmiddel tegenover een goedkope variant wordt geplaatst, neemt men vitale parameters op zoals

Zelf proberen?

<http://www.softpedia.com/get/Internet/Servers/Database-Utils/NQuery.shtml>

bloeddruk en hartslag. Welnu, veronderstel dat een patiënt die het dure geneesmiddel neemt (en de onderzoeker weet dat) plots een hogere hartslag laat opmeten. Misschien denkt de onderzoeker dat hij een meetfout heeft gemaakt. Vlug herneemt hij de hartslagmeting en kijkt, alles lijkt normaal te zijn. Zonder na te denken noteert hij het betere resultaat. Door te redeneren dat het duurdere geneesmiddel wel beter werkt, beïnvloedt hij het onderzoek. Het gevolg daarvan is dat de informatie die uit de metingen voortvloeit niet helemaal te vertrouwen is. Dat risico bestaat niet bij **blind onderzoek**. Dan weet het team dat met de proefpersonen in aanraking komt niet welke persoon welke behandeling ondergaat.

Laten we nog een stapje verder gaan. De patiënten worden at random in een groep ingedeeld en de onderzoekers weten niet welke groep van patiënten welke behandeling ondergaat. Tot zover gaat alles goed. Na het experiment moeten de metingen die verzameld werden tijdens het onderzoek geanalyseerd worden. De dokter weet welke patiënt in welke groep zat en kan dus de twee groepen met elkaar vergelijken. Daardoor zou hij geneigd kunnen zijn een eventueel afwijkend resultaat te schrappen. Wanneer we echter een tweede dokter aanstellen die 1) niet weet tot welke groep elke patiënt behoorde, en 2)

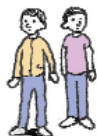
ook niet weet welke groep welke behandeling kreeg, krijgen we een veel objectiever resultaat. Dokter nummer twee kan immers geen link leggen tussen patiënten van dezelfde groep of tussen de behandelingen. Hij zal enkel en alleen op basis van zijn eigen waarnemingen een oordeel kunnen vellen. Dit heet een **dubbelblind onderzoek**.

Tot slot kun je alle resultaten van gelijkaardige onderzoeken samenbrengen en er een grondige statistische analyse op loslaten. Dat is heel nuttig, omdat medische studies veelal op een relatief kleine schaal worden uitgevoerd. Door ze samen te brengen en nog eens door een serie analyses te halen, vergroot men de zekerheid dat een positief resultaat ook effectief een positief resultaat is. Dit noemt men de **meta-analyse** van de data.

Dergelijke klinische studies zijn het gezamenlijke werk van een zeer **multidisciplinair** team, waar artsen, wetenschappers met verschillende specialisaties, verpleegkundigen, farmaceutische specialisten, ondersteunend administratief personeel en deskundigen van het sponsorende bedrijf intensief bij betrokken zijn. Het is al met al een complexe organisatie, waar vaak meerdere instellingen of centra aan meewerken.



De klinische fase



Voor het eigenlijke klinische werk begint, voeren de betrokken onderzoekers soms een “fase nul”-studie uit. Dat zijn tests waarbij een kleine groep menselijke vrijwilligers (tien tot vijftien personen) heel kleine dosissen van de teststoffen toegediend krijgen. De onderzoekers willen in dit stadium vooral weten hoe hun lichaam met de stoffen omgaat: in welke organen komen ze terecht? Wat doen die organen met de stoffen? Hoe snel worden ze afgebroken en onder welke vorm verlaten ze het lichaam uiteindelijk? De varianten die wellicht te weinig effect zullen hebben, bijvoorbeeld omdat ze te snel worden afgebroken, kunnen in deze fase al uit het verdere onderzoek worden geweerd. Dergelijke studies zijn al voorbereid met proeven op celculturen en dieren in de preklinische fase, maar ze gebeuren ook het best in een menselijk lichaam. Mensen verschillen immers van dieren.



Het eigenlijke klinische werk begint in fase 1. Hierbij krijgen twintig tot honderd gezonde proefpersonen verschillende dosissen van de stof toegediend.

Het doel van deze fase is nagaan hoeveel van de stof een menselijk lichaam op een veilige manier kan verdragen, en om mogelijke toxische effecten te achterhalen. Uiteraard willen de onderzoekers niet dat een van de deelnemers overlijdt. De toegediende dosissen zullen dan ook slechts een fractie zijn van wat dieren tijdens proeven toegediend kregen. Ook kan men onderzoeken of de patiënt anders reageert op de stof wanneer hij/zij nuchter is, dan wel wanneer hij/zij het middel tijdens of na een maaltijd toegediend krijgt.

De proefpersonen worden de klok rond in het oog gehouden in een ziekenhuis tot er verschillende halfwaardetijden van de stof zijn verlopen. Een halfwaardetijd is de periode waarin de concentratie van die stof in het lichaam (bv. in het bloed) gehalveerd wordt.

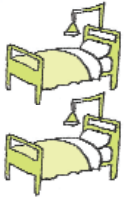


Over proefpersonen en therapiewezen

Iedereen is het er wel over eens dat testen uitvoeren op personen onmisbaar is. Alleen zo kan men de werking van het medicijn en meer nog, de mogelijke bijwerkingen ervan, zo correct mogelijk inschatten. Omdat proefpersonen zoeken niet altijd evident is (wie wil er nu voor de grap wat pillen innemen) verschijnen er vaak advertenties op internet of in kranten. Je hebt er misschien zelf ook al eens gezien,

zo'n advertentie waarbij ze proefpersonen zoeken. Heel vaak zoekt men jonge gezonde kandidaten voor een klinische test. Op zich is dat wel vreemd, want het doelpubliek bestaat meestal uit ouderen die ziek zijn. Ook kinderen en zwangere vrouwen worden op die manier vaak vergeten in onderzoek. “Therapiewezen” noemt men ze wel eens. Zelfs het fysiologische verschil tussen mannen en vrouwen wordt in dergelijke studies veel te weinig bestudeerd.

Waarom dan de keuze voor jonge en gezonde proefpersonen? Daar is een goede reden voor. In de beginfasen van het klinisch onderzoek willen onderzoekers vooral zinvolle doseringen en mogelijke bijwerkingen vaststellen. Om zo weinig mogelijk risico te lopen, verkiezen zij gezonde mensen: bij hen zijn mogelijke klachten gemakkelijker te relateren aan de bijwerkingen van het medicijn. Bovendien is de kans kleiner dat die bijwerkingen een riskante combinatie gaan vormen met eventuele andere gezondheidsproblemen.



In fase 2 van de studie gaat men na of het middel enig biologisch effect heeft. Hierbij worden grotere aantallen (honderd à driehonderd) proefpersonen ingeschakeld. Tegelijk worden de observaties uit fase 1 voortgezet en uitgewerkt.

FDA
FAGG
EMA

Fase 3 van het klinische werk steunt op grote studies (tot drieduizend deelnemers), waarbij men nagaat of het nieuwe middel beter werkt dan de tot nu toe best mogelijke behandeling. Wanneer een geneesmiddel succes blijkt te hebben in fase 3, zal de producent de overheid de toestemming vragen om het op de markt te brengen. In België beslist het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) daarover, en voor Europa is het European Medicines Agency bevoegd (<http://www.ema.europa.eu/ema>).

Natuurlijk is het onderzoek nooit afgelopen. Ook terwijl het geneesmiddel verkocht en gebruikt wordt, houdt men het best in het oog wat de wetenschap-

pelijke literatuur, onder de vorm van casussen en technische rapporten, over het middel te vertellen heeft. Men kan nooit uitsluiten dat er nog onverwachte, zeldzame bijwerkingen zullen optreden, dan wel of het geneesmiddel bijvoorbeeld een specifieke reactie zal oproepen bij bepaalde patiënten (zwangere vrouwen, jonge kinderen...).

Fase 4-onderzoek kan gebeuren op vraag van de verantwoordelijke overheid (als kwaliteitscontrole) of van het bedrijf zelf (dat op zoek is naar nieuwe afzetmarkten). Komen daarbij nog nadelige kanten van de stof aan het licht, dan kan het middel zelfs weer van de markt worden gehaald. Dat is onder meer gebeurd met het ontstekingsremmende rofecoxib (beter bekend als Vioxx®). Producent Merck haalde het van de markt, nadat gebruikers ervan meer hartproblemen kregen. En het middel cerivastatine bleek zoals voorzien wel een cholesterolverlagend effect te hebben, maar het tastte ook de skeletspieren van de betrokken patiënten aan, wat leidde tot nierproblemen. Ook dat product verdween uit de rekken.



Ook vroeger was men al beducht op bijwerkingen. Getuige deze spotprent over de vaccinaties van Edward Jenner tegen de pokken: omdat hij vocht uit koepokken gebruikt, suggereert de cartoonist dat er wel heel vreemde gezwollen zouden ontstaan op de patiënten...



Hand met reumatoïde artritis: Bij deze ziekte ontsteekt het slijmvlies in de gewrichten.



TGN1412, een uit de hand gelopen experiment

Londen, maart 2006. Acht vrijwilligers maken zich op voor deelname aan een fase 0-experiment rond een mogelijk geneesmiddel dat reumatoïde artritis en een chronische vorm van bloedarmoede zou kunnen helpen genezen. De stof, vooralsnog bekend onder de afkorting TGN1412, heeft eerder de nodige proeven bij dieren doorstaan. Zelfs een test bij Java-apen (*Macaca fascicularis*) liep goed af.

De menselijke proefpersonen krijgen, zoals gebruikelijk in deze fase van het onderzoek, een heel lage dosis toegediend: 500 keer lager dan de apen (en twee van de acht kregen zelfs enkel een placebo). Maar niet lang na het toedienen van de teststof worden de zes die het TGN1412 hebben gekregen ernstig ziek. Ze hebben hoofdpijn, koorts, ongewone zwellingen en een gevoel van misselijkheid. Enkele uren later bevat hun bloed nog nauwelijks witte bloedcellen. Na een hospitalisatie van minstens een maand worden ze allen uit het ziekenhuis ontslagen, maar hun immuunsysteem zal wellicht de rest van hun leven volledig ontregeld zijn... Een voorbeeld dat al te voortvarende wetenschappers toch even met de beide voeten op de grond zet.

Slecht gekeurd maar goed bevonden?

Over knoeiers en missers

Nu we weten hoe alle procedures zouden moeten verlopen, kunnen we wat dieper ingaan op pilletjes, drankjes, zalfjes en andere helende producten die op een net iets minder koosjere manier ontwikkeld werden.

Soms zijn de onderzoeken slecht opgezet. Heel wat studies werken bijvoorbeeld met te kleine groepen proefpersonen of herhalen hun experimenten niet voldoende, zodat ze mogelijke zeldzame bijwerkingen niet zien. Andere onderzoekers hebben goed laboratoriumwerk geleverd, maar trekken daar veel te brede besluiten uit. Weer anderen manipuleren hun data: ongewenste negatieve data worden weggelaten en de beste experimenten dienen als basis voor het rapport (dat heet *cherry picking*: "de beste kersen kiezen"). Ook het weglaten van negatieve bijwerkingen valt onder deze vorm van fraude. Het gaat hierbij niet om hier en daar een tekst die uit de toon valt. Een artikel in het wetenschappelijke blad *Nature* van begin 2012 toont aan dat van 53 preklinische studies rond kankermedicijnen er slechts 6 perfect herhaalbare resultaten opleverden. Een analyse van Bayer HealthCare uit 2011 trekt vergelijkbare conclusies. In een studie van eind 2012, in *Annals of Oncology*, waarin 164 fase 3-tests rond geneesmiddelen tegen borstkanker werden bestudeerd, beschreven twee derde van de publicaties onvoldoende de toxische bijwerkingen van de geteste stoffen.

Wat is hier aan de hand? Om te beginnen legt de economische toestand een heel grote druk op onderzoekers om zo snel mogelijk met positieve resultaten te komen. Zoals we eerder aanhaalden, kost het ontwikkelen van een middel anderhalf tot twee miljard euro. De opbrengsten van het uiteindelijke geneesmiddel moeten die enorme investeringen terugbetalen. Daar-



Bachbloesem therapie

door zijn sommige bedrijven en onderzoekers geneigd om een kortere weg te nemen. Wetenschappers aan universiteiten kunnen onder eenzelfde druk komen te staan: wie het meest publiceert in de beste vakbladen, maakt de meeste kansen op promotie en op verdere onderzoeksfinanciering. Zonder dit te willen goedpraten valt ergens wel te begrijpen waarom onderzoekers het niet altijd even nauw zouden nemen met de rigoureuze wetenschappelijke methoden. Ook tijdschriften zijn niet vrij te pleiten van enige invloed. Hoewel ze minstens even belangrijk zijn voor het verloop van de wetenschap als de grote succesverhalen vol positieve resultaten, komen onderzoeken met louter negatieve resultaten meestal niet in aanmerking voor publicatie.

In principe moeten de nationale en Europese instanties de goede studies van de slechte scheiden en enkel de geneesmiddelen die op correcte wijze zijn



Chinese geneeskunde

getest, toelaten op de markt. Niet alles kan worden gecontroleerd zonder het hele onderzoek volledig over te doen. Bewuste fraude (het vervalsen van gegevens en waarnemingen) is moeilijk te achterhalen. En laten we duidelijk zijn: ook dat komt voor. In een aantal gevallen is bewezen dat sommige farmaceutische bedrijven willens en wetens hun data hebben gemanipuleerd, en zijn ze er door het gerecht voor veroordeeld. Het beruchtste geval is dat van het middel Vioxx®, door Merck op de markt gebracht als ontstekingsremmer, maar tegelijk verantwoordelijk voor een verhoogd risico voor aandoeningen aan hart- en vaatziekten. Een ander geval betreft het bekende Tamiflu® van Roche, waarvan regeringen wereldwijd voorraden aanlegden om een ontlukende epidemie van vogelgriep of Mexicaanse griep de kop in te drukken. Een Cochrane-analyse bracht aan het licht dat er voor de werking van dit middel niet voldoende bewijs bestond.



Oorkaarsen



Ayurveda

Acupunctuur is een behandeling waarbij men op bepaalde plaatsen naalden in het lichaam van de patiënt steekt. Traditionele acupuncturisten geloven dat die plaatsen verband houden met de stroom van de zogenaamde levensenergie of Qi doorheen het lichaam. Deze werkwijze is op dit moment de enige vorm van alternatieve behandeling die in bepaalde gevallen een positief effect bereikt en pijn doet afnemen. Dit effect zou niets te maken hebben met een vorm van Qi, maar wel met het vrijstellen van door de hersenen zelf geproduceerde stoffen, de opioïden. Die blokkeren de werking van de pijncentra in de hersenen.



Kwak en zalfjes

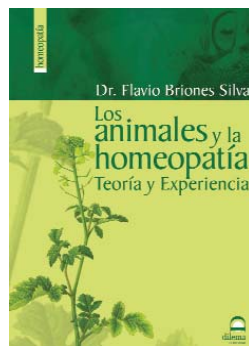
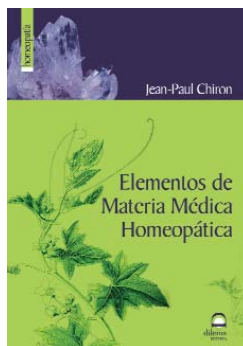
En dan zijn er nog de denkwijzen die bij zowat elke wetenschapper de wenkbrauwen doen fronsen – de zogenaamde alternatieve geneeswijzen. Maar genezen ze? Volgens de stand van de moderne wetenschap is vrijwel elke claim die deze alternatieve denkwijzen maken tot nu toe onbewezen. Vaak liggen de ideeën die hun aanhangers verdedigen op ramkoers met wat er in onderzoekscentra, ziekenhuizen en universiteiten wordt verkondigd. Wellicht spreken we beter van alternatieve behandelmethodes. Schoolvoorbeeld van dienst: de homeopathie.

Homeopathie

De basis van de homeopathie werd bedacht door Dr. Samuel Hahnemann (1755-1843). Deze Duitse arts, die leefde toen de klassieke geneeskunde zoals we die nu kennen nog niet bestond, had dit lumineuze idee: “Het gelijke wordt door het gelijke genezen”. Veronderstel dat een gezond persoon ziek wordt als hij een bepaalde stof inneemt. Welnu, misschien kan diezelfde stof, in aangepaste dosering, de zieke persoon dan ook weer gezond maken. De naam homeopathie komt dan ook van het Griekse “homoios” (gelijkend) en “pathos” (ziekte). Hahnemann ging met het idee aan de slag. “Kinabast” werd zijn eerste zelf ontwikkelde geneesmiddel. Kinabast, gemaakt van de bast van de kinaboorn, was al gekend als een mogelijk medicijn tegen koorts en meer bepaald tegen malaria. Dr. Hahnemann testte zijn idee door een



Zuignappen.



<http://www.vithoulkas.com/en/books-study/online-materia-medica.html> brengt je bij enkele versies van de Materia Medica.



Helende kristallen

Lees in nummer 84 (Kanker) in deze context ook het verhaal van Sylvia Millecam. Of de verhalen rond de Nieuwe Germaanse Geneeskunde (De Standaard, 16 maart 2013).

grote hoeveelheid kinabast in te nemen en vervolgens te concluderen dat het middel bij een gezond persoon, zoals hijzelf, malariasymptomen veroorzaakte (versuffing, angstaanvallen, koorts). De man nam voor de eenvoud aan dat iedereen dezelfde symptomen zou krijgen als hij.

Voortgaand op zijn theorie verkondigde hij dat een kleine hoeveelheid van zijn medicijn mensen zou helpen genezen van een malaria-aanval. Grotere verdunningen zouden dan ook grotere helende effecten teweegbrengen. Daarbij moest de vitale energie van de betrokken stof worden overgedragen op het verdunningsmiddel (water, alcohol of melksuiker). Zo kwam Hahnemann uit bij het zogenaamde “potentiëren”. Zomaar verdunningen maken kan iedereen, dus moesten deze op een speciale manier tot stand komen. Bij elke verdunning moest men de glazen pot

met het mengsel tien keer tegen een bord laten botsen. Geen gewoon bord, maar een houten bord dat aan één kant overtrokken was met leer en dat als een soort kussen werd gevuld met paardenhaar. Om even te illustreren hoe ernstig homeopaten hun vak nemen: in pillenfabrieken worden robots ingeschakeld die deze methode nog altijd nabootsen!

In de loop van de geschiedenis werd het gamma van homeopathische middelen uitgebreid. Om niet al te roekeloos te werk te gaan, werden telkens een tiental proefpersonen blootgesteld aan het te onderzoeken goedje. Enkele dagen lang moesten deze personen een aantal keer het middel in grote hoeveelheid innemen en noteren welke symptomen, gevoelens en... dromen ze hadden. Een “toetsenmeester” noteerde dit alles en verwerkte de informatie tot “symp-toombeelden”. Wanneer je nu naar een homeopaat



Samuel Hahnemann



*Aconitum napellus
(Blauwe Monniks-
kap)*





Lorenzo Romano Amedeo Carlo Avogadro, graaf van Quaregna en Cerreto, bekend als Amedeo Avogadro, was een Italiaanse fysicus en scheikundige. Hij werd geboren in Turijn op 9 augustus 1776 en overleed op 9 juli 1856. Hij ontwierp een eenheid om op mensenmaat te kunnen werken met grote aantallen heel kleine deeltjes. Daartoe bedacht hij het concept van de mol, dat we nu definiëren als het aantal deeltjes van een stof gelijk aan het aantal atomen in 12 g koolstof-12. De eigenlijke waarde van het getal werd overigens pas voor het eerst geschat in 1895, door Josef Loschmidt, een Oostenrijkse chemieleerkracht.

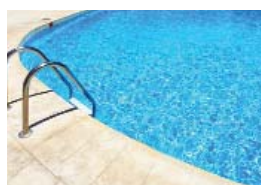
gaat met een klacht zal hij of zij nog altijd teruggrijpen naar al die verslagen van mensen (verzameld in de zogenaamde Materia Medica) om te ontdekken aan welke ziekte je lijdt en beter nog, welke stof je er weer bovenop zal helpen.

Het is duidelijk dat er in het verhaal van homeopathie iets is misgelopen. Ten eerste is “enkele tientallen mensen” een nogal mager testpanel om de effecten van een potentieel medicijn te achterhalen. Bovendien is niet geweten hoe duidelijk deze mensen hun symptomen konden beschrijven. Meer nog, we weten nu ook dat Hahnemann naar alle waarschijnlijkheid allergisch was aan kinine, wat zijn hoofdpijn en koorts verklaart. Of zijn er nog mensen die toevallig ziek worden na het drinken van twee tonics?

Ook wetenschappelijk schort er een en ander aan de achtergrond van deze behandelwijze. Laten we nog even terugkomen op die verdunningen. Homeopathie werkt met een gebruikelijke verdunning van 30C of

60C (waarbij 1C staat voor een verdunning van één deel op honderd delen). Een klein rekenoefeningetje maakt duidelijk wat dit betekent. 30C staat voor 30 keer het uitvoeren van een verdunning van één op honderd. We kunnen dus schrijven dat dit 100^{30} of 10^{60} (of ook wel één actief deeltje in een aantal deeltjes water geschreven als een 1 met 60 nullen achter). Je kunt dit voorstellen als een bol water met een diameter van ongeveer 150 miljoen kilometer die precies geteld één molecule werkzame stof bevat! Bij de homeopaat kun je zonder blozen een verdunning van een extract van eendenlever en –hart van 200C bestellen (merknaam Oscillococcinum®), wat feitelijk een middel is dat meer verdund is dan het aantal atomen in het heelal. Om het kort te stellen, in jouw flesje homeopathisch “geneesmiddel” zit alleen het oplosmiddel en geen werkzame stof meer.

Een begrijpelijke fout zou je kunnen denken, want het getal van Avogadro, bij benadering 6×10^{23} (het aantal deeltjes in een mol), was nog niet ontdekt toen



10^{10}

een druppel in
een zwembad



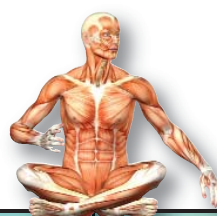
10^{20}

een druppel in
de Noordzee



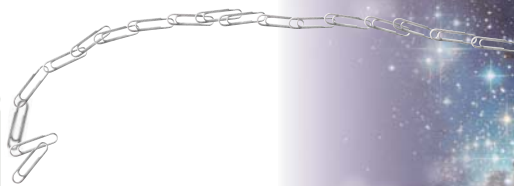
10^{23}

Avogadro



10^{30}

aantal atomen
in een menselijk
lichaam



GETAL VAN AVOGADRO

Hoe groot een mol is? Even proberen: een mol watermoleculen heeft een volume van 18 cm^3 . Ongeveer even groot als een ijsblokje. Met een mol waterdruppels kunnen we 45 maal alle oceanen op aarde vullen. Als we Europa zouden bedekken met een mol M&M's, dan is die laag 65 kilometer dik. En hangen we een mol paperclips achter elkaar aan een draad, dan komen we aan twintigmaal de diameter van onze Melkweg.

Hahnemann zijn theorie voorstelde. Men had ook nog geen weet van moleculen en atomen. Met de kennis van vandaag zouden homeopaten de verkoop van medicijnen zonder werkzame moleculen niet kunnen verantwoorden. Of toch? Wel, homeopaten zijn inventief. Toen bekend werd dat het systeem van verdunningen niet helemaal waterdicht was, opperden ze dat dit geen probleem was. Water heeft volgens de homeopaten immers een "geheugen". Dit geheugen zou de indruk van een werkzame stof onthouden. Bekijk het als een soort deukje in een helm. Door dat geheugen zou het water dus zelf werkzaam worden. Vele tientallen jaren hebben wetenschappers zich suf gezocht naar water met deukjes. Bekend is dat water inderdaad vormen kan aannemen die afhangen van de stof die erin is opgelost. Maar tot grote spijt van de homeopaten hebben deze vormen slechts een heel beperkte levensduur. Tot nu toe zijn er geen gedeukte watermoleculen gevonden die het langer uithouden dan een luttele picoseconde (10^{-12} seconde).

En hoe doet homeopathie het in onafhankelijk onderzoek? Uiteindelijk zijn we wetenschappers. Mocht een homeopathisch middel in de praktijk duidelijk superieur zijn aan een placebo (zie verder), dan moeten we onze theorieën aanpassen aan de experimentele werkelijkheid. Zover is het voorlopig nog niet: verschillende meta-analyses (uitgevoerd tussen 2003 en 2009) door het wereldvermaarde Cochrane-instituut stellen onomwonden dat homeopathie het niet beter doet dan een placebo.

Na al deze bedenkingen zou je verwachten dat homeopathie al lang naar een of ander donker museumhoekje is verplaatst. In Nederland wil men homeopathie inderdaad uit het apothekersaanbod bannen. In ons land staan de rekken bij de apotheker nog vol met de meest uiteenlopende homeopathische flesjes, pilletjes en zalfjes. Meer nog, sommige ziekenfondsen nemen deze geneesmiddelen op in hun terugbetalingssystemen. Dit wordt ook wel eens de "rodewijnparadox" genoemd: iets waarvan het



10^{50}

aantal atomen
in de aardbol



10^{69}

aantal atomen
in ons
melkwegstelsel



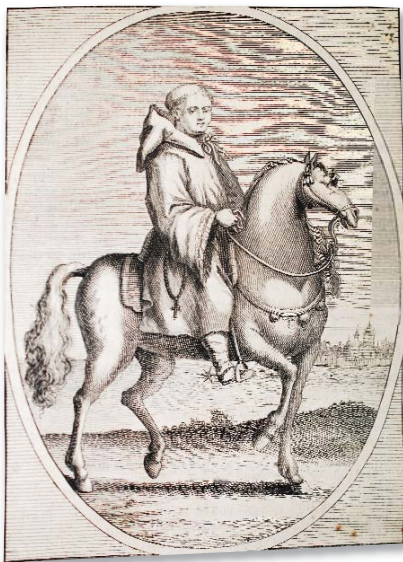
10^{79-81}

aantal atomen
in het universum



10^{400}

200 C verdunning
homeopatisch middel
Oscilloccinum®



In de 14de eeuw werd het woord "placebo" gebruikt om monniken aan te duiden die tijdens een begrafenis psalmen meezongen en daar goed geld mee verdienden. Men dacht namelijk dat wanneer monniken deel uitmaakten van de dienst, dit de overledene betere vooruitzichten gaf voor het hiernamaals. En dat gaf de achtergebleven familieleden een gerust gemoed. Rond diezelfde tijd duikt er ook een Placebo op in het boek "The Canterbury Tales" van Geoffrey Chaucer. Het personage is een bedrieglijke man, die enkel slechte adviezen geeft.

bewezen is dat het zeker niet kan werken (het placebo-effect even buiten beschouwing gelaten) wordt terugbetaald. Hetzelfde zou je mogen verwachten van rode wijn, want daarvan is bewezen dat het ons bij een matige consumptie onder andere beschermt tegen hart- en vaatziekten. Maar rode wijn wordt niet terugbetaald en homeopathie wel. De logica is ver te zoeken.

Hoe komt het dan dat veel mensen lovend zijn over de werking van homeopathie, ook al staat de theorie haaks op de moderne wetenschap? Misschien ligt het antwoord op deze vraag niet bij de homeopathische behandeling zelf, maar eerder bij het placebo-effect.

Bekijk zelf het overzicht op

<https://www.mja.com.au/journal/2010/192/8/homeopathy-what-does-best-evidence-tell-us>

De ultieme verklaring: het placebo-effect?

Een placebo (uit het Latijn, "ik zal goed zijn voor u") wordt in "de dikke van Dale" omschreven als een stof die uiterlijk en qua smaak geheel overeenkomt met een bekend geneesmiddel, maar geen werkzame bestanddelen bevat. Het placebo-effect treedt op doordat de persoon in kwestie gelooft dat de stof die hij inneemt echt moet werken. Het is misschien wel een van de meest mysterieuze maar ook heel bruikbare aspecten van de huidige geneeskunde.

Zomaar een pilletje nemen volstaat niet om een placebo-effect te krijgen. Mensen die een placebo toegediend krijgen, moeten ervan overtuigd zijn dat ze wel degelijk een werkzaam geneesmiddel innemen. Enkel dan kan de autosuggestieve invloed - jezelf voor de gek houden zonder dat je het goed en wel



*Medisch bedrog in de jeugdliteratuur:
De Tara's van Afzette-Rijje*

Homeopathie op de universiteit, een goed idee?

Tegen begin 2014 wil federaal minister van volksgezondheid, Laurette Onkelinx, duidelijkheid scheppen over homeopathie, osteopathie, chiropraxie en acupunctuur. De beroepen zullen een duidelijke afbakening krijgen en een erkenning. Ook zal worden gespecificeerd welke opleidingen vereist iemand moet volgen voor hij zich bijvoorbeeld een homeopaat mag noemen. Volgens de minister is dit een manier om de kwaliteit van de afgestudeerden



weet - zijn werk doen en valt het lichaam terug op zijn zelfhelende krachten. Het placebo-effect omvat een geloof in de persoon die het middel voorschrijft, het idee dat er iets aan de ziekte gedaan wordt en de overtuiging dat het pilletje zelf werkt.

In een medische context duikt het woord placebo voor het eerst op in 1785. Het wordt uitgelegd in de "New Medical Dictionary". Daar beschrijft men het op een redelijk negatieve manier als een alledaags medicijn. In 1811 schrijft "Quincy's Lexicon – Medicum" dat placebo een bijnaam is voor elk geneesmiddel dat zodanig is aangepast dat het de patiënt meer behaagt maar hem niet noodzakelijk meer voordeel oplevert. In de 19de eeuw overheerst de idee dat placebo's geen bedreiging zijn voor de integriteit van de geneeskunde. Thomas Jefferson zegt in 1807 zelfs dat een van de meest succesvolle artsen die hij kent meer druppels gekleurd water en andere poedertjes heeft gebruikt dan echte medicijnen. Men nam toen wel aan dat placebo's vooral patiënten geruststelden en niet zozeer een effect hadden op de gezondheidstoestand zelf. Men dacht zelfs dat het effect van een placebo verband hield met de intelligentie van de patiënt. Vooral de niet zo verstandige mensen zouden er baat bij hebben. Maar dat klopte natuurlijk niet.

te garanderen. Maar bij de faculteiten geneeskunde aan de Vlaamse universiteiten staan ze niet te springen voor dit voorstel. Zij vinden dat deze kwakzalverij niet thuishoort in een omgeving van wetenschap en goed onderbouwd onderzoek. Het argument van Marc Van Ranst, viroloog aan de KU Leuven, is dan ook heel duidelijk: "Wij onderwijzen ook geen boomknuffelen en Bachbloesemtherapie. Waarom zouden we dan alternatieve geneeswijzen moeten aanbieden?"

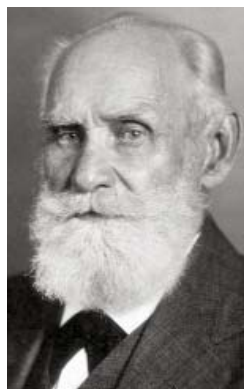
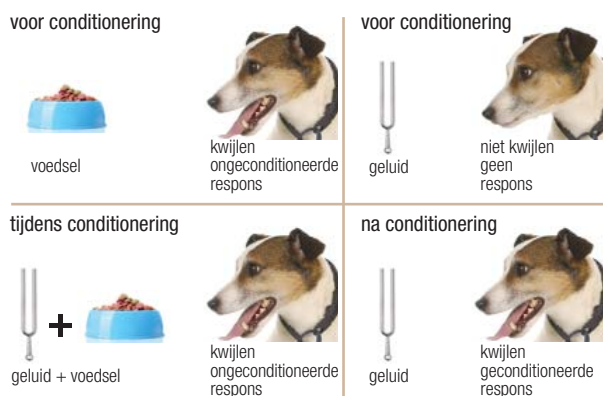
Ter overweging: strikt genomen bestaat er zelfs geen alternatieve geneeskunde. Alles waarvan men onduidelijk kan aantonen dat het werkt, wordt opgenomen in de reguliere geneeskunde.

Kennis over geneesmiddelen kwam eerder van experts en dan uit vergelijkende experimenten. Het moet John Haygarth zijn geweest die in 1801 het eerste onderzoek naar de werking van placebo's uitvoerde. Hij behandelde vijf patiënten met enkele metalen staven waarvan men dacht dat ze, door hun elektromagnetische straling, bij tal van ziektes hulp boden. Haygarth behandelde vijf andere mensen met staven die gemaakt waren van hout maar wel het uitzicht hadden van metaal. Telkens werden vier van de vijf patiënten door de behandeling wat beter. Haygarth's experiment toont aan dat men tijdens een behandeling de kracht van de geest niet mag onderschatten. Ook in het begin van de 19de eeuw werd het placebo-effect onderzocht. Zo werd in 1938 een groep studenten ingeënt tegen verkoudheden.



John Haygarth

Allen kregen ze dezelfde behandeling (vaccins van suikervat, meer niet). De daling in het aantal verkoudheden was echter zo significant dat het placebo-effect bestaansrecht kreeg.



Klassieke conditionering werd bestudeerd door de Russische geleerde en Nobelprijswinnaar Ivan Petrovich Pavlov. Hij toonde aan hoe bepaalde triggers een verwachting kunnen scheppen. In zijn klassieke experiment liet hij honden vlak voor een maaltijd een belletje (de trigger) horen. Na enige tijd waren de honden zo geconditioneerd om na een belletje eten te verwachten, dat ze begonnen kwijlen nog voor ze het eten onder hun neus kregen. Het belgeluid volstond al.

Tot 1950 werden placebo's aangezien als: "baat het niet dan schaadt het niet". Hier kan een ethisch randje aan zitten, want iedereen heeft recht op een goede behandeling, zeker als het om heelkundige ingrepen gaat. Voordien dacht men daar nog anders over: bij een eerder onderzoek naar de operatieve behandeling van hart- en vaatziekten werden alle patiënten op een operatietafel opengesneden, maar voerde de chirurg bij slechts de helft effectief een ingreep uit. Anno 2013 zou een dergelijke operatie op nogal wat weerstand stuiten: je snijdt niet zomaar in het lichaam van een patiënt. Tegenwoordig vergelijkt men trouwens nieuwe geneesmiddelen niet meer met placebo's, maar wel met het best mogelijke middel dat al op de markt is. Iedereen heeft immers recht op een behandeling die wel degelijk actieve bestanddelen bevat.

Meerdere theorieën verklaren het mechanisme achter het placebo-effect (of een combinatie ervan). Een eerste is de theorie van de klassieke conditionering (zie figuur bovenaan). Het innemen van een pilletje is de trigger waardoor mensen op beterschap van hun toestand anticiperen. Een tweede theorie is die van de verwachte respons. In tegenstelling tot de klassieke conditionering ligt de focus nu op de uit-

komst en niet op de begintoestand. Door te focussen op een betere gezondheid zet je een automatisch systeem in je hersenen in werking.

Placebo's blijven dus voorlopig nog een beetje een medisch-psychologisch raadsel. Tot slot nog enkele zaken die wel al onderzocht werden:

1. Meerdere placebo-pilletjes hebben een groter effect dan slechts eentje.
2. Ook de kleur blijkt een rol te spelen. Placebo's die een opwekkend effect moeten hebben, hebben het best een rode kleur. Voor een kalmerend effect zijn ze het best blauw (misschien een tip voor de producenten van Viagra®!).
3. Een injectie met water werkt beter dan een suikerpilletje innemen, omdat de ingreep spectaculairder lijkt.
4. Elke tien jaar stijgt het effect van een placebo met ongeveer 7%. Wellicht verwachten mensen dat de geneeskunde erop vooruit gaat en er dus betere geneesmiddelen op de markt zijn.
5. Elk geneesmiddel (placebo of niet) dankt een deel van zijn werking aan het placebo-effect. Hoe groot dat effect precies is, hangt af van het type klacht. Hoe meer psychologie erbij betrokken is, hoe groter dat effect.

6. Nieuwe medicatie werkt gedeeltelijk beter dan de oude, omdat men algemeen verwacht dat de wetenschap erop vooruit gegaan is.
7. Ten slotte hebben pilletjes (placebo of niet) in een kleurrijke verpakking en voorzien van een merknaam een beduidend beter effect dan een "wit product".

Als afsluiter nog dit: de tegenhanger van het placebo-effect is het nocebo-effect (Latijn: "ik zal schaden"). Nocebo is het tegenovergestelde van placebo: je wordt ziek als je denkt dat je ziek gaat worden. Wie wordt er bijvoorbeeld niet een beetje misselijk wanneer het lekkere yoghurtje van een half uurtje geleden eigenlijk al een week ervoor zijn houdbaarheidsdatum overschreden heeft? Een ander beroemd voorbeeld van nocebo is voodoo: wie gelooft dat er hem een ziekte zal overkomen door toedoen van de geestenwereld, kan ook effectief ziek worden. Naast het nocebo en het placebo-effect bestaat er ook een repelsteeltje-effect. Het dankt zijn naam aan een sprookje van de gebroeders Grimm. Wanneer een dokter een naam kan geven aan vage klachten kan dit de klachten doen verminderen. Bekende voorbeelden waarbij het repelsteeltje-effect een rol speelt zijn fibromyalgie, een spieraandoening met onbekende oorzaak, en het chronische vermoeidheidssyndroom (CVS).



Voodoo

Meer lezen?

Ben Goldacre, Wetenschap of Kwakzalverij, Uitgeverij De Geus, 2011, 446 pagina's. ISBN 9044517309.

Walter Van Den Broeck, Het geneesmiddel - werking en ontwikkeling van medicijnen, VBK Media, 2005, 232 pagina's. ISBN 9076988552.

Van Driel M., Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. Minerva . 2001 ICHO

<http://eoswetenschap.eu/artikel/slechts-helft-van-geteste-nieuwe-geneesmiddelen-beter-dan-bestaande-behandelingen>

<http://eoswetenschap.eu/artikel/fraude-bij-een-op-de-twaalf-medische-wetenschappers>

http://www.farmaka.be/ebm_portaal.php

<http://www.minerva-ebm.be/nl/home.asp>

www.skepp.be

www.skepp.nl



Het sprookje Repelsteeltje

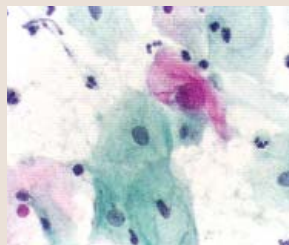


Biomimicry, de natuur als inspiratiebron

Volgend schooljaar organiseert Bio-MENS de zesde editie van De Jonge Baekeland. Werk een krachtige argumentatie uit rond het thema biomimicry die steunt op milieu, energie, voeding, biologie, technologie, chemie,... Laat je creativiteit de vrije loop. Word jij laureaat, dan debatteer je in de finale mee met de professionals!

Durvers uit de derde graad secundair onderwijs (ASO, TSO, BSO, KSO), schrijf in t.e.m. 19 februari 2014 en verbaas de jury met jullie kijk op het thema 'Biomimicry'. Deelname is gratis.

Tip!
Gebruik MeNS-dossier 85 'Biomimicry' als inspiratiebron!



Dossier op komst: Kankerbehandeling op maat

Dossiers nrs 1 - 86 nog verkrijgbaar zolang de voorraad strekt, zie www.biomens.eu

- | | |
|--|---|
| ... | 65 Energie in het zonnetje |
| 44 Voorbij de grenzen van het ZIEN | 66 ADHD, als chaos overheerst |
| 45 Biodiversiteit, de mens als onruststoker | 67 Duurzaam... met kunststoffen |
| 46 Biomassa, de groene energie | 68 Aspecten van evolutie |
| 47 Het voedsel van de goden chocolade | 69 Seksueel overdraagbare aandoeningen |
| 48 Nanotechnologie | 70 Groene Chemie |
| 49 Zuiver water, een mensenrecht? | 71 Invasieve soorten |
| 50 Dierenwelzijn als werkwoord | 72 Jongeren durven innoveren |
| 51 De waarheid over varkensvlees | 73 Op weg naar Mars |
| 52 Het ontstaan van de mens - deel 1 | 74 Waarheen leidt het spoor? |
| 53 Het ontstaan van de mens - deel 2 | 75 Als het bloed niet meer stroomt |
| 54 Biologische oorlogsvoering in en om ons lichaam | 76 PVC: harmonie van duurzaamheid en design |
| 55 Muizenissen en knaagzangen | 77 Mariene biodiversiteit |
| 56 Schoon verpakt, lekker gegeten | 78 Systeembioologie |
| 57 Brein | 79 Bijen |
| 58 Illusies te koop | 80 (Over)Bevolking |
| 59 Je sigaret of je leven | 81 Overbevissing |
| 60 Luchtvervuiling | 82 Eerlijk eten |
| 61 Griep, een doder op de loer? | 83 Bamboe |
| 62 Vaccinatie, reddingslijn of dwaallicht? | 84 Kanker |
| 63 Boordevol energie | 85 Biomimicry |
| 64 Een graadje warmer. Quo vadis, Aarde? | 86 Gehoor en gehoorproblemen |



BEHIND THE SCIENCE

Bekijk alle afleveringen op uantwerpen.be

In deze nieuwe reeks stappen we achter de schermen van het baanbrekende onderzoek van de Universiteit Antwerpen. Kijk mee tussen atomen met de sterkste microscoop ter wereld, ontdek drugssporen in het rioolwater, kijk dwars door schilderijen en ontdek er verborgen meesterwerken van grootmeesters als Van Gogh en Goya.



NATIONAL
GEOGRAPHIC
CHANNEL