Klinische studies op nefrologie

Met de komst van dr. B. Maes naar het H.-Hartziekenhuis Roeselare-Menen groeide binnen de nefrologische afdeling de wens om als groot centrum mee te werken aan klinische studies. Voorheen had ons centrum minder geparticipeerd aan dergelijk onderzoek, maar met de expertise op dat vlak én de keuze van het ziekenhuis om een klinische studieverpleegkundige aan te stellen werden klinische studies een realiteit op nefrologie.

Nieuwe medicijnen worden eerst in laboratoria ontwikkeld en uitgetest. Als de resultaten van deze testen veelbelovend zijn, moet men deze resultaten bevestigen op een bepaalde groep gezonde mensen én later patiënten. Soms zijn duizenden patiënten in één studie nodig om de efficaciteit van een bepaalde behandelingsmethode te bewijzen. Van labwerk tot en met registratie duurt de ontwikkeling van nieuwe medicijnen gemiddeld 10-12 jaar. De kostprijs loopt soms op tot 1 miljard euro.

Een klinische studie test de werkzaamheid en veiligheid van een interventie of een medicament. Bij klinische studies over geneesmiddelenonderzoek onderscheidt men 4 fases.

In fase I wordt de molecule voor het eerst geïntroduceerd bij mensen nadat het eerst op dieren is getest. In deze fase onderzoekt men vooral de veiligheid van het nieuwe product, o.a. hoeveel van het middel gegeven kan worden zonder ernstige ongewenste effecten te veroorzaken. Tevens bestudeeert men de metabolisatie. Men gebruikt daarom vooral gezonde vrijwilligers. In deze fase is het onderzoek meestal niet gerandomiseerd en is er geen controlegroep.

In fase II onderzoekt men vooral de werkzaamheid van het nieuwe product bij verschillende doseringen en toedieningsfrequenties. De

onderzoeksgroepen bestaan meestal uit een 20-tal personen met een bepaalde aandoening. Ook in deze fase worden de proefpersonen vaak niet aselect verdeeld over een onderzoeks- en een controlegroep.
Een uitgebreide klinische studie vindt plaats in fase III. Hierbij zijn grotere groepen proefpersonen betrokken en worden de werkzaamheid en veiligheid verder onderzocht. Dit gebeurt meestal in de vorm van een RCT, waarbij proefpersonen aselect worden ingedeeld in verschillende onderzoeksgroepen. Vergelijking vindt plaats met een standaardbehandeling of placebo.
Fase IV studies worden pas uitgevoerd als het middel officieel geregistreerd en op de markt gebracht is. In deze fase wordt bijvoorbeeld het optreden van bijwerkingen en het effect van langdurig gebruik opgevolgd. Fase IV studies worden ook wel 'postmarketing surveillance studies' genoemd. Dit zijn geen RCT's.

Een controlled clinical trial is een klinische studie waarbij één of meer interventiegroepen worden vergeleken met een of meer controlegroepen, die de interventie/behandeling niet krijgen.
Een randomized controlled/clinical trial (RCT) is een interventiestudie (controlled clinical trial) waarbij de onderzoekspopulatie op aselecte wijze (per toeval, ad random) wordt verdeeld in een interventiegroep en een controlegroep. RCT's worden beschouwd als de beste onderzoeksmethode om een hypothese te testen. In een placebogecontroleerde RCT krijgt de controlegroep een placebo toegediend.
Een klinische trial kan ook niet-gecontroleerd en niet-gerandomiseerd zijn, bijvoorbeeld een before-after trial, of pre-post studie. Hierbij onderzoekt men verschillende behandelingen door patiënten die een behandeling kregen in een bepaalde periode te vergelijken met patiënten die in een daaropvolgende periode een andere behandeling kregen. Wanneer dezelfde patiënten in de eerste ('before') en tweede ('after') periode worden onderzocht is het design krachtiger doordat de groepen vergelijkbaar zijn.

Uiteraard komt niet elke patiënt in aanmerking voor deelname aan een klinische studie. Men moet voldoen aan een aantal uiteenlopende criteria, die volgens studieprotocol nogal eens kunnen variëren: bijvoorbeeld uw leeftijd, vroegere behandelingen, uitgebreidheid van uw aandoening, bepaalde bloedwaarden, hemodialyse of peritoneaal dialyse, getransplanteerd,...

Indien een patiënt in aanmerking komt voor een bepaald studieprotocol, zal de arts hem contacteren.
In eerste instantie zal de arts hem of haar inlichten over het doel van de studie, over de mogelijke voor- en nadelen van de behandeling. Er zal bovendien goed uitgelegd worden waarin de voorgestelde behandeling afwijkt van eventuele standaardbehandeling. Na deze eerste mondelinge informatie ontvangt men een bundeltje waar in duidelijke taal nog eens alles goed wordt uitgelegd. Deze tekst neemt men best grondig door

in rustige omstandigheden.
Met eventuele vragen over de studie kan men altijd terecht bij de arts (investigator of onderzoeker) of bij de studieverpleegkundige.
Op geen enkel moment dient men zich verplicht te voelen om aan een studie deel te nemen.
De reden om aan dergelijke studies deel te nemen kan heel uiteenlopend zijn: sommige patiënten nemen deel omdat ze als eerste een nieuwe behandeling willen proberen, anderen hopen zo hun genezingskansen te verhogen of hun levenskwaliteit te verbeteren. Anderen willen dan weer bijdragen aan de vooruitgang van het wetenschappelijk onderzoek en hopen vooral andere toekomstige patiënten te kunnen helpen!
Het is belangrijk dat men weet dat deelname aan een klinische studie geen extra financiële kosten met zich meebrengt. Daarover en over de kwaliteit van de studie waakt een ethisch comité. Dit onafhankelijk comité dient formele goedkeuring te geven aan een studieprotocol vooraleer dit binnen het ziekenhuis patiënten kan includeren.

In de wet is van alles geregeld rondom het doen van klinische studies : welke rechten en plichten de patiënt, maar ook het farmaceutisch bedrijf hebben, wanneer patiënten wel of niet aan studies deel kunnen nemen.
'De overheid' moet toestemming geven voor elk onderzoek met geneesmiddelen bij mensen. Ook voor sommige studies waarbij geen geneesmiddelen gebruikt worden is toestemming nodig. De toestemming wordt afgegeven door de medisch ethische commissie van het ziekenhuis. Zij beoordelen de gegevens die de fabrikant van het middel heeft ingeleverd over de productie en kwaliteitscontrole op het geneesmiddel, de resultaten in proefdieren en eventueel de resultaten met dit middel in eerder onderzoek bij mensen.
In sommige gevallen (bijvoorbeeld bij nieuwe technieken zoals gentherapie of bij onderzoek met 'wilsonbekwamen' (baby's bijvoorbeeld) wordt het onderzoeksvoorstel bovendien extra onderzocht.

Behalve de overheid heeft de patiënt zelf uiteraard ook wat te zeggen over het al dan niet meedoen aan onderzoek.
- De arts moet altijd goed voorlichten over de ziekte en de geplande behandeling. Als hij voorstelt om aan een klinische studie mee te doen (vaak met een nog niet geregistreerd geneesmiddel) moet hij alle voor- en nadelen van de behandeling goed uitleggen. Ook moet hij informeren over alternatieve behandelingen (bijvoorbeeld een operatie).
- Als alle informatie schriftelijk werd bezorgd en begrepen, wordt gevraagd het 'Informed Consent' formulier te tekenen. Hiermee geeft men toestemming om aan de studie deel te nemen, en engageert men zich voor de duur van de studie aan de 'studievoorschriften' te houden.

- Niemand kan mensen verplichten aan een onderzoek met nieuwe geneesmiddelen deel te nemen: dat kan alleen nadat er schriftelijk toestemming voor werd gegeven.
- Als men besluit niet mee te doen aan een onderzoek heeft men uiteraard nog steeds recht op optimale medische behandeling en zorg.
- Als men besluit om wel mee te doen kan op ieder gewenst moment de deelname aan het onderzoek stopgezet, zonder opgave van reden.
- De gegevens uit het onderzoek zullen niet alleen door de arts gebruikt worden, maar ook door de fabrikant in de onderzoeksrapporten die nodig zijn om de werking van het geneesmiddel te bewijzen. Persoonlijke gegevens komen dus in handen van anderen. Meestal worden de gegevens gecodeerd zodat persoonlijke zaken (bijvoorbeeld naam en adres) niet te herleiden zijn.
- Soms zien patiënten deelname aan een klinische studie als een laatste strohalm. Men moet zich wel realiseren dat een studie ook nadelen kan hebben. Zo zal er soms vaker bloed afgenomen worden om de werking en bijwerkingen van het geneesmiddel te kunnen bepalen. Ook is het niet van te voren bekend of iemand er baat bij zal hebben. Het kan zelfs voorkomen dat de behandeling negatieve gevolgen heeft. Echter zonder klinische studies kunnen geen nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld worden.
- Soms wordt in een onderzoek het nieuwe middel vergeleken met een bestaand middel of met een 'nepmiddel' (placebo). Door loting wordt bepaald welke behandeling je krijgt. De loting wordt 'randomiseren' genoemd.

Ook de fabrikant moet zich aan de regels houden. Hij mag pas aan de studie beginnen nadat alle toestemmingen van de overheid en de patiënt binnen zijn.
De fabrikant kan ook bepaalde voorwaarden stellen.
- Men kan zich voorstellen dat de fabrikant een nieuw middel liever niet meteen uittest op zwangere vrouwen of een nieuw middel voor nierpatiënten in mensen die naast de nierafwijking ook nog suikerpatiënt zijn. Er zullen bepaalde regels zijn waaraan men moet voldoen om mee te kunnen doen. Deze regels worden 'inclusiecriteria' genoemd.
- Ook aan het aantal mensen die meedoen kan de fabrikant beperkingen stellen. Klinische studies kosten veel geld, niet alleen aan geneesmiddelen, maar ook aan het doen van allerlei extra testen en het verzamelen van alle gegevens.
- De fabrikant zal ook samen met de artsen bepalen welke testen er gedaan moeten worden om een goed idee te krijgen van de werking en de mogelijke bijwerkingen van het middel.
- De fabrikant mag de gegevens alleen gebruiken voor het doel waarvoor je in het Informed Consent toestemming heeft gegeven. Zo wordt de privacy gewaarborgd.

Soms hoort men wel eens in het nieuws over een hoopgevende nieuwe therapie voor een aandoening, maar waar geen onderzoek in België rond gebeurt, of er zijn al voldoende patiënten in de studie of men voldoet niet helemaal aan de voorwaarden om mee te doen. Dat kan erg frustrerend zijn, vooral als het om een ernstige aandoening gaat.
Men moet zich realiseren dat middelen pas worden toegelaten op de markt als de veiligheid en hun effect voldoende bewezen is.

In principe is het verboden middelen die nog niet op de markt zijn buiten een klinisch studie beschikbaar te stellen. In een heel enkel geval kunnen fabrikant, overheid en artsen hier toch toe besluiten.

Belang van de klinische studies
De klinische proef is de enige methode die toelaat de kennis over een ziekte en haar behandeling te verbeteren. Zij laat toe de onschadelijkheid en de doeltreffendheid van de behandelingen aan te tonen. Het is onontbeerlijk, vooraleer een nieuwe behandeling te integreren in de dagelijkse praktijk, aan te tonen dat ze zonder gevaar is voor de patiënt en dat zij superieur is aan de andere bestaande behandelingen en als referentie dienen. De studies gebeuren met vrijwillige patiënten.

De klinische proef bevordert zo de vooruitgang in de geneeskunde.
Geen enkele nieuwe behandeling wordt ter beschikking van de patiënten gesteld als er voorafgaand geen bewijs is in het kader van strenge klinische studies. De vooruitgang in de behandelingen gaat dus noodgedwongen langs het klinisch onderzoek.

Mogelijke voordelen voor een patiënt door zijn deelname aan een klinische studie :
- de eventuele toegang tot nieuwe geneesmiddelen behandelingen, in sommige gevallen jaren voor de in handelname;
- een zeer strenge medische opvolging geleid door een pluridisciplinaire en meer en meer internationale ploeg;
- een actievere rol hebben in de therapeutische stappen;
- bijdragen aan de onderzoeksinspanning die toelaat vooruitgang te boeken in de therapieën en andere patiënten te helpen.

Mogelijke nadelen voor een patiënt bij zijn deelname aan een studie :
- aangezien de klinische proeven onderzoek meebrengen op medische vragen, is er altijd een relatieve onzekerheid over de nevenwerkingen van de studiebehandelingen, zelfs over de doeltreffendheid van de behandeling. De nevenwerkingen variëren van patiënt tot patiënt. Zij zijn over het algemeen vergelijkbaar met diegenen opgemerkt bij de referentiebehandelingen, zijn meestal tijdelijk en verdwijnen eens de behandeling stop gezet is.
- tijdens zijn deelname aan een klinische proef, moet de patiënt soms het gebruik van andere geneesmiddelen stop zetten die zouden kunnen interfereren in de werking van de bestudeerde behandeling;
- deelnemen aan een studie, is ook een protocol aanvaarden. Dit brengt verplichtingen mee voor de patiënt : bezoek en medische onderzoeken volgens een welbepaald schema en aan een dikwijls meer belangrijk ritme dan tijdens een gewone medische opvolging, vraaglijsten beantwoorden of een agenda bij houden.

Good clinical practice

Good Clinical Practice (GCP) is de term gebruikt voor een stel standaarden betreffende ethische en wetenschappelijke kwaliteit bij het ontwerpen, uitvoeren, analyseren en rapporteren van klinische studies. Het zich houden aan deze standaarden is een garantie dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de deelnemers aan de studie zijn beschermd, en dat de studieresultaten geloofwaardig zijn.

De Europese regels, verschilden vroeger van de GCP-regels uitgevaardigd door b.v. de Amerikaanse Food and Drug Administration. In 1996 werd in het kader van de ICH ("International Conference on Harmonisation", met vertegenwoordigers van de Europese Unie, de Verenigde Staten en Japan), de ICH-GCP-richtijn goedgekeurd. Deze is als "Note for Guidance on GCP" (CPMP/ICH/135/95) aangenomen door de Europese Unie, en ging in op 17 januari 1997.

De belangrijkste aspecten van de ICH-GCP-richtlijn kunnen als volgt worden beschreven.

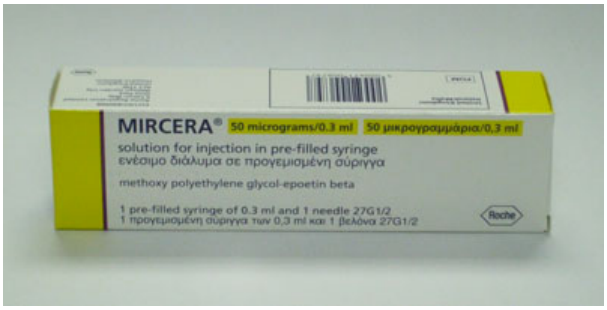
Een klinische studie moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de ethische beginselen die hun oorsprong vinden in de "Verklaring van Helsinki".

Vóór de aanvang van een klinische studie moeten de te verwachten risico' s en ongemakken worden afgewogen tegen het te verwachten voordeel voor de individuele proefpersonen en de samenleving. Een klinische studie mag alleen worden opgezet en voortgezet als de te verwachten voordelen de risico' s rechtvaardigen.

ICH Guidelines: Further Information

- **ICH:** www.ich.org
- **United States (FDA):** www.fda.gov
- **United Kingdom:** www.mhra.gov.uk
- **Canada:** www.hc-sc.gc.ca
- **Europe:** www.emea.eu.int

De rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen vormen de belangrijkste overwegingen en moeten primeren boven de belangen van de wetenschap en de samenleving.
De beschikbare preklinische en klinische informatie betreffende een onderzoeksproduct moet toereikend zijn om het onderzoeksvoorstel te onderbouwen.
Het klinisch onderzoek moet wetenschappelijk verantwoord zijn en moet worden beschreven in een duidelijk en gedetailleerd protocol.
Het klinisch onderzoek moet worden uitgevoerd overeenkomstig het protocol waarover vooraf een positief oordeel is verkregen van een ethisch comité.
De medische zorg voor en de medische beslissingen ten behoeve van de proefpersonen vallen altijd onder de verantwoordelijkheid van een bevoegd arts of, indien van toepassing, een bevoegd tandarts.
Elke persoon betrokken bij de uitvoering van een klinische studie moet door opleiding, training en ervaring gekwalificeerd zijn om zijn of haar respectievelijke taak/taken uit te voeren.
Voorafgaand aan deelname aan een klinisch onderzoek moet van elke proefpersoon een "informed consent" worden verkregen, dat geheel vrijwillig is gegeven. De patiënt kan zich op elk ogenblik terugtrekken uit de studie, zonder dat deze beslissing enige invloed heeft op de kwaliteit van de zorgen.
Alle informatie betreffende de klinische studie moet op zodanige wijze vastgelegd, behandeld en bewaard worden dat deze beschikbaar is voor nauwgezette rapportering, interpretatie en verificatie.
De vertrouwelijkheid van de documenten waarin proefpersonen kunnen worden geïdentificeerd moet worden beschermd, waarbij de regels voor persoonlijke levenssfeer moeten worden nageleefd, in overeenstemming met de relevante wettelijke vereisten.
De onderzochte middelen moeten worden gefabriceerd, gehanteerd en opgeslagen in overeenstemming met de relevante Good Manufacturing Practice (GMP). Zij moeten worden gebruikt in overeenstemming met het goedgekeurde protocol.
Er moeten systemen en procedures worden ingevoerd die de kwaliteit van elk aspect van het onderzoek waarborgen.



Op de nefrologische afdeling worden in ons ziekenhuis alleen grote, meestal internationale fase 3 en 4 studies uitgevoerd, bij pré-dialysepatiënten, gedialyseerden en getransplanteerden.
De studies betreffen oa. nieuwe EPO-prodcuten (Dynepo, Mircera), langwerkend tacrolimus (Advagraf of MR4), een calcimimeticum ter onderdrukking van te hard werkende bijschildklier (Mimpara), de veiligheid van contraststof bij magnetische resonantie-onderzoeken (Dotarem), het gebruik van peritoneale ultrafiltratie voor hartfalen, ... Een aantal getransplanteerden evalueerden tevens in het kader van

een academisch onderzoek van de universiteit Leuven een toestel om therapietrouw te evalueren en een hele reeks patiënten gaf ons ook een geïnformeerde toestemming om labowaarden te gebruiken voor louter observationele studies (waarbij dus geen nieuw product wordt onderzocht, maar op zeer grote schaal vb. zeer zeldzame bijwerkingen worden opgespoord).

Ikzelf, met als vervangende studieverplegende Rik Alliet, hou mij bezig met alle aspecten van de uitvoering van de klinische studies. Gezien dit sinds één jaar –na een beginperiode van 10 maand halftijds- een fulltime bezigheid is ziet men mij niet meer zo vaak op dialyse. Het werk zelf is veel administratiever dan dit van een dialyseverpleegkundige en tegelijk ook breder omdat het alles van nefrologie omvat.

We danken alle patiënten die zich om wat voor reden dan ook bereid verklaarden om aan de klinische studies deel te nemen, en aldus bij te dragen aan de verdere ontwikkeling van de geneeskunde. En we hopen dat er in de toekomst nog patiënten zullen bereid verklaren.

Stefaan Maddens