

*Het zou nuttiger zijn om uit te zoeken hoe we ons genoom zorgeloos permanent kunnen maken in plaats van te zoeken naar palliatieve oplossingen.*

*Sommige ethiekspecialisten geloven dat ze de enige zijn op wat ze denken dat de juiste weg naar vooruitgang is! Zij geloven in de langzame weg die miljarden doden zal achterlaten vanwege het gebrek aan preventieve/curatieve zorg die wijzigingen in het genoom zouden hebben toegelaten.*

*Deze visie irriteert me, want patiënten hebben behoefte aan concrete oplossingen, niet aan morele onzin.*

Arnaud D. Longevity activist, privé e-mail in november 2020.

---

## **Thema van de maand: Klinische testen en levensduur**

---

### **Klinische testen**

Klinische studies zijn een essentiële fase in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Halverwege het onderzoek in het laboratorium, op gekweekte cellen of dieren (knaagdieren, apen...), en de patiëntenzorg vindt dit lange proces plaats in verschillende fasen en zorgt ervoor dat de voordelen opwegen tegen de eventuele risico's. Het is een onmisbaar element in de uitwerking van [massale gegevens](#) voor de gezondheid en de levensduur.



Klinische testen maken het met name mogelijk om de populaties te bepalen, waarvoor het geneesmiddel het meest effectief is en om de optimale gebruiksomstandigheden te bepalen (toedieningsweg, concentratie, dosering, enz.). Er zijn drie fasen in deze klinische proeven, die nodig zijn voordat het molecuul als geneesmiddel mag worden aangeboden; plus een vierde fase nadat het product op de markt is gebracht.

### **Fase 1: De evaluatie van de toxiciteit van het molecuul**

Een fase 1 klinische studie is het allereerste gebruik van een nieuw molecuul bij de mens. Het molecuul wordt in korte tijd getest, van een paar dagen tot een paar maanden en op een klein aantal mensen. Niet meer dan een paar dozijn. Het kan mogelijk een vergoeding voor deze vrijwilligers opleveren.

Het doel van de fase 1-studie is het uitvoeren van een kortetermijnbeoordeling van de veiligheid van het gebruik van het product, d.w.z. de mogelijke toxiciteit, het gevolg op korte termijn in het lichaam en een eerste farmacokinetisch profiel.

In Frankrijk stelt het [Nationaal Agentschap voor de Veiligheid van Geneesmiddelen](#) (ANSM) dat bij dit type proef met eerste toediening "de eerste dosis van de nieuwe toegediende werkzame stof geen aantoonbare toxische effecten op korte termijn mag hebben". Volgens [Leem](#) (de Franse vereniging van farmaceutische bedrijven) slaagt 30% van de geteste producten niet voor deze eerste fase.

### **Fase 2: D effectiviteit en optimale dosering bestudeerd**

Zodra de toxiciteit is onderzocht, wordt de doeltreffendheid van het product geëvalueerd in fase 2-proeven. Dit type onderzoek wordt uitgevoerd op kleine homogene groepen van 10 tot 40 patiënten met de beoogde ziekte over een periode van enkele maanden tot twee jaar. Het doel is om de meest geschikte dosering te bepalen, de kleinste effectieve dosis voor een bepaalde pathologie, en om de farmaceutische vorm van het product te optimaliseren. Slechts een derde van de geteste producten doorstaat de proeven van fase 1 en 2.

### **Fase 3: De studie van de baten/risicoverhouding van het kandidaat-geneesmiddel**

Het kandidaat-geneesmiddel wordt dit keer getest op een grote steekproef van patiënten (tenminste enkele honderden), vaak in internationale studies. Dit houdt in dat het geneesmiddel in ontwikkeling wordt vergeleken met een placebo (een geneesmiddel zonder therapeutische activiteit) of met een ander bewezen geneesmiddel. Idealiter wordt deze fase uitgevoerd met [willekeurig gekozen groepen](#). Het doel is om de werkzaamheid aan te tonen en om de werkzaamheid/tolerantie en de baten/risicoverhouding van het molecuul te evalueren. Deze stap moet ook de identificatie van mogelijke interacties met andere gelijktijdige medicatie mogelijk maken.

Pas na deze validatiestappen voor het molecuul kan het geneesmiddel uiteindelijk een vergunning voor het in de handel brengen (VHB) krijgen. Tussen 70% en 90% van de geneesmiddelen die in fase 3 terechtkomen, worden bewaard voor een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen.

### **Fase 4: Lange termijn post-marketing follow-up**

Deze extra stap is een vervolgfase van het geneesmiddel dat nu op de markt is. Proeven worden uitgevoerd tijdens de gehele duur van het in de handel brengen van het geneesmiddel en maken het mogelijk de kennis van het product onder

reële gebruiksomstandigheden te verdiepen en meer zeldzame bijwerkingen op te sporen die niet van tevoren kunnen worden opgespoord.

### **Europese regelgeving**

De Europese Verordening [EU 536/2014](#) betreffende klinische proeven (CTR), die in 2019 van kracht werd, brengt een grote verandering teweeg voor Europese onderzoekers. De belangrijkste doelstellingen van deze belangrijke wetswijziging zijn administratieve vereenvoudiging en harmonisatie op Europees niveau.

Via een centraal EU-portaal hoeft de opdrachtgever per klinische proef slechts één aanvraag (CTA, toelating van de klinische proef) in te dienen uit alle lidstaten die aan de klinische proef deelnemen. Slechts één van de lidstaten wordt door de opdrachtgever aangewezen als "rapporterende lidstaat", die de aanvraag centraal beoordeelt en vervolgens één advies uitbrengt aan de opdrachtgever en de andere betrokken lidstaten.

### **Situatie in de Verenigde Staten**

[De Food and Drugs Administration](#) (FDA) beschermt de volksgezondheid door te zorgen voor de veiligheid, doeltreffendheid en beveiliging van menselijke en veterinaire geneesmiddelen, vaccins en andere biologische producten voor menselijk gebruik, alsmede medische hulpmiddelen.

In de afgelopen decennia heeft de FDA-registratiepraktijken aangemoedigd die zouden leiden tot klinische proeven die een betere afspiegeling zijn van de bevolking die het geneesmiddel het meest waarschijnlijk zal gebruiken als het wordt goedgekeurd, in de eerste plaats door de criteria om in aanmerking te komen te verruimen. Ondanks deze inspanningen blijft het moeilijk om deel te nemen aan klinische proeven en zijn bepaalde groepen nog steeds ondervertegenwoordigd in veel klinische proeven, met name ouderen.

Opgemerkt moet worden dat de site van de American National Library of Medicine's [Clinical Trials](#) de officiële referentie is voor gerapporteerde klinische proeven die overal ter wereld plaatsvinden.

### **Ethische commissies**

Het begrip "bescherming van personen in onderzoekspraktijken" ontstond in de jaren dertig van de vorige eeuw. Na de Tweede Wereldoorlog, na de gruwelijke experimenten van nazi-artsen en Japanse oorlogsmisdadigers, begon het internationale bewustzijn van de ethiek van het menselijk experimenteren voor de bescherming van individuen te ontstaan.

In 1947 definieerde het Internationale Tribunaal van Neurenberg een code van tien regels, algemeen bekend als de "[Code van Neurenberg](#)". Deze code "erkent" dat experimenten op mensen "voor het welzijn van de samenleving" toelaatbaar zijn en stelt dat "de vrijwillige toestemming van het menselijk subject absoluut

noodzakelijk is". Dit werd in 1949 gevolgd door de Internationale Code voor Medische Ethiek en in 1964 door de [Verklaring van Helsinki](#).

De meeste landen waar klinisch onderzoek wordt uitgevoerd, hebben momenteel hun ethische comités, net als de landen van de Europese Gemeenschap en de Verenigde Staten. Helaas verlopen de ethische goedkeuringen vaak traag en verschillen ze zelfs op het niveau van de Europese Unie nog steeds van land tot land (en soms zelfs van regio tot regio). Als gevolg daarvan wordt zelfs in de tijd van Covid nog steeds een deel van het onderzoek aanzienlijk vertraagd.

### **De wet van Eroom**

[Eroom's "wet"](#) is de constatering dat de ontdekking van drugs langzamer en duurder wordt in de loop van de tijd, ondanks de technologische verbeteringen, een trend die voor het eerst werd waargenomen in de jaren tachtig van de vorige eeuw.

De kosten voor de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel verdubbelen ruwweg elke negen jaar (gecorrigeerd voor de inflatie). [De huidige kosten voor de ontwikkeling van een medicijn](#) op basis van een nieuwe stof worden geschat op 1 miljard dollar! Om dit te contrasteren met de exponentiële vooruitgang in andere vormen van technologie in de loop van de tijd, is deze gissing opzettelijk [Moore's Law](#) in omgekeerde richting genoemd.

### **Zelfexperimenten**

De beroemde geneticus [George Church](#) wilde niet wachten op de resultaten van de klinische proeven. In wat het eerste "citizen science" vaccin initiatief lijkt te zijn, hebben Preston Estep en ten minste 20 andere onderzoekers, technologen en wetenschapsliefhebbers, velen van hen verbonden aan [Harvard University](#) en MIT, zich als "laboratoriumratten" aangemeld.

Om een vaccin te ontwikkelen, bestudeerde de groep, genaamd Rapid Deployment Vaccine Collaborative, of [Radvac](#), rapporten over vaccins tegen SARS en MERS, twee andere ziekten die worden veroorzaakt door coronavirussen. Het doel is om "een eenvoudige formule te vinden die je zou kunnen maken met gemakkelijk verkrijgbare materialen", zegt Estep. Het vaccin, dat nasaal wordt toegediend, zou kunnen leiden tot wat men mucosale immuniteit noemt, of immuuncellen die in de weefsels van de luchtwegen worden gevonden. Deze lokale immuniteit zou een belangrijke verdediging kunnen zijn tegen SARS-CoV-2. Maar in tegenstelling tot antilichamen die in het bloed verschijnen, waar ze gemakkelijk te detecteren zijn, kunnen tekenen van mucosale immuniteit een biopsie nodig hebben om te worden geïdentificeerd.

### **Klinische proeven. Hoe de geneeskunde vooruit te helpen. Toestemming, een voorwaarde die soms een beetje fictief is.**

Zonder klinische proeven geen nieuwe therapeutische methoden, geen nieuwe

medicijnen. Elk jaar nemen duizenden burgers deel aan klinische proeven om nieuwe geneesmiddelen te testen.

Klinische proeven moeten worden uitgevoerd onder leiding en toezicht van een arts die de vrijwilliger duidelijk moet informeren en zijn of haar "geïnformeerde" toestemming moet krijgen over het doel van het onderzoek, de methodologie, de verwachte voordelen, de te verwachten beperkingen en risico's, en het recht om te weigeren aan het onderzoek deel te nemen. Een persoon die toestemming heeft gegeven om deel te nemen aan het onderzoek is vrij om zijn of haar toestemming te allen tijde in te trekken en zo de deelname aan het onderzoek te stoppen.

De wet maakt duidelijk dat de belangen van degenen die deelnemen aan klinisch onderzoek altijd prevaleren boven de belangen van de wetenschap en de samenleving. Op dit gebied zijn we van het ene uiterste naar het andere gegaan, van misbruik van menselijke experimenten tot voorzieningen waarbij zelfs degenen die bereid zijn om weloverwogen risico's voor het algemeen belang te nemen dat niet mogen doen. Bovendien begunstigt deze uiterst omslachtige wetgeving indirect bepaalde particuliere belangen. Alleen de grote farmaceutische bedrijven zijn in staat om de tests uit te voeren en het kostbare en tijdrovende juridische en administratieve personeel te betalen. Kleine concurrenten worden dus uitgeschakeld (of geabsorbeerd), ongeacht de waarde van hun ideeën.

Tot slot moet worden opgemerkt dat voor ernstig zieke mensen in het ziekenhuis die een experimentele behandeling krijgen aangeboden, wat er ook gebeurt, geïnformeerde toestemming het beste kan worden samengevat als "Wij bieden u een behandeling aan waarvan wij denken dat u een betere overlevingskans (of verbetering) heeft. U bent vrij om die kans te nemen of uw risico op overlijden te verhogen". Aangezien de patiënt nog steeds in dezelfde instelling zal blijven als hij of zij weigert, zelfs als de arts te goeder trouw handelt, beperkt dit het "vrije" karakter.

### **Octrooikwesties en financiële belangen (Belgisch voorbeeld)**

In 2018 werden in België [162 octrooiaanvragen](#) voor geneesmiddelen en/of vaccins ingediend (+30% ten opzichte van 2017), werden 507 nieuwe klinische studies gestart en werden 1.399 geneesmiddelenstudies uitgevoerd. Vorig jaar werd bijna 3,6 miljard euro geïnvesteerd in onderzoek in België door (bio)farmaceutische bedrijven.

Drie van de vier klinische studies (77%) worden georganiseerd en gefinancierd door de (bio)farmaceutische bedrijven zelf. De overige 23% wordt uitgevoerd op initiatief van de academische of publieke sector. Dit aandeel van de particuliere financiering is een van de hoogste in Europa. De directe overheidsinvesteringen in

gezondheid zijn laag. Fiscale, sociale en andere steun voor de privatisering van het onderzoek is overvloedig aanwezig.

### **En de gevolgen voor het onderzoek naar de levensduur?**

Het meten van de impact van therapieën op ouderen is complex. Het verkrijgen van hun "geïnformeerde" toestemming is vaak onmogelijk, vooral in de strijd tegen neurodegeneratieve ziekten.

Het uitvoeren van klinische tests ter bestrijding van de vergrijzing zal moeilijk zijn, met name omdat sterfgevallen of ongelukken tijdens klinische tests een reden tot bezorgdheid zijn. Echter, per definitie, met of zonder behandeling, zal het sterfte- en ziektecijfer bij oudere proefpersonen hoger zijn.

Toch kan, zoals we hebben gezien met het onderzoek van Covid, het mogelijk maken dat de oudste en meest kwetsbare mensen langer leven een bijna absolute prioriteit worden, zelfs tegen aanzienlijke economische kosten. Het vertrouwen is over het algemeen groter wanneer onderzoek wordt uitgevoerd door (al dan niet publieke) organisaties zonder winstoogmerk, wat leidt tot onderzoeksresultaten die iedereen ten goede kunnen komen, zonder dat er sprake is van commerciële betrokkenheid.

Er zijn miljoenen jonge, oude, zeer oude mannen en vrouwen die bereid zijn geïnformeerde toestemming te geven (of die bereid waren dat te doen toen ze nog volledig bewust waren) voor vooruitgang op het gebied van een gezonde levensduur, zelfs als ze niet zeker zijn dat ze er direct baat bij hebben. In ieder geval zullen deze mensen in het geval van een experimentele behandeling profiteren van een zeer gedetailleerde follow-up, die bijna altijd gunstig zal zijn voor hun gezondheid.

---

### **Het goede nieuws van deze maand:**

#### **Voortgang van de Covid-19 behandelingen.**

---

In verschillende landen, waaronder Frankrijk en nog meer in België, zal de wereldwijde sterfte in 2020 helaas hoger zijn dan in 2019.

Gelukkig maken de enorme inspanningen die op het gebied van vaccinonderzoek zijn geleverd het nu mogelijk dat producten niet meer in de testfase worden gebruikt, maar op de bevolking in het algemeen, met een sterk aangekondigde

werkzaamheid en weinig bijwerkingen. Van de meer dan 300 [vaccins die wereldwijd in ontwikkeling zijn](#), worden er al drie toegediend aan de algemene bevolking (twee in China en één [in Rusland](#)) en drie naderen dit stadium voor de rest van de wereld (vaccins van consortia waaronder respectievelijk [Pfizer](#), [AstraZeneca](#) en [Moderna](#)).

Het lijkt geen twijfel dat er complexe discussies zullen worden gevoerd over keuzes, prijzen of anti-vaccinatie. Het lijkt misschien een lange weg om te komen tot waar we nu zijn. De epidemie is echter nog geen jaar oud. Nog nooit is er een vaccin tegen een virus van de coronavirusfamilie gemaakt. De ontwikkeling van een nieuw vaccin duurt normaal gesproken jaren.

Een meer "incrementele" positieve nieuws is dat dankzij een betere kennis van de ziekte en de therapieën, vooral voor de intensive care, [is het sterftecijfer voor de getroffen](#) patiënten vrij langzaam maar gestaag gedaald.

---

**Om meer te weten te komen:**

- Zie in het bijzonder: [heales.org](#), [sens.org](#), [longevityalliance.org](#) en [longecity.org](#).
- [Bron van het beeld](#).