

Op weg naar echte *evidence based medicine*: van *guidelines* naar *mindlines*

Waarom het verantwoord, adequaat, logisch en moreel juist is hydroxychloroquine en zink in te zetten bij de vroeg-interventie van covid-19. En bovenal een warm pleidooi voor het benutten van ervaringskennis, empirie en *practice based evidence* binnen de wetenschap.

Clement-Jan Verheecke, bioloog, arts, psychotherapeut en PNI-therapeut.
Maastricht 14 juni 2020.

Het doel van dit artikel is om duidelijk te maken dat er iets fundamenteel misgaat wat betreft de vroeg-interventie in de eerste lijn van covid-19. Daar ben ik, naast verontwaardigd, ook zeer bezorgd over. De artseneed verplicht mij mijn inzichten te delen. Het gaat in deze met name om twee medisch ethische grondbeginselen: 'wel doen' en 'niet schaden'. In een poging wat er misgaat te doorgronden en op zoek te gaan naar oplossingen kan het gedachtegoed van Nassim Taleb over antifragiliteit een inspiratiebron zijn.¹ Taleb is Professor Risk Engineering aan de New York University Tandon School of Engineering. Zijn werk richt zich onder andere op het maken van beslissingen onder onzekere omstandigheden.

Huisarts Rob Elens te Meijel stond begin maart met zijn rug tegen de muur. Het insturen van coronapatiënten naar het ziekenhuis op de piek van de opnames ging niet meer. Tot dan toe had hij 12 van de 25 ingestuurde coronapatiënten zien overlijden. Zonder de mogelijkheid zijn patiënten in te sturen, zag hij zich genoodzaakt zelf actie te ondernemen. Zo ontdekte hij de methode om hydroxychloroquine (HCQ) en zink toe te passen in de behandeling van covid-19. Deze methode was namelijk al eerder met succes toegepast in de eerste fase van een corona-infectie door Didier Raouf (een arts en microbioloog uit Frankrijk) en Vladimir Zelenko (een arts in upstate New York). Op basis hiervan paste hij een eigen lokaal protocol toe bestaande uit suppletie met m.n. zink en medicatie die opname van zink in de cellen versnelt, namelijk HCQ. De eerstvolgende 10 coronapatiënten behandelde hij volgens dit protocol en zij overleefden de infectie. De inspectie voor de gezondheidszorg IGJ vernam van zijn interventie en verbood deze, omdat de behandeling van covid-19 met HCQ in de eerstelijnszorg niet toegestaan is. Nadat hij van de inspectie HCQ niet meer mocht toepassen, overleed de eerste de beste coronapatiënt uit zijn praktijk.

Elens heeft in mijn optiek gedaan wat je kunt en hoort te doen, ook al ontbreekt een *Randomized Controlled Trial* (RCT) over de effectiviteit van het inzetten van HCQ in de eerste fase van een covid-19 infectie. Hij heeft, los van protocollen en gewoontes, door logisch na te denken gehandeld naar wat aannemelijk is. Hij richtte zich onder meer op de vraag hoe in een vroeg stadium het repliceren van het virus in de (gast)cellen geremd kan worden. Zink is in het hierbij betrokken werkingsmechanisme een belangrijke stof. Het deformeert onder andere de ribosoomstructuur, waardoor covid-19 gehinderd wordt zich te repliceren. En het verhindert het binnendringen van het virus in de cel. HCQ versnelt de opname van zink in de cellen. Zink en stoffen die dienen als ionofoor voor zink, waaronder HCQ, zijn al jaren bekend en toegepast bij de bestrijding van onder meer virale infecties. Dan is het een logische gedachte dat HCQ en zink ook kunnen helpen bij covid-19. Mondiaal is deze combinatie al met succes toegepast. Met andere woorden: het is reproduceerbaar. Bovendien is er sprake van *cross reference*. Los van elkaar zijn op verschillende plaatsen in de wereld mensen tot dezelfde conclusie of interventie gekomen. In de casus van Elens is, naast de *cross reference* en reproduceerbaarheid, een sterk argument dat niet alleen de sterfte daalt na de interventie, maar ook weer toeneemt na het weghalen ervan. Met andere woorden: er is sprake van directionaliteit. En dat in die mate dat het onverantwoord is te stoppen met deze interventie. Dat is simpelweg onethisch. Als dit normaal

gesproken in een RCT gebeurt, wordt de trial gestaakt en krijgt de controlegroep direct de onderzochte therapie.

In een crisis waar je te maken hebt met onzekerheid en/of complexe systemen heb je vrij weinig aan een formele of theoretische benadering van een probleem. Bovendien is de problematiek in de coronapandemie extra gecompliceerd, omdat - naast dat we te maken hebben met een onbekend virus - de medische complicaties zich met name voordoen in de oudere populatie met toenemende degeneratieve ziekten, comorbiditeit en multimorbiditeit.

Geconfronteerd met onzekerheid lijkt er een institutionele verkramping plaats te vinden met toenemende risico-aversie. Waarbij extra hard op het belang van bewijs in de vorm van een RCT wordt gehamerd. Terwijl in de medische wereld het overgrote deel van de behandelingen niet gebaseerd is op een RCT maar op andere causale gevolgtrekkingen. Juist nu in de aanpak van de coronapandemie is een empirische benadering en *context based practice* hard nodig.² Is het zaak te ontspannen in plaats van te verkrampen. Om te handelen op basis van klinische bevindingen en op dat wat aannemelijk is. Om door *trial and error* gecalculeerde risico's te nemen. Omdat dat snel tot ontdekkingen en substantiële gezondheidswinst leidt. Daarvoor is echter wel moed, creativiteit en klinische intuïtie nodig.

Volgens Taleb is het een misvatting te denken dat formele wetenschap leidt tot technologie en vervolgens tot toepassingen. Als je echter gelooft in deze zogenoemde 'omkering' dan verkeer je volgens Taleb in Mediocristan. In een omgeving waar het gemiddelde (*mean*) domineert. Met methodieken uit dit domein kun je vaak niet effectief handelen in een situatie van onzekerheid of wanneer zich een nieuw fenomeen voordoet. Dit is een consequentie van het aan Mediocristan verbonden inductieprobleem. In het overgrote deel van de gevallen is het juist andersom. Kennis door *trial and error*, soms los en optioneel verkregen, leidt tot relevante wetenschap en vooruitgang. Taleb's visie kunnen we, zeker nu in deze coronatijd, goed gebruiken. Hij toont aan dat als we te maken hebben met een grote mate van onzekerheid en onbekendheid een empirische benadering, *trial and error* of 'tinkering' (zoals Taleb het noemt) veel effectiever is. De succeskans (i.e. het nemen van de juiste (medische) beslissingen en het vergroten van de kans op overleving) neemt dan namelijk exponentieel toe; een convexe respons.

In deze coronatijd hebben we niet alleen te maken met een grote mate van onbekendheid en onzekerheid maar ook complexiteit. Dit is het complexe domein waar een exceptionele gebeurtenis domineert en waar variatie belangrijker is dan het gemiddelde. Taleb noemt dit domein Extremistan. En met de huidige coronapandemie bevinden we ons in Extremistan. Hij beschrijft dat in dit domein 'proberen' (dus *tinkering*) succesvoller is dan 'slim zijn'. Taleb noemt dit een antifragele benadering: risico durven nemen, fouten durven maken daar waar weinig te verliezen is, als er meer voordelen zijn dan nadelen. Bijvoorbeeld het behandelen van coronapatiënten met HCQ en zink.

Vooruitgang komt dus niet door top-down beleid maar door *tinkering*. En dat is wat Elens gedaan heeft en doet. Het is de meest effectieve wijze om in Extremistan te werk te gaan. In de wetenschap zijn we echter veel te weinig geoefend in het nemen van beslissingen onder onzekere omstandigheden. We hebben niet geleerd om risico's te nemen. Als je in Mediocristan verkeert, geloof je in top-down beleid, ontmoedig je in het onderwijs het nemen van risico's en wordt al helemaal niet geleerd hoe je met risico's om moet gaan. Taleb geeft in dit verband het voorbeeld van vlieglessen geven aan vogels. Risicomanagement hoort bij Mediocristan, risico's (leren) nemen hoort bij Extremistan. En daar lopen we op dit moment tegenaan; er is te weinig besef in welke omstandigheden het nemen van risico's gepast is. Want juist nu is het tijd voor de empirie, voor 'convex tinkering'. Tijd om door *trial and error practice based evidence* te verwerven en tot inzichten te komen op geleide waarvan beleid gemaakt kan worden.

Wat nu pijnlijk naar voren komt is dat we binnen de wetenschap eigenlijk niet hebben geleerd om op basis van objectieve gegevens rationeel gecalculerde risico's te nemen. We zijn opgeleid in Mediocristan, het domein waar massieve data er toe doen. Daardoor schieten deskundigen in een kramp en worden ze territoriaal omdat de onbekendheid of hun eventuele ongelijk angst oproept. En dit leidt weer tot wat je 'institutionele verdomming' zou kunnen noemen. Want voor een exceptionele situatie bestaat geen protocol. In deze tijd van richtlijnen en doorgeschoten protocollering zijn we gewoonweg niet flexibel genoeg in het omgaan met nieuwe, onbekende en zeker complexe problemen.³ Het gevaar van protocollering is namelijk verstarring. Elens is flexibel. Hij neemt waar dat we in Extremistan zijn en neemt verantwoord en gecalculerd risico's. Daarmee handelt hij, volgens Taleb, slimmer en effectiever dan het officiële overheidsbeleid in deze. En dat wordt afgestraft door zijn lokale protocol te verbieden en daarmee een mogelijkheid om gevestigde hypothesen te falsifiëren. Waardoor verdere wetenschapsvorming belemmerd wordt.

Ik vind het jammer dat Elens vanuit de verkramping, die bij Mediocristan hoort, wordt uitgemaakt voor kwakzalver. Terwijl hij in mijn ogen een pionier is en grensverleggend bezig is. Hij handelt niet alleen wetenschappelijk logisch, maar ook moreel verantwoord. Zoals je vanuit zijn beroepsethiek van hem mag verwachten. Het is betreurenswaardig dat hij door de overheid in de uitvoering van zijn beroep wordt gehinderd. Op de keper beschouwd is Elens een moedige (kennis)frontsoldaat. Doordat hij een praktischelement aan de huisartsgeneeskunde toevoegt beoefent hij ook geneeskunst. Wat juist nu hard nodig is.⁴

Ik denk dat het in deze coronatijd essentieel is om mensen uit de praktijk en uit diverse wetenschappelijke disciplines te betrekken bij het oplossen van dit vraagstuk. Om hun inzichten, ervaringen en waarnemingen direct toe te passen. En te kiezen voor een antifragiele benadering. Dat is nu de manier die het snelst tot resultaten leidt. Een te eenzijdig vertrouwen dat wetenschap leidt tot technologie en vervolgens tot toepassingen is weinig helpend; resultaten tellen en die genereer je als je goed waarneemt en uitprobeert. Met andere woorden: *'it's tinkering time'*. Moeder Natuur is hierin ons grootste voorbeeld. Zij is het resultaat van 3 miljard jaar *tinkering*. Ze is gevormd door en heeft leren omgaan met exceptionele, extreme omstandigheden. Met als resultaat overleving. Het nemen van medische beslissingen bij de vroeg-interventie van covid-19 gaat letterlijk en figuurlijk over overleven. Kortom integreer, 'probeer' en blijf bovenal onbevangen. Of zoals Elens het zo mooi zei: *"Don't say no, just say oh."*

1. Taleb NN (2012). *Antifragile: Things That Gain From Disorder*. New York: Random House.
2. Raad voor Volksgezondheid en Samenleving (2017). *Zonder context geen bewijs. Over de illusies van evidenced-bases practice in de zorg*. Den Haag: RVS.
3. Greenhalgh T, Holwick J, Maskrey N (2014). Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ*. 2014 Jun 13;348:g3725. doi: 10.1136/bmj.g3725.
4. Ho VKY, van der Steen WJ (2005). *Tussen geneeskunde en geneeskunst: de waarde van evidence voor de praktijk*. *Huisarts & Wetenschap* 48(7) juni 2005 p337-340.