

Nederlandse samenvatting proefschrift Jules Heuberger

Title: The clinical pharmacology of performance enhancement and doping detection in sports

Titel: De klinische farmacologie van prestatiebevordering en doping detectie in sport

Al sinds het ontstaan van competitieve sport proberen deelnemers vals te spelen om beter te presteren. Dat kan op allerlei manieren, zoals het afsnijden van een hardloopparcours, de trein nemen tijdens een lange wielervedstrijd, of doen alsof er een overtreding wordt gemaakt bij voetbal ('schwalbe'). Mits goed uitgevoerd en onopgemerkt door de officials levert zulk vals spel een voordeel op; de deelnemer verandert (en vergemakkelijkt) hiermee immers de vereisten van de sport. Voor een ander soort poging tot prestatiebevordering is het echter minder vanzelfsprekend dat de sporter er daadwerkelijk voordeel mee doet: dopinggebruik, oftewel het gebruik van stoffen of methoden die door het Wereld Anti-Doping Agentschap (WADA) verboden zijn binnen de sport. Dergelijk vals spel kan namelijk alleen prestatie bevorderend zijn als het gebruik van de middelen de relevante fysieke vereisten van een sport positief kan beïnvloeden. En juist dat laatste is maar de vraag; de stoffen op de dopinglijst hebben een bepaald farmacologisch effect, het merendeel wordt zelfs als behandeling voor medische aandoeningen ingezet, maar hebben deze middelen ook voordelige effecten op de gezonde en getrainde sporter? Waar er voor geneesmiddelen hard bewijs vereist is, afkomstig uit robuust opgezet klinisch onderzoek, om te kunnen concluderen dat er een positief effect is bij de behandeling van patiënten, is dat in de doping Code van de WADA niet nodig om een middel op de verboden lijst te zetten. We kunnen dus niet zomaar aannemen dat de middelen op de dopinglijst ook echt prestatie bevorderen. Desalniettemin is er altijd een sterk geloof geweest in het prestatie bevorderende effect van een hoop stoffen; het gebruik van middelen met een farmacologische werking wordt al sinds de oude Griekse Olympische Spelen toegepast. Ook in de huidige tijd wordt er nog steeds doping gebruikt, af te leiden uit het regelmatig verschijnen van bekentenissen van sporters en hun staf en van bevindingen van anti-doping instanties en politie. Om dit verboden gebruik tegen te gaan en op te sporen werken anti-doping instanties aan voorlichting over en

bestrijding van doping, en worden (top)sporters gecontroleerd door middel van dopingcontroles. Dergelijke werkzaamheden vragen veel onderzoek, tijd en geld en hebben behoorlijke impact op het leven van de sporter. Desondanks zijn er (blijkbaar) sporters die doping gebruiken en is het systeem van controles niet waterdicht waardoor dopinggebruikers onopgemerkt blijven of sporters vals worden beschuldigd. Kortom, er is een duidelijk probleem met doping in de sport. En gezien het belang van sport in de maatschappij (sociaal, financieel, emotioneel) is dit ook een maatschappelijk probleem, onderstreept door de hoeveelheid berichten over doping in de media. Het doel van dit proefschrift is daarom bij te dragen aan een oplossing voor dit probleem door de kennis van de (klinische) farmacologie toe te passen op het omgaan met het gebruik en de detectie van doping.

Zoals gezegd zijn de middelen die op de dopinglijst staan zijn voor het overgrote deel geneesmiddelen, en om een stof als geneesmiddel te kunnen registreren zijn er strenge eisen. Een van die eisen is dat er robuust bewijs is dat een middel een positief effect geeft, dat wil zeggen dat dit aangetoond moet zijn in gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische studies. Bij doping en prestatiebevordering gaat het om dezelfde middelen en gelden dezelfde (biologische, farmacologische) principes, dus geldt dat eenzelfde mate van bewijs benodigd is om te bepalen of een middel de prestatie daadwerkelijk bevordert. En omdat de belangrijkste (of misschien wel de enige) reden dat een sporter doping gebruikt het bevorderen van zijn prestatie is, is het absoluut van belang om te bepalen of een middel een effect heeft op sportprestatie. Is er geen positief effect van een middel dan kan die informatie het gebruik ontmoedigen, en is er een duidelijk positief effect dan is het noodzakelijk het gebruik ervan te voorkomen en gebruikers op te kunnen sporen. Als er geen bewijs wordt geleverd zou elk middel potentieel prestatie bevorderend kunnen werken en wordt de lijst van verboden middelen alleen maar langer. En dat is exact wat er gebeurt. Op de huidige WADA dopinglijst staan 23 klassen van middelen (bij elkaar enkele honderden stoffen), en zoals we in dit proefschrift laten zien is er maar voor 5 klassen robuust bewijs dat ze de prestatie bevorderen. Voor positieve effecten op de duurprestatie is

er zelfs voor geen enkel middel bewijs. Voor de overige 18 klassen is er geen solide bewijs dat er een positief effect is op prestatie, sterker nog, voor 6 klassen op de lijst is er bewijs dat ze de sportprestatie niet bevorderen. Onder die 6 klassen valt ook de klasse van een van de meest bekende en beruchte vormen van doping, EPO, oftewel erythropoietine. Hoewel de bestaande onderzoeken naar recombinant humaan EPO (rHuEPO) een effect laten zien op specifieke metingen die iets met prestatie te maken hebben, is er geen bewijs dat daadwerkelijke sportprestatie, zoals een tijdrif in een wielervedstrijd, positief beïnvloed wordt. Hier speelt namelijk een ander principe uit de klinische farmacologie: is de gemeten uitkomstmaat relevant voor hetgeen je uiteindelijk wilt beïnvloeden (namelijk sportprestatie)? Alleen dan kan het effect op een zogenaamde surrogaat marker worden gezien als bewijs voor een daadwerkelijk relevant effect. Omdat dit bewijs voor rHuEPO naar onze visie ontbrak hebben we vervolgens een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie uitgevoerd met 48 getrainde wielrenners, waarbij niet alleen de al bekende surrogaat markers (zoals maximale zuurstofopname en maximaal vermogen) werden gemeten, maar ook de voor wielrennen meer representatieve maten van prestatie in een tijdrif en in een wegvedstrijd op de Mont Ventoux. Net als voorgaande studies vonden we een positief effect van rHuEPO op de surrogaat eindpunten, maar prestatie op de tijdrif of de wegvedstrijd verbeterde in de rHuEPO groep niet ten opzichte van de placebo groep. Deze studie laat daarmee zien dat rHuEPO in getrainde wielrenners geen effect heeft op wielervedstatie in een tijdrif of een wegvedstrijd bergop. Daarnaast toont de studie aan dat het mogelijk is om doping te onderzoeken volgens de bestaande principes van de klinische farmacologie, daarmee een wetenschappelijk basis leggend voor anti-doping activiteiten voor andere middelen.

Behalve het effect van een middel op de prestatie is ook kennis over het mogelijke gezondheidsrisico voor de sporter van belang. Volgens de WADA Code kan een risico op de gezondheid namelijk ook een reden zijn een middel op de dopinglijst te zetten, ter bescherming van de sporter. Daarnaast schrikt voorlichting over bekende

gezondheidsrisico's potentiële gebruikers misschien af. Net als voor het farmacologische effect op prestatie is de juiste methode voor het verkrijgen van bewijs van een dergelijk nadelig effect de besproken robuuste klinische studie. Daarom konden we in dezelfde studie onderzoeken of de behandeling met rHuEPO een risico geeft op gezondheidsproblemen. In onze studie zien we geen bijwerkingen van de behandeling, maar wel geeft rHuEPO een verhoging van de bloedmarkers E- en P-selectine, die duiden op een mogelijk verhoogd risico op vaatproblemen. Daarnaast laat onze studie zien dat intensieve inspanning, zoals wielrenners dat doen, effect heeft op een grote hoeveelheid markers betrokken bij stolling en de functie van de vaatwand. De combinatie van rHuEPO en inspanning geeft zelfs een extra stijging van enkele markers. Alhoewel het risico nog altijd erg laag is, geeft dit wel aanwijzing voor een mogelijk verhoogd risico op vaatproblemen zoals trombose bij rHuEPO gebruik, mogelijk verergerd wanneer het wordt gecombineerd met inspanning.

Ook deden we in dezelfde studie een uitgebreide analyse van een van de surrogaat markers voor prestatie, de zogenaamde lactaatrempel. Door beter inzicht te krijgen in de reproduceerbaarheid, betrouwbaarheid en relevantie van dergelijke surrogaat markers, en de beperkingen ervan in kaart te brengen, kan de waarde en de relatie met daadwerkelijke sportprestatie van een dergelijke uitkomstmaat beter worden beoordeeld. Voor het bepalen van de lactaatrempel blijken vele verschillende methodes, en onze analyse laat zien dat niet al deze methodes even goed zijn. Maar zelfs de betere methodes zijn maar deels voorspellend voor sportprestatie, een bevinding die het nadeel van het gebruik van surrogaat markers onderstreept.

Het zal daarmee duidelijk zijn dat er voor de meeste middelen op de dopinglijst een tekort aan informatie en een gebrek aan bewijs is over de effecten op sporters. Dit belemmert de voorlichting aan sporters, en bemoeilijkt het beleid van anti-doping inspanningen. Door systematischer onderzoek te doen naar doping, gebruikmakend van goed-gecontroleerde studies, kunnen deze tekortkomingen beter aangepakt worden, zoals we in dit proefschrift laten zien. Daarnaast kan dat ook bijdragen aan een beter onderbouwde, op bewijs

gebaseerde (en dus mogelijk kortere) dopinglijst. Dat kan vervolgens invloed hebben op doping controles, omdat er meer gericht gewerkt kan worden aan de middelen die daadwerkelijk het stempel doping verdienen. En dat een grotere aandacht voor de detectiemethodes nodig is, laten de laatste hoofdstukken van dit proefschrift zien. De detectiemethodes en bijbehorende procedures die we onderzochten hebben tekortkomingen, waardoor ze de sporter die doping gebruikt lang niet altijd zullen opsporen, en daarnaast niet altijd de onschuldige sporter zullen beschermen. De dopingassays voor rHuEPO die momenteel worden voorgeschreven door de WADA konden we evalueren door in de eerder beschreven studie met rHuEPO urine en bloedmonsters af te nemen en te analyseren bij een geaccrediteerd doping lab volgens officiële WADA procedures. Alhoewel er na het uitvoeren van een tweede, zogenaamde bevestigingstest, geen vals positieve bevindingen waren voor rHuEPO in urine, zijn er onzekerheden over waarom enkele placebo-monsters bij de primaire analyse wel positief waren. Daarnaast blijkt het detectievenster voor rHuEPO behoorlijk nauw en werd een substantieel deel van de urines dus vals negatief gerapporteerd. Dat betekent dat gebruikers maar een relatief korte periode het risico lopen positief te testen. Een andere detectieprocedure van de WADA die we onderzochten, voor het bepalen van overschrijdingen van de toegestane dosis salbutamol, heeft fundamentele tekortkomingen. We laten in onze studie zien dat met deze procedure het in wezen onmogelijk is om met zekerheid te zeggen of een sporter een overtreding van de dopingregels heeft begaan, en ook hier zullen dus schuldige sporters vrijuit gaan en onschuldige sporters soms beschuldigd worden. De aanpak van doping controles is dus ook niet volledig op orde, en een betere wetenschappelijke basis zal bijdragen aan het verhelpen van deze tekortkomingen in de strijd tegen doping. Samengevat leiden de genoemde onzekerheden en onduidelijkheden van zowel de effecten als de detectie van dopingmiddelen tot een anti-doping systeem dat niet voldoende transparant, consistent en betrouwbaar is. En dat is uiteindelijk weer schadelijk voor de sporters, toeschouwers en de sport.

De enige conclusie die op basis hiervan daarom mogelijk is, is dat sportgeneeskunde en anti-doping werk in het bijzonder, net als de geneeskunde al heeft gedaan, een meer bewijsgedreven weg moeten inslaan. Met goed opgezette klinische studies en gedegen wetenschappelijk onderzoek kunnen het bewijs en de onderbouwing worden geleverd die een beter gestructureerd anti-doping systeem verwezenlijken. Hiermee zullen anti-doping inspanningen efficiënter, effectiever en uiteindelijk eerlijker worden, en dat komt de sporters, de toeschouwers, en dus de sport, ten goede.