

FARMACOTHERAPIE IN GEVAAR

Artsen moeten alert blijven op beperkingen van richtlijnen

De ontwikkelingen op het terrein van het registreren van geneesmiddelen en het volgen van protocollen en richtlijnen kunnen de kwaliteit van de farmacotherapie - heel paradoxaal - in gevaar brengen. Corrigerende maatregelen zijn noodzakelijk.

ANTON LOONEN
JAAP BAKKER
HANS HOVENS

De intentie om diagnostische procedures en behandelingen waarvan de geschiktheid is aangetoond, zo veel mogelijk toe te passen, bestaat in de geneeskunde al jaren. Deskundigen stellen meestal op basis van literatuuronderzoek een richtlijn, standaard of protocol op, die de beroepsgroepen vervolgens zo veel mogelijk volgen. Bij het opstellen van de richtlijn wordt aan de bewijskracht van informatie een hiërarchie toegekend. De bevindingen bij een meta-analyse van verschillende onafhankelijke gerandomiseerde klinische proeven (RCT's) wegen het zwaarst en de opvattingen van deskundigen het lichtst.

Bij het opstellen van richtlijnen voor de medicamenteuze behandeling van stoornissen doet zich het probleem voor dat registratieonderzoek daarbij de dienst uitmaakt. De meeste gepubliceerde RCT's betreffen onderzoek dat wordt verricht in het kader van het registreren van geneesmiddelen. Dit onderzoek is meestal kwalitatief goed opgezet en uitgevoerd en in ruime mate voorhanden. Door samenwerking van de registratieautoriteiten is op dit terrein veel bereikt.

Onafhankelijk onderzoek blijft bij opstellen richtlijn vaak buiten beschouwing

Enkele andere voorwaarden versterken nog de dominantie van het registratieonderzoek bij de evidentie voor de werkzaamheid van een farmacotherapie.

Het is in het algemeen moeilijk om zonder de hulp van de farmaceutische industrie geneesmiddelenonderzoek uit te voeren. Alternatieve financiële bronnen zijn voor dit onderzoek moeilijk te vinden, omdat diverse andere subsidieën het ondersteunen van geneesmiddelenonderzoek van hun activiteiten uitzonderen.¹ Het dubbelblind uitvoeren van onderzoek is zonder de actieve medewerking van de patenthouder bij relatief nieuwe middelen onmogelijk. Daarnaast is dit onafhankelijke onderzoek bijna altijd kleinschaliger, methodologisch van mindere kwaliteit en heeft het een groter risico om tijdens de uitvoering te mislukken. Onafhankelijke onderzoekers hebben namelijk meestal niet hetzelfde budget en een kwalitatief vergelijkbare organisatie als een farmaceutische industrie achter zich. Door deze en andere omstandigheden moet dit onafhankelijke onderzoek bij het opstellen van een richtlijn vaak bui-

ten beschouwing worden gelaten. Dit betekent dat bijna uitsluitend registratieonderzoek voorhanden is om de richtlijn evidence-based te maken.

SCHERPERE VOORWAARDEN

De laatste jaren zijn de beperkingen scherper geworden. Het fuseren van farmaceutische bedrijven en de afstemming van de activiteiten van de registratieautoriteiten hebben ertoe geleid dat het registreren van geneesmiddelen

nu veel meer een mondiaal gebeuren is. Farmaceutische bedrijven lijken altijd bang te moeten zijn voor de gevolgen van de enorme schadeclaims die in de Verenigde Staten worden toegekend bij calamiteiten. Zij hebben daardoor de neiging erg terughoudend te zijn bij het verlenen van medewerking aan onderzoek dat het imago van hun product zou kunnen schaden.

In Europa speelt de invoering van de Europese richtlijn Goede Klinische Praktijken (EU-richtlijn 2001/20/EG). Deze richtlijn, die overigens in Nederland nog niet is ingevoerd, bepaalt dat onafhankelijke onderzoekers (in principe) aan dezelfde eisen moeten voldoen als de farmaceutische industrie. Dit betekent enerzijds dat de kwaliteit van dit onderzoek daardoor zal verbeteren, maar anderzijds dat dit nog moeilijker financieerbaar en uitvoerbaar wordt.

Door de verscherping van de voorwaarden waaraan registratieonderzoek moet voldoen, is dit enorm kostbaar geworden. Het is mede hierdoor noodzakelijk om nieuwe middelen voor slechts één of enkele belangrijke indi-

catiegebieden te ontwikkelen. Nieuwe antipsychotica worden geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie, en antidepressiva voor de behandeling van de depressieve stoornis. Wat de toepasbaarheid is bij andere psychotische en stemmingsstoornissen, blijft een kwestie van speculatie. Voorts is het ontwikkelen van een middel voor een nieuwe nog 'niet-officieel behandelbare' stoornis risicovol. In ons werkgebied is dringend behoefte aan middelen voor de behandeling van (auto)agressie of andere uitingen van persoonlijkheidsstoornissen. Nieuwe geneesmiddelen met dergelijke indicatiegebieden blijven ook uit, omdat het ontwikkelen van de noodzakelijke onderzoeksmethoden te kostbaar is.

MODEL VAN DE WERKELIJKHEID

Registratieonderzoek kan slechts een beperkte betekenis hebben voor het beoordelen van de waarde van een bepaalde farmacotherapie. De eerste reden hiervoor is het artificiële karakter van dit type onderzoek. Registratieonderzoek is erop gericht om vast te stellen of een geneesmiddel werkt en niet of een geneesmiddel helpt. Dit lijkt hetzelfde, maar heeft toch een geheel andere betekenis. Bij registratieonderzoek creëert men een model van de werkelijkheid van de farmacotherapie. Op basis van strikte selectiecriteria worden patiënten in een bepaald stadium van hun ziekte geselecteerd en onder de uitzonderlijke omstandigheden van een klinische proef met een nieuw geneesmiddel behandeld. Vervolgens stelt men vast dat de respons in klinisch relevante mate beter is bij het gebruik van het nieuwe middel dan bij het gebruik van een placebo, dan wel dat de respons niet in klinisch relevante mate slechter dan die bij gebruik van een 'gouden standaard'.

De generaliseerbaarheid van dit type onderzoek is beperkt. Dat er bij het werven van psychiatrische patiënten voor onderzoek slechts met de grootste moeite enkelen kunnen worden gevonden die aan alle selectiecriteria voldoen uit een potentieel van vele honderden patiënten met de betreffende aandoening, is zorgwekkend. Ook de strikte navolging van de GCP-richtlijnen beperkt de generaliseerbaarheid. Zo wordt er scherp op gelet of de deelnemers het middel ook daadwerkelijk gebruiken. In de dagelijkse praktijk stopt een schrikbarend hoog percentage patiënten al na korte tijd >>

Een voorbeeld:

ONDERZOEK NAAR DE WAARDE VAN ANTIDEPRESSIVA

Bij registratieonderzoek worden mensen met een ten minste matig ernstige depressieve stoornis onder gecontroleerde omstandigheden gedurende enkele weken behandeld met een nieuw antidepressivum, een gouden standaard (bijvoorbeeld imipramine) of een placebo. De ernst van de depressie wordt gemeten met behulp van een depressievragenlijst, zoals de Hamilton Depressie Beoordelingsschaal.² Als uitkomstmaat wordt meestal een daling van score van gemiddeld 4 punten gehanteerd. Er bestaat consensus over dat dit een klinisch relevante verbetering is.

Men is tevreden als de verbetering tijdens de behandeling met een antidepressivum na enkele weken in de beschreven mate groter is dan tijdens de behandeling met een placebo.

Uiteraard gaat het in de dagelijkse praktijk niet om het bewerkstelligen van een dergelijke geringe verbetering. De bedoeling is de depressieve stoornis in remissie te brengen. Dit komt overeen met het bewerkstelligen van daling van de Hamilton-score tot 7 punten of lager.

Er bestaan enkele onderzoeken waarin moderne antidepressiva (citalopram, moclobemide en paroxetine)³⁻⁵ met een dergelijk uitkomstcriterium met clomipramine zijn vergeleken. De moderne middelen blijken dan veel minder goed te werken. Het artificiële karakter van de criteria van registratieonderzoek is één van de redenen waarom men een antidepressieve werking van bijvoorbeeld de SSRI's in twijfel kan trekken.⁶

In de richtlijnen over de behandeling van depressie komen deze twijfels niet zo duidelijk terug.

DE FOTO IS HELAAS
NIET BESCHIKBAAR
VOOR INTERNET

<< met het gebruik van de voorgeschreven medicatie. Dit kan bij het profylactische gebruik van bepaalde middelen zo belangrijk zijn dat het eigenlijk niet of nauwelijks de moeite loont ze voor te schrijven.

Ook kunnen de gebruikte doseringen problemen opleveren. Regelmatig worden de doseringen van de 'gouden standaard' te hoog gekozen. Men wil er immers zeker van zijn dat dit middel ook daadwerkelijk effect heeft bij de onderzochte patiëntenpopulatie.

TOEPASBAARHEID

Of een middel werkt, heeft slechts beperkte betekenis voor de waarde voor de farmacotherapie. Zelfs als wordt aangetoond dat een middel een klinisch relevante verbetering geeft, blijft het de vraag of het middel de patiënt in voldoende mate van zijn klachten afhelpt. Dat is lang niet altijd het geval (zie *kader op blz. 1977*). Dat betekent dat op registratieonderzoek altijd onderzoek naar de toepasbaarheid en waarde in de dagelijkse praktijk moet volgen. Dat vindt ook plaats, maar heeft vaak een heel andere kwaliteit en status. In veel gevallen lijkt er vooral sprake te zijn van seeding onderzoek (onderzoek dat niet voldoet aan de gebruikelijke criteria, maar

dat is bedoeld om een nieuw middel op de markt te zetten, *red.*) of gaat de aandacht vooral uit naar de veiligheid van het middel. Om deze redenen kan met dit type onderzoek bij het opstellen van richtlijnen geen rekening worden gehouden.

Ook het omgekeerde is het geval. Het farmacologische effect is slechts één van de componenten van de farmacotherapeutische respons. De psychologische

zijn. Dit kan resulteren in onderbehandeling en onderbehandeling verhoogt het risico op het chronisch worden van een ziekte.

OPLOSSING

We moeten proberen het tij enigszins te keren.⁷ Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen zou een veel grotere rol moeten gaan spelen bij het bepalen van de *off-label* indicaties waarvoor genees-

De waarde van geregistreerde middelen bij andere indicaties is amper bekend

context waarin de behandeling plaatsvindt, de begeleiding en bejegening door de arts en de steun die de patiënt ondervindt van het feit dat hij wordt behandeld, zijn beslist niet zonder betekenis en direct gekoppeld aan het farmacotherapeutische proces. Of een middel ook echt werkt, is daarvoor vaak helemaal niet zo belangrijk.

TERUGHOUDENDHEID

Bovenstaande ontwikkelingen hebben belangrijke consequenties. Bij het opstellen van richtlijnen en protocollen spelen door gebrek aan ander goed onderzoeksmateriaal registratiestudies een dominante rol. Hierdoor is niet goed bekend wat de waarde is van geregistreerde middelen bij andere indicaties en wat de vergelijkbare waarde is van ongebruikelijke alternatieven. Dit probleem zal zonder tegenmaatregelen in de toekomst alleen maar groeien. Een tweede consequentie is dat de aanbevelingen van vele richtlijnen onjuist kunnen zijn als niet met veel nadruk rekening wordt gehouden met de beperkingen van de waarde van registratieonderzoek voor de dagelijkse praktijk.

Nog een tweede, meer maatschappelijke ontwikkeling kan de kwaliteit van de farmacotherapie in gevaar brengen. De stelselveranderingen in de zorg vergroten de kans dat protocollen sterker in limitatieve zin worden toegepast. Dit kan betekenen dat bepaalde behandelingen met te grote terughoudendheid worden gegeven, omdat zij bij gebrek aan evidentie niet in de protocollen zijn beschreven. Anderzijds zal de neiging bestaan om bij het toekennen van diagnoses minder aandacht te besteden aan schijnbaar onbelangrijke verschillen die echter voor de farmacotherapie erg wezenlijk kunnen

zijn. Dit kan resulteren in onderbehandeling en onderbehandeling verhoogt het risico op het chronisch worden van een ziekte.

middelen in Nederland kunnen worden gebruikt. Het is ook wenselijk dat er enigszins afstand wordt genomen van de Europese registratie en er een wat eigenzinniger registratiebeleid wordt gevoerd. De subsidiënten van klinisch wetenschappelijk onderzoek zouden het onderzoek naar de waarde van medicamenteuze behandelingsstrategieën van stoornissen het beste kunnen bevorderen in plaats van uitsluiten. Hierbij dient vooral aandacht te worden besteed aan onderzoek op het terrein van commercieel minder interessante indicatiegebieden en aan onderzoek naar de waarde van middelen in de dagelijkse praktijk.

Bij het opstellen van richtlijnen en protocollen (inclusief die van het Farmacotherapeutisch Kompas) zou veel aandacht moeten worden besteed aan de bovenbeschreven beperkingen van het bewijsmateriaal. Deze maken het wenselijk artsen op te roepen om gedocumenteerd en beargumenteerd af te wijken van de norm, als op basis van hun eigen inzicht standaard registratieonderzoek in het specifieke geval minder goed toepasbaar is.

Artsen dienen zich ook niet al te strikt aan de richtlijnen te willen houden. Het zo veel mogelijk volgen van bestaande richtlijnen is geen doel op zichzelf. Richtlijnen kennen duidelijke beperkingen en de arts moet erop alert zijn deze te blijven onderkennen.

Kortom, wij bepleiten dat de farmacotherapie in alle opzichten teruggaat naar haar oorspronkelijke betekenis: een met kennis van zaken ondernomen poging om een unieke, individuele patiënt beter te maken. Richtlijnen kunnen daarbij steun bieden, maar mogen niet domineren.

DE AFBEELDING IS

HELAAS NIET

BESCHIKBAAR

VOOR INTERNET

SAMENVATTING

- Bij het opstellen van richtlijnen en protocollen spelen door gebrek aan ander goed onderzoeksmateriaal registratiestudies een dominante rol.
- Registratieonderzoek kent echter een zeer specifieke doelstelling en heeft een artificieel karakter.
- Het kan daarom slechts een beperkte betekenis hebben voor het beoordelen van de waarde van een bepaalde farmacotherapie.
- De dominantie van het registratieonderzoek betekent dat niet goed bekend is wat de waarde is van geregistreerde middelen bij andere indicaties en wat de vergelijkbare waarde is van ongebruikelijke alternatieven.
- Hierdoor komt ook de farmacotherapeutische waarde van de aanbevelingen zelf in gevaar.

NAWOORD

In deze tijden van evidence-based medicine lijkt niemand geïnteresseerd te zijn in indrukken en speculaties. De redactie van Medisch Contact vroeg daarom naar harde bewijzen voor de geponeerde stellingen. Illustratief zou bijvoorbeeld zijn om te vermelden welk exact percentage van de onderzoekingen die de basis vormen van richtlijnen, betrekking heeft op registratieonderzoek. Helaas is het onbegonnen werk om dat precies uit te zoeken. De meeste richtlijnen zijn gebaseerd op vele tientallen studies, die weer op verschillende manieren zijn verwerkt in diverse meta-analyses. Wel kunnen wij met één willekeurig gekozen voorbeeld aannemelijk maken dat het probleem niet denkbeeldig is.

In een recente CBO-richtlijn wordt aanbevolen om een bepaald type psychische stoornissen liever te behandelen met een SSRI dan met een tricyclisch antidepressivum. De wetenschappelijke onderbouwing van de effectiviteit van SSRIs in deze richtlijn bestaat uit vijf klinische proeven. Twee hiervan zijn verschenen in een tijd-

schrift dat gewoonlijk door de industrie gesponsord onderzoek publiceert. Van een derde publicatie zijn overdrukken te bestellen bij de auteur, die verbonden is aan de producent van het onderzochte middel. Bij de vierde studie is de eerste auteur een medewerker van het betreffende bedrijf. De vijfde studie is het werk van een specifieke 'study group' voor het onderzoeken van de effecten van het product. Helaas wordt in publicaties niet vermeld of een studie voor registratiedoeleinden is opgezet. Bij door de farmaceutische industrie gesponsorde onderzoeken is dat niet onwaarschijnlijk. ■

prof. dr. A.J.M. Loonen,
arts/klinisch farmacoloog, Delta Psychiatrisch Centrum,
Poortugaal, tevens werkzaam bij Basiseenheden farmaco-
therapie en Farmaceutische patiëntenzorg, Rijksuniversiteit
Groningen

dr. J.B. Bakker,
psychiater, Delta Psychiatrisch Centrum, Poortugaal

dr. J.E. Hovens,
psychiater, Delta Psychiatrisch Centrum, Poortugaal

Correspondentieadres: Prof. dr. A.J.M. Loonen, Delta
Psychiatrisch Centrum, Postbus 800, 3170 DZ Poortu-
gaal, e-mail: anton.loonen@deltapsy.nl

Meer MC-artikelen over richtlijnontwikkeling vindt u via onze website:
www.medischcontact.nl/dezeweek



Referenties

1. Nolen WA. Gebrek aan bewijs bij de behandeling van belangrijke vormen van depressie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 1498-501. 2. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62. 3. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berlin)* 1986; 90: 131-8. 4. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1990;18: 289-99. 5. Danish University Antidepressant Group. Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1993; 28: 105-16. 6. Loonen AJM. Commentary: are SSRIs true antidepressant drugs? a plea for the re-evaluation of their therapeutic potential and safety. *Pharmacy, World & Science* 1997; 19: 70-2. 7. Loonen AJM. Vaker van de geëigende paden afwijken. *Pharm Weekbl* 2005; 140: 875-6.

PRAKTIJKPERIKEL

Integratie



Een 35-jarige asielzoekster bezoekt mijn spreekuur in het AZC om een uitslag te bespreken. Vanwege taalproblemen voeren wij het gesprek met een telefonische tolk. Aan het eind van het consult vraagt zij mij hoe lang ik arts ben. Een beetje onzeker, mijzelf afvragend of ik de afgelopen tijd mogelijk iets verkeerd heb gedaan, vraag ik haar waarom zij dit wil weten.

Wel, zij heeft de indruk dat ik onervaren ben en haar niet goed heb behandeld; ze wil een klacht indienen. Ik geef haar verontwaardigd een klachtenfoldertje, dat zij aanneemt met een superieur glimlachje. Zij loopt naar de deur en vraagt bij het weggaan of ik weet welke datum het is. 1 april!

Ik begrijp dat mijn patiënte al behoorlijk goed is geïntegreerd.

De redactie ontvangt graag korte, door artsen geschreven signalementen. Zie voor meer perikelen de rubriek 'praktijkperikelen' op onze website: www.medischcontact.nl.