



“Portret van Dr Gachet” (Vincent van Gogh, 1890)

Het vingerhoedskruid op het schilderij wordt gebruikt als geneesmiddel tegen hartritmestoornissen. Het kan echter ook bij bepaalde patiënten die stoornissen juist veroorzaken (Aarnoudse 2008)

PATIENTVEILIGHEID-IN-DE-EERSTELIJSZORG: GEZONDHEIDSRISICO'S VAN NIEUWE GENEESMIDDELEN



Erasmus Universiteit Rotterdam

Instituut Beleid & Management Gezondheidszorg

Afstudeerscriptie Kenneth Watson (326813)

Begeleider: Dr Antoinette de Bont

Meelezer: Dr Samantha Adams

Datum : 29 september 2009

Inhoudsopgave

Voorwoord

Samenvatting

Summary

1. Achtergrond en aanleiding	8
1.1 Patiëntveiligheid in Nederland	
1.2 Veiligheid van <u>nieuwe</u> geneesmiddelen in de eerstelijnszorg	
1.3 Vraagstelling	
2. Literatuurstudie	13
2.1 Inleiding	
2.2 De ontwikkeling, registratie, veiligheid & bewaking van nieuwe geneesmiddelen	
2.3 Medicatierisico's in de eerstelijnszorg	
2.4 Deficiënte kennis over nieuwe geneesmiddelen	
2.5 Gebrek aan consensus over (beoordeling van) nieuwe geneesmiddelen	
3 Conceptueel kader	32
3.1 Inleiding	
3.2 Risico	
3.3 Vertrouwen	
3.4 Conceptueel kader	
4 Resultaten veldonderzoek	48
4.1 Inleiding	
4.2 Resultaten interviews	
4.2.1 Risico's & veiligheid van nieuwe geneesmiddelen in de eerste 2 jaar na registratie	
4.2.2 Bijwerkingenregistratie en Risico Management Plannen	
4.2.3 Kwaliteit van informatie over nieuwe geneesmiddelen; rol behandelingsrichtlijnen	
4.2.4 Samenwerking eerste- en tweedelijnszorg	
4.3 Conclusies	
5 Discussie en aanbevelingen	64
Literatuur	69

Voorwoord

Patiëntveiligheid staat volop in de belangstelling. De afgelopen jaren is het maatschappelijk besef gegroeid, dat de zorg veilig moet zijn. Het voorkomen van schade heeft hierbij de hoogste prioriteit. Als arts is dat voor mij vanzelfsprekend. Het scriptieonderwerp “Patiëntveiligheid in de eerstelijnszorg” sprak mij daarom bijzonder aan. Medicatieveiligheid is hierbij belangrijk. Als die niet deugt, is een patiënt niet veilig. Volgens de Smet komt driekwart van de ziekenhuisopnamen voort uit verkeerd voorschrijven (de Feijter 2008). Na een internationale managementcarrière van meer dan 20 jaar in de farmaceutische industrie, waarbij ik leiding gaf aan de ontwikkeling én marketing van geneesmiddelen op diverse therapiegebieden, intrigeerde deze waarneming mij bijzonder. De veiligheid van geneesmiddelen is binnen de farmaceutische industrie een groot goed; ook al wekken de media vaak de indruk van het tegendeel. In deze context ontstond het idee “patiëntveiligheid in de eerstelijnszorg” te verbinden met “gezondheidsrisico’s van *nieuwe* geneesmiddelen”, en te onderzoeken hoe in Nederland met deze situatie wordt omgegaan. Het was interessant om hierbij vanuit een strict wetenschappelijk perspectief te werk te gaan. Er is op dit onderwerp in Nederland nog veel ruimte voor kennisuitbreiding (de Leeuw et al. 2008).

Ik wil mijn scriptiebegeleidster Dr Antoinette de Bont bedanken voor haar intellectueel sprankelende en wetenschappelijk altijd zorgvuldige begeleiding bij de uitwerking van dit thema tot deze scriptie. Haar scherpe kijk op de essentie van mijn vraagstelling hield mij scherp om in de veelheid van informatie recht op koers te blijven. Ik ben Dr Samantha Adams dank verschuldigd voor haar constructieve medewerking aan de afronding. Onze samenwerking was “kort maar prachtig”. Tenslotte dank ik de diverse professionals, die bereid waren mij een deel van hun kostbare tijd te geven voor mijn interviews; en natuurlijk mijn gezin, dat mij tijdens mijn werk aan deze scriptie vele dagen “helemaal kwijt” was.

Kenneth G. Watson

Samenvatting

Patiëntveiligheid in de eerstelijnszorg is in Nederland met uitzondering van veiligheid van geneesmiddelengebruik nog geen onderwerp van systematisch onderzoek (de Leeuw et al. 2008). In de eerstelijnszorg is het aantal consulten tussen patiënten en zorgverleners echter vele malen groter dan in de tweedelijnszorg (Sanders et al. 2008). Huisartsen, die circa 80% van de extramuraal gebruikte medicijnen voorschrijven (Vandermeulen et al. 1999), spelen hierbij een sleutelrol (RVZ 2007b). Ongeveer 66% van de huisartsenconsulten resulteert in het voorschrijven van een recept (van Wieren 2009). Personen van 65 jaar en ouder gebruikten in 2008 driemaal zoveel geneesmiddelen als de gemiddelde Nederlander; in 80% van de gevallen chronisch (SFK 2008). Volgens de Smet komt driekwart van de ziekenhuisopnamen voort uit verkeerd voorschrijven (de Feijter 2008). De RVZ beschrijft, dat richtlijnen ten aanzien van het voorschrijven uitgangspunt zijn bij kwalitatief verantwoorde zorg en in juridische zin een professionele standaard vormen (RVZ 2007a). Huisartsen volgen in meerderheid de NHG-Standaarden (Braspenning et al. 2004). Zij worstelen in hun patiëntenzorg vaak met de gevolgen van het onvoldoende op elkaar aansluiten van extra- en intramurale richtlijnen (RVZ 2008). Dit compromitteert met name de medicatieveiligheid van oudere patiënten. Huisartsen zijn zich bewust van de grote(re) gezondheidsrisico's van nieuwe geneesmiddelen voor deze populatie. Met betrekking tot nieuwe geneesmiddelen informeren zij zich via het NHG, het Geneesmiddelenbulletin en het Farmacotherapeutisch Kompas zorgvuldig over hun klinische risico's en baten. Nieuw is niet altijd beter! Het ten tijde van registratie ontbreken van specifieke gegevens over hun effectiviteit en veiligheid bij ouderen (met co-morbiditeit) en kinderen ervaren zij als een groot gemis. Het omgaan met de risico's van nieuwe geneesmiddelen heeft de afgelopen jaren een meer proactief karakter gekregen door enerzijds de beschikbaarheid van Risico Management Plannen bij registratie van een nieuwe geneesmiddel en anderzijds de dynamische en proactieve manier, waarop het LAREB de melding en registratie van bijwerkingen ter hand heeft genomen. Het LAREB Intensive Monitoring systeem is hiervan een voorbeeld. Deze tweesporenaanpak is conform de door de WRR aanbevolen (openheid van de) nieuwe risicobenadering, en vergroot de transparantie betreffende het risico- en veiligheidsprofiel van nieuwe geneesmiddelen. Het vergroot het maatschappelijk besef, dat geneesmiddelenveiligheid een relatief begrip is. Honderd procent veilige geneesmiddelen bestaan niet. Goed gebruik van geneesmiddelen bevordert hun veiligheid. Het CBG en de farmaceutische industrie treft vaak het maatschappelijk verwijt hiervoor relevante gegevens om commerciële redenen achter te houden. Hoewel de ontwikkeling en registratie van nieuwe geneesmiddelen streng gereguleerd zijn, zijn deze gegevens bij registratie niet vrij toegankelijk. In de literatuur bestaan daarnaast vele publikaties, die moreel verwerpelijk gedrag van de industrie bij het (niet) publiceren van belangrijke

geneesmiddelengegevens aan de kaak stellen. Het maatschappelijk vertrouwen in de farmaceutische industrie bevindt zich (inter)nationaal op een dieptepunt. In Nederland heeft Nefarma het daardoor moeilijk om als een betrouwbare partner (nauwer) betrokken te worden bij activiteiten ter bevordering van medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg. De introductie van de Landelijke Eerstelijns SamenwerkingsAfspraak (LESA) “Medicatieveiligheid na ontslag uit het ziekenhuis” bevestigt, dat “bottom up” – deze afspraak kwam tot stand zonder aandrang of ingrijpen van het ministerie van VWS – in de markt het besef groeit dat multidisciplinaire, transmurale samenwerking noodzakelijk is om de medicatieveiligheid voor met name oudere patiënten structureel te verbeteren. Hoewel de industrie een slecht imago heeft, mag dit geen beletsel vormen haar specifieke kennis en deskundigheid over (nieuwe) geneesmiddelen hier actief bij te betrekken; in het belang van de patiënt en in het belang van voortzetting van de farmaceutische innovatie, die de afgelopen decennia zo’n sterke bijdrage heeft geleverd aan verbetering van de volksgezondheid en de individuele levensverwachting.

Summary

In the Netherlands patient safety in general practice has not yet been subject of specific scientific research (de Leeuw et al. 2008). The number of patient consultations with general practitioners (GPs) is however far higher than with medical specialists in hospitals (Sanders et al. 2008). Approximately 66% of patient consultations with GPs results in prescription of one or more drugs (van Wieren 2009). Overall GP's prescribe 80% of all extramural medicines (Vandermeulen et al. 1999). In 2008 persons 65 years or older used 3 times as many drugs as an average Dutch citizen; in 80% of cases chronically (SFK 2008). De Smet claims, that three quarter of all annual hospitalizations is related to incorrect drug prescription (de Feijter 2008). The Council for Public Health & Health Care (i.e. *Raad voor de Volksgezondheid en Zorg; RVZ*) mentions in one of its recent reports, that prescription guidelines constitute a professional standard under Dutch law and are the basis for state-of-the-art delivery of care (RVZ 2007a). In general GP's comply with the professional treatment guidelines from the Dutch Association of General Practitioners (i.e. *Nederlands Huisartsen Genootschap; NHG*) (Braspenning et al. 2004). They however find it difficult to deal with differences between these extramural guidelines and specific intramural directives, which drive hospital practices, when handling their (elderly) patients (RVZ 2008). This especially compromises the safety of their treatment with prescription drugs. GP's are very well aware of the health risks of new medicines for this population. They educate themselves on their specific (pharmacological) characteristics with respect to effectiveness and safety via their Association (NHG), the *Geneesmiddelenbulletin*, and the *Farmacotherapeutisch Kompas*. New is not better by definition! However, at the time of their registration there is often not such information available for elderly patients (with co-morbidity) and children. GP's experience this as a major deficiency. The mandatory submission and discussion of Risk Management Plans with Regulatory Authorities (i.e. Dutch Medicines Evaluation Board) at the time of registration of a new medicine facilitated a more proactive handling of its health risks. This is further enhanced by the dynamic and equally proactive post-approval registration and surveillance of side-effects at the Dutch Pharmacovigilance Centre LAREB via a system of spontaneous reporting. The new LAREB Intensive Monitoring system was even specifically developed for new medicines in this respect. This two-track policy is in line with the recommendation of the Scientific Council for Government Policy (i.e. *Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid; WRR*) to be transparent in discussing and handling risks with all relevant stakeholders involved. This approach also increases the public awareness, that medicines are not safe by definition. There are no prescription drugs without side-effects. This can boost their more careful and conscious use, which in turn will promote their overall safety. GP's and patients should be better informed about the medicines they prescribe or use. In the Netherlands the Dutch Medicines Evaluation Board (i.e. *College ter Beoordeling van*

Geneesmiddelen; CBG) and the pharmaceutical industry are often blamed for withholding relevant, critical data from the public for commercial reasons. Although the development and registration of new medicines are subject of many, strict international regulations, their registration dossiers with all data on their efficacy and safety are not public. This is sharply criticized in the medical, scientific literature. Various publications document how the pharmaceutical industry withholds and manipulates information on its drugs and how this morally improper conduct not only undermines its reputation and credibility but potentially also the quality of evidence-based health care in general. As a consequence the public trust in the industry's integrity has reached an all-time low. In the Netherlands this reputation negatively affects Nefarma (i.e. the Dutch Association of Innovative Pharmaceutical Companies) in its activities to promote safe and effective use of innovative medicines in general practice. Scientific information from Nefarma on new medicines is not well-trusted. The recent interdisciplinary agreement on "Drug safety after discharge from hospital" [i.e. Landelijke Eerstelijns SamenwerkingsAfspraak (LESA) "Medicatieveiligheid na ontslag uit het ziekenhuis"], which was established "bottom-up" without any pressure from or involvement of the Ministry of Public Health, Welfare & Sports (i.e. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; VWS), indicates, that there is a growing understanding in the market that structural improvement of drug safety for especially elderly patients will require more and stronger multidisciplinary, transmural cooperation. Although the industry currently has a bad reputation, this should not be an argument to not involve its specific and extensive knowledge and expertise on new medicines to discuss more and more effective measures to further improve their safe use in general practice. It's in the interest of the individual patient and of the society as a whole to foster the pharmaceutical innovation, that made such a strong contribution to the improvement of public health and life expectancy during the past decades.

1. Achtergrond en aanleiding

1.1 Patiëntveiligheid in Nederland

In 1999 publiceerde het Amerikaanse Institute of Medicine (IOM) het rapport "To Err is Human: Building a Safer Health System" waaruit bleek, dat in de Verenigde Staten (VS) jaarlijk naar schatting 44000 tot 98000 mensen onnodig overlijden ten gevolge van fouten en tekortkomingen in het medisch handelen. Een veelvoud van dit aantal patiënten zou schade oplopen al dan niet leidend tot verlengde ziekenhuisopname of blijvende handicaps (Kohn et al. 1999). De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) haalde het rapport aan in zijn Jaarrapport 2002 en berekende aan de hand van de Amerikaanse cijfers, dat in Nederland jaarlijks tenminste 1000 mensen zouden overlijden ten gevolge van foutief of inadequaat medisch handelen (IGZ 2003). Dit rapport plaatste "patiëntveiligheid" definitief hoog op de politieke agenda. De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) startte diverse activiteiten om beter zicht te krijgen op de ernst van de situatie in de gezondheidszorg (Willems 2004; RGO 2005).

Tot 2005 was in Nederland relatief weinig wetenschappelijk onderzoek verricht naar patiëntveiligheid. Wagner et al. (2005) definieerden patiëntveiligheid als 'het (nagenoeg) ontbreken van (de kans op) schade aan de patiënt, die ontstaat door het niet volgens de professionele standaard handelen van hulpverleners en/of door tekortkomingen van het zorgsysteem'. In 2007 verscheen het rapport van het NIVEL (Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg) en het EMGO-Instituut (Instituut voor ExtraMuraal Geneeskundig Onderzoek) over onbedoelde schade in Nederlandse ziekenhuizen in 2004 (de Bruijne et al., 2007). Conform de definitie van onbedoelde schade (Wagner et al. 2005) was deze gedocumenteerd wanneer de ernst zodanig was dat de patiënt tijdelijke of blijvende beperkingen ondervond, langer dan gepland in het ziekenhuis moest verblijven of eerder dan verwacht was overleden. Circa 5,7% van de patiënten, die in Nederlandse ziekenhuizen waren opgenomen, had hiermee te maken gehad. Van deze 76000 patiënten overleden ruim 1700 patiënten als gevolg van daarvan. Ongeveer 65% van de onbedoelde schade bleek gerelateerd aan menselijke factoren als kennis, gedrag en vaardigheden. Het aantal patiënten met potentieel vermijdbare schade bedroeg circa 30.000.

Uit nader onderzoek bleek circa 30% van de gebeurtenissen met een geschatte vermijdbaarheid van meer dan 50% rechtstreeks verband te houden met één of meer geneesmiddelen (de Smet 2007). In reactie op dit rapport stelde de minister van VWS een Actieplan Veilige Zorg op, waarin verschillende acties werden aangekondigd om de patiëntveiligheid en medicatieveiligheid te verbeteren (Klink & Bussemaker 2007). Sinds 2003 is het aantal Nederlandse gegevens rondom patiëntveiligheid sterk gegroeid en is met name de patiëntveiligheid in Nederlandse ziekenhuizen onderwerp van blijvende

aandacht geworden (Willems 2004; Sturkenboom et al. 2006; Colen 2006; van den Bemt et al. 2006; Westert et al. 2008).

Patiëntveiligheid in de eerstelijnszorg is in Nederland daarentegen met uitzondering van veiligheid van geneesmiddelengebruik nog geen onderwerp van systematisch onderzoek. Uit een voorstudie van het NIVEL, waarbij niet gekeken werd naar medicatieveiligheid, blijkt, dat “aard en omvang van onbedoelde schade” daardoor moeilijk vast te stellen is (de Leeuw et al. 2008). In de eerstelijnszorg is het aantal consulten tussen patiënten en zorgverleners echter vele malen groter is dan in de tweedelijnszorg. Het is reëel aan te nemen, dat het absolute aantal gevallen van onbedoelde schade ook in de eerstelijnszorg aanzienlijk is (Gandhi et al. 2003; Sanders et al. 2003; Phillips et al., 2004). Uit de “Hospital Admissions Related to Medication (HARM)”-studie blijkt, dat 1,2% van alle ziekenhuisopnames, respectievelijk 2,8% van de acute ziekenhuisopnames in Nederland een onbedoeld en vermijdbaar gevolg zijn van het onjuist gebruik/voorschrijven van geneesmiddelen in de eerstelijnszorg en op de poliklinieken (van den Beemt et al., 2006). Huisartsen, die circa 80% van de extramuraal gebruikte medicijnen voorschrijven (Vandermeulen et al. 1999), spelen hierbij een sleutelrol. Enerzijds zijn zij “vrij” in hun farmacotherapie van patiënten en anderzijds dienen zij daarbij steeds meer rekening te houden met behandelingsrichtlijnen en afspraken met zorgverzekeraars (RVZ 2007a; 2007b). Hoewel de huisarts eindverantwoordelijk is voor de medicatie van de patiënt (Van Eijck 2008), is structurele verbetering van medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg vooral afhankelijk van verbeterde communicatie en samenwerking tussen alle betrokken partijen (De Feijter 2008). De samenwerking tussen de eerste- en tweedelijnszorg vormt hierbij een bijzonder aandachtspunt. In 2006 was slechts in 44% van de ziekenhuisapotheken informatie over extramuraal voorgeschreven medicatie elektronisch toegankelijk (Westert et al. 2008).

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) omschrijft medicatieveiligheid als “patiëntveiligheid ten aanzien van het gebruik van geneesmiddelen” (Caspers 2004); de IGZ als “alle activiteiten, die zijn gericht op juiste voorschrijving en aflevering en juist gebruik van geneesmiddelen” (IGZ 2005). Bij de beoordeling van medicatieveiligheid wordt onderscheid gemaakt tussen respectievelijk horizontale/verticale en extrinsieke/intrinsieke veiligheid (Jonkers 2007; Caspers 2004). Horizontale veiligheid betreft de handel en distributie van geneesmiddelen, de naleving van professionele standaarden en het voorschrijven/gebruik volgens richtlijnen van artsen- en apothekersverenigingen en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) onder toezicht van de IGZ. Verticale veiligheid richt zich op regulering en controle van geneesmiddelen volgens wetgeving/registratie onder toezicht van het CBG conform Europese regelgeving van de European

Medicines Agency (EMA). Bij schade als gevolg van te lang, onjuist, of in een verkeerde dosering voorschrijven of toedienen van medicijnen – schade, die niet specifiek gerelateerd is aan de werkzame stof – is sprake van extrinsieke onveiligheid (Van den Bemt et al. 2002). Bij het optreden van bij registratie onbekende bijwerkingen, die direct samenhangen met de werkzame stof in het geneesmiddel, is de intrinsieke veiligheid in het geding. Het gebruik van (nieuwe) geneesmiddelen is nooit helemaal ontbloot van gezondheidsrisico's. Van Grootheest et al. (2006) stellen ten aanzien van pas geregistreerde geneesmiddelen, dat het eerste jaar van commercialisatie te beschouwen is als een klinische studie is in de dagelijkse praktijk. Hierbij is relevant, dat het ministerie van VWS bij het bevorderen van de medicatieveiligheid in het algemeen niet alleen streeft naar het verminderen van risico's op ongewenste en schadelijke bijwerkingen, maar ook naar het verbeteren van de effectiviteit van het toepassen van het geneesmiddel (VWS 2005). Nieuwe geneesmiddelen zijn echter niet perse effectiever of veiliger dan bestaande. Effectievere geneesmiddelen zijn ook niet per definitie veiliger dan minder effectieve. Geneesmiddelen laten zich met de in de wetenschappelijke literatuur beschikbare gegevens qua toegevoegde waarde op deze specifieke criteria überhaupt moeilijk onderling vergelijken (CVZ 2009). In deze scriptie wordt daarom bij de bespreking van grotere medicatieveiligheid uitgegaan van geneesmiddelengebruik, waarbij minder en/of minder ernstige bijwerkingen optreden.

1.2 Veiligheid van nieuwe geneesmiddelen in de eerstelijnszorg

De Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR) stelt, dat geneesmiddelen op grote schaal worden ingenomen en voor velen “volkomen geïntegreerd zijn in het dagelijks gebruik” (zoals bijvoorbeeld anticonceptiva, antidepressiva, cholesterolverlagers). In de publieke opinie moeten medicijnen dus zowel breed beschikbaar als goed bewaakt zijn (Jonkers 2007). De recente initiatieven van het Ministerie van VWS en de IGZ om de horizontale en extrinsieke veiligheid van bestaande geneesmiddelen proactief te verbeteren, sluiten hierop aan (Klink & Bussemaker 2007). Alle maatschappelijk relevante partijen zijn hierbij betrokken én geïnteresseerd op het gemeenschappelijk doel de medicatieveiligheid in de gehele Nederlandse gezondheidszorg structureel te verbeteren. Deze afspraken zullen de intrinsieke veiligheid, die in het geding is bij het gebruik van nieuwe geneesmiddelen, echter niet verbeteren. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum LAREB is van mening, dat hiervoor in internationaal verband naast een structurele verbetering in het (spontaan) rapporteren van bijwerkingen (De Smet 2007) ook een meer proactieve houding bij registratieautoriteiten en farmaceutische industrie noodzakelijk is om specifieke medicatierisico's sneller vast te stellen en vooral beter te beheersen (van Grootheest 2008a).

De WRR stelt daarnaast, *“dat veel wetenschappelijke informatie aanwezig is in kringen die belang kunnen hebben bij het relativeren van risico’s”* (WRR 2008). Onderrapportage van bijwerkingen in door de farmaceutische industrie gefinancierd onderzoek is *“een inmiddels wijd en zijd onderkend en goed gedocumenteerd gevaar”* (Jonkers 2007; WRR 2008). De farmaceutische industrie heeft in het melden van ernstige bijwerkingen een aanzienlijk conflict-of-interest, dat registratieautoriteiten nog niet hebben weten in te kaderen met effectieve regelgeving.

Dit is zorgwekkend, aangezien de openbare kennis over de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen in het eerste jaar na registratie bij het CBG bijna volledig berust op door haar gegenereerde en gecontroleerde gegevens uit het registratiedossier, en maar in zeer beperkte mate op objectieve gebruikservaring in de dagelijkse praktijk. Er is sprake van een dusdanige informatie-asymmetrie tussen de farmaceutische industrie enerzijds en registratieautoriteiten, voorschrijvers en patiënten anderzijds, dat een brede maatschappelijke discussie is ontstaan over ongewenste secundaire effecten daarvan op de volksgezondheid (House of Commons 2005; Bouma 2006; Abraham 2008; Dehue 2009; Tonkens 2009). De vraag in hoeverre het CBG bij registratie de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen voldoende streng controleert en bewaakt, blijft actueel. Aangezien ruim 80% van de medicijnen extramuraal door de huisarts wordt voorgeschreven (Vandermeulen et al. 1999), kan worden gesteld dat hier primair de medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg in het geding is.

1.3 Vraagstelling

Gezien het grote politieke en maatschappelijke belang, dat het ministerie van VWS toekent aan structurele verbetering van de patiëntveiligheid, en het feit, dat desondanks nog maar weinig gegevens aangaande de medicatieveiligheid in de Nederlandse eerstelijnszorg gedocumenteerd zijn terwijl toch meer dan 80% van alle geneesmiddelen extramuraal door de huisarts wordt voorgeschreven, is voor mij aanleiding dit onderwerp nader te onderzoeken.

Ik richt mij hierbij specifiek op nieuwe geneesmiddelen; dat wil zeggen geneesmiddelen, die niet langer dan 2 jaar op de markt zijn. In mijn onderzoek zal ik onder andere nagaan hoe internationale organisaties en overheden hun ontwikkeling, registratie en veiligheid reguleren om de onvermijdelijke risico’s van geneesmiddelengebruik te beperken, hoe de farmaceutische industrie enerzijds de veiligheid en anderzijds de omzet van haar producten tracht te optimaliseren, en hoe actoren in de Nederlandse markt nieuwe geneesmiddelen beoordelen en zorgvuldig gebruik bevorderen.

De vraagstelling luidt in dit kader als volgt:

- Hoe kunnen we het toezicht op nieuwe geneesmiddelen zodanig inrichten, dat de onzekerheden waarmee artsen en patiënten worden geconfronteerd bespreekbaar en waar mogelijk beheersbare risico's worden?
- Hoe informeren huisartsen in Nederland zich over nieuwe geneesmiddelen en hoe houden zij hun farmacotherapeutische kennis courant?
- Hoe onderzoeken of beoordelen huisartsen de onzekerheden en mogelijke risico's van de eigen activiteiten bij het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen (zoals bijvoorbeeld aan oudere patiënten)?
- Hoe worden de belangen van de betrokken partijen (overheid, professie, industrie en patiënt) tegen elkaar afgewogen bij het bevorderen van van de medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg? Hoe wordt het belang van innovatie afgezet tegen het belang van veiligheid?

Om inzicht te ontwikkelen in de relevante aspecten van de vraagstelling is uitgebreid literatuuronderzoek verricht. De resultaten hiervan zijn beschreven in hoofdstuk 2. Op grond hiervan is een conceptueel kader vastgesteld als basis voor het veldonderzoek. Dit is uitgewerkt in hoofdstuk 3. In hoofdstuk 4 worden de resultaten van dit veldonderzoek besproken. Op grond van de bevindingen uit het literatuur- en het veldonderzoek formuleer ik tenslotte mijn conclusies en aanbevelingen ten aanzien van de patiënt- en medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg.

2. Literatuurstudie

2.1 Inleiding

Geneesmiddelen vormen een belangrijk onderdeel van de zorg, zowel in therapeutische zin als qua kosten. De afgelopen jaren is veel onderzoek verricht naar en veel gepubliceerd over hun ontwikkeling, doelmatigheid en veiligheid. Hierbij zijn de posities en rollen van de diverse actoren – variërend van farmaceutische industrie en overheden tot voorschrijvers, zorgverzekeraars en patiënten – uitgebreid belicht. Daarnaast groeit de maatschappelijke behoefte naar meer toezicht op en bevordering van goed gebruik van geneesmiddelen (ZonMw 2009). In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de voor het scriptieonderwerp relevante literatuur over bovengenoemde aspecten van medicatieveiligheid.

2.2 De ontwikkeling, registratie, veiligheid en bewaking van nieuwe geneesmiddelen

De ontwikkeling van geneesmiddelen start met onderzoek naar nieuwe, patenteerbare chemische stoffen, die in preklinische testen worden bestudeerd op werkzaamheid en veiligheid. Dit betreft dierexperimenteel onderzoek naar hun farmacologie en toxiciteit. Bij een positief resultaat wordt een farmaceutische formulering en toedieningsvorm ontwikkeld, die geschikt is voor klinisch onderzoek bij de mens conform internationale regelgeving van de International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ("ICH"). Binnen ICH werken de Amerikaanse, Japanse en Europese registratieautoriteiten [respectievelijk Food & Drug Administration (FDA), Ministry of Health, Labour & Welfare (MHLW) en de European Medicines Agency (EMA)] samen met hun tegenhangers uit de farmaceutische industrie, achtereenvolgens Pharmaceutical Research & Manufacturers of America (PhRMA), Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) en European Federation of Pharmaceutical Industries' Associations (EFPIA) op het gebied van registratie-eisen aan en documentatie van klinische effectiviteit, veiligheid en farmaceutische kwaliteit van nieuwe geneesmiddelen.

Het preregistratieonderzoek wordt volgens ICH-richtlijnen uitgevoerd in drie fases, waarop in Nederland de Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek (WMO) van toepassing is. In dit kader wordt door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) of door een Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) onder andere beoordeeld in hoeverre het onderzoek zal leiden tot nieuwe inzichten in de medische wetenschap (artikel 3 WMO).

- In fase 1 wordt de veiligheid van het geneesmiddel onderzocht in kleine groepen gezonde vrijwilligers en/of patiënten (totaal: circa 10 – 100 personen). De acute bijwerkingen worden

vastgesteld in relatie tot een toenemende dosis en er wordt informatie verkregen over het metabolisme en de farmacologische werking.

- In fase 2 wordt in groepen zorgvuldig geselecteerde patiënten met een vooraf bepaalde aandoening/indicatie (totaal: circa 100 – 300 personen) onderzocht bij welke doseringen het geneesmiddel werkzaam en veilig is. Bijwerkingen en risico's worden gedocumenteerd. Uitgangspunt is het vinden van een dosis-effect relatie met als ijkpunten een minimaal effectieve dosering (MED) en een maximaal tolereerbare dosering (MTD). Op basis van deze resultaten worden de definitieve doseringen voor het fase 3 onderzoek vastgesteld.
- In fase 3 vinden grootschalige, kostbare, vaak internationale, gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde klinische studies plaats onder in fase 2 geschikt bevonden patiëntengroepen (totaal circa 1000 – 2500 patiënten). De verhouding tussen effectiviteit en veiligheid wordt bepaald en de bijwerkingen bij langdurig gebruik (= minstens 6 maanden) worden in kaart gebracht.

Op basis van de onderzoeksresultaten uit fase 1, 2 & 3 wordt overeenkomstig internationale ICH-richtlijnen een registratiedossier opgebouwd. Voor registratie in Nederland kan de registratieaanvraag ingediend worden op Europees niveau (EMEA) of op nationaal niveau (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; CBG). Registratieautoriteiten toetsen bij deze aanvraag de inhoud van het dossier niet alleen op de aanwezigheid van gegevens over klinische effectiviteit en veiligheid van het nieuwe geneesmiddel maar ook op compliance met alle relevante internationale/Europese regelgeving en richtlijnen met betrekking tot (de kwaliteit van) andere specifiek farmaceutische data (Weda et al. 2006). Vanaf november 2005 moeten bedrijven gelijktijdig met een registratieaanvraag ook een Risk Management Plan (RMP) indienen, dat specificeert wat wel en niet bekend is met betrekking tot het veilig gebruik van het product (EMEA 2005a). Dit betreft met name het benoemen van de potentiële risico's bij het gebruik van hun geneesmiddel op lange termijn. Het gaat daarbij niet om de bijwerkingen, zoals die in de bijsluiter zijn omschreven, maar om (vroeg) indicaties voor mogelijke bijwerkingen die zich nog niet duidelijk geopenbaard hebben (Jonkers 2007). Het bedrijf dient concrete voorstellen te doen aangaande additioneel onderzoek om deze aanvullende productinformatie te verwerven; inclusief een tijdsplanning met betrekking tot de rapportage (EMEA 2005a).

Op het gebied van de verticale en intrinsieke geneesmiddelenveiligheid bestaat voortdurende interactie tussen de farmaceutische bedrijven (*registratiehouders*) en de registratieautoriteiten, CBG en EMEA. Het CBG is verantwoordelijk voor de "bewaking" van (de veiligheid van) geregistreerde

geneesmiddelen: farmacovigilantie (*pharmacovigilance*). Hierbij integreert en beoordeelt het gegevens vanuit de volgende informatiebronnen:

- spontane meldingen van vermoedelijke bijwerkingen door beroepsbeoefenaren uit de gezondheidszorg en patiënten, die verzameld en geanalyseerd worden door het Nederlandse Bijwerkingen Centrum “LAREB (Landelijke Registratie Bijwerkingen)”;
- 15-daagse meldingen van ernstige bijwerkingen, die bij registratiehouders worden gerapporteerd en wettelijk verplicht binnen 15 dagen bij het CBG moeten zijn geregistreerd;
- voor registratiehouders wettelijk verplichte Periodic Safety Update Reports (PSUR) met daarin overzichten en analyses van alle, wereldwijde meldingen van bijwerkingen over de voorafgaande periode alsmede eventueel nieuwe farmaco-epidemiologische gegevens en wetenschappelijke literatuur aangaande het geneesmiddel;
- gegevens uit andere lidstaten van de Europese Unie.

Het CBG zorgt er ook voor, dat alle 15-daagse meldingen en nieuwe meldingen over bijwerkingen uit klinisch geneesmiddelenonderzoek worden opgenomen in “EudraVigilance”, de Europese database voor bijwerkingen van geneesmiddelen. Het LAREB stuurt alle meldingen daarnaast wekelijks door naar het Uppsala Monitoring Centre van de World Health Organisation (WHO), waarmee het nauw samenwerkt (van Grootheest, 2008b). Na evaluatie van nieuwe gegevens over de veiligheid van een geneesmiddel kan het CBG en/of de EMEA besluiten tot wijziging van de wettelijk verplichte bijsluitertekst. Als de (mogelijke) schade van het geneesmiddel groter is dan het klinisch voordeel kan de registratie worden ingetrokken. Bij urgente en/of belangrijke veiligheidsproblemen worden medische beroepsbeoefenaren onmiddellijk door publicaties en “Direct Healthcare Professional Communications” (zie website CBG) op de hoogte gebracht.

In deze streng gereguleerde context stelt de WRR vast, dat de verticale geneesmiddelenveiligheid goed beheerst is. Omdat de opzet zodanig is, dat handhaving daar al deels in besloten ligt – bedrijven kunnen alleen nieuwe geneesmiddelen op de markt brengen, als aan alle registratieverplichtingen is voldaan – , benoemt zij dit zelfs als proactief veiligheidsbeleid met als kanttekening, dat dit in sterke mate Europees beleid is (Jonkers 2007). Ondanks deze uitgebreide regelgeving zijn in de afgelopen jaren de registraties van diverse nieuwe geneesmiddelen ingetrokken. In de medische vakliteratuur is uitgebreid gedocumenteerd hoe nieuwe geneesmiddelen in het eerste jaar na registratie bij gebruik in de eerstelijnszorg patiënten aanzienlijke gezondheidsschade hebben toegebracht. Rofecoxib (Vioxx®) en rosiglitazone (Avandia®) zijn spraakmakende voorbeelden (Psaty 2004; Drazen et al. 2007). Bij rofecoxib werd grootschalig verkeerd gebruik en/of zelfs misbruik ten koste van beter

bekende, “oude” alternatieven beschouwd als de kern van het probleem (Okie 2005). Bij rosiglitazone was sprake van een nieuwe bijwerking, die tijdens het klinisch onderzoek vóór registratie niet was waargenomen. Pas bij een meta-analyse van 48 klinische studies met een totaal van circa 30.000 patiënten werd een sterk verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen vastgesteld (Nissen et al. 2007). Aangezien empirisch is aangetoond, dat bij registratie de kennis over de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen onvolledig en onzeker is, zouden zij dus totdat het tegendeel bewezen is als minder veilig dan bestaande medicatie moeten worden omschreven (Olson 2004) en uit voorzorg niet op grote schaal moeten worden gebruikt (Micklewright 2003).

De recente veiligheidsproblemen met nieuwe geneesmiddelen lijken te correleren met minder strenge voorzorg ten aanzien van hun veiligheid sinds wereldwijde invoering van de ICH-richtlijnen in 1992. Tot dan moest een registratiedossier veiligheidsgegevens bevatten van tenminste 100 patiënten, die het product gedurende een jaar of langer hadden gebruikt. Sindsdien kan dit ook worden ingediend, als het product gedurende 6 maanden zonder bijzondere veiligheidsproblemen door 300 – 600 patiënten gebruikt is (EMA 1995; EMA 2009). Voordat het product in de Verenigde Staten (VS) of Japan geregistreerd wordt, moet daar echter alsnog aan de oude norm voldaan zijn. In de Europese Unie is dit geen dwingende vereiste meer. Ongeveer de helft van alle nieuwe geneesmiddelen kent echter ernstige bijwerkingen, die pas na registratie voor het eerst worden geregistreerd (GAO 1990). Het is bekend, dat van alle ernstige bijwerkingen circa 25% optreedt na 6 maanden en bijna 13% zelfs pas daarna voor het eerst wordt gemeld (Abraham et al. 2002). Deze risico's krijgen nog meer gewicht bij de in ICH-verband versnelde registratie van “doorbraakgeneesmiddelen” (*therapeutisch veelbelovende producten met een nieuw werkingsmechanisme.*) Hierbij versoepelen de registratieautoriteiten de eisen ten aanzien van het aantonen van effectiviteit en veiligheid, zodat deze producten eerder beschikbaar zijn voor patiënten (Abraham 2008). Tussen 1993 en 2003 daalde de totale beoordelingsperiode van registratiedossiers van nieuwe geneesmiddelen in de Verenigde Staten (VS) van gemiddeld 14,9 naar gemiddeld 6,7 maanden (Abraham 2008). In de EU was sprake van eenzelfde trend. Onderzoek naar geneesmiddelenregistraties bij de FDA tussen 1990 en 2002 wijst uit, dat hoe sneller een nieuwe geneesmiddel werd geregistreerd hoe meer ernstige bijwerkingen optraden; inclusief ziekenhuisopname's en sterfte (Olson 2008). De verminderde kennis van de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen bij registratie lijkt te resulteren in een toename van onbedoelde gezondheidsschade.

De opzet van het geneesmiddelenregistratiesysteem richt zich primair op het bewijzen van effectiviteit en minder op het documenteren van veiligheid (Okie 2005). Patiënten, die deelnemen

aan klinisch onderzoek vóór registratie, zijn zorgvuldig geselecteerd, gebruiken het middel maar kortdurend en vormen als zodanig geen afspiegeling van de werkelijke populatie, die het geneesmiddel na registratie gebruikt (Friedman 1999; Roehr 2008); vaak op andere wijze en voor een andere indicatie dan voorgeschreven (Carpenter 2008). Dit is vanuit het medicatieveiligheidsbeleid niet optimaal. Nieuwe medicijnen zijn bij registratie ook zelden (goed) onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar. In Nederland hebben zij een tweemaal zo hoge frequentie van geneesmiddel gerelateerde opnames ten opzichte van patiënten jonger dan 65 jaar (van den Bemt et al. 2006). De farmaceutische industrie zou dus terughoudend moeten zijn in haar promotie van nieuwe geneesmiddelen totdat meer empirische gegevens over hun veiligheid dit rechtvaardigen (Krumholz 2009). Zij beschouwt de in ICH-verband overeengekomen eisen ten aanzien van veiligheid hiervoor echter als adequate norm. Goedkeuring van het registratiedossier door registratieautoriteiten vormt, tenzij in het RMP expliciet anders is overeengekomen, de onvoorwaardelijke legitimatie voor haar marketinginspanningen om het voorschrijven van het nieuwe product onder artsen te bevorderen (Busfield 2006).

Fase 4 onderzoek

Kort nadat een nieuw geneesmiddel op de markt is gekomen, biedt de farmaceutische industrie artsen regelmatig de mogelijkheid deel te nemen aan aanvullende klinische studies om in een onderzoekscontext daar zelf (klinische) ervaring mee op te doen. Dit staat bekend als fase 4 onderzoek, en is niet onderworpen aan de WMO. Dat betekent, dat geen onafhankelijke beoordeling plaatsvindt of de voordelen van het onderzoek voor nieuwe wetenschappelijke oordeelsvorming dan wel gezondheidsbevordering van deelnemende patiënten opwegen tegen de mogelijke gezondheidsrisico's waaraan zij worden blootgesteld.

Fase 4 onderzoek met veel patiënten is een in de praktijk bewezen, effectief instrument om onder deelnemende artsen het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen te bevorderen (Angell 2004; van Dijk et al. 2003). Het kan zich onder andere richten op specifieke lange termijn veiligheid, nieuwe indicaties, kwaliteit van leven, kosteneffectiviteit of "klinische superioriteit" ten opzichte van concurrerende producten. In een onlangs verschenen rapport onderscheidt de IGZ fase 4 onderzoek waarbij hoofdzakelijk additionele gegevens worden verzameld over de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel, en onderzoek waarbij marketingdoelen een hoofdrol spelen ("*seeding trials*"). Onderzoek, dat wordt uitgevoerd om het marktaandeel van het geneesmiddel te vergroten, zou leiden tot het frequenter voorschrijven daarvan op andere dan farmacotherapeutische gronden. Het is in dit verband relevant, dat een redactioneel commentaar in de British Medical Journal concludeert, dat financiële banden van een onderzoeker met een

farmaceutisch bedrijf niet leiden tot andere resultaten, maar wel de conclusies beïnvloeden (Epstein 2007). De feiten veranderen niet, maar wel de interpretatie van de feiten (van Grootheest 2008). Individuele beroepsbeoefenaren zouden voor deelname aan fase 4 onderzoek hoge vergoedingen ontvangen, terwijl het wetenschappelijk nut onduidelijk is. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen zou daardoor worden belemmerd, en het maatschappelijk vertrouwen in de voorschrijver geschaad. De met het onderzoek gemoeide tijd zou tenslotte ten koste gaan van de tijd, die zij aan patiëntenzorg besteden. Het risico op dergelijk onderzoek zou het grootst zijn bij recent op de markt gebrachte geneesmiddelen; bijvoorbeeld voor de behandeling van hypertensie, diabetes en maagklachten. Dit zou ook gelden voor “lifestyle-middelen”, die nog niet als remedie voor een gezondheidsprobleem gezien worden. Huisartsen zouden de belangrijkste doelgroep vormen, omdat zij veel patiënten zien met deze ziektebeelden (IGZ 2009). De IGZ dringt daarom bij de minister van VWS aan op nieuwe wet- of regelgeving betreffende fase 4 onderzoek, dat alleen marketingdoelen dient. Dit zou met name in de eerste lijn de patiëntveiligheid ten goede komen (IGZ 2009).

2.3 Medicatierisico's in de eerstelijnszorg

In 2007 gebruikte 38,5% van de Nederlandse bevolking een voorgeschreven geneesmiddel. Dit betreft zelfgerapporteerd gebruik (CBS POLS). Huisartsen en medisch specialisten zijn de belangrijkste voorschrijvers. Ongeveer 66% van de huisartsconsulten resulteert in het uitschrijven van een recept (Van Wieren 2009).

In 2008 nam ruim 80% van de personen van 65 jaar en ouder receptgeneesmiddelen in. Zij gebruikten driemaal zoveel geneesmiddelen als de gemiddelde Nederlander; in 80% van de gevallen chronisch (SFK 2008). Zij hebben een tweemaal zo hoge frequentie van geneesmiddel-gerelateerde opnames ten opzichte van personen jonger dan 65 jaar. Gastrointestinale klachten, cardiovasculaire problemen, respiratoire aandoeningen en ontregelde diabetes mellitus zijn hier het meest mee geassocieerd. Onder andere polyfarmacie en therapieontrouw zijn geïdentificeerd als belangrijke onafhankelijke risicofactoren (van den Bemt et al. 2006). Ongeveer 14% van de patiënten in een gemiddelde huisartsenpraktijk is ouder dan 65 jaar (Maas et al. 2005). Zij bezoeken gemiddeld meer dan 6 maal per jaar hun huisarts. De populatie van 65-plussers is goed voor 40% van de totale werklast van de huisarts (van Eijck 2008). Zijn werkdruk voor patiënten ouder dan 75 jaar stijgt het hardst (van Hien 2008).

Naarmate oudere patiënten meer medicijnen gebruiken, zijn huisartsen uit vrees voor ongewenste geneesmiddeleninteracties terughoudender om nog meer medicijnen voor te schrijven (Kuijpers et

al. 2007). Zij zijn voor deze patiëntengroep echter geïnteresseerd in qua klinisch effect specifiekere werkzame en qua veiligheid betere nieuwe geneesmiddelen. Van Dijk et al. (2003) toonden in een grootschalig Nederlands onderzoek naar het voorschrijven van rosuvastatine (Crestor®), tiotropium (Spiriva®), esomeprazol (Nexium®), rofecoxib (Vioxx®) en het combinatiepreparaat salmeterol/fluticasone (Seretide®/Viani®) aan, dat huisartsen 58% van de eerste recepten voor rosuvastatine hadden uitgeschreven en respectievelijk 65 en 77% van de eerste recepten voor esomeprazol en het in 2004 van de markt gehaalde rofecoxib. Binnen 12 maanden schreef 50 – 80% van de huisartsen de nieuwe middelen voor. Overigens schrijven medisch specialisten in het algemeen vaker dan huisartsen nieuwe geneesmiddelen voor (SFK 2008).

Een klein deel (10 – 25%) van de huisartsen was verantwoordelijk voor meer dan de helft van alle recepten voor deze nieuwe geneesmiddelen. Zij hadden in het algemeen een positievere houding ten opzichte van de farmaceutische industrie en nieuwe geneesmiddelen (Florentinus 2006). Deze observatie komt overeen met resultaten van eerder onderzoek (Tamblyn 2003). Emotionele en intuïtieve elementen hebben een belangrijke invloed op voorschrijfgedrag (Haaijer-Ruskamp 2001). Artsen, die een hoge werkdruk ervaren, schrijven ook meer voor dan artsen met een lagere werkdruk (Hutten 1998). Daarnaast wordt het voorschrijven beïnvloed door patiënten (*druk om een geneesmiddel voor te schrijven*), de farmaceutische industrie (*marketing & artsenbezoekers*), de overheid (*wet- en regelgeving*) en de zorgverzekeraars (*terugkoppeling achteraf naar voorschrijvers*).

Uit nadere analyse naar het door huisartsen voorschrijven van rofecoxib – een door Merck als zeer veilig omschreven, “nieuwe NSAID” – bleek, dat naarmate een huisarts meer artsenbezoekers ontving en meer schriftelijke informatiebronnen gebruikte hij het meer voorschreef (Van Dijk et al. 2003). In 2001 steeg het aantal recepten met 67% ten opzichte van 2000. Bijna 83% daarvan was voor een niet-geregistreerde indicatie (off-label). Het betrof in totaal 4630 patiënten, die gemiddeld 10 jaar ouder waren dan patiënten die een oude NSAID gebruikten; vooral hoogrisicopatiënten met ernstige co-morbiditeit (Florentinus 2006). Het NIVEL schrijft deze voor acceptatie van een nieuw geneesmiddel onder huisartsen uitzonderlijke cijfers toe aan “een mogelijk voordeel van rofecoxib in vergelijking met NSAIDs” (van Dijk et al. 2003). Dit zou verband kunnen houden met het feit, dat oude NSAIDs de werking van antihypertensiva en diuretica verminderen en bij gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur (“aspirine”) de kans op maagbloedingen vergroten (GR 2008a). In 2004 haalde Merck rofecoxib echter van de markt in verband met ernstige cardiovasculaire bijwerkingen. In de Verenigde Staten worden 88.000 – 140.000 hartinfarcten/hartaanvallen en 35.000 – 45.000 doden daaraan toegeschreven (Graham et al. 2005). Voor Nederland zijn geen exacte getallen over door rofecoxib veroorzaakte morbiditeit en mortaliteit bekend. De medicatierisico’s van nieuwe

geneesmiddelen zijn aanzienlijk, en claims van de farmaceutische industrie over hun veiligheid blijken in de eerste jaren van hun levenscyclus wetenschappelijk niet robuust (van Grootheest 2009).

Hoewel formularia [farmacotherapeutisch overleg (FTO)], richtlijnen en standaarden [bijvoorbeeld NHG (Standaarden), CBO (richtlijnen) en CVZ (Farmacotherapeutisch Kompas)] huisartsen in toenemende mate aansporen tot rationeel voorschrijven (Hegger 2009), gemiddeld 68% van de huisartsen de NHG-Standaarden volgt (Braspenning et al. 2004), en circa 80% zich via het Geneesmiddelenbulletin specifiek over nieuwe geneesmiddelen informeert (van Dijk et al. 2003), suggereren de uitkomsten van het onderzoek van Florentinus, dat deze wetenschappelijk objectieve informatiebronnen het voorschrijfgedrag van huisartsen juist ten aanzien van nieuwe geneesmiddelen niet voldoende (snel) ondersteunen om correct en veilig gebruik te normeren. Ook al ontvangt de helft van de huisartsen geen artsenbezoekers (van Dijk et al. 2003), andere marketingactiviteiten van de farmaceutische industrie voorzien toch sneller en/of beter in hun informatiebehoefte (Machanda et al. 2005). Onderzoek van VWS wijst uit, dat Nederlandse artsen hun interacties met de industrie waardevol en noodzakelijk vinden (VWS 2001).

Empirische studies bevestigen, dat marketing artsen beïnvloedt in hun voorschrijfgedrag (Peay et al. 1988; Gönul et al. 2001; Machanda et al. 2005). Farmaceutische bedrijven investeren bij de introductie van nieuwe geneesmiddelen aanzienlijke bedragen in marketingcampagnes (De Laat 2002; Angell 2004; Gagnon 2008). Hoewel hun officiële primaire doel is artsen en patiënten bewust te maken van de beschikbaarheid en eigenschappen van het product, is het aannemelijker dat hiermee een snelle(re) omzetstijging wordt nagestreefd (Leeflang et al. 2004, Dijkgraaf et al. 2006). De snelheid waarmee een nieuw geneesmiddel wordt voorgeschreven, is afhankelijk van de omvang van marketing & sales activiteiten (Leeflang et al. 2004; de Laat 2002). Artsen ervaren geneesmiddelenmarketing echter als informatief (Machanda et al. 2005; Florentinus 2006). Kort na introductie van een geneesmiddel is het rendement daarvan het hoogst. Voorschrijvers en patiënten zijn dan nog onvoldoende op de hoogte van de klinische voor- en nadelen. De aanzienlijke informatie-asymmetrie biedt maximale ruimte voor beïnvloeding van artsen (van Dijk et al. 2003). Promotie van farmaceutische bedrijven reduceert de prijsgevoeligheid van Nederlandse artsen daarnaast praktisch tot nul (Windmeijer et al. 2006). Dit is een voor commercialisatie van dure nieuwe geneesmiddelen belangrijk effect, omdat het ministerie van VWS en zorgverzekeraars het voorschrijven van goedkopere alternatieven (inclusief generica) actief stimuleren. Naarmate het middel langer op de markt is, neemt het effect van promotie af (Windmeijer et al. 2002; Currie et al. 2002).

Artsen, die gevoelig zijn voor farmaceutische marketingactiviteiten, hebben minder rationeel voorschrijfgedrag, schrijven meer geneesmiddelen voor en gebruiken deze sneller in de farmacotherapie van hun patiënten (Caamano et al. 2002; Norris et al. 2005; Florentinus 2006). De snelle acceptatie van rofecoxib onder huisartsen in Nederland hing waarschijnlijk samen met de combinatie van Merck's toen nog uitstekende reputatie (Vagelos et al. 2006) en de wetenschappelijk uitstekende kwaliteit van de marketinginspanningen – nadruk op verbeterde veiligheid ten opzichte van “oude NSAIDs” – zonder dat echt sprake was van een bewezen klinisch voordeel. Nieuwe geneesmiddelen, die (pretenderen te) voorzien in een grote medische behoefte, kunnen rekenen op veel goodwill onder overheden, specialisten, huisartsen en patiënten. Ook als veilig gebruik door ouderen wetenschappelijk nog niet afdoende bewezen is, zijn huisartsen dan bereid deze middelen toe te passen bij deze kwetsbare doelgroep; zelfs voor indicaties, die niet door het CBG zijn goedgekeurd. Het CBG treedt daar meestal niet tegen op. De IGZ, het RIVM en het ministerie van VWS hebben aangegeven, dat het beleid aangaande off-label gebruik van nieuwe geneesmiddelen verduidelijking en aanscherping behoeft (Caspers 2007).

Aangezien het CBG behoedzaam reageert op vroege signalen van ernstige bijwerkingen bij gebruik van nieuwe geneesmiddelen – zoals bijvoorbeeld gemeld bij bevoegde instanties of gepubliceerd in de wetenschappelijke literatuur – , is dit belangrijk om medicatieveiligheid in met name de eerstelijnszorg te borgen. Verbeterde samenwerking tussen de eerste- en tweedelijnszorg is hierbij dringend gewenst; vooral bij farmacotherapeutische behandeling van oudere patiënten. Bij overdrachtsmomenten is de kans op medicatiefouten groot (van der Laan 2008). De ondersteunende structuren en de compatibiliteit van richtlijnen in de tweedelijns- en eerstelijnszorg zijn echter nog onderontwikkeld en onvoldoende “waterdicht” om deze te voorkomen (IGZ 2004; RVZ 2008). De afstemming tussen intra- en extramurale farmaceutische zorg is insufficiënt (RVZ 2008). De afgelopen jaren is in de context van het Netwerk Eerstelijns Organisaties (NEO) op dit gebied wel vooruitgang geboekt; met name in regionaal verband. In april 2009 werd de “Landelijke Eerstelijns SamenwerkingsAfspraak (LESA) Medicatieveiligheid na ontslag uit het ziekenhuis” gepubliceerd (Labots-Vogelsang et al. 2009). Deze LESA sluit aan bij het door het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) opgestelde “Standpunt Farmacotherapiebeleid in de Huisartsenzorg”, de Richtlijnen in de Nederlandse Apotheeknorm 2006, en de Concept Richtlijn Overdracht Medicatiegegevens (*opgesteld door de organisaties in de zorg op initiatief van het ministerie van VWS en de IGZ*). De medisch specialist verplicht zich tot het tijdig en bij voorkeur digitaal leveren van het ontslagbericht (*aan de huisarts*) en het ontslagrecept (*aan de apotheker*) in combinatie met een medicatieoverzicht (*aan huisarts en apotheker*), als een patiënt het ziekenhuis verlaat. Bij ontslag uit het ziekenhuis vindt ook een kritische beoordeling plaats van het geneesmiddelengebruik van een

patiënt met polyfarmacie. De betrokken partijen verwachten de extrinsieke medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg aanzienlijk te verbeteren, zoals dat reeds voortvarend in de tweedelijnszorg wordt gerealiseerd (van den Bemt et al. 2006).

2.4 Deficiënte kennis over nieuwe geneesmiddelen

Zoals in het vorige hoofdstuk beschreven, bestaat, hoewel de farmaceutische industrie geneesmiddelen uitgebreid onderzoekt en zeer veel productinformatie ter beschikking stelt aan de registratieautoriteiten, gedurende de eerste jaren na marktintroductie toch een gebrek aan kennis over hun veiligheid. De toegankelijkheid tot en de wetenschappelijke interpretatie van de onderzoeksgegevens is hierbij een bron van maatschappelijke zorg (Abraham 2007; Dehue 2009). Er is sprake van informatie-asymmetrie tussen farmaceutische bedrijven enerzijds en registratieautoriteiten en voorschrijvers anderzijds. Farmaceutische bedrijven zouden in registratiedossiers de risico's van nieuwe geneesmiddelen bewust (te) laag inschatten om de voor hen economisch belangrijke registratie niet in gevaar te brengen. Registratieautoriteiten zouden niet alleen wetenschappelijk onvoldoende geïnformeerd maar qua houding ook te weinig kritisch zijn om om dit te corrigeren.

Risico-assessment is in deze situatie essentieel met als prangende vraag of onzekerheden wel goed in kaart gebracht kunnen worden als de volledigheid, de toegankelijkheid én de betrouwbaarheid van de benodigde kennis in het geding is. Hierbij dient overwogen te worden, dat registratieautoriteiten met beperkte menskracht en wetenschappelijke deskundigheid binnen een wettelijke termijn van 7 maanden een definitief oordeel moeten uitspreken over een nieuw, complex geneesmiddel op grond van door de farmaceutische onderneming in de loop van 10 - 15 jaar in samenwerking met diverse internationaal gerenommeerde, wetenschappelijke experts opgestelde rapporten, die gezamenlijk vele duizenden pagina's omvatten. Om hun kennisachterstand te overbruggen doen registratieautoriteiten bij hun beoordeling een beroep op externe, nationale academische expertise. Deze experts worden geacht in hun wetenschappelijk oordeel volstrekt onafhankelijk en objectief te zijn. Meestal hebben echter ook zij een relatie met de betrokken onderneming of met de door deze onderneming geconsulteerde wetenschappers. Aangezien het bedrijf daarnaast exclusief beschikt over de primaire data uit alle wetenschappelijk onderzoek met het product – deze zijn alleen op afroep beschikbaar voor de registratieautoriteiten – heeft het in discussies daarover een aanzienlijke kennisvoorsprong op de registratieautoriteiten.

Het wetenschappelijk belang van vrije toegang tot primaire data is onderwerp van groeiende discussie onder prominente wetenschappers en hoofdredacteuren van toonaangevende medisch-wetenschappelijke tijdschriften. Hun vertrouwen in de betrouwbaarheid en volledigheid van in hun artikelen verwerkte gegevens uit door de farmaceutische industrie gefinancierd onderzoek is aan erosie onderhevig. In maart 2009 bekende een internationaal gezaghebbende Amerikaanse anesthesioloog, dat hij van 1996 - 2008 op grote schaal wetenschappelijk had gefraudeerd. Bij minstens 21 publicaties in *peer-reviewed* medisch-wetenschappelijke tijdschriften had hij de onderzoeksgegevens volledig gefingeerd en andere gereputeerde wetenschappelijke onderzoekers als medeauteurs vermeld, die daar niet van op de hoogte waren geweest (Lenzer 2009). Enkele publicaties waren als wetenschappelijk excellent beoordeeld en vorm(d)en de basis voor internationaal geaccepteerde richtlijnen voor de behandeling van postoperatieve pijn. Het onderzoek was grotendeels bekostigd door Pfizer (de grootste farmaceutische onderneming ter wereld), dat zich met zijn producten (celecoxib & pregalabin) door deze publicaties een prominente positie in deze markt had verworven (Stemwedel 2009). Dit incident versterkte de groeiende maatschappelijke zorg over de kwaliteit en objectiviteit van door de farmaceutische industrie gesponsord klinisch onderzoek, de toegankelijkheid van hun primaire onderzoeksgegevens, de onafhankelijkheid van de medische wetenschap in het algemeen en daarmee uiteindelijk het farmacotherapeutisch juist gebruik van (nieuwe) geneesmiddelen (Abramson 2005; Sismondo 2009; TROS Radar 2008).

Bijna 75% van alle klinisch onderzoek, dat in de medische tijdschriften met de hoogste impactfactor [The Lancet, The New England Journal of Medicine (NEJM) en The Journal of the American Medical Association (JAMA)] wordt gepubliceerd, is opgezet, uitgevoerd en gefinancierd door de farmaceutische industrie (House of Commons 2005). Tweederde daarvan wordt uitgevoerd door Contract Research Organisations (CROs), die exclusief voor de industrie werken (Mirowski 2005; Angell 2007; Shuchman 2007). De klinisch onderzoekers hebben geen zelfstandige toegang tot de primaire onderzoeksgegevens en beoordelen resultaten vaak alleen op grond van secundaire of zelfs tertiäre data (Bodenheimer 2000; Schulman 2002, Angell 2007). Publicaties van deze resultaten worden door de farmaceutische industrie wetenschappelijk zorgvuldig ingekaderd in internationale publicatieplannen om de wereldwijde marketing van het betrokken product optimaal te ondersteunen (Smith 2005; Sismondo 2009).

Veel medisch-wetenschappelijke artikelen zijn door professionele *medical ghostwriters* in deze context geschreven, en worden pas daarna geautoriseerd door een door de industrie geselecteerde invloedrijke *key opinion leader* en ingediend voor publicatie (Sismondo 2007). Positieve resultaten worden aanzienlijk vaker gerapporteerd dan negatieve, en scheppen daardoor een vertekend beeld

van de klinische effectiviteit van het product (Rennie 1999; Melander et al. 2003; Whittington et al. 2004). In 2008 publiceerde de NEJM een artikel over publicatiebias ten aanzien van de klinische effectiviteit van antidepressiva (Turner et al. 2008). Van de 74 studies met antidepressiva, die bij de FDA geregistreerd waren, hadden 38 een positief resultaat. Van deze 38 studies waren 37 gepubliceerd. Van de overige 36 studies met een negatief resultaat waren 22 niet gepubliceerd. Op grond van de gepubliceerde resultaten werden antidepressiva wetenschappelijk gedocumenteerd als zeer effectieve geneesmiddelen. Bij beschikbaarheid van alle resultaten zou dat niet zo zijn geweest.

Eenzelfde situatie deed zich voor rond de innovatieve COX-2 remmers. In 2000 publiceerde de JAMA de resultaten van een interim-analyse van de CLASS-studie, die beschreef dat Pfizer's celecoxib bij gebruik na 6 maanden aanzienlijk minder gastrointestinale bijwerkingen veroorzaakte dan oude NSAIDs (Silverstein et al. 2000). In een objectief en onafhankelijk editorial werd wetenschappelijk bewezen geacht en derhalve geconcludeerd, dat het middel veiliger was dan oude NSAIDs voor langdurig gebruik bij reumatoïde artritis. Na afronding van de studie bleek echter, dat het bijwerkingenprofiel na 12 maanden niet klinisch significant verschilde van dat van oude NSAIDs. Pfizer had deze resultaten achtergehouden ten tijde van acceptatie van het artikel over de eerste 6 maanden van de studie (Angell 2004; Abramson 2005; Okie 2001).

Ook van andere nieuwe geneesmiddelen is bekend, dat de industrie bewust ontijdig, onvolledig en onzorgvuldig is geweest in het publiceren van gegevens over hun veiligheid met aantoonbare, soms zelfs irreversibele schade aan de gezondheid van onschuldige patiënten als gevolg (Kondro et al. 2004; McGoey et al. 2009; Zarin et al. 2008; Krumholz et al. 2007). *Peer-review* en het verplicht melden van financiële relaties bij medisch-wetenschappelijke publikaties zijn onvoldoende effectief gebleken bij het bewaken van de objectiviteit en integriteit van hun inhoud (Sismondo 2007; Campanario 1998a, 1998b). De vraag rijst inmiddels in hoeverre de evidence in evidence-based medicine kwalitatief voldoende gewaarborgd kan worden om daar richtlijnen voor behandeling op te kunnen blijven baseren (Taylor et al. 2005; De Vries & Lemmens 2006). Op het kruispunt van publieke en commerciële belangen worstelt de industrie aantoonbaar met een "conflict-of-interest" (Psaty et al. 2004). Transparantie en het basisprincipe van de geneeskunde, "*primum non nocere*" (*first, do no harm; richt in ieder geval geen schade aan*) blijken hierbij niet langer vanzelfsprekend. De onvolledigheid en de afgenomen betrouwbaarheid van de kennis over nieuwe geneesmiddelen in de wetenschappelijke literatuur bemoeilijkt proactieve bewaking van de medicatieveiligheid.

Betrouwbare en volledige wetenschappelijke informatie over nieuwe geneesmiddelen is echter van groot maatschappelijk belang. In de eerste 2 jaren na registratie bestaat een relatief

informatievacuüm waarin voorschrijvers niet beschikken over voldoende kennis over hun therapeutische waarde en veiligheid. Juist dan is hun informatiebehoefte het grootst (Dijkgraaf et al. 2006). Bij registratie keurt het CBG een bijsluitertekst goed, die officieel in deze behoefte voorziet. Deze tekst moet voldoen aan wettelijk omschreven voorwaarden met betrekking tot inhoud en leesbaarheid, en is ook bepalend voor de wettelijke aansprakelijkheid van de registratiehouder. Het bevat alle therapeutisch relevante informatie, inclusief de tot dan toe waargenomen bijwerkingen. De huidige bijsluiters is voor de gemiddelde Nederlander echter “onleesbaar” en wordt door bijna driekwart van de patiënten niet gelezen (Hansen 2008). De farmaceutische industrie is van mening, dat het niet mogelijk is binnen één tekst het goed informeren van patiënten te combineren met het juridisch vrijwaren van de industrie van claims. De RVZ deelt dit standpunt (RVZ 2008). Deze gecombineerde verplichting ondermijnt de leesbaarheid en begrijpelijkheid verder, en resulteert in ondoelmatig gebruik van geneesmiddelen (Nefarma 2008a). Het lezen van de bijsluiters kan patiënten er toe brengen om het geneesmiddel niet te gebruiken. Dit is het gevolg van zowel de onleesbaarheid als de inhoud daarvan (Stroo et al. 2006). Goede informatieverschaffing over het geneesmiddel door de behandelend arts is essentieel voor therapietrouw (Abrams 2003; Keijser 2007).

Onder leiding van het CBG en met medewerking van apothekers, taaldeskundigen, farmaceutische bedrijven, patiënten- & consumentenverenigen, artsen en particulieren is een project opgezet om de begrijpelijkheid van bijsluiters structureel te verbeteren (www.debegrijpelijkebijsluiter.nl). Eind 2009 komt het eindadvies uit (Nefarma 2009c). Dit project past in de maatschappelijke trend waarbij, door het sterk toegenomen maatschappelijk scholingsniveau, de toegankelijkheid van informatie over geneesmiddelen op het Internet en de mondigheid van patiënten, artsen vaak niet meer alleen maar in samenspraak met patiënten en apotheker bepalen hoe, welk geneesmiddel voor hun behandeling gebruikt wordt (Segal 2007). Het gaat niet langer om “compliance” maar om “concordance” (WRR 2008). Een verbeterde bijsluiters kan goed overleg tussen arts, apotheker en patiënt faciliteren en de doelmatigheid van de farmacotherapie bevorderen. Dit geldt eveneens bij de ontwikkeling en naleving van richtlijnen voor het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen. Gemiddeld volgt 68% van de huisartsen bestaande richtlijnen (Braspenning et al. 2004). In het algemeen gebruiken zij voor farmacotherapie regelmatig schriftelijke informatiebronnen (Van Dijk et al. 2003). Het Farmacotherapeutisch Kompas is de meest geraadpleegde bron; 94,2% van de huisartsen raadpleegt dit tenminste wekelijks. Wat betreft nieuwe geneesmiddelen is voor 82% van de huisartsen het Geneesmiddelenbulletin hun schriftelijke informatiebron van voorkeur. Ongeveer eenderde verlaat zich hierbij op informatie van de farmaceutische industrie. Het Farmacotherapeutisch Overleg (FTO) en de openbare apotheker zijn hun belangrijkste mondelijke informatiebronnen. De rol van

artsenbezoekers is beperkt. De helft van de huisartsen ontvangt geen artsenbezoekers. Eenderde had contact met 1 – 4 artsenbezoekers, en 14% zag meer dan 4 artsenbezoekers per maand (Van Dijk et al. 2003). De verwerving van kennis betreffende nieuwe geneesmiddelen door huisartsen lijkt goed georganiseerd. Uit de literatuur valt niet op te maken hoe snel huisartsen hun kennis op “farmacotherapeutisch gewenst” niveau brengen, en in hoeverre zij deze vervolgens in het kader van medicatieveiligheid ook adequaat toepassen. Huisartsen doen vaak het eerst ervaring op met een nieuw geneesmiddel, nadat medisch specialisten hun patiënten daarmee behandeld hebben en deze behandeling bij ontslag uit het ziekenhuis in een ambulante context wensen voort te zetten (Florentinus et al. 2009; Robertson et al. 2001).

De kennis over (de veiligheid van) nieuwe geneesmiddelen berust in de eerste jaren na registratie primair bij de farmaceutische industrie. De objectieve gebruikservaring in de dagelijkse praktijk is dan te beperkt om bijsluiterteksten of promotiemateriaal inhoudelijk te nuanceren. Meer nog dan de registratieautoriteiten draagt de farmaceutische industrie in deze periode grote maatschappelijke verantwoordelijkheid voor risico-assessment en het vaststellen van onzekerheden. Overheden vertrouwen erop, dat de farmaceutische industrie in het belang van de gezondheid van patiënten integer omgaat met haar kennisvoorsprong en snel inspeelt op vroege signalen van onveiligheid. Dit vertrouwen is de afgelopen jaren beschadigd (Leufkens 2009). Hierbij werd duidelijk, dat registratieautoriteiten bij gebrek aan voldoende gegevens en adequate kennis over nieuwe geneesmiddelen hun toezicht op hun veilig gebruik niet goed konden uitoefenen. Nu sinds 2005 farmaceutische bedrijven bij het indienen van een registratieaanvraag ook verplicht een RMP moeten overleggen, lijkt deze situatie te verbeteren.

2.5 Gebrek aan consensus over (beoordeling van) nieuwe geneesmiddelen

In Nederland werd in 2008 circa € 4,9 miljard uitgegeven aan geneesmiddelen en bijna € 600 miljoen besteed aan de ontwikkeling van nieuwe en verbeterde medicijnen (Nefarma 2009b). De economische en politieke belangen zijn groot. De EU acht de farmaceutische industrie van vitaal belang voor de gezondheid van Europese burgers (Europese Commissie 2009). Geneesmiddeleninnovaties dragen bij aan verbetering van de patiëntenzorg. Zij faciliteren ook verhoging van de arbeidsproductiviteit en efficiency in de zorg. Het gebruik van 52 innovatieve geneesmiddelen leidde in Nederland in 2006 tot een gemiddelde welvaartsstijging van € 1,7 miljard (Tsiachristas et al. 2008). Bij onderzoek naar de effecten van tien innovatieve geneesmiddelen in de behandeling van respectievelijk COPD/astma, cardiovasculaire aandoeningen en psychiatrische ziekten in Nederland werd vastgesteld, dat toepassing daarvan in 2007 had geleid tot een besparing

van 4.900 personeelsleden (3,6%) in ziekenhuizen en 2.300 personeelsleden (7,4%) in psychiatrische ziekenhuizen (Tsiachristas et al. 2009). Stijgende uitgaven voor geneesmiddelen blijken ook gecompenseerd te worden door besparingen op de kosten van andere vormen van zorg en in de sociale zekerheid (Cremieux et al. 2007; Tsiachristas et al. 2008).

In 2008 nam de Europese Commissie maatregelen om de geneesmiddeleninnovatie in de EU te bevorderen (Europese Commissie 2008; 2009). De EMEA werkt sindsdien nauw samen met innoverende farmaceutische bedrijven bij ontwikkeling en versnelde registratie van “doorbraakgeneesmiddelen”. In Nederland is VWS van mening is, *“dat de belangen van overheid en industrie bij de ontwikkeling en toepassing van geneesmiddelen niet volledig overeenkomen”* (VWS 2009). Vergoeding van een nieuw geneesmiddel is sinds 2005 afhankelijk van adequaat bewijs van therapeutische meerwaarde boven bestaande behandelingen (CVZ 2006; 2009). Dit bewijs is bij registratie door het CBG vaak niet aanwezig (RVZ 2008). Het duurt gemiddeld 7 maanden voordat een nieuw geneesmiddel voor vergoeding door ziektekostenverzekeraars in aanmerking komt. Groot (hoogleraar gezondheidseconomie, Universiteit Maastricht) stelt, dat het CVZ in de periode 2003 – 2008 12 van de 23 behandelde dossiers heeft afgewezen omdat het van mening was dat het farmaceutisch bedrijf onvoldoende informatie had verstrekt om dit goed te kunnen beoordelen op hun therapeutische meerwaarde (van Steen 2008).

De RVZ stelt voor nieuwe geneesmiddelen onder voorwaarden tijdelijk te vergoeden voor een periode van 2 – 3 jaar, totdat de kosteneffectiviteit daarvan al of niet is aangetoond. Ook is zij voorstander van experimenten met pay-for-performance modellen. Hierbij is vergoeding van een geneesmiddel afhankelijk van de effectiviteit van het middel en worden afspraken gemaakt bij welke therapieuitkomst welk bedrag daarvoor betaald wordt. Uit een analyse naar de mate van geneesmiddeleninnovatie in Nederland in de periode 2002 – 2008 komt echter naar voren, dat van 54 voor eerstelijnszorg relevante nieuwe geneesmiddelen er slechts vier als een nuttig product met toegevoegde waarde werden beoordeeld, twintig als middelen zonder toegevoegde waarde, één zelfs als slechter en de overige dertig als producten met twijfelachtig nut of als een product waarvan de waarde nog niet goed kon worden beoordeeld (RVZ 2008). Het is opmerkelijk hoe effectiviteit en niet zozeer veiligheid van nieuwe geneesmiddelen het overheidsbeleid met betrekking tot geneesmiddeleninnovatie blijft domineren, terwijl inmiddels bekend is dat nieuwe geneesmiddelen niet per definitie beter en/of veiliger zijn dan bestaande. Deze observatie rechtvaardigt de vraag in hoeverre bij de toelating en vergoeding van me-too geneesmiddelen (in Nederland), tenzij de therapeutische meerwaarde overtuigend bewezen is, vanuit het perspectief van de volksgezondheid niet effectiviteit maar veiligheid de strenge norm moet zijn.

Als eind 2009 de nieuwe Europese Richtlijn voor Geneesmiddelenbewaking in werking treedt, zal deze situatie op termijn – EU-lidstaten hebben 18 maanden de tijd voor implementatie in nationale wet- en regelgeving – wellicht veranderen (Europese Commissie, 2008). Er zal een nieuw Europees Raadgevend Risicobeoordelingscomité worden opgericht om erop toe te zien, dat de veiligheid van geneesmiddelen prospectief (d.w.z. op basis van gepland risicomanagement) wordt beoordeeld en dat hoogwaardig aanvullend veiligheidsonderzoek wordt verricht wanneer bezorgdheid omtrent de veiligheid van een geneesmiddel hiertoe aanleiding geeft (EMEA 2005a). Er bestaat echter ook zorg over hoe farmaceutische bedrijven zullen omgaan met de grotere vrijheid, die dit voorstel hen geeft voor de registratie en rapportage van bijwerkingen. Patiënten kunnen bijwerkingen dan ook rechtstreeks bij hen melden. De mening heerst, dat de industrie bij het verwerken en rapporteren van bijwerkingen een belangenconflict heeft (Alfter et al. 2008). Het CBG, dat de nieuwe EU richtlijn volledig steunt, zal in afwachting van de nieuwe richtlijn het beleid ten aanzien van de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen niet wijzigen. Bij gebruik van nieuwe geneesmiddelen moeten artsen patiënten niet alleen zorgvuldig informeren over de therapeutische voordelen maar ook op de daaraan verbonden risico's.

Dissensus

Er bestaat een spanningsveld tussen enerzijds het belang voor de volksgezondheid van objectieve, volledige informatie aan beroepsbeoefenaren en publiek en anderzijds de commerciële belangen van de farmaceutische industrie. Uit een onderzoek onder parlementariërs, ambtenaren, artsen en apothekers in opdracht van Nefarma, de organisatie van innovatieve farmaceutische bedrijven in Nederland, blijkt dat zij de bedrijfstak omschrijven als een sector *“waarvan een deel van de leden zich met name bezighoudt met het commerciële eigenbelang gesteund door een, overigens bewonderenswaardig, geolied marketingapparaat. Een sector die weinig op heeft met transparantie, met een weinig sociale uitstraling en die zich, uitzonderingen daargelaten, nog nauwelijks bekommert om de maatschappelijke rol die zij zou kunnen spelen”* (Anoniem 2008; Nefarma 2008c). In haar rapport *“Farmaceutische industrie en geneesmiddelengebruik”* stelt de RVZ (2008), dat *“als het bedrijfsbelang van de farmaceutische industrie onvoldoende in evenwicht is met het publieke belang, dat schade kan berokkenen aan het vertrouwen van de patiënt in de geleverde zorg, de beroepsethiek van zorgverleners onder druk kan zetten en uiteindelijk de volksgezondheid kan schaden”*. Deze standpunten bevestigen hoe sterk de farmaceutische industrie zich de afgelopen jaren van de maatschappij vervreemd heeft.

Publicaties in de (internationale) wetenschappelijke literatuur documenteren hoe de industrie regelmatig grenzen van maatschappelijk verantwoord handelen overschrijdt om commerciële doelen te realiseren (Nissen 2007; RVZ 2008; Psaty et al. 2008; Sismondo 2009; Abramson et al. 2005; Angell 2004; McGoey et al. 2009). Dit gaat ook op voor de betrouwbaarheid van haar documentatie van de veiligheid van pas geregistreerde geneesmiddelen (zie hoofdstuk 2.4). Wanneer de integriteit van deze gegevens ter discussie staat en/of niet alle resultaten correct en volledig gepubliceerd worden, beïnvloedt dit de inhoud, kwaliteit en acceptatie van behandelingsrichtlijnen, het medisch handelen en uiteindelijk de patiëntenzorg (Sismondo 2009; Angell 2009). In 2007 stelde de IGZ vast, dat ook in Nederland sprake is van (indirecte) invloed van de industrie op de totstandkoming van medische behandelrichtlijnen (IGZ 2007). Deze invloed was groter bij het opstellen van behandelrichtlijnen door patiëntenverenigingen en andere belangenorganisaties dan bij richtlijnen van het Centraal Begeleidingsorgaan (CBO) en NHG. Het ministerie van VWS heeft inmiddels initiatieven ontwikkeld om de transparantie rond het opstellen van behandelingsrichtlijnen te vergroten, en ongewenste belangenverstrengeling van hierbij betrokken medische experts te voorkomen (VWS 2007). De instelling van de Regieraad Kwaliteit van Zorg in juli 2009 is een volgende stap van de overheid om middels gericht onderzoek naar (goed) gebruik van bestaande richtlijnen het rationeel, veilig en vooral kostenbewust voorschrijven van (nieuwe) geneesmiddelen te bevorderen (ZonMw 2009).

Een (on)afhankelijke overheid

Hoewel de onafhankelijkheid van het CBG en de EMEA bij wet gegarandeerd is, worden beide instituten grotendeels gefinancierd door de farmaceutische industrie; het CBG voor circa 93%, de EMEA voor circa 75% (Abraham 2008; Schipper 2009). De positie van de EMEA onder het Directoraat-Generaal Ondernemingen & Industrie van de Europese Commissie en niet onder het meer voor de hand liggende Directoraat-Generaal Gezondheid & Consumenten is controversieel (van Grootheest 2008; Alfter et al. 2008; Garattini et al. 2009). Beide instituten staan bloot aan kritiek op de beperkte transparantie van hun functioneren in het algemeen en hun oordeelsvorming over (de veiligheid van) nieuwe geneesmiddelen in het bijzonder. Beoordelingsrapporten voor de registratie van nieuwe geneesmiddelen [European Public Assessment Reports (EPARs)] worden niet integraal gepubliceerd. Deze rapporten worden bovendien in nauw overleg met de farmaceutische industrie opgesteld; zonder betrokkenheid van patiënten (Garattini et al. 2009).

Hoewel groot draagvlak bestaat voor de stelling, dat transparantie over alle bijwerkingen van een geneesmiddel noodzakelijk is voor optimaal en veilig gebruik daarvan, zijn de EPARs en de door de industrie opgestelde en bij de registratieautoriteiten ingediende PSURs niet vrij toegankelijk (Alfter et al. 2008). Deze veiligheidsrapportages bevatten overzichten van de wereldwijde meldingen van

bijwerkingen en de beoordelingen daarvan door medisch en farmaco-epidemiologisch onderlegde experts in de industrie (inclusief eventuele aanbevelingen voor actie, c.q. aanpassing van de bijsluiter). Kort na marktintroductie van een middel is de frequentie van PSURs hoger, om snel te kunnen inspelen op meldingen van nieuwe, bij registratie nog onbekende bijwerkingen. Zelfs met een beroep op de Wet Openbaarheid van Bestuur bleek het niet mogelijk volledig toegang te krijgen tot PSURs (Alfter et al. 2008). Bij PSURs, die ondanks protest van de industrie toch door het CBG werden vrijgegeven, waren grote stukken tekst en gegevens over geslacht, leeftijd en land van herkomst van patiënten onleesbaar gemaakt. Onafhankelijke externe experts zijn daardoor ernstig gehandicapt in hun beoordeling daarvan. De industrie is terughoudend met volledige publicatie, omdat de PSURs maar ook de EPARs commercieel gevoelige informatie zouden bevatten en door concurrenten oneigenlijk gebruikt zouden kunnen worden om de marktpositie van hun producten te versterken.

Het CBG beroept zich onder andere op afspraken met de industrie, die het openbaar maken van commercieel vertrouwelijke informatie verbieden, om deze rapporten niet integraal vrij te geven. Hoewel het CBG zich lijkt in te zetten zijn transparantie te vergroten (Slijkerman et al. 2008), wordt het vaak verweten de commerciële belangen van de industrie te laten prevaleren boven haar kerntaak: het bewaken van de geneesmiddelenveiligheid. Dit verwijt hangt samen met de observatie, dat het in Europees verband na marktintroductie (te) lang duurt voordat bijsluiterteksten worden aangepast aan waargenomen nieuwe, ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen. Daardoor zijn artsen en patiënten zich (te) lang niet of onvoldoende bewust van de gezondheidsrisico's en kan vermijdbare schade optreden. Hoewel de industrie en de registratieautoriteiten initiële signalen van onveiligheid adequaat registreren, vindt interventie pas plaats vindt als het optreden van gezondheidsschade "wetenschappelijk onomstotelijk" vaststaat (Abraham et al. 2007).

In het afleggen van verantwoording over het eigen functioneren voldoet het CBG maar in beperkte mate aan de eisen, die de WRR daaraan stelt (WRR 2007). Het richt zich daarin normatief meer op de EMEA en de farmaceutische industrie dan op het publiek. Er lijkt sprake van een vorm van *regulatory capture*, waarbij de toezichthouder een verlengstuk is van de te controleren sector. Het is in dit verband saillant, dat het CBG qua geneesmiddelenveiligheidsbeleid verantwoordelijk is voor zowel risicoassessment als –management. De WRR neemt het standpunt in, dat een institutioneel scherpe scheiding noodzakelijk is voor effectief toezicht. Een te sterke verwevenheid tussen beide kan leiden tot politieke onderschatting van risico's enerzijds en troebele besluitvorming en gebrekkig beleid ten aanzien risicopreventie en –reductie anderzijds (WRR 2008). De terughoudendheid van het CBG in het reageren op vroege signalen van geneesmiddelenonveiligheid lijkt de juistheid van deze

visie te ondersteunen. Als gevolg daarvan erodeert het maatschappelijk vertrouwen in het CBG als Nederlands toezichtshouder (Bouma 2006; Dehue 2009). Dit geldt ook voor andere Europese registratieautoriteiten. Er bestaat kritiek op de grote invloed die farmaceutische bedrijven uitoefenen op de (versnelde) registratie van “onveilige” nieuwe geneesmiddelen, het weinig doortastend toezicht op (de kwaliteit van) hun naleving van bij registratie opgelegde verplichtingen ten aanzien van aanvullend klinisch onderzoek en rapportage op het gebied van medicatieveiligheid, en de tolerantie en ineffectieve aanpak van ethisch dubieuze praktijken (House of Commons 2005; Abraham 2007; Dehue 2009; Garattini et al. 2009). De tegenstrijdige taakstelling van enerzijds het bevorderen van innovatie en anderzijds het bewaken van geneesmiddelenveiligheid plaatst de toezichtshouder in een moeilijk parket. Het is twijfelachtig, of beide taken gelijktijdig met volledige integriteit kunnen worden uitgevoerd. Er lijkt sprake van conflicterende normen. Implementatie van de nieuwe Europese Richtlijn voor Geneesmiddelenbewaking zou de bestaande situatie zelfs kunnen verergeren. De registratieautoriteiten in de de EU-lidstaten kunnen dan in uitzonderlijke situaties – de Richtlijn specificeert echter niet wat uitzonderlijke situaties zijn – ook medicijnen registreren waarvan de effectiviteit en veiligheid nog niet is aangetoond. Dit onderdeel van de Richtlijn is reeds vóór implementatie zwaar omstreden (Alfter et al. 2008; Garattini et al. 2009).

3. Conceptueel kader

3.1 Inleiding

In het vorige hoofdstuk zijn diverse aspecten van patiënt- en medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg besproken. Hierbij valt de enorme complexiteit op van zowel de ontwikkeling en registratie van nieuwe geneesmiddelen als de bevordering van hun effectief, veilig en doelmatig gebruik. Er zijn vele actoren bij betrokken, die elk vanuit hun eigen visie en belang opereren. De farmaceutische industrie investeert wereldwijd miljarden euro's per jaar in het ontwikkelen en testen van nieuwe geneesmiddelen. Registratieautoriteiten houden hier via uitgebreide (inter)nationale regelgeving streng toezicht op in een poging de patiënt bij registratie van een nieuw medicament garanties te bieden op het gebied van werkzaamheid en veiligheid. Het systeem is geënt op wat de WRR omschrijft als de "klassieke" risicobenadering. Op wetenschappelijk verantwoorde wijze worden risico's zo nauwkeurig mogelijk geïdentificeerd (risico-assessment), om daarna op grond van de uitkomsten beleid en specifieke maatregelen te kunnen ontwikkelen om deze beheersbaar te maken. Zoals inmiddels empirisch is vastgesteld, is het gebruik van geneesmiddelen echter nooit helemaal vrij van risico's. Naast aanvullend onderzoek om bij registratie nog niet opgehelderde veiligheidsrisico's in kaart te brengen, blijven goede voorlichting en informatieverschaffing over (de karakteristieken van) nieuwe geneesmiddelen aan voorschrijvers en gebruikers essentieel om goed en vooral veilig gebruik daarvan te bevorderen. Hierbij blijft altijd waakzaamheid geboden. De WRR beveelt onder zulke omstandigheden een nieuwe risicobenadering aan, die uitgaat van het identificeren van potentiële risico's. Deze benadering wordt besproken in hoofdstuk 3.2.

In de eerstelijnszorg vertrouwen patiënten sterk, en soms zelfs blind op de professionele competentie van hun huisarts (RVZ 2007b). Uit de literatuurstudie blijkt, dat deze zich op zijn beurt voor zijn informatievoorziening over nieuwe geneesmiddelen verlaat op onder andere de farmaceutische industrie, vakliteratuur, het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en collega's. Institutioneel vertrouwen is in Nederland een groot goed. Hoewel de sleutelrol van het CBG als instituut, dat waakt over de veiligheid van geneesmiddelen in Nederland, sinds 2007 verankerd is in de Geneesmiddelenwet, staat zijn functioneren en onafhankelijkheid voortdurend ter discussie. Het afnemend maatschappelijk en professioneel vertrouwen in de integriteit van de farmaceutische industrie bij het borgen van de veiligheid van haar producten zet het CBG onder toenemende druk zijn toezicht daarop, ook in Europees verband verder aan te scherpen en de transparantie van zijn samenwerking met de farmaceutische industrie te vergroten. In opdracht van het ministerie van VWS door respectievelijk de IGZ en de RVZ opgestelde, kritische rapporten van over dubieuze praktijken van de farmaceutische industrie bij de commercialisatie van haar producten bevestigen het beeld

van een sector, die “uit balans” geraakt is. Er lijkt sprake van een vertrouwenscrisis tussen de belangrijkste actoren, die betrokken zijn bij het geneesmiddelenbeleid in Nederland. Vertrouwen tussen actoren is echter een *conditio sine qua non* in het effectief omgaan met ambiguïteit en onzekerheid (McLain et al. 1999). Deze benadering wordt nader uitgewerkt in hoofdstuk 3.3.

In hoofdstuk 3.4 wordt het conceptueel kader gevormd door, aan de hand van de literatuurstudie uit hoofdstuk 2, in te gaan op de diverse facetten, die medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg bepalen, en op de vraag hoe enerzijds de nieuwe risicobenadering en anderzijds vertrouwen kunnen bijdragen aan het structureel verbeteren daarvan

3.2 Risico

De WRR wijst in situaties met onzekere veiligheid op het belang van risicomanagement. Zij gaat hierbij uit van vier typen risicoproblemen: eenvoudige, complexe, onzekere en ambigue. Er is sprake van eenvoudige en complexe risicoproblemen wanneer de risico's op grond van ervaringsgegevens of wetenschappelijk onderzoek bekend zijn. Deze kunnen berekend worden door de kans op schade te vermenigvuldigen met de omvang daarvan. Bij complexe risicoproblemen is deze berekening echter lastiger te maken, omdat dan de intermediairende factoren, die de uitkomst van de som beïnvloeden, niet bekend zijn. De WRR meent, dat de klassieke risicobenadering van veiligheid – waarin de nadruk ligt op het identificeren en beoordelen van risico's (“risico-assessment”) en het nemen van maatregelen om niet acceptabel geachte risico's te beperken of beheersbaar te maken (“risicomanagement”) – in deze situatie voldoet (WRR 2008). Onzekere en ambigue risicoproblemen vereisen een andere benadering, die zich meer richt op het anticiperen van potentiële risico's.

Er is sprake van onzekere risicoproblemen bij situaties, waarin zich problemen met grote onzekerheden voordoen en de kansen op en/of de aard, respectievelijk omvang van de schade niet of slechts zeer ten dele zijn te overzien. Onzekerheid kan hier worden omschreven als beperkte kennis (Van Asselt et al. 2003). De aard van deze beperking kan variëren van inexactheid (statistische problemen) en onbetrouwbaarheid (probleem op niveau van modellen of constructen) tot onwetendheid (er is niets over kansen, gevolgen of hun relaties bekend; het ontbreekt aan fundamentele kennis). Onder deze omstandigheden zou beleidsproductie een transdisciplinair proces moeten zijn, waarbij de kennisproductie door wetenschappers uit verschillende disciplines en door maatschappelijke actoren en burgers wordt vormgegeven. Kennisproductie is hier een kritisch, creatief en interactief proces (WRR 2008).

Bij ambigue risicoproblemen is er naast onzekerheden onder de betrokkenen ook onenigheid over de aard en omvang van de risico's. Bij wetenschappelijke controversen treedt er overlap op met onzekere risicoproblemen. Er bestaan daarbij onder wetenschappers verschillende cognitieve interpretaties van dezelfde dreiging (Klinke et al. 2002) en normatieve problemen, waarbij het niet gaat over de interpretatie van kennis maar over wat wel en niet normatief acceptabel is aan een risico (IRGC 2005). Bij samenwerking in innovatietrajecten – de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen is een vorm van innovatie - is vertrouwen daarom van groot belang. Bij innovatie is het zorgvuldig sturen van relaties door middel van contracten en regelgeving problematisch als gevolg van zowel de onzekerheid die gepaard gaat met innovatie als het nieuwe van de verworven kennis (WRR 2008). Vertrouwen heeft in dit kader echter last van wat de WRR omschrijft als "causale ambiguïteit": als er iets misgaat, is vaak niet duidelijk wat er is misgegaan en waarom. Het is dan cruciaal om niet direct uit te gaan van het ergste – incompetentie of zelfs boze opzet uit opportunisme – en de relatie te verbreken (*exit*). Open communicatie (*voice*) van beide kanten is dan geboden. De veroorzaker moet transparant zijn over zwakheden en fouten en deze tijdig melden, zodat daar zo snel mogelijk **samen** adequaat op kan worden gereageerd. Deze vrijwillige transparantie van de ene partij moet echter wel worden verdiend door de andere partij; door hier ondanks eventuele schade toch constructief mee om te gaan: bij een gemeld probleem niet automatisch blaam en straf, maar gezamenlijke inzet voor verbetering (WRR 2008)

Zowel bij onzekere als bij ambigue risicoproblemen beveelt de WRR een nieuwe risicobenadering aan, die het voorzorgsbeginsel centraal stelt. Hierbij is het uitgangspunt, "dat de kwetsbaarheid van mensen, samenleving en natuurlijke omgeving een proactieve omgang met onzekerheden eist". Niet risico's maar onzekerheden staan centraal (Ewald 2002). In deze context impliceert voorzorg:

1. dat er actief onderzoek wordt georganiseerd om gesignaleerde onzekerheden te vertalen in bespreekbare risico's;
2. dat monitoring van lange-termijn milieu- en gezondheidseffecten plaats moet vinden en dat voorzieningen worden ingericht voor early warning van mogelijke schadelijke effecten;
3. dat risicoproblemen vanuit een grote diversiteit van gezichtspunten bestudeerd en beoordeeld worden;
4. dat er duidelijke eisen worden gesteld aan het toezicht en de onafhankelijkheid van regulerende organen;
5. dat een bredere beoordeling van technologieën plaatsvindt met specifieke aandacht voor "best practices";
6. dat expliciet gezocht wordt naar middelen om de kwetsbaarheid van systemen te verminderen en veerkracht te bevorderen;

7. dat afhankelijk van specifieke onzekerheden, invoering van een nieuwe technologie of het gebruik van bepaalde materialen en processen vooralsnog verboden wordt.

Volgens de Gezondheidsraad (GR) zijn ambiguïteit, onzekerheid en complexiteit bij toepassing van het verzorgingsbeginsel in de praktijk niet scherp van elkaar af te grenzen. Ze zijn ook niet onafhankelijk van elkaar. Grote complexiteit en onzekerheid werken ambiguïteit in de hand. Desalniettemin vergen ze in principe elk een eigen, specifieke strategie van aanpak (WRR 2008; GR 2008b). Bij ambiguïteit is dat overleg en debat om gemeenschappelijke waarden te identificeren, onderling begrip te kweken en opties uit te werken die de direct betrokkenen in staat stellen de eigen visie te realiseren. Onzekerheid vraagt daarentegen om een alerte, zorgvuldige en redelijke, op de aard en ernst van de situatie toegesneden handelswijze. Complexiteit tenslotte is het meest gebaat bij een multidisciplinair discours tussen wetenschappelijke en ervaringsdeskundigen om op basis van alle beschikbare informatie een zo goed en volledig mogelijk beeld van het vraagstuk te vormen.

De GR wijst op het gegeven, dat het bij de ontwikkeling en uitvoering van risicobeleid in het kader van *good governance* essentieel is dat relevante maatschappelijke partijen hierin betrokken worden en dat openheid en transparantie centraal staan (GR 2008b). Het voordeel van deze aanpak is naast een bredere inbreng van kennis (inclusief ervaringskennis) en perspectieven ook een breder draagvlak voor genomen besluiten. Mede door de toenemende toegankelijkheid van al dan niet betrouwbare informatie via het internet en het mondiger worden van burgers, vindt in Nederland in hoog tempo een verschuiving plaats van een *high-trust* naar een *low-trust* samenleving. Actieve bevordering van informatiesymmetrie onder relevante maatschappelijke partijen zal de kans verkleinen dat “early warnings” onopgemerkt blijven of lichtvaardig in de wind worden geslagen, en daardoor (vroeg)tijdig ingrijpen faciliteren. Als schade optreedt, kan deze zo beperkt worden (“*learning by restricted error*”).

3.3 Vertrouwen

Vertrouwen is een containerbegrip, dat academisch moeilijk eenduidig te definiëren is. Het is onder meer beschreven als een gedrag, een houding, een verwachting, een contingency variabele, een structuurvariabele, een sociale agency variabele en een interpersoonlijke variable (McKnight et al. 1999). Vertrouwen wordt beïnvloed door emoties maar ook door belangen. Factoren als integriteit, geloofwaardigheid en betrouwbaarheid spelen hierbij een rol, en gelden als proximi van vertrouwen (Karssing 2006). Nooteboom (2002) heeft vertrouwen gedefinieerd als “de bereidheid van mensen in

functionele afhankelijkheidsrelaties het risico te ondergaan, dat andere partijen hen zullen schaden, met de verwachting dat dit niet zo zal zijn, zelfs als er gepercipieerde mogelijkheden en prikkels daartoe bestaan". De mate waarin we iemand vertrouwen, is nauw verbonden met de normen en waarden die we impliciet hanteren. Schuyt et al. (2003) maken onderscheid tussen "vertrouwen in" (*trust*) en "vertrouwen op" (*confidence*). "Vertrouwen in" speelt zich af tussen personen. "Vertrouwen op" betreft in hun benadering vormen van institutioneel vertrouwen. Het vertrouwen van burgers op organisaties voor het structureren van hun onderling verkeer of de behartiging van hun (collectieve) belangen, is een vorm van institutioneel vertrouwen. Institutioneel vertrouwen is echter niet alleen gericht op formele instituties, maar ook op sociaal-culturele normen, die het gedrag van personen aan bepaalde regels bindt. Er ontstaat onderling vertrouwen op basis van gedeelde normen, waarden en gewoontes, die mensen zich in de loop der tijd eigen maken en die het onderlinge verkeer voorspellen (Meurs 2008). Institutioneel vertrouwen werkt door in het vertrouwen op persoonlijk niveau (Schuyt et al. 2003). Als we een bepaalde organisatie (bijvoorbeeld een bedrijf of ziekenhuis) vertrouwen, vertrouwen we de medewerkers. Dit is ook een belangrijke bestaansreden van beroepsverenigingen (Karssing 2006).

Vertrouwen bevordert de samenwerking tussen mensen en organisaties, en maakt spreiding van verantwoordelijkheden mogelijk. In dit verband is relationeel vertrouwen de hoeksteen. Het geloof of de perceptie dat een specifieke ander kan en wil handelen in het belang van positieve uitkomsten, is hierbij het uitgangspunt (McLain et al. 1999). "Kan" refereert naar het vermogen of competenties om deze positieve uitkomsten te realiseren; "wil" naar de kwaliteit van het voornemen om daartoe al dan niet in actie te komen (Nootboom 2002). Relationeel vertrouwen is een vereiste in situaties van informatie-asymmetrie. Onevenwichtigheid in de informatie, die partijen bezitten, kan leiden tot opportunistisch gedrag van de partij die de meeste informatie bezit. Informatie-asymmetrie en opportunisme beïnvloeden elkaar en leiden tot onzekerheid. Relationeel vertrouwen vermindert (de angst voor) opportunistisch gedrag (Gulati 1995). Het delen van kennis, één van de belangrijkste resources van commerciële organisaties (Den Hertog et al. 1997; Weggeman 1997), vereist een grote mate van vertrouwen. Vertrouwen is te beschouwen als een essentieel onderdeel van een (werk)relatie tussen partijen. Partijen, die goed met elkaar (willen) samenwerken, zullen zich actief moeten inzetten om het onderling vertrouwen op te bouwen en te versterken. Veel auteurs wijzen op het feit, dat vertrouwen in de meeste gevallen pas na een aanzienlijke periode van samenwerking wordt opgebouwd maar heel snel kan worden afgebroken (Dasgupta 1988). "Vertrouwen komt te voet en gaat te paard". Vertrouwen is een hypothese van betrouwbaarheid. Een daad van onbetrouwbaarheid kan die in één klap teniet doen. Hoe negatiever de gevolgen, hoe meer vertrouwen wordt vernietigd en hoe moeilijker het vertrouwen weer op te bouwen is. De

kwetsbaarheid van vertrouwen wordt vergroot door het afgenomen zelfvertrouwen van de partij wiens vertrouwen is beschaamd. De (onverwachte) schending van het vertrouwen betekent tenslotte, dat de betrouwbaarheid van de andere partij slecht was ingeschat (McLain et al. 1999). Blijken van betrouwbaarheid zijn geen bewijs van betrouwbaarheid in de toekomst (van Schilfgaarde et al. 2009).

Vertrouwen en risico zijn twee zijden van dezelfde medaille. Een andere partij vertrouwen is een risico, maar schept de mogelijkheid andere gepercipieerde risico's te verminderen. Ervoor kiezen de andere partij te vertrouwen impliceert dat het daarmee verbonden risico lager wordt ingeschat dan het risico van een negatieve uitkomst als deze partij niet vertrouwd wordt. Vertrouwen vereist de inschatting dat mogelijke positieve uitkomsten het risico van afhankelijkheid en kwetsbaarheid waard zijn. Vanuit dit perspectief zijn het opbouwen en hebben van onderling vertrouwen rationele onderdelen van samenwerkingsprocessen, en beïnvloeden zij dus de uitkomsten. Vertrouwen is in deze context van grote betekenis in het omgaan met ambiguïteit en onzekerheid (McLain et al. 1999). Het vormt een substituuat voor het streven van hierbij betrokken actoren om middels meer en betere informatie hun onzekerheid te reduceren. Luhmann (1979) stelt, dat er meer vertrouwen nodig is naarmate er meer onzekerheid is, maar dat vertrouwen niet leidt tot minder onzekerheid maar eerder tot meer acceptatie daarvan. Het belang van vertrouwen in deze situaties is des te groter, omdat er geen echt alternatief voor is. Vanuit de economische theorie is bekend, dat waterdichte afspraken lastig zijn te formuleren en er dus bijna altijd sprake zal zijn van onzekerheid over het gedrag van anderen (Couwenberg 2003). Het instellen of aanscherpen van toezicht en contrôle kan bovendien worden beschouwd als een verplaatsing van vertrouwen: *Quis custodiet ipsos custodes* (Wie bewaakt de bewakers)? In de nieuwe situatie moeten we ook de toezichthouders weer vertrouwen. Toezicht en controle zijn dan ook eerder bronnen van institutioneel vertrouwen dan een alternatief voor vertrouwen (Pellegrino 1991).

In markten is (gedeeld) vertrouwen meestal prestatieafhankelijk. Het delen van kennis met andere organisaties vindt plaats in een gereguleerde context, waarbij het gezamenlijk doel en de verdeling van eventueel te verkrijgen toegevoegde waarde zorgvuldig vooraf contractueel wordt vastgelegd (Das et al. 1996; 1998) Dit is onder andere het geval bij allianties of netwerken, die zich richten op innovatie. In organisaties gericht op innovaties is de kans dat de nieuwe producten, die ontwikkeld worden, daadwerkelijk succesvol gecommmercialiseerd kunnen worden vaak kleiner dan dat zij mislukken. De concrete winst uit de samenwerking bestaat dan uit de nieuw verworven kennis of technologie (Kogut et al. 1996; de Man et al. 2007). Voor de farmaceutische industrie geldt, dat van elke 10000 chemische verbindingen, die zij synthetiseert, uiteindelijk (gemiddeld) één (0,1 %) de

status van geregistreerd geneesmiddel bereikt (Gad 2005). De totale ontwikkelingskosten van één innovatief geneesmiddel worden geschat op circa US\$ 800 miljoen (DiMasi et al. 2003; Adams et al. 2006). Met het oog op de commerciële belangen van hun beperkte aantal succesvolle producten is bescherming van intellectuele-eigendomsrechten (*productkennis*) de afgelopen jaren uitgegroeid tot een bedrijfskundig dogma (Europese Commissie 2009). Deze kennis vertegenwoordigt geld en (markt)macht; ook in de sfeer van toekomstige concurrentie met producenten van generische geneesmiddelen. In de farmaceutische markt is kennisdeling dan ook beperkt. Partijen vertrouwen elkaar niet, en nemen strenge voorzorgsmaatregelen om te voorkomen dat een andere partij er “met de kennis vandoor gaat” of deze onbedoeld aan de openbaarheid prijs geeft. Ook registratieautoriteiten lijken zich niet aan dit branchespecifieke gedrag te kunnen onttrekken. Het niet willen delen van (product)kennis en het verzwijgen van negatieve gegevens over haar producten heeft het maatschappelijk vertrouwen in de industrie de afgelopen jaren sterk ondermijnd (RVZ 2008; Nefarma 2008b). Putters et al. (2006) stelden bij hun onderzoek naar innovaties in de geneesmiddelenbranche vast, dat het wantrouwen jegens de farmaceutische industrie groot is.

Voor de ontwikkeling of verbetering van vertrouwen is het belangrijk, dat actoren investeren in wederzijds begrip en de meerwaarde van verschillende inzichten benutten. Das et al. (1998) beschrijven vier methoden om aan vertrouwen te werken.

a) *Vertrouwen door het nemen van risico's*

Veel theorieën beschrijven risico als de spiegel van vertrouwen. Risico en vertrouwen hebben een elkaar versterkende relatie. Wanneer een partij merkt dat de ander bewust risico's neemt door hem te vertrouwen, is die partij ook gemotiveerder om zich verantwoordelijk te gedragen; of te wel, dat in hem gestelde vertrouwen niet te beschamen. Het nemen van meer risico leidt zo tot meer vertrouwen, wat weer de bereidheid tot het nemen van nog meer risico vergroot etc. Het bewust nemen van meer risico (lees: het zich kwetsbaar durven opstellen) door een partij is een effectieve manier om het vertrouwen bij de andere organisatie te vergroten.

b) *Vertrouwen door bewaking van balans tussen geven en nemen*

Hier is het basisprincipe, dat de partij die het meest bijdraagt in een samenwerkingsverband hier ook het meest profijt van moet hebben. Karakteristieken als “eerlijkheid” en “rechtvaardigheid” zijn hierop van toepassing. Wanneer een organisatie onder deze omstandigheden de indruk krijgt te worden gebruikt ter meerdere glorie van de andere partij, zal dat het vertrouwen schaden en leiden tot wantrouwen. Het wederzijds

vertrouwen zal toenemen als beide partijen hun individuele voordeel uit de samenwerking ervaren als een juiste reflectie van de door hun geleverde bijdrage en inspanning. Bewaking van de balans tussen geven (“input”) en nemen (“benefit”) is met name in prille relaties belangrijk

c) ***Vertrouwen door communicatie***

Communicatie is een randvoorwaarde voor het opbouwen en onderhouden van relaties. Met elkaar praten en naar elkaar luisteren faciliteert het bemerken van verschillen in inzicht of mening. Het tijdig bespreken daarvan draagt bij aan het voorkomen van conflicten. Het bevordert eveneens bij beide partijen een juist begrip van de verwachtingen ten aanzien van de resultaten van de samenwerking en hoe deze aansluiten op ieders wensen. Dit schept vertrouwen en versterkt de motivatie tot samenwerking. Het snel en zorgvuldig delen van informatie leidt tot informatiesymmetrie, en het ontwikkelen van gedeelde normen en waarden. De kwaliteit van de communicatie is in dit kader vanzelfsprekend belangrijker dan de kwantiteit daarvan.

d) ***Vertrouwen door aanpassen***

Wanneer een partij bereidheid toont om het eigen natuurlijk gedrag aan te passen, omdat dat per saldo de relatie ten goede komt, zal dit het onderling vertrouwen vergroten. Aanpassing van gedragspatronen is notoir moeilijk. De waardering, die dit bij de andere partij oproept, uit zich vaak in het schenken van meer vertrouwen. Hoe meer vertrouwen een organisatie krijgt, hoe meer ruimte zij heeft voor het nemen van risico's (*risicotoelatend gedrag*). Dit maakt het mogelijk om meer initiatieven te ontplooien en ook “moeilijke” zaken aan te pakken. Teveel of blind vertrouwen kan echter grote nadelen hebben: de andere partij kan dan teveel risico nemen zonder dat dit vooraf met elkaar is besproken. Vertrouwen en beheersing (“control”) behoren in evenwicht te zijn, om doorschieten in uitersten te voorkomen. Sturen op beheersing bij afnemend vertrouwen werkt vaak contraproductief; teveel vertrouwen zonder beheersing kan leiden tot onaanvaardbare risico's (Linker 2006).

Vertrouwen is dus een basisvoorwaarde voor goed presterende organisaties en netwerken. Vertrouwen maakt allianties en samenwerkingsverbanden efficiënter en effectiever, omdat minder contrôle op de partners hoeft te worden toegepast en er een actieve uitwisseling van kennis en informatie plaatsvindt. Als het vertrouwen in allianties en netwerken groeit, nemen de kansen op succesvolle innovaties toe (de Man 2006).

3.4 Conceptueel kader

Het bewijzen en het beoordelen van de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen ten tijde van registratie is in de afgelopen 25 jaar sterk ingekaderd. Volgens Schellekens (2009) is de industrie kapot gereguleerd: *“Een verzoek tot markttoelating telt tegenwoordig 100000 pagina’s..... Bij de beoordeling van de nieuwe medicijnen wordt gekeken of aan de honderden voorschriften is voldaan waarin de eisen voor een nieuw geneesmiddel uitputtend zijn beschreven, van de kwaliteitscontrole op de grondstoffen tot en met wat op de verpakking moet worden vermeld.... En als het middel is toegelaten, is de fabrikant er nog niet. Want die heeft ook de verplichting de veiligheid van het middel te blijven volgen.”* Als CBG-lid beschikt hij over uitgebreide kennis en expertise op dit gebied. Zijn visie duidt op professionele twijfel aan het praktisch nut van de bestaande institutionele vormgeving van risicoassessment en risicomanagement op het terrein van de geneesmiddelenveiligheid.

Hoewel het model volledig voldoet aan de eisen van de klassieke risicobenadering (WRR 2008), laat de praktijk zien dat dit onvoldoende garanties biedt voor de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen (Abraham 2009; van Grootheest 2008). De registratieautoriteiten hebben de afgelopen jaren in reactie op het optreden van ernstige, niet voorziene bijwerkingen of hun bijsluitertekst aangescherpt of het geneesmiddel zelfs van de markt gehaald. Dit beleid heeft de maatschappelijke zorg over de (on)veiligheid van nieuwe geneesmiddelen echter eerder versterkt dan gereduceerd, en de kwaliteit en transparantie van het door het CBG uitgeoefende toezicht ter discussie gesteld. Er is internationaal sprake van een toenemende behoefte aan strenger, “onafhankelijker” toezicht en vooral meer en betere informatie over het risicoprofiel van nieuwe geneesmiddelen. Dehue wil, dat het CBG inzage biedt in de wetenschappelijke rapporten waarop het toelating van geneesmiddelen baseert. Niet om de mondige patiënt quasi-inzicht te geven maar om andere wetenschappelijke experts de mogelijkheid te bieden de observaties en conclusies van het CBG kritisch te analyseren (Dehue 2009).

Uitgaande van Schellekens’ cri de coeur is het echter de vraag in hoeverre nog meer gegevens en een nog strenger toezicht de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen concreet kunnen of zullen verbeteren. Er lijkt in deze context sprake van een unieke combinatie van respectievelijk een onzekerheids-, informatie- en veiligheidsparadox. De enorme toename in wetenschappelijke kennis maakt ons in het algemeen steeds meer bewust van de onzekerheden waarmee wetenschappelijke conclusies en aanbevelingen gepaard gaan. Dit legt zeker op het gebied van veiligheid weer de basis voor de roep om nog meer en beter onderzoek. Terwijl wetenschappelijk onderzoek aan de bron ligt van onzekerheid, bestaat tegelijkertijd de hoop dat meer wetenschappelijke studie tot meer zekerheid zal leiden: de onzekerheidsparadox (van Asselt et al. 2006). Het is daarnaast algemeen geaccepteerd, dat hoe meer informatie beschikbaar is, hoe ontoegankelijker deze informatie vaak

wordt (Cuilenberg 1982). Het gevolg daarvan is, dat nieuwe informatie onzekerheden niet reduceert, maar juist nieuwe vragen oproept: de informatieparadox (Putters et al. 2006). Rond 40000 medisch-wetenschappelijke tijdschriften publiceren wereldwijd jaarlijks meer dan twee miljoen artikelen (RVZ 2007). Medisch specialisten moeten dagelijks tussen de vijftien en dertig artikelen lezen om bij te blijven op hun vakgebied; voor generalisten als huisartsen is dit een veelvoud (Offringa et al. 2003). Hoewel informatie een solide fundament is voor weloverwogen oordelen en beslissingen, is zeker in de medisch-farmaceutische wetenschap de informatieberg uitgegroeid tot een moeilijk doordringbaar geheel van elkaar overlappende kennis. De kennis is er vaak wel, maar de tijd en het overzicht ontbreken om die goed te doorgronden en te benutten. Soms is medische kennis zelfs tegenstrijdig en voor meer dan een uitleg vatbaar (*bijv. van roken krijg je kanker maar wordt je ook minder gauw dement*). Het juist beoordelen van nieuwe informatie over geneesmiddelen lijkt ook eenvoudiger dan het in de praktijk vaak is. Bij een structureel gebrek aan overzicht kan de informatieberg zelfs verworden tot een grabbelton, waaruit men naar behoefte wetenschappelijk gevalideerde informatie kan putten om ieder gewenst standpunt aannemelijk te maken. Meer meten is niet automatisch meer weten. Er is van eenzelfde benadering sprake bij de veiligheidsparadox: door meer regels uit te vaardigen om geneesmiddelen (nog) veiliger te maken, wordt de sfeer van onveiligheid en angst eerder versterkt dan verminderd (Coebergh 2009). De eisen, die we stellen aan veiligheid, nemen alleen maar toe met het niveau van veiligheid dat al bestaat. In dit verband stelt Leufkens (2009) terecht, dat bij het bepalen van de geschiktheid van een medicijn voor een bepaalde patiëntengroep rekening moet worden gehouden met een onzekerheidsfactor: *“Het blijft een beslissing op één moment in de tijd en met een marge van onzekerheid. Het vragen naar absolute zekerheid staat gelijk aan het stopzetten van de ontwikkeling van medicijnen”*.

Naar WRR-maatstaven is hier sprake van een onzeker en/of ambigue risicoprobleem. Er bestaat wetenschappelijke en maatschappelijke controverse over de (potentiële) risico's van nieuwe geneesmiddelen. Zoals in hoofdstuk 2.2 besproken is er ten tijde van registratie veel kennis over de veiligheid van geneesmiddelen beschikbaar, maar berust deze vooral op door de farmaceutische industrie gegenereerde en gecontroleerde gegevens uit het registratiedossier en maar in zeer beperkte mate op objectieve gebruikservaring in de dagelijkse praktijk. Leufkens (2009) erkent, dat het CBG niet kan beoordelen wat de industrie niet in het registratiedossier vermeldt, en dat het tot zijn dagelijks werk behoort om dan door te vragen en zondig opnieuw eisen te stellen. Overheden vertrouwen er in het algemeen op, dat de industrie in het belang van de gezondheid van de patiënten integer omgaat met deze kennisvoorsprong en snel inspeelt op vroege signalen van onveiligheid. De afgelopen jaren is echter regelmatig beschreven hoe deze aanzienlijke informatieasymmetrie de industrie heeft verleid tot maatschappelijk ongewenst opportunistisch

gedrag (Jonkers 2007; RVZ 2008; Sismondo 2007; Angell 2004, 2007). Het institutioneel vertrouwen in haar integriteit is ernstig beschadigd en omgeslagen in maatschappelijk wantrouwen (Putters et al. 2006).

Zoals in hoofdstuk 2.3 beschreven, is daardoor zelfs de kwaliteit en betrouwbaarheid van haar onderzoek naar de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen ter discussie komen te staan (Turner 2008; Dehue 2009). Het gegeven, dat de registratieautoriteiten onder druk van de industrie ook de EPARs en PSURs van geneesmiddelen niet vrijgeven en dus in hun beoordeling daarvan niet transparant zijn, voedt het wantrouwen verder. Dit beleid staat op gespannen voet met de principe's van *good governance* (zie hoofdstuk 3.2), en versterkt de indruk van *regulatory capture*. De toegevoegde waarde van toezicht staat hierdoor nog meer ter discussie. Toezicht veronderstelt kennis en consensus. Op beide aspecten is het toezicht op de geneesmiddelenveiligheid echter omstreden. De schattingen van hun risico's door de toezichthouder, wetenschappers, relevante maatschappelijke organisaties, de professie en (individuele) burgers lopen uiteen zonder direct uitzicht op consensus. Zoals besproken in hoofdstuk 3.2 beveelt de WRR voor de aanpak van onzekere en ambigue risicoproblemen toepassing van het voorzorgsbeginsel aan (WRR 2008). In de in deze scriptie beschreven farmaceutische context impliceert voorzorg mijns inziens met name

- a) dat er actief onderzoek wordt georganiseerd om gesignaleerde onzekerheden te vertalen in bespreekbare risico's;
- b) dat monitoring van lange-termijn gezondheidseffecten plaats moet vinden en dat voorzieningen worden ingericht voor early warning van mogelijke schadelijke effecten;
- c) dat risicoproblemen vanuit een grote diversiteit van gezichtspunten bestudeerd en beoordeeld worden;
- d) dat er duidelijke eisen worden gesteld aan het toezicht en de onafhankelijkheid van regulerende organen.

Met zijn standpunt, dat een beslissing over toelating van een geneesmiddel op de markt altijd een beslissing is op één moment in de tijd en met een marge van onzekerheid, erkent Leufkens, dat het CBG registratie van nieuwe geneesmiddelen niet ziet als certificering van hun absolute of "werkelijke" veiligheid. Volgens Busfield (2006) is dat voor de farmaceutische industrie en in de ogen van de gemiddelde arts en patiënt wel het geval. Hoewel de door de EMEA of het CBG in overleg met de registratiehouder van het product opgestelde bijsluitertekst het officiële uitgangspunt vormt bij beoordeling van hun veiligheid in de praktijk, bieden de bij de registratieaanvraag ingediende RMP's meer inzicht in het eigenlijke risicoprofiel van nieuwe geneesmiddelen. Deze RMP's genereren bij

correcte implementatie de noodzakelijk geachte, aanvullende wetenschappelijke informatie om de bij registratie gesignaleerde onzekerheid rond de veiligheid van het geneesmiddel te vertalen in bespreekbare risico's (Carbarns et al. 2007). Het na registratie actief registreren van bijwerkingen door overheidsinstanties zoals het LAREB in Nederland, en op internationale schaal door de farmaceutische bedrijven zelf, kan omschreven worden als adequate monitoring van lange-termijn gezondheidseffecten (Härmark et al. 2008). Deze aanpak faciliteert ook "early warning" voor nieuwe bijwerkingen, en het beter inschatten van veiligheidsrisico's bij wijdverbreid gebruik van het geneesmiddel in de algemene bevolking.

In de medisch-wetenschappelijk literatuur bestaat consensus, dat we ons nu niet alleen meer dan voorheen bewust zijn van mogelijke bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen maar door een in ICH-verband wereldwijd doorgevoerd uniform coderingssysteem [MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)] ook beter in staat zijn deze te registreren en te analyseren (Brown 2004; Härmark et al. 2008). 'Datamining', het gericht zoeken naar associaties tussen bijwerkingen en geneesmiddelen in grote bestanden van meldingen, heeft zich de afgelopen decennia sterk ontwikkeld (Puijenbroek 2001). Hierdoor komen eerder bijwerkingen aan het licht, die anders niet of pas veel later zouden zijn onderkend. Deze waarneming rechtvaardigt de vraag of nieuwe geneesmiddelen werkelijk "minder veilig" zijn dan oude geneesmiddelen, zoals wordt beweerd, of dat dit bestempeld moet worden tot een wetenschappelijk vooroordeel dat voorbijgaat aan hun betere en intensievere bewaking. Omdat sneller meer, en kwalitatief betere gegevens beschikbaar zijn over hun veiligheid, en deze informatie ook sneller en uitgebreider in de wetenschappelijke literatuur en in de media besproken wordt dan vroeger bij "oude" geneesmiddelen, bestaat de mogelijkheid dat wetenschappelijk met twee maten gemeten wordt (Edwards 2009). In hoeverre wordt hier (subjectieve) risico-perceptie verward met (objectief) risico-assessment, en hoe beïnvloedt dit het handelen van registratieautoriteiten (Schmid et al. 2007; Edwards et al. 2009)?

Edwards (2009) noemt onder andere als voorbeeld het besluit van de FDA om nieuwe geneesmiddelen, die een dodelijke verandering in hartritme ("verlenging van het QT-interval op een electrocardiogram") kunnen veroorzaken, te beschouwen als zeer gevaarlijk en dit in hun bijsluiter ook als zodanig te laten vermelden. De meeste artsen zullen deze middelen dan niet (meer) voorschrijven. De kans, dat dit probleem zich in werkelijkheid voordoet, wordt geschat op 1 : 35000 (Montanez et al. 2004). Dit risico is vergelijkbaar met het risico op een dodelijke anafylactische shock bij gebruik van penicilline: circa 1 : 50000 (Idsoe et al. 1968). Het ene middel is niet wezenlijk gevaarlijker dan het andere. Het "oude" penicilline wordt echter nog steeds zonder bijzondere voorzorgen gebruikt. Volgens Edwards (2009) zijn de registratieautoriteiten onder druk van de media

en patiënten tegenwoordig “alserter en agressiever” in hun aanpak van risicodragende geneesmiddelen. Schmid et al. (2007) zijn van mening, dat registratieautoriteiten hierin soms zelfs doorschieten. Nieuwe geneesmiddelen zijn daardoor eerder veiliger in gebruik dan “oude”, waarvan de veiligheid aanzienlijk slechter is onderzocht en gedocumenteerd! Anders dan vroeger krijgen nieuwe geneesmiddelen minder tijd en gelegenheid hun klinisch nut empirisch te bewijzen. Er zijn diverse geneesmiddelen, waarvan de productregistratie was ingetrokken, die na herbeoordeling van hun veiligheidsprofiel en na aanscherping van hun indicatie, opnieuw worden geregistreerd [bijvoorbeeld thalidomide (Softenon®) en alosetron (Lotronex®)]. Zij stellen, dat geen enkel geneesmiddel vrij is van bijwerkingen en veilig gebruik mede afhankelijk is van hoe en in welke dosering het in de klinische praktijk wordt toegepast. Nieuwe geneesmiddelen hebben meer dan oude te lijden onder (negatieve) risico-perceptie.

Deze bevinding onderstreept het belang van zorgvuldige communicatie en informatieverschaffing over de (relatieve) veiligheid van nieuwe geneesmiddelen; zowel naar zorgprofessionals als naar patiënten. Al wordt de wetenschappelijke betrouwbaarheid van promotionele uitingen van de farmaceutische industrie maatschappelijk in twijfel getrokken, dragen deze toch bij aan vergroting van de productkennis onder artsen en patiënten. Het betrekken van de farmaceutische industrie bij het op- en bijstellen van behandelingsrichtlijnen diskwalificeert de inhoud daarvan ook niet bij voorbaat als wetenschappelijk onbetrouwbaar. De RVZ (2008) merkt hierover op, dat wanneer een bestaande richtlijn achterhaald is, omdat er een bewezen kosteneffectiever geneesmiddel beschikbaar is, “externe druk” juist gewenst is om deze richtlijn versneld te actualiseren. *Uitgangspunt moet zijn, dat in beginsel alle informatie die gerelateerd is aan een op de markt beschikbaar geneesmiddel openbaar is. Dit houdt in, dat het CBG (toelating tot de markt) en het CVZ (vergoeding) niet alleen hun rapportages, maar ook de gegevens waarop deze rapportages gebaseerd zijn publiek toegankelijk moet maken (RVZ 2008).*

Farmaceutische bedrijven zouden zich meer moeten realiseren, dat geheimzinnigheid rond de veiligheid van hun geneesmiddelen op termijn de gezondheid van patiënten (hun klanten) schaadt, hun kostbare reputatie ondermijnt, en het basale maatschappelijke vertrouwen in farmacotherapie als geheel reduceert of zelfs doet omslaan in wantrouwen (van Grootheest 2008). Dit komt hun financieel-economische belangen niet ten goede. Door zich zo sterk van de maatschappij te vervreemden, dat veel marktpartijen haar moreel vermogen in twijfel trekken, verspeelt de farmaceutische industrie zoveel goodwill, dat dit niet alleen haar samenwerking met andere marktpartijen bemoeilijkt maar ook de wortels van haar voortbestaan bedreigt. In de jaren 50 verwoordde de oprichter van Merck – tegenwoordig één van de grootste farmaceutische bedrijven –

deze als volgt: *“We try never to forget that medicine is for the people. It is not for the profits. The profits follow, and if we have remembered that, they have never failed to appear. The better we have remembered it, the larger they have been”* (Burke et al. 2008). Vanuit dit managementprincipe ontstond een organisatie, die van 1987 - 1993 gedurende zeven achtereenvolgende jaren door het economisch gezaghebbende tijdschrift Fortune werd uitgeroepen tot *“America’s most admired company”* (Vagelos et al. 2006). Deze prestatie is door geen enkel ander bedrijf overtroffen. Merck stond symbool voor ethiek, hoogstaande wetenschap, goede en veilige geneesmiddelen en gerichtheid op het verbeteren van de gezondheid en het welzijn van patiënten. Dat het daarnaast mooie omzet- en winststijgingen liet zien was meegenomen. Het werd het bedrijf maatschappelijk gegend om zijn grote bijdrage, die het leverde aan maatschappij.

Merck is bedrijfskundig een schoolvoorbeeld van hoe maatschappelijk verantwoord ondernemen en hoge winsten samen kunnen gaan, maar tegelijkertijd door het Vioxx-drama ook een schoolvoorbeeld van hoe één daad van onbetrouwbaarheid vertrouwen in één klap teniet kan doen (Santoro et al. 2005). Zoals besproken in hoofdstuk 3.3 geldt ook hier, dat hoe negatiever de gevolgen zijn, hoe meer vertrouwen wordt vernietigd en hoe moeilijker het is vertrouwen weer op te bouwen. Merck is de klap nog altijd niet te boven. Het illustreert daarom goed welke uitdaging de farmaceutische industrie in de breedte heeft om haar geschonden imago en reputatie te herstellen. Het zal hiertoe initiatieven moeten ontwikkelen, die aansluiten op de maatschappelijke wens om meer transparantie en meer integriteit in de omgang met en publicatie van gegevens over geneesmiddelen, die zo belangrijk zijn voor hun effectief en veilig gebruik. Transparantie maakt voorlichting, informatie en eventueel omstreden beslissingen inhoudelijk toetsbaar. Het delen van kennis en het verminderen van informatieasymmetrie tussen partijen bevordert het relationeel vertrouwen. Uitgangspunt moet zijn, dat in het belang van de patiënt in beginsel alle informatie, die bijdraagt aan diens veilig(er) gebruik van geneesmiddelen, openbaar is. Goede onderlinge communicatie is een randvoorwaarde voor het opbouwen en onderhouden van productieve relaties.

Putters et al. (2006) stellen terecht, *“dat wantrouwen in een omgeving van sterke wederzijdse afhankelijkheden ertoe leidt dat nieuwe medicijnen.....nogal traag in professionele richtlijnen en protocollen terechtkomen, dat het voorschrijfgedrag niet altijd meer aansluit bij de state-of-the-art en dat patiënten verstoken blijven van relevante informatie over mogelijke medicijnen en behandelwijzen”*. Verbetering van deze situatie komt alle partijen ten goede. In dit kader is het echter essentieel dat marktpartijen weer het risico (durven) nemen de farmaceutische industrie het vertrouwen te schenken, dat voor succesvol samenwerken en innoveren noodzakelijk is.

Het in werking treden van de nieuwe Europese richtlijn voor geneesmiddelenbewaking aan het eind van 2009 zal, zoals beschreven in hoofdstuk 2.4 en conform het voorzorgsbeginsel, het rapporteren en documenteren van de bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen aan strengere eisen onderwerpen (Europese Commissie 2008). Het toezicht van de registratieautoriteiten wordt hierdoor versterkt. Hoewel dit aansluit bij het toegenomen maatschappelijk wantrouwen in de integriteit van de farmaceutische industrie bij het pro-actief bewaken van de veiligheid van haar producten, verwachten experts niet dat deze hierdoor wezenlijk zal verbeteren. Zij geven aan, dat in dit kader een sterkere professionele en maatschappelijke bewustwording van het belang om bijwerkingen te melden noodzakelijk is (Lopez-Gonzalez et al. 2009). Naar schatting wordt slechts 6% van alle bijwerkingen gerapporteerd (Hazell et al. 2006). Cohen (2001) geeft aan, *“that side effects are massively underreported”*. Hierdoor duurt het langer *“early warning signals”* waar te nemen en/of om bij registratie nog onbekende veiligheidsrisico's objectief te kwantificeren. Het spontaan melden van bijwerkingen door zorgprofessionals en/of patiënten is het meest effectief in het snel opsporen van geneesmiddelenonveiligheid (Wysowsky et al. 2005).

Volgens een meta-analyse van Lopez-Gonzalez et al. (2009) naar de achtergrond van onderrapportage van bijwerkingen zijn onder artsen medisch specialisten daarin het meest nalatig. Het niet melden was gerelateerd aan een mix van factoren gerelateerd aan kennis en houding; in volgorde van voorkomen: onwetendheid (*alleen ernstige bijwerkingen hoeven te worden gemeld*), gebrek aan zelfvertrouwen (*angst om belachelijk gemaakt te worden bij het melden van reeds bekende bijwerkingen*), lethargie (*een mengeling van acceptatie en gebrek aan tijd of interesse om rapportageformulieren in te vullen*), onverschilligheid (*mijn ene melding is niet belangrijk in het grote totaal*), onzekerheid (*het is niet mogelijk vast te stellen of de opgetreden bijwerking veroorzaakt werd door het betrokken geneesmiddel*) en zelfgenoegzaamheid (*er worden alleen veilige middelen geregistreerd*). Er werd geconcludeerd, dat overheden door middel van gerichte maatregelen het meldgedrag onder zorgprofessionals aanzienlijk kunnen verbeteren. Specifieke initiatieven daartoe bleken inderdaad zeer effectief (Figueiras et al. 2006). Het is aannemelijk, dat meer en beter melden van bijwerkingen in combinatie met een pro-actievere monitoring daarvan in Europese gegevensbestanden nationale en Europese toezichthouders beter in staat zal stellen de medicatieveiligheid in het algemeen te bevorderen dan het aan de farmaceutische industrie opleggen van nieuwe verplichtingen met betrekking tot de rapportage van bijwerkingen of het doen van aanvullend klinisch onderzoek.

Het door de WRR aanbevolen bestuderen en beoordelen van risicoproblemen vanuit een grote diversiteit van gezichtspunten verdiept het inzicht in de achtergronden daarvan en draagt daarmee

de kiem in zich van het vinden van maatschappelijk breed gedragen oplossingen. De in hoofdstukken 2.3 en 2.4 besproken multidisciplinaire initiatieven ten aanzien het verbeteren van (de begrijpelijkheid van) bijsluiterteksten tonen aan, dat belangentegenstellingen succesvol kunnen worden overbrugd ten dienste van medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg. Hoewel de huisarts wettelijk niet beperkt wordt in zijn voorschrijfgedrag, houdt hij steeds meer rekening met aanbevelingen uit multidisciplinair opgestelde geneesmiddelenevaluaties, behandelingsrichtlijnen en interdisciplinair farmacotherapeutisch overleg. De RVZ (2008) beschrijft, dat richtlijnen een steeds belangrijkere rol spelen bij het voorschrijven van geneesmiddelen en dat zij uitgangspunt zijn bij een kwalitatief verantwoorde zorg. In juridische zin vormen zij een professionele standaard (RVZ 2007a). Zij zijn een belangrijk element in de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO art 153): *“De hulpverlener moet bij zijn werkzaamheden de zorg van een goed hulpverlener in acht nemen en handelt daarbij in overeenstemming met de op hem rustende verantwoordelijkheid, voortvloeiende uit de voor hulpverleners geldende professionele standaard”*. Richtlijnen zijn echter niet bindend in juridische zin. Huisartsen kunnen en mogen van de richtlijn afwijken. Hoewel dit nog regelmatig voorkomt, volgen huisartsen in meerderheid de NHG-Standaarden (Braspenning et al. 2004; Westerhuis et al. 2009). Nu veel patiënten beter in staat zijn om wetenschappelijke informatie inhoudelijk naar waarde te schatten, de rechten van patiënten op kwalitatief goede en toetsbare zorg een sterkere wettelijke basis krijgen en *concordance* uitgroeit tot een nieuwe standaard voor farmacotherapie in de eerstelijnszorg, is de huisarts hier niet alleen juridisch en professioneel (“afdekken van risico”) maar ook persoonlijk (“efficiëntere, en dus minder tijdrovende bijscholing”) bij gebaat. Ook de farmaceutische industrie lijkt zich niet te willen onttrekken aan deze trend, nu wereldwijd sprake is van herijking van de rol van artsenbezoekers. Nefarma geeft aan, dat de afgelopen jaren “een aanmerkelijke accentverschuiving heeft plaatsgevonden naar wetenschappelijke voorlichting”. Artsenbezoekers richten zich nu op het verstrekken van informatie, *die huisartsen kunnen gebruiken bij gesprekken met patiënten* (Nefarma 2009a). Het verbeteren van medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg door middel van nauwere, intensievere samenwerking tussen alle betrokken partijen lijkt “op uitvoerend niveau” volop in ontwikkeling.

4. Resultaten veldonderzoek

4.1 Inleiding

De veiligheidsproblemen met nieuwe geneesmiddelen in de afgelopen jaren onderstrepen de noodzaak om, behalve met de bekende risico's waarvoor via gevestigde procedures van risicoassessment en –management gedetailleerd beleid ontwikkeld is, ook rekening te houden met potentiële risico's. Vanuit dit besef lijkt ook in de medisch-farmaceutische sector implementatie van het voorzorgsbeginsel veld te winnen. De managementstructuren, informatieverwerking en regelgeving richten zich steeds meer op het proactief opsporen van onzekerheden, om deze zo snel mogelijk te transformeren tot bespreekbare risico's. Zo worden artsen nadrukkelijker aangespoord om bijwerkingen van geneesmiddelen die zij bij hun patiënten zien – of denken te zien – te melden. Dit is sinds invoering van de Geneesmiddelenwet in 2007 ook verplicht! De in 2005 de in Europees verband ingevoerde RMPs zijn een voorbeeld van proactief handelen in het omgaan met de onzekere risico's van het gebruik van nieuwe geneesmiddelen, waar in de medische praktijk nog weinig ervaring mee is opgedaan. Mijn veldonderzoek richt zich op het vaststellen hoe in Nederland de potentiële risico's van nieuwe geneesmiddelen beoordeeld worden, hoe met hun onzekere veiligheid wordt omgegaan en hoe voorschrijvers daar uiteindelijk - al dan niet adequaat geïnformeerd door experts en/of beroepsorganisaties - naar handelen in hun medische praktijk. Dit hoofdstuk beschrijft de resultaten van de interviews met vertegenwoordigers van relevante partijen, die betrokken zijn bij het bevorderen van kwalitatief goede farmacotherapie en verantwoorde medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg. Op grond van de bevindingen uit mijn literatuuronderzoek heb ik hierbij gekozen voor het NHG, het Geneesmiddelenbulletin, het College voor Zorgverzekeringen in zijn hoedanigheid als uitgever van het Farmacotherapeutisch Kompas, het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen in de persoon van één van zijn hierbij nauw betrokken leden, het LAREB, de RVZ in haar rol als adviesorgaan van VWS en opsteller van het rapport "Farmaceutische industrie en geneesmiddelengebruik", en tenslotte Nefarma als vertegenwoordiger van de innoverende farmaceutische industrie.

4.2 Resultaten interviews

4.2.1 Risico's & veiligheid van nieuwe geneesmiddelen in eerste 2 jaar na registratie

Zoals verwacht op grond van mijn literatuurstudie, bevestigden alle geïnterviewde personen dat in de eerste 2 jaren na registratie van een nieuw geneesmiddel meer bijwerkingen gemeld werden. *"Een registratiedossier bevat doorgaans gegevens van enkele honderden tot enkele duizenden patiënten hetgeen betekent dat zeldzame tot zeer zeldzame bijwerkingen, die later blijken te kunnen*

optreden vaak niet zijn gevonden in het preregistratieonderzoek. Dat is volstrekt logisch en helaas onvermijdelijk tenzij men de ontwikkeling van geneesmiddelen nog veel langduriger en nog veel kostbaarder wil maken dan nu thans het geval is. Investeren in het beter en vaker melden van bijwerkingen is het best en het goedkoopst” (Hoofdredacteur Farmacotherapeutisch Kompas).

Het optreden van nieuwe bijwerkingen bij grootschalig gebruik komt niet onverwacht. *“In de eerste 2 jaren na registratie verschillen de gemelde bijwerkingen vaak in ernst en aantal ten opzichte van de gegevens, die bij het CBG bekend zijn. Hierbij houden wij rekening met het Weber-effect: na registratie stijgt het aantal meldingen van bijwerkingen tot na 2 jaar een piek bereikt wordt, om daarna jaarlijks geleidelijk af te nemen. Het LAREB zet zich in om in deze periode de alertheid van artsen op het melden van bijwerking extra hoog te houden. Omdat de populaties in het preregistratieonderzoek relatief klein zijn en het middel door de beperkte duur van de trial slechts kort gebruikt wordt, worden zeldzame bijwerkingen (die bijvoorbeeld optreden bij 1 : 10000 patiënten) dan niet waargenomen. Het middel is ook vaak niet getest bij oudere patiënten met veel comorbiditeit, die veel (nieuwe) geneesmiddelen gebruiken of bij kinderen. In deze patiëntengroepen worden regelmatig (nieuwe) bijwerkingen gemeld” (Regio-coördinator LAREB).*

Deze uitspraken bevestigen, dat experts buiten het CBG zich ervan bewust zijn, dat de bij registratie vastgestelde risico's van nieuwe geneesmiddelen het bestaan van andere, onbekende potentiële risico's niet uitsluiten. Zij houden er rekening mee, dat deze zich binnen 2 jaar zullen manifesteren en nemen proactief maatregelen om deze zo snel mogelijk op te sporen. *“Meestal ontbreekt in het registratiedossier relevante informatie over het gebruik van het geneesmiddel bij ouderen en kinderen. Dit is voor huisartsen echter zeer belangrijk. Onderzoeksgegevens van “de standaardpatiënt” in klinisch onderzoek laten zich niet extrapoleren. Dit blijft een zwakte in de beoordeling van de veiligheid van het geneesmiddel..... Het echte veiligheidsprofiel van een nieuw geneesmiddel is vaak pas na 3 – 5 jaar duidelijk. Soms duurt dit zelfs langer, zoals bijvoorbeeld bij de 3^e generatie anticonceptiepillen waarbij is gebleken dat de kans op veneuze thrombose groter is dan bij pillen van de 2^e generatie” (Staflid van het NHG).*

“De opzet en onderzoekspopulaties van het klinisch onderzoek, dat voor registratie van nieuwe geneesmiddelen vereist is, staan niet toe bij registratie vergaande conclusies te verbinden aan hun veiligheid..... Het waarnemen van sommige lange termijn bijwerkingen duurt soms jaren, soms zelfs enige generaties, zoals bijvoorbeeld het geval was bij het gebruik van DES” (Lid van het CBG). Het is in het werkveld duidelijk, dat het een aantal jaren duurt voordat de echte risico's en veiligheid van nieuwe geneesmiddelen wetenschappelijk zorgvuldig beoordeeld kunnen worden. De indruk, dat

nieuwe geneesmiddelen meer veiligheidsproblemen veroorzaken dan oude, wordt als onjuist omschreven. *“We hebben tegenwoordig niet meer problemen met geneesmiddelen dan vroeger. Die zijn er altijd geweest en die zullen er ook altijd blijven. Vroeger hadden we echter helemaal niets om die wetenschappelijk te beoordelen. Vóór het Softenon-drama bestond er geen verplichting tot openbare registratie van bijwerkingen postmarketing. Nu hebben we RMPs, en worden bijwerkingen wereldwijd sneller en uniformer geregistreerd. We kunnen ze beter analyseren. Het is dus een misverstand, dat er nu meer veiligheidsproblemen zijn met nieuwe geneesmiddelen dan vroeger. Dat geldt ook voor het optreden van zulke problemen in de eerstelijnszorg. Huisartsen zijn van nature conservatief met het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. Zij wachten daar vaak mee totdat het in de NHG-Standaarden of in de formularia is opgenomen. Middelen, die pas op de markt zijn, worden door huisartsen niet zo vaak massaal voorgeschreven. Dat is volgens mij meer het probleem van de tweedelij. Het is in het algemeen misschien wel zo, dat de alertheid van huisartsen op het melden van bijwerkingen verbeterd moet worden. Omdat zij nieuwe geneesmiddelen aan “echte” patiënten voorschrijven, is dat belangrijk om onbekende bijwerkingen sneller te vinden* (Lid van het CBG).

Hoewel verschillend wordt gedacht over de discipline van medische beroepsgroepen in het melden van bijwerkingen, wordt het belang daarvan voor het verbeteren van het veilig gebruik van nieuwe geneesmiddelen breed gedragen. Uit deze reacties valt af te leiden, dat het standpunt van het CBG ten aanzien van de veiligheid van een nieuw geneesmiddel bij registratie door relevante partijen niet beschouwd wordt als absoluut maar als relatief. Het wordt erkend, dat bij gebruik bij “echte” patiënten nieuwe bijwerkingen kunnen optreden, die niet in de bijsluiters zijn opgenomen. Iedereen erkent het belang van melding daarvan om het aantal gegevens uit te breiden, dat noodzakelijk is voor betere beoordeling van de incidentie en prevalentie. Tegelijkertijd is het opvallend, dat op dit vlak de discipline onder alle betrokkenen (inclusief patiënten) suboptimaal is. De observatie uit mijn literatuurstudie, dat huisartsen meer dan voorheen snel en frequent nieuwe geneesmiddelen zouden voorschrijven en dat dit nieuwe veiligheidsrisico's voor patiënten in de eerstelijns zou opleveren, behoeft nuancering.

4.2.2 Bijwerkingenregistratie en Risico Management Plannen

In Nederland bekleedt het LAREB op het gebied van bijwerkingenregistratie een centrale plaats. Het is ook internationaal actief op het gebied van de farmacovigilantie, zowel door zijn bijdrage aan de WHO internationale database van bijwerkingen als door zijn medewerking aan ontwikkeling van methoden en meldsystemen om deze gegevens gebruiksvriendelijk te maken voor verbeterde

farmacotherapie. Het heeft contacten met centra in meer dan 100 landen. De databank van het LAREB, die voor iedereen toegankelijk is op www.lareb.nl, is voor veel landen een referentie. Het LAREB is ook actief in respectievelijk de *International Society of Pharmacovigilance* en de *International Society of Pharmacoepidemiology*. Dit wijdvertakte internationale netwerk stelt het LAREB in staat de geneesmiddelenbewaking op een zeer hoog peil te handhaven. Het geneesmiddelengebruik in Nederland is tenslotte maar een fractie van het geneesmiddelengebruik wereldwijd. De internationale samenwerking is essentieel om zeldzame bijwerkingen sneller op te sporen. Het LAREB werkt in opdracht van het ministerie van VWS en rapporteert aan het CBG. Het heeft direct en inhoudelijk contact met “het veld”: artsen, apothekers, verpleegkundigen en allen die direct bij praktische farmacotherapie betrokken zijn. Het LAREB richt zich bij haar werk nadrukkelijk op de patiënt. Het is echter van mening, dat geneesmiddelenveiligheid de verantwoordelijkheid is van allen die hierbij betrokken zijn. Deze benadering sluit aan bij de visie van de WRR, dat de verantwoordelijkheid voor het beperken van risico’s – ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen zijn zo’n risico – gedeeld wordt door de hierbij betrokken partijen. Het alert zijn op bijwerkingen en deze daadwerkelijk melden is erg belangrijk. Het LAREB stelt op zijn website daarom ook vrij en voor iedereen toegankelijk informatie beschikbaar over de veiligheid van geneesmiddelen en de meldingen, die zijn binnengekomen.

“Helaas is er altijd onderrapportage. Voor veel huisartsen en openbare apothekers zijn bijwerkingen van geneesmiddelen geen specifiek aandachtspunt in hun zorgverlening. Hun alertheid kan beter. Toch melden huisartsen en openbare apothekers in verhouding het best en het meest; specialisten en vooral ziekenhuisapothekers in verhouding minder. Voor 2009 wil het LAREB het aantal meldingen van ernstige bijwerkingen in ziekenhuizen met 50% verhogen. Daar is 2008 al een publiciteitscampagne voor gestart. De gedachte is dat in de ziekenhuizen eerder nieuwe geneesmiddelen gebruikt worden en ook voor ernstigere indicaties dan in de eerstelijnszorg, en dat daar dus ook meer vooral ernstige bijwerkingen opgespoord kunnen worden dan nu het geval is. Inmiddels melden medische specialisten overigens al wat beter. Patiënten kunnen ook rechtstreeks bijwerkingen melden bij het LAREB. In 2008 waren van de 7414 meldingen er 1304 van patiënten. In 2006 is het LAREB in samenwerking met het CBG en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP) ook gestart met een nieuwe vorm van geneesmiddelenbewaking: Lareb Intensive Monitoring (LIM). Dit systeem is een aanvulling op het systeem van vrijwillige meldingen en beoogt sneller en gericht informatie te verzamelen over nieuwe geneesmiddelen. De ervaringen van gebruikers staan hierbij centraal. Apothekers vragen patiënten, die een te onderzoeken middel voor het eerst in de apotheek ophalen, of zij willen meedoen. Deze gebruikers kunnen vervolgens per email korte vragenlijsten invullen. Zo kunnen (signalen van) bijwerkingen van

nieuwe geneesmiddel proactief in een vroeg stadium worden opgespoord. Daarnaast krijgen wij ook meldingen binnen van de farmaceutische industrie, die verplicht is ernstige bijwerkingen aan ons door te geven. Deze gegevens zijn overigens ook allemaal terug te vinden op onze website” (Regio-coördinator LAREB).

Uit deze informatie blijkt, dat het LAREB’s rol op het gebied van bijwerkingenregistratie brede acceptatie geniet en door de omvang en kwaliteit van zijn gegevensbestanden ook in staat is altijd actuele, nadere informatie over het risicoprofiel van nieuwe geneesmiddelen te verschaffen als aanvulling op wat daarover door het CBG in de bijsluiters is opgenomen. Deze gegevensbestanden worden ook proactief benut voor datamining: het proactief zoeken naar mogelijke verbanden tussen bijwerkingen en geneesmiddelen. *“Elke melding van een bijwerking wordt zorgvuldig onderzocht voordat deze in de database wordt opgenomen. Zorgverleners vullen de meldingsformulieren in het algemeen goed in, zodat alle essentiële gegevens onmiddellijk beschikbaar zijn. Bij ernstige bijwerkingen ontvangen we ook vaak een kopie van de geanonimiseerde ontslagbrief. Bepaalde meldingen van bijwerkingen, zoals anafylaxie die optreedt binnen 2 of 3 uur na inname van het geneesmiddel, vormen een duidelijk signaal dat dit daaraan gerelateerd is. Bij andere meldingen van bijwerkingen, zoals bijvoorbeeld haaruitval waarvoor diverse oorzaken bestaan, is dat moeilijker vast te stellen. Het LAREB diskwalificeert echter geen enkele melding: liever één te veel dan één te weinig. De database wordt standaard gebruikt voor datamining. Het LAREB rapporteert zijn bevindingen eenmaal per kwartaal aan het CBG. In sommige gevallen betreft dit ook speciale Nederlandse overzichtsrapporten over geneesmiddelen, die internationaal in het nieuws waren. De kwartaalberichten zijn vrij toegankelijk via de website. Het CBG beslist uiteindelijk over eventuele vervolgacties met fabrikanten of aanpassingen van de bijsluiters (Regio-coördinator LAREB).*

Het LAREB is op de hoogte van (de inhoud van) RMPs maar is niet betrokken bij het beoordelen of monitoren van hun uitvoering. Dit is de verantwoordelijkheid van het CBG. De RMPs zijn een voorbeeld van een meer proactieve benadering ten aanzien van het risicomanagement van nieuwe geneesmiddelen. Het bestaat uit twee delen. Het eerste deel betreft “een veiligheidsspecificatie” (*wat weten we en wat weten we niet?*) in combinatie met “een farmacovigilantieplan” (*hoe worden de hiaten in onze kennis opgevuld?*). Het tweede deel bespreekt de eventuele noodzaak van speciale risicoreducerende maatregelen (*risk minimisation plan*), en zo ja, hoe deze in de praktijk worden gebracht. De veiligheidsspecificatie omschrijft de vastgestelde risico’s (bewijs geleverd), de potentiële risico’s (reden voor verdenking; bewijs niet geleverd) en de ontbrekende informatie (langdurig gebruik, interacties, gebruik bij populaties met een potentieel verhoogd risico enz.). Bij de beoordeling van potentiële risico’s wordt scherp gelet op effecten van geneesmiddelen, die niet

statistisch significant waren, waargenomen waren in preklinisch onderzoek, gezien zijn bij andere geneesmiddelen van dezelfde klasse en te verwachten zijn op basis van farmacologische eigenschappen. Ook effecten, die al elders op de wereld (maar nog niet in Nederland) zijn waargenomen, moeten besproken worden. Het farmacovigilantieplan moet aangeven, hoe deze hiaten in het risicoprofiel worden opgevuld (onderzoek, tijdsduur/planning en rapportages). Als veiligheidsproblemen niet voldoende effectief via de productinformatie (o.a. bijsluiter) kunnen worden voorkomen, moeten speciale risicoreducerende maatregelen worden voorgesteld. In dit kader kan bijvoorbeeld speciaal voorlichtingsmateriaal voor artsen, apothekers en patiënten noodzakelijk zijn. Isotretinoïne of thalidomide (het vroegere "Softenon") zijn producten, die zeer werkzaam zijn bij respectievelijk ernstige acne en een vorm van kanker maar die zeer schadelijk zijn voor de foetus tijdens zwangerschap. De betrokken fabrikanten hebben maatregelen moeten nemen om het risico op deze ongewilde bijwerking tot een minimum te beperken.

"Hoewel de RMPs voldoen, kunnen zij nog veel beter. De informatie is vaak "grijs" en niet "zwart-wit", maar biedt wel beter inzicht in het veiligheidsprofiel van een geneesmiddel. Het CBG en de EMEA kunnen de industrie nu effectiever aanspreken op hun inspanningen de veiligheid van hun producten proactief te verduidelijken. De eerste ervaringen zijn zeker positief, al zijn de registratiedossiers van nu toch al veel dikker en beter dan vroeger. Helaas worden de geneesmiddelen nog steeds onvoldoende getest onder "echte, real-life patiënten" om ze na registratie in de eerstelijns te kunnen voorschrijven zonder zorg over het optreden van nieuwe bijwerkingen. In dit verband is het helaas zo, dat farmaceutische bedrijven die veel en uitgebreid onderzoek doen om hun geneesmiddel beter en veiliger te maken in gebruik, daarvoor vaak 'gestraft' worden omdat het daardoor aan meer kritiek komt bloot te staan. Omdat we collectief meer meten en dus weten, kan door informatieoverload sneller paniek ontstaan bij niet adequaat geïnformeerde of deskundige personen. Minder onderzoek is in dit verband commercieel gezien voor de industrie eigenlijk beter: less exposure. Dat is ook het voordeel van oude geneesmiddelen. Ze zijn misschien net zo 'slecht' of zelfs 'slechter' (bijvoorbeeld oude versus moderne antidepressiva), maar omdat we dat nooit zo uitgebreid gedocumenteerd hebben als nu verplicht is, blijft dat onderbelicht. En, het ontbreekt helaas aan middelen en politieke wil om dat alsnog te doen" (Lid van het CBG).

Deze reacties bevestigen de resultaten van de literatuurstudie, dat registratieautoriteiten en voorschrijvers op één lijn zitten in hun streven potentiële risico's van nieuwe geneesmiddelen proactief te onderzoeken om de kans op gezondheidsschade tot een minimum te beperken. Hoewel net als het spontaan rapporteren van bijwerkingen ook de inhoud en uitvoering van RMPs verder kan verbeteren, is het onomstreden dat essentiële informatie over geneesmiddelenrisico's nu sneller dan

vroeger beschikbaar is, beter beoordeeld kan worden en daardoor eerder tot noodzakelijke voorzorgsmaatregelen leidt.

4.2.3 Kwaliteit en informatie over nieuwe geneesmiddelen; rol behandelingsrichtlijnen

Bij de registratie vat de bijsluiter het risicoprofiel van een nieuw geneesmiddel samen. De tekst komt tot stand in overleg tussen het CBG en de fabrikant. Op basis daarvan beoordelen voorschrijvers en patiënten de veiligheid. Het CVZ of het Farmacotherapeutisch Kompas (FK) conformeert zich aan het CBG-oordeel, en past zijn preparaatteksten later ook trouw aan aan wijzigingen die het CBG daarin doorvoert op geleide van nieuwe veiligheidsinformatie uit PSURs. *“Het CVZ of het FK beoordeelt niet de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen. Dat is de taak van het CBG..... Daarbij wordt op grond van de in het registratiedossier aanwezige gegevens een Samenvatting van Productkenmerken (=Summary of Product Characteristics; SPC) gemaakt.... Het FK stelt aan de hand van de SPC een preparaattekst op, die intern wordt gemaakt door deskundigen en in het FK wordt opgenomen. Indien later de SPC wordt aangepast, omdat bijvoorbeeld nieuwe gegevens betreffende de veiligheid beschikbaar zijn gekomen of nieuwe indicaties zijn geregistreerd, worden die ook in de preparaattekst van het FK verwerkt (type 1 en type 2 wijzigingen)..... Thans gaat dat proces van aanpassing van de website (www.fk.cvz.nl) viermaal per jaar; de papieren uitgave wordt jaarlijks uitgebracht”* (Hoofdredacteur FK).

Het Gebu en het NHG varen een onafhankelijker koers ten opzichte van de beoordeling van het CBG dan het FK. *“Het Gebu richt zich vooral op geneesmiddelen, die veel in de eerstelijnszorg worden voorgeschreven voor vaak voorkomende klachten. Hierbij richt de redactie zich op ‘New Chemical Entities (NCEs)’. Me-too’s krijgen zelden aandacht. Beoordeling van nieuwe producten vindt pas plaats als de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ hun therapeutische (meer)waarde heeft bepaald. Hierbij zijn echter noch het CFH-rapport noch het beoordelingsrapport van het CBG het uitgangspunt. Het Gebu baseert zijn oordeel alleen op kwalitatief onomstreden onderzoeksgegevens uit de medisch-wetenschappelijke literatuur. Data uit dubbelblind, gerandomiseerd klinisch onderzoek (RCTs), dat gepubliceerd is in peer-reviewed journals, zijn hiervan een voorbeeld. Bij twijfel over de interpretatie worden ook de EPARs bestudeerd op de EMEA-website. In het eerste jaar na registratie zijn de beschikbare gegevens kwalitatief en kwantitatief meestal onvoldoende om tot een goed afgewogen oordeel te komen. Vaak zijn de onderzoekspopulaties in door de farmaceutische industrie gefinancierd onderzoek niet representatief voor de gemiddelde huisartsenpopulatie. Soms is de methodologie van het onderzoek dubieus. De parameters om effectiviteit te meten zijn bij sommige indicaties ook wetenschappelijk omstreden. Als je op zulke parameters een statistisch significant*

verschil tussen actieve en placebobehandeling vaststelt, betekent dat dus nog niet dat het effect ook klinisch significant is. Dit geldt bijvoorbeeld bij de beoordeling van antidepressiva. Het Gebu beoordeelt de meeste nieuwe geneesmiddelen daarom vaak als +/- . Bij registratie is op grond van de Gebu-criteria het aantal beschikbare gegevens over bijwerkingen ook onvoldoende om de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen goed te kunnen beoordelen. Na 5 jaar zijn er meestal wel meer maar kwalitatief vaak niet betere data over het product beschikbaar. Het ontbreekt echter ook dan aan direct vergelijkend onderzoek van het nieuwe met het bestaande "standard product" (head-to-head clinical trials) om de relatieve voordelen wetenschappelijk adequaat vast te stellen; zowel qua effectiviteit als qua veiligheid. In dit verband is het wellicht interessant, dat het Gebu van de 54 producten, die het in de periode 2002 – 2008 beoordeelde, maar vier als een nuttig product met toegevoegde waarde kwalificeerde. Het is hierbij relevant, dat alle oordelen in de rubriek nieuwe geneesmiddelen vóór publicatie voorgelegd worden aan circa 30 referenten in het veld. De stukken worden ook altijd voor commentaar naar de fabrikant gestuurd. Tot nu toe bestond er zelden dwingende (wetenschappelijke) noodzaak de inhoud aan te passen" (Hoofdredacteur Gebu).

Uit het Gebu-commentaar kan worden afgeleid, dat het het CBG-oordeel over nieuwe geneesmiddelen niet overneemt als basis voor het eigen oordeel. Het Gebu is ook kritischer. "CBG-oordelen zijn wetenschappelijk te mager om zinvol te zijn voor de medicus practicus. Het Gebu geniet groot draagvlak onder huisartsen, omdat het als enige, erkend onafhankelijke tijdschrift snel basale, bruikbare informatie over nieuwe geneesmiddelen verspreidt. We maken in het Gebu bewust geen reclame voor geneesmiddelen. Ons oordeel wordt in het geheel niet beïnvloed door commerciële overwegingen. We zijn daarom ook toegelaten als lid van de International Society of Drug Bulletins, dat daartoe als voorwaarde stelt dat je in je uitgaven alleen gebruik maakt van peer-reviewed artikelen en elke vorm van reclame weigert" (Hoofdredacteur Gebu).

Net als het Gebu is ook het NHG terughoudend in 'het omarmen' van nieuwe geneesmiddelen. "Het NHG voert een conservatief beleid ten aanzien van opname van nieuwe geneesmiddelen in zijn standaarden. Bij beoordeling van hun veiligheid en effectiviteit is niet het oordeel van het CBG bij registratie leidend, maar het oordeel van voorschrijvers (referenten), die in de praktijk met het middel ervaring hebben opgedaan. Het duurt gemiddeld 5 jaar vóór een me-too geneesmiddel een NHG-Standaard haalt. Voor 'doorbraakgeneesmiddelen' kan het sneller; dit is echter uitzonderlijk. Als een nieuw middel wordt vermeldt, maakt het NHG gebruik van publicaties van het Gebu (erg belangrijk), het Farmacotherapeutisch Kompas (belangrijk), informatie op de websites van EMEA/FDA/CBG (minder belangrijk) en eigen literatuurstudie (uitgangspunt van meningsvorming). Als het Gebu een nieuw geneesmiddel 'positief' (bijv. ++) beoordeelt, is dat voor het NHG reden tot actie om het middel

sneller in de relevante Standaard op te nemen. Dit is echter eerder uitzondering dan regel. In principe worden alleen gegevens uit dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek uit de medisch-wetenschappelijke literatuur gebruikt om het middel te beoordelen. De resultaten van observational studies zijn wetenschappelijk niet altijd voldoende betrouwbaar. Deze zijn ook vaak door de farmaceutische industrie opgezet om andere dan puur wetenschappelijke doeleinden. Voor informatie over bijwerkingen benadert het NHG incidenteel het LAREB. Relevante informatie over gebruik van geneesmiddelen bij ouderen (met veel co-morbiditeit) en kinderen ontbreekt vaak. Dit is voor huisartsen echter zeer belangrijk” (Staflid NHG).

De NHG-Standaarden zijn onder huisartsen gemeengoed. Hoewel niet alle huisartsen even gedisciplineerd zijn om zich in hun behandelingen en voorschrijfgedrag daaraan te conformeren, is ‘de compliance’ groot. *“Huisartsen bellen vaak met het NHG over de actuele inhoud van de Standaarden, maar ook voor de laatste informatie over nieuwe geneesmiddelen. Je geeft zo goed mogelijk antwoord, en als dat niet mogelijk is pak je dit onderwerp op voor een eventuele tussentijdse beoordeling. Dit duurt tussen de 3 en 6 maanden. Je gaat daartoe over als in korte tijd veel huisartsen het NHG met dezelfde vraag benaderen. In principe wordt elke Standaard eens per 5 jaar aangepast. Zowel nieuwe Standaarden als updates van oude worden voorbereid door een NHG-staflid, dat na uitgebreide literatuurstudie en intern overleg een voorstel uitwerkt voor een werkgroep bestaande uit externe referenten (in meerderheid praktiserende huisartsen, apothekers). Na goedkeuring bespreekt de staf van het NHG het voorstel, waarna het voor een eindoordeel wordt voorgelegd aan een Autorisatiecommissie, die onder meer bestaat uit hoogleraren huisartsgeneeskunde. Na goedkeuring worden eventueel nog relevante medische specialismen geconsulteerd, om de inhoud zoveel mogelijk te laten aansluiten bij hun praktijk” (Staflid NHG).*

Hoewel het Gebu in beginsel de toegevoegde waarde van richtlijnen in twijfel trekt, neemt het ten aanzien van de NHG-Standaarden een genuanceerder standpunt in. *“Het NHG is een wetenschappelijk degelijke organisatie. De Standaarden zijn qua praktijkbenadering en wetenschappelijke inhoud ‘een juweeltje’, dat wereldwijd navolging begint te krijgen. Veel andere richtlijnen zijn wetenschappelijk zwak onderbouwd, komen onvoldoende zorgvuldig tot stand en zijn te vaak niet up-to-date. Het mooie van de Standaarden is, dat ze kiezen voor een sobere medische benadering en altijd de dagelijkse praktijk van huisartsen als uitgangspunt kiezen. Niet alles wat nieuw is, is per definitie beter” (Hoofdredacteur Gebu).*

Het standpunt van Nefarma is, dat het door de conservatieve benadering van het NHG onnodig lang duurt voordat patiënten toegang krijgen tot betere farmacotherapie. Nefarma is van mening, dat

farmabedrijven als geen ander verstand hebben van ziekte en gezondheid en in die hoedanigheid, veel meer dan nu het geval is, patiënten daar rechtstreeks over moeten kunnen informeren. Dit kan binnen door de overheid vastgestelde grenzen tegenwoordig ook via websites. *“Ontelbaar veel patiënten gaan anno 2009 bij vragen over hun gezondheid eerst te rade bij ‘dokter Google’. Internet speelt een niet meer te negeren rol in het leven en welzijn van de Nederlander. Wie zeker wil zijn, dat hij te maken heeft met deskundige, verantwoorde (want getoetste) informatie moet vooral bij websites te rade gaan waarin de experts hun kennis over ziekte, preventie en mogelijke farmaceutische behandeling beschikbaar stellen. Die bieden immers een gezond tegenwicht tegen de vaak op veel minder (of zelfs geen) kennis gebaseerde gezondheidsclaims waar het internet óók vol mee staat. Misschien komt iemand.....tot de conclusie, dat een bezoek aan de huisarts zinvol is. Wat is daar dan mis mee? Een huisarts, die zijn vak verstaat, is prima in staat zijn ‘patiënt’ gerust te stellen als er toch niets aan de hand is. Is er wel sprake van een echte aandoening, dan kiest hij in overleg met zijn patiënt voor de beste behandeling. Dat kán betekenen, dat hij een recept uitschrijft voor een geneesmiddel, maar dat bepaalt hij nog altijd zelf en niet de maker van een van de vele websites, die zijn patiënt mogelijk heeft geraadpleegd. Een huisarts, die beweert dat dergelijke sites leiden tot overmedicatie, diskwalificeert zijn eigen beroepsgroep. Of moet de dokter misschien nog even wennen aan de goed-geïnformeerde mondige patiënt?”* (Directeur Nefarma).

Om dezelfde reden is Nefarma ook van mening, dat richtlijnen altijd moeten voldoen aan de laatste stand van wetenschap en praktijk. Ze dienen op basis van goede procedures en strakke tijdschema’s te worden opgesteld en onderhouden door experts, waaronder in elk geval artsen en patiënten. Nefarma draagt daar graag bij aan ‘levende’ richtlijnen. Richtlijnen zijn een raamwerk voor optimalisatie van het klinisch handelen van artsen om patiënten zo goed mogelijk te behandelen. De organisatie, die verantwoordelijk is voor richtlijnen moet snel kunnen inspelen op veranderingen, die tot aanpassing van richtlijnen leiden. Nefarma gaat ervan uit dat de onlangs door de minister van VWS ingestelde Regieraad Kwaliteit van Zorg daarop zal toezien. *“Nefarma is een integere en loyale partner in het streven naar goede farmacotherapie en veilig gebruik van geneesmiddelen”* (Senior beleidsadviseur Nefarma).

In een reactie op recente kritiek van TROS-Radar op het maken van onnodige symptoombreclame op websites van geneesmiddelenfabrikanten’ stelt Nefarma-directeur Michel Dutrée: *“We mogen geen reclame maken (KW: voor geneesmiddelen die alleen op doktersrecept verkrijgbaar zijn). Maar we mogen wel informatie geven. En dat doen wij dan ook, bijvoorbeeld op internet. Het is schier onmogelijk om dingen te doen die niet mogen, gezien de richtlijnen en het toezicht. Maar het mag toch niet zo zijn dat we niet trots mogen zijn op de middelen die we maken?..... Patiënten zijn mondig*

genoeg om informatie op waarde te oordelen..... Wij werken van harte mee aan alle vormen van informatie.”

“Nefarma heeft op haar website veel informatieve documenten, die vrij kunnen worden gedownload om ieders inzicht in het juist gebruik van geneesmiddelen te vergroten. Het is misschien zo, dat de farmaceutische industrie wereldwijd in haar handelen niet altijd brandschoon is geweest maar in de discussie daarover ontbreekt soms de nuance. Het is voor de toekomst essentieel om daar de Nederlandse vestigingen niet voortdurend op te blijven aanspreken als initiatieven ter verbetering van de geneesmiddelenveiligheid besproken worden. Nefarma kan en wil daar goed en constructief aan bijdragen” (Senior beleidsadviseur Nefarma).

Het geïnterviewde lid van het CBG is van mening, dat verbetering van medicatieveiligheid in de eerstelijns niet alleen een kwestie is van betere voorlichting en informatie over goed geneesmiddelengebruik maar ook een betere scholing van artsen op het gebied van farmacologie. *“Medische studenten moeten hier veel meer uren onderwijs over krijgen, en dan al leren dat het gebruik van geneesmiddelen nooit helemaal risicovrij is en dat het melden van bijwerkingen essentieel is om geneesmiddelenveiligheid te verbeteren. Dit is ook goed voor de farmaceutische industrie die dan beter met artsen kan samenwerken. Nu hebben apothekers door hun surplus aan kennis op dit terrein vaak een (te) dominante rol in het FTO. Al doen zij hun vak absoluut goed, zij dragen niet zoals de huisarts eindverantwoordelijkheid voor de patiënt”.*

De kwaliteit van de informatievoorziening over (de veiligheid van) nieuwe geneesmiddelen is in de medische praktijk omstreden. Het Gebu en het NHG nemen het oordeel van het CBG niet kwalitatief over, en evalueren deze producten opnieuw vanuit een praktisch oogpunt op grond van streng op kwaliteit geselecteerde publicaties in de peer-reviewed medisch-wetenschappelijke literatuur. Het uitbrengen van een goed gefundeerd gebruikadvies aan huisartsen en apothekers duurt daardoor lang. Het FK daarentegen volgt de oordelen van het CBG bij het op- en bijstellen van zijn preparaatteksten, hoewel het in dit kader ook eigen interne deskundigen daar een breder perspectief omheen laat bouwen. Nefarma lijkt “het slachtoffer” te zijn van het gebrek aan vertrouwen in de integriteit van de farmaceutische industrie bij de relevante marktpartijen. Hoe legitiem en oprecht de argumenten van Nefarma ook (mogen) zijn met betrekking tot haar goede intenties en haar commitment ten aanzien van het bevorderen van goede, verantwoorde en veilige farmacotherapie in Nederland, haar activiteiten lijken allen met achterdocht te worden gevolgd en beoordeeld; zelfs op het gebied van informatieverschaffing!

4.2.4 Samenwerking van eerste- en tweedelijnszorg

De RVZ (2008) signaleert, dat veel extra- en intramurale richtlijnen niet op elkaar aansluiten en dat dit de geneesmiddelenveiligheid negatief beïnvloedt. Navraag in hoeverre de RVZ de minister van VWS adviseert over de opzet van de Regieraad Kwaliteit van Zorg, stelt de RVZ *“dat dit aan VWS is. De RVZ is een adviesorgaan aan de regering, in de praktijk de minister van VWS, waar het gaat om het te voeren beleid; de follow-up moet van andere partijen komen. De RVZ hier verder geen bemoeienis mee”* (Projectleider RVZ).

De door de RVZ gesignaleerde deficiënties in de samenwerking tussen de eerste- en tweedelijns komen overeen met de observaties in de praktijk. *“Het NHG legt (updates van) zijn Standaarden in principe altijd voor advies voor aan de relevante medisch specialistische beroepsverenigingen om hun inhoud goed te laten aansluiten bij hun praktijken. Omgekeerd is dat echter niet altijd het geval. Het NHG neemt ook waar, dat de invloed van de farmaceutische industrie op (de ontwikkeling van) richtlijnen in de tweedelijns soms groter is dan binnen het NHG het geval is. Medisch specialisten zien qua patiëntenproblematiek ook vaak maar het topje van de ijsberg, terwijl de huisarts ‘alles’ overziet en ook eindverantwoordelijk is voor de behandeling van zijn patiënten. Eigenlijk zouden er meer transmurale richtlijnen moeten komen om de samenwerking tussen de eerste- en tweedelijnszorg te verbeteren. Voor bepaalde aandoeningen, zoals diabetes en asthma/COPD zijn we overigens verder dan voor andere minder frequent voorkomende aandoeningen. De invoering van het Electronisch Patiënten Dossier (EPD) zal de kwaliteit van de informatieoverdracht tussen eerste- en tweedelijns en vice versa zeker ten goede komen”* (Staflid NHG).

Deze mening wordt gedeeld door het geïnterviewde lid van het CBG: *“De gebrekkige informatieoverdracht tussen de eerste- en tweedelijnszorg vergroot de risico’s rond de medicatieveiligheid. De tweedelijns schrijft nieuwe geneesmiddelen te snel te massaal voor. Dit is dubieus bij oudere patiënten met polyfarmacie. Er kunnen onbekende geneesmiddeleninteracties optreden. In de tweedelijns wordt ook regelmatig geswitcht qua geneesmiddelen waarop de patiënt door de huisarts was ingesteld [bijvoorbeeld bij gebruik van cholesterolverlagers (statines)] zonder dat deze daarin gekend is. Als een medisch specialist een nieuw middel voorschrijft, moet hij de patiënt ook beter informeren waarom en welke voordelen dit voor hem heeft. Nu krijgt de huisarts dit na ontslag uit het ziekenhuis op zijn bord: dat is veel (onnodig) werk. Vaak wil de patiënt toch zijn “oude middel” terug, en moet hij dan in overleg met de apotheker ook nog het terugswitchen regelen. Het terughoudende beleid van het NHG en het Gebu ten aanzien van het inpassen van nieuwe geneesmiddelen in bestaande farmacotherapie is verstandig. Dat kan altijd nog als ze zich qua*

veiligheid in de praktijk bewezen hebben. Eigenlijk moet je je als huisarts beperken tot 1 – 2 goede middelen per indicatie” (Lid CBG).

De samenwerking tussen de eerste- en tweedelijnszorg lijkt nog aanzienlijk te kunnen verbeteren. Hierbij bestaat de indruk, dat huisartsen organisatorisch een stap verder zijn dan de meer heterogeen opererende medisch specialisten, die elk in hun eigen beroepsorganisatie daaraan werken. Interessant genoeg bleek het staflid van het NHG tijdens het interview nog niet op de hoogte van het bestaan van de zeer recente LESA Medicatieveiligheid.

4.3. Conclusies

Op grond van mijn interviews stel ik het volgende vast.

- ✓ Er bestaat een breed gedragen consensus, dat in de eerste 2 jaren na registratie van een nieuw geneesmiddel meer bijwerkingen optreden en gemeld worden dan in de jaren daarna of in vergelijking met geneesmiddelen, die al jaren verkrijgbaar zijn. Hierbij is sprake van het Weber-effect. Met de via het LAREB verkregen informatie is geen uitspraak te doen over de ernst van deze bijwerkingen.
- ✓ Het melden van bijwerkingen is in Nederland zeer goed georganiseerd. Het LAREB functioneert uitstekend in zijn rol als centraal punt, waar alle meldingen binnenkomen en waar ook door alle partijen (variërend van het CBG tot de patiënt) specifieke informatie over bijwerkingen en veiligheid van geneesmiddelen kan worden verkregen.
- ✓ Er bestaat een door alle partijen erkende, structurele onderrapportage aan bijwerkingen. Het LAREB zet zich ervoor in dit gericht te verbeteren, maar erkent dat het moeilijk is zorgprofessionals en patiënten voortdurend alert te houden op het waarnemen en melden van bijwerkingen. Er bestaat consensus, dat als het melden van bijwerkingen aanzienlijk zou verbeteren, dit de geneesmiddelenveiligheid onmiddellijk ten goede zou komen.
- ✓ De RMPs voor nieuwe geneesmiddelen voldoen goed aan de eisen, die de WRR en de GR verbinden aan het proactief omgaan met gesignaleerde onzekerheden en het transformeren daarvan in bespreekbare risico's. Hun kwaliteit kan echter verder verbeterd worden. Omdat nieuwe geneesmiddelen uitgebreider zijn onderzocht op veiligheid wekken zij misschien de

indruk “onveiliger” te zijn dan oude, die veel minder onderzocht zijn. Dit is waarschijnlijk een artefact.

- ✓ Marktpartijen beschouwen registratie van nieuwe geneesmiddelen door het CBG niet als certificering van hun veiligheid. Het CBG erkent zelf, dat dit oordeel een momentopname is, die aan voortschrijdend inzicht onderworpen is. Het FK volgt het CBG bij aanpassing van zijn preparaatteksten. Het Gebu en het NHG voeren zelfstandig wetenschappelijk streng genormeerde analyses uit en trekken hun eigen conclusies. Tussen de regels klinkt twijfel door in hoeverre door de industrie gegenereerde gegevens betrouwbaar zijn.
- ✓ Marktpartijen ervaren het bij registratie ontbreken van gegevens over effectiviteit en veiligheid van nieuwe geneesmiddelen bij ouderen (met co-morbiditeit) en kinderen als een groot gemis. Voorschrijvers in de eerstelijnszorg hebben veel met deze patiënten te maken.
- ✓ De snelheid en kwaliteit van de ver- en bewerking van gemelde bijwerkingen in internationale gegevensbestanden is tegenwoordig aanzienlijk beter dan vroeger. Dit versnelt de opsporing en dus het bespreekbaar maken van specifieke risico's, die met het gebruik van (nieuwe) geneesmiddelen samenhangen.
- ✓ Huisartsen zijn terughoudend met het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. Niet alles wat nieuw is, is ook beter. Zij volgen in meerderheid de NHG-Standaarden die elke 5 jaar vernieuwd worden. Zij vertrouwen sterk op de onafhankelijke en strict wetenschappelijke beoordelingen van nieuwe geneesmiddelen door het Gebu, die ook door het NHG worden gebruikt. Het FK wordt minder genoemd als relevante informatiebron. Verbetering van hun kennis aangaande farmacologie kan bijdragen aan het versterken van hun onafhankelijkheid jegens industrie en apothekers bij bepaling van de voor hun patiënten beste farmacotherapie.
- ✓ Nefarma en bij Nefarma aangesloten farmaceutische bedrijven spannen zich in om niet alleen andere marktpartijen maar ook burgers en patiënten goed te informeren over (hun) geneesmiddelen in relatie tot ziekte en gezondheid. Nefarma wil een integere en loyale partner zijn in het samen met andere marktpartijen werken aan goede farmacotherapie, veilig gebruik van geneesmiddelen, en het up-to-date houden van behandelingsrichtlijnen.
- ✓ Marktpartijen wantrouwen informatie van (farmaceutische bedrijven, die zijn aangesloten bij) Nefarma aangaande geneesmiddelen, ziekte of gezondheid. Dit strekt zich ook uit tot

resultaten uit door de farmaceutische industrie gefinancierd onderzoek. Zowel het Gebu als het NHG zijn zich bewust van veel voorkomende methodologische opzetten in klinisch onderzoek, die bijdragen aan een zo gunstig mogelijk resultaat voor het onderzochte geneesmiddel maar die wetenschappelijk onvoldoende duidelijkheid verschaffen over de therapeutisch toegevoegde waarde in de eerstelijnszorg (bijvoorbeeld antidepressiva).

- ✓ De samenwerking tussen eerste- en tweedelijnszorg verloopt stroef. De routine en kwaliteit van de informatieoverdracht aangaande de (farmacotherapeutische) behandeling van patiënten is een probleem. Huisartsen lijken bij hun patiëntenzorg meer rekening te houden met richtlijnen en zorgbelangen van medisch specialisten dan omgekeerd. Het NHG verwacht, dat invoering van het EPD de onderlinge informatieoverdracht zal verbeteren.

De bevindingen uit mijn veldonderzoek ondersteunen de observatie in mijn literatuurstudie, dat huisartsen zich goed (laten) informeren over de therapeutische meerwaarde en veiligheid van nieuwe geneesmiddelen voordat zij deze op grote schaal aan patiënten voorschrijven. Zij zijn zich bewust van de grotere risico's, die met het gebruik van (nieuwe) geneesmiddelen samenhangen. Hun goede medewerking aan het melden van bijwerkingen bij het LAREB lijkt hiervan de resultante. In de beoordeling door het Gebu en het NHG van door de farmaceutische industrie gegenereerde gegevens klinken twijfel en gebrek aan vertrouwen door aangaande hun betrouwbaarheid. De kwaliteit en methodologie van door de industrie gefinancierd onderzoek worden kritisch tegen het licht gehouden vanuit het perspectief, dat de resultaten klinische relevant moeten zijn voor de eerstelijnszorg. De farmaceutische industrie geniet weinig goodwill. Registratie door het CBG is voor huisartsen geen bewijs dat de veiligheid van een nieuw geneesmiddel afdoende geborgd is. Omdat zij veel te maken hebben met patiënten ouder dan 65 jaar, wordt het ontbreken van gegevens over de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen bij deze populatie als een gemis ervaren. Het beleid van het NHG om nieuwe geneesmiddelen in het algemeen pas na 3 – 5 jaren in zijn Standaarden op te nemen, biedt het de mogelijkheid om op basis van de bij het LAREB geregistreerde bijwerkingen zijn doelgroep met grotere betrouwbaarheid te informeren over het risicoprofiel van nieuwe geneesmiddelen dan onmiddellijk na registratie bij het CBG het geval zou zijn geweest. Deze behoedzame aanpak past in de door de WRR aanbevolen nieuwe risicobenadering.

Het standpunt van het LAREB, dat de rapportage van bijwerkingen nog sterk kan en moet verbeteren, komt overeen met de consensus in de literatuur (Hazell et al. 2006; Cohen 2001). Het is opvallend, dat conform de meta-analyse van Lopez-Gonzalez et al. (2009) ook in Nederland onder de zorgprofessionals de medisch specialist hierin het meest nalatig is. De dagelijkse praktijk van het

LAREB bevestigt de aanname in de literatuur, dat door het wereldwijd beter coderen en registreren van bijwerkingen in gegevensbestanden, deze zich beter lenen voor analyse en datamining. Bijwerkingen komen daardoor inderdaad sneller aan het licht. Het LAREB Intensive Monitoring programma levert hier een goede bijdrage aan. Het geïnterviewde lid van het CBG erkent, dat door de grote hoeveelheid informatie over nieuwe geneesmiddelen de indruk bestaat dat deze onveiliger zijn dan “oude”. Het omgekeerde is echter eerder waar. Oude geneesmiddelen zijn minder uitgebreid en minder zorgvuldig onderzocht. Hier lijkt dus daadwerkelijk sprake van verwarring van (subjectieve) risicoperceptie en (objectief) risicoassessment (Edwards 2009).

De uitspraken over stoeve samenwerking tussen de eerstelijns- en tweedelijnszorg komen overeen met wat daarover in de literatuur gepubliceerd is (Westert et al. 2008). Huisartsen volgen in het algemeen richtlijnen beter op dan specialisten (Braspenning et al. 2004; Westert 2006). Als een specialist richtlijnen niet volgt, brengt dit de huisarts in een moeilijk parket als hij de behandeling van de patiënt moet voortzetten. Het kan ertoe leiden, dat hij dan ‘noodgedwongen’ ook van de richtlijn afwijkt om een discussie met de patiënt over het voorschrijfbeleid van de specialist te vermijden. Zoals het geïnterviewde lid van het CBG beschrijft, is het alternatief ‘een hoop extra werk’ met als risico dat het vertrouwen van de patiënt in de medische stand wordt aangetast. De procedure van het NHG om de inhoud van zijn Standaarden vooraf met de relevante medisch specialisten af te stemmen bevordert de consistentie van de farmacotherapie en dient uiteindelijk het belang van alle partijen.

5. Discussie en aanbevelingen

Sinds de publikatie van het IOM rapport "To Err is Human" in 1999 en het verschijnen van het rapport van het NIVEL en EMGO-Instituut over onbedoelde schade in Nederlandse ziekenhuizen in 2007 is in Nederland een enorme inspanning geleverd om de patiëntveiligheid in de zorg te verbeteren. Uit mijn literatuurstudie blijkt, dat diverse adviesorganen hier direct of indirect bij betrokken zijn (geweest) en dat op dit gebied veel aanvullend wetenschappelijk onderzoek is verricht. In dit verband is de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen in de eerstelijnszorg relatief onderbelicht gebleven, hoewel daar de meeste geneesmiddelen worden voorgeschreven en gebruikt. De RVZ (2008) belichtte diverse onvolkomenheden, die een goede farmaceutische zorg belemmeren. Naast het ontbreken van transparantie in de activiteiten van de farmaceutische industrie werden ook het onvoldoende bekend zijn van de effecten van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk en het niet of onvoldoende aansluiten van intra- en extramurale richtlijnen als probleem benoemd.

In deze scriptie heb ik getracht de achtergrond van deze problemen te verhelderen vanuit het perspectief, dat patiëntveiligheid in de eerstelijnszorg gebaat is bij verbeterde veiligheid van nieuwe geneesmiddelen. Hierbij heb ik vastgesteld, dat geneesmiddelenveiligheid een relatief begrip is dat vaak absoluut geïnterpreteerd wordt. Honderd procent veilige geneesmiddelen bestaan echter niet. Ondanks de uitgebreide regelgeving ten aanzien van (pre)klinisch onderzoek, waar farmaceutische bedrijven nieuwe geneesmiddelen voor registratie aan moeten blootstellen, blijft hun gebruik zeker in de eerste twee jaar na registratie aan risico's onderworpen. Er is sprake van een unieke combinatie van respectievelijk een onzekerheids-, informatie- en veiligheidsparadox. Nog meer onderzoek en nog meer informatie zal de geneesmiddelenveiligheid immers niet vergroten. De klassieke risicobenadering van het bestaande, door gedetailleerde ICH-regelgeving vormgegeven systeem voor de wereldwijd gestandaardiseerde ontwikkeling en registratie van nieuwe geneesmiddelen voldoet niet meer aan de hogere eisen, die overheden en mondige burgers stellen aan borging en bewaking van de veiligheid van geneesmiddelen. Het institutioneel vertrouwen, dat de farmaceutische industrie vanaf de jaren veertig bij overheden en burgers had opgebouwd door de introductie van tal van innovatieve geneesmiddelen voor de behandeling van uiteenlopende (levensbedreigende) aandoeningen (Vagelos et al. 2006), is door maatschappelijk omstreden gedrag sterk geërodeerd (Santoro et al. 2005). Aggressieve marketing van hun producten, manipulatie van wetenschappelijke onderzoeksgegevens en gebrek aan transparantie over de 'echte' veiligheid van hun producten hebben hieraan bijgedragen.

De reputatieschade, die de industrie internationaal heeft opgelopen, straalt af op haar Nederlandse vestigingen. Nefarma voert bij voortduring een “uphill battle” om als volwaardige en serieuze partner betrokken te worden en te zijn bij initiatieven rond geneesmiddelenveiligheid. Putters et al. (2006) stelden vast, dat het wantrouwen jegens de industrie groot is. Bouma (2006), Dehue (2009), Tonkens (2009) stellen in de media regelmatig maatschappelijk omstreden activiteiten van de industrie aan de orde. Ook Leufkens (2009) erkent dat opportunistisch gedrag van de industrie het vertrouwen van de registratieautoriteiten heeft geschonden. De RVZ (2008) wijst daarentegen met nadruk op de belangrijke rol, die de innoverende farmaceutische industrie speelt bij het behouden en/of bevorderen van de gezondheid van patiënten. Geneesmiddeleninnovaties dragen ook bij aan verhoging van de arbeidsproductiviteit en efficiency in de zorg (Tsiachristas et al. 2008). Het is van groot maatschappelijk belang, dat de industrie financieel gezond is en blijft investeren in innovatie (Europese Commissie 2009). De industrie is ook het beste toegerust om als eerste vroege signalen van onveiligheid van haar geneesmiddelen waar te nemen, en daar proactief op in te spelen. De bestaande informatieasymmetrie met overheden, voorschrijvers en patiënten zal ook met nog meer controle en regelgeving niet worden overbrugd. Het nauwer betrekken van de farmaceutische industrie bij initiatieven voor het verbeteren van de geneesmiddelenveiligheid in de eerste 2 jaar na registratie biedt het meest uitzicht op het realiseren van het gewenste resultaat. Het gezamenlijk vergroten van de transparantie rond de veiligheid van (nieuwe) geneesmiddelen kan de bereidheid onder huisartsen en specialisten om deze voor te schrijven doen toenemen, de gezondheid van patiënten handhaven of op termijn verbeteren, de volksgezondheid en het algemeen welzijn op een hoger plan brengen, en bijdragen aan herstel van het beschadigd onderling vertrouwen.

In deze context is implementatie van de in 2008 door de WRR en de GR bepleitte nieuwe risicobenadering het uitgangspunt. Vanuit het verzorgingsbeginsel is het doel onzekerheden, die zich kunnen aandienen, proactief op te sporen en te vertalen in bespreekbare risico's. Industrie, overheid, professie en patiënten(organisaties) kunnen deze dan individueel en gezamenlijk beoordelen, om vervolgens in onderling overleg te beslissen met welke handelingsoptie de samenleving het beste af is. Zoals in deze scriptie beschreven, wordt bij nieuwe geneesmiddelen al dienovereenkomstig te werk gegaan. De Europese Commissie heeft in 2005 indiening van RMPs verplicht gesteld bij het aanvragen van Europese registraties van nieuwe geneesmiddelen. Deze RMPs functioneren volgens industrie, overheden en daarbij betrokken professionals goed en hebben het inzicht van registratieautoriteiten in het risicoprofiel van nieuwe geneesmiddelen bij registratie aanzienlijk verbeterd. Tijdens mijn literatuurstudie ben ik er echter niet in geslaagd online inzage te krijgen in de inhoud van enkele RMPs. De geheimhouding en het gebrek aan transparantie van het CBG op het gebied van commercieel gevoelige, maar voor medicatieveiligheid in het algemeen belangrijke

industriedocumentatie blijft een systeemzwakte. Het melden en registreren van bijwerkingen wordt in Nederland daarentegen zeer open en proactief benaderd door bij voortduring het belang daarvan onder de aandacht van zorgprofessionals te brengen en zelfs hun compliance “at arms length” te monitoren. De transparantie ten aanzien van de gemelde bijwerkingen is uitzonderlijk hoog. Via de website van het LAREB hebben niet alleen zorgprofessionals maar ook patiënten en zelfs buitenlandse instanties toegang tot gegevensbestanden om zich te informeren over specifieke bijwerkingen van geneesmiddelen. De registratie en codering van bijwerkingen is wereldwijd zodanig gestandaardiseerd, dat bijwerkingen in internationaal verband sneller en beter dan vroeger worden opgespoord. Het LAREB Intensive Monitoring programma spoort bovendien proactief bijwerkingen op onder gebruikers van nieuwe geneesmiddelen. Omdat het LAREB intensief contact onderhoudt met het CBG – volgens de Geneesmiddelenwet officiële toezichtshouder – en het CBG online voortdurend inzage heeft in alle meldingen bij het LAREB, kan worden gesteld dat Nederland op het gebied van geneesmiddelenbewaking een (uitstekende) reputatie heeft hoog te houden. Nieuwe geneesmiddelen worden in hun veiligheid zorgvuldig bewaakt, en zijn daardoor vermoedelijk veiliger in gebruik dan oude geneesmiddelen.

Huisartsen vormen de spil van de eerstelijnszorg. Zowel uit mijn literatuurstudie als uit de resultaten van mijn interviews blijkt, dat zij zich zeer bewust zijn van de gezondheidsrisico's van (nieuwe) geneesmiddelen. Hoewel Florentinus (2006) stelt, dat een kleine, steeds wisselende groep huisartsen verantwoordelijk is voor meer dan de helft van alle recepten van nieuwe geneesmiddelen, komt uit andere publikaties en uit mijn interviews het beeld naar voren dat zij hierin in het algemeen terughoudender zijn. Zij informeren zich met name via het Gebu, het FK en het NHG (NHG-Standaarden) over de (risico)profielen van nieuwe geneesmiddelen. Omdat het Gebu en het NHG niet afgaan op het oordeel van het CBG maar zelfstandig op grond van strict wetenschappelijke gegevens bepalen in hoeverre deze producten voor de eerstelijnszorg van toegevoegde waarde zijn, duurt het meestal 3 – 5 jaar voordat een nieuw geneesmiddel een NHG-Standaard bereiken dus zijn weg vindt in de gemiddelde huisartspraktijk. “Nieuw is niet per definitie beter” is de norm. Het FK volgt meer de koers van het CBG, vermeldt alle geregistreerde geneesmiddelen en laat het aan de voorschrijver daaruit een keus te maken voor diens farmacotherapie. Uit de literatuur komt naar voren, dat in veel regio's ook FTO voor huisartsen een belangrijke bron van informatie over nieuwe geneesmiddelen vormt. Onderzoek van Muijers (2005) toonde evenwel aan, dat FTO geen effect heeft op de kwaliteit van voorschrijven en dat artsenbezoekers een negatieve invloed hebben. Een groeiende meerderheid van huisartsen zegt echter geen artsenbezoekers meer te (willen) ontvangen (Florentinus 2006; van Dijk et al. 2003). Nefarma lijkt zich te realiseren dat de rol van artsenbezoekers aan herziening toe is en meer toegevoegde waarde moet hebben voor de huisarts,

getuige haar standpunt *“dat zij artsen informatie moeten verstrekken die te gebruiken is bij gesprekken met patiënten”* (Nefarma 2009a).

Deze focus op de patiënt is zichtbaar in de gehele eerstelijnszorg. Het besef groeit, dat multidisciplinaire samenwerking noodzakelijk is om diens gezondheidsbelangen beter te dienen en te bewaken. Dit komt onder andere naar voren in de zorg aan oudere patiënten (met comorbiditeit en polyfarmacie). De recent opgestelde LESA *“Medicatieveiligheid na ontslag uit het ziekenhuis”* is mede tot stand gekomen om de (oudere) patiënt niet langer speelbal te laten zijn tussen de eerste- en tweedelijnszorg, zoals gesignaleerd door het geïnterviewde lid van het CBG. De regie van de huisarts in de zorg voor de (oudere) patiënt wordt beter gerespecteerd (GR 2008a). Bij het tot stand brengen van een coherent zorgaanbod in de eerstelijnszorg is dit essentieel. Hierbij zijn naast zorgvuldige medisch-farmaceutische behandeling tenslotte ook de verpleegkundige zorg/begeleiding en de thuiszorg gemoeid; alsmede alle activiteiten, die nodig zijn voor zorgvuldige overdracht van deze kwetsbare patiënten tussen zorgverleners. De pogingen om de interdisciplinaire informatieuitwisseling te verbeteren in combinatie met het streven van huisartsen hun farmacotherapie (collectief) verder te rationaliseren vormen mijns inziens een goede basis om de medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg te bevorderen in een context van stijgende werkbelasting en toenemende *“information overload”*.

Behandelingsrichtlijnen dragen hier ook aan bij, omdat zij de visie en belangen van alle betrokken partijen (overheid, professie, industrie en patiënt) in zich verenigen. Er bestaan inmiddels echter zoveel richtlijnen – die bovendien niet altijd evidence-based zijn of inhoudelijk zorgvuldig up-to-date gehouden worden – dat hun toegevoegde waarde niet altijd duidelijk is. Extra- en intramurale richtlijnen zijn onvoldoende op elkaar afgestemd (RVZ 2008). De NHG-Standaarden ondersteunen veel huisartsen echter uitstekend. Hun inhoud is wetenschappelijk solide, en zij worden gedisciplineerd up-to-date gehouden. Huisartsen hebben veel vertrouwen in het NHG, en de compliance met de Standaarden ligt rond de 70% (Braspenning et al. 2004). De instelling van de Regieraad Kwaliteit van Zorg lijkt in dit verband niet aan het NHG besteed. Het is de vraag in hoeverre deze nieuwe instantie van betekenis zal zijn voor het bevorderen van de medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg, nu de multidisciplinaire en *“bottom-up”* tot stand gekomen LESA *“Medicatieveiligheid na ontslag uit het ziekenhuis”* opgang doet. De RVZ (2008) wijst er terecht op, dat toepassing van richtlijnen gezien moet worden als een middel om kwalitatief verantwoorde zorg te bieden maar geen doel op zich is. In algemene zin kan ervan worden uitgegaan, dat circa 80% van de voorschriften voor geneesmiddelen volgens een van toepassing zijnde richtlijn zou moeten verlopen en dat in 20% van de gevallen daarvan zou moeten worden afgeweken; onder andere in

verband met de specificiteit van de individuele patiënt. Juist in zulke omstandigheden hebben “bottom-up” tot stand gekomen richtlijnen meerwaarde ten opzichte van “opgelegde” richtlijnen, omdat de direct betrokkene vanuit zijn kennis van de achtergrond van de richtlijn ook dan in de geest daarvan zal willen (blijven) handelen. Nu “shared decision making” (*concordance*) tussen arts en patiënt in de toekomst lijkt uit te groeien tot de nieuwe norm van behandeling, is het raadzaam in het kader van bevordering van medicatieveiligheid de scholing van (huis)artsen op het gebied van farmacotherapie daar meer op in te richten. Zoals verwoord door het geïnterviewde lid van het CBG versterkt dit niet alleen de positie van de huisarts als spil van de eerstelijnszorg maar maakt dit hem ook tot een meer gelijkwaardige partner in overleg over geneesmiddelen met apothekers of de farmaceutische industrie. Dit kan ook zijn zelfstandigheid vergroten bij het afwegen van het belang van innovatie tegen het belang van veiligheid in de behandeling van zijn patiënten: nieuw is niet altijd beter!

Medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg is volop in ontwikkeling. De huisarts staat daarin centraal, hierbij ondersteund door een actief NHG en breed geaccepteerde Standaarden. De totstandkoming van de LESA “Medicatieveiligheid na ontslag uit het ziekenhuis” toont aan, hoe gemotiveerd ook andere relevante marktpartijen zijn om de huidige, vooral voor (oudere) patiënten onveilige situatie proactief te verbeteren. Hiervoor was geen aandrang of ingrijpen van het ministerie van VWS noodzakelijk. Goede, actuele voorlichting en informatie over de risico’s van geneesmiddelen zijn en blijven in dit kader niettemin onmisbaar bij het optimaliseren van de farmacotherapie van individuele patiënten. De geringe betrokkenheid van de farmaceutische industrie bij het bevorderen van medicatieveiligheid in de eerstelijnszorg is daardoor des te opvallender. Hoewel het maatschappelijk wantrouwen jegens de industrie groot is, mag dit geen beletsel zijn actiever gebruik te maken van haar specifieke kennis en deskundigheid over (nieuwe) geneesmiddelen. Door de industrie méér in plaats van minder onderdeel te maken van het bestaande krachtenveld, kunnen de risico’s van nieuwe geneesmiddelen in de eerstelijnszorg sneller en beter worden beheerst dan wanneer het bestaande vijandbeeld uit de literatuuranalyse wordt bestendigd. Zeker nu de industrie lijkt in te zien, dat ze in het nastreven van omzet en winst haar maatschappelijk engagement is kwijt geraakt en dat het voor haar voortbestaan noodzakelijk is weer meer maatschappelijk verantwoord en betrokken te opereren, kunnen daardoor niet alleen meer middelen maar vooral extra expertise en inzet beschikbaar komen om hier een bovengemiddelde bijdrage aan te leveren. Het is een kwestie van durf maar vooral wil om weer nauwer met elkaar samen te werken aan herstel van het geschonden vertrouwen; in het belang van de patiënt en in het belang van voortzetting van de farmaceutische innovatie, die de afgelopen decennia zo’n sterke bijdrage heeft geleverd aan verbetering van de volksgezondheid en de individuele levensverwachting.

Literatuur

- Aarnoudse AJ** (2008), Genetic susceptibility to adverse drug effects, Proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam
- Abraham J, Reed T** (2001), Trading risks for markets, *Health, Risk & Society* 3: 113 -128
- Abraham J, Reed T** (2002), Progress, innovation and regulatory science, *Social Studies of Science*, 32: 337 -369
- Abraham J en Davis C** (2007), 'Deficits, expectations and paradigms in British and American drug safety assessments', *Science, Technology and Human Values*, 32, 4: 339 -431
- Abraham J (2008)**, Sociology of pharmaceuticals development and regulation, *Sociology of Health & Illness*, 30: 869 -885
- Abrams L** (2003), Therapietrouw bij geneesmiddelen, Rapport TNS-NIPO, Amsterdam
- Abramson J, Starfield B** (2005), The effect of conflict of interest on biomedical research and clinical practice guidelines: can we trust the evidence in evidence-based medicine?, *The Journal of the American Board of Family Practice* 18 (5): 414 - 418
- Adams CP, Brantner VV** (2006), Estimating the cost of new drug development: Is it really \$ 802 million?, *Health Affairs* 25 (2): 420 - 428
- Alfter B, Bouma J, Teugels M** (2008), Verborgen bijwerkingen medicijnen, *Trouw* 22/10/2008
- Almasi EA, Stafford RS, Kravitz RL et al.,**(2006), What are the public health effects of direct-to-consumer drug advertising? *PLoS Medicine* 3: e145
- Angell M** (2000), 'The pharmaceutical industry – to whom is it accountable?', *The New England Journal of Medicine*, 342: 1092 - 1094
- Angell M** (2000), 'Is academic medicine for sale?', *The New England Journal of Medicine*, 342: 1516 - 1518
- Angell M** (2004), 'The truth about drug companies', New York: Random House
- Angell M** (2007), Industry-sponsored clinical research: a broken system, *JAMA* 300 (9): 1069 - 71
- Angell M** (2009), 'Drug companies and doctors: a story of corruption', *The New York Review of Books*, January 15, 2009
- Anoniem** (2008), Gladde branche, die over lijken gaat, *Trouw* 26 juli 2008
- Asselt MBA van, Petersen A (eds)** (2003), Niet bang voor onzekerheid, RMNO essay series, Lemma, Den Haag
- Asselt MBA van, Vos E** (2006), The precautionary principle and the uncertainty paradox, *Journal of Risk Research* 9 (4): 313 - 336
- Bemt PMLA van den, Egberts TCG, Leendertse A** (2006), Hospital admissions related to medication (HARM). Een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddel-gerelateerde

ziekenhuisopnames. Eindrapport, Utrecht: Division of Pharmacoepidemiology & Pharmacotherapy, Utrecht Institute of Pharmaceutical Sciences

Berg Jeths A van den, Peters-Volleberg GWM (2002), Geneesmiddelen en medische hulpmiddelen: trends en dilemma's, RIVM, Bilthoven

Bodenheimer T (2000), Uneasy alliance – clinical investigators and the pharmaceutical industry, *NEJM* 342: 1539 - 1544

Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. (2000), Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis, *NEJM* 343: 1520 -1528

Bouma J (2006), Slikken: hoe ziek is de farmaceutische industrie, LJ Veen

Braspenning JCC, Schellevis FG, Grol RPTM (2004), Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: kwaliteit huisartsenzorg belicht, Utrecht/Nijmegen, NIVEL/WOK

Brien A (1998), Professional ethics and the culture of trust, *Journal of Business Ethics* 17 (4): 391

Brinkman ACA, Vervloet M, Dijk L van et al. (2008), Evaluatie Reclamebesluit Geneesmiddelen, ZonMw, Den Haag

Brown EG (2004), Using MedDRA: Implications for Risk Management, *Drug Safety* (8): 591 – 602

Bruijne MC de, Zegers M, Hoonhout LHF et al. (2007), Onbedoelde schade in Nederlandse ziekenhuizen: dossieronderzoek van ziekenhuisopnames in 2004, NIVEL/EMGO Instituut VUmc, Utrecht/Amsterdam

Buitendijk D, Hoekstra P (2008), Maakbaarheid van vertrouwen in organisaties, *Management & Organisatie* 3/4: 281 - 290

Burke RJC, Cooper CL (2008), Building more effective organizations, Cambridge University Press, New York USA

Busfield J (2006), Pills, power, people: sociological understandings of the pharmaceutical industry, *Sociology* 40 (2): 297 -314

Caamano F, Figueras A, Gestal-Otero JJ (2002), Influence of commercial information on prescription quantity in primary care, *Eur J Public Health*, 12 (3): 187 – 191

Campanario JM (1998a), Peer review for journals as it stands today – part I, *Science Communication* 19 (3): 181 – 211

Campanario JM (1998b), Peer review for journals as it stands today – part II, *Science Communication* 19 (4): 277 – 306

Carbarns IRI, AJ Hudson, R. Wang et al. (2007), Using of Risk Management Planning to Enhance Safety of Medicines, *International Journal of Pharmaceutical Medicine* (21): 415 - 426

Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J (2008), Drug-review deadlines and drug safety, *NEJM* 358: 1354-1361

Caspers PWJ (2004), Medicatieveiligheid: bronnen van aandacht. Onderzoek naar bruikbare informatiebronnen in Nederlandse ziekenhuizen, RIVM-rapport 267031001/2004, RIVM, Bilthoven

Caspers PWJ, Gijzen R, Blokstra A (2007), Off-label gebruik van geneesmiddelen. Transparantie gewenst, RIVM, Bilthoven

CBS – Centraal Bureau voor de Statistiek, Permanent Onderzoek Leefsituatie (POLS); module Gezondheid en Welzijn (<http://www.zorggegevens.nl/registraties/registratie649.aspx>)

Coebergh JW, Edwards van Muijen AJ (red) (2009), Meldingsplicht of vertrouwen, Federabulletin 6 (1):3

Cohen JS (2001), Over Dose: The case against drug companies, Penguin, New York, USA

Colen HBB (2006), Improving safety and quality of care through optimisation of the drug distribution process in health care institutes [thesis], Enschede

Couwenberg O (2003), Incomplete contracten: een rechtseconomische benadering, Oratie, Rijksuniversiteit Groningen

Crémieux PY, Ouellette P, Petit P (2007), Do drugs reduce utilization of other health care resources, Pharmacoeconomics 25: 209 -221

Cuilenberg JJ van (1982), Zuinig met, zuinig op informatieve: een beschouwing over informatisering en de informatiesamenleving, Oratie, VU Boekhandel/Uitgeverij, Amsterdam

Currie GR, Park S (2002), The effects of advertising and consumption experience on the demand for antidepressant drugs, Working Paper, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

CVZ – College voor Zorgverzekeringen (2004), Rapport Procedure Beoordeling Extramurale Geneesmiddelen, Gezamenlijke uitgave van het ministerie van VWS en het CVZ; volgnummer 27016438 (http://www.cvz.nl/resources/CFH_procedure%20beoord%20extrm%20geneesm_tcm28-15809.pdf)

CVZ – College voor Zorgverzekeringen (2006), Brochure “Een zorgvuldige afweging”

CVZ – College voor Zorgverzekeringen (2009), CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde, Farmacotherapeutisch Kompas 2009, Utrecht

Das TK, Teng BS (1996), Risk types and inter-firm alliance structures, Journal of Management Studies 33 (6): 827-843

Das TK, Teng BS (1998), Resource and risk management in the strategic alliance making process, Journal of Management 24 (1): 21 – 42

Dasgupta P (1998), Trust as a commodity, in: D. Gambetta (ed), Trust, Blackwell, New York USA

Dehue, T (2009), Onderzoekers, die afhankelijk zijn van de farmaceutische industrie ruïneren onze gezondheid, NRC 21 februari 2009

Dijk L van, Florentinus S et al., (2003), Het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen in de huisartspraktijk, voorschrijfvolume en off-label voorschrijven, Utrecht: NIVEL

Dijkgraaf E, Geest S van der, Varkevisser M (2006), Marketing van innovatieve geneesmiddelen: de voor- en nadelen, Erasmus Competition and Regulation Institute (ECRI), Rotterdam

Dimasi JA, Hansen RW, Grabowski HG (2003), The price of innovation: new estimates of drug development costs, *Journal of Health Economics*, 22: 151-185

Drazen JM, Morrissey S, Curfman GD (2007), Rosiglitazone – Continued uncertainty about safety, *NEJM* 357: 63 - 64

Edwards IR (2009), The good old drugs, *Drug Safety* 32 (4): 271 – 273

Edwards IR, M Lindquist (2009), Understanding and communicating key concepts in risk management, *Drug Safety* 32 (6): 449 – 452

Eijck S van (2008), Aflevering medicijnen gedeeltelijk overhevelen naar de huisarts, *Huisarts in Praktijk* 19 (5): 25

Eijck S van (2008), Ouderenzorg mag geen lappendeken vormen, *Huisarts in Praktijk* 19 (7): 17

EMA – European Medicines Agency (1995), Note for guidance on population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety; CPMP/ICH/375/95 (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/037595en.pdf>)

EMA – European Medicines Agency (2005a), Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/euleg/9626805en.pdf>)

EMA – European Medicines Agency (2005b), EMEA Operational Procedure on Handling of “Consultation with target patient groups” on Package Leaflets (PL) for Centrally Authorised Products for Human Use (EMA /277378/2005), (<http://www.emea.europa.eu/htms/human/qrdrdpl/27737805en.pdf>)

EMA – European Medicines Agency (2009), Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of ankylosing spondylitis, CPMP/EWP/4891/03, 23 april 2009 (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/489103enfin.pdf>)

Epstein RA (2007), Influence of pharmaceutical funding on the conclusions of meta-analyses, *BMJ* 335: 1167

Europese Commissie (2008), Safe, innovative and accessible medicines: a renewed vision for the pharmaceutical sector, Commission Communication of 10 December 2008 [COM (2008) 666]

Europese Commissie (2009), Pharmaceutical Sector Inquiry: Final Report, Brussel, België

Ewald F (2002), The return of Descartes’ malicious demon. An outline of a philosophy of precaution, in: Baker T, Simon J (eds), “Embracing risk: the changing culture of insurance and responsibility”, Chicago University Press, Chicago USA

Expertgroep Medicatieveiligheid (2008), HARM-WRESTLING, Den Haag: Ministerie van VWS

FDA – Food and Drug Administration (2007), The Future of Drug Safety: FDA’s response to the Institute of Medicine’s 2006 report

Feijter de C (2008), Inspectie wil veilig werken gaan belonen, *Huisarts in Praktijk* 19 (7): 20 - 23

Figueiras A, Herdeiro MT, Polonia J et al. (2006), An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial, *JAMA* 296: 1086 - 1093

Florentinus SR (2006), *New drugs in general practice: prescribing patterns and external influences, proefschrift te verkrijging van de graad van doctor aan de Universiteit Utrecht*, 2006

Florentinus SR, Heerdink ER, van Dijk L et al. (2009), Is new drug prescribing in primary care specialist induced?, *BMC Health Services Research* 9: 6

Friedman MA, Woodcock J, Lumpkin MM et al. (1999), The safety of newly approved medicines, *JAMA* 281: 1728 – 1734

Gad SC (2005), *Drug Discovery Handbook*, John Wiley, UK

Gagnon MA, Lexchin J (2008), The costs of pushing pills: a new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the United States, *PLoS Medicine* 5 (1) : e1

Gandhi TK, Weingart SN, Borus J (2003), Adverse drug events in ambulatory care, *New England Journal of Medicine* 348: 1556 – 1564

GAO - General Accounting Office (1990), *FDA Drug Review: postapproval risks 1976 – 1985* (GAO/PEMD-90-15), Washington DC, USA

Garattini S, Chalmers I (2009), Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs, *BMJ* 338: 804 – 806

GR - Gezondheidsraad (2008a), *Ouderdom komt met gebreken*, Den Haag, Gezondheidsraad, publicatienummer 2008/01

GR - Gezondheidsraad(2008b), *Voorzorg met rede*, Den Haag, Gezondheidsraad, Publikatienummer 2008/18

Gonül F, Carter F, Petrova E et al. (2001), Promotion of prescription drugs and its impact on physician's choice behaviour, *Journal of Marketing* 65: 79 -90

Graham DJ, Campen D, Hui R et al. (2005), Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study, *Lancet* 365: 475 – 481

Grootheest AC van (2004), *Een recept voorschrijven: het blijft opletten*, *Tijdschrift voor Huisartsgeneeskunde* 21 (6): 206 – 207

Grootheest AC van, Bijl A (2006), *Het middel en de kwaal*, Presentatie LAREB (http://www.lareb.nl/document/pres_060109_capelle.pdf)

Grootheest AC van (2008a), *Vigilate et Orate, Oratie uitgesproken bij aanvaarding van het ambt bijzonder hoogleraar Geneesmiddelenbewaking & Geneesmiddelenveiligheid aan de Rijksuniversiteit Groningen*, Groningen

- Grootheest AC van, Puijtenbroek EP** (2008b), Geneesmiddelenbewaking in Nederland, *Bijblijven* 24 (5): 17 - 24
- Gulati R** (1995), Does familiarity breed trust? , *Academy of Management Journal* 38: 85-112
- Haijjer-Ruskamp FM, Denig P** (2001), Invloeden bij het kiezen van geneesmiddelen, *Geneesmiddelenbulletin* 35: 37 – 42
- Hansen J** (2008), In: “100 jaar farmacologie in Nederland”, *Conceptuur* nr. 56, oktober 2008, p. 23
- Härmark L, AC van Grootheest** (2008), Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives, *European Journal of Clinical Pharmacology* 64 (8): 743 – 752
- Hazell L, Shaki SA** (2006), Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review, *Drug safety* 29: 385 -386
- Healy D, Cattell D** (2003), Interface between authorship, industry and science in the domain of therapeutics, *Br J Psychiatry* 183: 22-27
- Hegger I (RIVM), Wieren S van (RIVM)** (2009), In hoeverre worden geneesmiddelen doelmatig gebruikt?, In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid versie 3.18*, 25 juni 2009, RIVM, Bilthoven (<http://www.nationaalkompas.nl>)
- Henderson R** (1994), Managing information in the information age, *Harvard Business Review* 72 (1): 100 – 106
- Hertog F den, Huizenga E** (1997), *De kennisfactor, concurreren als kennisonderneming*, Kluwer bedrijfsinformatie, Deventer
- Hien A van** (2008), CPB Memorandum “Ontwikkelingen rondom de rol van de huisarts” (<http://www.cpb.nl/nl/pub/cpbreeksen/memorandum/202/memo202.pdf>)
- House of Commons** (2005), *The influence of the pharmaceutical industry*, London
- Hutten JBF** (1998), *Workload and provision of care in general practice*, Proefschrift, NIVEL, Utrecht
- Idsoe OGT, RR Willcox, AL de Weck** (1968), Nature and extent of penicillin side-reactions with particular reference to fatalities from anaphylactic shock, *Bulletin of the World Health Organisation* 38 (2): 159 – 188
- IGZ – Inspectie voor de Gezondheidszorg** (2003), *Jaarrapport 2002*, Den Haag
- IGZ – Inspectie voor de Gezondheidszorg** (2004), *Patiëntveiligheid: de toepassing van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen in zorginstellingen en thuis*, Den Haag
- IGZ – Inspectie voor de Gezondheidszorg** (2005), *Staat van gezondheidszorg 2004. Patiëntveiligheid: de toepassing van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen in zorginstellingen en thuis*. Den Haag
- IGZ – Inspectie voor de Gezondheidszorg** (2006), *Tussentijdse evaluatie Stichting Code Geneesmiddelenreclame en zelfregulering geneesmiddelenreclame*, Den Haag
- IGZ – Inspectie voor de Gezondheidszorg** (2007), *Kortschrift: Invloed van de farmaceutische industrie op behandelrichtlijnen*, Den Haag

IGZ – Inspectie voor de Gezondheidszorg (2009), Fase IV onderzoek als marketing instrument: beïnvloeding van voorschrijfgedrag door combinatie van elementen. Marketingdoeleinden bij onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen, Den Haag

Institute of Medicine (2006), The Future of Drug Safety: promoting and protecting the health of the public

International Risk Governance Council (2005), Risk Governance: Towards and Integrative Approach, White Paper nr. 1, Geneva, Switzerland

Jonkers AP (2007), Voedsel en Geneesmiddelen: Casestudie ten behoeve van het project veiligheid, WRR-webpublicatie nr. 38, www.wrr.nl

Jureidini JN, McHenry LB & Mansfield PR (2008), Clinical trials and drug promotion: selective reporting of study 329, International Journal of Risk & Safety in Medicine, 20, 73 -81

Karssing E (2006), Integriteit in de beroepspraktijk, van Gorcum, Assen

Keijser WAWB (2007), Keuzeondersteunende feitelijke rechtstreekse informatie over geneesmiddelen door fabrikanten. Studie naar de behoefte onder geneesmiddelengebruikers en inventarisatie van mogelijkheden en knelpunten, CG-Raad/Wacommed BV, Utrecht

Klink A, Bussemaker J (2007), Brief ‘Samen zorgen voor beter’, Proloog VWS-beleid 2007 – 2010, Tweede Kamerstuk 5 april 2007 (zie op <http://www.ggzbeleid.nl/2007/1247.pdf>)

Klinke A, Renn O (2002), A new approach to risk evaluation and management: risk-based, precaution-based, and discourage-based strategies, Risk Analysis 22 (6): 1071 - 1094

Kogut B, Zander U (1996), What firms do? Coordination, Identity & Learning. Organization Science 7 (5): 502 - 518

Kohn L, Corrigan J, Donaldson M (editors) (1999), “To err is human”, Committee on quality of health care in America. Institute of Medicine, Washington DC, National Academy Press

Kondro W, Sibbald B (2004), Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children, CMAJ 170 (5): 783

Krumholz HM, Ross JS, Pressler AH et al. (2007), What have learnt from Vioxx?, BMJ 334: 120

Krumholz JM, Ross JS (2009), Relationships with the drug industry: more regulation, greater transparency, 338: b211

Kuijpers M, Marum R van, Egberts A et al. (2008), Relationship between polypharmacy and underprescribing, Br J Clin Pharm 65: 130 -133

Laan K van der (2008), Farmacotherapie in de eerste lijn, Presentatie LAREB Bijwerkingendag 11 juni 2008 (http://www.lareb.nl/documents/pres_bijwerkingendag_081106_J%20van%20der%20laan.pdf)

Laat E de, Windmeijer F, Douven R (2002), How does pharmaceutical marketing influence doctors’ prescribing behaviour?, Centraal Plan Bureau, Den Haag

Labots-Vogeleang SM, Heijboer-Vinks IC, van Aarnhem AMS et al. (2009), Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak Medicatieveiligheid na ontslag uit het ziekenhuis, *Huisarts & Wetenschap* 52: S7 –S12

Leeflang PSH, Wierenga JE, Wittink DR et al. (2004), De invloed van promotie en prijs op de afzet van geneesmiddelen, *Economisch Statistische Berichten*, 89 (4435): 272 – 274

Lenzer J (2009), Prominent celecoxib researcher admits fabricating data in 21 articles, *BMJ* 338: b966

Leufkens B (2009), Met overcontrole bij ontwikkeling geneesmiddelen bereik je weinig, *NRC* 27 februari 2009

Leeuw JRJ de, Veenhof C, Wagner C et al. (2008), Patiëntveiligheid in de eerstelijnsgezondheidszorg: stand van zaken, Utrecht, NIVEL

Lexchin J (2005), Implications of pharmaceutical funding on clinical research, *Ann Pharmacother* 39: 194 -197

Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B et al. (2003), Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review *BMJ* 326: 1167 – 1170

Lichtenberg FR (2006), The effects of using newer drugs on the admissions of elderly Americans to hospitals and nursing homes: state-level evidence from 1997 to 2003, *Pharmacoeconomics* 24: 5 -25

Lichtenberg FR (2007), Effect of new drugs on overall health spending, *Health Affairs* 26: 887 -890

Linker P (2006), *Sturing in rijksorganisaties*, van Gorcum, Assen

Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A (2009), Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review, *Drug Safety* 32 (1): 19 – 31

Luhmann N (1979), *Trust and power*, Wiley, Chichester UK

Maas J, Berg MJ van den, Velden LFJ van der et al. (2005), De relatie tussen praktijkorganisatie en praktijkomvang, *Huisarts & Wetenschap* 48 (10): 499 -503

Man AP de (2006), *Alliantiebesturing: samenwerking als precisieinstrument*, van Gorcum, Assen

Man AP de, Duysters GM (2007), Alliantie management, *Management & Organisatie*, 3/4: 94

Manchanda P, Honka E (2005), The effects and role of direct-to-physician marketing in the pharmaceutical industry: an integrative review, *Yale Journal of Health Policy, Law & Ethics*, 5: 785 – 822

McGoey L, Jackson E (2009), Seroxat and the suppression of clinical trial data: regulatory failure and the uses of legal ambiguity, *Journal of Medical Ethics* 35 (2): 107 – 112

McKnight DH, Cummings LL, Chervany NL (1998), Initial trust formation in new organizational relationships, *Academy of Management Review* 23 (3): 473 - 490

McLain DL, Hackman (1999), Trust, risk and decision-making in organizational change, *Public Administration Quarterly* 23 (2): 152 - 176

Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G et al (2003)., Evidence-b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications, *BMJ* 326: 1171 -3

Meurs P (2008), Sociaal vertrouwen: een kwestie van durf, Verwey – Jonker/SER Lezing, Den Haag, 3 september 2008

Micklewright R, Lane S, Linley W et al. (2003), NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase II selective inhibitors, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 17 (3): 321 - 332

Mintzes B (2005), Educational initiatives for medical and pharmacy students about drug promotion, World Health Organization and Health Action International

Mirowski P (2005), The contract research organization and the commercialization of scientific research, *Social Studies of Sciences* 35 (4): 503 - 548

Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR et al. (2004), Prolonged QTc-interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population, *Archives of Internal Medicine* 164 (9): 943 – 948

Muijrsers PEM, Grol PRTM, Sijbrandij J et al. (2005), Differences in prescribing between GPs. Impact of the cooperation of pharmacists and impact of visits from pharmaceutical industry representatives, *Family Practice* 22 (6): 624 - 630

Nefarma (2008a), Komt een oplossing voor de problematiek van bijsluiters dichterbij? Innovator, Tijdschrift van Nefarma, 16 (1): 4 - 8

Nefarma (2008b), Interview Benk Korthals, *Nefarma* & 1 (2): 1

Nefarma (2008c), Motivatie onderzoek in opdracht van Nefarma reputatie sector en vereniging (<http://www.nefarma.nl/cms/publish/content/showpage.asp?pageid=2561>)

Nefarma (2009a), Visiedocument Artsenbezoek

Nefarma (2009b), Farmafeiten, Totale Zorguitgaven 2008 (<http://www.nefarma.nl/cms/publish/content/showpage.asp?pageid=3385>)

Nefarma (2009c), Nefarma & Bijsluiters, *Nefarma* & 2 (3): 6 - 7

Nissen SE, Wolski K (2007), Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes, *NEJM* 356: 2457 – 2471

Norris P, Herxheimer A, Lexchin J et al. (2005), Drug promotion – What we know, what we have yet to learn – Review of Materials in the WHO/HAI database on drug promotion, World Health Organization (WHO) and Health Action International

Nooteboom B (2002), Vertrouwen: vormen, grondslag, gebruik en gebreken van vertrouwen, Academic Service, Schoonhoven

Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RJPM (2003), Inleiding in evidence-based medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal, Bohn Stafleu van Loghem, Houten/Antwerpen

Okie S (2001), Missing data on Celebrex. Full study altered picture of drug. Washington Post, 5 August 2001, page A11

Okie S (2005), Safety in numbers – Monitoring Risk in Approved Drugs, *NEJM* 352: 1173 – 1176

Olson MK (2004), Are novel drugs more risky for patients than less risky drugs?, *Journal of Health Economics* 23 (6): 1135 - 1158

Olson MK (2008), The risk we bear: the effects of review speed and industry user fees on new drug safety, *Journal of Health Economics* 27: 175 - 200

Overdijk C (2006), De evolutie van de farmaceutische industrie in de gezondheidszorg, *Gebu* 40: 111

Pander Maat H (2008), Hoe (on)leesbaar zijn geneesmiddelenbijsluiters? Een test van drie veel gebruikte bijsluiters, Utrecht: Utrecht University/Consumentenbond

Peay MY, Peay ER, Edmund R (1988), The role of commercial sources in the adoption of a new drug, *Social Science and Medicine* 26: 1183 – 1189

Pellegrino E (1991), “Trust and distrust in professional ethics”, in E. Pellegrino, R. Veatch & J Lagan (eds), *Ethics, Trust and The Professions*, Georgetown University Press, Washington, USA

Phillips RL Jr, Bartholomew LA, Dovey SM et al. (2004), Learning from malpractice claims about negligent, adverse events in primary care in the United States, *Quality & Safety in Health Care* 13: 121-126

Psaty BM, Furberg CD, Ray WA et al. (2004), Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions, *JAMA* 292: 2622 – 2631

Psaty BM, Furberg CD (2005), Cox-2 inhibitors – Lessons in Drug Safety, *NEJM* 352: 1133

Psaty BM, Vandembroucke JP (2008), Opportunities for enhancing the FDA guidance on pharmacovigilance, *JAMA* 300 (8): 952 - 954

Puijenbroek E van (2001), Quantitative signal detection in pharmacovigilance, Proefschrift, Universiteit Utrecht

Putters K, Frissen P (2006), Vertrouwen voor en door innovatie, Rapport ten behoeve van het Clingendael European Health Forum, Universiteit van Tilburg

Rennie D (1999), Fair conduct and fair reporting of clinical trials, *JAMA* 282 (18): 1766-8

RGO - Raad voor Gezondheidsonderzoek; (2005), Advies Onderzoek Patiëntveiligheid, Publikatie 48, Den Haag

Robertson J, Fryer JL, O’Connell DL et al. (2001), The impact of specialists on prescribing by general practitioners, *Medical Journal of Australia* 175: 407 – 411

Roehr B (2008), Trial participants need to be more representative of patients, *BMJ* 336: 737

RVZ - Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (2007a), Passend bewijs. Ethische vragen bij het gebruik van evidence in het zorgbeleid. Signalering ethiek en gezondheid 2007/4, Den Haag, Centrum voor Ethiek en Gezondheid

- RVZ – Raad voor de Volksgezondheid & Zorg** (2007b), *Vertrouwen in de arts*, Den Haag
- RVZ – Raad voor de Volksgezondheid & Zorg** (2008), *Farmaceutische industrie en geneesmiddelengebruik. Evenwicht tussen publiek en bedrijfsbelang*, Den Haag
- Sanders J, Esmail A** (2003), The frequency and nature of medical error in primary care, *Family Practice* 20: 231 - 236
- Santoro MA, Gorrie TM** (2005), *Ethics and the pharmaceutical industry*, Cambridge University Press, New York, USA
- Schellekens H** (2009), De farmaceutische industrie is kapot gereguleerd, *Financieele Dagblad*, 29 augustus 2009
- Schilfgaarde P van, Nootboom B** (2009), *Vertrouwen* (Mededelingen van de Afdeling Letterkunde, Nieuwe Reeks, Deel 71, Nr. 5), Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, KNAW-Press, Amsterdam
- Schipper I** (2009), *Clinical trials in developing countries: how to protect people against unethical practices*, European Parliament, Directorate-General for External Policies of the Union, Brussels (<http://www.europarl.europa.eu/activities/committees/studies.do?language=EN>)
- Schmid EF, DA Smith, SW Ryder** (2007), Communicating the risks and benefits of medicines, *Drug Discovery Today* 12 (9/10): 355
- Schuchman M** (2007), Commercializing clinical trials: risks and benefits of the CRO boom, *NEJM* 357: 1365 -1368
- Schuyt C, Verhoeven T** (2003), Institutioneel vertrouwen als bron van legitimiteit, *Openbaar Bestuur*, maart 2003, 11 – 41
- Schulman KA, Seils DM, Timbie JW et al.** (2002), A national survey of provisions in clinical trial agreements between medical schools and industry sponsors, *NEJM* 347: 1335 - 1341
- Segal JZ** (2007), “Compliance” to “Concordance”: A Critical View, *Journal of Medical Humanities*, 28: 81 -96
- SFK, Stichting Farmaceutische Kengetallen**, *Data en feiten 2008*, Den Haag
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al.** (2000), Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial, *JAMA* 284: 1247 -55
- Sismondo S** (2007), Ghost management: How much of the medical literature is shaped behind the scenes by the pharmaceutical industry?, *PLoS Medicine*, 4 (9): 1429-33
- Sismondo S** (2009), Ghosts in the machine: publication planning in the medical sciences, *Social Studies of Sciences* 39: 171 – 198
- Slijkerman DS, Ree JM van, Meijer RTW et al.** (2008), *Openheid van zaken. De werkzaamheden van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen*, Sdu Uitgeverij, Den Haag

- Smet de PAGM** (2007), Onbedoelde gezondheidsschade, Pharmaceutisch Weekblad 142 (23): 42
- Smith R** (2005), Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies, PLoS Medicine 2 (5): 364 - 366
- Steen P van** (2008), Dat is even slikken, SUMMUM-Magazine voor het Maastricht Universitair Medisch Centrum, maart 2008
- Stemwedel J** (2009), A big pain for biomedicine: anesthesiologist commits massive research fraud, (http://scienceblogs.com/ethicsandscience/2009/3/a_big_pain_for_biomedicine_ane.php)
- Stroo M, Schaijk L van** (2006), Onderzoek naar relatie tussen bijsluiters en therapietrouw, Utrecht; DGV: Nederlands Instituut voor Medicijngebruik
- Sturkenboom MCJM, Dieleman JP** (2006), Ziekenhuisopnames door bijwerkingen van geneesmiddelen: een inventarisatie. Eindrapport, Rotterdam, Erasmus Medical Center
- Tamblyn R, McLeod P, Hanley JA et al.** (2003), Physician and practice characteristics associated with the early utilization of new prescription drugs, Medical Care 41: 895 -908
- Taylor R, Giles J** (2005), Cash interests taint drug advice, Nature 437: 1070 -1071
- Thomas WJ** (2006), The Vioxx story: would it have ended differently in the European Union?, American Journal of Law & Medicine 32: 365 -380
- Tonkens E** (2009), De mantra van transparantie, Volkskrant 6 mei 2009
- Tros Radar** (2008): tweeluik over de farmaceutische industrie
(<http://www.trosradar.nl/index.php?id=uitzending&itemUid=1237> &
<http://www.trosradar.nl/index.php?id=uitzending&itemUid=1239>)
- Tsiachristas A, Goudriaan R, Groot W** (2008), The Welfare Effects of Innovative Pharmaceuticals: a pilot study for The Netherlands, APE-report 511, The Hague
- Tsiachristas A, Notenboom A, Goudriaan R et al.** (2009), Medical Innovations and Labor Savings in Health Care, APE/University of Maastricht
- Turner EH et al** (2008), Selective publication of Antidepressant trials and its influence on apparent efficacy, NEJM 358 (3): 252 -260
- Vagalos PR, Galambos L** (2006), The moral corporation – Merck experiences, Cambridge University Press, New York USA
- Vries R de, Lemmens T** (2006), The social and cultural shaping of medical evidence: case studies from pharmaceutical research and obstetric science, Social Science & Medicine 62: 2694 - 2706
- VWS – Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport** (2001), Interacties zonder gewenste bijwerkingen: een inventarisatie van de interacties tussen de innoverende farmaceutische industrie en de voorschrijvende arts, Den Haag: Ministerie van VWS
- VWS – Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport** (2005), Doelmatiger gebruik van geneesmiddelen, Beleidsnotitie april 2005, (<http://parlis.nl/pdf/bijlagen/BLG4780.pdf>)

VWS – Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (2007), Vaststelling van een nieuwe Geneesmiddelenwet. Brief van de minister van VWS over het Kortschrift “Invloed van de farmaceutische industrie op behandelrichtlijnen” van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), Den Haag, 15 juni 2007 (<http://parlis.nl/kst108061.pdf>)

VWS – Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (2009), Brief minister met reactie op RVZ-rapport “Farmaceutische industrie & geneesmiddelengebruik. Evenwicht tussen publiek en bedrijfsbelang”, Tweede Kamerstuk 2008 – 2009, 29477, nr.89; KST 130595 (http://ikregeer.nl/document/KST_130595)

Vandermeulen LJR, van den Berg MM, van Eijk W et al. (1999), Geneesmiddelen geteld, Utrecht: NZI

Wagner C, van der Wal G (2005), Voor een goed begrip: bevordering patiëntveiligheid vraagt om heldere definities, Medisch Contact 60: 1888 -1891

Weda M, Hegger I (2006), Ontwikkeling en registratie van geneesmiddelen. Geregeld in de knel?, RIVM-rapport nr. 370001001, RIVM, Bilthoven

Weggeman M (1997), Kennismanagement, Scriptum Management, Schiedam

Westerhuis G, Eimers M (2009), Voorschrijfgedrag huisartsen gevolgd, Medisch Contact 64 (3): 106

Westert GP (2006), Variatie in prestatie; de kwaliteit van de gezondheidszorg aan bod, Oratie Universiteit Tilburg, RIVM, Bilthoven

Westert GP, Berg MJ van den, Koolman X et al. (2008), Zorgbalans 2008: de prestaties van de Nederlandse gezondheidszorg, RIVM, Bilthoven

Whittington CJ, Kendall T, Fonagy et al. (2004), Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data, Lancet 363: 1341 – 1345

Wieren S van (2009), Geneesmiddelen samengevat, In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid versie 3.18, 25 juni 2009, RIVM Bilthoven (<http://www.nationaalkompas.nl>)

Willems R (2004), Hier werk je veilig, of je werkt er niet. Sneller beter – De veiligheid van de zorg. Den Haag, Shell Nederland

Windmeijer F, De Laat E, Douven R et al. (2006) Pharmaceutical promotion and GP’s prescription behavior, Health Economics 15: 5 – 18

WRR - Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (2004), Bewijzen van goede dienstverlening, Amsterdam University Press, Amsterdam

WRR - Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (2008a), Onzekere Veiligheid: verantwoordelijkheden rond fysieke veiligheid, Amsterdam University Press, Amsterdam

WRR – Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (2008b), Innovatie Vernieuwd. Opening in viervoud, Amsterdam University Press, Amsterdam

Wysowsky DK, Swartz L (2005), Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969 – 2002: the importance of reporting suspected reactions, Archives of Internal Medicine, 165: 1363 - 1369

Zarin DA, Tse T (2008), Moving toward transparency of clinical trials, Science 319: 1340 – 1342

Zhang Y, Soumerai SB (2007), Do Newer Prescription Drugs pay for themselves? A reassessment of evidence, Health Affairs 26: 880 – 886

ZonMw (2009), Goed Gebruik van Geneesmiddelen (GGG) betreffende het effectief, veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen nadat deze zijn geregistreerd voor gebruik, Tweede Kamerstuk 29477 nr. 103, 29 juli 2009 (<http://ikregeer.nl/document/KST133818>)