



De betrouwbaarheid van het PEM-systeem

Voor het beoordelen van vakliteratuur heb je inzicht in de farmaco-epidemiologische principes nodig. In 2001 publiceerden wij een serie van acht artikelen over de valkuilen in farmaco-epidemiologische studies over effectiviteit en veiligheid. Dit artikel is de derde in een reeks casussen, die dient om de kennis uit de delen 1 t/m 8 te toetsen. Ditmaal: hoe betrouwbaar zijn onderzoeken, uitgevoerd met 'prescription event monitoring'?

H.G.M. Leufkens,
Pharmacoepidemiology and Pharmacotherapy,
Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences
L.T.W. de Jong-van den Berg,
Sociale Farmacie, Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie,
Universitair Centrum voor Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen

Hoe betrouwbaar zijn de onderzoeken, uitgevoerd met 'prescription event monitoring' (PEM)? Welke fouten en vertekening kunnen er optreden? In deze casus bespreken we het artikel "The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies" van Martin e.a. [1]. Het betreft een observationeel cohort-onderzoek waar drie cohorts van nieuwe gebruikers van protonpompremmers (omeprazol, lansoprazol en pantoprazol) worden gevolgd vlak na introductie. De centrale vraag is of er een verschil is in het optreden van bijwerkingen tussen de nieuwe protonpompremmers en het oudere omeprazol. Zoals we in ons zesde artikel uit de serie "Langs de valkuilen" hebben besproken, zijn observationele (en niet-experimentele) onderzoeken gevoelig voor systematische fouten en vertekening [2].

In dit artikel willen we die aspecten van het onderzoek die aanleiding kunnen geven tot systematische fouten en vertekening, aan de orde laten komen. Allereerst willen we ingaan op het gebruikte PEM-systeem. Wat zijn de voor- en nadelen van dit systeem? Is deze studie een goed voorbeeld van de mogelijkheden die het PEM-systeem biedt om bijwerkingen van vergelijkbare

geneesmiddelen te vergelijken? Welke vertekening of bias treedt er op en wat betekent dat voor de uitkomst van het onderzoek? Een over- of onderschatting?

Het onderzoek samengevat

De vraagstelling van dit onderzoek betrof de vergelijking van de incidentie van bijwerkingen in relatie tot het gebruik van de protonpompremmers omeprazol, lansoprazol en pantoprazol in de eerstelijns zorg in Engeland. Protonpompremmers behoren tot de meest gebruikte geneesmiddelen in de farmacotherapie en worden doorgaans goed verdragen door patiënten. Gedurende een decennium heeft omeprazol, als eerste protonpompremmer, het grootste marktaandeel gehad en heeft dit middel het meest in de belangstelling gestaan wat betreft mogelijke bijwerkingen, waaronder gynaecomastie, jicht, angio-oedeem, myopathie, seksuele bijwerkingen en oogbeschadiging. Na omeprazol zijn in 1994 lansoprazol en in 1996 pantoprazol tot de Engelse markt toegelaten en met name lansoprazol is een belangrijk marktaandeel gaan innemen.

Hoewel de veiligheid van protonpompremmers als groot wordt ervaren, is het van belang voortdurend alert te blijven, aangezien de aantallen gebruikers wereldwijd de vele miljoenen →

zal benaderen. Dit betekent dus dat er klinische en epidemiologische interesse bestaat in de vraag of er verschillen bestaan in de veiligheid van de 'nieuwere' protonpompremmers lansoprazol en pantoprazol in vergelijking tot omeprazol.

OPZET ONDERZOEK

De onderzoekers hebben gebruikgemaakt van gegevens van het zogenaamde PEM-systeem [3]. Deze methodiek resulteerde in drie 'cohorten' met 12 respectievelijk 6 maanden follow-up: omeprazol met follow-up over de periode juni 1989-juni 1990, lansoprazol van mei tot november 1994, en pantoprazol van december 1996 tot juni 1997. Door de keuze van deze periodes werden alle drie de middelen dus min of meer vergelijkbaar over dezelfde eerste maanden na introductie gevolgd.

Alle klinische diagnoses en symptomen tijdens het geneesmiddelgebruik werden in kaart gebracht en vormden de zogenaamde 'events'. Behalve de events was van de patiënten informatie over geslacht, leeftijd, de indicatie en de duur van het gebruik bekend. Informatie over de dosering en comedicatie werd niet of slecht gedocumenteerd. Aan de hand van de duur van het gebruik werd de persoonstijd expositie aan de

'Events' zijn alle klinische diagnoses en symptomen tijdens het geneesmiddelgebruik

protonpompremmer berekend voor elke individuele patiënt. Persoonstijd werd berekend per persoon vanaf de datum waarop men startte met het geneesmiddel tot de datum waarop men niet meer blootgesteld en 'at risk' voor het ontwikkelen van een event was. Dat wil zeggen: de datum van het eerste event, de datum waarop men stopte met het geneesmiddel, of het einde van de zes maanden follow-up-tijd, al naar gelang wat het eerste optrad. Incidenties werden berekend door het aantal 'events' te tellen per 1000 dagen persoonstijd gebruik van de protonpompremmer. De incidenties van events van lansoprazol en van pantoprazol werden vergeleken met die van omeprazol door risicoverschillen en relatieve risico's te berekenen.

RESULTATEN

De meest opvallende verschillen tussen de middelen onderling zijn de hogere incidenties van diarree (0,39/1000 persoonsdagen) en hoofdpijn (0,17/1000 persoonsdagen) bij lansoprazol vergeleken met omeprazol (0,18 respectievelijk 0,10). Deze resultaten zijn ook in een Nederlands onderzoek gevonden [5]. Verder vonden de onderzoekers hogere incidenties in vergelijking tot omeprazol van myalgie en hoofdpijn bij gebruikers van pantoprazol, met relatieve risico's van 2,62 (BI95 1,52-4,50) respectievelijk 1,48 (BI95 1,14-1,93). De absolute verschillen zijn echter klein. Op basis van deze verschillen is het 'number needed to harm' voor diarree bijvoorbeeld 1/(0,39 - 0,18), dus vijf mensen moeten bijna drie jaar worden behandeld met lansoprazol in plaats van omeprazol om één extra geval van diarree te krijgen - als de cohorten daadwerkelijk vergelijkbaar zijn.

CONCLUSIE

De auteurs concluderen dat er relatief weinig bijwerkingen zijn in alle drie cohorten. Er werden slechts kleine absolute risico-verschillen tussen de drie geneesmiddelen gevonden. Het gebruik van lansoprazol lijkt, met name bij oudere mensen, vaker diarree te geven dan omeprazol.

Valkuilen

METEN VAN INCIDENTIES VAN BIJWERKINGEN: HET PEM-SYSTEEM

Zoals we in "Spontane meldingen", deel 3 van deze serie [4], hebben besproken, hebben spontanemeldingssystemen een signaalfunctie voor het opsporen van onbekende bijwerkingen. Het is niet mogelijk de incidenties van bijwerkingen van twee middelen te vergelijken door middel van spontane meldingen, omdat het aantal mensen dat het betreffende geneesmiddel gebruikt heeft, niet bekend is. Om dit te omzeilen, is in Engeland het PEM-systeem opgezet [3].

Dit systeem is oorspronkelijk in de jaren tachtig ontwikkeld door prof. Bill Inmann en opereert nog steeds vanuit de Drug Safety Research Unit in Southampton. Kern van dit systeem is dat voorschrijvende huisartsen van nieuwe middelen via de zogenaamde Prescription Pricing Authority (waar apothekers alle afgeleverde recepten

heen sturen voor vergoeding) worden geïdentificeerd en vervolgens schriftelijk worden benaderd met de vraag of zich bij de gebruikers van het nieuwe middel bijzondere of onverwachte gebeurtenissen hebben voorgedaan na start van de therapie. Er wordt met opzet en in ruime zin naar alle klinische 'events' gevraagd en niet alleen naar gebeurtenissen waarvan de arts vermoedt dat het een mogelijke bijwerking van het bestudeerde geneesmiddel is.

Prescription Event Monitoring heeft als groot voordeel dat het betrekking heeft op de dagelijkse praktijk

Gegevens van het PEM-systeem hebben als groot voordeel dat ze betrekking hebben op de werkelijke dagelijkse praktijk en daarmee een grote externe validiteit geven. Bovendien wordt standaard in de eerste maanden na introductie gemeten waardoor men hoopt te corrigeren voor zaken zoals bijvoorbeeld het Weber-effect [4].

CHANNELLING

Het onderzoeken van de veiligheid van 'nieuwe' geneesmiddelen ten opzichte van die van 'oude' roept altijd de vraag op van de vergelijkbaarheid van patiënten, onder andere door het feit dat de introductie van een nieuw middel binnen een farmacotherapeutische groep kan leiden tot 'channelling' en 'switch'-gedrag van patiënten die op het oude middel minder goed reageerden. Bijvoorbeeld vanwege het optreden van bijwerkingen of wegens onvoldoende effect. Het cohort gebruikers van de nieuwe middelen is als het ware een 'negatieve' selectie van het cohort gebruikers van het oude middel, en met name omdat omeprazol de eerste protonpompremmer was, verwachten we dat dit een behoorlijke impact kan hebben. Dit probleem wordt niet ondervangen met het PEM-systeem.

De auteurs onderkennen het probleem van het switchen en stellen dat slechts 3% van protonpompremmergebruikers wisselen vanwege bijwerkingen. Dit is waarschijnlijk een onderschatting van dit probleem. Het zou wellicht inzichtelijk zijn geweest als in het cohort lansoprazol en in het cohort pantoprazol aangegeven

was of het voorschrift het eerste recept van een protonpompremmer was of dat het een switch betrof van een ouder middel. De analyses en vergelijking van de events op de drie verschillende middelen was eerlijker geweest wanneer alleen de mensen die echt een eerste keer een protonpompremmer kregen, waren meegenomen.

Een ander punt dat aanleiding geeft tot niet goed vergelijkbare cohorts is de indicatie waarvoor het middel werd voorgeschreven. Hierover hebben de onderzoekers wel informatie. Voor alle drie de middelen was het aandeel oesofagusklachten vergelijkbaar (40,8% omeprazol, 45,2% lansoprazol, 42,1% pantoprazol). Kijken we echter naar de indicatie ulcus pepticum, dan was dat bij omeprazol nog 17,2%, bij lansoprazol 7,5% en bij pantoprazol 5,3%. Hetzelfde beeld zien we bij gastro-oesofageale refluxklachten (11,5%, 4,6% respectievelijk 4,3%). Dyspepsie daarentegen was bij omeprazol 9,6%, terwijl bij lansoprazol en pantoprazol 18,6% respectievelijk 25,1% keer de reden tot voorschrijven betrof.

Dit leidt al met al tot het beeld dat met de introductie van meer protonpompremmers deze steeds meer voor minder ernstige indicaties werden voorgeschreven. Deze 'uitwaaiering' van indicatiegebied, ook buiten de officiële indicaties, naar 'lichtere' patiënten is een goed onderkend fenomeen bij protonpompremmers. Wat betreft de vergelijking van bijwerkingen heeft dit als consequentie dat de incidentie van bijwerkingen die met het PEM-systeem bij de nieuwere middelen gemeten werden, mogelijk een onderschatting geven, omdat het mogelijk minder zieke mensen zijn. De onderzoekers hebben getracht hiervoor te corrigeren met

behulp van Cox-regressietechnieken. Met de beschikbare gegevens is dat echter een vrijwel onmogelijke opgave en het leverde dan ook nauwelijks een verandering op ten opzichte van de ongecorrigeerde schattingen van de relatieve risico's. De vraag blijft of dat probleem hiermee is opgelost.

SELECTIEBIAS DOOR NON-RESPONS BIJ HUISARTSEN

Een kenmerk van het PEM-systeem dat al tot veel discussie heeft geleid, is de non-respons bij huisartsen: voor het omeprazolcohort 43,1%, voor het lansoprazolcohort 52,8% en voor het pantoprazolcohort 59,0% [3]. Bij vergelijkingen tussen middelen uit dezelfde therapeutische klasse is dan de vraag van belang of die non-respons kan leiden tot differentiële misclassificatie. Zijn de huisartsen die formulieren hebben ingevuld, bij het ene middel anders te werk gegaan dan bij het andere; zijn er huisartsen die wel het formulier nog hebben ingevuld bij omeprazol maar toen nummer drie op de markt kwam, daar veel minder toe aan te zetten waren of omdat ze het nieuwe middel veel gingen voorschrijven, veel informatie over het gebruik in de dagelijks praktijk kregen.

Nieuwe protonpompremmers werden steeds vaker voor minder ernstige indicaties voorgeschreven

Daarnaast treedt nog op een andere manier selectie op: per arts worden maximaal vijf gebruikers in de studie meegenomen. Dit is om te voorkomen dat artsen die een middel veel

voorschrijven, worden overspoeld met enquêteformulieren. Dat betekent echter dat gebruikers van artsen die het veel voorschrijven, relatief minder voorkomen in de studie dan gebruikers van artsen die het middel weinig voorschrijven (omdat ze er teveel bijwerkingen bij zien bijvoorbeeld). De vraag is in hoeverre dat leidt tot een overschatting van de frequentie van bijwerkingen.

Vele vragen, die onbeantwoord blijven. Hoewel de consequenties hiervan in dit geval voor de klinische betekenis wellicht beperkt zijn, blijft de lezer van het artikel met deze onzekerheid achter.

Conclusie

De studie van Martin e.a. is een mooi voorbeeld dat laat zien wat de zwakke punten zijn in een PEM-studie wanneer geneesmiddelen uit eenzelfde therapeutische groep die na elkaar zijn geïntroduceerd, worden vergeleken: onderrapportage door artsen, channelling door switchgedrag en verbreding indicatiegebied in de loop van de tijd. Mogelijk zijn een aantal problemen vooraf te ondervangen door extra informatie te vragen bijvoorbeeld over switchen en indicaties. Maar daarmee zijn alle problemen niet opgelost. Observatieonderzoek is zelden perfect, omdat de praktijk nu eenmaal weerbarstig is en dat geldt zeker voor de praktijk van het geneesmiddelengebruik.

Veel belangrijker is dat de lezer zich bewust is van deze tekortkomingen en in een goed gepresenteerd onderzoek, zoals onderhavige, wijzen de onderzoekers hier ook zelf op. Het meest opvallende wat betreft de verschillen tussen de middelen onderling, zijn de hogere incidenties van diarree en hoofdpijn bij lansoprazol. Deze bevinding is ook in Nederlands observationeel onderzoek gevonden [5] ●

Ten behoeve van zelfstudie is het aan te raden alle in 2001 verschenen artikelen uit de PW-serie "Langs de valkuilen" bij de hand te hebben. Ze werden gepubliceerd in PW 26 (1 – blz. 944-947), PW 28 (2 – blz. 1023-1025), PW 30 (3 – blz. 1104-1106), PW 32 (4 – blz. 1190-1193), PW 34 (5 – blz. 1280-1283), PW 37 (6 – blz. 1391-1393), PW 39 (7 – blz. 1468-1470) en PW 41 (8 – blz. 1542-1545). Vervolgens verscheen in het eerste artikel in de vervolgserie in PW 43 een nuttige "Handleiding kritisch lezen" (9 – blz. 1614-1616). De eerste casus verscheen in 2002 in PW 51/52 (blz. 1822-1824) en de tweede in 2003 in PW 4 (blz. 147-149). De artikelen zijn gemakkelijk te raadplegen via onze zoekmachine pw.nl; tik na het wachtwoord 'valkuilen' in als zoekterm, dan vindt u ze allemaal.

LITERATUUR

- 1 Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, et al. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:366-72.
- 2 De Vries CS, De Jong-van den Berg LTW. Fouten en vertekening. *Langs de valkuilen* (6). *Pharm Weekbl* 2001;136:1391-3.
- 3 Inman W, Pearce G. Prescriber profile and post-marketing surveillance. *Lancet* 1993;342:658-61.
- 4 De Vries CS, Van Grootheest AC, De Jong-van den Berg LTW. Spontane meldingen. *Langs de valkuilen* (3). *Pharm Weekbl* 2001;136:1104-6.
- 5 Leufkens H, Claessens A, Heerdink E, et al. A prospective follow-up study of 5669 users of lansoprazole in daily practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:887-97.