

# (Psycho)farmaco-epidemiologie

TOINE EGBERTS

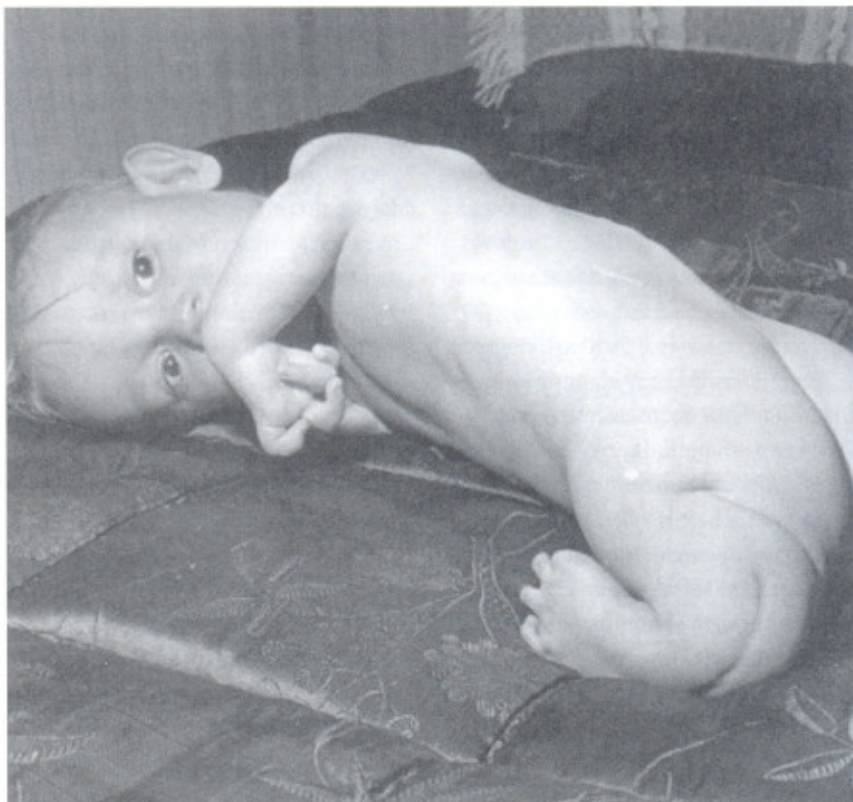
*Thalidomide is het schoolvoorbeeld van het feit dat de kennis over een geneesmiddel steeds vermeerderd en dat de plaats die het in het therapeutisch arsenaal inneemt continu evolueert. De beslissing van de daartoe bevoegde registratieautoriteiten om een geneesmiddel toe te laten tot de markt, waarna het door artsen kan worden voorgeschreven, is in dat ontwikkelingsproces van het geneesmiddel, hoe belangrijk ook, slechts een momentopname. Het verleden heeft ons geleerd dat het noodzakelijk is ook na de registratie de effecten van het geneesmiddel zorgvuldig te monitoren en de plaats ervan in het therapeutisch arsenaal continu te herbeoordelen.*

In 1961 publiceerde McBride in *Lancet* de waarneming dat de prevalentie van aangeboren afwijkingen bij kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap het slaapmiddel thalidomide (Softenon) hadden gebruikt 10-15 maal hoger was dan bij kinderen van vrouwen die dat middel niet hadden gebruikt. Dit was de aanzet tot het Softenon-schandaal, waarvan de volle omvang pas later duidelijk werd: wereldwijd (met name in Duitsland) werden meer dan 10.000 kinderen met typische afwijkingen aan de ledematen (zie foto) geboren. Ondanks het feit dat thalidomide direct na het bekend worden van de ernstige aangeboren afwijkingen uit de handel werd gehaald, is het onderzoek naar dit geneesmiddel gecontinueerd (Franks et al., 2004).

Een van de hypothesen voor het mechanisme achter het optreden van

aangeboren afwijkingen was de interferentie van thalidomide met de angiogenese, de aanleg van nieuwe

bloedvaten. Een dergelijk negatief effect zou daarentegen nuttig kunnen zijn bij solide tumoren die voor hun groei afhankelijk zijn van bloedvaten. Onderzoek naar het mechanisme achter de oorspronkelijke bijwerking heeft dus geleid tot nieuwe toepassingen en daarmee een andere plaats van het middel in het therapeutisch arsenaal. Daarnaast is gebleken dat thalidomide interessante immuunmodulerende eigenschappen heeft en wordt het als zodanig toegepast bij bepaalde vormen van lepra. Vanzelfsprekend is de toepassing van thalidomide bij vrouwen aan strikte voorwaarden gebonden.



Prof. dr. A.C.G. Egberts, Disciplinarygroep farmaco-epidemiologie en farmacotherapie, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht, Utrecht, A.C.G.Egberts@pharm.uu.nl



Het Softenon-drama was de uiteindelijke aanleiding tot het wereldwijd instellen van registratieautoriteiten. In Nederland is dit het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), in Europa de EMA (*European Medicines Agency*). Deze instanties beslissen op basis van de gegevens verkregen uit het preklinisch en klinisch onderzoek dat is uitgevoerd door de fabrikant van het nieuwe geneesmiddel of het kan worden toegelaten tot de markt. De criteria hierbij zijn de farmaceutische kwaliteit, maar vooral of de balans tussen te verwachten baten en mogelijke schade voor de betreffende patiëntengroep op populatieniveau positief is.

Ondanks het feit dat er veel en zorgvuldig onderzoek wordt gedaan naar het nieuwe geneesmiddel voorafgaand aan registratie (het ontwikkelingstraject duurt gemiddeld 12 jaar en kost 800-1200 miljoen euro) is het kennisdossier van het geneesmiddel bij registratie verre van compleet, vooral ten aanzien van bijwerkingen. Recente veiligheidsissues zoals rhabdomyolyse (afbraak van spieren) veroorzaakt door de cholesterolverlager rosvastatine (Crestor), de thrombotische bijwerkingen van de pijnstillers rofecoxib (Vioxx) en de mogelijk verhoogde neiging tot suïcide bij jongeren door het gebruik van het antidepressivum paroxetine (Seroxat), zijn hiervan illustraties. Dat dergelijke effecten vaak pas aan het licht komen na toelating tot de markt is inherent aan een aantal beperkingen van het preregistratie-onderzoek.

Ten eerste is het geneesmiddel slechts op een beperkte groep mensen onderzocht. Het aantal mensen (niet alleen patiënten) dat blootgesteld is aan het geneesmiddel voor registratie bedraagt gemiddeld 1.400 (Rawlins en Jefferys, 1991). Dit betekent dat

alleen bijwerkingen die voorkomen met een incidentie van 1 op de 500 bij mensen in het preregistratie-onderzoek ten minste éénmaal gezien kunnen worden. Na registratie zal het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk door veel grotere aantallen patiënten gebruikt worden en zullen per definitie andere, zeldzame bijwerkingen aan het licht komen.

Ten tweede verschilt de patiënt die deelneemt aan klinisch onderzoek nogal van de patiënt uit de dagelijkse praktijk. Zimmerman liet zien dat op basis van de gangbare in- en exclusiecriteria maar liefst 85% van de patiënten met depressie niet geïnccludeerd zou kunnen worden in een klinisch onderzoek naar een nieuw antidepressivum (Zimmerman et al., 2002). Jongeren, ouderen en zwangere vrouwen worden meestal uitgesloten. Maar ook de patiënt met veel comorbiditeit en comedicatie wordt meestal geëxcludeerd. Kennis over bijvoorbeeld interacties van het nieuwe geneesmiddel met andere geneesmiddelen is dan ook beperkt op het moment van registratie.

Ten derde is de duur van *clinical trials* zelden langer dan enkele maanden, zodat weinig bekend is over de langetermijneffecten. Tot slot worden patiënten in klinisch onderzoek veel zorgvuldiger geobserveerd en begeleid dan in de dagelijkse praktijk. De therapietrouw is juist bij psychofarmaca in de dagelijkse praktijk vaak slechter dan in klinisch onderzoek (Meijer et al., 2001).

Het is dan ook eigenlijk vanzelfsprekend het geneesmiddel te blijven bestuderen na toelating tot de markt. Farmaco-epidemiologisch onderzoek bestudeert het gebruik en de effecten van geneesmiddelen bij toepassing ervan in de dagelijkse praktijk en probeert variabiliteit daarin te beschrijven

en te verklaren. In de voor epidemiologisch onderzoek kenmerkende determinant-uitkomstrelatie kan bij farmaco-epidemiologisch onderzoek het farmacon zowel de determinant als de uitkomst zijn. Bij onderzoeken waarbij het geneesmiddel de uitkomst van de onderzoeksrelatie is, moeten we denken aan onderzoek naar geneesmiddelengebruik. Wat is de frequentie van het gebruik van bepaalde geneesmiddelen (bijv. psychofarmaca) en wat zijn determinanten voor het voorschrijven daarvan? Dergelijk onderzoek kunnen we samenvatten onder de noemer *clinical pathways*. Bij farmaco-epidemiologische onderzoeken waarbij het geneesmiddel de determinant is, moeten we denken aan de klassieke geneesmiddel-effectrelaties, waarbij het effect zowel bedoelde als onbedoeld kan zijn. Wat is de frequentie van het optreden van agranulocytose (beenmergremming) bij het gebruik van het antipsychoticum clozapine (Leponex), welke patiënten lopen hierbij het grootste risico en wat is het mechanisme achter deze bijwerking? Dit type onderzoek kunnen we beschrijven als *mechanistic pathways*. Van beide typen farmaco-epidemiologisch onderzoek wordt hierna een aantal voorbeelden gegeven die zijn toegespitst op psychofarmaca.

#### Onderzoek naar *clinical pathways* in de farmaco-epidemiologie

In dit type onderzoek staan onderzoeksvragen betreffende de frequentie en determinanten van gebruik van geneesmiddelen alsmede de gebruikspatronen van geneesmiddelen en determinanten daarvoor centraal.

*Frequentie en determinanten van gebruik van geneesmiddelen*  
Onderzoek naar de frequentie van



gebruik van geneesmiddelen geeft inzicht in de grootte en aard van de populatie die bepaalde geneesmiddelen gebruikt. Een voorbeeld van een onderzoek naar de mate van gebruik van bepaalde psychofarmaca is het gebruik van psychotropiefarmaca bij kinderen. Diverse onderzoeken hebben laten zien dat het gebruik van zulke middelen (met name methylfenidaat (Ritalin) en antidepressiva) bij kinderen de afgelopen jaren sterk is toegenomen (Hugtenberg et al., in druk). Dergelijk onderzoek geeft daarmee inzicht in de mate van gebruik van geneesmiddelen en veranderingen daarin en is vooral van belang in het kader van *public health*.

Interessanter is het om determinanten voor voorschrijfpatronen en verschillen/veranderingen daarin te beschrijven en te verklaren. Zo is uit onderzoek bij huisartsen gebleken dat de reden voor voorschrijven van antidepressiva vaak een andere is dan die waarop het klinisch onderzoek gebaseerd is en waarvoor het middel geregistreerd is (Egberts et al., 1998). In een ander onderzoek lieten we zien dat de keuze voor een bepaald type antipsychoticum (klassiek of tweede generatie) sterk gedreven wordt door het wel of niet initieel behandeld zijn met een intramusculair (klassiek) antipsychoticum (Hugenholtz et al., 2003). Bij patiënten die bij opname een intramusculaire injectie van een klassiek antipsychoticum hadden ontvangen werd vaker de therapie oraal gecontinueerd met een klassiek antipsychoticum, terwijl bij patiënten die zo'n injectie niet gehad hadden vaker voor een oraal antipsychoticum van de tweede generatie gekozen werd.

Voor de juiste interpretatie van observationele onderzoeken naar de effecten van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk is het van belang

de karakteristieken van de patiënten die de verschillende geneesmiddelen krijgen goed te kennen. Nieuwe geneesmiddelen worden vlak na introductie zelden als eerste keuze ingezet, maar vooral toegepast bij patiënten die niet goed reageerden op een eerdere therapie (Egberts et al., 1997). Als vervolgens observationeel onderzoek gedaan wordt naar verschillen in uitkomsten (effectiviteit en/of bijwerkingen) tussen gebruikers van verschillende geneesmiddelen, dan kunnen dergelijke selectieprocessen een belangrijke rol spelen bij de beantwoording van de vraag of de verschillen in effect toegeschreven kunnen worden aan farmacologische verschillen tussen de geneesmiddelen of (deels) verklaard kunnen worden door verschillen in relevante karakteristieken van de patiënten die ze gebruiken (Heerdink et al., 2003). Zo zal een patiënt die slecht gereageerd heeft op een eerder antidepressivum *a priori* een lagere kans op een goede repons hebben op het nieuwe geneesmiddel dan patiënten die antidepressivum naïef zijn.

#### *Gebruikspatronen van geneesmiddelen en determinanten daarvoor*

Op populatieniveau kan het stoppen van een behandeling met een psychofarmakon of het switchen naar een ander psychofarmakon bedoeld voor dezelfde indicatie, beschouwd worden als een grove maat voor repons. Klinisch wordt stoppen of switchen vooral gedreven door onvoldoende effectiviteit of te veel bijwerkingen. Een relevante vraag voor de praktijk is of deze variabiliteit in gebruikspatronen kan worden verklaard door verschillen in patiënten. In toenemende mate wordt gedacht dat deze interindividuele verschillen in gebruikspatronen deels verklaard kunnen worden door ver-

schillen in genetische constitutie. In een onderzoek lieten we zien dat patiënten die genetisch afwijkend waren voor cytochroom P450-2D6 (een enzym dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van veel psychofarmaca) vaker stopten of switchten van antidepressivum (Mulder et al., in druk). In een ander onderzoek lieten we zien dat het optreden van seksuele stoornissen in de praktijk een belangrijke determinant is om te stoppen met het gebruik van antidepressiva (Meijer et al., 2002). Daarnaast kan ook meer in detail naar intra-individuele verschillen in gebruik, zoals therapietrouw, gekeken worden. Een handig hulpmiddel hierbij is een speciaal geneesmiddelpotje (MEMS, Micro Electro Mechanische Systemen) waarvan de deksel voorzien is van een chip die elk moment dat de deksel geopend wordt elektronisch registreert (Meijer et al., 2001).

#### **Onderzoek naar *mechanistic pathways* in de farmaco-epidemiologie**

In de dagelijkse praktijk blijkt er een aanzienlijke variabiliteit te bestaan tussen patiënten in geneesmiddelrepons en kunnen we ten minste vier typen patiënten onderscheiden. De eerste patiënt reageert niet of nauwelijks op het geneesmiddel. Bij de tweede patiënt is de effectiviteit goed maar is sprake van veel bijwerkingen. De derde patiënt reageert goed en ervaart de bijwerkingen niet als problematisch. De vierde patiënt ziet het nut van de therapie onvoldoende in en slikt het geneesmiddel niet of in ieder geval niet zoals bedoeld. Deze variabiliteit is deels terug te voeren op systematische maar vooralsnog onbekende verschillen in de interactie tussen het geneesmiddel en het biosysteem van de patiënt. Zoals beschreven wordt de variatie in patiëntkarakteristieken,



geneesmiddelgebruik en uitkomsten in het preregistratie-onderzoek bewust geminimaliseerd en is de variatie in de dagelijkse praktijk veel groter. In het farmaco-epidemiologisch effectonderzoek naar geneesmiddel-effectrelaties wordt getracht de variabiliteit in respons op geneesmiddelen te beschrijven en te verklaren. Hoewel er na registratie voor de farmaco-epidemiologie ook veel vragen liggen op het gebied van effectiviteit, is dit type farmaco-epidemiologisch onderzoek op het gebied van psychofarmaca momenteel sterk *safety driven*. Nu volgt een aantal voorbeelden.

#### *Frequentie en risicogroepen voor het optreden van bijwerkingen*

De hoeksteen in de detectie van voorheen onbekende bijwerkingen is, ondanks alle beperkingen van dat systeem, de observatie van de oplettende individuele arts of apotheker van een onverwacht klinisch beeld tijdens de farmacotherapeutische behandeling van de individuele patiënt. Dergelijke observaties van vermoede bijwerkingen worden veelvuldig gepubliceerd in de medische literatuur en kunnen in Nederland gemeld worden bij de Stichting LAREB (Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen), die dergelijke meldingen in opdracht van het CBG verzamelt en evalueert. Dergelijke signalen behoeven idealiter echter follow-up om de relevante vragen voor de praktijk te beantwoorden, zoals met welke frequentie deze bijwerking optreedt en welke patiënten een verhoogd risico lopen.

In de literatuur zijn bijvoorbeeld diverse patiënten beschreven met bloedingscomplicaties die toegeschreven werden aan het gebruik van bepaalde antidepressiva. In een groot-schalig retrospectief onderzoek waar-

voor operatie-, transfusie- en medicatiegegevens van individuele patiënten gekoppeld werden, lieten we zien dat patiënten die voorafgaand aan een orthopedische operatie serotonerge antidepressiva gebruikten na correctie voor verschillen in patiëntkarakteristieken zoals aspirinegebruik, gemiddeld 500 ml meer bloedverlies hadden dan patiënten die voorafgaand aan de operatie geen serotonerge antidepressiva gebruikten (Movig et al., 2003). In een ander onderzoek vonden we dat de relatieve kans op bloedingscomplicaties sterk gerelateerd is aan de mate van serotonine heropnameremming (Meijer et al., in druk). Hiermee is verder steun gegeven aan een causale relatie tussen het gebruik van dergelijke antidepressiva en klinisch relevante bloedingscomplicaties, maar zijn de vragen over de absolute kans daarop, eventuele risicofactoren en mogelijke preventieve strategieën nog open.

Een ander voorbeeld is het onderzoek naar het optreden van hyponatriëmie (een te laag zoutgehalte in het bloed) bij gebruik van antidepressiva. Op basis van een onderzoek waarin gegevens over geneesmiddelgebruik gekoppeld werden aan klinisch-chemische uitslagen toonden we aan dat deze bijwerking vooral voorkomt bij oudere patiënten die tevens diuretica (zgn. plaspillen) gebruiken (Movig et al., 2001). Bij deze patiënten is het klinisch advies voor de praktijk om het natriumgehalte in het serum gedurende de eerste twee maanden van therapie regelmatig te controleren.

#### *Onderzoek naar het mechanisme van bijwerkingen*

Het is belangrijk na registratie bijwerkingen en risicofactoren niet alleen te identificeren en te kwantificeren maar ook het mechanisme daarachter op te

helderen. Dit geeft aanknopingspunten voor de identificatie en ontwikkeling van bijvoorbeeld *biomarkers* die gebaseerd zijn op het mechanisme en voorspellend zijn voor het optreden van het uiteindelijk klinisch relevante effect. Deze *biomarkers* kunnen dan weer toegepast worden in de *safety* evaluatie bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

Een bekende bijwerking van lithium, een geneesmiddel dat wordt toegepast bij patiënten met bipolaire (manisch-depressieve) stoornissen, is het optreden van polyurie (veel en vaak plassen). Eerder onderzoek liet zien dat hier sprake is van een gestoorde repons van de nier op het centraal afgescheiden antidiuretisch hormoon als respons op een door de polyurie gestegen osmolariteit van het serum. Het cellulair mechanisme hierachter is nog niet opgehelderd. Op basis van een eerder farmaco-epidemiologisch onderzoek naar de frequentie van polyurie bij patiënten die chronisch lithium gebruikten, waren we in staat een experimenteel onderzoek te doen bij tien patiënten met polyurie en tien patiënten zonder polyurie. We vonden in de nier dat in het nefron (nierbuisje) vooral de c-AMP respons na stimulatie van de vasopressine receptor door het antidiuretisch hormoon gestoord is, met als gevolg dat onvoldoende aquaporine (een eiwit dat fungeert als waterkanaal) aangemaakt kan worden (Wiltink et al., aangeboden voor publicatie).

#### **Conclusie**

De kennisontwikkeling rondom geneesmiddelen is een continu proces. Farmaco-epidemiologisch onderzoek probeert de variabiliteit in gebruik van en respons op geneesmiddelen bij gebruik daarvan in de



dagelijkse praktijk te beschrijven, te verklaren en te voorspellen en daarmee een bijdrage te leveren aan het kennisdossier van het geneesmiddel om uiteindelijk de farmacotherapie voor de individuele patiënt te optimaliseren. Voor farmaco-epidemiologisch onderzoek worden vooral gegevens gebruikt die routinematig verzameld worden in het kader van reguliere patiëntenzorg. De steeds voortschrijdende digitalisering van het medisch en farmaceutisch dossier zal een verdere boost kunnen geven aan farmaco-epidemiologisch onderzoek. Dergelijke *medicine-based evidence* is daarmee complementair aan kennis vergaard via andere, vaak meer gecontroleerde vormen van onderzoek (Heerdink et al., 2004). Juist bij het gebruik van psychofarmaca lijkt de behoefte/noodzaak voor dergelijk onderzoek aanwezig. Er is dan ook nu al gepleit voor een subdiscipline binnen de farmaco-epidemiologie, namelijk de psychofarmaco-epidemiologie (Wang et al., 2003).

#### Literatuur

- Egberts A.C.G., Lenderink A.W., Koning G.H.P. de, Leufkens H.G.M. (1997) Channeling of three newly introduced antidepressants to patients not responding satisfactorily to previous treatment. *J Clin Psychopharmacol*; 17:149-55.
- Egberts A.C.G., Stuijt C.C.M., Heerdink E.R., Leufkens H.G.M. (1998) Indicaties voor het gebruik van antidepressiva. *Pharm Weekbl*; 133:776-80.
- Franks M.E., Macpherson G.R., Figg W.D. (2004) Thalidomide. *Lancet*; 363:1802-11.
- Heerdink E.R., Hugenholtz G.W.K., Meijer W.E.E., Egberts A.C.G. (2003) Channeling new antidepressants to problem patients may be a factor in fatal toxicity. *BMJ*; 326:600.
- Heerdink E.R., Stolker J.J., Meijer W.E.E., Hugenholtz G.W.K., Egberts A.C.G. (2004) Need for medicine-based evidence in pharmacotherapy. *Br J Psych*; 184:452.
- Hugenholtz G.W., Stolker J.J., Heerdink E.R., Nolen W.A., Leufkens H.G. (2003) Short-acting parenteral antipsychotics drive choice for classical versus atypical agents. *Eur J Clin Pharmacol*; 58:757-60.
- Hugtenburg J.G., Heerdink E.R., Egberts A.C. Increased psychotropic drug consumption by children in the Netherlands during 1995-2001 is caused by increased use of methylphenidate by boys. *Eur J Clin Pharmacol* (in druk).
- McBride W.G. (1961) Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* ii:1358.
- Meijer W.E., Bouvy M.L., Heerdink E.R., Urquhart J., Leufkens H.G. (2001) Spontaneous lapses in dosing during chronic treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*; 179:519-22.
- Meijer W.E.E., Heerdink E.R., Egberts A.C.G., Leufkens H.G.M., Waldinger M.D. (2002) Is sexual dysfunctioning a reason for discontinuation in users of selective serotonin reuptake inhibitors? *J Clin Psychopharmacol*; 22:96-8.
- Meijer W.E.E., Heerdink E.R., Nolen W.A., Leufkens H.G., Egberts A.C.G. Risk of abnormal bleeding associated with use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Arch Intern Med* (in druk).
- Movig K.L.L., Janssen M.W.H.E., de Waal Malefijt J., Kabel P.J., Leufkens H.G.M., Egberts A.C.G. (2003) Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med*; 163:2354-8.
- Movig K.L.L., Leufkens H.G.M., Lenderink A.W., Akker V.G.A. van den, Hodiament P.P.G., Goldschmidt H.M.J., Egberts A.C.G. (2001) Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*; 53:363-9.
- Mulder H., Wilmink F.W., Beumer T.L., Tamminga W.J., Jedema J.N., Egberts A.C.G. The association between cytochrome P450-2D6 genotype and plasma concentrations of antidepressant and antipsychotic drugs in daily psychiatric practice. *J Clin Psychopharmacol* (in druk).
- Rawlins M.D., Jefferys D.B. (1991) Study of United Kingdom product license applications containing new active substances 1987-9. *BMJ*; 302:223-5.
- Wang P.S., Schneeweiss S., Avorn J. (2003) Recent developments in psychopharmacoeconomics. *Curr Opin Psych*; 16:719-24.
- Wilting I.W., Movig K.L.L., Baumgarten R., Apperloo F., Nolen W.A., van Laarhoven J., Egberts A.C.G. Elucidating the mechanism of lithium induced nephrogenic diabetes insipidus (aangeboden voor publicatie).
- Zimmerman M., Mattia J.L., Posternak M.L. (2002) Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J psychiatry*; 159: 469-73.