

# De apotheker: uw therapeut

A. de Boer,  
Faculteit Farmaceutische Wetenschappen,  
Universiteit Utrecht

*Op 7 november 2002 aanvaardden twee hoogleraren hun leerstoelen aan de Faculteit Farmaceutische Wetenschappen van de Universiteit Utrecht. Als eerste sprak prof. dr. A. de Boer over zijn onderwijsopdracht: de grondslagen van de farmacotherapie. Hieronder volgen de hoofdzaken.*

Wetenschappers kunnen, vaak terecht, van mening verschillen over de kwaliteit van klinische studies, en dus ook over de vraag aan welk resultaat je de meeste waarde moet hechten. Bij het probleem rond de veiligheid van derdegeneratie-anticonceptiva komt er nog een factor bij. Opvallend is dat de door onafhankelijke instanties gefinancierde studies een verhoogd risico lieten zien, terwijl de later gestarte, door de industrie gesponsorde studies dit verhoogde risico niet aantoonde. Dit verschil kwam ook tot uiting in een rechtszaak in Engeland, waar vijf experts pleitten voor pilgebruiksters met veneuze trombose en vijf experts de producenten van de derdegeneratiepillen vertegenwoordigden. De rechter gaf de vrouwen ongelijk.

Prof. Rosendaal is de meest geciteerde onderzoeker van dit moment in Nederland en recent de winnaar van de prestigieuze Spinoza-prijs. Zijn studie liet een duidelijk verhoogd risico van de derdegeneratiepil zien. Eén van de experts zegt over deze studie: "Work of the highest quality" en "The highest possible mark in terms of its design quality". Een andere expert, Shapiro, sprekend voor de industrie, zegt: "The work is so flawed that a student producing it to me would have been failed". Een belangrijk punt in deze discussie is dat op moleculair niveau een goede verklaring is gevonden waarom de derdegeneratiepil meer risico geeft op trombose dan de tweedegeneratiepil.

Een belangrijke vraag in een dergelijke onzekere situatie is welke autoriteit op welk moment aanbevelingen doet ten aanzien van het voorschrijven van de derdegeneratiepil. In Engeland besloot de Committee for Safety of Medicines (CSM) op basis van eerste resultaten in 1995 een waarschuwing af te geven aan artsen en apothekers. De waarschuwing van de CSM leidde ertoe dat het marktaandeel van de derdegeneratiepil in Engeland daalde van 50% naar 15% en naar wij hopen ook dat het aantal vrouwen met veneuze trombose afnam, maar het aantal abortussen steeg met 16%.

## Medicatiebeleid en medicatiebegeleiding

Ik ben gestart met dit voorbeeld omdat ik hiermee wil illustreren dat de kennis rondom de effecten van geneesmiddelen soms met grote onzekerheden gepaard

gaat. Het gaat in de farmacotherapie om geneesmiddelenkeuzes. Het is belangrijk dat steeds het 'beste' middel wordt toegepast: het geneesmiddel dat het meest werkzaam is, met acceptabele bijwerkingen en kosten. Er zijn recente aanwijzingen dat de derdegeneratiepillen ten opzichte van de tweede generatie een lager risico op hartinfarcten geven. Een verhoogd risico op veneuze trombose door de derdegeneratiepil moet dan worden afgewogen tegen een hoger risico op hartinfarcten door de tweedegeneratiepil.

Farmacotherapie kent twee belangrijke invalshoeken: medicatiebeleid en medicatiebegeleiding. Die tweedeling vindt u terug in de beide leerstoelen. Bij de "grondslagen van de farmacotherapie" is de focus medicatiebeleid: op basis van beschikbaar geneesmiddelenonderzoek kiezen welk geneesmiddel of welke geneesmiddelengroep bij een bepaalde indicatie of aandoening de voorkeur geniet. Hierbij zijn het werkingsmechanisme en de uitkomsten op relevante eindpunten van belang. Verder wordt de factor betaalbaarheid hierbij steeds belangrijker.

Bij geneesmiddelenkeuzes in het kader van medicatiebeleid staat de beoordeling van onderzoek van geneesmiddelen die reeds op de markt zijn toegelaten centraal. Er zijn in Nederland meer dan negentig bloeddrukverlagers op de markt, die allemaal de bloeddruk verlagen en tot op heden acceptabele bijwerkingen hebben. Van een beperkt aantal middelen is daadwerkelijk aangetoond dat zij het risico op hart- en vaatziekten verlagen en levensverlengend werken (klinische eindpunten). Van de andere moeten we dat hopen, want dat is nooit bestudeerd. De laatste tijd wordt steeds duidelijker dat het bloeddrukverlagend effect (een surrogaateindpunt) van een middel niet altijd goed voorspelt wat het effect is op klinisch relevante eindpunten. Dit komt doordat ook andere effecten een rol spelen, doordat bijwerkingenproffelen verschillen, enzovoort. Ook na toelating op de markt wordt het onderzoek hiernaar voortgezet. Alle nieuw gegenereerde kennis dient telkens weer te worden afgewogen op kwaliteit en dient meegenomen te worden bij de totale afweging van geneesmiddelen ten opzichte van elkaar. Zo is het voorkeursmiddel bij de behandeling van hoge bloeddruk bij patiënten met suikerziekte anders dan bij patiënten die niet aan deze aandoening lijden.

U kunt zich voorstellen dat er een immense hoeveelheid werk ligt in een situatie waarin er duizenden geneesmiddelen op de markt zijn, er elk jaar tientallen nieuw bijkomen en er continu nieuwe kennis over de geneesmiddelen wordt gegenereerd. Verschillende organisaties leggen de resultaten van systematische beoordeling van geneesmiddelenonderzoek vast in richtlijnen, aanbevelingen en protocollen, zoals het Farmacotherapeutisch Kompas, de Standaarden van het Nederlands Huisartsen Genootschap, de CBO-concensusrichtlijnen en het *Geneesmiddelenbulletin*. Dergelijke richtlijnen zijn zeer behulpzaam, maar ze ontslaan zorgverleners niet van de plicht ook zelf geneesmiddelenonderzoek op waarde te kunnen schatten.

### Beoordeling van onderzoek

Hoe kunnen we de kwaliteit van klinisch geneesmiddelenonderzoek vaststellen? Voor een

farmacotherapeutisch deskundige zit de uitdaging meestal niet in de beoordeling van de studieopzet en de uitkomsten van experimentele studies, maar in de vaststelling van de relevantie van de uitkomsten voor de dagelijkse praktijk. Deze relevantie wordt bepaald door:

- welke behandelingen zijn vergeleken;
- welke effecten zijn bestudeerd;
- bij welke patiënten de studie is uitgevoerd.

Welke behandelingen zijn met elkaar vergeleken? Indien een nieuw geneesmiddel niet met de huidige standaardtherapie is vergeleken, maar met een placebo of een niet-eerste-keus-middel, is de bepaling van de relatieve waarde van het nieuwe geneesmiddel ten opzichte van de standaard vaak niet goed mogelijk. Er zijn diverse redenen waarom nieuwe geneesmiddelen niet met de standaardtherapie worden vergeleken. Ten eerste verschilt die standaardtherapie soms per land, zodat de keuze wordt bemoeilijkt. Ten tweede vragen de registratieautoriteiten niet specifiek naar dergelijke →



Prof. dr. A. de Boer:  
farmacotherapeutische keuzes  
moeten steeds worden bijgesteld  
aan de hand van nieuwe kennis.

vergelijkingen. Ten slotte zit er een zeker gevaar in voor de industrie. Het kan blijken dat het nieuwe middel niet beter is dan de standaardtherapie, maar bijna wel altijd duurder. Dat zal het voorschrijven niet bevorderen en je kunt zo zelfs je concurrent gratis aan nuttige informatie helpen. Toch zal de industrie meer en meer genooddaakt zijn een nieuw geneesmiddel met de standaard te vergelijken, enerzijds wegens de toenemende aandacht voor 'evidence-based medicine', anderzijds omdat de toelating van een geneesmiddel in het vergoedingspakket steeds meer afhangt van de aangetoonde meerwaarde.

Welke effecten zijn bestudeerd? Ik heb al aangegeven dat van veel geneesmiddelen bij het op de markt komen alleen maar de effecten op surrogaateindpunten bekend zijn. In een situatie waarin er van vergelijkbare middelen wel bekend is dat zij effectief zijn in het voorkomen van hart- en vaatziekten, moet beoordeeld worden of het aannemelijk is dat deze nieuwe middelen een meerwaarde hebben.

Bij welke patiëntengroepen zijn de studies uitgevoerd? Experimentele studies worden in het algemeen uitgevoerd bij relatief gezonde, volwassen personen, die vaak niet representatief zijn voor mensen die het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk nodig hebben. En hier zit de grootste, sterk veronachtzaamde uitdaging: vaststellen naar welke patiëntengroepen de studieresultaten redelijkerwijze kunnen worden geëxtrapolerd. Zorgverleners zitten met de vraag in hoeverre bij kinderen of bij oudere patiënten dezelfde effecten verwacht kunnen worden van het geneesmiddel als in de experimentele studies. Ik vind dat dergelijke extrapolaties momenteel onvoldoende plaatsvinden. Ook wordt onvoldoende uitgezocht in hoeverre de effecten die van een geneesmiddel zijn aangetoond, extrapoleerbaar zijn naar andere geneesmiddelen uit dezelfde groep.

Sommigen stellen zich de laatste tijd in het kader van 'evidence-based medicine' zeer rigide op en vinden dat alleen dat wat echt in studies is aangetoond, mag worden toegepast. Dit is een makkelijke houding, maar hij betekent dat 23% van de geneesmiddelen die aan kinderen worden voorgeschreven, niet meer mogen worden toegepast. Deze 23% wordt toegepast buiten de officieel geregistreerde indicatie ('off-label'). Ook wordt de keuzevrijheid beperkt indien bij overgevoeligheid voor een middel of bij het optreden van bijwerkingen een alternatief middel uit dezelfde geneesmiddelen-groep nodig wordt geacht.

### Farmacoepidemiologie

Nadat een geneesmiddel op de markt is toegelaten, is het onderzoek observationeel van karakter en wordt het farmaco-epidemiologisch onderzoek genoemd. Patiënten worden bestudeerd zoals zij in de dagelijkse

praktijk worden behandeld. Het belangrijkste verschil met het premarketing-onderzoek is dat er geen randomisatie of loting heeft plaatsgevonden. Daardoor zul je, indien je groepen patiënten met elkaar vergelijkt, vaker het probleem tegenkomen dat de groepen verschillen wat betreft de prognostische factoren. Nu zijn er statistische technieken om voor verschillen in prognose te corrigeren, maar de discussie blijft vaak of je alle prognostische factoren wel hebt gemeten en of de correctie van de factoren die wel zijn gemeten, goed is gelukt.

Het is goed telkens weer te beseffen dat een statistisch verband wordt geschat. In tegenstelling tot premarketing-onderzoek, waar causaliteit en de grootte van het effect niet vaak ter discussie staan, zal dit bij farmaco-epidemiologisch onderzoek telkens weer opnieuw moeten worden ingeschat. Een belangrijke factor bij deze afweging is, in hoeverre een gevonden verband ook biologisch plausibel is: logisch verklaarbaar op grond van mechanistische overwegingen.

### Farmacotherapieoverleg

Recent is in het *Geneesmiddelenbulletin* een fraai overzicht verschenen waarin de invloeden staan beschreven bij het kiezen van geneesmiddelen. Naast de richtlijnen en standaarden zijn er de invloeden van overheid, zorgverzekeraars, farmaceutische industrie, nascholing, farmacotherapieoverleg tussen artsen en apothekers, en het voorschrijfgedrag van collega-artsen.

In Nederland bestaat er een structuur waarin met name met huisartsen goede afspraken over medicatiebeleid kunnen worden gemaakt en waarin ook gecontroleerd kan worden of de afspraken worden nageleefd. De structuur die ik bedoel is het farmacotherapieoverleg (FTO). Vrijwel alle huisartsen en openbare apothekers komen periodiek in groepen bijeen in het kader van FTO. Een FTO-groep bestaat uit gemiddeld 8 huisartsen en 2 tot 3 apothekers. Het doel van FTO is de kwaliteit van de farmacotherapie te verbeteren. Recent heeft de vice-voorzitter van de Landelijke Huisartsen Vereniging aangegeven dat de vereniging juist in het FTO, in het kader van medicatiebeleid, een belangrijke rol voor de apothekers ziet weggelegd.

Apothekers kunnen op basis van standaarden en richtlijnen, al of niet aangevuld met nieuwe kennis, afspraken maken met huisartsen rondom medicatiebeleid. Ze kunnen ook gemaakte afspraken controleren en deze gegevens terugrapporteren op het FTO. Op deze wijze kan de kwaliteit van de farmacotherapie worden verbeterd. Door terugkoppeling van voorschijfgegevens in het FTO is het mogelijk het voorschrijfgedrag van artsen te verbeteren. Maar het blijkt dat FTO zeer wisselend wordt ingevuld. Kennis uitwisselen vindt in alle



groepen plaats, maar consensus bereiken rond geneesmiddelenkeuzes, afspraken maken rond de farmacotherapie, controleren van afspraken, feedback geven aan artsen en herformuleren van de afspraken vindt veel minder plaats.

Hier ligt een gat in de markt voor apothekers. In het nieuw ontwikkelde curriculum Farmacie in Utrecht wordt de apotheker voorbereid op deze taak. In het blok medicatiebeleid in het vierde jaar leert de student verouderde richtlijnen te actualiseren door zelf geneesmiddelenonderzoek te beoordelen. Verder leert de student de geactualiseerde standaard aan collega's te presenteren en te verdedigen. Ten slotte zal de student ook leren voorschrijfgegevens te beoordelen op rationaliteit en deze te presenteren aan voorschrijvers.

### Regie

De overheid heeft recent aanbevolen dat de zorgverzekeraars ten aanzien van de farmacotherapie een regierol zouden moeten vervullen. Deze regierol is nog niet goed uitgewerkt. Ik hoop dat die regierol niet gaat inhouden dat de zorgverzekeraar zich direct gaat bemoeien met de geneesmiddelenkeuzes, omdat de inhoudelijke kennis hiervoor ontbreekt. Wat wel een interessante optie is, is dat zorgverzekeraars met FTO-groepen prestatieafspraken maken gericht op doelmatiger voorschrijven van geneesmiddelen. Van hieruit spreek ik daarbij de vurige wens uit dat de apotheker functioneert vanuit de rol van de geneesmiddelendeskundige en niet wordt gedwongen in de rol van de handelaar ●

### ANUSATESIE

Anusatesie is een anorectale malformatie of congenitale anorectale misvorming, waarbij de anus bij de geboorte geheel ontbreekt of niet goed is aangelegd. Per jaar worden in Nederland ongeveer veertig kinderen met deze relatief onbekende afwijking geboren. Zij worden na de geboorte geopereerd, waarbij volgens een in 1982 geïntroduceerde chirurgische methode een nieuwe anus wordt geconstrueerd. Vaak moeten kinderen met een anorectale malformatie een aantal operaties ondergaan. Deze kinderen worden tot ze volwassen zijn intensief begeleid door medisch specialisten en andere behandelaars. De meeste kinderen die met een anusatesie worden geboren, blijven daarvan hun hele leven hinder ondervinden.

In het boek *“Waar is de uitgang? Een boekje open over anusatesie”* worden verschillende aspecten van anusatesie en het leven met deze aangeboren afwijking belicht. Het boek is onderverdeeld in een medisch en een psychosociaal gedeelte en een deel over anusatesie in het dagelijks leven. Een uitgebreide literatuurlijst, een adressenlijst van patiëntenverenigingen en (zorg)instellingen en een verklarende woordenlijst van medische termen, completeren het geheel. Aan dit boek hebben vele (medisch) specialisten en deskundigen meegewerkt, zoals chirurgen, verpleegkundigen en zorgverleners. Ervaringsverhalen, die als een rode draad door het boek lopen, geven het een extra dimensie. De uitgave is dan ook bedoeld voor iedereen die zelf, in zijn omgeving of beroepsmatig, te maken heeft of krijgt met anusatesie en de gevolgen ervan.

*“Waar is de uitgang? Een boekje open over anusatesie”* is een uitgave van de Vereniging Anusatesie. De ledenprijs is € 5,-; voor niet-leden € 10,-. Deze uitgave is verkrijgbaar bij de patiëntenvereniging en kan telefonisch (0313 422533), per fax (0313 422136) of via een formulier op de website ([www.anusatesie.nl](http://www.anusatesie.nl)) worden besteld.



**PW** Zie ook [pw.nl](http://pw.nl)