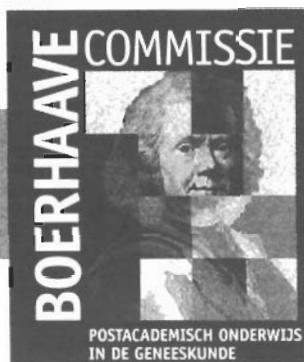


27 en 28  
maart 2003

# Medicamenteuze therapie



# **MEDICAMENTEUZE THERAPIE**

**Onder redactie van:**

J.H.M. Schellens

P. Vermeij

A.E. Meinders

Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde  
Leids Universitair Medisch Centrum

**ISBN: 90-6767-518-0**

*Alle rechten zijn voorbehouden aan het Leids Universitair Medisch Centrum (Boerhaave Commissie). Niets uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotocopie, microfilm of welke andere ook zonder voorafgaande toestemming. De toestemming moet worden aangevraagd bij het Bureau van de Boerhaave Commissie, Postbus 2084, 2301 CB LEIDEN.*

## INHOUDSOPGAVE

	Pag.
Programma	VII
Strategie bij de behandeling met bloedsuikerverlagende middelen bij diabetes mellitus type 2 I.M. Jazet en A.E. Meinders	1
Preventie van diabetische nephropathie P.H.E.M. de Meijer	43
Behandeling met pravastatine bij ouderen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten (PROSPER): een gerandomiseerd onderzoek G.J. Blauw	63
Strategie bij de medicamenteuze therapie van hypertensie P.W. de Leeuw	65
Secundaire preventie door cholesterolverlaging A.W.E. Weverling-Rijnsburger	75
Xigris® (recombinant human activated protein C) J.T. van Dissel	83
Nieuwe antimicrobiële middelen E.J. Kuijper, P.E. Verweij en J.W. van 't Wout	97
De behandeling van chronische hepatitis B en C B. van Hoek en C.J. Schinkel	111
Perimenopauzaal 'de pil': werkzaamheid/veiligheid M. Knuist	125
Inhaled steroids in COPD P.J. Sterk	127
Lange termijn complicaties van anti-TNF bij M. Crohn en reumatische artritis D.W. Hommes	133

COX-2 remmers: waar zijn wij in 2003? F.C. Breedveld	135
Gebruik en misbruik van erythropoetine A. Brand	141
Levenslange antistollingstherapie voor veneuze tromboembolie; voor welke patiënt? M.V. Huisman	157
Therapeutic drug monitoring van immuunsuppressie bij transplantatiepatiënten J. den Hartigh	163
Klassensubstitutie van geneesmiddelen A. de Boer	171
Signaaltransductie: nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelenontwikkeling binnen de oncologie J.H. Beijnen en J.H.M. Schellens	179
Thalidomide: revival R.M.Y. Barge	187
Lijst van sprekers, voorzitters en cursuscommissieleden	195

## KLASSENSUBSTITUTIE VAN GENEESMIDDELEN

A. de Boer

In dit manuscript wordt ingegaan op het belang van klassensubstitutie als manier om reductie van geneesmiddelenuitgaven te bewerkstelligen. Hiertoe zal klassensubstitutie als een van de mogelijkheden worden besproken om doelmatige toepassing van geneesmiddelen te bevorderen.

In Nederland is er de laatste jaren net als in veel andere landen veel aandacht voor het doelmatig toepassen van geneesmiddelen. Voor het doelmatig toepassen van geneesmiddelen zijn twee aspecten van belang, namelijk het aspect van de therapeutische waarde van een geneesmiddel en het kostenaspect. De therapeutische waarde van een geneesmiddel wordt primair bepaald door de, via wetenschappelijk onderzoek aangetoonde, balans van bedoelde (effectiviteit, werkzaamheid) en onbedoelde (bijwerkingen) effecten van een geneesmiddel. Secundair door onder andere factoren als toepasbaarheid, ervaring en gebruikersgemak. De kostenaspecten hebben betrekking op enerzijds de kosten behorend bij de toepassing van het geneesmiddel en anderzijds de opbrengsten. Aan de kostenkant zijn er de kosten van het geneesmiddel zelf, de kosten van eventuele noodzakelijke laboratoriumbepalingen en de kosten als gevolg van het optreden van bijwerkingen van geneesmiddelen. Aan de opbrengstenkant staan bijvoorbeeld het voorkómen van operaties, hospitalisaties en ziekteverzuim. De doelmatigheid van geneesmiddelen (kosteneffectiviteit) wordt vastgesteld met behulp van farmaco-economisch onderzoek.

Het probleem is momenteel dat van de meeste geneesmiddelen onvoldoende informatie beschikbaar is om vast te kunnen stellen welk geneesmiddel bij welke indicatie het meest kosteneffectief is. De redenen hiervoor zijn dat er zeer beperkt direct vergelijkende studies zijn tussen middelen met dezelfde indicatie, studies waarbinnen de relatieve effectiviteit/veiligheid balans wordt vastgesteld, en ook farmaco-economische studies nog maar zeer beperkt zijn verricht.

Naar verwachting zal er de komende tijd voor wat betreft de doelmatige toepassing van geneesmiddelen meer relevante informatie beschikbaar komen. In Nederland is het de bedoeling dat vanaf 2005 alleen nog maar geneesmiddelen op bijlage IB (lijst waarvoor geen vergoedingslimiet geldt) worden toegelaten waarvan aangetoond is dat zij een therapeutische meerwaarde hebben ten opzichte van de beschikbare therapie [1]. Of anders gezegd, waarbij farmaco-economisch onderzoek heeft aangetoond dat de kosteneff-

fectiviteit van het nieuwe geneesmiddel ten opzichte van de standaardtherapie gunstiger is.

Voor nieuwe middelen die op deze wijze op bijlage 1B terechtkomen, is dan op basis van onderzoek goed bekend dat de toepassing doelmatig is, mits natuurlijk 'evidence based' toegepast.

Voor alle andere geneesmiddelen moeten we proberen op basis van beschikbare informatie zo doelmatig mogelijk te werk te gaan.

Wat is hierbij de strategie? Gezien de huidige structuur van de gezondheidszorg in Nederland dienen artsen en apothekers in groepen afspraken te maken over medicatiebeleid. Het gaat hierbij dus om afspraken wat de eerste keuze geneesmiddelen zijn voor aandoeningen/klachten waarbij op basis van eventuele contraïndicaties, geneesmiddeleninteracties etc. meerdere keuzen gespecificeerd kunnen worden. In ziekenhuizen kan dit binnen de zogenaamde geneesmiddelencommissies en extramuraal binnen het zogenaamde FarmacoTherapie (Transmuraal) Overleg (F(T)TO). Om in genoemde commissies en overleggen tot medicatiebeleid te komen is het van belang gebruik te maken van beschikbare richtlijnen. In Nederland zijn met name de NHG-standaarden, de CBO-consensusrichtlijnen, het Farmacotherapeutisch kompas en het Geneesmiddelenbulletin zeer bruikbare bronnen indien men doelmatig te werk wilt gaan. Maar ook de Chochrane database levert hieraan een bijdrage. Deze informatiebronnen adviseren op basis van indicatie welke geneesmiddelen(groepen) eerste keuze zijn. Die eerste keus wordt in het algemeen bepaald door de middelen waarvan op klinisch relevante eindpunten is aangetoond dat zij nuttig zijn en acceptabele bijwerkingen hebben en die tevens het goedkoopst zijn voor wat betreft de zogenaamde standaarddosering. Vaak vindt men genoemde richtlijnen conservatief. Echter een belangrijk punt dat niet vergeten mag worden, is dat 'evidence based' een ouder middel pas door een nieuwer middel vervangen moet worden indien de therapeutische meerwaarde van het nieuwere middel ten opzichte van het oudere is aangetoond. Zoals boven reeds beschreven is dit meestal niet bekend. **Additionele** redenen om niet te switchen zijn verder het gebrek aan ervaring en **de vaak hogere kosten van nieuwere middelen**

Ook naast het gebruik van de richtlijnen dienen binnen **geneesmiddelencommissies** in ziekenhuizen en F(T)TO ook zelf keuzes op basis van **beschikbaar wetenschappelijk onderzoek** gemaakt te worden. Dit omdat niet **voor alle aandoeningen/klachten richtlijnen beschikbaar zijn, richtlijnen vaak onvoldoende actueel zijn (meestal binnen 3 jaar verouderd) en er dagelijks nieuw geneesmiddelenkennis wordt gegenereerd die direct van invloed kan**

zijn op keuzes in de farmacotherapie. Als recent voorbeeld kan de controverse rond de derde en tweede generatie pil worden genomen.

In dit manuscript wordt verder niet uitgebreid ingegaan op welke wijze de kwaliteit van geneesmiddelenonderzoek moet worden geëvalueerd en op welke wijze op basis van de kennis tot geneesmiddelenkeuzes kan worden gekomen.

Geneesmiddelen substitutie wordt vaak genoemd als 'quick win' voor wat betreft reductie van de geneesmiddelen uitgaven. Bij geneesmiddelen substitutie gaat het om de vervanging van een noodzakelijk geacht geneesmiddel door een therapeutisch gelijkwaardig, maar goedkoper alternatief. Een dergelijke substitutie vindt dus plaats door de apotheker.

Substitutie van een op het recept met de merknaam aangegeven geneesmiddel door een goedkoper generiek middel (een middel met dezelfde werkzame stof, toedieningsvorm en sterkte) is hiervan een voorbeeld dat succesvol in de dagelijkse praktijk wordt toegepast. Het is duidelijk dat indien de voorschrijver de stofnaam, toedieningsvorm en dosis noteert op het recept, de apotheker sowieso het goedkoopste product kan afleveren (dan is er dus niet echt sprake van substitutie). Een andere vorm van substitutie is de zogenaamde klassensubstitutie. Recent is hier door De Smet et al. en Cohen de aandacht op gevestigd in een tweetal artikelen in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [2,3].

Klassensubstitutie werd door hen gedefinieerd als het veranderen van een voorgeschreven medicijn door een middel uit dezelfde farmacologische klasse, waarvan een gelijkwaardig therapeutisch effect wordt verwacht, met als belangrijkste doel kostenreductie. Bij middelen uit dezelfde farmacologische klasse gaat het dus om bijvoorbeeld de H<sub>2</sub>-receptorantagonisten of de ACE-inhibitoren. Binnen een farmacologische klasse gaat het dus om middelen met verschillende werkzame stoffen en daarom in theorie ook mogelijk verschillende effecten, metabole routes en uitscheiding. Een belangrijk probleem is zoals bovengenoemd dat bijna nooit echt bekend is of geneesmiddelen dezelfde therapeutische waarde hebben omdat direct vergelijkende studies tussen middelen binnen dezelfde klasse bijna nooit zijn verricht. En als dergelijke studies al worden verricht, is er het probleem, door Cohen besproken in het NTvG [3], dat het aantonen van equivalentie de nodige problemen kent.

Eigenlijk dienen voorschrijvers dus voor een specifieke indicatie het eerste middel waarvan op harde eindpunten is aangetoond dat het werkzaam is te blijven voorschrijven tot van een nieuw middel evidence based is aange-



toond dat het een meerwaarde heeft ten opzichte van de dan geldende standaardtherapie, eventueel in geselecteerde patiëntengroepen. Als voorbeeld van het laatste: indien het eerste keuze middel door de nieren wordt uitgescheiden en er is een ander middel in dezelfde klasse dat via de lever wordt verwijderd, dan zal een patiënt met nierfunctiestoornissen bij voorkeur niet het eerste keuze middel krijgen. Een probleem hierbij kan zijn dat van het tweede middel alleen maar op surrogaateindpunten is aangetoond dat het nuttig is. De onzekerheid of van het tweede middel dezelfde effecten zijn te verwachten als van het eerste moet dan op de koop toe worden genomen. Als concreet voorbeeld de statines. Simvastatine is soms ongewenst in verband met geneesmiddeleninteractieproblematiek. Dit middel verlaagt de morbiditeit en mortaliteit van patiënten met hypercholesterolemie. Een alternatief kan dan fluvastatine zijn echter hiervan is alleen maar op het lipidenprofiel werkzaamheid aangetoond en niet op harde eindpunten.

Hierbij komen we dus op de relevante vraag wanneer we uit mogen gaan van een klasseneffect? Deze vraag is niet eenvoudig te beantwoorden. En zeker is de uitspraak dat formeel van een klasseneffect kan worden gesproken indien van twee middelen uit een klasse voor een bepaalde indicatie een zelfde effect is aangetoond [2] te kort door de bocht. De recent gepubliceerde uitkomsten van twee grote gerandomiseerde hypertensietrials, de ALHATT studie [4] en een Australische studie [5], zijn hierbij illustratief. Terwijl in de ALLHAT studie volgens sommigen definitief werd aangetoond dat een thiazidediureticum, (het chloorthalidon in ALLHAT), doelmatiger is bij de behandeling van hypertensie dan de ACE-inhibitoren (lisinopril in ALLHAT) (the verdict from ALLHAT is: "use thiazides first!" [6]) bleek uit de kort daarna gepubliceerde Australische studie dat de gebruikte ACE-inhibitor enalapril, een meerwaarde had ten opzichte van een ander thiazidediureticum, het hydrochloorthiazide. Interessante discussies zijn losgebrand waarbij onder andere de vraag centraal staat of er wel sprake is van klasseneffecten binnen de thiazidediuretica en de ACE-inhibitoren.

In de JAMA is door Mc Alister et al beschreven hoe op systematische wijze klasseneffecten kunnen worden geanalyseerd [7]. Omdat er vrijwel geen direct vergelijkende studies zijn hebben zij een aantal niveaus van bewijskracht gedefinieerd waarbinnen klasseneffecten meer of minder zeker zijn. Zij gaan in hun artikel uit van aparte classificaties voor bedoelde en onbedoelde effecten. Het probleem hiervan is dat je nog steeds niet weet hoe te handelen indien van geneesmiddelen binnen een klasse van het ene middel bekend is dat het effect heeft op harde eindpunten en in zekere mate bijwerkingen en van een ander middel dat het minder bijwerkingen heeft maar dat alleen op surrogaateindpunten werkzaamheid is aangetoond. Matrixmethoden waarbij aan de verschillende aspecten die van belang zijn voor de keuze

van een geneesmiddel (werkzaamheid, veiligheid, kosten, gebruikersgemak, ervaring) weegfactoren worden toegekend, kunnen in deze tot een verder systematisch oordeel leiden [8,9]. Op deze plek is het nuttig te waarschuwen voor de "onderlinge vervangbaarheid" van geneesmiddelen binnen de clusters van het GeneesmiddelenVergoedingsSysteem (GVS).

Deze clustering is niet op indicatie en lijkt soms meer op economische overwegingen gebaseerd dan uitkomsten van geneesmiddelenonderzoek. Bij klakkeloze substitutie binnen het cluster kunnen voor het individu problemen ontstaan. Bijvoorbeeld indien vervanging van een statine juist tot een geneesmiddeleninteractie leidt.

Medicatiebeleid zal de komende tijd steeds belangrijker worden. Professioneel vanwege de plicht om 'evidence based' te werk te gaan en vanuit de overheid (zorgverzekeraar) om kostenbewust voor te schrijven. Binnen clusters (geneesmiddelencommissies in ziekenhuizen en F(T)O) dienen tussen voorschrijvers en apothekers afspraken gemaakt te worden over bij welke indicatie welk geneesmiddel eerste keuze is. Eventueel indien er echt sprake is van therapeutische gelijkwaardigheid kunnen bij gelijke kosten meerder middelen op de eerste keuze plek staan. Tevens dient te worden vastgelegd in welke situaties (interacties, contra-indicaties etc.) het eerste keuze middel niet geschikt is en wat dan de voorkeurskeuzes zijn. De apotheker kan als geneesmiddelendeskundige hierbij een belangrijke rol spelen. Net als hetgeen in een ziekenhuis heel gebruikelijk is, kunnen op deze wijze regionale indicatiegebonden formularia ontstaan. Ontwikkeling van medicatiebeleid sluit goed aan bij de ontwikkeling van elektronische voorschrijfsystemen (EVS), waarbij dus gezamenlijk wordt afgesproken welke middelen in het systeem worden ingevoerd. Maar ook is dit goed passend bij de ontwikkeling van de Diagnose Behandel Combinaties (DBC's) waarbij ook de behandeling kan worden gespecificeerd tot op het niveau van eerste keuze middelen.

Een interessante volgende stap in de eerste lijn zou zijn om in de openbare apotheek net als in de ziekenhuisapotheek middelen buiten het formularium niet meer op voorraad te nemen. Een voorschrift buiten het formularium zal dus apart gemotiveerd moeten worden. Voor het zover is, vormt prescriptie-terugkoppeling binnen FT(T)O een uitstekende instrument om gemaakte afspraken omtrent medicatiebeleid te controleren en verder te verbeteren.

Concluderend, het beoordelen van klasseneffecten is belangrijk voor medicatiebeleid. Hierbij moet worden vastgelegd welk middel binnen een bepaalde klasse voor een bepaalde indicatie eerste keuze is en welke middelen uit dezelfde klasse in aanmerking komen indien het eerste keuze middel vanwege

interacties of contraïndicaties ongewenst is. Klassensubstitutie, waarbij middelen uit eenzelfde klasse zondermeer mogen worden gesubstitueerd, zal hierbij waarschijnlijk nauwelijks een rol spelen.

## LITERATUUR

1. Delwel GO, Sprenger MJW. Farmaco-economische evaluaties van nieuwe geneesmiddelen: mogelijk de sleutel tot doelmatiger verdeling van het gezondheidszorgbudget. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1068-71.
2. De Smet PAGM, Van der Kuy A, Bonsel GJ. Klassensubstitutie als doelmatigheidsinstrument in de geneesmiddelenvoorziening: mogelijkheden en beperkingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:553-7.
3. Cohen AF. Klassensubstitutie van geneesmiddelen – tussen kostenreductie en de positie van professionals in de gezondheidszorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:551-3.
4. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
5. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
6. Appel LJ. The verdict from ALLHAT- thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 2002;288:3039-42.
7. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, et al. Users' guides to the medical literature. XIX Applying clinical trial results. B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999;282:1371-7.
8. Brenninkmeijer RF, Janknegt R. Het gebruik van matrixmethoden in de farmacotherapie. *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34.
9. Hilarius DL, Kloeg PHAM, Van Haelst IMM, et al. Passen en meten. Waardebepaling van specialistische geneesmiddelen. 2002, FarmaNova, Alkmaar ISBN 90-274-5149-4.