

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/83194>

Please be advised that this information was generated on 2019-12-04 and may be subject to change.

Over regelen

AFSCHEIDSREDE DOOR PROF. DR. Y.A. HEKSTER

Radboud Universiteit Nijmegen



AFSCHEIDSREDE

PROF. DR. Y.A. HEKSTER



Bij zijn afscheid als hoogleraar Klinische farmacie, spreekt Chiel Hekster zijn zorg uit over een aantal onderwerpen: de risico's van risicomijdend gedrag van gezondheidsautoriteiten; haken en ogen aan de registratie van geneesmiddelen; waarom gerandomiseerd geneesmiddelenonderzoek niet altijd correspondeert

met de klinische praktijk; reden voor *off label* voorschrijven van geneesmiddelen en de kansen voor geneesmiddelenonderzoek in de klinische praktijk.

Yechiel Hekster (1947) studeerde farmacie in Leiden en behaalde zijn apothekersexamen in 1972. In 1976 trad hij in dienst bij de afdeling apotheek/ Klinische Farmacie van het UMC St Radboud. In 1983 promoveerde hij aan de Radboud Universiteit Nijmegen. In 1998 werd hij benoemd als hoogleraar Klinische Farmacie.

Hekster is lid van het College ter beoordeling van geneesmiddelen en voorzitter van de Wetenschappelijke Advies Raad van het Lareb (Nederlands bijwerkingencentrum). Hij is actief betrokken bij opleiding en onderzoek van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers (NVZA) en hij was tot begin 2006 voorzitter van de Commissie Wetenschappelijke Zaken en Onderzoek (CWZO). Hij was actief binnen de European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) waar hij voorzitter was van de Research and Education Committee en President van de Society.

In 2006 werd hem de Utrecht Pharmacy Practice Award toegekend vanwege zijn voortrekkersrol in Nederland en internationaal bij het ontwikkelen van de klinische farmacie. In 2008 ontving hij de Prof Jan Glerum award voor zijn innovatieve ideeën en actieve rol bij het verzorgen en organiseren van nascholingsactiviteiten voor de ziekenhuisfarmacie.

OVER REGELEN

Over regelen

*Rede uitgesproken bij het afscheid als hoogleraar Klinische farmacologie aan het UMC St Radboud/
de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 8 januari 2010*

door prof. dr. Y.A. Hekster

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Fotografie omslag: Bert Beelen
Drukwerk: Drukkerij Roos en Roos, Arnhem

De uitgever heeft ernaar gestreefd de auteursrechten van de illustraties volgens de wettelijke bepalingen te regelen. Zij die menen nog zekere rechten te kunnen doen gelden, kunnen zich tot de uitgever wenden.

ISBN 978-90-9025091-5

© Prof. dr. Y.A. Hekster, Nijmegen, 2010

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus,
Leden van de raad van bestuur,
dames en heren hoogleraren,
hooggeleerde collegae,
beste familieleden en vrienden,
zeer gewaardeerde toehoorders.*

De titel van mijn afscheidscollege, *Over regelen*, sluit direct aan bij de titel *Geregeld Slikken*, die ik gebruikte bij de aanvaarding van mijn leerstoel in 1999. Het is een titel die mij vele mogelijkheden geeft – bijvoorbeeld om terug te kijken en weer vooruit.

Laat ik beginnen met woorden van zorg

ONTBOEZEMINGEN EN WOORDEN VAN ZORG

In alle jaren die ik binnen de farmacie heb gewerkt waren drie woorden belangrijk voor mij. Veilig, verantwoord en doelmatig. Woorden die intrinsieke gezamenlijkheid uitstralen. En ook dat is belangrijk: niet wie maar we, en niet ‘dom mijn’-denken maar samenwerken – dat heeft altijd hoog in mijn vaandel gestaan.

Samenwerken gebeurt op basis van wederzijds respect, vertrouwen en waardering. Er is iets goed mis in de gezondheidszorg en de positie van apothekers. Verloedering en verkettering, grammofoonplaten die worden afgedraaid voor dove luisteraars, openbare farmacie, ziekenhuisfarmacie en poliklinische farmacie als domeinen, als verticaliteiten, eigenbelang, slecht communiceren, verzekeraars, zorgautoriteiten, politiek en inspectie soms lijnrecht tegenover elkaar – het is treurnis troef.

Er is moed nodig om te schakelen - want gisteren was gisteren -, om nieuwe wegen te bewandelen - want het ging toch om de patiënt? De patiënt die zich in de doolhof van de zorg bevindt. Ik ben blij dat ik mijn energie heb mogen steken in kennis verwerven, kennis delen en kennis toepassen. Maakt juist dat niet ons, apothekers, tot geneesmiddeldeskundige bij uitstek - herkend, erkend en gewaardeerd?

VOORBEELDEN OVER REGELEN

Over regelen suggereert het een en ander. Ik geef u een aantal voorbeelden, om duidelijk te maken hoe we in Nederland sommige zaken regelen.

- *Vergoedingen van parenteralia thuis*

Dames en heren, soms is het niet nodig of niet gewenst dat een patiënt langer in het ziekenhuis verblijft en kan een deel van de behandeling thuis worden afgerond. Ziekenhuisverplaatste zorg heet dat. Thuisbehandeling met parenteraal toegediende geneesmiddelen, dat wil zeggen: geneesmiddelen die via een infuus moeten worden toegediend, is schering en inslag. Doorgaans tot tevredenheid van de patiënt en zijn omgeving. Het UMC St Radboud werkt daar hard aan mee en onze afdeling is daarbij stevig betrokken.

ken. Dit is toch wat we voorstaan: een kanteling in denken, horizontale zorg voor de patiënt in plaats van de verticale gedachte van enerzijds ziekenhuis en anderzijds thuis. Is het dan niet onbegrijpelijk dat zo'n prachtige visie wordt belemmerd door het simpele feit dat sommige geneesmiddelen zijn aangemerkt als ziekenhuismiddelen en dus niet worden vergoed in de thuissituatie? Een simpel voorbeeld van een antibioticum: piperacilline in combinatie met tazobactam wordt niet vergoed. Dat kost ons UMC wel even 100.000 euro per jaar. Aanpassen van het financieringsmodel is echt op zijn plaats.

- *Serumoogdruppels*

Bij sommige bijzondere aandoeningen wordt op onze afdeling oogheelkunde serumoogdruppels, vervaardigd uit bloed van de patiënt zelf, voorgeschreven. De toepassing wordt door iedereen beschouwd als wezenlijk voor deze groep patiënten. Aan het proces van bereiden moet veel zorg worden besteed en daar is veel aandacht voor. Het is veelal gebruikelijk kosten door te berekenen naar de verzekeraars van deze patiënten. Maar helaas – door betrokken gezondheidsautoriteiten wordt geconcludeerd dat dit product niet moet worden beschouwd als geneesmiddel maar 'dat de oogdruppel onderdeel uitmaakt van de behandeling door de medische specialist en dus beschouwd moet worden als geneeskundige zorg in de zin van artikel 10 sub a Zorgverzekeringswet.'

Praktisch komt dit erop neer dat de vergoeding valt onder het budget van het ziekenhuis – nog steeds vergoed dus door de verzekeraar maar dan via het ziekenhuisbudget. Maar dat was eigenlijk nooit bedacht bij het opstellen van het budget. De patiënt zou in ieder geval niet mogen opdraaien voor de kosten. Weer een kostenpost van zo'n 100.000 euro voor een afdeling van het UMC St Radboud. Ingewikkeld geregeld.

- *Farmaceutische hulpstoffen*

Farmaceutische hulpstoffen worden frequent gebruikt om een geneesmiddel geschikt te maken voor gebruik. Sommige van die stoffen hebben eigen activiteit en, als u het mij vraagt, absoluut bijwerkingen. Mijn streven is altijd geweest om gebruik te maken van geneesmiddelen zonder hulpstoffen wanneer dat mogelijk was, of noodzakelijk voor sommige zeer bijzondere toepassing in het centraal zenuwstelsel. Soms moet daarvoor toestemming worden gevraagd bij de Nederlandse overheid als het betreffende product niet in Nederland op de markt is, maar wel ergens anders in Europa in de handel. In bijzondere situaties, en goed verantwoord met degelijke argumenten wordt dat proces in gang gezet. Ik besef terdege dat het voor de arts die het al zo druk heeft dus makkelijker is een in mijn ogen verkeerd product voor te schrijven en te gebruiken, dan veel papier te moeten invullen en moeite te moeten doen voor een beter alternatief. Jammer voor de patiënt. Daar is nu binnen ons ziekenhuis samen met de inspectie een creatieve oplossing voor gevonden met veel minder administratie. Fijn, goed geregeld.

- *Onderzoek en de verzekeraar*

In de Trouw van 18 november 2009 schrijft Joop Bouma een artikel over de verzekeraar Menzis die wil dat de Nederlandse longartsen stoppen met een groot onderzoek naar de werking van een medicijn bij longkanker omdat zij van mening is dat dit onderzoek onethisch zou zijn. Haar patiënten zouden niet mee mogen doen in dit onderzoek. Onderzoek dat is getoetst door een erkend medisch ethische toetsingscommissie waarvan de leden zijn beoordeeld door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. Bijzonder toch dat een verzekeraar zou kunnen bepalen of patiënten in onderzoek mogen worden betrokken. Hoe zo, haar patiënten?

De toon van vandaag is gezet en deze voorbeelden zijn met vele anderen uit te breiden. Vele regels omgeven ons dagelijks werk, soms is dat moeilijk te begrijpen, en vele mensen realiseren zich dat we zo niet door moeten gaan. Ik heb zorg dat we in onze ijver om ons overregeld systeem bij te sturen, regels gaan opstellen hoe we regels gaan schrappen.



VERANDERD RISICOGEOVOEL EN RISICOPERCEPTIE

Terug kijken en weer vooruit, dat is een doel van dit afscheidscollege. Er is veel veranderd in onze maatschappij op het gebied van veiligheid en dit geldt zeker de gezondheidszorg. En als belangrijk punt van verschuiving zie ik het sterk veranderde risicogeevoel.

Natuurlijk – de enorme verwarring die ontstond bij het besef dat thalidomide (Softenon) zulke dramatische consequenties had en zoveel leed heeft veroorzaakt, heeft vele ogen geopend. Dit heeft zonder meer geleid tot de enorme aandacht die is ontstaan voor veilige geneesmiddelen en om voorwaarden te scheppen ter vermindering van risico's.

Het is wel goed te realiseren dat door oplettendheid van één arts, dr McBride, die zijn ogen open hield, het probleem werd gesignaleerd in 1961. In zijn ingezonden brief in *The Lancet* zijn het slechts een paar regels met de vraag of andere artsen deze congenitale afwijkingen ook hadden opgemerkt. In de jaren erna is de balans bij de beoordeling

van geneesmiddelen langzamerhand verschoven van werkzaamheid en veiligheid naar soms geïsoleerde aandacht voor risico's.

Voor de gezondheidszorg gelden blijkbaar andere normen dan voor de rest van het dagelijks leven. Er is sprake van een soort vanzelfsprekende acceptatie van en inschatting over risico's die we zelf dag in dag uit nemen op weg naar het werk, waarbij we vele verkeersregels overtreden, – rood licht, zonder licht, te hard, – en vakantie met *bungy jumping*, buiten de piste skiën, bergen beklimmen, versus de collectieve verantwoordelijkheid van de overheid.

Waar in het verleden de beoordeling van geneesmiddelen door autoriteiten plaatsvond op basis van de balans werkzaamheid versus risico, vanuit de optiek: welke patiënten hebben er mogelijk baat bij, zijn inmiddels heel veel regels ontstaan vanuit een veranderde en veranderende risicoperceptie. In mijn analyse spelen de volgende elementen een grote rol.

- Vermijden van risico's door autoriteiten, waarbij men zich baseert op incidenten die zich hebben voorgedaan
- Sterk verhoogde media-aandacht wanneer er iets fout gaat
- Met als gevolg dat autoriteiten zich bij de registratie van geneesmiddelen zich elke keer afvragen of de risico's van het betreffende middel wel hanteerbaar zijn en of we in staat zijn de risico's te beheersen en te minimaliseren.
- Dit leidt tot nog meer onderzoek naar veiligheid, terwijl we weten dat dergelijk onderzoek toch geen echt antwoord zal geven
- Omzichtigheid bij de farmaceutische industrie om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen vanwege de onzekerheid dat er in potentie ernstige bijwerkingen kunnen optreden vanwege de grote economische consequenties
- Nog een moeizame communicatie en weinig transparantie over afweging, beoordeling en besluitvorming van gezondheidsautoriteiten
- Juridisering binnen de gezondheidszorg, met alle daaraan gekoppelde consequenties

ONDERZOEK MET GENEESMIDDELEN

Anno 2010 is het onderzoek met geneesmiddelen omringd door regels over het product, de patiënt, en de omgeving. Die domeinen zijn niet star en staan niet statisch in deze volgorde.

Bij het product gaat het om de overwegingen en strenge eisen die een rol spelen bij het ontwikkelen, onderzoeken, bereiden en in de handel brengen van een geneesmiddel. Vaak vanuit het perspectief van een ziekte of aandoening waarvoor de farmaceutische industrie een ontwikkeltraject heeft lopen. Veel van de wettelijke regels in de farmaceutische wereld zijn rond het produceren van geneesmiddelen door de farmaceutische industrie gecentreerd.

Maar we moeten niet vergeten dat ook door onderzoekers zelf geïnitieerd onderzoek een belangrijke drijfveer is om nieuwe producten te ontwikkelen, bestaande mid-

delen beter te gebruiken of mechanismen te onderzoeken. Ik denk bijvoorbeeld aan onderzoek voor heel specifieke patiëntpopulaties, malaria, aids/hiv, tuberculose, onderzoek met dendritische cellen en met endotoxines - aangezien de industrie daarvoor lang niet altijd primaire belangstelling heeft. En ik kan u zeggen dat dit zelf initiëren frequent voorkomt, vaak vanuit de drijfveer iets voor patiënten te kunnen betekenen. Dat betekent dat in die omstandigheden de patiënt centraal staat, en vaak door betrokkenen de omgeving en het product als secundair worden beschouwd.

Het is moeilijk om dan onderzoek te doen volgens alle wettelijke regels waar dit soort onderzoek aan moet voldoen. Regels die het heel moeilijk maken, omdat ze eigenlijk niet zijn gemaakt vanuit een patiëntenperspectief. Wat betekent het voor de afwegingen van beoordelaars van ethische toetsingscommissies om dit soort onderzoek toch mogelijk te maken? Want dat zou de natuurlijke *drive* moeten zijn: verantwoord mogelijk maken en niet louter regels volgen waardoor onderzoek juist onmogelijk wordt gemaakt. Ontzettend moeilijke afwegingen. Spannend om over te praten, belangrijk om over na te denken.

Soms staat de patiënt bij al deze overwegingen voorop, bijvoorbeeld in situaties waar de arts met de rug tegen de muur staat. Dan wijken veelal vele regels en worden geneesmiddelen voor een individuele patiënt gebruikt buiten geregistreerde indicaties, en pas na veel overleg.

REGISTRATIE VAN EEN INDICATIE VAN EEN GENEESMIDDEL

Het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) en de Europese beoordelingsautoriteiten zijn namens de overheid verantwoordelijk voor het beoordelen van de werkzaamheid en de veiligheid van een geneesmiddel. Het gaat daarbij om de afweging op basis van onderzoek van de balans van therapeutisch effect versus bijwerkingen voor een *bepaalde* populatie bij een *bepaalde* indicatie. Collegeautoriteiten beoordelen uitsluitend de gegevens over een geneesmiddel die door de aanvrager – het farmaceutisch bedrijf – zijn ingediend. Wanneer deze balans in orde is vindt registratie plaats door het CBG en/of EmeA. Daarbij hoort een samenvattende tekst over de productkenmerken en er wordt een handelsvergunning voor de aanvrager afgegeven. De basis voor de goedkeuring is het uitgevoerde klinische onderzoek.

Bijzonder is wel dat de resultaten van het uitgevoerde onderzoek niet zomaar te vertalen zijn naar u en mij als patiënt. Er is een groot aantal redenen waarom een gerandomiseerd klinische geneesmiddelenonderzoek geen afspiegeling is van de klinische praktijk.

WAAROM EEN GERANDOMISEERD KLINISCHE GENEESMIDDELEN ONDERZOEK GEEN AFSPIEGELING IS VAN DE KLINISCHE PRAKTIJK

In de eerste plaats worden alleen patiënten in het onderzoek opgenomen die er in passen, waarbij gestreefd wordt naar een zoveel mogelijk homogene populatie. Dit is nodig

om de gevonden resultaten zo goed mogelijk te beoordelen en het effect van het middel zo nauwkeurig mogelijk te beschrijven. Als tweede oorzaak kan worden gesteld dat de behandelduur van de in het onderzoek opgenomen patiënten vaak te kort is om langetermijneffecten te meten. De betrekkelijk geringe omvang van de groepen maakt het ontdekken van bijwerkingen maar beperkt mogelijk. Heel zieke patiënten worden bij de eerste onderzoeken ook niet meegenomen en er vindt exclusie plaats vanwege bijkomende ziekten en geneesmiddelen die worden gebruikt. Onderzoek tijdens de zwangerschap komt niet voor, evenals bij borstvoeding. Veel onderzoek vindt dus plaats bij mannen. Dus zijn er maar weinig gegevens over de effecten bij vrouwen, kinderen en ouderen. Toch wordt geprobeerd de verkregen resultaten naar de klinische setting te vertalen.

Ik zal u een voorbeeld geven van dit probleem op het terrein van onderzoek met anti-epileptica. In een onderzoek naar de beoordeling welke patiënten nu eigenlijk voor registratieonderzoek geschikt zijn, zijn gegevens bestudeerd naar uitgevoerd registratieonderzoek. Bij onderzoek naar anti-epileptica worden altijd patiënten uitgesloten die zwanger zijn of willen worden of die borstvoeding geven. Daarnaast worden vrijwel altijd patiënten uitgesloten die onvoldoende aantal aanvallen (< 1 maand) hebben. De reden daarvoor is natuurlijk dat het onderzoek veel te lang duurt om zulke kleine verschillen op te kunnen sporen. Daarnaast worden frequent uitgesloten patiënten met klinisch relevante bijkomende ziekten, gebruik van meer dan drie anti-epileptica, progressief neurologische ziekten, aanwezigheid van psychiatrische aandoeningen, alcohol/drugs misbruik, en medicatie met effecten op het centraal zenuwstelsel.

In een onderzoek naar de consequenties van deze exclusiecriteria is gekeken naar het aantal patiënten dat epilepsie had in een setting en het aantal dat geschikt bevonden werd om aan het onderzoek mee te doen. Het aantal patiënten met epilepsie was 432 (100 procent) en met de exclusie 'onvoldoende aantal aanvallen' (362 of 75 procent))' bleven er al met die exclusie slechts een 25 procent over. Wanneer we de andere exclusie criteria hanteerden, bleven er uiteindelijk slechts 38 (9 procent) patiënten over die pasten in het onderzoek. Op basis van dergelijk onderzoek wordt dan een middel goedgekeurd. Dat betekent dat we eigenlijk nog lang niet alles weten van dit middel en hoe het zich zal gedragen in de klinische praktijk.

GENEESMIDDELENONDERZOEK BIJ KINDEREN

Heel veel geneesmiddelen zijn niet bij kinderen onderzocht, maar worden wel toegepast wanneer ze ziek zijn. Onderzoek bij kinderen is een ingewikkeld dilemma. Volgens de Nederlandse wet is onderzoek alleen toegestaan als de risico's te verwaarlozen zijn. In de praktijk betekent dit dat wetenschappelijk geneesmiddelonderzoek met kinderen eigenlijk nooit kan worden uitgevoerd in Nederland, want er zijn altijd wel enige risico's. Omdat de Europese wetgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen momenteel soepeler is dan die in Nederland, vindt veel onderzoek in het buitenland plaats.

Bijzonder toch. Enerzijds wordt het te risicovol geacht dit soort onderzoek uit te voeren, maar anderzijds is het dan niet te risicovol dat kinderen geneesmiddelen ongetest gebruiken. In feite lijken kinderen de dupe te zijn van beschermende regels. In een artikel concluderen David Burger samen met ethici en kinderartsen dat Fase-I-onderzoek met kinderen naar ernstige en/of chronische ziekten in Nederland amper bespreekbaar was.

We kunnen ons gelukkig prijzen met de commissie Doek. Op 26 november 2009 jl. werden de aanbevelingen van de Commissie Doek aan staatssecretaris mevr. Bussemaker aangeboden. Het advies *Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Kinderen* bevat een analyse van de knelpunten die er in Nederland bestaan bij de uitvoering van de huidige wet als het gaat om toetsen van vroeg geneesmiddelonderzoek bij kinderen. De Commissie Doek doet duidelijke aanbevelingen over het aanpassen van de wet – opdat onder andere farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek ook in ons land mogelijk wordt. De staatssecretaris zei bij het in ontvangst nemen: ‘Door de huidige wet worden kinderen als kwetsbaar gezien, ze hebben bescherming en zorg nodig. De commissie Doek onderstreept dit, maar voegt eraan toe dat een kind ook een persoonlijkheid is die keuzes kan maken. Sommige kinderen willen namelijk deelnemen aan onderzoek, ook als ze er zelf geen baat van kunnen hebben. Zij willen meedoen omdat er door het onderzoek een medicijn kan komen voor andere kinderen met dezelfde ziekte.’

Maar we zijn er nog lang niet. Juist bij kinderen zijn weinig geneesmiddelen geregistreerd en het gebruik van geneesmiddelen buiten de goedgekeurde registratie, het *off label*-gebruik, komt zeer veel voor. Soms worden geneesmiddelen gebruikt die feitelijk niet voor alle kinderen geschikt zijn, ook doordat er hulpstoffen zijn gebruikt die niet bij kinderen mogen worden gegeven. We moeten blij zijn dat er in Nederland het kinderformularium bestaat waarin de kennis en ervaring *evidence based* is vastgelegd en dat voor iedereen toegankelijk is.

GLOBALISERING VAN ONDERZOEK

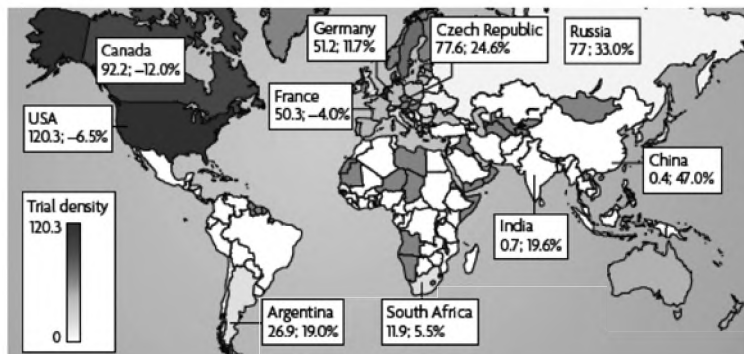
Een andere reden waarom de resultaten uit onderzoek niet zomaar te vertalen zijn naar u en mij heeft te maken met waar onderzoek wordt uitgevoerd. In de hele wereld wordt onderzoek uitgevoerd en wanneer we kijken naar actief wervende klinische onderzoekscentra zien we een trend in globalisering. In absolute getallen vindt heel veel onderzoek nog plaats in de Verenigde Staten, Canada en West Europa, maar het onderzoek daar is wel gedaald met zo'n 10 procent. In landen als China, Rusland, Tsjechië en India is het onderzoek sterk toegenomen.

Het is de vraag of we wel alle resultaten kunnen extrapoleren die in zulke verschillende landen als de Verenigde Staten, Europa, China, India zijn uitgevoerd. Hierbij spelen cultuurverschillen een rol, maar moeten we ook bedenken dat er onderzoeksstructuurverschillen aanwezig zijn. De invloed van het ras met alle verschillende cytochromen speelt een rol. We mogen ook niet vergeten dat er tussen landen onderzoeksopzetverschillen bestaan met name op het gebied van het placebobeleid.

Dichtheidsindex van actief wervende klinische onderzoekscentra van biofarmaceutisch klinisch onderzoek wereldwijd.

Trends in de globalisering

Thiers, Sinsky and Berndt. *Nature reviews | drug discovery* volume 7 | Januar y 2008 | 13



REDENEN VOOR OFF LABEL VOORSCHRIJVEN

Lang niet alle geneesmiddelen zijn beoordeeld voor alle mogelijke toepassingen. Sommige toepassingen van een geneesmiddel zijn bij het indienen van de aanvraag nog niet (volledig) onderzocht. Ze komen dan dus niet in de productinformatie en bijsluiter te staan.

Waarom worden nu geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties gebruikt, en is dat nu goed of niet. Laten we ons realiseren dat de medische praktijk een continu proces is, in tegenstelling tot registratie, waar het een momentopname betreft. Registratie is gebaseerd op groepen patiënten en het gaat natuurlijk bij de behandeling van een ziekte of aandoening om een individuele patiënt. Als er bewijs is voor de rationaliteit van het voorschrijven van een geneesmiddel, ook al is dat (nog) niet beoordeeld door het CBG, is dit goed *off label* gebruik. Het kan zelfs de plicht van een arts zijn om een geneesmiddel *off label* voor te schrijven, als dit de best mogelijke behandeling is voor die patiënt. Op de arts rust natuurlijk wel de verplichting om de patiënt alle voor- en nadelen van de behandeling te vertellen en ook dat het om een *off label* geneesmiddel gaat. Als hieraan voldaan is, is er sprake van goed *off label* gebruik.

Vanuit een heel ander oogpunt blijkt dat het niet laten registreren van een indicatie door de farmaceutische industrie ook kan plaatsvinden vanwege factoren zoals *lack of marketability* en omvang van de populatie met (medische) noodzaak. Daarnaast moet worden gesteld dat het geregistreerd krijgen van een nieuwe indicatie voor een bestaand middel voor de farmaceutische industrie veelal een duur, langdurig, niet winstgevend proces is. Ten slotte moet worden geconstateerd dat registratie op dit moment alleen voorbehouden is aan de farmaceutische industrie. Allemaal reden dat niet alle indicaties zijn geregistreerd en dat *off label* voorschrijven en gebruik in de klinische praktijk zal blijven bestaan.

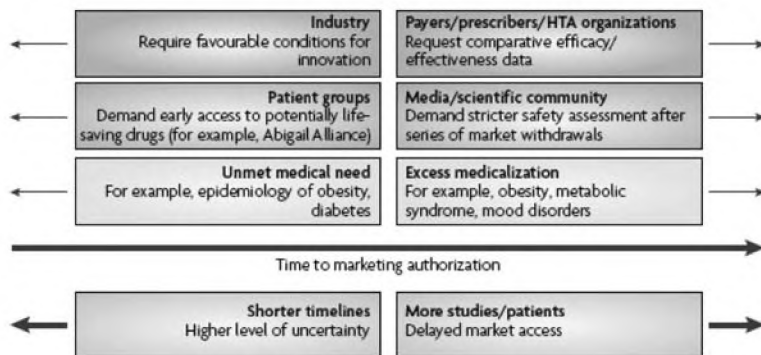
De wereld van farmaceutische industrie en *regulators* is een heel andere dan die van de medische praktijk. Zoals ik al eerder aangaf gaat het bij onderzoek om de afweging van werkzaamheid en veiligheid. Vanuit de industrie gaat het om beslissingen in relatie tot wereldwijde marketing van producten waarbij vanzelfsprekend rekening wordt gehouden met aandeelhouders. De wereld van de medische praktijk (voorschrijvers, afleveraars en patiënten) is volstrekt anders. Daar gaat het immers om de directe medische behandeling met één-op-éénsituaties tussen arts en patiënt in de behandelkamer. Waarbij geneesmiddelen onderdeel van de behandeling zijn, maar de arts heeft ook andere behandelmogelijkheden. En uit de ervaring van vele jaren wordt een behandeling gestart die vaak *evidence based* zal zijn, maar soms ook *opinion based*, dus zonder hard bewijs, vanuit de ervaring van de klinische praktijk en dan soms gebaseerd op maar weinig gegevens.

Sommigen beweren dat de nieuwe geneesmiddelenwet *off label* voorschrijven en afleveren niet zou toestaan. Dat is een onjuiste gedachte. Het gaat erom dat het verantwoord gebeurt. Er zijn voordelen en nadelen aan dit gebruik. Het verantwoord *off label* voorschrijven is soms uiterst noodzakelijk, zeker in 'rug tegen de muur-situaties' (*unmet needs*) waarbij er geen effectieve therapie bestaat bij medische noodsituaties. Daarnaast zou het onmogelijk worden nieuwe toepassingen te ontdekken.

Natuurlijk is er ook een keerzijde. We moeten ons realiseren dat er geen beoordeling heeft plaatsgevonden, dat we dus onbekend kunnen zijn met alle risico's. Dat er geen gecontroleerde doseerschema's bestaan. Het is en blijft een afweging van *evidence based* behandelen, waarbij dan mogelijk sommigen niet de noodzakelijke behandeling zullen krijgen versus *opinion based* waar het in sommige situaties noodzakelijk is. Verantwoord, besproken en doordacht wanneer het ook werkelijk moet.

REVITALISERING VAN DE AANVRAAG VOOR EEN INDICATIE

De vraag wordt gesteld of het wel handhaafbaar blijft dat de registratie een monopolie voor de industrie blijft. Er is discussie gaande over de vraag of ook anderen dan de farmaceutische industrie een aanvraag voor het verkrijgen van een indicatie van een geneesmiddel kunnen indienen en verkrijgen. Op dit moment vindt onderzoek met geneesmiddelen plaats met gemeenschapsgelden en de resultaten die uit dit onderzoek komen willen we natuurlijk in de praktijk, verantwoord en gelegitimeerd, gebruiken. Een deel van dit soort onderzoek gaat tegen de financiële belangen in van de farmaceutische industrie. Deze zullen de resultaten van dit onderzoek niet gaan gebruiken om een nieuwe indicatie te registreren. Maar wat dan? Kunnen beroepsgroepen gaan registreren of wetenschappelijke verenigingen van behandelaren? En voor welke indicaties precies? En wie gaat het onderhoud voor zijn rekening nemen met betrekking tot wijzigingen in de informatie? Een lastige discussie waar we in de komende jaren nog veel van zullen horen.



Het dilemma van de gezondheidsautoriteit | *Eichler, Pignatti, Flamion, Leufkens and Breckenridge* | Nature Reviews | drug discovery volume 7 | october 2008 | 825

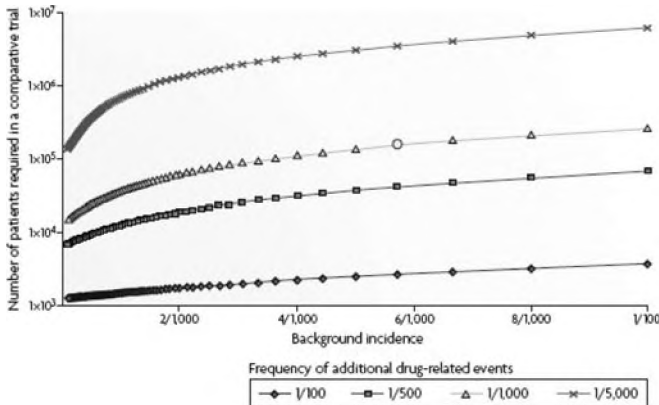
HET DILEMMA VAN DE GEZONDHEIDSAUTORITEIT

Wanneer we kijken met welke tegengestelde bewegingen gezondheidsautoriteiten worden geconfronteerd bij de besluitvorming is het duidelijk dat niemand tevreden kan zijn. De industrie wil gunstige condities om nieuwe geneesmiddelen te kunnen blijven ontwikkelen. Betalers willen vergelijkende gegevens met al bestaande middelen om de doelmatigheidstoets te kunnen uitvoeren, patiëntgroepen willen juist snel de beschikking hebben over geneesmiddelen die mogelijk levensreddend zijn, terwijl juist meer veiligheid het onderwerp is waar we dagelijks mee worden geconfronteerd. Het blijft zoeken naar geneesmiddelen waar nu nog geen behandeling voor bestaat terwijl tegelijkertijd wordt aangegeven dat we, bijvoorbeeld in de psychiatrie, veel te veel geneesmiddelen gebruiken. Colleges die geneesmiddelen beoordelen om ze op de markt te kunnen toelaten bevinden zich in de spagaat van eerder toelaten, met meer onzekerheden, versus nog meer onderzoek met als consequentie van verdere vertraging om middelen op de markt te krijgen. En dat is nog niet het enige.

DE KANS OM (ZELDZAME) BIJWERKINGEN OP TE SPOREN IN KLINISCH ONDERZOEK

Het is onmogelijk dat we tijdens het onderzoek voor registratie van geneesmiddelen alle bijwerkingen ontdekken. Daarvoor zouden de aantallen patiënten in het onderzoek ontzettend groot moeten zijn en zou het onderzoek lang moeten duren om bijwerkingen op te sporen die maar heel zelden voorkomen. Voor het opsporen van een bijwerking die in 1 op de 1000 patiënten plaatsvindt, moeten al 3000-4000 patiënten in het onderzoek zitten.

Het wordt helemaal lastig om bijwerkingen die in onze maatschappij al regelmatig voorkomen, zoals hoofdpijn en depressie, toe te schrijven aan geneesmiddelen. We zouden dan onderzoek moeten uitvoeren waarbij mogelijk honderdduizenden patiënten worden betrokken om te kunnen aantonen dat een geneesmiddel verantwoordelijk is

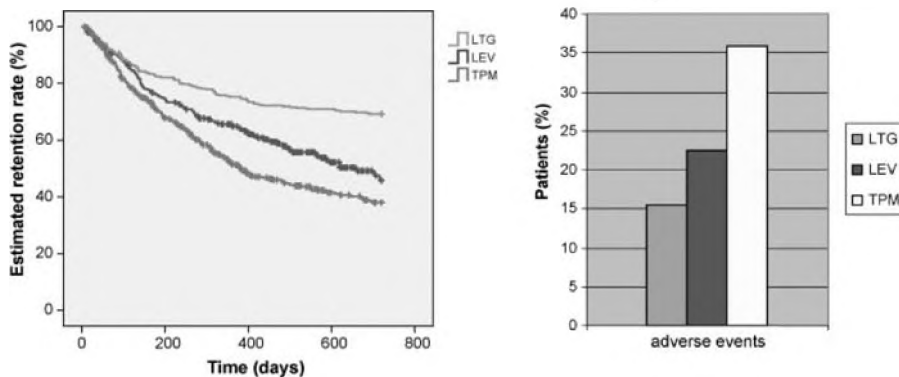


De kans om zeldzame bijwerkingen op te sporen in klinisch onderzoek | Eichler, Pignatti, Flamion, Leufkens and Breckenridge, 2008 | Nature Reviews | drug discovery volume 7 | october 2008 | 825

voor toename van dit soort bijwerkingen. Dergelijk onderzoek is onmogelijk en volgens mij niet de weg naar veilig en verantwoord gebruik van onze middelen.

Er ligt een kansrijke toekomst voor ons om veiligheidsonderzoek in de praktijk verder te ontwikkelen. Dus niet door nog meer onderzoek voor registratie te eisen, maar door onderzoek in de praktijk. Daarvoor is het noodzakelijk dat er een structuur wordt ontwikkeld voor het eenduidig vastleggen van gegevens. Ik zou willen pleiten voor het uitvoeren van postregistratie onderzoek met strakke *follow-up* waarbij vastgelegd wordt voor welke patiëntgroepen en diagnoses het middel is gebruikt, met welke doseringen de behandeling plaatsvindt, onder vastlegging van werking en bijwerking. Registers die bestaan voor geneesmiddelen in de reumatologie met de DAS-score. Die worden gebruikt in sommige epilepsiecentra. Registers die nu worden opgesteld voor bijzondere geneesmiddelen en die voor een deel vanuit ZonMW worden meegefinancierd. In een dergelijk systeem is het ook mogelijk relevante veiligheidsgegevens op te slaan middels een register over geneesmiddelen die tijdens de zwangerschap zijn gebruikt, bij borstvoeding, bij kinderen, en bijzondere co-morbiditeit, in feite bij patiënten die niet passen bij het klinisch onderzoek. Door goede toegankelijkheid te garanderen is dergelijke informatie beschikbaar voor de klinische praktijk. Deze informatie kan weer gebruikt worden als input voor actualisatie van productinformatie door het College ter beoordeling van geneesmiddelen. Zo'n model kan bijdragen tot veilig en verantwoord geneesmiddelengebruik.

Door gebruik te maken van registers is het mogelijk te beoordelen of geneesmiddelen door patiënten blijvend worden gebruikt en wat redenen zijn om te stoppen met het gebruik. Bij anti-epileptica blijkt dat afhankelijk van het middel al de helft is uitgevallen na een periode van een jaar. In de meeste gevallen is het niet zozeer het klinisch effect maar het optreden van bijwerkingen die leiden tot stoppen van het gebruik. Be-



Retentietijdanalyses van anti-epileptica vanuit de klinische praktijk (Bootsma et al 2009 Seizure Volume 18, Issue 5, June 2009, Pages 327-331)

langrijke gegevens die een ander licht geven op de werkzaamheid van geneesmiddelen vanuit de klinische praktijk.

LAREB INTENSIVE MONITORING VOOR POSTREGISTRATIEONDERZOEK VANUIT PATIËNTPERSPECTIEF

De laatste jaren is er veel werk gestoken door het Lareb, gesteund door het CBG, om mogelijkheden te onderzoeken om meer gegevens te verzamelen rondom de veiligheid van geneesmiddelen in de praktijk van alledag. De eerste resultaten zijn positief. In dit model wordt de patiënt zelf als bron van informatie gebruikt waarbij de apotheker een vitale rol speelt bij de eerste uitgifte van een geneesmiddel. Wanneer dat nodig zou zijn is ook de behandelaar van de patiënt, in vele gevallen zijn of haar huisarts, benaderbaar. Het model maakt gebruik van een webgebaseerde aanpak waarbij het mogelijk is de patiënt herhaaldelijk vragen te stellen die deze via een persoonlijke pagina op internet kan beantwoorden. Ik zie dit als een belangrijk model voor onderzoek naar veiligheid. Geen pasklaar antwoord, want er zijn nog vele uitdagingen, vooral hoe een veelheid van geneesmiddelen gelijktijdig kan worden onderzocht.

AFSLUITING

Wanneer ik kijk naar de belangrijkste aandachtspunten en probeer samen te vatten wat onze belangrijkste leermomenten zijn, is het eerste dat ik zou willen opmerken dat registratieonderzoek niet de klinische praktijk weergeeft.

Daarnaast is het van belang dat bij alle regels en eisen die er bestaan voor het geneesmiddel, de klinische context moet worden betrokken. Dus niet het middel alleen op zichzelf bekeken, maar beschouwd vanuit een patiënt-georiënteerdheid.

De patiënt die zo'n belangrijke positie inneemt in het hele proces, maar zo weinig wordt gehoord.

Daarnaast is het cruciaal dat de samenwerking tussen apotheker en arts, en in het bijzonder binnen de klinische farmacologie als gezamenlijkheid, wordt verankerd. Een gezamenlijkheid die we hier in het UMC St Radboud zo positief uitstralen, met een prachtige opleiding tot klinisch farmacoloog. Dat zal leiden tot veilige, verantwoorde en doelmatige toepassing.

In ons ziekenhuis is dat mogelijk met een afdeling apotheek/Klinische Farmacie – met sterke, uitstekende en betrokken medewerkers – die een gebalanceerde focus op management, geïntegreerde patiëntenzorg, onderzoek en opleiding en onderwijs bezit. Met een groep onderzoekers die wereldwijd wetenschappelijke erkenning geniet. Ik spreek de wens uit dat de maatschappelijke erkenning nu ook snel mag volgen.

WOORDEN VAN DANK

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren, het is onmogelijk vandaag iedereen te bedanken die mij heeft bijgestaan, gevormd, die mijn ogen en oren openden als ze even dicht en uit stonden.

In de meer dan 33 jaar dat ik binnen het UMC St Radboud heb gewerkt, heb ik de kans gekregen en ook genomen om met zeer velen binnen het ziekenhuis en de universiteit nationaal en internationaal samen te werken. Samen te werken op de terreinen van onderwijs en opleiding, onderzoek en bovenal patiëntenzorg. Zo heb ik geleerd dat er vele wegen naar Rome leiden. In al die jaren heb ik een bijdrage kunnen leveren bij het veilig, verantwoord en doelmatig inzetten van geneesmiddelen. Door veel informatie en kennis te delen met studenten geneeskunde en biomedische wetenschappen, met arts-assistenten tijdens onze wekelijkse farmacotherapie-overleggen op de afdelingen neurologie, neurochirurgie, geriatrie en plastische chirurgie. Door veel onderwijs te geven aan onze verpleegkundigen. En elke keer in deze contacten werd ik weer gevoed met de problemen van de dag.

Ik dank het college van bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen, en de raad van bestuur van het UMC St Radboud voor het in mij gestelde vertrouwen.

Ik heb veel geleerd door mijn internationale contacten binnen de European Society of Clinical Pharmacy. Inzet, enthousiasme, collegialiteit, gekoppeld aan humor en gezelligheid.

Natuurlijk dank ik de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. Een fantastische club mensen die zich met hart en ziel inzet om de ziekenhuisfarmacie vanuit de

apothek patiëntgericht te maken. Specialistisch farmacotherapeutisch, geïntegreerd, samen met onze collegae klinisch farmacologen.

Veilig en verantwoord, werking en bijwerking. Onlosmakelijk verbonden met het Lareb. Creatief en innovatief. Dank voor het vertrouwen in ons als Wetenschappelijke adviesraad en in mij als haar voorzitter.

Het College ter beoordeling van geneesmiddelen. Bakermat van kennis en verantwoordelijkheid, discussies tot het gaatje om te komen tot afgewogen beslissingen en verantwoorde besluiten. Heel veel dank voor de mogelijkheid die mij is toebedeeld om als voorzitter van de expertgroep praktijk van het CBG de stem van betrokken gezondheidsmedewerkers uit de praktijk te laten horen bij de beoordeling van geneesmiddelen. *After care* bij uitstek.

In de Medisch-ethische toetsingscommissie van onze regio heb ik kunnen meewerken met heel betrokken leden die ernaar streefden om op verantwoorde wijze onderzoek mogelijk te maken, creatief binnen de kaders van vele wettelijke regelingen, niet zwart-wit maar genuanceerd.

Dames en heren, als laatste en ook als belangrijkste voor mijn werkzame leven gaat mijn oprechte dank uit naar de collegae apothekers en alle medewerkers, in heden en verleden, van de afdeling apotheek/Klinische Farmacie.

Ik ben ook heel verheugd dat de afdeling apotheek/Klinische Farmacie door het aanstellen van nieuwe enthousiaste medewerkers deze lijn gaat voortzetten.

De eigen afdeling als basis vanwaar ik letterlijk en figuurlijk uit kon vliegen en veilig weer kon terugkomen. Vanuit vriendschap en saamhorigheid, betrokken en gemotiveerd. Ieder vanuit zijn of haar perspectief, met een gezamenlijk doel. Veilig, verantwoord en doelmatig. Zonder de bedoeling ook maar iemand te vergeten wil ik drie namen noemen en de wens uit spreken dat zij de apotheek/Klinische Farmacie samen met alle andere medewerkers verder vorm kunnen blijven geven. Remco de Jong, David Burger, Marjolein van Delft.

Ik kijk met heel veel voldoening terug op een lange periode waarin in oprechte gezamenlijkheid veel tot stand is gekomen.

Een aantal mensen weet dat ik ze niet noem vandaag, maar zij weten heel goed dat zij de meest belangrijke rol spelen in mijn leven. Dat hoef ik ze bij mijn afscheid hier en nu niet te vertellen. Daar hebben we andere gelegenheden voor gehad, en ik weet dat ik kansen krijg om dat nog vele keren te zeggen.

Ik heb gezegd.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- *Advies medisch wetenschappelijk onderzoek met kinderen*. Commissie Doek, 26 november 2009 via de website <http://minvws.nl/kamerstukken/pg/2009/advies-commissie-doek.asp>
- Bemt van den B. *Optimizing Pharmacotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. An individualized approach*. PhD Thesis, Radboud University Nijmegen, The Netherlands 2009
- Bootsma HPR. *New anti-epileptic drugs in pharmaco-resistant epilepsy. Retention time as outcome parameter*. PhD Thesis, University of Maastricht, The Netherlands 2009
- Joop Bouma, 'Verzekeraar laakt studie geneesmiddel', *Trouw*, 18 november 2009.
- Burger DM, Warris A, de Groot R, van Agt F, Steinkamp N, Scherpbier HJ. 'De dupe van beschermende regels. Verruim de voorwaarden voor fase 1 onderzoek met kinderen' *Medisch Contact* 2007; 62(29-30): 1248-50
- Dehue T, *De depressie-epidemie*, mei 2008, pp 336. Uitgeverij Augustus, Amsterdam
- Eichler HG, Pignatti F, Flamion B, Leufkens H, Breckenridge A. 'Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma' *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Oct;7(10):818-26
- Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM and Schulman KA 'Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research' *N Engl J Med* 360;8 (February 19), 2009; 816-23
- Hekster YA, Lisman JA, Heijmenberg GM, Koopmans PP en van Loenhout JWA 'Het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicatie' *Gebu* 2000; 34: 139-147
- Hekster YA 'Off-label gebruik van geneesmiddelen' In: *Medicamenteuze therapie* 2009, Guchelaar HJ, Meinders AE, de Meijer PHEM en Schellens JHM, eds, pp 209-220, Leiden, 2009
- Kinderformularium. Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen <http://www.kinderformularium.nl/>
- Lagas-de Graaf W, Hekster Y 'Hulpstoffen in geneesmiddelen voor kinderen: functies en toxiciteit'. *Farmacotherapie bij kinderen* (2009) 2:48-52
- Lisman, J, Schoonderbeek, HRA, Klink, G 'Off-label gebruik van geneesmiddelen: voorwaarden en aansprakelijkheid' *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht*, 04 2008; 244-256
- Van Luijn, *Comparative information on new medicines, availability, quality and usage*. PhD thesis, Utrecht University, The Netherlands, 2010
- 'Magistraal bereide oogdruppels uit autoloog serum bij hardnekkige droge ogen (M. Sjögren / sicca syndroom) Beoordeling van stand van de wetenschap en praktijk van zorginterventies 2008 (zijn deze conform de wetenschap en praktijk en behoren ze daarmee tot de te verzekeren prestaties)' http://www.cvz.nl/resources/31%20overzicht%20standpunten%20WP%202008_tcm28-27448.pdf
- McBride WG, 'Thalidomide and congenital abnormalities' *The Lancet* 1961 Dec 16: 1358
- 'Menzis eist stopzetten longonderzoek'. *Pharm Weekbl*, 2009;144(48): 8
- Oosterhuis I, Härmark LVD, Hendriks J, van Puijenbroek EP 'Vaak duizelig van pregabalin' *Pharm Weekbl* 2008; 6:30-34
- Slijkerman, DS, van Ree, JM, Meijer RTW, Breeveld EMA *Openheid van zaken: De werkzaamheden van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen* SDU uitgevers, 2008 Den Haag
- Schultheis LW, Nikhar BM, Mellon RD, Doddapaneni S, Christodoulo DD, Roca R, Rappaport BA. 'Clinical Investigation of Neuraxially Administered Drugs: A Regulatory Perspective' *Anesthesia & Analgesia* 2009; Vol. 109 (No. 2 August): 299-300

- Steinkamp N. 'Medisch Wetenschappelijk onderzoek bij kinderen is noodzakelijk' *Radbode* 2009, (20) p 15.
- Thiers F, Sinsky AJ, Berndt ER. 'Trends in the Globalization of Clinical Trials' *Nature Rev. Drug Discov* 2008 (January). 7, 13-14 (2008).
- Tlusta E, Handoko KB, Majoie M, Egberts TC, Vlcek J, Heerdink ER. 'Clinical relevance of patients with epilepsy included in clinical trials' *Epilepsia*. 2008 Aug;49(8):1479-80.