

**Medicijnen zijn niet altijd goed getest**

# ‘Patiënten mogen geen proefkonijnen zijn’

Geneesmiddelen moeten werken, en ze moeten veilig zijn. Pas als dat het geval is, komen ze in de apotheek te liggen. Tot zover de theorie. In de praktijk loopt het vaak fout.

**Dieter De Cleene**

**M**edicijnen zijn minder goed onderzocht dan we denken. Er zijn veel middelen op de markt waarvan patiënten niet beter worden en in sommige gevallen zelfs slechter.’ Dick Bijl vindt er geen doekjes om in zijn boek *Het pillenprobleem* (2018). Bijl werkte twintig jaar voor het Nederlandse *Geneesmiddelenbulletin*, dat artsen voorziet van objectieve informatie over rationeel geneesmiddelengebruik. De voormalige huisarts en voorzitter van de International Society of Drug Bulletins betoogt dat de baten van medicijnen hoogst onzeker zijn, ook die van vaak voorgeschreven medicijnen als de pil, bloedverdunners, antidepressiva en vermageringspillen.

De redenen daarvoor lopen uiteen. Sommige middelen hebben nauwelijks effect. Andere werken maar even, of niet bij iedereen. Nieuwe medicijnen zijn soms niet beter dan oude, maar hebben wel meer bijwerkingen.

In de kankergeneeskunde is dat probleem al meermaals aangekaart. Britse wetenschappers keken naar de nieuwe kankermedicijnen die tussen 2009 en 2013 op de Europese markt zijn toegelaten. Bijna 60 procent van de producten werd in gebruik genomen zonder duidelijk

bewijs dat ze het leven verlengen of de levenskwaliteit van de patiënt verbeteren. Nadat ze een aantal jaar op de markt waren, was slechts in de helft van de gevallen sprake van een aantoonbaar effect op levensduur- of kwaliteit. Als we dure medicijnen zonder duidelijke meerwaarde toelaten en terugbetalen, is dat geldverspilling en mogelijk schadelijk voor patiënten, oordeelden de onderzoekers.

In het vakblad *Medische Oncologie* waarschuwde de statisticus Jan Bogaerts al dat de lat om nieuwe middelen goed te keuren steeds lager ligt. ‘Dat is gevaarlijk’, besluit Bogaerts, verbonden aan de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) en adviseur bij het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA), dat over de markttoelating van geneesmiddelen beslist.

Idealiter onderzoeken wetenschappers de werking en de veiligheid van geneesmiddelen met dubbelblinde, gerandomiseerde klinische studies. Proefpersonen belanden willekeurig in groepen die een verschillende behandeling krijgen (gerandomiseerd) en noch zij, noch de artsen weten wie wat krijgt (dubbelblind). Hoe kan het dan toch fout lopen?



### ■ De blinden laten zien

Om te vermijden dat de verwachtingen die de patiënten en de artsen koesteren het resultaat vertekenen, gebeurt geneesmiddelenonderzoek bij voorkeur dubbelblind. 'Maar er zijn trucjes om dat te omzeilen', zegt Bijl. Hij verwijst naar het onderzoek van de Britse Joanna Moncrieff naar antidepressiva. 'Die geven vaak duidelijk herkenbare bijwerkingen zoals een droge mond en duizeligheid. Je weet dus als proefpersoon dat je ze slikt. Daardoor verwacht en hoop je beter te worden, en dat kan het resultaat beïnvloeden. Daarom moet je vergelijken met een zogenoemd actief placebo,

met dezelfde bijwerkingen, maar zonder werking. Moncrieff toonde aan dat de effecten veel kleiner zijn in studies die vergelijken met actieve placebo's dan als ze een gewone suikerpil gebruiken.' Blinderen is niet altijd mogelijk, weet Bogaerts. 'Omdat het verschil tussen twee onderzochte behandelingen soms te duidelijk is. Dan kunnen onderzoekers in de verleiding komen de controlegroep niet de beste standaardbehandeling te geven. Welke dat is, is vaak voor discussie vatbaar en verschilt van land tot land. Het gevolg is dat het onderzochte middel er goed uitkomt.'

## ■ Zachte eindpunten

Hoe onderzoek je of een geneesmiddel werkt? Bij voorkeur kijken onderzoekers naar de zogenoemde harde eindpunten, bijvoorbeeld ziekte of sterfte. Omdat je vaak lang moet wachten om dat te zien, nemen ze hun toevlucht tot surrogaat- of zachte eindpunten, zoals effecten op de bloeddruk of het cholesterolgehalte. Of een krimp van de tumor of uitgestelde groei, in het geval van kanker.

Een invloed op die zachte eindpunten zal zich vertalen in een positief effect op de harde eindpunten, is het idee. 'Maar dat is geen garantie', zegt Bogaerts. 'Hoe vroeger je surrogaateindpunt in het ziekteproces valt, hoe groter de sprong.'

Bijl begrijpt dat je geen decennia kan wachten om een middel op basis van harde eindpunten toe te laten. 'Maar als een medicijn op basis van zachte eindpunten is toegelaten, zou de overheid moeten eisen dat het effect op harde eindpunten binnen een bepaalde termijn wordt onderzocht. Dat gebeurt nauwelijks, en als het gebeurt, zie je vaak geen effect.'



## ■ Fitte proefpersonen

'Om het effect van een medicijn zo goed mogelijk te kunnen meten, hebben fabrikanten het liefst een zo homogeen mogelijke groep proefpersonen', zegt Bijl. 'Het zijn doorgaans vrij jonge patiënten, zonder andere ziektes. In de echte wereld gebruiken heel verschillende patiënten het middel. Dat zijn vaak ouderen met meerdere kwalen, die heel wat medicijnen gebruiken.' Bijl noemt het anti-bloedstollingsmiddel dabigatran als voorbeeld. 'Dat werd getest bij jonge mannen na een heup- of knieoperatie, maar in de praktijk krijgen veel ouderen het toegediend. Het is maar de vraag of het dan even effectief en veilig is.'

Bogaerts pleit voor een representatievere groep proefpersonen bij klinische studies, maar wijst op de complexiteit van het probleem. 'Je kunt dat wel eisen, maar je hebt weinig controle over welke patiënten de artsen effectief laten deelnemen aan een studie. Het is begrijpelijk dat zij geneigd zijn tot voorzichtigheid en proefpersonen selecteren met wie ze weinig problemen verwachten. Moet je dan als markttoelatingsautoriteit zeggen: 'Begin maar opnieuw en kom over drie jaar eens terug'? Dat gebeurt niet.'

## De VIER FASES in geneesmiddelenonderzoek

### FASE I

Na onderzoek bij proefdieren wordt de veiligheid van een middel getest bij een kleine groep gezonde proefpersonen. Wetenschappers onderzoeken wat er in het lichaam met het medicijn gebeurt.

### FASE II

Bij een kleine groep patiënten onderzoeken wetenschappers de werking, de optimale dosis en eventuele bijwerkingen.

### FASE III

De veiligheid en werking wordt in een grote groep patiënten onderzocht. Idealiter gebeurt dat via een dubbelblinde, gerandomiseerde studie. Wetenschappers vergelijken het nieuwe middel met een placebo of met de standaardbehandeling.

### FASE IV

Nadat het middel op de markt is toegelaten, worden de effectiviteit en bijwerkingen verder onderzocht.

## ■ #MeToo

‘Voor markttoelating volstaan in de meeste gevallen twee studies die aantonen dat je product beter werkt dan een placebo’, zegt Bijl. ‘Dat zegt weinig. Als arts wil je weten of iets nieuws beter is dan de standaardbehandeling op dat moment.’

Volgens Bijl zijn er te veel middelen op de markt die nauwelijks verschillen van wat er al was, de zogenoemde *me-too*-medicijnen. ‘Vaak gaat het om kleine veranderingen aan oudere chemische stoffen. De nieuwe middelen zijn vaak niet effectiever dan de oude. Maar ze kunnen wel andere bijwerkingen hebben, waarover minder bekend is.’

In het Franse vakblad *La Revue Prescrire* kwamen artsen tot de conclusie dat iets meer dan de helft van de middelen die tussen 2000 en 2013 op de markt kwamen niets nieuws bijbrengt. Bijl zou graag zien dat fabrikanten de meerwaarde van hun product duidelijk moeten aantonen. ‘Laat maar eens zien dat je medicijn beter werkt dan wat er al is, of minder bijwerkingen heeft.’

## ■ Eenarmige studies

‘Er is steeds minder bewijs nodig om een geneesmiddel op de markt te krijgen’, zegt Bogaerts. ‘Had je vroeger altijd twee gerandomiseerde studies nodig, dan is vandaag één studie soms al voldoende. Soms volstaat één zogenoemde eenarmige studie, waarbij niet wordt vergeleken met een placebo of andere behandeling. Alle proefpersonen krijgen de nieuwe therapie, al dan niet in verschillende dosissen. Als dat veelbelovende resultaten oplevert, neemt de markttoelatingsautoriteit daar soms genoegen mee.’

Daar is niet per se iets op tegen, vindt Bogaerts. ‘Instanties moeten een afweging maken tussen de potentiële voordelen van een nieuw middel en de mogelijke risico’s. Als er geen alternatieven zijn, kan het geoorloofd zijn wat meer risico te nemen. Maar dan moeten we ons wel goed bewust zijn van die afweging. Dat is nu niet het geval. Patiënten denken onterecht: wat is goedgekeurd, werkt perfect.’

## ■ Het werkt wel, maar het helpt niet

Een geneesmiddel werkt als het in een klinische studie een statistisch significant effect laat zien. Maar statistisch significant is niet automatisch voor de patiënt relevant. Bijl geeft antidepressiva als voorbeeld. Om de ernst van een depressie te bepalen, gebruiken artsen een puntenschaal, zoals de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). De maximumscore daarop is 52. ‘Uit onderzoek blijkt dat een patiënt een verandering van kleiner dan 3 punten op die schaal niet merkt. Volgens andere experts voelen patiënten

## ■ Bijwerkingen zijn geen bijzaak

Alle bijwerkingen kennen is heel moeilijk. Zelfs als je klinische studie is uitgevoerd volgens de wettelijke regels. Het medicijn komt terecht bij een veel diversere groep mensen dan de groep proefpersonen waarop het is getest. Bijwerkingen worden soms pas na lange tijd duidelijk, en sommige zijn zo zeldzaam dat ze alleen bij veel grotere groepen patiënten aan het licht komen. Met zogenoemde post-marketing surveillance-studies (PMS) kunnen die worden opgevolgd. Artsen die het nieuwe middel voorschrijven, houden dan gegevens bij over hoe het hun patiënten vergaat.

‘Die studies worden helaas vaak niet of niet goed uitgevoerd’, zegt Bijl. ‘Farmaceutische bedrijven krijgen daarvoor tot dusver geen enkele sanctie.’ Het liefst ziet Bijl onafhankelijke onderzoekers dit soort onderzoek uitvoeren. ‘Dat moet je niet in handen geven van een bedrijf dat er financieel belang bij heeft.’

Soms eist de markttoelatingsautoriteit expliciet nader onderzoek naar bepaalde aspecten na de markttoelating. ‘Zo moest het effect van het afslankmiddel sibutramine op hart- en vaatziekten nog worden bestudeerd’, zegt Bijl. ‘Dat medicijn is nadien van de markt gehaald toen bleek dat het hartproblemen veroorzaakte. Ook het anti-diabetesmiddel rosiglitazone verdween om dezelfde reden na tien jaar van de markt.’

‘Patiënten mogen geen proefkonijnen zijn’, vindt Bijl. ‘Je wil toch dat de werking én veiligheid goed onderzocht zijn voor een nieuw middel op de mensen wordt losgelaten? Zeker als het gaat om medicijnen met onduidelijke meerwaarde.’

zich pas vanaf een verschil van 8 punten echt beter. Toch volstaan veel kleinere verschillen als bewijs van werkzaamheid.’

Te veel middelen – ook antipsychotica, vermageringspillen en medicijnen tegen plasklachten – worden volgens Bijl op de markt toegelaten op basis van statistisch significante effecten die voor patiënten nauwelijks een verschil maken. ‘Bovendien zijn de bijwerkingen van deze middelen op het moment van markttoelating nog deels onbekend.’ ■