



De wonderlijke wereld achter medicijnen

Het geneesmiddel

BIOWETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ KWARTAAL 4 2013

Het geneesmiddel

Het cahier is een uitgave van Stichting Biowetenschappen en Maatschappij (BWM) en verschijnt vier maal per jaar. Elk nummer is geheel gewijd aan een thema uit de levenswetenschappen, speciaal met het oog op de maatschappelijke gevolgen ervan.

Stichting BWM is ondergebracht bij de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).

BESTUUR

Prof. dr. E. Schroten
(voorzitter)
Prof. dr. W.P.M. Hoekstra
(penningmeester)
Dr. A. van der Auweraert
Prof. dr. J.M. van den Broek
Dr. L.H.K. Defize
Prof. dr. J.T. van Dissel
Prof. dr. ir. F.P.M. Govers
Prof. dr. N.M. van Straalen

RAAD VAN ADVIES

Prof. dr. P. van Aken
Prof. dr. D. van Bakkum
Dr. J.J.E. van Everdingen
Prof. dr. J.P.M. Geraedts
Prof. dr. J.A. Knottnerus
Prof. dr. J. Osse

REDACTIE

Prof. dr. Jaap van Dissel
Prof. dr. Bert Leufkens
Prof. dr. Toine Pieters
Maarten Evenblij
(eindredactie)

BUREAU

Drs. Rianne Blok
Monique Verheij

BEELDREDACTIE

B en U international picture
service, Amsterdam

VORMGEVING

Studio Bassa, Culemborg

DRUK

Drukkerij Tesink, Zutphen

INFORMATIE,

ABONNEMENTEN EN

BESTELLEN LOSSE NUMMERS

Stichting Bioweten-
schappen en Maatschappij
Postbus 93402
2509 AK Den Haag
telefoon: 070-34 40 781
e-mail: bwm@nwo.nl
www.biomaatschappij.nl

© Stichting BWM
ISBN 978 90 73 1967 28
Stichting BWM heeft zich
ingespannen om alle
rechthebbenden van de
illustraties in deze uitgave
te achterhalen. Mocht u
desondanks menen rechten
te kunnen laten gelden, dan
verzoeken wij u vriendelijk
om contact met ons op te
nemen.



Biowetenschappen
en Maatschappij

Inhoud

Voorwoord 2

Inleiding: Een wonderlijke wereld 4

1 Echt of nep? 7

Werkzaamheid van geneesmiddelen 7

Cultuur van geneesmiddelengebruik 12

Het wonder van placebo 17

Onderzoek naar werkzaamheid 23

2 Veilig of werkzaam? 27

Op zoek naar het ideale evenwicht 27

Open over bijwerkingen 33

Behoeftte aan maximale werkzaamheid 38

Beoordelen toelating van medicijnen 43

3 Zakkenvullers of weldoeners? 47

Wie heeft nog vertrouwen in farma? 47

Medicijnen op de bon 57

Geneesmiddelen en Derde Wereld 61

4 Waar blijven nieuwe geneesmiddelen? 65

De -omics revolutie 65

Nieuwe geneesmiddelen slecht beschikbaar 70

Van winstprincipe naar zorgbeginsel 74

Van idee tot beursnotering 80

Epiloog: We kunnen niet zonder geneesmiddelen, maar wonderpillen bestaan niet 82

Interessante websites 86

Auteurs 87

Illustratieverantwoording 88

NIET ALLES is wat het lijkt als we het hebben over geneesmiddelen. Wat zich aandient als een veiligheidsprobleem van een geneesmiddel dat door veel mensen wordt gebruikt, kan net zo gemakkelijk een probleem blijken te zijn van het niet zorgvuldig voorschrijven van het middel, van het niet op de juiste wijze informeren van de gebruiker of van het niet goed in de gaten houden van bijwerkingen. Het is maar net hoe je er naar kijkt. Er zijn geneesmiddelen uit veiligheidsoverwegingen van de markt verdwenen die een waardevolle toevoeging aan het behandelarsenaal van artsen hadden kunnen blijven als de aandacht op tijd was gericht op de juiste toepassing ervan. Is dat jammer? Mis-

schien wel.

Zo'n 60 jaar van regelgeving voor de markttoelating van geneesmiddelen heeft patiënten in Europa veel goeds gebracht. Geneesmiddelen worden relatief grondig onderzocht en beoordeeld op de balans

tussen hun positieve werking en hun mogelijke negatieve bijwerkingen. Daardoor zijn geneesmiddelen vandaag de dag een stuk veiliger dan in de tijd dat er nog geen regels op dit gebied bestonden. Maar is dat het hele verhaal? Een deel van de veiligheid die we hebben gekregen zou wel eens een schijnveiligheid kunnen blijken te zijn, waarvoor we wel een hoge prijs betalen.

**Geneesmiddelen zijn
nu een stuk veiliger dan
voordat er toelatingsregels
bestonden**



Het besef dringt door dat moet worden gekeken naar de effecten van geneesmiddelengebruik bij echte patiënten in de echte klinische praktijk en niet alleen maar naar de effecten bij proefpersonen onder de strikte condities van klinisch geneesmiddelenonderzoek. Daarbij horen ook vragen naar de

kwaliteit van leven die patiënten ervaren als gevolg van hun therapie en hun geneesmiddelengebruik. Hieruit is veel te leren over wat zinvol en niet zinvol is bij de toepassing van geneesmiddelen. Maar als al het werk dat hiervoor nodig is wordt gestapeld bovenop alles wat we al deden, hoe houdbaar en betaalbaar pakt de optelsom dan uit? Als je aan de ene kant iets toevoegt, moet je dan niet aan de andere kant iets weghalen? En waarom is het zo moeilijk om dat te doen?

Stof tot nadenken

Over dit soort vragen en dilemma's gaat dit cahier. Die vragen bieden stof tot nadenken. Over internationale handelsstromen die op de ene plaats leiden tot de beschikbaarheid van goedkope geneesmiddelen, maar op de andere plaats tot tekorten. Over de moeilijke businesscase van het ontwikkelen en op de markt brengen van antibiotica en weesgeneesmiddelen. Over de redelijkheid en onredelijkheid van de prijzen van geneesmiddelen, inclusief alle – al dan niet perverse – prikkels die regulerende systemen op de prijsvorming uitoefenen. En over veel, veel meer.

Ik nodig de lezers graag uit tot wikken en wegen. Als je zoekt naar balans en naar het antwoord op de vraag wat verstandig en redelijk is in de complexe wereld van geneesmiddelen, dan zijn er geen snelle antwoorden. Lees dit boekwerk daarom niet in één adem uit. Het verdient enig kauwen en herkauwen in kleinere porties. Dan haal je er beslist de grootste voedingswaarde uit. Ik ben benieuwd of de lezers dat met mij eens zullen zijn.

Over één onderwerp dat in dit cahier wordt besproken, hoeft volgens mij niet lang te worden nagedacht. Dat is de nog altijd overmatige marketinginspanning die een deel van de farmaceutische industrie maar niet achter zich lijkt te kunnen laten. Die levert alleen verliezers op, zelfs onder degenen die er op korte termijn van lijken te profiteren. Niet denken, maar ophouden met doen dus.

Hugo Hurts,
directeur Geneesmiddelen en
Medische Technologie, ministerie van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Inleiding: Een wonderlijke wereld

DE WERELD van geneesmiddelen is een wereld van moleculen, wetenschappelijke standaarden, kostenplaatjes en keiharde marktwerking, maar ook een wereld van belofte, hoop, geloof en emotie. We hebben pillen in alle soorten, maten en kleuren. Blauwe lustopwekkende pillen, hoofdpijntabletten in het wit of grote zwart-gele capsules met antibiotica. Die kleuren en vormen worden ingezet om het ene geneesmiddel van het andere te kunnen onderscheiden. Ze hebben echter ook effect op de geneeskrachtige werking van het medicijn en ze dienen de verkoop ervan. Patiënten maken daarbij hun eigen verhaal en koesteren hun medicatie als magische elementen, die betekenis hebben in

hun strijd tegen ziekte en ander lichamelijk ongemak. Hoewel geneesmiddelen geen snoepjes zijn, proberen fabrikanten soms wel dezelfde aantrekkingskracht aan hun medicijnen mee te geven.

De wondere wereld van het geneesmiddel biedt een oplossing voor bijna elke kwaal. Of het nu om hoofdpijn, slapeloosheid, hoge bloeddruk of kanker gaat, er bestaan wel een of meer medicijnen voor. Er zijn (online) spoorboeken te over om patiënten of mensen die denken dat ze patiënt zijn, wegwijs te maken in de etalage vol medicijnen die in Nederland verkrijgbaar zijn. Dat zijn er letterlijk duizenden, namelijk wel 13.000, en deze worden netjes per groep gepresen-

teerd met hun samenstelling, dosering, effecten, bijwerkingen, interacties met andere middelen en de kostprijs.

Maar er is een wereld achter deze prachtig opgetuigde etalage. Een wereld van keiharde concurrentie om de gunst van de artsen en hun patiënten, waarin overheden en zorgverzekeraars proberen de prijzen zo laag mogelijk te houden en bedrijven en aandeelhouders hun winsten zo hoog mogelijk. Achter de façade van weldaad en succes ligt ook een wereld van mislukken, van vallen en opstaan, van wanhopige patiënten die zien dat hun medicijn niet wordt ontwikkeld, of voortijdig uit de schappen wordt gehaald vanwege ongewenste bijwerkingen of commerciële redenen. Een wereld van regelgeving en controles, van geven en nemen, van subtiele evenwichten.

De tekenen dat die wereld achter de verleidelijke vitrines niet duurzaam is en dreigt vast te lopen en te ontsporen, dienen zich aan – ook in Nederland. Enkele voorbeelden. De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen stagneert en middelen die wel op de markt komen, zijn ongekend duur. Andere medicijnen kosten juist bijna niets en lopen daarvoor het risico dat ze niet meer worden geleverd. Medicijnen moeten van de markt gehaald worden omdat ze teveel risico voor patiënten opleveren. Hoewel de medische wetenschap sprongen vooruit heeft gemaakt, blijkt het uitermate lastig die kennis te vertalen in nieuwe medicijnen. Patiënten in zowel de geïndustrialiseerde wereld als in ontwikkelingslanden zijn wanhopig omdat medicijnen voor hen ontbreken of onbereikbaar zijn.

Dit cahier biedt een kijkje in die wonderlijke

**Sommige medicijnen
zijn ongekend duur,
andere kosten bijna niets**



wereld achter het medicijn en laat zien wat er bij komt kijken om deze draaiende te houden en niet te laten doordraaien. Dit cahier laat ook zien dat het huidige systeem van geneesmiddelenontwikkeling en medicijngebruik niet duurzaam is. Ingrepen zijn nodig om te voorkomen dat het farmaceutische systeem vastloopt of ontspoot. Om ook in de nabije toekomst een optimale bereikbaarheid van werkzame en veilige geneesmiddelen voor iedereen te garanderen.

De redactie

Voor elke kwaal is wel een medicijn.



Het effect van geneesmiddelen wordt vaak overschat. Ze verzachten dikwijls slechts de gevolgen van ziekte. Het placebo-effect wordt juist onderschat. Dat kan helpen het effect van medicijnen op patiënten te vergroten.

1 Echt of nep?

IN NEDERLAND zijn ruim 13.000 geneesmiddelen geregistreerd voor onnoemelijk veel ziekten, aandoeningen en verschijnselen.

Niet iedereen gebruikt een medicijn op de voorgeschreven wijze: omstandigheden, cultuur en gewoonten bepalen hoe iemand met ziekte en gezondheid en dus ook met medicijnen omgaat. Geneesmiddelen hebben immers niet alleen een positieve werking, maar ook bijwerkingen. Bovendien werken medicijnen niet bij iedereen even goed. Aan de andere kant genezen mensen ook zonder medicijnen. Soms gaan ziekten vanzelf over en doen alleen al de aandacht van een dokter en de suggestie dat een medicijn zal werken wonderen. Een behoorlijk deel van het genezende of verlichtende effect van een medicijn kan komen door dit placebo-effect. Daar zouden artsen meer gebruik van kunnen maken.

Werkzaamheid van geneesmiddelen

In tegenstelling tot wat veel mensen denken en de naam suggereert, zijn geneesmiddelen niet alleen bedoeld om mensen of dieren te genezen. Ze kunnen ook ziekten voorkomen – de zogeheten

preventieve of profylactische geneesmiddelen. Een voorbeeld daarvan zijn medicamenten tegen malaria, tegen wagenziekte, of vaccins. Sommige medicijnen zitten tussen genezend en preventief in, zoals bloeddruk- en cholesterolverlagende middelen. Vaak is er dan nog geen echte ziekte aanwezig, maar zijn er wel symptomen die een risico vormen op het ontstaan van ziekten. Bijvoorbeeld een verhoogde bloeddruk als risicofactor voor hartproblemen of slechte cholesterolwaarden als voorbode van verstopte aderen. Medicamenten kunnen ook worden ingezet bij de diagnostiek: druppels die de pupil vergroten, zodat de oogarts beter in het oog kan kijken, of contrastverhogende stoffen voor een beeldvormende scan van bepaalde organen.

Ontelbaar veel medicijnen

Er bestaat een bijna ontelbare hoeveelheid medicijnen met een farmacologisch, immunologisch of metabool effect. Ze beïnvloeden bepaalde omzettingen (het metabolisme) of de immunologische activiteit in het lichaam, of ze zijn fysiologisch actief en verwijderen bijvoorbeeld de bloedvaten. Die ontelbare medicijnen kunnen worden ingedeeld in talloze categorieën. Bijvoorbeeld volgens hun effect (pijndempend, kankerremmend, effect op de

Ook via de huid kunnen geneesmiddelen worden opgenomen.



suikerhuishouding), hun toedieningwijze (via de mond, een infuus of zalfje op de huid), hun werkingsmechanisme (aangrijpen op bepaalde hormonen, beïnvloeden van de waterhuishouding in het lichaam, binding aan receptoren), hun werking op een orgaan (de nieren, de hersenen, het hart) of hoe ze worden afgebroken en het lichaam weer verlaten (via de lever of de nier en via de urine, de ontlasting of de adem). In Nederland zijn ruim 13.000 medicijnen geregistreerd voor gebruik bij mensen door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). In Europees verband heeft de European Medicines Agency (EMA) er meer dan 50.000 op zijn lijst staan.

Belangrijk voor de werking van geneesmiddelen is dat ze via een tablet, een injectie of zalf in of op het lichaam terecht komen en actief zijn op het beoogde aangrijpingspunt. Daarnaast dienen medicijnen die effect in het hele lichaam moeten hebben (systemisch effect) ook te worden opgenomen en over de verschillende compartimenten van het lichaam te worden verdeeld. Soms moet de stof eerst worden omgezet in een actieve stof die het feitelijke geneesmiddel vormt. Dat gebeurt vaak in de lever. Sommige geneesmiddelen zijn gemakkelijk oplosbaar in vet of juist moeilijk, zijn gevoelig voor een zure of een juist niet zure omgeving of voelen zich aangetrokken tot specifieke weefsels, zoals bot, beenmerg, spieren, huid en bloed. Deze

zogenoemde farmacokinetiek heeft een grote invloed op de concentratie van de stof in weefsels en organen en daarmee op de werkzaamheid van een geneesmiddel en het ontstaan van bijwerkingen.

Gewenste en ongewenste bijwerkingen

Geneesmiddelen doen meestal meer in het lichaam dan waarvoor ze zijn bedoeld. Ze veroorzaken extra effecten die patiënten als negatief kunnen ervaren: de bijwerkingen. Dat komt doordat geneesmiddelen dikwijls invloed hebben op meer processen in het lichaam dan alleen die welke zijn betrokken bij het ziekteproces. Medicijnen tegen kanker bijvoorbeeld, remmen niet alleen de deling van kankercellen, maar ook van andere cellen die in het lichaam delen, zoals cellen van de darm, in het bloed en haarcellen. Als die cellen ook stoppen met delen, kan dat leiden tot diarree, bloedarmoede of haaruitval. Ook kan het specifieke proces dat een medicijn bestrijdt een rol spelen bij andere processen in het lichaam. Zo kan het verlagen van de bloeddruk duizeligheid veroorzaken, het remmen van het hartritme iemands maximale inspanningsniveau verminderen en medicijnen die overactieve circuits in de hersenen dempen, hebben ook invloed op iemands stemming of alertheid. Een middel kan ook allerlei bijwerkingen veroorzaken die niet direct verband houden met het werkingsmechanisme, zoals allergie, buikpijn, vermoeidheid en misselijkheid.

Er zijn enorm veel bijwerkingen van geneesmiddelen bekend en wie de bijsluiter van een gemiddeld medicijn nauwkeurig leest, slaat de schrik om het hart. Gelukkig komen de meeste ervan slechts weinig voor. Doordat medicijnen actief ingrijpen op diverse processen in het lichaam zijn er feitelijk nauwelijks middelen die geen bijwerkingen hebben. Soms wordt een bepaalde bijwerking van een geneesmiddel uiteindelijk de hoofdwerking. Zo werd de stof sildenafil ooit onderzocht als hartmedicijn om pijn op de borst te voorkomen.

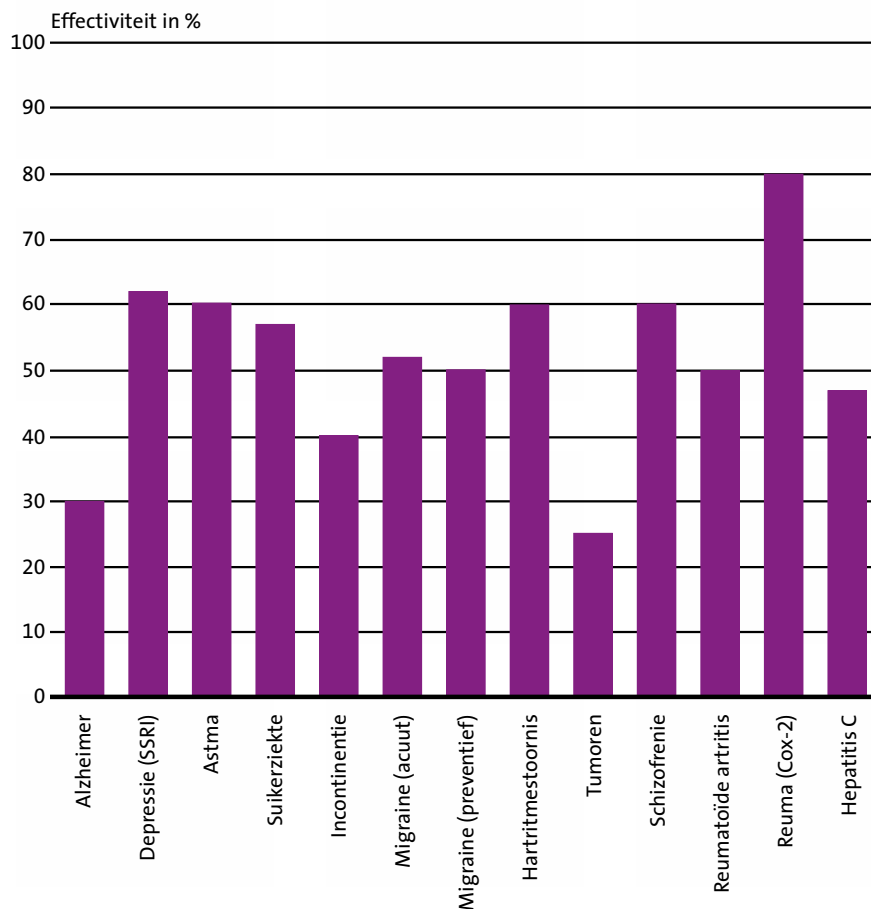
Als bijwerking bleek het bij mannen een erectie op te wekken. Dat is verder onderzocht en voor de toepassing bij erectieproblemen (en potentieverhoging) is sildenafil als Viagra op de markt gebracht en een ongelooflijk succes geworden. Iets vergelijkbaars overkwam een bloeddrukverlagend middel uit de jaren 1950 dat in onbruik raakte vanwege overmatige haargroei op armen en benen. Het kreeg een nieuw leven als haargroei-middel. Een goed medicijn heeft een zo groot mogelijk werkzaam effect en zo min mogelijk ongewenste bijwerkingen.

Medicijnen werken vaak maar half

Helaas zijn geneesmiddelen minder werkzaam dan artsen – en patiënten – graag zouden willen. Nemen we alle geneesmiddelen voor alle aandoeningen bij elkaar, dan werkt een medicijn in ongeveer de helft van de gevallen dat het aan een patiënt wordt voorgeschreven niet. En in 10 tot 30 procent van de gevallen heeft zo'n middel een bijwerking waarvan patiënten zoveel last hebben dat ze het middel niet volgens de voorschriften gebruiken. Dat laatste gebeurt vooral bij middelen tegen een aandoening waarvan de patiënt weinig merkt, zoals chronische medicatie tegen hoge bloeddruk. Al bij een beetje bijwerking zullen patiënten dan geneigd zijn het middel wat minder vaak te nemen. Dat is anders dan bij een pil tegen hoofdpijn waarvan ze het effect direct merken.

Dat de helft van de medicijnen niet werkt – of juist wel werkt – is een gemiddelde. Middelen tegen reuma of ontsteking (de NSAIDs, ook bekend van de pijnstillers ibuprofen) werken veel beter dan gemiddeld – 80 procent van de patiënten heeft er baat bij. Middelen tegen kanker werken echter veel minder goed dan gemiddeld – slechts bij één op de vier patiënten. Hoe het komt dat er zo'n groot verschil is in werkzaamheid bij verschillende patiënten is een vraag waarmee farmacologen al

Werkzaamheid van geneesmiddelen



Bron: Spear, Trends Mol. Med. (2001)

vele decennia worstelen. Heel lang is gedacht dat dit vooral komt doordat mensen van elkaar verschillen in zaken als gewicht, lichaamsbouw, vetgehalte, etniciteit en hun voeding. Iemand die veel vetweefsel heeft, zal een vetoplosbaar medicijn gemakkelijker opslaan dan iemand die mager is. Logisch is ook dat de gemiddelde concentratie van een medicijn in een klein lichaam hoger is dan in een groot lichaam – bij gelijk e doses. En ook valt te bedenken dat iemands voedsel en etnische achtergrond een rol spelen bij de opname, afbraak en werking van een medicijn.

Veel patiënten reageren niet of onvoldoende op een geneesmiddel. De gemiddelde effectiviteit hangt af van de aandoening.

Dronken Aziaten

Pas de laatste decennia hebben genetische verschillen tussen mensen meer aandacht gekregen van de ontwikkelaars van geneesmiddelen. Begrijpelijk, want de genetische kennis is pas recent geëxploreerd en gentechnieken zijn sterk verbeterd, goedkoper geworden en breed beschikbaar gekomen. De genetische opmaak tussen mensen blijkt een klein beetje te verschillen – ook binnen eenzelfde etnische groep. Die kleine verschillen kunnen ertoe leiden dat bij de ene persoon bijvoorbeeld een afbraakenzym in de lever beter werkt dan bij de andere. Daardoor wordt een geneesmiddel minder snel afgebroken, zodat het langer en in grotere concentraties in het lichaam blijft – dus sterker werkt of meer bijwerkingen veroorzaakt. Maar ook het tegenovergestelde effect is mogelijk als het om een medicijn gaat dat eerst moet worden geactiveerd door een enzym in de lever. Dan werkt het geneesmiddel juist minder effectief dan bij iemand met minder actieve leverenzymen.

Een bekend en al zeer oud voorbeeld daarvan is het effect van alcohol. Alcohol wordt afgebroken

Aziaten breken alcohol minder goed af dan westerse bevolkingsgroepen.



door enzymen in de lever (vooral door ‘alcohol-dehydrogenase’ dat ook in de maag en de darmen zit). Daardoor neemt het effect van alcohol langzaam af. Bij de één werken die enzymen beter dan bij de ander. Vrouwen breken alcohol vaak minder snel af, waardoor ze er dikwijls minder goed tegen kunnen. Overigens kunnen de enzymsystemen wel getraind worden – totdat de lever beschadigd raakt. In Nederland bestaat de uitdrukking ‘zo zat als een Maleier’, voor iemand die heel dronken is, die stamt uit de tijd dat Nederlanders de Indische archipel hadden gekoloniseerd. Ze noemden de inwoners van Sumatra ‘Maleiers’, wat terugkomt in de naam van het land Maleisië. Veel volkeren in Azië produceren minder of een minder actief alcohol-dehydrogenase, waardoor ze alcohol langzamer afbreken en dus sneller en langer dronken zijn.

Eenzelfde situatie geldt ook voor het aangrijpingspunt van geneesmiddelen, zoals een receptor op een cel. Receptoren zijn eiwitten waaraan geneesmiddelen kunnen binden. Kleine veranderingen in het gen voor een receptoreiwit kunnen ertoe leiden dat de receptor sterker of minder sterk bindt aan de stoffen die deze herkent, zoals een geneesmiddel. Dat vergroot of verkleint het effect van het betreffende medicijn. Op dit moment krijgt deze zogenoemde farmacogenetica veel aandacht bij de speurtocht naar biologische merkers, die kunnen voorspellen hoe een bepaald medicijn ‘aankomt’ bij een specifieke patiënt.

Genetische tests

De genetica veranderde ook het zoeken naar nieuwe medicijnen en biomarkers die de werking van een medicijn moeten voorspellen. Vroeger bestudeerden wetenschappers nauwkeurig hoe en op welk aangrijpingspunt een medicijn werkt en welk gen daarbij een rol speelt. Dat gen diende vervolgens als basis voor een test die bepaalt of een patiënt wel of geen baat bij het betreffende genees-

Farmacogenetica

→
Het effect van
borstkankertherapie
kan afhangen van de
genetische opmaak
van de tumor.

Er zijn verschillende manieren waarop de farmacogenetica – de kennis van de genen gebruiken bij het ontwikkelen en voorschrijven van medicijnen – kan worden toegepast. Dit hoofdstuk beschrijft hoe artsen de genetische opmaak van een patiënt kunnen gebruiken om te voorspellen of een medicijn bij de betreffende patiënt wel of niet werkt, of wellicht veel bijwerkingen geeft. Farmacogenetica wordt ook steeds meer toegepast in de oncologie om de eigenschappen van tumoren

te bepalen. Dan gaat het niet zozeer om variaties in de lichaamscellen van patiënten, maar om mutaties in de tumorcellen, die zijn ontstaan tijdens het proces van ontsparing van die cellen (de tumorvorming). Zo kan bijvoorbeeld worden gezien of tumoren wel gevoelig zijn voor het ene geneesmiddel en minder voor het andere medicijn. Zo zijn er al genetische tests voor borstkanker en darmkanker in de kliniek en staan tests voor andere aandoeningen op stapel.



middel zal hebben. Geregeld bleek echter dat medicijnen op een totaal andere manier werken dan decennialang was gedacht, dus dat ook naar de verkeerde genen en biomarkers was gekeken. Tegenwoordig levert een analyse van het totale erfelijk materiaal van een patiënt een patroon van kleine veranderingen in diens DNA ten opzichte van de gemiddelde mens. Dat patroon bepaalt of een patiënt tot de *responders* op een medicijn behoort of tot de *non-responders*.

Een genetische test kan ook laten zien of een patiënt wellicht extra bijwerkingen kan verwachten van een medicijn of dat sommige bijwerkingen ernstig zullen zijn. Zo geeft een bepaalde variant in het DNA van patiënten die het hiv-medicijn abacavir krijgen, een grote kans op een mogelijk dodelijk allergische reactie. Daarom zijn artsen nu

verplicht eerst deze DNA-test te doen bij hun patiënt voor ze het middel voorschrijven. De kennis over de relatie tussen de genetische opmaak en de werking en bijwerking van medicijnen groeit. Daardoor worden ook steeds vaker voorwaarden, zoals het verrichten van een genetische test, gesteld aan het voorschrijven van bepaalde medicijnen. Dat zal niet alleen de werkzaamheid van medicamenten vergroten, dit zal ook de bijwerkingen kunnen verminderen. Patiënten zullen immers minder vaak medicijnen krijgen die voor hen niet werken.

Dit artikel is mede gebaseerd op een gesprek met Henk-Jan Guchelaar, hoogleraar Klinische Farmacie, Leiden.

Cultuur van geneesmiddelengebruik

De ontdekking, ontwikkeling en het gebruik van geneesmiddelen gaan terug tot de eerste dagen van de menselijke beschaving. De middelen dienden niet alleen ter genezing van het lichaam, maar kwamen ook van pas bij religieuze en spirituele rituelen. Vooral wijzen en religieuze leiders dienden de middelen toe, die voornamelijk bestonden uit plantaardige producten, aangevuld met dierlijk materiaal en mineralen. Ze werden waarschijnlijk ontdekt door het observeren van de reacties van mensen en dieren als ze zulke planten hadden gegeten en soms door vallen en opstaan via experimenten. In verschillende culturen zijn door

de millennia heen vergelijkbare kruiden gebruikt bij dezelfde aandoeningen. Wellicht hielpen vroege reizigers en handelaren die kennis te verspreiden.

Een oude Chinese legende verhaalt hoe de mythologische keizer Shennong telkens weer probeerde een slang dood te slaan. Tevergeefs, tot hij erachter kwam dat het dier zich na elke klop-partij terugtrok in het struikgewas en van een plant at die hem genas. Die plant, San Qi of pseudo-ginsengwortel, stopt interne bloedingen en is nog steeds het ingrediënt van een belangrijk middel uit de traditionele Chinese geneeskunde. Die geneeskunst stoelt op oude geschriften over geneeskrachtige kruiden, die soms hebben geleid tot westerse geneesmiddelen: zoals reserpine tegen hoge bloeddruk en psychose (inmiddels uit de handel

Deze Himba genezer in Namibië roept goede geesten op bij het genezen van malaria en hiv.



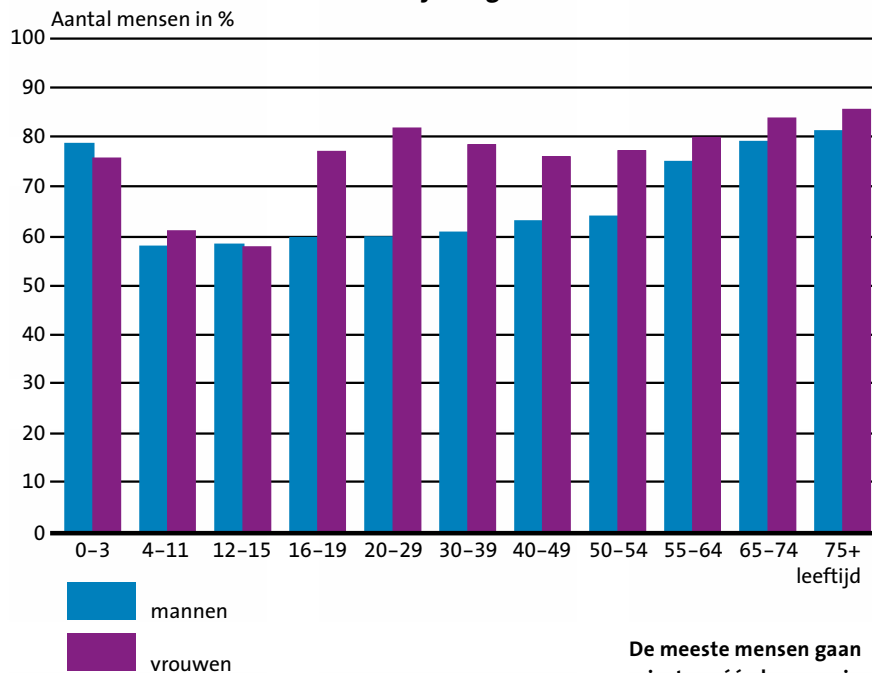
vanwege de ernstige bijwerkingen) en efedrine ter behandeling van astma en het regelen van de bloeddruk tijdens operaties.

Gemalen printerkoppen

De literatuur staat vol voorbeelden uit de Oudheid, hoe Indiërs, Romeinen, Grieken en Egyptenaren mirre, castorolie, zink, sienna-geel, tijm, lijnzaad, knoflook, kaneel en kardemom inzetten tegen allerlei aandoeningen – van zweren, buikpijn en koorts tot kanker, infecties en gynaecologische klachten. Ook in recenter tijd en vandaag de dag bestaan veel voorbeelden van culturen die een deel van hun geneeskunde baseren op plantaardige en dierlijke producten en mineralen. Zelfs een belangrijk deel van de westerse geneeskunde is gebaseerd op natuurlijke producten die chemisch zijn aangepast om hun werkzaamheid te vergroten of hun bijwerkingen te verminderen. Een bekend recent voorbeeld is het anti-tumormiddel Taxol (paclitaxel) dat is gebaseerd op een stof uit bepaalde taxusbomen en voor het eerst in de jaren 1980 werd toegepast in de kliniek.

Nog steeds verlaten grote groepen wereldburgers zich voor hun gezondheid op producten uit de natuur. Omdat ze daarin (soms terecht en soms onterecht) vertrouwen hebben, omdat ze geen geld hebben om werkzame industriële geneesmiddelen te kopen of omdat ze daar geen toegang toe hebben. Mensen hebben in het algemeen vertrouwen in wat hun omgeving hen aanraadt. Dat heeft voor een belangrijk deel te maken met hoe kennis in sociale groepen wordt geproduceerd en aan elkaar doorgegeven. Ook in de manier waarop mensen omgaan met medicijnen komt een heel pakket aan cultureel redeneren en handelen naar voren. Waarom gaan mensen niet naar de dokter als ze ziek zijn, zoals in de Filippijnen gebeurt? Waarom geloven ze in de geneeskrachtige werkzaamheid van (allerhande) producten van een verafgelegen eiland in de Indische Oceaan (van

Aantal mensen dat jaarlijks minstens éénmaal de huisarts bezocht in 2012. Naar leeftijd en geslacht.



Bron: CBS

De meeste mensen gaan minstens één keer per jaar naar de huisarts.

gemalen printerkoppen tot batterijen), zoals in Oeganda? Of waarom gebruiken jongeren een laxermiddel als anticonceptie of bij het onderbreken van zwangerschap, zoals in Ghana? Niet onverwacht, blijken daarbij sociale en culturele aspecten belangrijker dan wetenschappelijke kennis.

Wel of niet naar de dokter

In Nederland gaan mensen naar de dokter als ze ziek zijn en ze verwachten vervolgens meestal een recept voor een geneesmiddel. In 2012 deed bijna driekwart van de Nederlandse bevolking dat minstens één keer. Kinderen onder de 4 jaar en ouderen gaan nog vaker en ook vrouwen bezoeken de dokter meer dan mannen. Bijna evenveel (11,5 miljoen) mensen kreeg in 2012 inderdaad minstens één geneesmiddel op recept. Overigens

is 2 procent van de Nederlanders verantwoordelijk voor bijna 47 procent van het totaal van 4,1 miljard euro dat in 2012 aan geneesmiddelen werd uitgegeven. Het aantal mensen dat de laatste veertien dagen een zelfzorgmiddel (medicijn dat zonder recept verkrijgbaar is, zoals pijnstillers) heeft gebruikt, is ongeveer even groot als het

aantal dat een geneesmiddel op recept nam, namelijk 40 procent. Daarnaast is er een onbekend, maar zeer groot aantal Nederlanders dat voedingssupplementen, kruiden en drankjes neemt om

(opkomende) ziekten de baas te blijven. Dikwijls als aanvulling op de eerder genoemde (zelfzorg) medicijnen.

In veel landen echter, gaan mensen zelden of nooit naar de dokter. Omdat dit voor hen te duur is, zoals in veel ontwikkelingslanden, omdat men meer waarde hecht aan zelfzorgmiddelen of omdat er meer medicijnen zonder recept verkrijgbaar zijn dan in bijvoorbeeld Nederland. Patiënten gaan naar plekken waar pillen en poeders los verkrijgbaar zijn (zoals op de markt). Kleine buurtwinkeltjes verkopen naast rijst, koffie en zout vaak ook pillen, zoals pijnstillers en antibiotica. Die worden los verkocht, zonder verdere informatie, ook als ze alleen op artsenvoorschrift verkocht mogen worden. Het gebrek aan controle op de medicijnvoorziening maakt dat in veel landen jongeren op grote schaal zware pijnstillers en psychofarmaca gebruiken om high te worden. Zulke pillen hebben de voorkeur boven illegale middelen, die kunnen leiden tot zware gevangenisstraffen. Drugsbeleid richt zich nog steeds bij uitstek op het bestrijden van heroïne en amfetamines, terwijl de legale middelen inmiddels een groter probleem zijn.

In arme landen gaan mensen zelden naar de dokter.

Het vertrouwen in geneesmiddelen is cultureel bepaald

Kuur niet afmaken

Mensen slikken vaak vitamine C, drinken cranberysap en nemen allerlei middeljes om gezond te blijven. Alleen als de zelfmedicatie echt niet helpt, gaan ze naar de dokter. Overigens gebeurt dat ook veel in Nederland, gezien het feit dat het aantal ingenomen zelfzorgmiddelen ongeveer gelijk is aan de farmaceutica op recept. Hebben patiënten wel een recept van hun dokter gekregen, dan is dat zeker geen garantie dat de middelen ook worden ingenomen. Vaak worden voorgeschreven medicijnen niet of niet goed genomen. In de Filippijnen bijvoorbeeld is het gebruikelijk om aan de hand van een recept voor een stuk of wat verschillende medicijnen met de apotheker te bespreken welke middelen voor het beperkt beschikbare geld aangeschaft zullen worden: een paar antibioticapillen en wat pijnstillers. Daarmee gaan ze voorbij aan het gevaar dat een tekortschietende antibioticumkuur leidt tot resistentie van bacteriën en



parasieten. De therapietrouw is er dus niet hoog.

Vooraf middelen die preventief werken, laten mensen snel staan. Ze veroorzaken immers wel bijwerkingen, zoals misselijkheid en spierpijn, maar hun effect is niet zichtbaar. Het concept dat je iets probeert te voorkomen waarvan je geen last hebt, is lastig. Antibiotica nemen mensen aanvankelijk wel in volgens het regiem en die blijken effectief omdat de koorts en ontsteking verminderen. Maar de kuur wordt vaak niet afgemaakt als de patiënt zich weer beter voelt. Dan moet je ook maar weten dat dit het risico op het ontstaan van resistente bacteriën verhoogt. Ook in Nederland is de therapietrouw niet bijzonder goed. Die wordt geschat op zo'n 60 procent, dus meer dan een derde deel van de patiënten neemt de geneesmiddelen niet volgens de voorschriften.

Papajapillen voor gezonde darmflora

Om zich gezond te houden, kunnen mensen – in plaats van pillen nemen – ook speciale thee'tjes drinken, goed eten, sporten en steeds meer producten gebruiken met een 'gezondheidsstatus', zoals Becel met omega-3. Dat gebeurt ook op grote schaal. De laatste decennia is er sprake van een *commodification of health*. Daarbij worden gezondheidsbevorderende voedingsmiddelen en kruiden verwerkt tot medicatie: papaja in pillen voor een gezonde darmflora en gezonde cellen of Jamu-kruiden uit de traditionele Indonesische geneeskunde gemaakt in de fabriek. Deze 'reformulering' in pilvorm werkt sneller, beter en is schoner en moderner dan in thee of een zelf gebrouwen drankje, is daarbij de gedachte.

Het geloof in de effectiviteit van geneesmiddelen is groter dan je op grond van de statistieken zou mogen verwachten. Dat komt omdat veel geneesmiddelen werken op symptomen, zoals hoofdpijn, hoest, ontstekingsverschijnselen, terwijl de bijwerkingen vaak pas op de langere termijn blijken. Ook gaan veel (acute) ziekten ook vanzelf

Piepende medicijn-doosjes

Therapietrouw is belangrijk en moeilijk te controleren. In Nederland haalt het overgrote deel van de patiënten braaf zijn medicijnen op bij de apotheek, maar of deze ook worden genomen is lang niet zeker. Patiënten met suikerziekte, bloedingsneiging en hoge bloeddruk lijken met 93 procent (in 2011) het meest therapietrouw te zijn. Middelen tegen ADHD (61%) astma & COPD (63%) worden het minst trouw genomen. Jongeren nemen het in het algemeen minder nauw dan ouderen. Om de therapietrouw te verhogen zijn er medicijn-doosjes die bijhouden

of de patiënt zijn of haar medicijnen wel heeft geslikt en die zo nodig gaan piepen. Een ander probleem is dat mensen hun medicijnen vaak niet op de juiste wijze innemen: op het juiste moment of vlak voor, bij of na een maaltijd. Dat kan het effect van een geneesmiddel sterk beïnvloeden. Farmaceutisch onderzoekers denken dat de werking van medicijnen aanzienlijk kan verbeteren als patiënten er meer van zouden zijn doordrongen hoe belangrijk het is medicijnen volgens de voorschriften en trouw te nemen.

over, dus lijkt het of een middel helpt. Nog afgezien van het placebo-effect – zie ook het volgende hoofdstuk. Soms worden de bijwerkingen, zoals jeuk of een bittere smaak, aangevoerd als een teken dat het middel iets doet.

Toenemend wantrouwen

In het algemeen hebben mensen grote verwachtingen van medicijnen. Dat blijkt uit onderzoek naar medicijnen tegen hoest, verkoudheid en diaree in een aantal tropische landen. Kritische consumenten echter, hebben juist een groot wantrouwen tegen alles wat uit de farmaceutische fabriek komt en benadrukken vooral de bijwerkingen van die

zogenaamde geneesmiddelen. Die verschillen lijken vooral een culturele oorsprong te hebben en verweven te zijn met het leven van alledag. Dat wordt sterk beïnvloed door gewoonten: zoals men het vroeger thuis deed. In veel Derde Wereldlanden is er bijvoorbeeld sterk wantrouwen tegen de anticonceptiepil. Die zou de vruchtbaarheid van vrouwen negatief beïnvloeden en vruchtbaarheid is voor hen een belangrijke voorwaarde om een man aan zich te binden. Wie zwanger is, neemt liever een abortusmiddel. Daarmee is de eigen vruchtbaarheid in elk geval bewezen.

Uit antropologisch onderzoek blijkt dat het vertrouwen in geneesmiddelen en de verwachting van een medicijn diep in de cultuur van een samenleving of bevolkingsgroep zijn ingebed, maar ze kunnen ook in korte tijd veranderen. Zo groeide het wantrouwen tegen geneesmiddelen in de geïndustrialiseerde wereld sterk in de jaren '70 van de vorige eeuw. Dat resulteerde in verzet en therapie-ontrouw. Dat vertrouwen is vandaag de dag nog niet hersteld. Dat is niet louter een kwestie van een grotere welvarendheid, waardoor consu-

menten veeleisender en kritischer ten opzichte van de geneeskunst staan. Ook in niet-westerse landen beschouwen consumenten de westerse geneesmiddelen soms als schadelijk, te krachtig, agressief en in strijd met de lokale concepten van gezondheid en genezing. Het uiten van scepsis ten aanzien van farmaceutica kan een uiting zijn van de behoefte aan tegenstelling: de Ayurveda traditie tegenover het westerse modernisme of individuele keuze ten opzichte van medische autoriteit. Zelfs: burgers tegen het internationale kapitalisme. Geneesmiddelen kunnen daarbij strategisch worden ingezet. Ze maken zowel deel uit van het (individuele) leven van alledag als van de nationale en internationale economie.

*Dit artikel is mede gebaseerd op een gesprek met Anita Hardon, hoogleraar Antropologie van Zorg en Gezondheid, Amsterdam, en de publicaties: Susan Reynolds Whyte et al., *Social lives of medicines* (2002). Cambridge University Press; en Rick Ng (2009), *Drugs: From Discovery to Approval*, John Wiley & Sons, Inc.*

Cultuur bepaalt hoe mensen aankijken tegen ziekte, gezondheid, medicijnen en artsen.



Het wonder van placebo

■ MAARTEN EVENBLIJ

In de farmaceutische wetenschap is veel te doen over placebo's. Zo'n pil lijkt precies op een bepaald medicijn, maar in plaats van het werkzame middel bevat deze een niet-actieve stof. Vroeger was dat suiker, krijt of raapolie, nu zijn het de stoffen die ook in het echte tablet of de capsule zitten, alleen zonder het werkzame middel. Een neppil dus. In plaats van een pil, kan een placebo ook een neppinjectie, nepoperatie of nepbehandeling zijn, zolang deze maar precies lijkt op de echte behandeling. Het gekke is dat, ook al zit er geen werkzame stof of werkzaam element in een placebo, deze wel effect heeft, of beter: verschillende effecten. Het effect is afhankelijk van de situatie waarin een placebo wordt toegepast: wat erbij wordt gezegd, hoe ermee wordt gehandeld en wat voor aandacht iemand heeft of denkt te hebben. Toen er nog nauwelijks goede geneesmiddelen en medische behandelmethoden waren, kregen bijna alle patiënten in feite een placebobehandeling. Aderlaten met bloedzuigers is daarvan een voorbeeld, of het geven van hartvormige vruchten tegen hartkwalen en het uitvoeren van een voodoo ritueel.

Met de komst van de moderne geneeskunde hebben placebo-effecten een slechte naam gekregen. Die effecten moeten onderscheiden worden van de 'echte' geneeskrachtige effecten van medicatie en behandeling. Het placebo-effect wordt bij studies naar bijvoorbeeld geneesmiddelen beschouwd als ongewenst; er moet voor worden gecorrigeerd. Vandaar dat een goede klinische studie naar het effect van een medicament 'placebo gecontroleerd' moet zijn, zodat het geneeskrachtige effect van de placebo kan worden afgetrokken van het effect van het te testen medicijn. Om het helemaal goed te doen mogen zowel de patiënt als de behandelende en beoordelende arts niet weten welke – door het lot aangewezen – patiënt het



Aderlaten met bloedzuigers beschouwen sommige mensen als genezend.

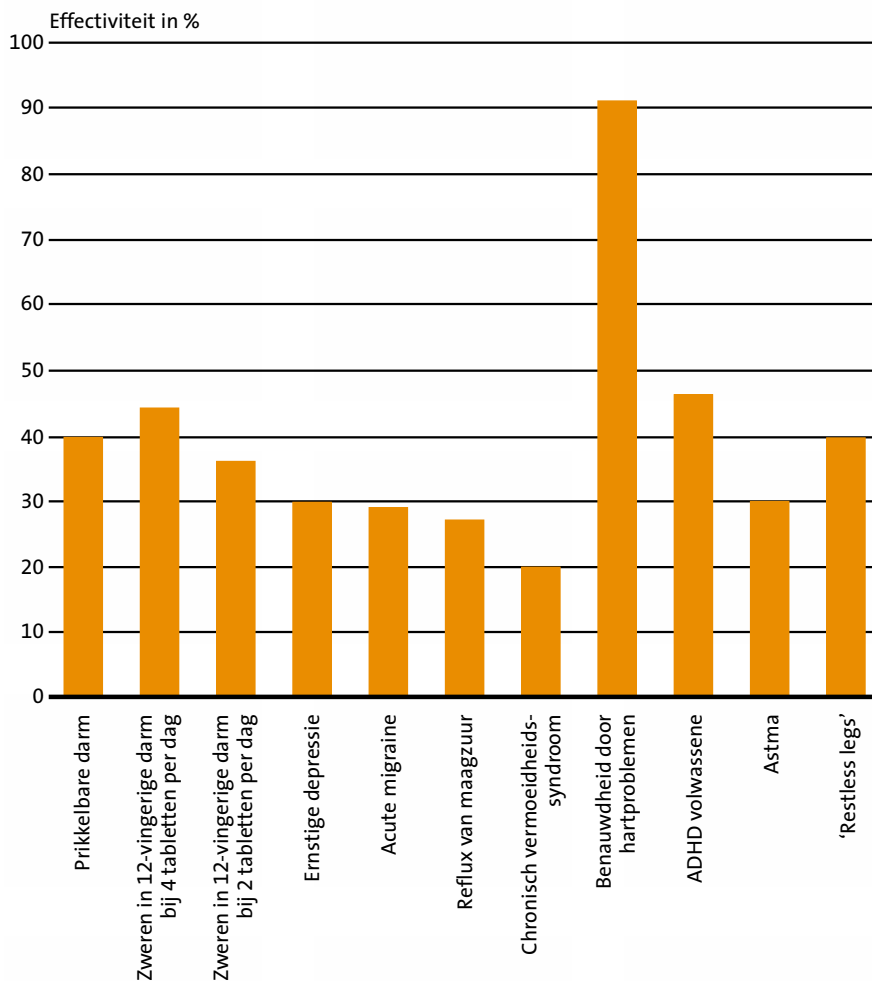
medicijn en welke de placebo kreeg (de zogenaamde gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde klinische studie). Zie ook het kader aan het einde van dit hoofdstuk.

Actieve placebo

Er is sinds de jaren 1970 veel onderzoek gedaan naar het effect en de werking van placebo's. Wat medicijnen betreft, blijken twee neppillen beter te werken dan één neppil, kalmeren blauwe pillen beter dan rode, die juist weer een sterker stimulerend effect hebben dan blauwe en lijken rode capsules beter pijn te verdrijven dan witte of groene. Duurdere medicijnen of pillen met een bekende naam werken beter dan onbekende pillen en het placebo-effect neemt toe als de dokter meer tijd neemt om de patiënt het zogenaamde effect ervan uit te leggen, als deze een witte jas draagt of aangeeft dat het om een sterk werkend middel gaat. En een placebo-injectie is effectiever dan een placebopil.

Ook de mate van het effect van een placebo is veel bestudeerd. Niet alle studies zijn even nauwkeurig uitgevoerd, maar men houdt als vuistregel een gemiddeld effect aan van een derde, met een veelvoorkomende range van tussen de 20 en bijna 60 procent. De spreiding is dus groot. De grootte van het effect hangt af van de omstandigheden waaronder een placebo wordt gegeven, de betreffende aandoening en de uitkomstmaat van het

Grootte van het placebo-effect voor verschillende aandoeningen (%)



effect. Om met dat laatste te beginnen: wordt gekeken naar het effect van een placebo op bijvoorbeeld het aantal CD4-cellen bij hiv-geïnfecteerden, dan is dat nagenoeg nul.

Datzelfde geldt ook voor astma. Een nepmedicijn, zoals een inhaler zonder middel bijvoorbeeld, geeft geen grotere verbetering van de longfunctie dan als mensen niet behandeld worden – terwijl het echte medicijn de functie met ruim 10 procent verbetert. In een onderzoek van Harvard-hoog-

Placebo-effecten kunnen groot zijn en hangen af van het 'medicijn' en de aandoening. Bijvoorbeeld: 4 neppillen per dag helpen beter dan 2 (zie: Zweren in 12-vingerige darm) en een nepoperatie in de buurt van het hart, werkt even goed als een (inmiddels niet meer toegepaste) echte operatie (zie: Benauwdheid door hartproblemen).

leraar en placebo-onderzoeker Ted J. Kaptchuk uit 2011 meldden de astmapatiënten die de nepbehandeling kregen wel dat ze zich aanzienlijk beter voelden (ongeveer 45 procent beter). Dat is net iets minder dan de groep die wel het geneesmiddel kreeg (50 procent), maar ruim het dubbele van de onbehandelde groep astmapatiënten (21 procent). Ander onderzoek laat zien dat het toedienen van een spuit fysiologisch zout om de pijn te bestrijden bij patiënten van wie de verstandkiezen zijn getrokken overeenkomt met het toedienen van 4 tot 6 milligram morfine. Interessant is dat een placebo waaraan een stof is toegevoegd die een verwachte bijwerking van het echte medicijn veroorzaakt – bijvoorbeeld misselijkheid – beter werkt dan een gewone placebo. Dit wordt een actieve placebo genoemd.

Symptomen komen en gaan

Meta-studies (waarin de uitkomsten van diverse wetenschappelijke studies worden samengenomen) laten zien dat placebo-effecten vooral sterk zijn bij aandoeningen die moeilijk zijn te specificeren en complexe oorzaken hebben, zoals (chronische) pijn, vermoeidheid, astma, depressie, en symptomen waarin alleen de patiënt zelf kan aangeven of er verlichting of verergering van de klachten zijn, zoals pijn, benauwdheid en depressie. Een gebroken been zet zich niet door een placebobehandeling en een kankergezwell verdwijnt niet onder invloed van een infuus met fysiologisch zout. Wel kunnen placebo's invloed

hebben op bijbehorende symptomen als pijn, angst, misselijkheid, depressie en vermoeidheid. Onderzoekers neigen naar de conclusie dat de effecten van een placebo vooral zijn waar te nemen op de symptomen van aandoeningen en niet op de aandoening zelf. Maar het laatste woord is daarover nog niet gezegd.

De afgelopen decennia heeft het onderzoek zich sterk gericht op het mechanisme van het placebo-

effect. Hoe kan een niet werkzaam middel toch tot (een gevoel van) genezing leiden? Het meest voor de hand liggende antwoord is dat ziekten ook vanzelf overgaan. Een veel gehoorde grap in het medische circuit is dat griep gewoonlijk na veertien dagen over gaat en als je naar de dokter gaat na twee weken. Zo is het ook meestal dat geldt voor veel symptomen en aandoeningen. Rugpijn, buikpijn, vermoeidheid, somberheid,

Wat zit er in mijn pil?

De ene pil is de andere niet. Tabletten en capsules bevatten, behalve de werkzame stof, ook veel andere stoffen. Die maken bijvoorbeeld dat het tablet stevig genoeg is om geperst te worden, maar wel in de maag uiteen kan vallen. Ze zorgen dat bij het maken van de tablet het geneesmiddel goed mengt en zich homogeen verspreidt, zodat er in elke pil evenveel zit. En er zijn smaak- en kleurstoffen. Er is ook een heel arsenaal aan toevoegingen die zijn werk doet als de tablet of de capsule eenmaal is ingenomen. Een omhulsel dat bewerkstelligt dat de inhoud van pil of capsule vrijkomt in de maag of juist pas verderop in de darm. Sommige vetoplos-

Vaak bestaat slechts een heel klein deel van een tablet uit het echte medicijn.

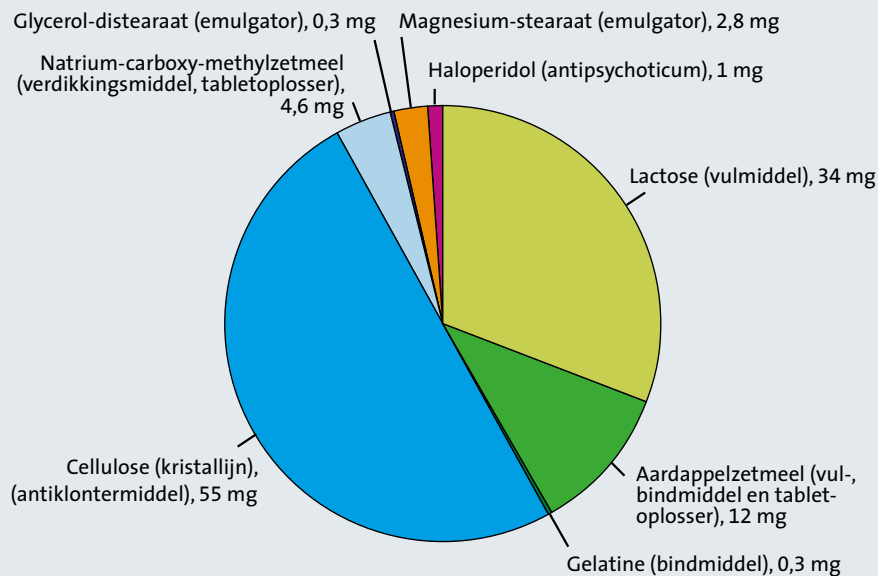
bare geneesmiddelen hebben behoefte aan een vette substantie die helpt dat ze worden opgenomen in de darm of toevoegingen die ertoe leiden dat het

werkzame middel vertraagd wordt afgegeven. Andere middelen kunnen niet tegen de zure maaginhoud en moeten daartegen worden beschermd. Het

vinden van de juiste formulering voor de toediening van een medicijn is dan ook geen sinecure en vereist uitgebreide experimenten.

Wat zit er in een pil?

Bestanddelen in een pil met 1 mg Haloperidol als werkzaam middel (totaal 110 mg)



benauwdheid: ze komen en gaan, wat overigens niet wil zeggen dat er ook echte genezing is. Symptomen kunnen dus vanzelf verdwijnen, terwijl mensen denken dat dit samenhang met het nemen van een medicijn of het volgen van een ritueel.

Een andere voor de hand liggende reden dat patiënten melden dat ze minder klachten hebben, is omdat ze hun artsen willen plezieren, niet als zeurkous te boek willen staan of de dokter niet tegen willen spreken. De arts is immers de deskundige: het witte jas effect. Daardoor zeggen patiënten dat het beter met hen gaat, dat ze minder klachten hebben dan ze voelen, dat ze braaf hun medicijnen slikken. Een goed opgezette studie naar het placebo-effect moet zulke invloeden voorkomen.

Gewekte verwachtingen

Wetenschappers noemen twee mechanismen die de werking van het placebo-effect kunnen verklaren, al zijn er meer: verwachting en conditionering. Een arts wekt verwachtingen over de uitkomst van de behandeling en patiënten willen daar graag in geloven. In een bekend experiment van de Italiaanse placebo-onderzoeker en neuroloog Fabrizio Benedetti krijgen patiënten na een hartoperatie een infuus met fysiologisch zout (een placebo). Een deel van de patiënten krijgt te horen dat het hier om een krachtige pijnstillert gaat, een ander deel hoort dat het een placebo of een sterke pijnstillert kan zijn en de derde groep patiënten wordt niets verteld. De patiënten mogen de verpleging om extra pijnstillers vragen als ze die nodig achten. Na drie dagen meten blijkt dat de groep patiënten die denkt een krachtig pijnstillend infuus te hebben gekregen, een derde minder pijnstillers vraagt dan de groep patiënten die niets is verteld.

Blijkbaar kunnen positieve verwachtingen voordelige gezondheidseffecten veroorzaken. In

een discussie over de consequenties daarvan schreef Benedetti later: 'Als een door een dokter gehanteerde spuit met gedestilleerd water positieve verwachtingen kan opwekken, dan kunnen dezelfde verwachtingen ook worden opgewekt door talismannen, mascottes en bizarre rituelen die uitgevoerd worden door kwakzalvers en sjamaans.' Er zijn heel veel andere voorbeelden waaruit blijkt dat de verwachtingen die bij patiënten worden gewekt een positieve of negatieve uitwerking hebben op hun genezingsproces. Hoe meer bepaalde factoren – zoals een ritueel – de verwachting van een patiënt beïnvloeden, hoe groter hun placebo-effect.

Hond van Pavlov

Het andere belangrijke mechanisme voor de werking van een placebo is conditionering: de hond van Pavlov leerde dat er eten kwam als een bel klonk en hij reageerde uiteindelijk zelfs met kwijlen en de productie van maagzuur op alleen het luiden van die bel. Zo kunnen mensen ook leren dat bepaalde middelen en handelingen helpen, waardoor het lichaam daar ook werkelijk

op reageert. Er zijn klassieke experimenten met het gebruik van al dan niet verdovende crèmes en het toedienen van pijn, die aantonen dat mensen die denken dat ze

minder pijn voelen door de crème (bijvoorbeeld doordat de experimentator ook daadwerkelijk minder pijnprikkels toedient) ook een groter placebo-effect waarnemen.

Door de opkomst van beeldvormende technieken als MRI en door de ontwikkelingen in de neurowetenschappen heeft ook het onderzoek van placebo-effecten zich verplaatst naar de hersenen. De conclusie daarvan is dat placebo's duidelijke

Placebo's hebben wel degelijk effect op het lichaam

veranderingen en activiteiten in de hersenen veroorzaken. Soms op dezelfde manier als het echte medicijn doet, soms op een andere wijze. Placebo's tegen pijn bijvoorbeeld hebben feitelijk invloed op opiaat- en dopamine-receptoren, die betrokken zijn bij de activiteit van neurotransmitters – de boodschappers in de hersenen – die een rol spelen bij de pijnwaarneming. Ook placebo-medicijnen tegen de ziekte van Parkinson maken meer dopamine vrij in de hersenen, zoals anti-Parkinsonmedicijnen doen. Placebo's tegen depressie activeren dezelfde hersengebieden als antidepressiva en dat geldt ook voor een aantal andere placebo's.

Placebo-gevoelige patiënten

Dat placebo-effecten voor een belangrijk deel te maken hebben met hogere functies in de hersenen (cognitieve functies) laat een experiment uit 2006 met Alzheimerpatiënten zien, alweer van Benedetti. Deze patiënten zijn ernstig gestoord in hun cognitieve functies doordat verbindingen tussen hersengebieden, vooral in de prefrontale cortex voorin de hersenschors, niet goed meer werken. Benedetti laat zien dat naarmate de ernst van de ziekte toeneemt, het placebo-effect van pijnbestrijding afneemt. Dit heeft, zo concludeert de onderzoeker, consequenties voor de behandeling van deze patiënten. Ze hebben immers hogere doses pijnstillers nodig omdat hun gevoeligheid voor placebo-effecten vermindert.

Bij niet iedereen zijn de placebo-effecten van een medicijn of een behandeling even groot. Je zou verwachten dat mensen die gevoelig zijn voor suggestie ook een groter placebo-effect ervaren. Wetenschappelijk onderzoek heeft dat nog niet aangetoond. Wel blijkt het uitermate moeilijk te voorspellen wie wel en wie niet gevoelig is voor een bepaald placebo-effect. Het zou plezierig zijn als dokters dat wel zouden kunnen weten. Dan kunnen ze wellicht hun behandeling daaraan



De Russische fysioloog Ivan Pavlov ontdekte begin vorige eeuw de 'klassieke conditionering' bij zijn hond.

aanpassen – net als steeds duidelijker wordt dat de ene patiënt beter op een geneesmiddel reageert dan de andere. Inmiddels wordt ook gezocht naar genetische factoren die verschillen in gevoeligheid voor placebo-effecten kunnen aangeven of verklaren. Er lijkt een genetische variatie te zijn in de transporteur van het hersenhormoon serotonine die patiënten met angststoornissen meer of minder gevoelig maakt voor een placebo. Iets vergelijkbaars is ook gevonden bij de gevoeligheid van bepaalde patiënten voor een placebobehandeling bij depressie. Het bewijs is echter nog erg mager.

Placebo geen inerte substantie

De wetenschappelijke discussies gaan tegenwoordig meer over het begrijpen van placebo-effecten en over hoe het in de spreekkamer gebruikt kan worden ten gunste van patiënten, dan over het al dan niet bestaan van het placebo-effect. Dat placebo-effect gaat veel verder dan het voorschrijven van een pil of het uitvoeren van een behandeling die niet werkt. Placebo's zijn feitelijk geen inerte substanties, zoals velen geloven. Ze zijn gemaakt van woorden en rituelen, van symbolen en betekenissen, aldus Benedetti. De traditionele

Als dokters goed luisteren en veel aandacht geven aan hun patiënten, nemen placebo-effecten en daarmee de werking van medicijnen toe.



inerte substanties hebben hoogstens een functie in het klinische onderzoek van geneesmiddelen. Maar in de kliniek zijn ze niet inert. Daar vormen ze een onderdeel van een psychobiologisch fenomeen dat zich voltrekt in het brein van patiënten. Daarom heeft de term placebo-effect een andere betekenis voor de leider van een klinische studie dan voor de arts die een patiënt behandelt of voor de neurobioloog die het fenomeen probeert te begrijpen.

Maarten Evenblij is wetenschapsjournalist en eindredacteur van de cahiers van Biowetenschappen en Maatschappij.

Onderzoek naar werkzaamheid

SOMMIGE MENSEN noemen de publicatie van dr. Geoffrey Marshall en zijn collega's een van de belangrijkste feiten uit de geneeskunde. In achttien pagina's in de British Medical Journal van 30 oktober 1948 geven de Engelse artsen het eerste gepubliceerde verslag van een RCT (Randomized Controlled Trial, een gerandomiseerde gecontroleerde studie). Zij behandelden 107 patiënten met longtuberculose door ze bedrust voor te schrijven, de helft kreeg daarnaast het antibioticum streptomycine. De patiënten waren geselecteerd volgens een nauw omschreven diagnose, behoorden tot een specifieke leeftijdscategorie (15 tot 30 jaar) en werden gedurende langere tijd gevolgd. De studie toonde aan dat het antibioticum de sterfte aan tuberculose vermindert. Deze aanpak heeft de geneeskunde enorm verbeterd: de gerandomiseerde studie is nu een standaardvereiste bij het beoordelen van geneesmiddelen en veel andere behandelingen.

Het gelijk houden van alle omstandigheden in de twee groepen patiënten, behalve de toediening van het medicijn of een andere specifieke behandeling, is de beste methode om vast te stellen of eventuele verschillen tussen de groepen werkelijk door het geneesmiddel ontstaan. Dit komt doordat de studie drie basisingrediënten heeft, die zorgen dat het werkelijke effect van een behandeling kan worden vastgesteld: 1. randomisatie – een door het toeval bepaalde toewijzing van patiënten aan een van de twee groepen, waardoor deze groepen vergelijkbare kenmerken hebben; 2. het vergelijken van de behandeling met een nepbehandeling (placebo) of de best beschikbare

behandeling; en 3. het zogeheten 'blinderen' – in een (dubbel)blind onderzoek weten de patiënt, de behandelende arts en de onderzoeker niet welke patiënten de echte behandeling ondergaan en welke de placebo. Dat voorkomt dat onderzoekers of patiënten daar onbewust rekening mee houden.

Zeer gevarieerde patiëntengroepen

Dat de gerandomiseerde studie op dit moment het beste is wat de geneeskunde heeft om de werkzaamheid van een behandeling te meten, wil niet zeggen dat er geen kritiek is op dit soort studies is. Zo gaan patiënten zich anders gedragen als ze weten dat ze deelnemen in een klinische studie – of ze nu het medicijn krijgen of de placebo. Dat kan de uitkomst beïnvloeden. Bijvoorbeeld doordat mensen hun medicijnen trouwer slikken dan gebruikelijk of weten dat ze extra aandacht van de artsen krijgen. Ook verschillen de patiënten die worden toegelaten tot de klinische studies vaak van de patiënten die in de dagelijkse praktijk de geneesmiddelen zullen gebruiken. Patiënten in studies zijn dikwijls jonger en hebben minder vaak andere ziekten of aandoeningen dan die voor wie het medicijn wordt getest.

Dus wat zegt zo'n gecontroleerde klinische studie dan over toepassing van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk? In werkelijkheid zijn mensen jong en oud en niet alleen tussen bijvoorbeeld de 25 en 50 jaar – hartfalen bijvoorbeeld, komt vooral voor bij 75-plussers, dus wat heb je aan een klinische studie van hartpillen met deelnemers onder de 60 jaar? Ook bestaat de groep die het geneesmiddel zal gaan gebruiken uit

→
Deelnemers aan klinische studies moeten net zo gevarieerd zijn als de bevolking.

mensen met verschillende etnische achtergronden (genetische verschillen kunnen de werking en bijwerkingen van een medicijn beïnvloeden) en van diverse sociaal economische klassen (mensen met een lage sociaal economische klasse eten ongezonder, zijn vaker ziek en leven korter). Ook slijkt in de dagelijkse werkelijkheid niet iedereen even braaf zijn of haar pillen, hebben mensen kwaaltjes – als griep en maagpijn – en aandoeningen als diabetes, artrose en kanker. En ook zijn er verschillen tussen mannen en vrouwen, alleen al wat betreft hun levensverwachting. Een klinische studie in bijvoorbeeld China of India is daarom niet direct toepasbaar op de bevolking van West-Europa of van de Verenigde Staten. Een studie in de sloppenwijken van Rio de Janeiro kan een andere uitkomst geven dan eenzelfde studie in het Californische Beverly Hills. En een studie van middelen tegen griep bij jongeren zegt weinig over het effect bij ouderen, die juist meer lijden onder griep.

Statistisch relevant of klinisch relevant

Op de selectie van studiedeelnemers is de meeste kritiek en daar wordt ook steeds vaker iets mee gedaan. Zo krijgt een geneesmiddel geen goedkeuring meer van de Amerikaanse medicijnenautoriteit FDA (Food and Drug Administration) als er geen vrouwen en Afro-Amerikanen aan de studie hebben meegedaan. Maar er is ook discussie over wat een studie moet meten. Kan een studie die het gezondheidseffect van een bloeddrukverlagend middel wil meten, volstaan met het meten van de bloeddruk of moet worden gekeken naar het aantal mensen dat overlijdt aan de gevolgen van hoge



bloeddruk, zoals door hartproblemen en hersenbloedingen? Hebben cholesterolverlagende middelen echt invloed op het overlijden of de kwaliteit van leven van de deelnemers aan een studie of zien we alleen minder cholesterol in het bloed? Wordt gekeken naar statistisch relevante effecten – effecten die voldoen aan de gehanteerde statistische normen – of naar klinisch relevante effecten – effecten die zich in de kliniek uiten door (de duur van) ziekten en beperkingen of door overlijden?

Maar wat is klinisch relevant? Zo wordt een middel tegen botontkalking (osteoporose) klinisch relevant gevonden als de met een scan gemeten botdichtheid toeneemt, maar wat betekent dat voor het aantal botbreuken of ingezakte wervels dat ontstaat? En als een patiënte wel op de foto een ingezakte wervel vertoont, maar er in haar dagelijks leven geen last van heeft, is dat dan klinisch relevant? Sommige mensen leven door een bepaalde behandeling (of het niet uitvoeren van een behandeling) minder lang, maar krijgen wel

een veel betere kwaliteit van leven. Wat moet de arts dan doen? Ieder mens kijkt daar anders tegenaan, en ook dat bepaalt de waarde van een klinische studie.

Kleinere studiegroepen

Het lastige is dat als rekening moet worden gehouden met al die verschillende kenmerken van de personen die de geneesmiddelen in de praktijk zouden kunnen gebruiken, de klinische studies een te grote omvang krijgen. Er moeten vrouwen en mannen in, verschillende leeftijden en diverse etniciteiten, en mensen met meer aandoeningen tegelijkertijd. Dat is in de praktijk ondoenlijk. Het gevolg van een grotere diversiteit aan deelnemers is dat de uitkomsten van klinische studies wel algemener toepasbaar zijn omdat de kenmerken van de deelnemers meer overeenkomen met de gemêleerde groep patiënten die het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk zal gebruiken. Maar de waarde van het onderzoek kan daardoor ook verminderen, omdat er minder (statistische) zekerheid en precisie over de uitkomst zijn, juist omdat er zoveel verschillende typen deelnemers in het onderzoek zijn opgenomen. En het wordt nog ingewikkelder: zoals eerder is besproken, zijn er steeds meer aanwijzingen dat er grote verschillen zijn in hoe mensen reageren op medicijnen. Zo wordt steeds vaker gezegd dat elke kanker uniek is. Daarom moeten we toe naar behandeling op maat – *personalized medicine*.

De traditionele gerandomiseerde gecontroleerde studie kan daarmee niet uit de voeten. Daarom ontstaan er nieuwe methoden om studies

te ontwerpen, zoals het *adaptieve design*. Daarbij wordt de opzet van de studie aangepast tijdens het verloop, op basis van de reactie van subgroepen van deelnemers aan de studie. Of studies worden gedaan met een aantal kleinere en meer uniform geselecteerde groepen deelnemers. De resultaten daarvan zijn dan ook alleen van toepassing op die specifieke groepen. Tot slot is er de neiging veel meer aandacht te besteden aan de periode nadat geneesmiddelen op de markt zijn gekomen komen. Daarbij wordt zeer nauwkeurig in de gaten gehouden bij wie een geneesmiddel wel en niet werkt en bij welke groepen wel of geen bijwerkingen ontstaan. Op basis van die kennis kan de toepassing van het geneesmiddel worden uitgebreid of beperkt. Deze aanpak wordt bijvoorbeeld toegepast bij de zogeheten ‘weesgeneesmiddelen’ voor patiënten met zeer zeldzame aandoeningen. Ook bij de behandeling van borstkanker, waarvan steeds meer te onderscheiden typen worden gevonden, gebeurt dit steeds vaker.

Sommige mensen menen dat er zoveel problemen zijn met de gerandomiseerde klinische studies, dat het beter zou zijn ze niet meer uit te voeren. Dat zou echter een slechte zaak zijn, want de gerandomiseerde gecontroleerde studie, RCT, blijft de meest betrouwbare methode om het werkelijke effect van een behandeling vast te stellen. Het kind zou met het badwater worden weggegooid. Een niet altijd volmaakte RCT is in elk geval beter dan geen gerandomiseerde gecontroleerde studie.

Dit artikel is mede gebaseerd op een gesprek met Arno Hoes, hoogleraar Klinische Epidemiologie en Huisartsgeneeskunde, Utrecht.

A close-up photograph of a laboratory setup. In the foreground, a rack of clear glass test tubes is visible, some containing a red liquid. A glass pipette with a blue bulb is positioned above one of the tubes, dispensing a drop of blue liquid. The background is a soft-focus grid of red circles, creating a bokeh effect. A semi-transparent white text box is overlaid on the left side of the image.

Het afwegen van veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen kent geen eenvoudig recept en geschiedt in geleerde colleges. Sommige patiënten accepteren geen enkele bijwerking, dat is anders voor wie met de rug tegen de muur staat.

Veilig of werkzaam?

GENEESMIDDELEN HEBBEN zowel een positieve werking als een negatief effect – de bijwerking. Commissies die medicijnen beoordelen zoeken het meest ideale evenwicht tussen die twee aspecten. Dat is een lastige afweging, die zich moeilijk in strakke regels laat vangen. Het hangt bijvoorbeeld van de toepassing van een geneesmiddel af. Is dat een medicijn voor hoofdpijn of teenschimmel of een middel tegen kanker of hemofilie? Ernstig zieke patiënten accepteren vaak meer risico op bijwerkingen omdat de dood dikwijls hun enige alternatief is. Hoewel geneesmiddelen veilig zijn, realiseren mensen zich vaak onvoldoende wat de risico's zijn en artsen informeren daarover onvoldoende. Wie een bijsluiter leest, slaat soms de schrik om het hart. Maar wie leest nou de bijsluiter? Dat kunt u beter wel doen, is het advies.

Op zoek naar het ideale evenwicht

Een medicijn moet niet alleen werken tegen de aandoening waarvoor het is bedoeld, het moet ook veilig zijn. Omdat er praktisch geen geneesmiddelen bestaan die niet ook bijwerkingen hebben, gaat

het dus meestal om een balans van die twee zaken. Het maken van een juiste afweging tussen de nadelen en de voordelen van een geneesmiddel (de *risk-benefit assessment*) valt niet mee, want de verschillende grootheden op de balans zijn niet altijd gemakkelijk met elkaar te vergelijken. Er zijn harde gegevens bij, die afkomstig zijn van gedegen wetenschappelijk onderzoek, dikwijls zijn er ook veel gegevens waarvan de onzekerheid over hun juistheid groot is. Veel landen hebben speciale commissies voor het beoordelen van de voor- en nadelen van een geneesmiddel, op basis waarvan een geneesmiddel wordt vrijgegeven voor gebruik door patiënten. In Nederland doet het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) dat. In Europees verband is dat de geneesmiddelenbeoordelingscommissie van het EMA (European Medicines Agency) en in de Verenigde Staten beoordeelt de FDA (Food and Drug Administration) of een geneesmiddel werkzaam en veilig genoeg is voor de Amerikaanse markt.

Laboratoriumonderzoek

Voor het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van een geneesmiddel zijn uitgebreide wetenschappelijke dossiers nodig. Die beginnen natuurlijk met het aantonen van de werkzaamheid



Voor het ontwikkelen en testen van medicijnen zijn dierproeven noodzakelijk.

van een stof. Allereerst door wetenschappelijk onderzoek in laboratoriumtests en bij proefdieren. Daaruit moet blijken hoe het werkingsmechanisme van de stof is en of deze ook doet wat ervan wordt verwacht. Van een stof die de bloedstolling tegengaat bijvoorbeeld, moet in de reageerbuis en liefst ook in een biologisch systeem worden aangetoond dat deze inderdaad ingrijpt in het proces van bloedstolling.

Op deze uitgebreide *in vitro* (in glas, in de reageerbuis) tests volgen experimenten met proefdieren, zoals muizen – en ook wel met dieren die meer op mensen lijken, zoals apen. Die moeten aantonen dat, bijvoorbeeld in het geval van antistollingsmiddelen, de verminderde bloedstolling ook wordt opgewekt in levende organismen (*in vivo*). Ook moeten experimenten laten zien hoe het geneesmiddel beschikbaar komt in het lichaam en hoe het zich verdeelt over de diverse compartimenten en organen van het dier. Daarnaast moeten experimenten aantonen of de stof schadelijk is voor proefdieren: wat is de dosering waarbij vergiftiging, kanker en schadelijke effecten voor de

ongeboren vrucht optreden? Ook kijken onderzoekers naar eventuele schade aan allerlei cruciale organen en orgaansystemen, zoals hart, nieren, lever, hersenen, longen, zenuwbanen, maagdarmsstelsel en bloedsomloop. Bij beoogde medicijnen die hun werk in de hersenen moeten doen, zoals middelen tegen depressie, verslaving en schizofrenie, kijkt men ook naar mogelijke veranderingen in het gedrag van de proefdieren.

Surrogaat eindpunten

Bij dit zogeheten preklinische onderzoek staan harde eindpunten die te maken hebben met het werkingsmechanisme van het medicijn centraal. In het geval van antistollingsmiddelen zijn dat bijvoorbeeld het aantal hart- en herseninfarcten, dichtslibbende bloedvaten en sterfgevallen bij proefdieren dat met het middel wordt voorkomen, of het aantal extra bloedingen en de extra sterfgevallen die juist ontstaan als bijwerking van het middel. Ook wordt gekeken naar zogenaamde surrogaateindpunten: verschijnselen die voorafgaan aan een infarct of een bloeding en die onderdeel zijn van het biochemische en fysiologische proces waarop het medicijn ingrijpt. De onderzoekers hoeven dan niet te wachten tot het proefdier ziek wordt of dood gaat, ze kunnen al veel eerder vaststellen dat het met het dier de verkeerde kant opgaat.

Die surrogaateindpunten zijn des te belangrijker als het gaat om klinisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers en patiënten. *The proof of the pudding is in the eating*, zeggen onze westerburen. Want hoewel dierproeven iets kunnen zeggen over mogelijke effecten van een stof bij mensen zijn proeven met mensen noodzakelijk om te komen tot een goede afweging van de werkzaamheid en de risico's van een potentieel geneesmiddel. Omdat vaak niet kan worden gewacht tot een patiënt overlijdt of volledig geneest, wordt in zulke studies vaak gekozen voor surrogaateindpunten die voorspellen

hoe het de patiënt over een langere periode zal vergaan.

Persoonlijke beoordeling

Uiteindelijk worden alle bekende voor- en nadelen bij elkaar opgeteld en moeten de leden van de beoordelingscommissie adviseren of de balans overslaat naar toelating van het middel omdat de positieve effecten groter zijn dan de negatieve, of dat de balans naar de andere kant overslaat omdat de nadelen groter zijn en het medicijn niet op de

markt moet komen. Dikwijls is er meer duidelijkheid over de werkzaamheid van een middel dan over de veiligheid ervan. Dat komt doordat de eerste fasen van de klinische studies naar medicijnen zijn ingericht op het beoordelen van hun werkzaamheid, terwijl

pas in latere studies met veel grotere aantallen patiënten de bijwerkingen naar voren komen. Er kan in de eerste klinische studies wel gericht naar bijwerkingen worden gezocht omdat 80 tot 90 procent daarvan gerelateerd is aan het beoogde werkingsmechanisme van het middel. Zo is er bij

veel middelen tegen trombose per definitie een grotere kans op het ontstaan van bloedingen doordat hetzelfde moleculaire aangrijpingspunt is betrokken. Dat geldt ook voor cytostatica, die de celdeling remmen en dus een grotere kans geven op bijwerkingen die te maken hebben met een verminderde celdeling, zoals haaruitval en gevoeligheid voor infecties. Soms worden onverwachte bijwerkingen bij toeval gevonden.

De afweging tussen de voor- en de nadelen van een middel blijft uiteindelijk een persoonlijke afweging van de betrokken deskundigen in de commissies die geneesmiddelen beoordelen. In de Europese beoordelingscommissie bijvoorbeeld, zitten 33 commissieleden. Vaak is er overeenstemming over de balans die leidt tot toelating of afwijzing van een nieuw medicijn, soms moet er worden gestemd. De commissieleden maken een persoonlijke afweging en proberen een waardeoordeel te geven over de diverse voordelige of nadelige aspecten. Cytostatica kunnen bijvoorbeeld een positief effect op de algehele overleving van kankerpatiënten hebben, maar ze hebben ook ernstige bijwerkingen die de kwaliteit van leven van een patiënt sterk kunnen verminderen. Ook hebben sommige subgroepen van patiënten meer baat bij een middel dan andere of hebben ze juist meer last van bijwerkingen. De ene deskundige beoordeelt dat soms anders dan de andere.

Inzichtelijk en objectief

Er worden geregeld pogingen ondernomen om de afweging van de criteria voor registratie in de commissies meer inzichtelijk en objectiever te maken. In de praktijk blijkt dat toch moeilijk te zijn, omdat de opvatting van een individuele beoordelaar of de gebruiken in de verschillende Europese lidstaten (dikwijls onbewust) een belangrijke rol spelen. Daarop valt maar moeilijk de vinger op te leggen, het blijft immers mensenwerk. Er zijn nu experimenten gaande met beslis-

De beoordeling van een nieuw geneesmiddel is een afweging van de balans tussen werkzaamheid en bijwerkingen



Haaruitval is een verwachte bijwerking van kankermedicijnen, die celdeling remmen.

Medicijn-ontwikkeling: een tijdrovende klus

Voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen is klinisch onderzoek nodig. Er zijn vijf fasen in het klinische onderzoek – met gezonde vrijwilligers en patiënten. Bij de eerste fase (fase 0) zijn slechts een tiental proefpersonen (meestal gezonde vrijwilligers) betrokken en bestuderen de onderzoekers de farmacokinetiek van een stof (wat het lichaam met het middel doet, zoals opname, afbraak en verdeling over de verschillende lichaamscompartimenten) en de farmacodynamiek (de biochemische en fysiologische reacties die het middel in het lichaam teweeg brengt). In de daarop volgende fase 1 wordt bij maximaal 100 patiënten of gezonde vrijwilligers voor het eerst gekeken naar de veiligheid, de dosering en opvallende bijwerkingen van de stof.

Bij een fase 2 studie zijn enkele honderden patiënten betrokken en wordt de werkzaamheid van een potentieel geneesmiddel bestudeerd, vaak ten opzichte van een niet werkzame behandeling (placebo). Natuurlijk wordt dan ook

Fasen in medicijnontwikkeling

Preklinisch onderzoek	Klinische ontwikkeling (studies in mensen)			
Medicijn ontdekken	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
Selectie aangrijpingspunt Vinden werkzame stof Optimaliseren stof	Zoeken juiste toediening en dosering	Zoeken juiste toediening en dosering	Zoeken juiste toediening en dosering	Post marketing surveillance
Bestuderen farmacologische eigenschappen	Toxicologische studies langere termijn	Toxicologische studies langere termijn	Toxicologische studies langere termijn	Bestuderen medicijn in praktijk
Preklinische ontwikkeling	Farmacologische eigenschappen	Kleinschalige studies in patiënten	Grootschalige gecontroleerde klinische studies naar werkzaamheid en bijwerkingen	Fine tuning voorschrijven
Bepalen toedieningsvorm en hoeveelheid medicijn	Bijwerkingen in gezonde vrijwilligers	Beoordelen effectiviteit en dosering		Aandacht voor bijwerkingen
Opschalen synthese				
Bestudering farmacologische eigenschappen				
Bestudering directe giftigheid (toxicologie)				

↑ Beoordeling en toelating door overheid ↑

Het ontwikkelen van medicijnen kent verschillende fasen, waarbij medicijnen eerst worden getest in het laboratorium en op proefdieren en dan onderzocht op steeds grotere groepen vrijwilligers en patiënten. Vóór de 1^e klinische fase en vóór de 4^e fase (waarbij het medicijn op de markt is), vindt een beoordeling door de overheid plaats.

weer naar de veiligheid en bijwerkingen gekeken. De 3e fase klinische studies moet de veiligheid en werkzaamheid bevestigen bij grote groepen patiënten. Dat aantal kan oplopen tot wel 10.000 patiënten. Bijwerkingen worden geregistreerd en het

middel wordt vergeleken met de meest gebruikelijke behandeling of een placebo.

De laatste fase, fase 4, vindt plaats als het middel is toegelaten tot de markt en behelst vele tienduizenden patiënten. De studie richt zich dan op aanvullende gegevens

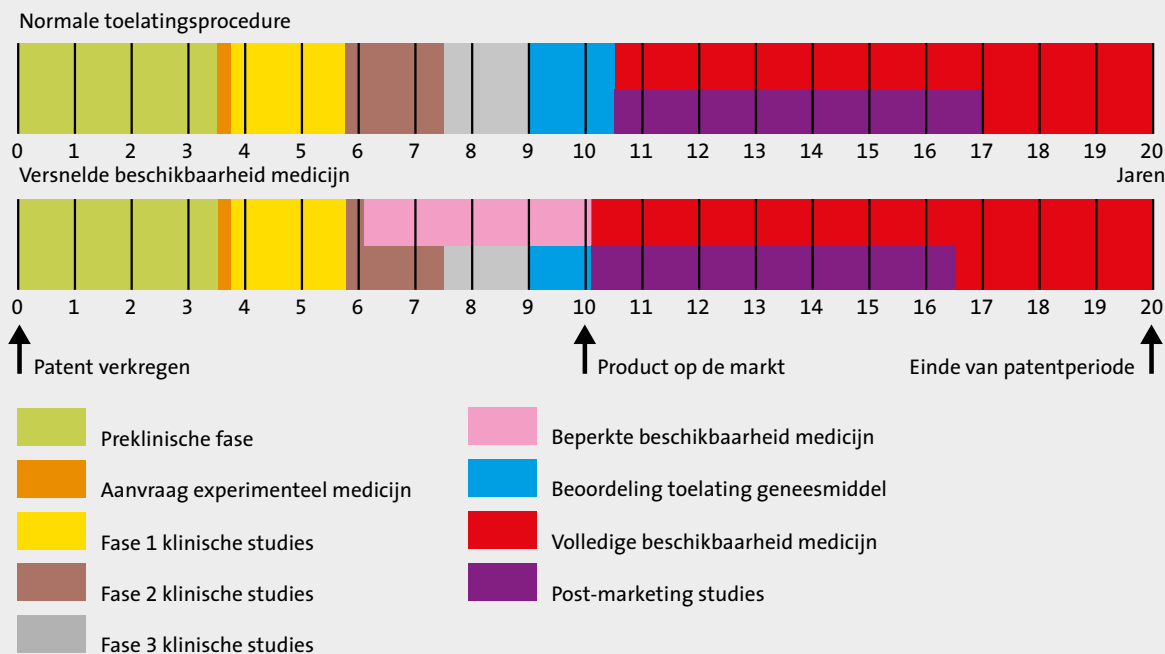
over de behandeling, (weinig voorkomende) bijwerkingen, risico's van de behandeling (bijvoorbeeld in combinatie met andere behandelingen of aandoeningen), de optimale toepassing van het geneesmiddel en de voordelen van de behandeling.

Tijdrend

In veel gevallen duurt de klinische onderzoeksfase (tot en met fase 3) een jaar of vijf en de beoordeling door de toelatingscommissie nog anderhalf jaar. Omdat er nog een jaar of vier preklinisch onderzoek in het laboratorium en met

proefdieren voorafgaat aan de studies met mensen, komt een middel na gemiddeld 10 tot 11 jaar na het verlenen van het patent als medicijn op de markt. Steeds vaker worden versnelde procedures toegepast, waarbij beoogde medicijnen al worden voorgeschreven aan patiënten voordat alle onderzoeksfases en de beoordeling zijn afgerond. Dit onder strikte voorwaarden en een nauwkeurige begeleiding. In sommige gevallen betekent dit dat een middel al eerder voor een grotere groep patiënten beschikbaar komt.

Tijdschaal voor medicijnontwikkeling



De ontwikkeling van een geneesmiddel is een langdurig en nauwkeurig gecontroleerd proces. In de periode vanaf de volledige beschikbaarheid van het product tot het aflopen van het patent (zo'n 10 jaar) moeten bedrijven hun investeringen terugverdienen.

modellen die de mate van zekerheid en onzekerheid van een effect of een bijwerking duidelijker aangeven en in welke mate dit bijdraagt tot de uiteindelijke besluitvorming. Naast deze meer kwantitatieve benadering gebruiken de beoordelaars ook tabellen die de voor- en nadelen van een middel kwalitatief aangeven door een specifiek waardeoordeel toe te kennen aan de afzonderlijke criteria.

Het klinkt behoorlijk abstract, maar in het algemeen geldt dat hoe ernstiger de aandoening is, hoe krachtiger het geneesmiddel is en hoe meer bijwerkingen er zijn. Dat geldt bijvoorbeeld voor nieuwe middelen tegen multiple sclerose – een ernstige en uiteindelijk dodelijke aandoening van zenuwen en spieren –, voor cardiovasculaire medicijnen die een hartinfarct of hartstilstand voorkomen – maar mogelijk dodelijke hartritme-stoornissen veroorzaken –, en voor middelen tegen psychiatrische ziekten – die ook vaak ernstige bijwerkingen hebben. Op dit moment wordt ongeveer de helft van de agenda van de beoordelingscommissie van de EMA ingenomen door nieuwe middelen tegen kanker en tegen neurologische ziekten.

Soms verzetten geneesmiddelenbeoordelingscommissies zich tegen het toelaten van middelen die sterk lijken op reeds bestaande en toegepaste geneesmiddelen (de ‘*me too*’ medicijnen). Dat komt veel voor bij nieuwe cytostatica, die dikwijls worden vergeleken met bestaande en veelvuldig gebruikte celremmende middelen. Van zulke medicijnen moet worden aangetoond dat patiënten er langer door leven, dat ze er minder symptomen door hebben of een betere kwaliteit van leven door krijgen.

Minder risico tegenover snellere toelating

Omdat de samenleving steeds minder bereid is om bijwerkingen en risico's van medicijnen te accepteren, zijn beoordelingscommissies steeds voorzich-

ter geworden. Ze willen zo min mogelijk het risico lopen dat een eenmaal toegelaten medicijn weer van de markt moet worden gehaald. Aan de andere kant vraagt de samenleving ook steeds luidruchtiger om een snelle toelating van de nieuwste medicijnen. De beoordelingscommissies zoeken een middenweg tussen het snel toelaten en het langer wachten om zoveel mogelijk bijwerkingen en risico's te kunnen beoordelen voor een middel wordt toegelaten. Soms komen middelen sneller beschikbaar voor een bepaalde groep (ernstig zieke) patiënten. Het proces van introductie wordt vervolgens zeer zorgvuldig gevolgd en de toepassing stapje voor stapje uitgebreid – de zogeheten adaptieve toelating – die kan plaatsvinden onder bepaalde voorwaarden en omstandigheden.

De beoordelingscommissies wegen alleen de werkzaamheid en risico's van een potentieel medicijn tegen elkaar af. Ze bemoeien zich niet met de prijs ervan, evenmin als artsen dat doen. De beoordeling van de prijs hoort thuis bij de politiek en de verzekering. Wel is er discussie over de rol van patiënten bij het beoordelen of een middel moet worden toegelaten als medicijn. Zij zijn immers degenen die het moeten nemen. Vooralsnog lijkt die rol beperkt en is de toelating van geneesmiddelen vooral een zaak van deskundigen. Soms zelfs van slechts enkele deskundigen die een relatief groot stempel kunnen drukken op de uitkomst van het beoordelingsproces. In deze tijd van een grotere behoefte aan het afleggen van verantwoording, vraagt dat om meer transparantie.

Dit artikel is mede gebaseerd op een gesprek met Pieter de Graeff, hoogleraar Farmacotherapie, Groningen.

Open over bijwerkingen

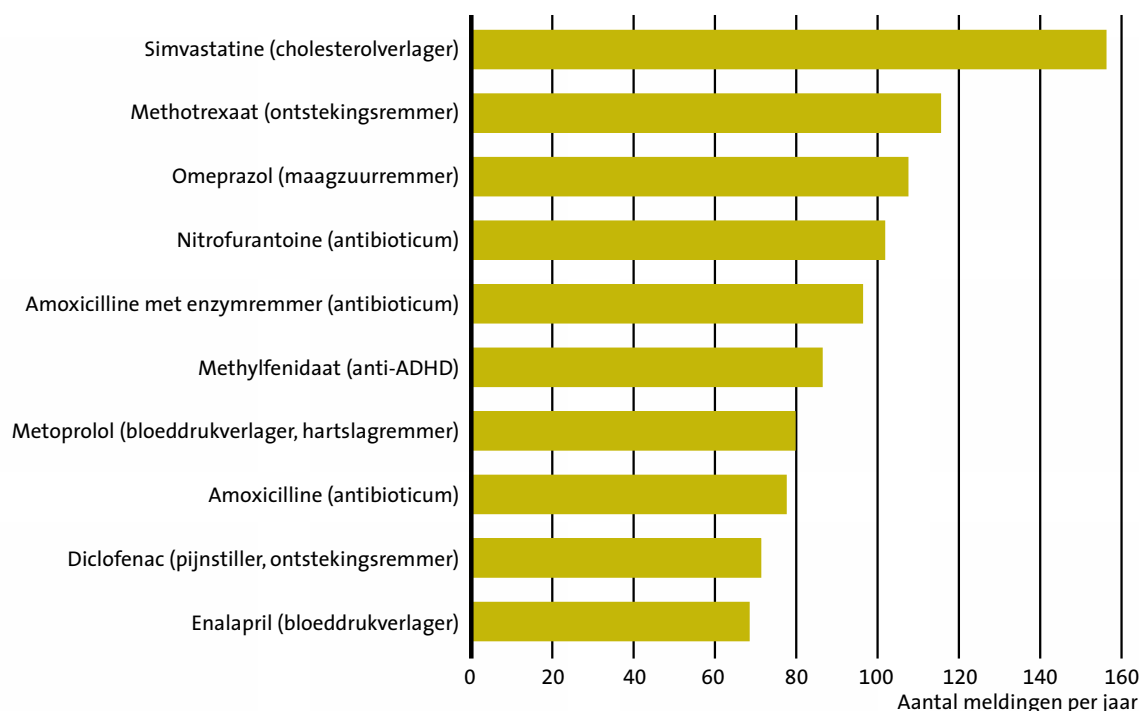
■ AGNES KANT

Bijwerkingen – ongewenste of onbedoelde effecten van een behandeling – komen deels naar voren tijdens het onderzoek dat nodig is voor de registratie van een geneesmiddel. Ze staan vermeld in de bijsluiter. Maar niet alle bijwerkingen van een geneesmiddel zijn bekend, zeker niet als het middel pas kort op de markt is. Minder vaak voorkomende bijwerkingen, die soms wel zeer ernstig kunnen zijn, komen pas aan het licht als het geneesmiddel in de praktijk wordt gebruikt door veel meer patiënten dan hebben deelgenomen in klinische studies. Ook treden sommigen bijwerkingen pas op na langdurig gebruik. Soms

ook ontstaan de bijwerkingen pas in wisselwerking met andere medicijnen.

Daarom wordt in veel landen de veiligheid van geneesmiddelen bewaakt door het registreren en analyseren van gemelde bijwerkingen, nadat het geneesmiddel is toegelaten voor gebruik bij patiënten. In Nederland kunnen zowel zorgverleners als patiënten bijwerkingen melden. Ook de farmaceutische industrie heeft een rol in deze medicatiebewaking, die *farmacovigilantie* wordt genoemd. De gegevens van verschillende landen worden zoveel mogelijk bij elkaar gebracht om de kans dat een nog onbekende bijwerking wordt opgemerkt zo groot mogelijk te maken. In Nederland is sinds 1995 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb verantwoordelijk voor het verwerken van meldingen over bijwerkingen. Lareb krijgt

Bijwerkingen geneesmiddelen



Patiënten in Nederland melden bijwerkingen aan Lareb. Hier de top-10 van medicijnen waarover in 2012 het meest is gemeld.
Bron: Lareb

jaarlijks zo'n 14.000 meldingen en stelt de verkregen kennis over bijwerkingen weer beschikbaar via publicaties, een nieuwsbrief en haar website (www.lareb.nl).

De belangrijkste aanleiding voor de registratie van bijwerkingen en ook het instellen van de colleges die de toelating van medicijnen beoordelen, was de Softenonaffaire in het begin van de jaren '60 van de vorige eeuw. Softenon (thalidomide) werd gebruikt voor de behandeling van misselijkheid bij zwangere vrouwen en als slaapmiddel. Door het gebruik van het middel kwamen ruim 10.000 kinderen met ernstige aangeboren afwijkingen ter wereld. Het heeft veel te lang geduurd voordat de relatie tussen die afwijkingen en het gebruik van Softenon werd gelegd.

Accepteren van bijwerkingen

Een geneesmiddel dat iets doet in je lichaam, doet mogelijk ook wel iets dat je niet wilt. Werking en bijwerking van een geneesmiddel zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden. Van welke geneesmiddelen de meeste bijwerkingen worden gemeld hangt van veel factoren af. Uiteraard is een van de belangrijkste daarvan hoe vaak het geneesmiddel wordt voorgeschreven, zoals is te zien in de top 10 van 2012. Deze lijst zegt natuurlijk niets over welke geneesmiddelen de meeste kans op bijwerkingen geven.

De mate waarin patiënten bijwerkingen accepteren speelt ook een rol bij het al dan niet melden bij Lareb. Is een medicijn preventief zoals maagzuurremmers, of als de patiënt niet direct iets van het effect merkt, zoals bij cholesterolverlagende middelen, dan worden eventuele bijwerkingen mogelijk minder snel geaccepteerd. Je zou verwachten dat veel bijwerkingen worden gemeld door patiënten die heftige geneesmiddelen, zoals antikankermedicijnen gebruiken. Dat is niet zo. Waarschijnlijk vooral doordat de acceptatie van ongewenste neveneffecten van een middel groter

is als het om een ernstige aandoening gaat. Niet dat de ernst en last er minder om zijn natuurlijk, maar deze patiënten staan vaak met de rug tegen de muur.

Mensen accepteren risico's ook minder als er veiligere alternatieven zijn. Het feit dat een geneesmiddel beschikbaar is op de markt, betekent niet dat het geen ernstige bijwerkingen kan hebben. In de spreekkamer maakt de voorschrijver van het medicijn samen met de patiënt de afweging voor de individuele situatie. Daarvoor is het dan wel van belang dat die kennis er ook is en goed wordt besproken, en dat de alternatieven worden gewogen. En hier is nog wel wat te winnen....

Dat is één van de lessen van de Diane-affaire. De Diane-35 pil veroorzaakte begin 2013 veel commotie. Het middel kan worden gebruikt voor de behandeling van acne, maar werkt ook als anti-conceptiepil. In vergelijking met het veiligste type anticonceptiepillen bestaat er een grotere kans op

De grotere kans op bloedstolsels door de (anticonceptie)pil Diane-35 veroorzaakte veel ophef.



het optreden van trombose en het overlijden van vrouwen die Diane-35 nemen. De kans op trombose is overigens nog steeds klein. Dit verhoogde risico was al wel bekend, en geldt overigens ook voor anticonceptiepillen van de derde en vierde generatie. De ophef is uiteraard zeer begrijpelijk, omdat het risico hier een gezicht krijgt, namelijk dat van de jonge vrouwen die overleden zijn. De commotie illustreert dat veel vrouwen zich blijkbaar toch nog onvoldoende bewust zijn van het risico van deze pil en dat ze er waarschijnlijk ook onvoldoende kennis over hadden. Blijkbaar hebben artsen de risico's van deze pil niet nadrukkelijk met de vrouwen besproken. In ieder geval is het opmerkelijk dat Diane, maar evenzo de derde en vierde generatiepillen, zo ruim gebruikt werden – en wat die laatste pillen betreft nog steeds gebruikt worden – terwijl er veiligere alternatieven zijn.

Zelf kunnen kiezen voor risico's

Er zijn duidelijk tegenstrijdige ontwikkelingen waar te nemen in de welvarende delen van de wereld. Mensen hebben steeds meer het gevoel dat ze 'recht' hebben op gezondheid en genezing, terwijl men minder risico's van de erbij behorende behandeling accepteert. Ongetwijfeld heeft de ophef rondom de Diane pil ook te maken met de maatschappelijke trend dat mensen risico's minder accepteren. En dan in het bijzonder van zaken waarop zij zelf geen invloed hebben. Want mensen nemen zelf elke dag veel grotere risico's dan het gemiddelde risico bij het innemen van een geneesmiddel. Door alcohol te drinken, door sigaretten te roken, in de auto te stappen, vet te eten of riskante sporten te beoefenen. Daar staan mensen vaak niet bij stil omdat ze dat beschouwen als een eigen, vrijwillige, keuze en daarmee als onderdeel van hun normale leven. Indien het risico ontstaat doordat het wordt voorgeschreven door de dokter of als mensen het gevoel hebben dat ze niet



kunnen kiezen, wordt het veel sneller als onacceptabel ervaren. Ook hier is nog wel wat te winnen. Het zou goed zijn als mensen zich meer bewust zijn dat het gebruik van geneesmiddelen risico's met zich meebrengt en als artsen daar ook duidelijker over zijn tegenover hun patiënten.

Bij vaccinaties worden, begrijpelijk, nog minder risico's getolereerd dan bij geneesmiddelen. Hier spelen twee van de eerder genoemde aspecten een rol. Ook al is vaccinatie niet verplicht, het wordt sterk gepropagandeerd door de overheid. Het

De risico's van bungeejumpen zijn veel groter dan van de meeste medicijnen.

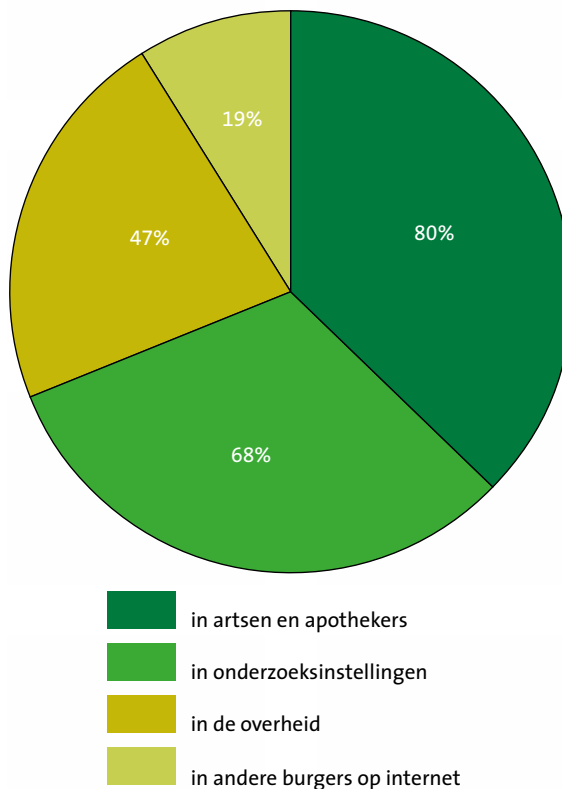
Rijksvaccinatieprogramma straalt een soort morele plicht ten opzichte van je kind en de samenleving uit. En vaccinaties gaan om preventie, dus de noodzaak van vaccinatie tegen kinderziekten als polio, kinkhoest, mazelen, bof en tetanus wordt niet direct ervaren. Stierfen voor de Tweede Wereldoorlog nog klasgenootjes aan zulke kinderziekten of raakten ze erdoor getekend of gehandicapt, nu kent niemand meer de gevaren van deze infectieziekten, juist vanwege het Rijksvaccinatieprogramma. Daardoor is de acceptatie van eventuele bijwerkingen van vaccinatie laag. Daarbij komt dat ouders door de moderne sociale media veel meer over bijwerkingen horen. Dat wordt

verder versterkt door het toegenomen wantrouwen ten aanzien van deskundigen, overheden en de industrie: ‘ze houden de bijwerkingen onder de pet’.

Maar er is hoop. Het Sociaal Cultureel Planbureau (SCP) deed in 2010 onderzoek naar een mogelijke ‘gezagscrisis’. De onderzoekers bedoelden daarmee dat burgers hun vertrouwen in traditionele gezagsdragers zoals artsen, wetenschappers en overheidsinstellingen hebben opgezegd. Ze zouden eerder geloven wat ervaringsdeskundigen en betrokken medeburgers op internet naar voren brengen. Het SCP onderzocht die stelling en vroeg naar het vertrouwen in informatie over onder andere vaccinaties. Hoewel het vertrouwen niet extreem hoog is, genieten artsen en apothekers met 80 procent nog het meeste vertrouwen. Het vertrouwen in de overheid was in 2010 bijzonder laag – nog niet de helft van de ondervraagden vertrouwde de overheid – en ook werden burgers op internet nauwelijks vertrouwd (19 procent). Ook hier is dus een belangrijke taak weggelegd voor zorgverleners als artsen en apothekers. De boodschap is: wees duidelijk en transparant over de bijwerkingen die kunnen optreden en over het belang van vaccinatie.

Voor de meeste mensen is het ook lastig te begrijpen wat de kansen en de risico’s van geneesmiddelen zijn. En dan moet er ook nog individueel een afweging gemaakt worden. Bijvoorbeeld, welk positief effect heeft het als ik nu stop met roken, zelfs al rookte ik mijn hele leven? Mensen kunnen moeilijk geloven dat stoppen echt helpt en dat het effect op minder longkanker, COPD en vooral hart- en vaatziekten zo groot is. Zo meldt de Hartstichting dat een jaar nadat iemand is gestopt met roken, zijn of haar kans op een hartinfarct met 50 procent is afgenomen, 15 jaar later, is er wat dat betreft geen verschil meer met iemand die nooit heeft gerookt. Dit is een goede manier om iets duidelijk te maken over risico’s, in dit geval een

Waar in hebben we vertrouwen?



Bron: Sociaal Cultureel Planbureau (2010)

Wat de gezondheid betreft, is er veel vertrouwen in artsen en apothekers.

Softenon, DES en Diane-35

De Softenon-affaire leidde tot een verscherping van de regels voor de toelating van medicijnen.

Door schade en schande is duidelijk geworden dat geneesmiddelen tot ernstige afwijkingen kunnen leiden. Zo kwamen eind jaren '50, begin jaren '60 van de vorige eeuw bijna 10.000 kinderen ter wereld met ontbrekende of onvolgroeide ledematen doordat hun moeder Softenon gebruikte tegen slapeloosheid, pijn en (zwangerschaps)mis-selijkheid. Pas vier jaar na de introductie werd het verband gelegd tussen de actieve stof – thalidomide – en de mismaakte baby's. Dat er zoveel slachtoffers konden vallen, heeft de wereld en beleidsmakers geschokt



en was aanleiding voor strengere toelatingsregels voor nieuwe geneesmiddelen en vooral wat betreft hun effect op de ongeboren vrucht.

Een ander bekend geval betreft DES. In de periode 1945-1975 werden meisjes en ook jongens geboren met afwijkingen en meer kans op kanker aan hun geslachtsorganen doordat hun moeder het

DES-hormoon gebruikte om een miskraam te voorkomen. Onduidelijk is om hoeveel mensen het gaat, maar het middel is voorgeschreven aan miljoenen vrouwen in de VS, Canada, Australië, Nieuw-Zeeland en Europa.

Begin 2013 veroorzaakten meldingen van overlijden na trombose (bloedklonters) bij het gebruik van Diane-35

grote opschudding. Dit hormoonbevattend medicijn is in Nederland sinds 1987 op de markt voor ernstige acne (huidaandoening), maar wordt ook wel voorgeschreven als anticonceptiepil. Het verhoogde (zeer kleine) risico op trombose en embolie was al bekend en stond vermeld in de bijsluiters. De laatste schattingen zijn dat 27 vrouwen in Nederland aan complicaties van deze pil zijn overleden. Diane-35 mag nu uitdrukkelijk niet meer louter als middel tegen zwangerschap worden voorgeschreven.

afgenomen risico. Het gebruik van geneesmiddelen geeft vaak veel voordelen en kansen op genezing en verlichting van klachten, daarnaast zijn er echter ook nadelen – zoals het risico op bijwerkingen. Hoe ervaart iemand een kans op een bepaalde bijwerking van 1 op 100 ten opzichte van een kans van 1 op 1000? Wat betekent een relatief risico van 4? Dat is een vier keer grotere kans op een bepaalde bijwerking, maar als die kans al verwaarloosbaar klein was? Zowaar geen eenvoudige klus om dit alles af te wegen.

Gezamenlijke verantwoordelijkheid

Betere kennis over risico's en bijwerkingen van geneesmiddelen is van belang. Het belang van het

melden van bijwerkingen door zorgverleners en patiënten bij Lareb kan daarom niet genoeg worden benadrukt. Het inzicht dat dit oplevert, moet weer worden gedeeld met zorgverleners en patiënten. Vervolgens is het cruciaal dat over de kansen en risico's goed wordt gecommuniceerd, zodat mensen een weloverwogen beslissing over het gebruik van geneesmiddelen kunnen nemen. Het verhogen van de kennis over bijwerkingen, opdat dit een grotere rol speelt bij de afweging voor het gebruik van geneesmiddelen, is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van zorgverleners, patiënten en het Bijwerkingen Centrum Lareb.

Agnes Kant is directeur van Lareb.

Behoeftte aan maximale werkzaamheid

Toen in de zomer van 2012 een adviesrapport van het College voor Zorgverzekeringen over de ziekten van Pompe en Fabry uitlekte, stak in Nederland een storm van verontwaardiging op. Het college was van plan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport te adviseren de medicijnen voor deze twee ernstige en zeer zeldzame stofwisselingsziekten niet meer te vergoeden. Van deze – honderdduizenden euro's per patiënt per jaar kostende – medicijnen trok het College voor Zorgverzekeringen (CvZ) niet alleen

de doelmatigheid in twijfel (levert het middel wel voldoende levens- en gezondheidswinst op ten opzichte van de kosten?), het college zette ook vraagtekens bij de werkzaamheid van het medicijn. Belangengroepen van patiënten en artsen kwamen in het geweer en stelden dat het de overheid niet aangaat om de waarde van een leven te wegen, zeker niet bij ernstig zieke patiënten die geen alternatief of perspectief hebben. Ook een kleine verbetering van hun kwaliteit van leven betekent voor hen al een enorme vooruitgang en biedt hoop op verdere verbetering. Inmiddels is het voorstel van tafel en heeft de minister besloten dat de middelen voorlopig vergoed blijven vanuit het zorgbudget.

Ziekten van Pompe en Fabry

De ziekten van Pompe en van Fabry zijn ernstige erfelijke aandoeningen, waarbij zich stofwisselingsproducten in de cellen opstapelen. Dat leidt tot een verstoorde werking van spieren of zenuwen, ernstige handicaps en dikwijls een korter leven. Er zijn medicijnen die de symptomen bestrijden, de kwaliteit van leven verbeteren, maar de ziekte zeker niet genezen. Deze speciale eiwitten zijn extreem duur. Voor Pompe – afhankelijk van de grootte van het kind of de volwassene – tussen de 400.000 en 700.000

euro per jaar, voor Fabry 200.000 euro.

In de zomer van 2012 barstte in Nederland discussie los omdat het College voor Zorgverzekeringen voorstelde deze dure medicijnen, die – aldus de opstellers van het rapport – weinig verbetering en geen genezing betekenen, niet langer te vergoeden. Want de kosten van een voor de kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) kunnen oplopen tot 15 miljoen euro. De QALY, een maat voor de kosteneffectiviteit van een medicijn, is een manier om de

schaarse en toenemende kosten voor de zorg eerlijker te verdelen over de diverse groepen van patiënten en zorgbehoevenden. Enkele tienduizenden euro per QALY zijn meestal reden om kritisch naar een behandeling te kijken, vaak wordt een grens van 80.000 euro genoemd.

Het CvZ-rapport wekte veel woede. Hoe kun je een prijskaartje aan een leven hangen, bereken je precies de kosten en baten die samenhangen met een mensenleven en kun je stoppen met het verstrekken van een medicijn, waaraan

patiënten zich vastklampen omdat het hun enige hoop op overleving is? Eind 2013 besloot de minister van VWS de medicijnen te blijven vergoeden uit een speciale voorziening. Wel zijn in onderhandeling met de farmaceutische industrie de kosten flink verlaagd (hoeveel is niet bekendgemaakt). De rust die dat opleverde is bedrieglijk, want er zullen zich meer en steeds vaker vergelijkbare gevallen voordoen, door de steeds specifiekere en dure medicijnen die op de markt komen.

Hoop en vertrouwen

‘Als je een dodelijke ziekte hebt, wil je tot het gaatje gaan. Ongeacht de kosten of de risico’s’, zegt hemofiliepatiënt Cees Smit. Door een genetisch defect maakt zijn lichaam onvoldoende stollingsstoffen aan, waardoor zijn bloed niet stolt en kleine bloedinkjes, die spontaan in het lichaam ontstaan (vaak in de gewrichten), ernstige gevolgen kunnen hebben. In de jaren ’50 van de vorige eeuw kregen zijn ouders het advies hun baby een geneesmiddel (het DES-hormoon) te geven waarvan de artsen dachten dat het hielp tegen hemofilie. Dat was niet zo, maar het veroorzaakte wel een groeiachterstand. Smit werd niet langer dan 1.40 meter en kreeg geregeld een infuus met de bij hem ontbrekende stollingsfactor – eerst via vers plasma van bloeddonoren, later met uit bloedplasma gezuiverde stollingsfactor. Sinds halverwege de jaren ’90 is ook de in het laboratorium bereide recombinante stollingsfactor op de markt. Door de toepassing van donorplasma raakte Smit besmet met virussen als hiv en hepatitis C, waarvoor indertijd geschikte opsporingstests ontbraken. Smit is sinds jaar en dag actief in verschillende patiëntenorganisaties en heeft veel ervaring met wat ernstig zieke patiënten met zeldzame aandoeningen of hun ouders beweegt.

‘Het maakt wel uit of je een chronische ziekte hebt en jaren lang middelen moet nemen en intussen hoopt op een verbetering van de behandeling of dat je een ziekte hebt die op relatief korte termijn dodelijk is, zoals kanker. In het laatste geval kan het heel goed zijn dat een patiënt, die er achter komt dat de derde behandeling die hij of zij heeft ondergaan niet aanslaat zegt: ik stop ermee. Mensen zijn dan vaak verschrikkelijk ziek, het perspectief op genezing is praktisch nihil en er is meestal slechts sprake van een – geringe – verlenging van het leven. Als patiënten hun kwaliteit van leven dan als laag ervaren, kiezen ze er dikwijls voor te stoppen met behandelen’, is Smits ervaring.

Door bloedtransfusies zijn, tot eind vorige eeuw, veel patiënten besmet met virussen als hiv en hepatitis.



Maar als iemand een chronische ziekte heeft, die het leven ernstig bekort, is er altijd hoop op een medicijn dat de situatie verbetert. ‘Patiënten en vooral ouders van zieke kinderen hebben hoop en vaak veel vertrouwen in de medische wetenschap. Als er dan een medicijn komt dat werkt, is dat fantastisch en verandert het perspectief van de patiënt totaal.’

Druk van patiëntenorganisaties

Dat overkwam Smit zelf bij de behandeling van zijn hemofilie met factor VIII. Hij ziet het ook bij een recent ontstekingsremmend monoklonaal antilichaam als Remicade dat nieuw perspectief biedt aan patiënten met reuma en dikke darmontsteking. ‘Ik heb die hoop ook gezien bij de ziekte van Pompe, waar patiëntenorganisaties zich sterk hebben ingezet voor de ontwikkeling van medicijnen. Al in 1998 was men bezig om een geneesmiddel uit de melk van genetisch veranderde konijnen

Patiëntenacties, zoals van ACT UP van Amerikaanse hiv-geïnfecteerden, hebben de beschikbaarheid van geneesmiddelen vergroot.



te halen. In 2003 woonde ik een presentatie van een medicijn bij, met een filmpje waaruit bleek dat patiënten erop vooruit gingen in plaats van achteruit. Dat was zeer emotioneel. En het is begrijpelijk dat elke patiënt zo'n medicijn wil hebben, hoe klein de verbetering misschien ook is en hoeveel het ook kost.'

Zelf heeft Smit het ervaren met aids, dat hij rond 1980 opliep door besmet donorplasma. 'Ik heb geluk gehad en het tot 1996 gered op het oude middel AZT. Daarna kwam de nieuwe HAART-therapie, waarmee hiv een chronische ziekte is geworden die je met enkele pillen (soms één pil) per dag onder controle kunt houden. Die middelen zijn versneld op de markt gekomen onder druk van zeer actieve patiëntenorganisaties, zoals ACT UP. Ik begrijp heel goed dat patiënten en ouders van

kinderen met de ziekten van Pompe en Fabry zo'n scenario ook graag zien gebeuren.'

Grenzen voor euthanasie verschuiven

Als hemofiliepatiënt heeft Smit in zijn omgeving ook het tegenovergestelde gezien. Mensen die door plasmadonoren waren besmet met aids en geestelijk aftakelden of door de afbraak van hun afweer door het aids-virus de ene infectieziekte na de andere kregen, soms ook tumoren; patiënten die vanwege een via donorbloed opgelopen hepatitis C infectie op de wachtlijst voor een levertransplantatie stonden, steeds zieker werden en hun kans op genezing met de dag zagen slinken. Dan maakten ze er liever een eind aan dan dat ze aftakelden tot een voor hun gevoel mensonwaardige situatie. 'Mijn persoonlijke ervaring is dat de grenzen

verschuiven', weet Smit. 'Ik heb meegemaakt dat mensen van te voren zeiden: "Daar ligt de grens. Als dat gebeurt, wil ik waardig sterven en wil ik euthanasie." Maar toen ze uiteindelijk bijvoorbeeld die gevreesde aids-dementie kregen, werd het toch anders.'

Hemofilie- en anti-hiv middelen hebben nauwelijks bijwerkingen, maar van de oude aids-medicijnen werd je hondsberoerd, zegt Smit. 'Ik heb een aantal jaar geleden een behandeling met interferon gehad tegen hepatitis C, ook dat is geen prettherapie. Daar ben je niet alleen beroerd van, het doet ook iets met je hersenen, je kunt er suïcidaal van worden. Dat is erg onderschat. Ik heb het wel volgehouden, maar ik weet op dit moment niet zeker waar voor mij de grens ligt. De veranderingen in de zorg spelen ook mee: als er voor de zorg een steeds groter beroep op de omgeving van patiënten moet worden gedaan, weeg je dat ook mee bij je beslissing om door te gaan met behandelen of te stoppen. Dat er een behandeling is die werkt of een behandeling in het verschiet ligt, is voor patiënten toch wel het belangrijkste criterium om door te gaan. Als je een paar keer hebt meegemaakt, zoals ik, dat er toch een behandeling kwam, zul je misschien sneller denken dat er in de nabije toekomst wel een oplossing voor je ziekte of je symptomen komt.'

Grens aan de kosten

Maar wat mag dat kosten? Daarop is geen duidelijk antwoord te geven. Hoe in de (Nederlandse) zorg wordt omgegaan met kosten, is punt van discussie, en soms ook totaal niet, meent Smit. 'Hoe lang kun je een dodelijke ziekte verlengen? Iemand die door een hele medische molen is gegaan voor een relatief eenvoudige ingreep met allerlei ernstige complicaties, kost ook heel veel geld. Moet daar iemand met een teller bij gaan staan en "stop!" roepen als die op 80.000 euro staat of op 200.000 euro? Een behandeling voor de ziekte van Pompe



Moeten mensen betaald worden voor het leveren van donororganen?

die een paar ton per jaar kost, zou niet mogen, terwijl iemand die een jaar aan de beademing ligt ook twee, drie ton kost. Het zou veel zorg en bijkomende kosten schelen als ernstig zieke patiënten actieve euthanasie wordt aangeboden in plaats van hun leven te rekken met nog geavanceerdere en duurdere behandelingen. Moeten we dat wel of niet doen, die discussie wordt onvoldoende serieus gevoerd.'

Smit ziet dat er nog veel valt te winnen bij het verlagen van de prijs van dure medicijnen voor zeldzame aandoeningen of het optimaliseren van de behandeling. 'Van de nieuwe *biologicals* weten we dat ze bij sommige patiënten wel werken en bij andere niet. Daar zou nog beter op gelet moeten worden en in een vroeg stadium moeten worden achterhaald welke patiënt wel of geen baat bij zo'n

medicijn heeft. Therapietrouw is een ander aspect. Bij veel chronische ziekten is de relatie tussen het slikken van een medicijn en het effect ervan niet goed duidelijk. Dan valt de motivatie om trouw je medicijnen te slikken vaak weg. Patiënten met zeldzame ziekten weten vaak heel goed wat er gebeurt als ze hun medicijnen niet nemen en zijn daarom zeer therapietrouw.'

Ook weten zulke patiënten dat hun medicijnen duur zijn. Smit: 'De behandeling van mijn hemofilie kost ongeveer 200.000 euro per jaar. Dan let je juist wel op de kleintjes, want die kunnen grote gevolgen hebben. Vanwege allerlei complicaties met mijn enkels heb ik onlangs twee paar aangepaste schoenen gekregen. Die kosten 2.000 euro per paar. Maar die 4.000 euro is het afgelopen jaar zo'n tien keer terugverdiend doordat ik minder factor VIII hoefde te gebruiken en ook goed kon lopen. In de hemofiliebehandelcentra in Nederland wordt daarom bij iedere patiënt goed bekeken of aanpassingen in doseerschema's mogelijk zijn, juist vanwege die kostenbeheersing. Omdat het om 1.600 patiënten gaat, hebben zulke maatregelen een substantieel effect op de totale kosten.'

Prijskaartje van het leven

Maar hoe ver wil de samenleving gaan met een afweging tussen kosten en baten? Omdat de stollingsfactoren in de lever worden gemaakt, zou een levertransplantatie patiënten van hun hemofilie genezen. 'Dat is een dure operatie, maar deze voorkomt wel uitgaven voor dure medicijnen en is daarmee een zeer kosten-effectieve behandeling', geeft Smit als voorbeeld. 'Dat geldt ook voor een niertransplantatie ten opzichte van jarenlange dialyse. Er is echter een tekort aan donororganen. Moeten we mensen stimuleren door ze voor een orgaan te betalen, zodat we de kosten in de zorg kunnen verminderen? Net als over de vraag hoeveel een leven waard is, zullen we vaker dit soort zakelijke, onsmakelijke, discussies krijgen.

Moeten we die discussies in alle openheid voeren, of zijn het hangen van een prijskaartje aan een leven en het betalen voor een donororgaan dermate pervers en onmenselijk, dat we ver van dat soort discussies vandaan moeten blijven?'



Dr. Cees Smit studeerde bedrijfs-economie, heeft ernstige hemofilie en was van 1987-1998 coördinator van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (NVHP). Hij is lid van de Adviescommissie Pakket van het College voor Zorgverzekeringen en voorzitter van de ZonMw-commissie

Patiëntenparticipatie in Onderzoek en Beleid. Hij schreef diverse boeken over de zorg bij een chronische ziekte en over de patiëntenbeweging. De Universiteit van Amsterdam verleende Smit een eredoctoraat voor zijn werk op het terrein van hemofilie, patiëntenparticipatie en medische biotechnologie.

Beoordelen toelating van medicijnen

■ BERT LEUFKENS

HET NEDERLANDSE College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) bestond 50 jaar in 2013. In die halve eeuw zijn vele tienduizenden geneesmiddelen dossiers beoordeeld voor toelating tot de Nederlandse markt. Centraal daarbij staat de vraag of hun werkzaamheid, risico's voor patiënten en productkwaliteit aan de noodzakelijke eisen voldoen. De meeste dossiers die het CBG tegenwoordig beoordeelt, zijn generieke middelen, die worden aangeboden nadat het patent van het originele middel is verlopen. In het eerste decennium van het bestaan van het CBG werden per jaar enkele tientallen middelen beoordeeld, waarvan zo'n 80 procent werd toegelaten. Een gemiddeld dossier telde in die tijd slechts enkele mappen met onderzoeksgegevens. Vijftig jaar later is het aantal nieuwe middelen (dus niet de generieke middelen) dat het CBG jaarlijks beoordeelt aanzienlijk lager, zo'n 25 per jaar. Ook het percentage dat daarvan de eindstreep haalt, is afgenomen tot ongeveer 60 procent. De omvang van de ingediende dossiers is echter enorm toegenomen. Nu moeten vele gigabytes aan data worden doorgespit, vergelijkbaar met tientallen ordners. Bij toelatingscolleges in andere landen en bij het European Medicine Agency (EMA) is het niet veel anders gegaan.

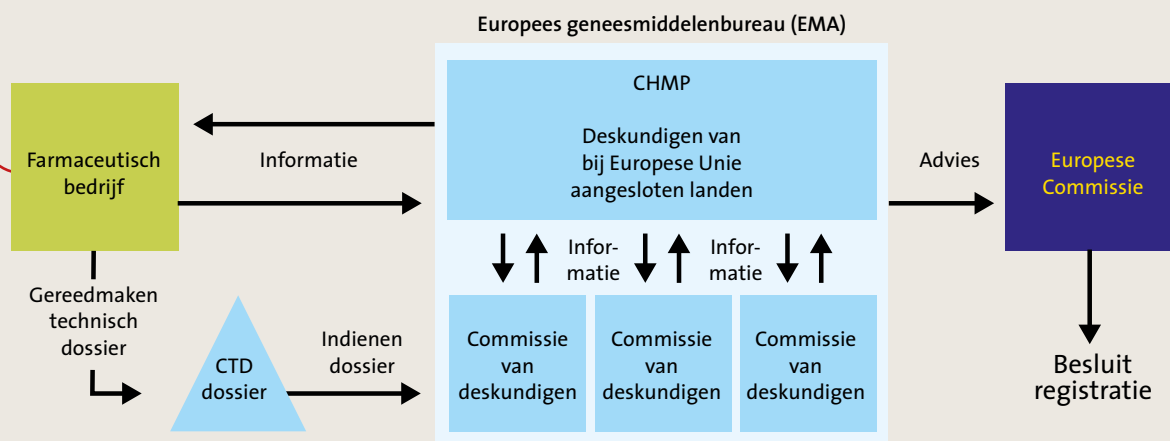
Of de veiligheid daarmee is toegenomen, is de vraag. Ernstige ongelukken op grote schaal, zoals met Softenon en het DES-hormoon (zie kader blz. 37) uit het midden van de vorige eeuw hebben zich niet meer voorgedaan, maar nog steeds worden er geregeld medicijnen volledig of voor bepaalde toepassingen van de markt gehaald, omdat ze

teveel en onverwachte bijwerkingen hebben of zelfs de dood van patiënten veroorzaken. Recente voorbeelden zijn: Vioxx (tegen (reumatische) pijn) wegens hartproblemen in 2004, Benfluorex (tegen obesitas en diabetes) wegens hartklepproblemen in 2009, Thelin (tegen hoge bloeddruk) wegens levertoxiciteit in 2010, Avandia (tegen diabetes-2) wegens hartproblemen in 2010 en Tredaptive (tegen veel vet in het bloed) wegens bloedingen, diabetes en spierproblemen in 2013. Daarnaast liggen er geregeld producten onder vuur omdat er discussie is over de positieve balans tussen baten en risico's. Zoals bij de Diane-35 pil en diens verband met trombose. En veel middelen zijn in de laatste vijftig jaar door farmaceutische fabrikanten teruggetrokken uit de aanvraagprocedure omdat zij niet of niet op tijd met de juiste onderzoeksgegevens konden voldoen aan de eisen die de beoordelingscommissies stelden.

Metershoge stapel dossiers

Farmaceutische bedrijven klagen dat de regels zijn toegenomen, de procedures te lang duren en ze te kostbare klinische studies vereisen. Het is de vraag of het aantal regels wel zo sterk in omvang is gegroeid. Wel is duidelijk dat de beoordelingscommissies steeds kritischer zijn geworden, ander andere onder invloed van de wens van het publiek. Patiënten verwachten steeds vaker een goed werkzaam medicijn met een minimum aan bijwerkingen. Hoewel garanties nooit zijn te geven, kunnen beoordelingsorganen zoals het CBG wel proberen de balans tussen voor- en nadeel zo gunstig mogelijk te laten zijn. Bijvoorbeeld door de indicatie

Procedure ter beoordeling van geneesmiddelen



Voor de registratie van geneesmiddelen geldt bijna overal ter wereld dezelfde procedure, het CTD: het Gemeenschappelijke Technische Document. Dat telde vroeger soms honderden ordners, nu vele gigabytes. Het document (of de website) moet bepaalde modules met studies en documenten bevatten: over de (productie)kwaliteit van het middel, over het niet-klinische onderzoek en over de klinische studies. Bij tekortkomingen (zoals onvoldoende duidelijkheid over de veilige productie van het middel of het gedrag in het lichaam) wordt het dossier geweigerd en moet het bedrijf weer achterin de rij aansluiten met een verbeterd dossier.

In Europa kunnen fabrikanten hun registratiedossier direct bij de European Medicines Agency (EMA) in Londen indienen of bij nationale commissies, zoals het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) in Utrecht. Bij de EMA, waarin alle nationale beoordelingscommissies een inbreng hebben, gaat het dossier naar het Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), met wetenschappers uit de aangesloten landen. Het CHMP vraagt advies aan expertcommissies en moet binnen 210 dagen tot een eindoordeel komen. Deze periode mag worden onderbroken om de firma in de gelegenheid te stellen vragen te beantwoorden. In de praktijk duurt deze procedure daardoor gemiddeld 327 dagen. Uiteindelijk beslist de Europese Commissie over registratie, meestal volgens het advies van het CHMP – dat duurt 67 dagen.

af te bakenen (wie mag het geneesmiddel krijgen?) of bepaalde voorzorgsmaatregelen te nemen. Daarbij worden onzekerheden over werkzaamheid en bijwerkingen nu minder geaccepteerd dan enkele decennia geleden. Ook wordt vaker een nieuw middel afgewogen tegen een bestaande behandeling in plaats van tegen een placebo (feitelijk: niet behandelen). Door die kritischer houding is het voor farmaceutische bedrijven moeilijker hun nieuwe middelen geregistreerd te krijgen of het toepassingsgebied ervan uit te breiden. En dat terwijl patiëntenorganisaties en artsen er steeds meer behoefte aan hebben dat medicijnen die in studies goed lijken te

werken, snel op de markt komen. Dit geldt zeker voor geneesmiddelen tegen zeldzame en levensbedreigende aandoeningen.

Daarom stelt niet alleen de industrie, maar ook steeds vaker de beoordelingscommissies zelf, de vraag of bij de beoordeling wel de juiste dingen worden gevraagd en gewogen. Mag het soms een onsje minder zijn en moet het misschien soms ook juist een onsje meer zijn? Sommigen vergelijken het beoordelingsproces met een kerstboom die in de loop der jaren steeds meer is opgetuigd met ballen en nu onder het gewicht dreigt te bezwijken. De eis dat de werkzaamheid en bijwerkingen

van een potentieel geneesmiddel uitgebreid worden getest met diverse dierproeven bijvoorbeeld, staat sterk ter discussie. Komt uit zulke proeven wel de juiste informatie die toepasbaar is op het gebruik van het betreffende middel door patiënten? Hoewel ratten en mensen genetisch en fysiologisch zeer sterk op elkaar lijken is een mens toch geen grote rat. Dus zeggen proeven bij ratten zeker niet alles over effecten bij patiënten. Ook is er discussie om het moment van goedkeuring van een geneesmiddel naar voren te schuiven en over te gaan tot een voorlopige goedkeuring nog voordat alle voor de traditionele toelating vereiste klinische studies zijn gedaan. Dit onder de voorwaarde dat de nog lopende studies veel beter worden gevolgd en er waarborgen worden ingebouwd voor het geval er negatieve effecten van het middel zouden blijken. Men spreekt dan van *adaptive licensing*.

Toepassing regels moet beter

De regulering meer overlaten aan de markt, zoals sommigen voorstellen, vindt het CBG geen goed idee. Er zijn te veel voorbeelden dat nieuwe middelen te actief in de markt zijn gezet, waardoor ongelukken zijn gebeurd, constateert het college. Bijvoorbeeld doordat ze werden gepropageerd voor toepassingen waarvoor ze niet waren toegelaten – het zogeheten *off label* gebruik. De Diane-35 pil tegen acne, die veel werd gebruikt als anticonceptie, is daarvan een recent voorbeeld. Nieuwe middelen moeten absoluut een kans krijgen, maar dat nieuwe gebruik moet niet worden overdreven. Door de jaren heen is gebleken dat het gebruik van

de meeste geneesmiddelen een *fine tuning* nodig heeft, zodat het goed kan landen in de praktijk van het dagelijkse gebruik. De pijnstiller Vioxx bijvoorbeeld, was op zich een goed middel, maar werd door de fabrikant teveel gepromoot bij patiënten voor wie het niet was bedoeld. Daardoor deden zich onevenredig veel schadelijke bijwerkingen voor en werd het middel van de markt gehaald. Dat was uiteindelijk dus ook niet in het belang van de fabrikant.

Er hoeven niet minder regels te komen, want het zijn er feitelijk maar een paar. De toepassing van die, steeds vaker Europese, regels moet echter wel beter, meent het CBG. Daarvan zijn ook de fabrikanten zich bewust. Zo wordt de kwaliteit van de door de industrie ingediende dossiers voor de toelating van middelen tegen onder andere zeldzame ziekten steeds beter, bijvoorbeeld door goede klinische gegevens uit onderzoek bij patiënten. Er is ook nieuwe Europese wetgeving voor *farmacovigilantie*, waarmee de risico's van middelen die recent zijn toegelaten beter in de gaten kunnen worden gehouden. Het is goed dat er kritisch naar geneesmiddelen gekeken blijft worden, want zoals iedereen zal beamen: medicijnen zijn geen snoepjes en ze worden vaak gegeven aan kwetsbare, soms zeer zieke mensen.

Bert Leufkens is voorzitter van het Nederlands College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

A young woman with reddish-brown hair tied back, wearing a light blue medical uniform, is leaning over a hospital bed. She is holding a small white pill between her fingers, looking down at it with a focused expression. An elderly woman with grey, curly hair is sitting up in the bed, looking up at the younger woman. The background shows a blue patterned curtain and a white pillow.

Farmaceutische bedrijven moeten opener en transparanter worden, wil het vertrouwen van het publiek in de bedrijfstak niet nog lager worden dan het geloof in de bankensector.

Zakkenvullers of weldoeners?

MENSEN VERTROUWEN bierbrouwers eerder dan de farmaceutische industrie. Ze denken dat farmabedrijven gigantische winsten maken met overbodige geneesmiddelen, terwijl noodzakelijke medicijnen niet worden ontwikkeld. Bovendien meent men dat ze er onethische verkoopmethoden en onderzoekstechnieken op nahouden. Hoewel dat aanzienlijk minder is dan in het verleden en zeker niet voor elk farmaceutisch bedrijf geldt, is het waar dat de productie van zeer gewenste medicijnen stagneert en de prijzen voor anti-kankermiddelen en medicamenten voor zeldzame aandoeningen exorbitant hoog zijn. Voor een deel komt dat door het winstprincipe dat farmaceutische bedrijven ten behoeve van hun aandeelhouders hanteren, voor een deel ook doordat winsten op oudere medicijnen verdampen omdat octrooien verlopen en het steeds ingewikkelder wordt om nieuwe middelen te ontwikkelen en voor toelating tot de markt te registreren. Zonder de farmaceutische industrie zullen innovatieve geneesmiddelen nooit de markt bereiken, maar daarbij zijn een veel grotere openheid en transparantie noodzakelijk.

Wie heeft nog vertrouwen in farma?

De farmaceutische industrie heeft een slechte naam. Hoewel het iets lijkt te verbeteren, is de opinie van het publiek aanzienlijk negatiever dan halverwege de vorige eeuw. Lange tijd waren farmaceutische bedrijven de weldoeners van de samenleving. Er was veel vertrouwen in de door de industrie ontwikkelde medicijnen, die niet zelden als 'wondermiddelen' werden ervaren. Farmaceutische producten hebben het lijden van ontelbare mensen verminderd, ontelbaar veel levens gered en een onmetelijk positief economisch effect op de samenleving gehad. Zonder pijnstillers zouden er geen (geavanceerde) operaties zijn, zonder vaccins en antibiotica zou onze gemiddelde leeftijd aanzienlijk korter zijn dan de 80+ jaren die we nu mogen verwachten, zonder bloedverdunners en hartpillen zouden er meer mensen lijden aan hart- en vaatziekten, zonder antipsychotica en antidepressiva zouden heel wat mensen hun huis niet meer uitkomen en zonder afweeronderdrukkende medicijnen waren er geen orgaantransplantaties.

In de geïndustrialiseerde wereld heeft waarschijnlijk iedereen ooit baat gehad bij een of ander medicijn: van eenvoudige pijnstillers en antibiotica tot vaccins en geavanceerde kankermedicijnen. Maar in de loop der decennia is het vertrouwen in de farmaceutische industrie afgenomen en soms zelfs omgeslagen in regelrecht wantrouwen. Veel mensen beschouwen de medische verworvenheden als vanzelfsprekend en verwerpen steeds vaker en accepteren steeds minder vaak de negatieve aspecten ervan, zoals bijwerkingen en de commerciële aspecten.

Meer vertrouwen in bierproducenten

Het belangrijkste verwijt aan het adres van de farmaceutische industrie is dat ze bakken vol geld verdient over de ruggen van (doodzieke) patiënten. In hun hoofdkantoren met glanzend marmer zouden de directeuren en raden van bestuur vooral zijn geïnteresseerd in wat een geneesmiddel oplevert en hoe de aandeelhouders zich zullen gedragen. Het belang van de patiënt en de vroegere heroïek van het kunnen redden van levens zouden

Consumenten hebben meer vertrouwen in bierbrouwers dan in farmaceutische bedrijven.



ver te zoeken zijn. Om hun doel te bereiken gaan farmaceutische bedrijven door roeien en ruiten, is het idee: ze nemen het niet zo nauw met de regels, voeren illegale medische experimenten uit in ontwikkelingslanden, verleiden artsen met sluwe technieken tot het voorschrijven van hun medicijnen – ook voor toepassingen waarvoor ze niet zijn geregistreerd – en nemen een loopje met de waarheid, als het om de werkzaamheid en bijwerkingen van hun middelen gaat. Het vertrouwen in de farmaceutische industrie is, aldus Edelmans Trust Barometer 2013, met 58 procent net iets groter dan dat in de media (53%) en lager dan dat in brouwerijen, drankproducenten en telefoonbedrijven (62%). Bovenaan de vertrouwenlijst van het Amerikaanse pr-bureau staat de technische industrie (77%) en onderaan de banken en financiële dienstverleners, waarin slechts 50 procent van de respondenten vertrouwen heeft.

Niet duurzaam

Jan Raaijmakers herkent de kritiek, maar waarschuwt dat er de laatste jaren veel is veranderd en dat de kritiek niet voor alle bedrijven even sterk geldt. De hoogleraar Technology Assessment van geneesmiddelen aan de Universiteit van Utrecht is ook vice-president External Scientific Collaborations van het farmaceutische bedrijf GlaxoSmith-Kline (GSK). Hij erkent dat hij ooit de viool aan de wilgen wilde hangen omdat hij vond dat de sfeer bij GSK – dat ontstond uit een fusie van Raaijmakers' oorspronkelijke werkgever Glaxo, eerst met Wellcome (1995) en later met Smith Kline Beecham (2000) – wel erg was gericht op de harde commerciële kant in plaats van op het belang van patiënten. 'Maar met zijn nieuwe directeur heeft GSK nu veel meer oog voor het belang van de patiënt, voor samenwerking met universiteiten, open innovatie en het ter beschikking stellen van faciliteiten en patenten om samen met anderen nieuwe producten voor echte *medical needs* te



Henry Ford was met de Ford-T een van de eersten die begreep dat massaproductie tot goedkopere producten leidt.

ontwikkelen', stelt Raaijmakers, die Philips, met de ontwikkeling van de high tech campus in Eindhoven, ziet als een van de pioniers op dat terrein.

'Het klassieke businessmodel – hoe meer geld je verdient, hoe beter het is – houdt geen rekening met duurzaamheid en is daardoor niet langer houdbaar. Zo zijn de TNF- α blokkers in de jaren '90 op de markt gekomen voor de behandeling van een beperkte groep patiënten met reuma. Nu zijn ze toegelaten voor wel 25 verschillende indicaties. Daardoor is het volume enorm toegenomen, maar werd de prijs nauwelijks lager, ook niet terwijl er meer aanbieders van het middel kwamen. Dat kan

niet zo blijven, dat is niet duurzaam. Verantwoordelijk gedrag van farmaceutische bedrijven vereist dat ze voor een middel niet vragen "wat de gek ervoor geeft", maar wat een middel werkelijk moet kosten. Dat is vooral belangrijk voor medicijnen die een verschil kunnen maken tussen leven en dood en waarvoor geen alternatieven zijn, zoals bij zeldzame en zeer ernstige aandoeningen.'

Elders gaan investeren

Raaijmakers benadrukt dat het ontwikkelen van medicijnen gecompliceerd is en zeer geavanceerde technologie vereist. Die maken de ontwikkelingen,

Farmaceutische zorg: totale kosten, 2008–2012 (exclusief btw en afleververgoedingen)

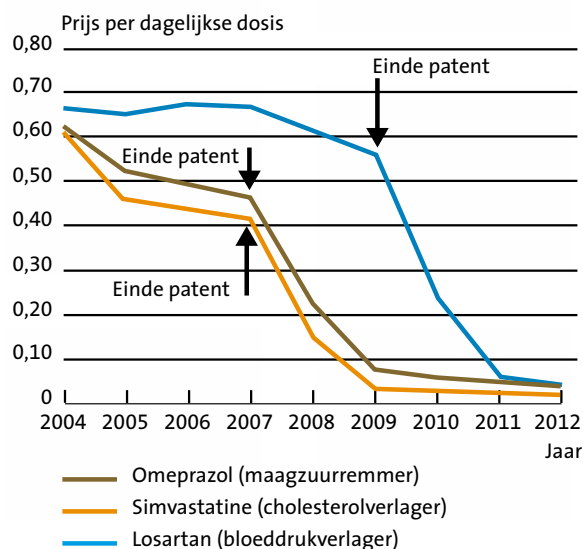
1 = 1 miljoen euro

	2008	2009	2010	2011	2012	verschil '11-'12
Basisvergoeding WMG	3.843	3.603	3.574	3.534	2.982	-15,6%
Basisvergoeding buiten WMG	81	92	99	105	97	-8,0%
Dure geneesmiddelen via ziekenhuis	372	418	467	482	1.032	+114,0%
Totaal	4.296	4.113	4.140	4.121	4.111	0%

Bron: CvZ (2013)

In Nederland zijn de uitgaven voor geneesmiddelen via de apotheek afgenomen sinds 2004, die voor dure medicijnen via het ziekenhuis juist toegenomen. De totale kosten zijn tussen 2004 en 2012 ongeveer gelijk gebleven. BTW en afleververgoedingen voor apothekers zijn niet meegerekend. De Wet Marktordening Gezondheidszorg (WMG) regelt de geneesmiddelenprijzen.

Prijzdalingen onder invloed van generieke middelen, 2004–2012



Tussen 2004 en 2012 zijn nogal wat patenten van geneesmiddelen verlopen. Daardoor kunnen ook andere fabrikanten ze maken (zogenoemde generieke medicijnen) en goedkoper op de markt brengen. Deze grafiek laat zien dat de prijs van een aantal veelgebruikte middelen in Nederland keldert als het patent ervan verloopt. Bron: CvZ (2013)

die voornamelijk worden gefinancierd met het geld van investeerders, uitermate kostbaar. De winst die aan het eind van het traject wordt gemaakt, moet daardoor voldoende zijn om de aandeelhouders van de bedrijven tevreden te stellen omdat ze anders hun geld elders gaan investeren. Tegelijkertijd is er minder inkomen omdat medicijnen die veel opbrachten 'uit het patent lopen', waardoor fabrikanten ze goedkoop kunnen namaken. Bovendien zijn er steeds meer medicijnen 'op maat' voor kleinere patiëntengroepen, die daardoor relatief duur zijn omdat de ontwikkelingskosten even hoog zijn. De *economy of scale* werkt daar immers niet. Raaijmakers: 'Vroeger kon een farmaceutisch bedrijf zijn middelen eenvoudig op de markt brengen als ze eenmaal door de registratie waren gekomen. Nu is dat veel ingewikkelder. Niet alleen worden er vooraf door de registratie-autoriteiten hogere eisen aan de werkzaamheid en veiligheid van een medicijn gesteld, ook na de marktintroductie zijn er veel meer eisen om de werkzaamheid en de bijwerkingen bij het dagelijkse gebruik van medicijnen in de gaten te houden. Op dit moment haalt zo'n 9 procent van de geneesmiddelen de markt. Slechts de helft daarvan genereert winst. Tenslotte is de rol van de betaler – zoals overheid en zorgverzekeraars – een belangrijke factor geworden. Het wordt voor farmaceutische bedrijven dan ook steeds lastiger met een succesverhaal te komen.'

Aspirientje wordt nu niet toegelaten

Roger Sorel, apotheker en jarenlang als directielid werkzaam binnen de marketing en de distributie van medicijnen in Nederland, zoals bij Brocacef, herkent het relaas van Raaijmakers. 'Het is heel lastig om goede geneesmiddelen te ontwikkelen. En het is terecht dat middelen aan een hele reeks eisen moeten voldoen en dat de toelating heel streng is geworden. Een aantal middelen dat al lang op de markt is, zou bij de huidige regels niet meer

worden toegelaten, zoals acetylsalicylzuur – het aspirientje. Dat zou teveel maagbloedingen veroorzaken om geregistreerd te kunnen worden.’ Maar Sorel ziet dat door de grote macht van de farmaceutische industrie ook veel mis gaat. Zoals de manier waarop de markt wordt benaderd of hoe artsen en de medische sector worden ingepakt.

Er zijn wel minder excessen dan vroeger, maar er gebeuren toch rare dingen met het aanbieden van mooie reisjes en congressen en gratis medicijnen aan voorschrijvers, teneinde hun gedrag te beïnvloeden, weet Sorel. Of hoe medicijnen soms in Derde Wereldlanden worden gepromoot en getest. ‘Dat is niet meer van deze tijd. Daar kleef een aantal ethische aspecten aan dat te vergelijken is met wat er in de financiële wereld gebeurt. Natuurlijk zie je wat dat betreft verschillen tussen bedrijven, maar juist vanwege de grote verantwoordelijkheden die de farmaceutische industrie heeft ten aanzien van de gezondheid van patiënten, zou je toch een groter ethisch besef mogen verwachten. Dat zou men binnen de sector sterker mogen propageren.’

Veel geneesmiddelen juist goedkoper

Sorel ziet dat het moeilijker, dus duurder, is voor fabrikanten om geneesmiddelen op de markt te brengen door de hogere eisen die aan de registratie worden gesteld en de kleinere groepen van patiënten die met een ‘geneesmiddel op maat’ gelijktijdig kunnen worden bediend. Hij is het echter oneens met de stelling dat geneesmiddelen steeds duurder worden. ‘Misschien is een aantal zeer specialistische middelen voor de bestrijding van zeldzame aandoeningen, kanker en reuma wel duur, maar de grote bulk van middelen is juist erg goedkoop. In Nederland bestaat meer dan de helft van de geneesmiddelen uit generieke middelen, waarop geen patent is. Er zijn zeer grote en internationaal opererende ondernemingen, zoals Teva, die op grote schaal generieke geneesmiddelen, waarvan het inmiddels vervallen octrooi dateert uit de jaren ’60, ’70 en ’80 van de vorige eeuw, produceren. Ze innoveren niet in de medicijnen zelf, maar meer in de toedieningsvorm, combinaties van middelen of nieuwe toepassingen voor oude

600.000 dierproeven

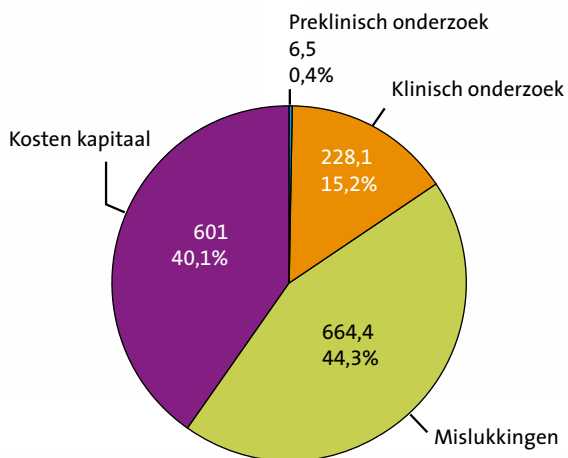
Voor onderzoek naar nieuwe medicijnen worden proefdieren gebruikt. De wet schrijft voor dat bepaalde tests moeten worden gedaan om de werkzaamheid en veiligheid van medicijnen vast te stellen. Daarbij horen ook dierproeven. Ook bij het voorbereidende wetenschappelijk onderzoek worden dieren ingezet. Dat is minder dan vroeger door een beleid

van vermindering en vervanging van het aantal dierproeven door andere tests, zoals met gekweekte cellen, maar het is door studies met genetisch veranderde dieren weer wat toegenomen. In 2011 werden in Nederland bijna 600.000 dierproeven gedaan. Ongeveer een vijfde deel daarvan was voor het ontwikkelen, testen en produceren van mense-

lijke geneesmiddelen en vaccins, bijna 60 procent voor wetenschappelijk onderzoek. Vooral muizen (48%), ratten (19%) en kippen (13%) dienen als proefdier, op grotere afstand volgen vissen (7%), andere vogels (4%), varkens (2,5%), cavia’s (1,3%) en konijnen (1,2%). Sinds 2003 is het in Nederland verboden met mensapen te experimenteren. Er worden wel wat

proeven gedaan met ‘lagere’ apen van de Oude Wereld (bavianen, meerkatten en makaken – totaal 316 stuks) en van de Nieuwe Wereld (doodshoofdaapjes en brulapen – totaal 29). Daarbij gaat het om studies van gevaarlijke infectieziekten (zoals aids, malaria en tuberculose) waarvoor andere proefdieren ongeschikt zijn omdat ze te weinig op mensen lijken.

Kosten medicijnontwikkeling



In miljoenen US\$ (2011) en procenten
Totaal 1,5 miljard US dollar

Bronnen: Office of Health Economics (2012), Light & Lexchin, BMJ (2012), 7 augustus, Deloitte en Thomson Reuters (2012)

De pre-klinische en klinische kosten zijn voor de directe ontwikkeling van één middel. De kosten voor mislukkingen zijn gemaakt voor middelen die de eindstreep niet haalden (gemiddeld 93 procent). Kosten kapitaal behelzen het 'lenen' (via investeerders en aandeelhouders) omdat gedurende het lange ontwikkelingstraject geneesmiddelen nog geen inkomsten genereren. Minder mislukkingen accepteren en andere vormen van financiering kunnen veel kosten besparen.

doosje paracetamol van 50 stuks € 0,99 (2 cent per stuk) en een kokertje met zo'n 32 Smarties € 0,70 (2,1 cent per stuk).

Dure nieuwe geneesmiddelen

Voor wat er op dit moment gebeurt met de prijs van de nieuwste medicijnen, heeft Sorel echter weinig goede woorden. 'Wat daar gebeurt, is heel raar', zegt hij. 'De prijs wordt, volgens de wet op de Geneesmiddelenprijzen, na registratie vastgesteld door de fabrikant. Daarbij wordt gekeken wat het middel in de ons omringende landen (België, Engeland, Duitsland en Frankrijk) kost. Het gemiddelde daarvan vormt de prijs voor Nederland. Dit systeem bestaat al jaren en is in feite een brevet van onvermogen: wij weten als Nederlandse overheid niet hoe we een goede prijs voor een medicijn moeten bedingen, dus laten we maar naar onze bureaus kijken.' Voor de vergoeding van die middelen door de ziektekostenverzekeraars bestaan weer andere formules. Zeer dure medicijnen, zoals voor de ziekte van Pompe of Fabry worden afzonderlijk gefinancierd, mits ze – na toestemming – door een kleine groep geselecteerde specialisten worden voorgeschreven en dikwijls ook alleen als ze nauwkeurig worden gevolgd wat werkzaamheid en bijwerkingen betreffen.

Ook Raaijmakers van GSK verbaast zich over dit prijsbepalende systeem in Nederland. 'Door het gebruik van dit soort systemen bied je de industrie ook de mogelijkheid om de grenzen op te zoeken en daarmee gelegenheid om de prijzen hoog te houden', zegt hij. 'Je moet niet uitgaan van louter een systeem, maar echt onderhandelen over de prijs. Daarvoor is er echter onvoldoende dialoog tussen de diverse betrokkenen. Men vertrouwt elkaar te weinig en praat niet genoeg over wat wenselijk is. En als dat wel gebeurt en partijen met elkaar naar mogelijkheden zoeken om onze gezondheidszorg voor de toekomst

middelen.' Zo wordt aspirine, dat als bijeffect de bloedstolling vermindert, nu toegepast tegen trombose. En het ooit verguisde Softenon wordt nu ingezet tegen lepra.

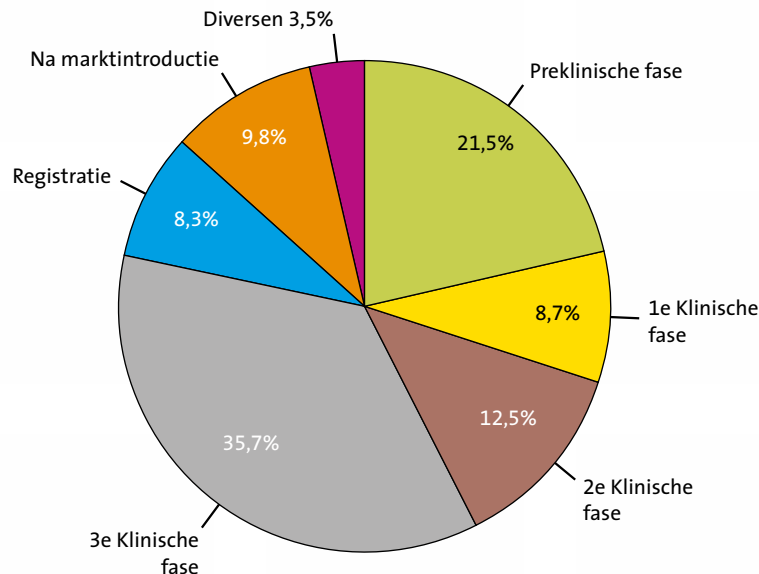
De Nederlandse zorgverzekeraars hebben een voorkeur voor het voorschrijven van dit soort goedkope generieke middelen boven vergelijkbare (duurdere) middelen waarop nog wel een patent rust (de spécialités). Dit zogeheten preferente beleid van de zorgverzekeraars heeft een prijsdrukkend effect. Sorel: 'Sommige geneesmiddelen zijn inmiddels goedkoper dan Smarties. Hoewel de hoeveelheid geneesmiddelen die we in Nederland gebruiken stijgt, dalen zowel de gemiddelde prijs als de totale kosten. Ik denk niet dat de goedkope middelen veel goedkoper zullen worden, maar wel zal van een aantal medicijnen het octrooi aflopen, wat hun prijs sterk zal doen dalen.' Dat medicijnen soms goedkoper zijn dan Smarties wordt vaak aangehaald, met als voorbeeld de pijnstiller paracetamol. Het is waar: bij de Etos kost een

betaalbaar te houden, wordt dat in de media uitgelegd als een soort verwerpelijke samenzwering.' Raaijmakers pleit er dan ook voor dat zo'n dialoog snel, structureel en echt op gang komt, wil het geneesmiddelenstelsel in Nederland en Europa duurzaam worden. 'We hebben de industrie heel hard nodig voor innovatie op het terrein van medicijnen. De behandeling op maat en de biologische medicijnen op basis van genetische informatie, eiwitten en zeer specifieke aangrijpingspunten in het lichaam, zullen ertoe leiden dat steeds kleinere groepen patiënten steeds duurdere geneesmiddelen zullen gaan krijgen. Zonder diepgaande dialoog tussen alle betrokkenen en het nemen van verantwoordelijkheden, leidt dit tot een doodlopende weg voor de geneesmiddeleninnovatie en uiteindelijk ook voor de farmaceutische industrie.'

Ondoorzichtige marketingstrategie

Bert Boer is lid van de Raad van Bestuur van CvZ, het College voor Zorgverzekeringen dat de overheid adviseert over ondermeer welke geneesmiddelen en behandelingen vergoed zouden moeten worden. Hij benadrukt dat de geneesmiddelenindustrie de belangrijkste innovator in de medische industrie is en patiënten talloze medicamenten heeft gebracht, die er anders niet zouden zijn geweest. 'Dank u wel! Maar die geneesmiddelen kosten wel handenvol geld en het is niet transparant waarom dat zo moet zijn en welk aandeel de research en ontwikkeling, de marketing en de productie in de prijs hebben', voegt Boer eraan toe. 'Natuurlijk kosten geneesmiddelen geld, maar het zou beter zijn als bedrijven meer duidelijkheid geven – ook voor de industrie zelf. Nu wekken die hoge prijzen toch wantrouwen, terwijl ze ongetwijfeld voor een deel terecht zullen zijn. Voor de samenleving is dat echter volstrekt oncontroleerbaar, terwijl geneesmiddelen dikwijls wel uit publieke middelen worden betaald.'

Kosten medicijnen per ontwikkelingsfase

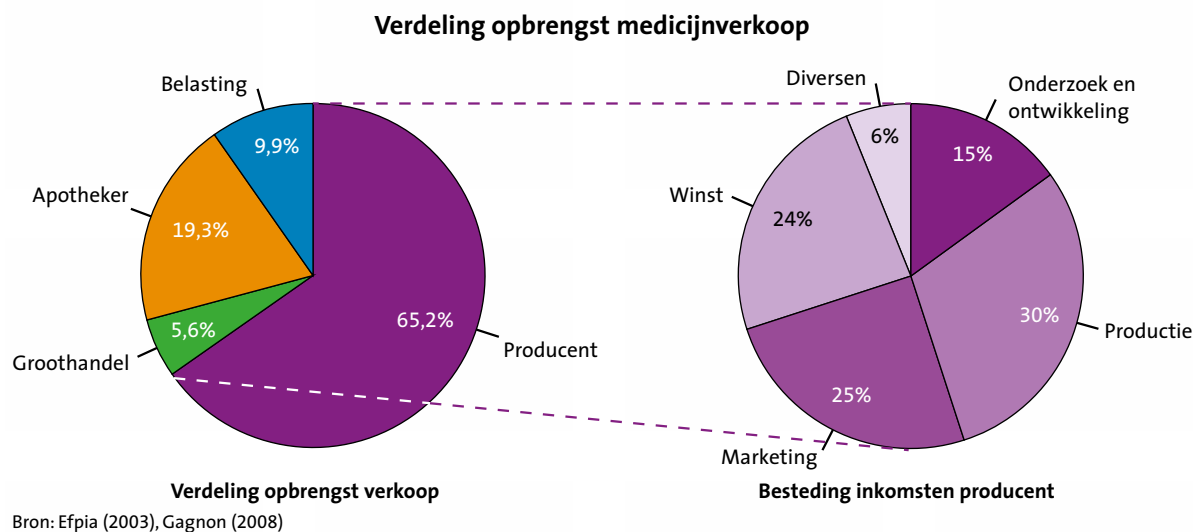


Bron: Efpia (2013)

De meeste kosten worden gemaakt in de 3^e fase van de klinische studies. De kosten zijn inclusief mislukte medicijnen en de kosten voor kapitaal.

Daarnaast ziet Boer dat bedrijven soms wel erg ver gaan bij het aan de man brengen van hun medicijnen. 'Ze stellen de middelen gratis ter beschikking aan artsen ten behoeve van hun patiënten, terwijl de deskundigen aan de werking en bijwerkingen van het middel twifelen. En zogeheten *seeding trials* zijn aan de orde van de dag.' Met zulke klinische studies proberen bedrijven, onder het mom van wetenschappelijk onderzoek, artsen vertrouwd te maken met hun nieuwe middel. 'Helaas is de sector nog steeds bezig om met een bedenkelijk imago en ondoorzichtige marketingstrategieën geneesmiddelen in de markt te zetten. Sommige bedrijven hebben ook wel oog voor het publieke belang in plaats van louter hun eigen belang en doen constructief mee in overleg, bijvoorbeeld over de beoordelingsprocedures voor nieuwe geneesmiddelen. Dat is de afgelopen tien jaar wel verbeterd.'

Van de verkoopprijs van een geneesmiddel gaat bijna twee derde naar de fabrikant, die daarvan een kwart aan marketing uitgeeft, iets minder dan aan de productie van het middel en aanzienlijk minder dan aan onderzoek en ontwikkeling. Dit zijn gemiddelden: sommige (biologische) medicijnen zijn duur om te maken, maar vereisen nauwelijks marketing (zoals weesgeneesmiddelen), bij andere is dat omgekeerd (zoals bij cholesterolverlagers).



Meer energie in naleven richtlijnen

Boer wil de schuld van excessen rond de onafhankelijkheid van artsen die geneesmiddelen voorschrijven niet louter bij de farmaceutische industrie leggen. 'Van artsen mag je onafhankelijkheid verwachten. Maar ze laten zich in de praktijk toch gemakkelijk verleiden om geneesmiddelen uit te proberen', constateert Boer. 'Op landelijk niveau heeft de beroepsgroep kennis die *state of the art* is over de prestaties van een geneesmiddel en bij welke patiënten het wel en niet goed werkt. Die kennis is vaak verwerkt in medische richtlijnen en

ook wel in richtlijnen van verzekeraars. Maar daarbuiten, meer in de perifere praktijken en ziekenhuizen, is die kennis toch vaak minder groot en laten artsen zich verleiden om middelen uit te proberen. Ik denk dat de medische beroepsgroepen, naast het systematischer beoordelen van medicijnen en dat oordeel opnemen in richtlijnen, meer energie zouden moeten steken in zorgen dat voorschrijvers – en dan vooral in de periferie – zich ook aan die richtlijnen houden. Oncologen en gynaecologen zijn daar al ver mee, in tegenstelling tot sommige andere medische beroepsgroepen.'

Over de soort geneesmiddelen die bedrijven ontwikkelen, is Boer gematigd positief. De medicijnen die nu worden gebruikt in de reguliere praktijk van de interne geneeskunde, zoals bèta-blokkers tegen hoge bloeddruk en maagzuurremmers, hebben het therapeutische arsenaal op zijn kop gezet, vindt hij. De laatste tijd komen er meer anti-kankermiddelen en ook wel enkele middelen tegen zeldzame aandoeningen beschikbaar. 'Die middelen dragen bij aan de genezing van ernstige en hele vervelende ziekten. Wel moeten we de meerwaarde ervan goed toetsen. Welke levens-

Soms proberen deskundigen met steun van farmaceutische bedrijven middelen bij artsen aan te prijzen voor zoveel mogelijk toepassingen.





Medicijnen in het milieu

■ TOINE PIETERS

Ruim eenderde van de mensen die geneesmiddelen gebruikt houdt daarvan over, blijkt uit onderzoek van Nivel. De helft brengt ze dan terug naar de apotheek (die ze overigens soms weigert). Anderen bewaren de middelen voor als ze weer nodig zijn, geven ze weg of brengen ze naar het chemisch afval. Tien procent gooit ze in de prullenbak en twee procent spoelt ze door het toilet. Dat is geen goede zaak, want geneesmiddelen horen niet in het milieu. Ze komen terecht in het oppervlaktewater en het

drinkwater, zelfs als dat is gezuiverd. Dat geldt vooral voor bepaalde antikankermiddelen (cytostatica), antidepressiva, röntgencontrastmiddelen en sommige middelen tegen hart- en vaatziekten. Er worden al grappen gemaakt over de positieve invloed van drinkwater op herfstdepressies, maar daarvoor te gering, vele duizenden keer minder dan de therapeutisch werkzame dosis.

Weggooiën of door de wc spoelen is niet de belangrijkste oorzaak van de medicijnvervuiling. Dat zijn de medicijnen en

Veel geneesmiddelen komen via urine en uitwerpselen in het rioolwater, waardoor dit extra moet worden gezuiverd.

afbraakproducten die met de urine en ontlasting het riool in gaan. Niet alleen van huishoudens, ook van zorginstellingen als ziekenhuizen (antibiotica, röntgencontrastmiddelen en cytostatica), verpleeghuizen (anti-diabetesmedicijnen) en GGZ-instellingen (anti-diabetesmiddelen en antidepressiva). Rioolwater bevat ook veel resten van pijnstillers als ibuprofen en paracetamol. In juni 2013 meldde het ministerie van Infrastructuur en Milieu dat de hoeveelheid humane geneesmiddelen die jaarlijks in het afvalwater terecht komt (conservatief) wordt geschat op 32 ton (plus 30 ton röntgencontrastmiddelen), waarbij (actieve) afbraakproducten van medicijnen niet zijn meegeteld. Ongeveer eenderde daarvan vindt zijn weg naar het

oppervlaktewater. Daarbij komt nog de (even grote) partij medicijnen die via de Rijn Nederland binnenkomt en de hoeveelheid die via de veehouderij in de bodem terecht komt.

De Nederlandse en Europese overheid werken aan maatregelen om geneesmiddelen uit het milieu te houden. Opties daarvoor zijn het terugdringen van de concentratie cytostatica en jodiumhoudende contrastmiddelen in het afvalwater van ziekenhuizen en zorginstellingen en betere filters bij afvalwaterzuiveringsinstallaties. Tot een brongerichte aanpak voor de emissiereductie van geneesmiddelen met betrokken partijen uit de zorgsector, zorgindustrie en watersector is het nog niet gekomen. Dit komt vooral door een gebrek aan inzicht in de effectiviteit van zulke maatregelen en het ontbreken van een breed gedragen visie op een groene farmacie en gezondheidszorg.

Schimmels zijn een belangrijke bron voor de ontwikkeling van antibiotica.



winst of extra kwaliteit van leven leveren ze precies op en voor welke groep van patiënten? Voor die middelen moet wel een hoge prijs worden betaald.' Op andere terreinen zou de farmaceutische industrie wel wat meer gas mogen geven, zoals bij het ontwikkelen van antibiotica, vindt Boer. 'De ongevoeligheid van bacteriën tegen antibiotica was tot een paar jaar geleden vooral een probleem van de ontwikkelingslanden, nu neemt die resistentie ook toe in de geïndustrialiseerde, westerse, wereld. We hebben een nieuwe generatie van antibiotica en ook van middelen tegen virus-sen hard nodig.'

Meer maatschappelijke dilemma's

De hoge prijzen voor nieuwe geneesmiddelen, soms honderdduizenden euro's per patiënt per jaar, zullen leiden tot maatschappelijke dilemma's en steeds vaker tot emotionele discussies, zoals bij de ziekten van Pompe en Fabry (zie kader op blz. 38) het geval was, voorspelt Boer. 'Het is lastiger voor bedrijven om de kosten voor de ontwikkeling en productie van een medicijn terug te verdienen als er slechts een kleine patiëntengroep baat bij heeft. Dat lukt niet in de relatief korte tijd dat een patent bescherming biedt tegen namaak van het middel. Vandaar de hoge prijzen. We moeten fundamenteel nadenken over de kosten die met medicijnen

gemoeid zijn en over een andere manier van financiering van het ontwikkelen van geneesmiddelen.' Er zijn wel voorstellen voor alternatieven voor het verlenen van patenten – die de kennis beschermen en ontoegankelijk maken voor anderen. Innovaties kunnen bijvoorbeeld ook worden gestimuleerd door het uitloven van (grote) geldprijzen voor ontwikkelaars die hun kennis openbaar maken. Niet duidelijk is hoe hoog die prijs moet zijn om bedrijven een alternatief te bieden voor de vele miljarden euro's die ze soms met een succesvol medicijn kunnen verdienen.

De dilemma's over de effectiviteit van dure medicijnen zullen blijven. Eén ding is het goed afwegen van de (maatschappelijke) kosten en baten van een geneesmiddel – wat een heidens karwei is gezien de betrokkenheid van lastig vergelijkbare grootheden als levenswinst, kwaliteit van leven, arbeidsproductiviteit, maatschappelijke participatie, en kosten voor de zorg en (ziekte)uitkeringen. Het andere heikele punt is de vraag wat een leven waard is. Is dat 80.000 euro per gewonnen levensjaar, zoals wel wordt geopperd, of twee miljoen? In het beleid wordt in het algemeen veel gewerkt met kosteneffectiviteit. Zo wordt bij het verhogen van de dijken gekeken naar de kosten daarvan vergeleken met de risico's van een overstroming wat betreft mensen en dieren die verdrinken en economische schade die ontstaat. Zulke afwegingen worden ook gemaakt bij het wel of niet plaatsen van een stoplicht op een gevaarlijke kruising. Het gaat daarbij om kansen en niemand weet wie de slachtoffers van een overstroming of een verkeersongeluk zullen zijn. Boer zou zich niet direct achter zo'n maatschappelijk gevoel willen scharen: 'Dat is anders dan als je op basis van een kosten-batenanalyse besluit een duur geneesmiddel voor een zeldzame aandoening niet (meer) te vergoeden. Dan weet je precies wie het slachtoffer is, dat heeft een gezicht. Daarmee krijgt de discussie direct een heel andere dimensie.'

Medicijnen op de bon

■ TOINE PIETERS

Sinds 2008 zijn in Nederland steeds meer problemen met de beschikbaarheid van goedkope geneesmiddelen waarvan het octrooi is afgelopen. Er zijn zelfs tijdelijke tekorten. In 2013 waren geheel onverwacht het antibioticum doxycycline en het hartmedicijn digoxine niet meer beschikbaar. Beide medicijnen worden wekelijks tienduizenden keren voorgeschreven. Zulke tekorten hebben ingrijpende gevolgen voor patiënten en behandelaars. Zeker als alternatieven ontbreken. Waarschijnlijk krijgen we vaker te maken met

deze leveringsproblemen. Tegelijkertijd groeit de lijst met dure innovatieve gepatenteerde geneesmiddelen, die patiënten om budgettaire redenen slechts in bijzondere gevallen en onder strikte voorwaarden krijgen. Dat geldt vooral voor de groep van immunomodulantia (biologicals) die inwerken op het afweersysteem en die worden ingezet bij onder andere reuma en kanker. De kosten daarvan kunnen per patiënt oplopen tot meer dan 60.000 euro per jaar.

De situatie in Nederland is niet uitzonderlijk.



De verdiensten voor een bedrijf bepalen de beschikbaarheid van een medicijn.

Wereldwijd is sprake van tekorten aan geneesmiddelen en rantsoenering van dure medicijnen. Dat heeft alles te maken met het dynamische samenspel tussen aanbodzijde (farmaceutische industrie, groothandel, apotheek, verzekeraar) en vraagzijde (artsen, patiënten, consumenten en overheid); met de lastige combinatie van maatschappelijk profijt (de samenleving wil graag werkzame, veilige en betaalbare geneesmiddelen) en commercieel gewin (bedrijven streven naar maximale opbrengsten).

Slinkende winst van farmaceutische bedrijven

De ontwikkeling van nieuwe medicijnen is een steeds kostbaardere en riskantere aangelegenheid geworden met een groot afbreukrisico van potentieel beloftevolle moleculen die mogelijk een hoog risicoprofiel hebben. De relatief gemakkelijk te maken stoffen met een therapeutisch effect liggen allang bij de apotheek. En het onderzoek dat nodig is voor het tot de markt toelaten van geneesmiddelen, wordt steeds duurder omdat de eisen strenger worden. Daardoor wordt de balans tussen de noodzakelijke investeringen tijdens het traject van het laboratorium naar de kliniek en wat er uiteindelijk uitkomt steeds ongunstiger. Terwijl de ontwikkelkosten torenhoog zijn en er steeds meer gebruikers van een medicijn nodig zijn om voldoende winst te kunnen behalen, stijgt vooral de vraag naar medicijnen voor de zeldzame

ernstige aandoeningen en naar 'geneesmiddelen op maat' voor specifieke patiëntengroepen. Dit betekent dat de ontwikkelkosten op een veel kleinere groep patiënten moeten worden terugverdiend. Daarbij komt dat van een flink aantal succesvolle geneesmiddelen uit het verleden het octrooi is afgelopen, zodat ze goedkoop kunnen worden nagemaakt door producenten van 'generieke geneesmiddelen'. Daardoor slinkt de winst van farmaceutische bedrijven.

Merkpreparaten (*spécialités*) en merkloze middelen (generieke middelen) – nieuw en oud – zijn in voortdurende competitie met elkaar op de geneesmiddelmarkt. Daarbij wordt de horizon van de internationaal opererende farmaceutische industrie niet langer gedictieerd door ontwikkelingen in Europa en de VS maar in toenemende mate ook door de razendsnelle opmars van goedkope grondstofproducenten en pillenmakers in India en China. Dit biedt inkopers van geneesmiddelen nieuwe mogelijkheden om lagere prijzen te bedingen maar biedt ook nieuwe uitdagingen op het terrein van de handhaving van kwaliteits- en veiligheidsnormen. Zo had een van de grootste Indiase producenten van merkloze geneesmiddelen, Ranbaxy, moeite om structureel te voldoen aan de hoge kwaliteitseisen van Europese en Amerikaanse overheden.

Verzekeraars als marktmeester

Bij de weging van de werkzaamheid, effectiviteit, veiligheid en doelmatigheid van geneesmiddelen spelen zowel elkaar versterkende als conflicterende belangen van diverse partners een rol: overheid, industrie, zorgverleners, patiënten en verzekeraars. Steeds vaker wordt de agenda bepaald door de verzekeraars als marktmeesters. Met de zorgverzekeringswet van 2006 en de introductie van de basisverzekering namen de overheid, en in haar kielzog de verzekeraars, de regie over van de aanbieders van zorg en producten

De potentiepil Viagra bracht Pfizer miljarden. De producent hoopt het succes vol te houden, al is het patent op de blauwe pil verlopen.



(zoals artsen, apothekers, groothandels en de farmaceutische industrie). Om de exponentieel stijgende kosten van de zorg te beheersen, schuwden zij niet de botte bijl van budgettering en prijsbeschikkingen te hanteren. Daar was de farmaceutische sector als eerste de dupe van. Het toepassen van generieke geneesmiddelen in plaats van merkmiddelen werd op dwingende wijze gestimuleerd door verzekeraars en overheid. Inmiddels levert de apotheek op ruim 75 procent van de in Nederland uitgeschreven recepten een generiek geneesmiddel af. Inkopers van zorgverzekeraars konden bodemprijzen bedingen voor die generieke geneesmiddelen. Die inspanningen om de kosten van de farmacie in de hand te houden lijken buitengewoon succesvol te zijn.

Concurrentie van generieke fabrikanten die originele producten mogen namaken als de octrooibescherming is afgelopen, is niet nieuw. Fabrikanten van merkgeneesmiddelen doen er dan ook alles aan om met hun product zoveel mogelijk geld te verdienen binnen de patentperiode. Toen bijvoorbeeld in juni 2013 het patent van het uiterst lucratieve erectiebevorderende geneesmiddel Viagra afliep, namen generieke fabrikanten binnen een paar maanden vrijwel de gehele omzet van Pfizer (1,5 miljard euro per jaar) over. Pfizer liet het er niet bij zitten en begon rechtszaken tegen de 'namakers'. Ook verkocht het bedrijf als eerste farmareus zijn product on-line als de 'enige echte Viagra'. Zo hoopt Pfizer zijn merk te beschermen, zoals Bayer ooit lukte met Aspirine.

Zo goedkoop mogelijk

Voor verzekeraars en overheid is goedkope generieke vervanging van voorheen dure merkgeneesmiddelen buitengewoon aantrekkelijk en men gaat voor bodemprijzen. In Nederland stimuleert het zogeheten preferentiebeleid die ontwikkeling. Daarbij kiezen de zorgverzekeraars de middelen uit de lijst van geneesmiddelen die de minister



Dat apothekers zelf weer pillen gaan draaien, kan een remedie zijn voor geneesmiddelen die schaars zijn door leveringsproblemen bij de fabrikant.

heeft toegelaten tot het geneesmiddel vergoedings-systeem (GVS) en leveranciers moeten bij hen in de gunst zien te komen door de prijzen aan te passen. Uiteindelijk kiest de zorgverzekeraar vaak het goedkoopste middel van een bedrijf dat toezegt de gehele markt te kunnen bedienen voor langere tijd (de periode dat het middel 'preferent' wordt verklaard, dus de voorkeur van de zorgverzekeraar heeft). Dat de kosten van deze medicijnen daardoor

laag blijven, is natuurlijk goed voor de overheid en de verzekerden, maar heeft ook nadelen. In de praktijk wint door deze aanbesteding één fabrikant het contract en verdwijnen de producten van andere fabrikanten van de

markt. Gaat er bij de winnaar iets mis in de levering, dan zijn de mogelijkheden voor alternatieven dramatisch afgenomen.

Waarschijnlijk krijgen we vaker te maken met leveringsproblemen van medicijnen

Weinig medicijnen getest op kinderen

Kinderen zijn geen kleine volwassenen, in elk geval niet wat het gebruik van geneesmiddelen betreft. Hun lichaamssamenstelling en verhoudingen tussen de organen zijn anders dan bij volwassenen. Bovendien zijn veel organen en fysiologische systemen nog in ontwikkeling, zoals de hersenen en afbraakroutes voor medicijnen. Andere systemen in het kinderlichaam werken

echter al op 'volwassen' wijze. In Nederland krijgt de helft van alle kinderen elk jaar minstens één medicijn voorgeschreven. Het gros daarvan is niet getest op hun werking en bijwerkingen bij kinderen. Het ZonMw programma Priority Medicines dat in 2009 begon, richt zich op het stimuleren van medicijnenonderzoek bij kinderen. Kindergeneeskundigen,

farmacologen en andere disciplines proberen daarbij gezamenlijk meer zicht te krijgen op de (lange termijn) effecten van geneesmiddelen die aan (zeer kleine) kinderen worden voorgeschreven. Zo blijkt dat de toediening van slaapmiddelen en pijnstillers aan kwetsbare kinderen op de Intensive Care wel wat minder mag. Ook is bij kinderen voorzichtigheid geboden met

medicijnen tegen depressie: die kunnen een averechts effect op de zich ontwikkelende hersenen hebben. Studies met (kleine) kinderen zijn lastig en daarom zoekt men naar methoden die voor deze patiëntjes aanzienlijk minder belastend zijn dan het gebruikelijke farmacologische onderzoek.

Veel generieke producenten hebben de afgelopen tijd het loodje gelegd of hun productie naar India en China verplaatst. Door het kleinere aantal locaties van productie wordt de levering van medicijnen gevoelig voor verstoringen. In 2013 waren meer dan 250 geneesmiddelen niet leverbaar, in 2010 waren dat 170 medicijnen. In de Verenigde Staten heeft de groeiende lijst van essentiële geneesmiddelen met leveringsproblemen geleid tot een wet die de Amerikaanse overheid meer bevoegdheden geeft om tekorten aan te pakken. Ook in Nederland en Duitsland erkent de overheid deze problemen en zoekt men naar mogelijke oplossingen.

Zelf weer pillen draaien

Voor veel geneesmiddelen is wel een alternatief te vinden, al kost dat soms veel moeite. Zo'n alternatief moet wel worden gevonden in samenspraak met behandelaar, apotheker en patiënt. De effectiviteit van een medicijn is nu eenmaal gekoppeld

aan het vertrouwen van de gebruiker in de werkzaamheid van het middel. Soms is er echter geen alternatief beschikbaar. Dan kan de apotheker het middel zelf bereiden, importeren of een strategische voorraad aanleggen. Dat kan soelaas bieden als tegelijkertijd een keurmerk wordt ingesteld en het preferentiebeleid van de zorgverzekeraars wordt aangepast. Ook de bereiding van het middel op aanvraag in de apotheek biedt perspectieven. Nederland verkeert in de relatief gelukkige omstandigheid ten opzichte van zijn buurlanden dat apothekers nog voldoende kennis hebben om geneesmiddelen zelf te vervaardigen. De geneesmiddelenwet biedt hier de mogelijkheid toe. Er is echter ook politieke wil nodig om dat economisch mogelijk te maken, want zelf maken is natuurlijk kostbaarder dan een doosje generieke medicamenten kopen.

Toine Pieters is hoogleraar Geschiedenis van de Farmacie, Utrecht.

Geneesmiddelen en Derde Wereld

■ MAARTEN EVENBLIJ

DE COMBINATIE van geneesmiddelen en ontwikkelingslanden is een gevoelige. De geïndustrialiseerde wereld kent een uitstekende gezondheidsszorgstructuur waarin het gebruik van geneesmiddelen goed past. Artsen zijn kundig en beschikbaar om medicijnen verantwoord voor te schrijven en hun effect te controleren, apothekers zijn binnen ieders handbereik en deskundig om de geneesmiddelen te leveren, patiënten zijn meestal voldoende opgeleid om de bijsluiters van geneesmiddelen te kunnen lezen en te begrijpen dat pillen volgens de voorschriften moeten worden geslikt, en de structuur van zorgverzekering maakt dat noodzakelijke geneesmiddelen voor iedereen betaalbaar zijn. Daarnaast is er een overheid die de kwaliteit van de geneesmiddelen in de gaten houdt en toeziet op de farmaceutische bedrijven wat betreft het aan de man brengen van hun middelen en het uitvoeren van klinische studies bij patiënten en gezonde vrijwilligers. Bovendien kent de westerse samenleving een cultuur waarin technologie en wetenschap (nog steeds) in aanzien staan en er vertrouwen is in de vruchten daarvan, zoals geneesmiddelen.

In veel ontwikkelingslanden is de situatie volstrekt anders. Vaak, zeker in grote delen van Afrika, hebben deze landen een zwakke staat, die zich niet uitstrekt tot in alle hoeken van het land. Controlerende taken zijn daardoor moeilijk uit te voeren. Sociale vangnetten en verzekeringen ontbreken dikwijls, waardoor patiënten direct moeten afrekenen voor zorg en medicijnen, en – zeker in arme gebieden – mensen vaak moeten

kiezen tussen die zorg, voedsel en andere noodzakelijke levensbehoeften. Ook zijn ziekenhuizen en opgeleide artsen en apothekers zelden naast de deur en zijn de juiste medicijnen onvoldoende beschikbaar. Voor wie sappelt om eten op tafel te krijgen en een dak boven het hoofd te houden, hebben medicijnen – en bij uitstek een juist gebruik van medicijnen – geen prioriteit en is de verleiding groot om ‘vrijwillig’ of betaald mee te doen aan klinische studies van farmaceutische bedrijven.

Onethische studies

Helaas zijn er, ook recent, voorbeelden van onethische klinische studies met inwoners van Afrikaanse en Aziatische landen. Zo documenteerde het Engelse BBC programma *Newsnight* een studie van 2009, waarmee het Britse bedrijf Biogen Idec het middel Tonapofylline tegen hartfalen testte. Patiënten waren leden van de laagste Indiase kaste, die vereerd waren dat ze werden uitverkoren om deze experimentele behandeling te krijgen. ‘We waren verbaasd’, herinnert Nitu Sodey zich in de uitzending over het aanbod dat haar schoonmoeder in mei 2009 kreeg van de arts in het Maharaja Yeshwantrao ziekenhuis in het verarmde Indore. ‘Wij behoren tot een lage kaste en als we naar het ziekenhuis gaan, krijgen we gewoonlijk een bon van 5 roepie, nu zei de dokter dat we een buitenlands geneesmiddel zouden krijgen van 125.000 roepies (1.500 euro).’

Nitu's schoonmoeder kreeg echter hartproblemen nadat ze het medicijn had gekregen, werd uit de studie genomen en overleed binnen een maand op

In veel ontwikkelingslanden zijn dokters en apothekers ver te zoeken, zoals hier op het platteland van Lesotho.



45-jarige leeftijd. De studie werd later afgebroken vanwege het grote aantal beroertes en Biogen liet weten dat het overlijden van Nitu's schoonmoeder niet aan hen is gemeld. De uitzending van Newsnight in november 2012 laat zien dat dit geen opzichzelfstaand geval is en dat de voorgaande zeven jaar bijna 2.000 klinische studies in India werden gehouden met geneesmiddelen van bekende bedrijven als Biogen Idec, Astra Zeneca and GlaxoSmithKline. En dat daarbij elk jaar tussen de 300 en 700 deelnemers stierven. Hoewel niet hard kan worden gemaakt dat de sterfgevallen direct aan de geneesmiddelen zijn te wijten, is het de vraag of zulke aantallen in een westerse studie geaccepteerd zouden worden.

Transparantie over studies

In 2008 kwamen de Stichting Onderzoek Multinationale Ondernemingen (Somo) en gezondheidsactiegroep Wemos met een document vol voorbeelden over de gevolgen van onethische klinische studies in ontwikkelingslanden in de jaren '90 van de vorige eeuw en het eerste decennium van deze

eeuw. Het rapport vermeldt studies in Oeganda tussen 1997 en 2003, waarbij vrouwen het anti-hiv transmissiemiddel Nevirapine slikten en van wie duizenden ernstige bijwerkingen kregen. De symptomen werden niet gemeld en de tests mochten doorgaan. In het Indiase Hyderabad stierven in 2003 acht proefpersonen tijdens een studie naar het anti-stollingsmiddel Streptokinase. Zij wisten niet eens dat ze mee deden in een klinische studie. In 2013 publiceerde Wemos ook een rapport over klinische geneesmiddelen studies in Zuid-Afrika.

Farmaceutische bedrijven erkennen dat er het een en ander mis is gegaan en een aantal heeft beloofd transparanter te zullen worden. GlaxoSmithKline bijvoorbeeld, zegde in februari 2013 toe zijn testrapporten van de laatste 20 jaar openbaar te maken om de transparantie te vergroten, toekomstig onderzoek te ondersteunen en patiënten te beschermen tegen verkeerde informatie. Overigens geschiedde dat nauwelijks een half jaar nadat het bedrijf was veroordeeld tot een boete van 3 miljard dollar omdat het artsen had overge-



In veel landen zijn geneesmiddelen gewoon op de markt te verkrijgen, zoals hier in Burkina Faso.

haald een onveilig medicijn tegen depressie (Seroxat) voor te schrijven aan kinderen. GSK had jaren lang onwelgevallig wetenschappelijk bewijs verdonkeremaand, artikelen in wetenschappelijke tijdschriften gemanipuleerd en gewillige artsen overladen met giften.

Hiv- en aidsmedicijnen

Ook is er jarenlang op de Wereldaidscongressen ruzie geweest over de prijs en de beschikbaarheid van medicijnen voor hiv en aids in ontwikkelingslanden. De farmaceutische industrie werd verweten de prijzen veel te hoog te houden, zodat de middelen niet beschikbaar kwamen in arme landen. De farmaceutische bedrijven waren kwaad omdat ondernemers in ontwikkelingslanden hun patenten negeerden en zelf goedkope generieke middelen gingen produceren. Bovendien vonden zij dat de gebrekkige beschikbaarheid van hiv-middelen vooral te maken heeft met de gebrekkige gezondheidszorgstructuur in arme landen en dat ingewikkelde medicijnen, die een goede begeleiding vereisen, daar niet thuis horen en eerder

schade veroorzaken dan goed doen. Na jaren van patstelling, heeft een aantal bedrijven licenties voor de meest moderne hiv-middelen gegeven aan generieke producenten in bijvoorbeeld India. In het eerste hoofdstuk van dit cahier is beschreven dat veel mensen in arme landen anders met geneesmiddelen omgaan dan in het rijke Westen. Dat medicijnen niet regelmatig worden ingenomen, kuren niet worden afgemaakt en de voorschriften worden genegeerd. Desondanks zijn er in die landen veel medicamenten op de markt en worden ze voorgeschreven voor allerlei doeleinden waarvoor ze niet bewezen en niet bedoeld zijn. Soms spelen de farmaceutische industrie en de gezondheidswerkers die haar vertegenwoordigen daarbij een bedenkelijke rol, vaker is er onverschilligheid of apathie ten aanzien van deze praktijken. Ook hier zouden farmaceutische bedrijven meer hun verantwoordelijkheid kunnen nemen. Want ook in arme landen hebben geneesmiddelen veel goeds gebracht en kunnen ze de kwaliteit van leven nog aanzienlijk verbeteren. De tijd dat de farmaceutische industrie kan zeggen dat zij niets kan doen aan de gebrekkige zorgstructuur in bijvoorbeeld Congo is voorbij. Net als bij de toelatingsprocedure voor geneesmiddelen in Nederland, moeten bedrijven zorgen dat ook in arme landen de balans tussen de voordelen en de nadelen van het toepassen van hun medicijnen doorslaat naar de juiste kant.

Maarten Evenblij is wetenschapsjournalist en eind-redacteur van de cahiers van Biowetenschappen en Maatschappij.

A close-up photograph of a person wearing safety goggles, looking down at a multi-well plate. A pipette is dispensing a yellow liquid into one of the wells. The background is blurred, showing the person's face and the safety goggles.

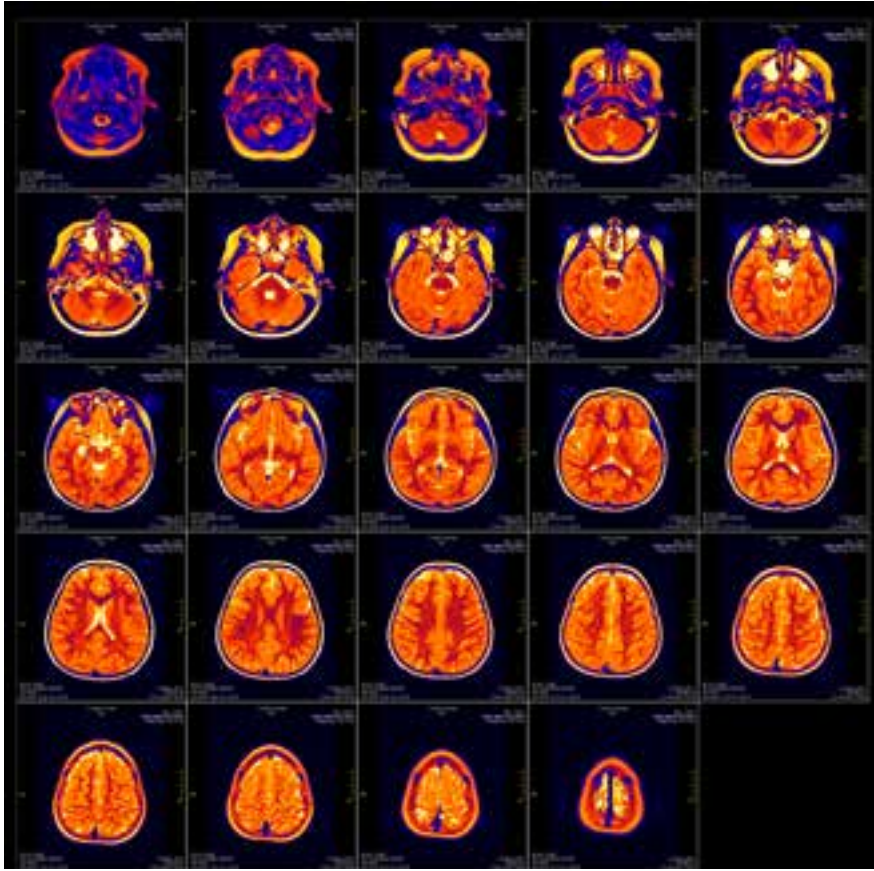
Patiënten wachten met smart op nieuwe geneesmiddelen, die niet komen. Ingrijpen in ziekteprocessen blijkt lastiger dan gedacht en de geldbronnen voor innovatieve medicijnontwikkeling drogen op.

4 Waar blijven nieuwe geneesmiddelen?

DE AFGELOPEN decennia groeide de medisch-wetenschappelijke kennis explosief. Door diverse nieuwe (genetische) technieken, gecombineerd met de enorme kracht van computers, kunnen onderzoekers zeer gedetailleerd meten en zelfs zien wat in reageerbuizen, in cellen, in proefdieren en ook in mensen gebeurt. De kennis over ziekte en gezondheid is bijna letterlijk geëxplodeerd. Daar staat tegenover dat het lijkt of de hoogtijdagen van de farmaceutische industrie voorbij zijn. Het aantal nieuwe geneesmiddelen dat het licht ziet, is een fractie van dat van twintig, dertig jaar geleden. Een van de oorzaken daarvan is dat ziekte- en genezingsprocessen veel complexer zijn, dan werd gedacht. Ingrijpen in die processen blijkt zo ingewikkeld dat de beloften van de wetenschap (nog) niet kunnen worden omgezet in concrete medicijnen. Daarnaast hebben farmaceutische bedrijven moeite hun winst uit het verleden vast te houden, waardoor ze minder geld hebben om te investeren in nieuwe medicijnen. Wellicht keren de kansen door nieuwe verdienmodellen en een grotere invloed van patiënten.

De -omics revolutie

De beloften waren enorm. Genomics (het meten van genen), proteomics (het meten van eiwitten), metabolomics (het meten van stofwisselingsproducten) zouden vanaf de jaren '80 van de vorige eeuw de medische wereld drastisch veranderen. Meettechnieken, zoals de massaspectrometrie en fluorescentietechnieken, werden dermate verfijnd dat bijna afzonderlijke moleculen zichtbaar gemaakt en gemeten kunnen worden. De kennis over genen, eiwitten en andere stofwisselingsproducten in het lichaam zijn zo sterk toegenomen dat het een fluitje van een cent zou worden om fouten in het lichaam te herstellen en aandoeningen en ziekten te genezen. Een van de belangrijkste ideeën was dat het meten van de bouwsteentjes in iemands erfelijk materiaal genetische afwijkingen kan opsporen of kan vaststellen welke mensen een relatief groot risico lopen op aandoeningen als hart- en vaatziekten, kanker, reuma en hersenziekten. Zo zou zelfs in de baarmoeder kunnen worden vastgesteld of de foetus een ernstige afwijking bij zich draagt.



De medische wetenschap heeft de diagnostiek sterk verbeterd. De MRI-scan is inmiddels routine geworden.

Sterk verbeterde diagnostiek

In de diagnostiek is sindsdien inderdaad enorm veel gebeurd, door de genetische mogelijkheden, maar ook door de enorme vlucht die beeldvormende technieken hebben genomen. MRI (die vooral goed is in het zichtbaar maken van weke delen in het lichaam) is bijna zo gewoon geworden als de röntgenfoto of zijn drie-dimensionale broertje de CT-scan. Iets minder routinematig, maar zeker frequent toegepast zijn de PET- en SPECT-scanners. Daarmee kunnen artsen zien of bepaalde plekken in het lichaam veel energie (glucose) gebruiken en dus veel delende (kanker) cellen bevatten of – door het gebruik van specifieke (radioactieve) signaalmoleculen – kunnen zij bepa-

len of een orgaan goed functioneert en de juiste eiwitten – bijvoorbeeld (hersen)hormonen – bindt. Vanuit het laboratorium zijn steeds meer van zulke diagnostische technieken – waaronder niet in de laatste plaats de genetische technieken – de kliniek in gekomen. Er is gedurende de afgelopen decennia werkelijk sprake van een aantal grote doorbraken in de diagnostiek van diverse aandoeningen.

Dat heeft ook ethische vragen opgeroepen. De belangrijkste daarvan is of een patiënt of arts wel alles zou willen weten wat men tegenwoordig in het lichaam kan meten. Van veel daarvan is de betekenis nog niet helder. Wat bijvoorbeeld betekent een *laesie*, een aangedane plek, in de witte stof van iemands brein? Is dat reden voor zorgen, behoren zulke laesies bij het normale verouderingsproces en heeft de betrokkene er wel last van in het dagelijks leven? En dan is er ook de belangrijke vraag: valt er iets aan te doen? Veel van wat artsen kunnen zien in het menselijk lichaam, is onderdeel van een veel groter en complex samenspel van genen, eiwitten en stoffen. Daarop hebben de deskundigen nog absoluut geen greep, laat staan dat ze op zo'n wijze kunnen ingrijpen dat iemands toestand werkelijk verbetert. Moet iemand wel weten welke (onzichtbare en vaak onbegrepen) afwijkingen zich in zijn lichaam bevinden, als artsen er vervolgens niets aan kunnen doen? De algemene opvatting daarover, en ook het overheidsstandpunt in discussies over medische screening – zoals het bevolkingsonderzoek naar bijvoorbeeld de meeste ongeneeslijke vormen van kanker en aangeboren ziekten – is nu: nee!

Genetische defecten

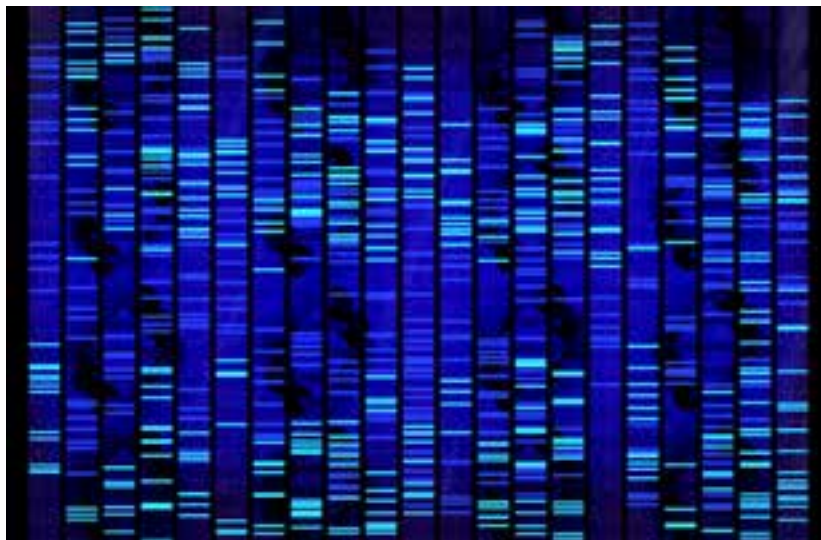
Is de diagnostiek flink verbeterd, de genetische revolutie heeft tot nu toe relatief weinig geneesmiddelen opgeleverd. Daarvoor zijn twee belangrijke redenen. De eerste is dat de meeste aandoeningen niet ontstaan door één afwijkend gen, maar door een complex van kleine veranderingen in vele

– soms honderden – genen tegelijkertijd. Er zijn wel enkele zogeheten ‘monogenetische’ aandoeningen, zoals de ziekten van Pompe, Fabry, Huntington en enkele immuunziekten, waarbij één defect gen een rol speelt. Voor een aantal daarvan is de farmaceutische industrie inmiddels redelijk ver met medicijnen die dat genetische defect kunnen herstellen of de bijbehorende beschadigde eiwitten kunnen vervangen, maar dat is nog zeker geen gemeengoed. Het gaat hier overigens om een kleine groep van patiënten en hun ouders, die in het algemeen behoorlijk mondig zijn en terecht veel aandacht eisen voor hun kinderen die vaak dramatisch verlopende aandoeningen hebben.

De meeste aandoeningen ontstaan echter door (vaak geringe) veranderingen in veel genen tegelijkertijd. Daarop hebben medisch onderzoekers nog lang geen greep, al lijkt die greep er wel aan te komen. Door het totale genoom van veel gezonde en zieke mensen met elkaar te vergelijken, is het misschien mogelijk om de genen te vinden die zijn betrokken bij bijvoorbeeld het dichtslippen van aderen (atherosclerose) en andere van dergelijke ‘multigenetische’ aandoeningen. Dat is een heidens karwei, want daarvoor moeten bij elke proefpersoon ruim drie miljard DNA-bouwsteentjes en 25.000 genen worden geanalyseerd. Dankzij nieuwe analysemethoden en *datamining* – het bewerken en vergelijken van de verzamelde gegevens, dat mogelijk is door de sterk gegroeide kracht van computers – komen zulke studies binnen handbereik. In 2001 kostte het analyseren van het genoom van één persoon nog 100 miljoen euro en duurde het vele jaren, in 2012 vergde het nog maar 10.000 euro en een kleine week, binnen twee jaar geschiedt een volledige genoomanalyse in minder dan een dag voor slechts 500 euro.

Redelijk teleurstellend

Dan zullen de dokters op het tweede probleem stuiten: wat hebben ze aan die genetische infor-



Over twee jaar kan iemands gehele DNA in kaart worden gebracht binnen een dag en voor slechts 500 euro.

matie? Want er zitten nog heel wat stappen tussen de genetische informatie die is opgeslagen in het genoom (het genotype) en iemands uiterlijke en innerlijke kenmerken, en gedrag (het fenotype). Zo worden bijvoorbeeld niet alle genen afgelezen om te komen tot de productie van een eiwit. En niet alle eiwitten worden in even grote hoeveelheden gemaakt, wat invloed heeft op de omzettingen en de productie van stoffen in de cellen. Die verschil-

len ontstaan deels door kleine veranderingen in andere (regulerende) genen en door (niet genetische) imprinting van vader en moeder bij de bevruchting. Variatie ontstaat ook door factoren tijdens de ont-

wikkeling van het embryo (zoals testosteronspiegels in de baarmoeder of een zwangere die rookt of voortdurend honger heeft) en door factoren van buiten, zoals voeding (veel alcohol drinken activeert bijvoorbeeld de enzymen die alcohol afbreken). Dus zoeken onderzoekers naar manieren om naast het genoom ook het epigenoom (het deel

Wil je het wel weten als je een ongeneeslijke ziekte hebt?

van het genoom dat daadwerkelijk kan worden afgelezen), het transcriptoom (de boodschappers voor de eiwitsynthese), het proteoom (de aard en hoeveelheid eiwitten) en het metabooloom (de aard

en hoeveelheid van stoffen in het lichaam) in kaart te brengen. Een complexe klus waarvan sommigen zich afvragen of deze ooit geklaard zal kunnen worden. Dat dacht men echter ook van het in

kaart brengen van het menselijk genoom en dat is sneller gegaan dan ooit gedacht.

Voor die aandoeningen waarbij één defect gen kan worden vervangen door een werkend gen (gentherapie), zijn ook nog nauwelijks succesvolle medicijnen beschikbaar. In de praktijk blijkt het aanzienlijk moeilijker een vervangend gen in een cel te brengen en goed aan de praat te krijgen dan gedacht. In het laboratorium lukt dat wel en soms ook in proefdieren, maar bij patiënten wil het

niet zo vlotten. Ook andere technieken om in het erfelijk materiaal van cellen in te grijpen, blijken minder succesvol dan gehoopt. Wat dat betreft is de uitkomst van de beloften die onderzoekers aan het einde van de vorige eeuw in het vooruitzicht stelden redelijk teleurstellend. Wel hebben de genetische technieken het biomedische onderzoek een enorme stimulans gegeven. Bijvoorbeeld doordat cellen en proefdieren nu relatief eenvoudig genetisch veranderd kunnen worden en zo een schat aan informatie leveren over hoe ziekten ontstaan en zich ontwikkelen. Dat heeft ook geleid tot biologische testsystemen in reageerbuis en kweekbakje waarmee potentiële medicijnen op grote schaal onderzocht kunnen worden op hun werkzaamheid. En ook tot test- en onderzoeksmethoden waarvoor minder proefdieren nodig zijn. Maar veel nieuwe medicijnen hebben al die inzichten nog niet opgeleverd.

Wel succes bij kanker

Een beter inzicht in wat er in het lichaam gebeurt, heeft wel geleid tot meer inzicht waarom bij

Alle nieuwe medische inzichten hebben nog niet veel medicijnen opgeleverd

Snelle en langzame afbraak

De snelheid van afbraak en omzetting van een medicijn in het lichaam beïnvloedt de werkzaamheid en veiligheid ervan. Een snelle afbraak verkort de werkingsduur, maar vermindert ook de kans op ongewenste bijeffecten (vergiftiging). Ongeveer de helft van de geneesmiddelen wordt vooral afgebroken door het enzymcomplex

cytochroom P450 3A in lever- en darmcellen. De activiteit van dit complex bepaalt de snelheid van de afbraak van stoffen, zoals geneesmiddelen. Die activiteit kan sterk verschillen tussen patiënten en ook worden beïnvloed door andere geneesmiddelen en voeding. Die variatie kan zelfs dodelijk voor de patiënt zijn. Onderzoek-

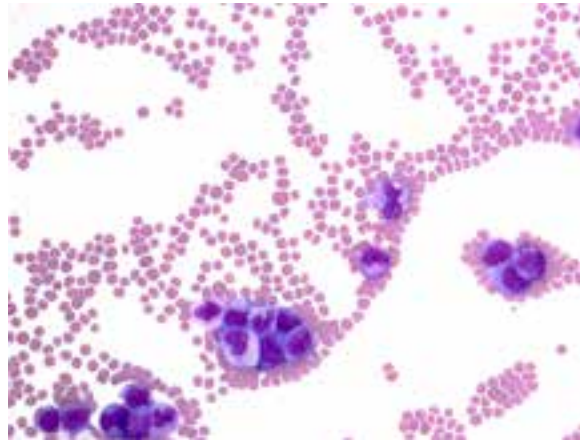
kers van het Nederlands Kanker Instituut hebben muizenstammen ontwikkeld waarbij het gen voor dit enzymcomplex (CYP3A) zeer actief of juist niet actief is. Met deze muizen kunnen onderzoekers snel vaststellen of een – nieuw ontwikkeld – geneesmiddel sterk wordt beïnvloed door CYP3A, en of dit ernstige gevolgen heeft

voor de werkzaamheid of de giftigheid van dat geneesmiddel. Zo kunnen zij sneller beoordelen of een nieuw geneesmiddel verantwoord kan worden gebruikt. Deze muizenstammen zullen de ontwikkeling en inzet van nieuwe geneesmiddelen door farmaceutische bedrijven efficiënter en veiliger maken.

sommige mensen bepaalde medicijnen niet of minder goed werken dan bij anderen of waarom ze meer bijwerkingen geven. Onderzoekers hebben ontdekt dat er zogeheten *fast metabolizers*, *slow metabolizers* en *non metabolizers* bestaan: mensen die stoffen snel, langzaam of niet omzetten (vaak in de lever) of transporteren (vaak in de darm en wellicht ook in de nieren). Hun capaciteit om stoffen zoals medicijnen op te nemen, om te zetten of af te breken verschilt doordat de aanwezigheid en activiteit van bepaalde enzymen en receptoren verschillen. Dat heeft grote invloed op hoe mensen reageren op medicijnen. Kennis over welk type patiënt een dokter voor zich heeft, maakt het mogelijk een medicijn te kiezen dat bij deze patiënt zo goed mogelijk werkt en zo min mogelijk bijwerkingen heeft. Een bedrijf als het Engelse Simcyp gebruikt die kennis in een simulator van het menselijk lichaam om te laten zien hoe een medicijn zich in verschillende patiënten zal gedragen.

Op één terrein zijn de afgelopen jaren wel successen geboekt in het onderzoek naar medicijnen. Bij kanker. Het erfelijk materiaal van een patiënt verschilt op beslissende punten van het erfelijk materiaal van een tumorcel of een metastaserende cel. Kanker ontstaat immers doordat DNA-schade leidt tot mutaties in cruciale genen, waardoor de cel ontspoord en niet stopt met delen. Het uitzaaien van een kankercel vereist weer nieuwe mutaties in het DNA. Op grond van kennis van zulke mutaties is een middel ontwikkeld tegen een bepaalde vorm van leukemie (chronische myeloïde leukemie (CML)): imatinib (het medicijn Glivec van Novartis). Dit remt een, door een mutatie ontstaan, signaal in de kankercellen dat de cellen tot deling aanzet en voorkomt dat ze sterven. Het middel verhoogt de overlevingskans van deze patiënten dramatisch.

De verschillen in het DNA van kankercellen kunnen ook iets zeggen over de agressiviteit van een bepaalde tumor of de gevoeligheid van de



Genetische kennis over de oorzaak van chronische myeloïde leukemie (zie foto) hebben geleid tot een goedwerkend medicijn. De grote paarse cellen zijn witte bloedcellen. Een aantal kernen heeft een afwijkende vorm ten teken dat de cel ontspoord is.

kankercellen voor bepaalde medicijnen. Onderzoekers hebben honderden van die verschillen in kaart gebracht en daaruit de belangrijkste gekozen. Zo zijn er genetische tests ontwikkeld voor borstkanker, darmkanker en lymfklierkanker, die artsen helpen bij het selecteren van de juiste behandeling en het kiezen van het beste medicijn. Een van de eerste van die tests is de Mammaprint van het bedrijf Agendia, een spin off van het Nederlands Kanker Instituut, die aan het eind van de vorige eeuw werd ontwikkeld en in 2007 werd toegelaten door de Amerikaanse FDA. De test, die bepaalt of een borsttumor agressief of minder agressief is, wordt nu ook toegepast in Nederland. Maar ook deze test is geen geneesmiddel, maar een diagnostisch instrument dat wel het gebruik van geneesmiddelen beïnvloedt.

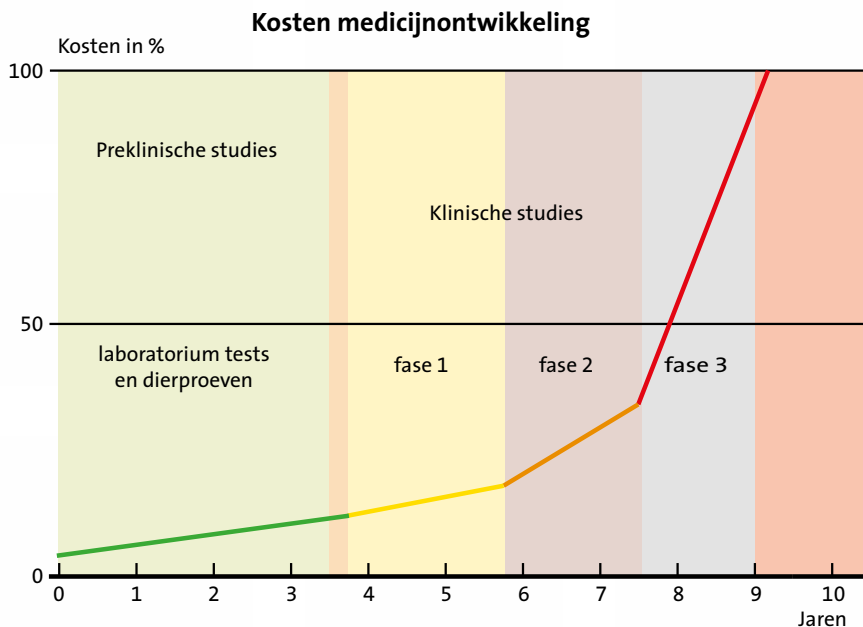
De -omics revolutie heeft dus veel gebracht voor het begrijpen van mechanismen achter ziekten, voor de diagnostiek en voor het begrijpen waarom geneesmiddelen bij de ene patiënt iets anders doen bij de andere, maar heeft tot nu toe nog nauwelijks nieuwe medicijnen voortgebracht.

Dit artikel is mede gebaseerd op een gesprek met Daan Crommelin, hoogleraar Biofarmacie, Utrecht.

Nieuwe geneesmiddelen slecht beschikbaar

De biomedische kennis neemt met sprongen toe, bijvoorbeeld doordat de kaart van het menselijke genoom in 2003 werd gepubliceerd en in meer detail in 2006. Maar ook doordat beeldvormende technieken enorm zijn verbeterd waardoor onderzoekers een kijkje kunnen nemen in de details van levende cellen. Die ontwikkelingen leveren een schat van gegevens die steeds beter kunnen worden geanalyseerd mede dankzij snellere en slimmere computers. Tel bij die toegenomen kennis van het menselijk lichaam en ziekteprocessen het toegenomen vermogen op om complexe biologische stoffen, zoals eiwitten, te detecteren, te analyseren en te synthetiseren en je zou verwachten dat de wereld wordt overspoeld met nieuwe innovatieve geneesmiddelen die elke kwaal weten te genezen of op zijn minst weten te verzachten.

Het laatste deel van het ontwikkelingstraject van een geneesmiddel is het duurst doordat het middel moet worden onderzocht bij grote groepen patiënten. Klinische studies zijn (vanwege de veiligheid) zeer kostbaar.

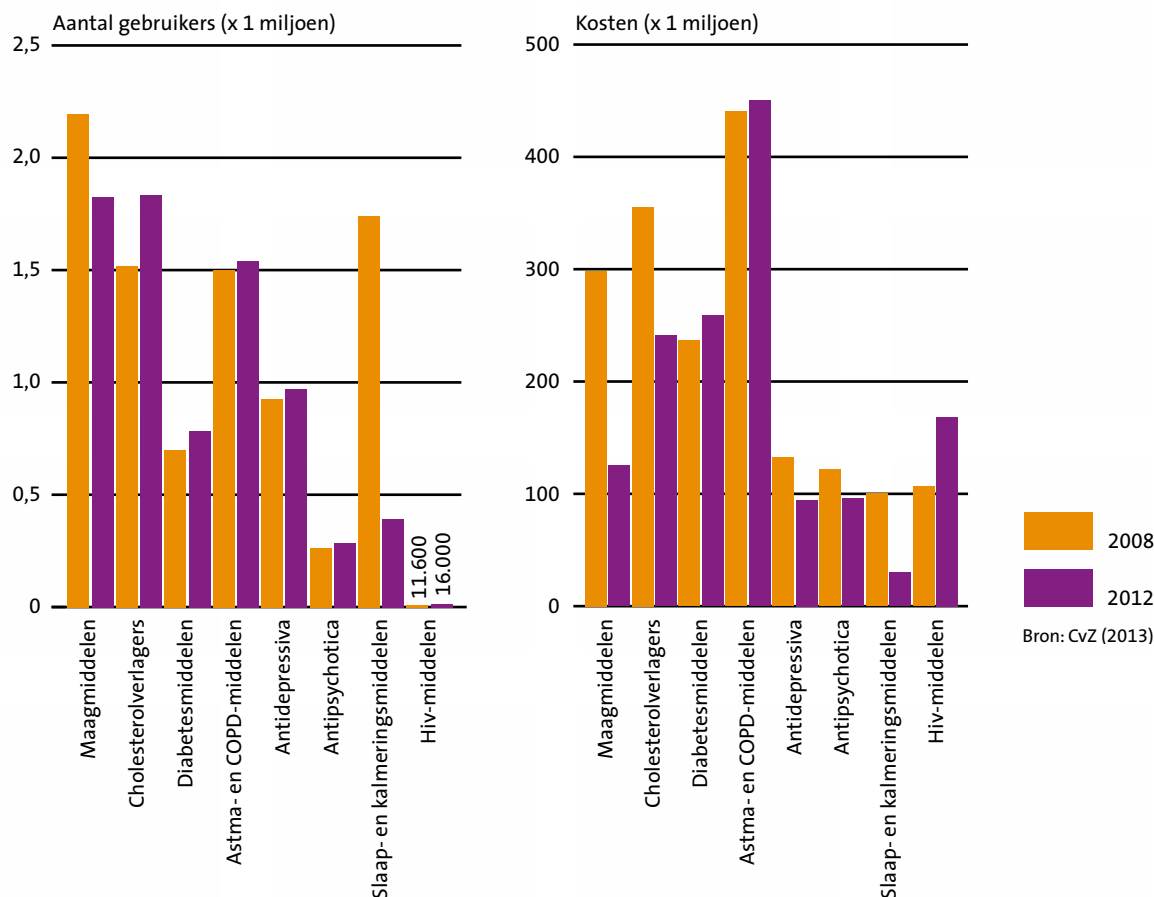


Dat is niet het geval. Er is zelfs sprake van een zekere stagnatie in de ontwikkeling van geneesmiddelen. In nog geen decennium tijd is het aantal nieuwe geneesmiddelen dat jaarlijks op de markt kwam bijna gehalveerd. Sinds de jaren '80 van de vorige eeuw, zijn er bijvoorbeeld geen echt nieuwe antibiotica meer op de markt gekomen, terwijl steeds meer bacteriën ongevoelig zijn geworden voor de oude en meest gebruikte middelen. Zorgverzekeraars klagen dat de innovaties van de farmaceutische industrie vooral geleid hebben tot kostenverhoging: medicijnen zijn duurder geworden en er komen maar weinig nieuwe geneesmiddelen op de markt die echt beter zijn dan de huidige behandeling en in de plaats komen van bestaande medicijnen. Er komt alleen maar meer bij. Dat is slechts gedeeltelijk waar, zoals eerder is betoogd. Door het toenemend gebruik van generieke middelen zijn veel medicijnen juist sterk in prijs gedaald. De middelen die nog wel, zij het mondjesmaat, uit de farmaceutische laboratoria tevoorschijn komen, zijn vooral oncologische medicijnen met een behoorlijk prijskaartje van niet zelden vele tienduizenden euro's per patiënt per jaar.

Multi-target drug

Een belangrijke reden voor de stagnatie in het op de markt komen van nieuwe middelen is dat het 'laag hangende fruit' inmiddels is geplukt. Voor de meeste aandoeningen – van pijn, hoge bloeddruk, teveel cholesterol en hartproblemen tot infecties, koorts en depressie – bestaan inmiddels wel medicijnen die op relatief eenvoudige wijze werken bij een relatief grote groep van patiënten. Bij sommige patiënten werken ze echter niet of hebben ze veel bijwerkingen. En nogal wat aandoeningen, zoals reuma, kanker, hart- en vaatziekten en hersenziekten zijn dermate complex dat de huidige middelen onvoldoende werken. Onderzoekers komen er steeds meer achter dat ziekten die ogenschijnlijk

Kosten en gebruik van belangrijke medicijn groepen in Nederland



Sommige geneesmiddelen, zoals maagzuurremmers en cholesterolverlagers, worden door heel veel mensen in Nederland gebruikt, andere, zoals hiv-middelen, door slechts weinig. De totale jaarlijkse kosten van zulke middelen hangen af van de prijs ervan (zie tabel op blz. 72). Omdat anti-hiv-middelen relatief duur zijn, zijn de jaarlijkse kosten voor de behandeling van patiënten hoog, al gaat het om een kleine groep. De grote terugval van slaap- en kalmeringsmiddelen tussen 2008 en 2012 komt doordat het beleid en de vergoeding drastisch zijn gewijzigd in 2009.

hetzelfde zijn, dat bij nadere beschouwing toch niet zijn. De symptomen zijn misschien dezelfde, maar de onderliggende fysiologische en moleculair-biologische processen zijn dat niet als gevolg van verschillen in genetische en omgevingsfactoren. Er is meer farmacotherapie toegespitst op het individu nodig – dus medicijnen op maat.

De eerder genoemde stagnatie heeft dus onder andere te maken met de complexere aangrijpingspunten voor nieuwe medicijnen die, per definitie, niet meer voor grote groepen van de bevolking geschikt zijn, maar alleen voor specifieke groepen van patiënten. De inzichten zijn bovendien zo

veranderd dat men nu zoekt naar middelen die op verschillende aangrijpingspunten tegelijkertijd werken omdat bij de meeste ziekten ook verschillende regelmechanismen in het lichaam zijn betrokken. Vroeger werd geprobeerd een medicijn op één aangrijpingspunt te laten werken en als dat niet lukte heette zo'n middel een *dirty drug*. Nu spreekt men van een *multi-target drug* en is het juist de uitdaging om slimme combinaties van doelen en middelen te vinden. Dat stuit op weerstand bij de instanties die geneesmiddelen moeten toelaten. Zij vereisen dan dat elke stof afzonderlijk wordt getest en ook in hun combinatie. Dat maakt een

Kosten per gebruiker per jaar van belangrijke medicijn groepen in Nederland

2008	2012
Maagmiddelen € 136,30	€ 68,55
Cholesterolverlagers € 234,55	€ 131,60
Diabetesmiddelen € 337,30	€ 329,85
Astma- en COPD-middelen € 294,20	€ 292,90
Antidepressiva € 142,90	€ 97,50
Antipsychotica € 461,35	€ 336,30
Slaap- en kalmeringsmiddelen € 57,55	€ 76,45
Hiv-middelen € 9.193,00	€ 10.528,00

Bron: CvZ (2013)

De kosten van geneesmiddelen per gebruiker zijn de laatste jaren flink gedaald door (vrijwillige) prijsverlaging en meer generieke middelen van medicijnen waarvan het patent is verlopen. Hiv-middelen zijn juist duurder geworden doordat er nieuwe en beter werkende middelen op de markt zijn gekomen.

aanvraag ingewikkeld en duur voor de farmaceutische industrie. Al bijna een decennium zijn geneesmiddelen op maat de toekomst. In die tijd is wel heel veel meer bekend over de mechanismen die ten grondslag liggen aan ziekten, maar wat daarvan op dit moment terugkomt in nieuwe geneesmiddelen valt nog tegen.

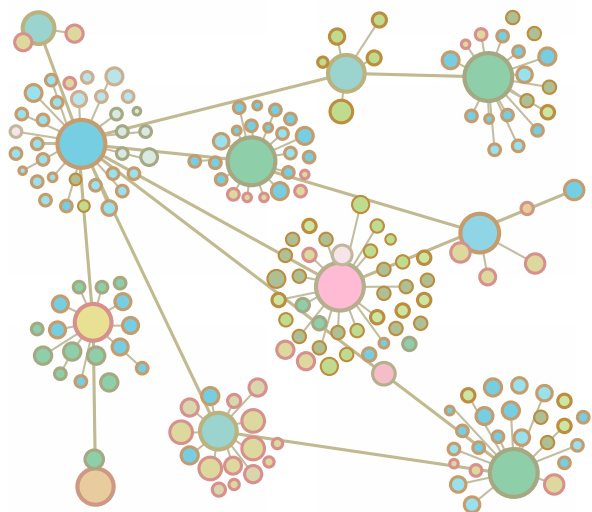
Kleine bedrijven

De zogeheten *blockbuster* geneesmiddelen, die aan grote groepen patiënten konden worden voorgeschreven, hebben hun langste tijd gehad. Ook omdat men zich realiseert dat de claim dat één medicijn bij heel veel verschillende patiënten werkt, niet de waarheid is gebleken. Die *blockbusters*, zoals bloeddrukverlagende middelen, cholesterolverlagers en maagzuurremmers, hebben de industrie heel veel geld opgeleverd. Dat geld werd voor een deel teruggeploegd in innovatie, het zoeken naar nieuwe middelen. Nu de inkomsten van *blockbusters* teruglopen doordat deze middelen uit hun octrooi lopen, verminderen ook de budgetten voor research en innovatieve ontwikkeling van geneesmiddelen. De grote firma's maken steeds vaker gebruik van de kennis en innovatie van kleine bedrijven, die vaak ontstaan als spin off van academische onderzoeksgroepen. Het lijkt erop dat farmaceutische bedrijven zich wat terugtrekken uit de innovatie en zich meer richten op het ontwikkelingstraject van medicijnen, gebaseerd op innovaties van buiten.

Weesgeneesmiddelen

Dan zijn er nog de groepen van weesgeneesmiddelen – in feite de geneesmiddelen voor kleine specifieke patiëntengroepen (zoals die met zeldzame aandoeningen als de ziekten van Pompe, Fabry en Duchenne). Voor deze weesgeneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen (*orphan drugs*) zijn er speciale programma's in Europa en de Verenigde Staten om bedrijven te stimuleren ze te ontwik-

Het idee dat één werkzame stof in een medicijn werkt op slechts één doel (target) is naïef. Reacties in het lichaam zijn onderdeel van netwerken, waardoor de invloed van medicijnen vaak groter en dikwijls onverwacht zijn.





Ontwikkeling en distributie
van nieuwe medicijnen zijn
voor ruim 90 procent in
handen van de industrie

Voor het vinden van
medicijnen voor sommige
ziekten is nauwelijks
belangstelling. Lepra is zo'n
verwaarloosde ziekte.

kelen en op de markt te brengen. Zo krijgen ze een langere patentperiode, mogen de klinische studies worden uitgevoerd met minder patiënten dan gebruikelijk en is het toelatingstraject korter. Daardoor kunnen de middelen eerder en goedkoper op de markt komen en geniet de fabrikant een langere bescherming tegen namaak. Overigens zijn deze orphan drugs vaak vele malen duurder dan gebruikelijke geneesmiddelen en dat is vanuit het oogpunt van vergoeding wel een probleem.

De andere groep weesgeneesmiddelen die vroeger orphan drugs heette, maar nu *neglected drugs* – tegen verwaarloosde ziekten – zijn gedoopt, zijn de middelen waarvoor wel grote groepen patiënten zijn, echter zonder geld. De patiënten zijn te arm om een voor de industrie aanvaardbare prijs te betalen (zoals patiënten in ontwikkelingslanden voor middelen tegen malaria, rivierblindheid of lepra). De medische noodzaak van deze medicijnen – meestal tegen infectieziekten – is groot, maar bedrijven storten zich niet spontaan op deze markt omdat ze sceptisch zijn over de mogelijkheden hun investeringen terug te verdienen. De ontwikkeling ervan wordt vooral gestimuleerd door instellingen als de Wereldgezondheidsorganisatie en de Bill & Melinda Gates Foundation. Maar uiteindelijk zijn voor het op de markt brengen van de medicijnen toch farmaceutische bedrijven nodig omdat deze nu eenmaal de kennis en de benodigde distributienetwerken bezitten.

Dit artikel is mede gebaseerd op een gesprek met Douwe Breimer, emeritus hoogleraar Farmacologie, Leiden.

Van winstprincipe naar zorgbeginsel

■ DICK VAN BEKKUM

Waarom zijn geneesmiddelen zo duur en worden nieuwe geneesmiddelen steeds duurder? Sommige medicijnen zijn zelfs onbetaalbaar geworden. In 1996 kwam paclitaxel (Taxol) beschikbaar voor de behandeling van borst- en eierstokkanker. Dat kostte 20.000 tot 30.000 gulden per behandeling. Het budget van veel ziekenhuizen was daarvoor niet toereikend, zodat veel patiënten het middel niet kregen. Zo hing het van iemands woonplaats af of zij het middel wel of niet kreeg. Dat heette postcode behandeling. Hetzelfde gebeurde een kleine tien jaar later met het wondermiddel Herceptin tegen borstkanker. De Borstkankervereniging Nederland berichtte toen dat daardoor '60 procent van de Nederlandse vrouwen met agres-

sieve borstkanker niet de levensverlengende therapie krijgt waar ze recht op heeft.' Een behandeling kostte toen 37.000 euro per jaar. De problemen rond de postcode behandeling hebben geleid tot de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen in 2002, die de toegang van patiënten tot deze middelen heeft verbeterd.

Dure anti-kankermedicijnen

Sindsdien blijven de kosten van nieuwe middelen stijgen. Steeds vaker geeft dat aanleiding tot heftige discussies over de vergoeding ervan en onzekerheid voor de patiënten die ze nodig hebben. Kostte Herceptin nog 37.000 euro, een nieuw middel (Myozyme) voor de behandeling van de ziekte van Pompe – een ernstige spieraandoening – kost dikwijls meer dan het tienvoudige: per jaar tussen 200.000 en 700.000 euro per patiënt. Andere voorbeelden zijn Soliris tegen de zeldzame nierziekte aHUS: 300.000 euro per jaar en Kalydeco tegen taai

Mini-hersenen tegen MS

Bij multiple sclerose (MS) spelen macrofagen een belangrijke rol. Deze veelvraters van het immuunsysteem eten de resten van dode en beschadigde lichaamscellen op. Ze zijn er in diverse soorten en maten. Sommige van deze afweercellen verergeren multiple sclerose, een ziekte waarbij de isolatielaag om zenuwvezels in de hersenen langzaam wordt afgebroken, zodat de zenuwen en de spieren die daardoor

worden geactiveerd hun werk steeds minder goed doen. Andere macrofagen hebben juist een gunstig effect op het verloop van MS. Het recept voor een middel tegen MS is dus eenvoudig: rem of vernietig de slechte macrofagen en stimuleer de goede. Helaas is het niet zo eenvoudig, want de macrofagen die de zenuwen beschadigen, doen ook goed werk: ze ruimen de restanten van

na een aanval van MS. Het gaat dus om een juiste balans tussen de aanwezigheid van goede en slechte macrofagen in het isolatiemateriaal van de zenuwcellen. Bij het Amsterdamse VUmc bestudeerden onderzoekers hoe dat zou kunnen. Daarvoor maakten ze van speciaal gekweekte cellen 'minihersenen'. In die bolletjes van verschillende soorten cellen die zich in de hersenen bevinden, ontstaan dezelfde

celcontacten als in het brein van een proefdier. Zo kunnen in een kweekbakje processen in cellen en tussen cellen 'driedimensionaal' worden waargenomen. Het model van gekweekte cellen bespaart proefdieren, doordat de onderzoekers kunnen selecteren met welke stoffen het zinvol is om vervolgonderzoek bij dieren te doen.

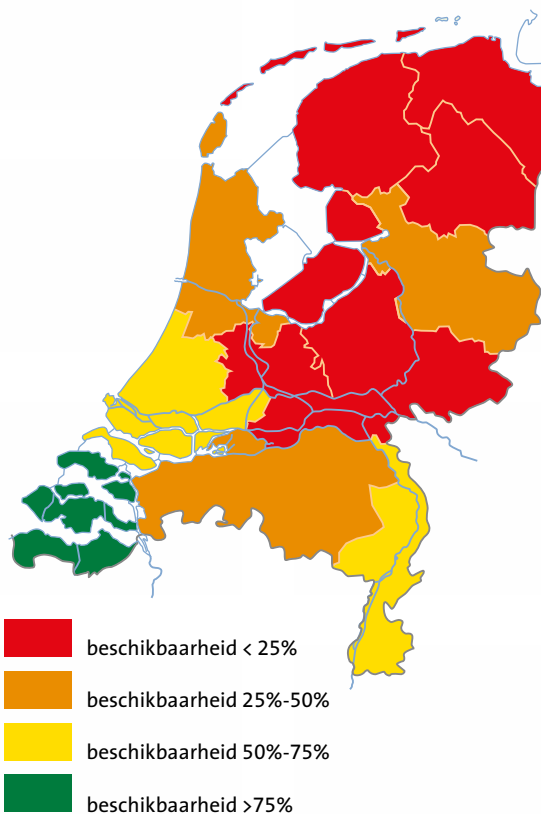
slijmziekte: 220.000 euro per jaar. De exorbitante prijzen van nieuwe kankermedicijnen leidde in april 2013 tot een brief van honderd leukemiespecialisten uit de hele wereld in het Amerikaanse tijdschrift *Blood*. Ze schrijven dat elf van de twaalf kankermedicijnen die in 2012 werden toegelaten meer dan 100.000 dollar per jaar kosten en dat de gemiddelde prijs van kankermedicatie de afgelopen tien jaar is verdubbeld van 5.000 tot ruim 10.000 dollar per maand.

Ze nemen als voorbeeld imatinib, het eerste medicijn dat genezing brengt bij de dodelijke vorm van bloedkanker CML (chronische myeloïde leukemie) en levenslang moet worden geslikt. In 2001 bracht Novartis het op de Amerikaanse markt voor 30.000 dollar per jaar. Dat vond men toen al heel duur, maar wel verantwoord omdat het levensreddend is. Het bracht Novartis jaarlijks 900 miljoen dollar in het laatje en daarmee zouden de kosten in twee jaar zijn terugverdiend, aldus de toenmalige directeur van Novartis Daniel Vasella. Het middel overtreft alle verwachtingen en Novartis heeft de prijs geleidelijk verdrievoudigd, waardoor de jaaropbrengst steeg tot 4,7 miljard dollar in 2012. Sindsdien zijn er nog vier gelijksoortige anti-tumormiddelen op de markt gekomen die bij bepaalde patiënten beter werken. Ze zijn allemaal duurder dan imatinib – tot 138.000 dollar per jaar – terwijl de ontwikkelingskosten een stuk lager waren. In Europa zijn deze middelen ongeveer de helft goedkoper, dankzij bulk-contracten met de overheid. In Zuid Korea kosten dezelfde medicijnen zelfs ‘slechts’ 21.000 tot 28.000 dollar per jaar.

Meer tijd en duurder

De tijd tussen de ontdekking van een potentieel nieuw middel en de daadwerkelijke toelating van een medicijn tot de markt, is erg lang – gemiddeld 12 jaar. Daardoor moeten patiënten lang wachten op hun nieuwe medicijn en moeten fabrikanten hoge kosten maken, terwijl hun middel minder

Onderbehandeling van borstkankerpatiënten met uitgezaaide HER2-positieve tumoren



Bron: Borstkanker Vereniging Nederland, mei 2005

In 2005 liet de Borstkankervereniging Nederland zien dat vrouwen met een bepaalde vorm van borstkanker (de HER2-positieve vorm) niet overal in Nederland dezelfde zorg kregen (een test op deze kankersoort en het toen nieuwe medicijn Herceptin). Want ziekenhuizen moesten de test en het (dure) medicijn zelf betalen. Vanwege deze ‘postcode geneeskunde’ konden vrouwen met borstkanker beter in Zeeland wonen dan in bijvoorbeeld Friesland.

lang is beschermd tegen concurrentie door een patent dat na 20 jaar verloopt. De meeste tijd kosten de studies met mensen, die zijn vereist om de effectiviteit en veiligheid van een middel aan te tonen (zie ook figuur blz. 31). Het traject van klinisch onderzoek en registratie van nieuwe medicijnen is zo streng gereguleerd en ingewikkeld dat het steeds meer tijd – en dus geld – kost om aan alle eisen te voldoen. Dat remt mede de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Zo daalde het aantal nieuwe geneesmiddelen dat in de Verenigde Staten werd geregistreerd van 53 in 1996

naar gemiddeld 24 per jaar sinds 2002 – de laatste twee jaar vertoonde weer een opleving. Datzelfde gebeurde ook in Europa. Maar in diezelfde periode verdrievoudigden bijna de uitgaven voor research & development van de farmaceutische industrie. Deze treurige stand van zaken staat in scherp contrast met de enorme vooruitgang van de medisch-biologische kennis en de verbeterde technieken en instrumenten, waarmee het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen juist gemakkelijker, sneller en goedkoper zou moeten worden.

Blockbusters

De oorzaak van deze paradox ligt in het winstbeginsel dat de farmaceutische industrie hanteert. Voor hun inkomsten hebben de bedrijven zich vooral gericht op *blockbusters* – geneesmiddelen die goed zijn voor een jaarlijkse omzet van minstens 1 miljard dollar. Blockbusters genezen niet zozeer ziekten, maar beschermen de gebruiker vooral

tegen de mogelijke gezondheidsrisico's van veel voorkomende 'abnormale' laboratoriumtests. Bijvoorbeeld een verhoogd cholesterol in het bloed, verhoogde bloeddruk, verhoogd maagzuur en afwijkingen die een statistisch verband hebben met een groter risico op hartinfarcten,

beroertes en maagzweren. Zulke middelen worden dagelijks, meestal jarenlang, gebruikt. Het voordeel voor de fabrikant is dat miljoenen mensen in de westerse wereld in aanmerking komen voor deze medicijnen. Daarmee werden gigantische winsten behaald en werd farma een van de meest kapitaalkrachtige industrieën. De keerzijde is dat het feitelijk om aandoeningen gaat, die zich bij de

meeste van deze 'patiënten' nooit zullen manifesteren. Het gaat immers om een verhoogde kans een ziekte te krijgen.

Aan de veiligheid van blockbusters worden zeer hoge eisen gesteld, met dure studies bij soms tien-duizend proefpersonen. Dit omdat de meeste van die middelen door gezonde mensen worden geslikt en omdat onze westerse maatschappij streeft naar het minimaliseren van risico's. Dat maakte de regelgeving steeds strenger en uitgebreider en voor bedrijven moeilijker en kostbaarder om aan te voldoen. Het gevolg is dat ze ook de ontwikkeling van middelen tegen echt ernstige ziekten, waarbij hogere risico's aanvaardbaar zijn, belemmeren.

Slechts acht reusachtige bedrijven

Door het lange en kostbare ontwikkelingstraject zijn middelen die het om een of andere reden niet redden, en dus niet als geneesmiddel kunnen worden geregistreerd, een flinke verliespost. Afhankelijk van het soort medicijn, haalt slechts 5 tot 20 procent de eindstreep. Nogal wat middelen floppen pas in een vergevorderd stadium, dus als er al veel in is geïnvesteerd. Onvoldoende werkzaamheid en veiligheid zijn belangrijke oorzaken, dikwijls ook wordt een ontwikkeling gestopt omdat de winstverwachting ervan verslechtert. Bijvoorbeeld door een tegenvallende patentpositie, vertragingen in het onderzoek en onvoorziene concurrentie. Daardoor blijven flink wat veelbelovende middelen op de plank, al is niet te achterhalen hoeveel. De kosten van die mislukte middelen worden verwerkt in de prijs van de middelen die wel succesvol zijn. Is een middel uiteindelijk geregistreerd, dan moeten in korte tijd de kosten eruit komen en – ten behoeve van de aandeelhouders – ook veel winst opleveren. Daarvoor is een omvangrijke en dure marketing vereist, die wel een derde van de omzet kan beslaan. Zo worden geneesmiddelen aanzienlijk duurder dan je zou mogen verwachten.

De ontwikkeling en distributie van nieuwe

Minder mislukkingen
kunnen de kosten van
medicijnontwikkeling enorm
verminderen



Veel geneesmiddelen genezen geen ziekte (zoals een hartinfarct), maar beïnvloeden waarden in het bloed (zoals cholesterol) die een risico zijn voor een mogelijke aandoening in de toekomst.

geneesmiddelen zijn voor meer dan 90 procent in handen van de industrie. Ook een groot deel van het onderliggende wetenschappelijke onderzoek geschiedt in industriële laboratoria. Onder invloed van het huidige winstprincipe van de industrie wordt de keuze van dat onderzoek en die ontwikkeling voornamelijk bepaald door de verwachte winst en het beperken van risico's in plaats van door de behoeften van patiënten en de noodzaak

van een betere gezondheidszorg. Daardoor sluiten nieuwe geneesmiddelen steeds minder aan bij de vraag en worden ze al maar duurder. Daarbij komt dat door de fusiegolf van de afgelopen 20 jaar – het gevolg van het idee: *bigger is better*, dus meer winst – de branche vrijwel geheel in handen is van slechts acht reusachtige bedrijven. Maar de praktijk leert: hoe groter, hoe logger en hoe minder in staat tot verandering.

Grote melkoeien

Het geschetste probleem wordt zeker onderkend en bediscussieerd. Maar er zijn weinig geslaagde initiatieven genomen. Een van de beste daarvan was de *orphan drug* wetgeving – voor weesgeneesmiddelen. Dat zijn medicijnen waaraan wel grote behoefte is, maar die niet worden ontwikkeld.

Voor de ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeldzame ziekten had de farmaceutische industrie geen belangstelling omdat de markt daarvoor te klein is. Twintig jaar geleden zijn in de Verenigde Staten en Europa daarom stimulerende maatregelen genomen, zoals een langere looptijd van het patent (in Europa 10 jaar en in de VS 7 jaar vanaf het moment van registratie van het medicijn in plaats van 20 jaar na de ontdekking van het molecuul), belastingvoordelen, bijdragen in kosten van onderzoek en een versoepeling en vereenvoudiging van de registratie van weesgeneesmiddelen. Er zijn echter maar weinig nieuwe weesgeneesmiddelen door op de markt gekomen. Bovendien zijn ze onbetaalbaar, ondanks de aanzienlijke publieke bijdrage. 'Big farma' is erin geslaagd van de weesgeneesmiddelen even grote melkkoeien te maken als van de blockbusters uit de vorige eeuw. Dat voorspelt niet veel goeds voor de toekomst als de *personalized medication*, de geneesmiddelen op maat, hun opmars voortzetten. Daarbij worden middelen ontwikkeld voor steeds specifiekere, en dus kleinere patiëntengroepen en zullen de prijzen verder stijgen.

Het besef dringt door dat de zaken uit de hand zijn gelopen en dat radicale veranderingen in de ontwikkeling van geneesmiddelen onvermijdelijk zijn. Het is niet meer geloofwaardig dat een industrie die geld genoeg heeft voor de knapste koppen en de meest geavanceerde apparatuur ter wereld decennia lang tussen 80 en 95 procent van zijn projecten ziet mislukken. Zo zei Sir Andrew Witty, directeur van GSK, in maart 2013 tegen persbureau Reuters: 'Als je niet meer zo vaak met mislukkin-

Sharon en Patrick Terry

Vlak voor Kerstmis 1995 hoorden de Amerikaanse Sharon en Patrick Terry dat hun twee kinderen een zeldzame erfelijke ziekte hebben: PXE, pseudoxanthoma elasticum. Door verkalking verliezen elastische vezels in het lichaam hun elasticiteit, wat onder meer leidt tot blindheid en hartproblemen. De Terry's verzamelden zoveel mogelijk informatie over PXE, maar die sprak elkaar tegen en wetenschappers bleken niet echt geïnteresseerd in de oorzaak en behandeling van PXE. Bouwondernemer Patrick en theologe Sharon namen het heft in eigen hand en richtten de non-profit onderneming PXE International op, die geld voor wetenschappelijk onderzoek naar PXE ophaalt en projecten

uitzet en coördineert. De inspanningen van de Terry's hebben geleid tot het opzetten van een wereldwijd register met meer dan 2.000 patiënten, een bloed- en weefselbank, het ont-rafelen van het gen dat verantwoordelijk is voor PXE en een diagnostische test voor de aandoening. Het patent voor het gen werd overgedragen aan PXE International. Nu zijn studies gaande naar mogelijke medicijnen en ondersteunende therapie. Zonder de geconcentreerde aandacht van deze ouders op de ziekte van hun kinderen en hun voortdurende inspanning om kennis en fondsen bijeen te krijgen, zou de moleculaire basis van PXE nog steeds een mysterie zijn.

gen komt, kun je de kosten van medicijnontwikkeling enorm verminderen (...) Het is volledig haalbaar om de efficiëntie in de industrie te verbeteren en dat door te geven in lagere prijzen.' Het is niet meer aanvaardbaar dat een industrie die zo slecht presteert, financieel blijft floreren door producten van levensbelang op de markt te brengen tegen exorbitante prijzen, waardoor ze voor veel patiënten onbereikbaar zijn. Het is sociaal niet meer te



Patiënten nemen steeds vaker het heft in eigen hand om aandacht voor hun ziekte te vragen en geld voor onderzoek op te halen. Zoals met het opfietsen van de Alpe d' Huez.

tolereren dat de beschikbaarheid van een primaire levensbehoefte als geneesmiddelen eenzijdig wordt bepaald door de producenten, uitsluitend op basis van de te verwachten winst.

Patiëntenmacht

Het winstprincipe in de farmaceutische industrie moet daarom worden vervangen door het zorgbeginsel. In de huidige westerse samenleving lijkt dat niet mogelijk zonder inperking van de vrije markt, een ingreep die niet snel wordt verwacht. De enige hoop is de macht van de consument, in dit geval: *patient power*. Vrienden en familie lobbyen samen met patiënten of hun ouders voor de verbetering van de situatie van patiënten. Ze zorgen dat vertegenwoordigers van patiënten een belangrijke stem in beleid en wetgeving krijgen door zitting in alle beleids-, advies- en uitvoeringsorganen van de gezondheidszorg te eisen. Ook halen ze geld op waarmee ze de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen kunnen sturen – soms nemen ze die

zelf ter hand en beginnen ze een eigen *not for profit* bedrijf. Zonder de medewerking van patiënten aan klinische studies kan de industrie nooit een nieuw middel op de markt krijgen. Aan hun noodzakelijke medewerking kunnen patiënten voorwaarden verbinden, bijvoorbeeld wat betreft de prijs en beschikbaarheid van de te ontwikkelen medicijnen. De eerste voortekenen daarvan zijn waar te nemen in de Verenigde Staten, waar zich veruit de meeste en meest militante *patient advocates* bevinden. Nederland heeft vreemd genoeg – gezien zijn voorloperpositie in bijvoorbeeld homo-emancipatie en euthanasiewetgeving – een flinke achterstand in de emancipatie van patiënten. Als we die snel inlopen, mogen we misschien nog mee doen met het omvormen van het winstbeginsel tot het zorgbeginsel in de farmaceutische markt.

Dick van Bakkum is bestuursvoorzitter Cinderella Therapeutics.

Van idee tot beursnotering

VRIJDAG 20 september 2013 was niet de meest gelukkige dag voor Hans Schikan. De directeur van het Leidse biofarmaceutische bedrijf Prosensa moest toen een persbericht de deur uit doen over de resultaten van zijn DEMAND III-studie. Daaruit bleek dat Prosensa's veelbelovende middel drisapersen tegen Duchenne Spierdystrofie niet deed wat het moest doen. Het middel leek succesvol in een eerder klinisch onderzoek, maar in deze grotere DEMAND III-studie presteerde het niet beter dan een placebo. Een paar maanden eerder was het bedrijf, dat in 2002 is voortgekomen uit het onderzoek van de vakgroep Humane Genetica van het LUMC Leiden, met succes naar de beurs gegaan en had daar 90 miljoen dollar opgehaald. Vijftien jaar nadat Leidse onderzoekers een idee kregen voor een medicijn tegen deze ernstige erfelijke aandoening was de hoop even de bodem in geslagen en moesten onderzoekers, ouders en patiënten, en de farmaceuten van Prosensa zich flink herpakken om deze tegenslag het hoofd te bieden.

Kleine en grote hordes

Wat Schikan en zijn collega's overkwam, is geen uitzondering binnen de farmaceutische industrie. Onderzoekers die vol enthousiasme aan de slag gaan met hun wetenschappelijke ontdekkingen in de hoop dat die tot een medicijn leiden, krijgen vaak het lid op de neus. Vijftien jaar voordat een eerste idee uitmondt in een middel dat voor een grotere groep patiënten beschikbaar is, zijn geen uitzondering. En niet zelden komt een veelbelovende ontdekking zelfs nooit op de markt, omdat

de kleine en grote hordes op de weg van idee tot geneesmiddel niet kunnen worden genomen. Veel middelen sneuvelen doordat het niet lukt de betrokken stof voldoende betrouwbaar te analyseren of doordat een middel niet stabiel te maken blijkt te zijn.

Vaak sneuvelt een middel in een klinische studie omdat de eindpunten van zo'n studie niet voldoende helder waren. Voor de ziekte van Duchenne bijvoorbeeld, een ernstige erfelijke spierziekte, was vijf jaar geleden nog onbekend wat beschouwd zou moeten worden als een verbetering. Nu gebruikt men de '6 minuten looptest': hoever kan de patiënt lopen in zes minuten tijd en verbetert dat door een behandeling? Maar wat doe je met patiënten die er zo slecht aan toe zijn dat ze niet kunnen lopen? Dan moeten de onderzoekers uitwijken naar het vaststellen van wel of geen verbetering in de functie van de bovenste ledematen.

Ook in een eerder stadium kunnen er al problemen optreden omdat diervormen, die overeenkomen met de ziekte bij mensen, ontbreken. Zo zijn er zeer veel zaken en uitdagingen die moeten worden opgelost in het traject naar een werkzaam medicijn. Die uitdagingen zijn vooral groot bij niet-eerder behandelbare ziekten als de ziekte van Duchenne.

Die lange weg kost niet alleen veel tijd, vooral ook geld. Zeker als een potentieel nieuw middel de basis is van een nieuw bedrijfje, zoals het middel tegen de ziekte van Duchenne dat is voor Prosensa. Als een bedrijf net begint, is er nog geen omzet en dus feitelijk geen geld voor het onderzoek en de



ontwikkeling van het product. Dan is het soms een kwestie van geld ophalen bij vrienden en bekenden en goedwillende mecenasen. Soms weten patiëntenverenigingen geld los te peuteren bij goede doelenorganisaties. De Nederlandse vereniging van patiënten met de ziekte van Duchenne haalt elk jaar veel geld op voor onderzoek. In het buitenland vinden zulke initiatieven ook plaats. Ook het succesvolle Nederlandse initiatief Alpe d'HuZes, waarbij gesponsorde wielrenners de Alpe d'Huez opfietsen, stoelt op het idee geld op te halen dat rechtstreeks aan onderzoek wordt besteed – in

dit geval kankeronderzoek. Ook het onderzoek van Prosensa is in het begin gefinancierd door patiëntenverenigingen.

In een later stadium heeft het kleine biotech bedrijf zich gewend tot een grotere partner (de farmaceutische GSK) voor samenwerking. Die zegde toe tot zo'n half miljoen euro 'mijlpaalbetalingen' te doen afhankelijk van de vorderingen, en in het onderzoek te investeren. Voor zo'n financiering moeten hoopgevende data uit klinische studies of dierexperimenten beschikbaar zijn, anders ontmoeten de enthousiaste medicijnontwikkelaars vooral scepsis. Dat er onvoldoende verschil was op de looptest tussen de jongens met de ziekte van Duchenne die wel en die geen drisapersen kregen, kan ertoe leiden dat de verdere betalingen van GSK worden opgeschort. Hoe het nu verder met het middel gaat, is nog onbekend. Een grondige analyse van waarom drisapersen, ondanks eerder hoopvolle resultaten, faalde in de DEMAND III-studie moet duidelijk maken of er nog toekomst voor het middel is of dat het moet worden bijgeschreven bij de ruim 90 procent van goede ideeën die uiteindelijk niet de eindstreep van geregistreerd medicijn haalt.

Dit artikel is ondermeer gebaseerd op een gesprek met Hans Schikan, directeur Prosensa, Leiden.

Soms is er een onverwachte terugslag bij het ontwikkelen van een medicijn, zoals bij dat voor de ziekte van Duchenne.

Epiloog

We kunnen niet zonder geneesmiddelen, maar wonderpillen

GENEESMIDDELEN WEKKEN al sinds jaar en dag maatschappelijke verwondering en fascinatie, maar ze zijn ook onderwerp van debat en verontwaardiging. Geneesmiddelen genereren belofte en hoop: dat die snerpende pijn, de aanhoudende hoest, de uitdijende zweer en het groter wordende gezwel zullen verdwijnen. Dat is vandaag niet anders dan honderd jaar geleden. Toen was het vooral pappen en nathouden met poeders, drankjes en smeermiddelen als *snake oil* tegen jicht en arsenicum tegen syfilis. Nu gaat het om antibiotica tegen infecties, taxol tegen kanker, Viagra tegen impotentie en TNF-alpha tegen reuma. Veel van de ziekten en kwalen mogen zijn veranderd, medicijnen hebben nog steeds dezelfde rol als weleer: het bieden van soelaas voor pijn en ziekte en het vergroten van de gezondheid en de kwaliteit van leven. En voor hun gezondheid en hun leven hebben mensen veel geld over. Net als vroeger.

Dat is tegelijkertijd een belangrijk onderwerp van debat en maatschappelijke verontwaardiging. Maken de farmaceutische bedrijven geen misbruik van die behoefte aan hoop? Hebben ze niet al te gemakkelijk een panacee voor elke kwaal, mits wordt betaald? Leggen patiënten niet al te comfortabel hun lot in handen van de moderne pillendraaiers en tonicumbrouwers? En doen die medicijnen wel wat ze zouden moeten doen of wegen de bijwerkingen meestal niet op tegen het farmacologische effect? Dat debat vindt steeds vaker plaats. Of het nu gaat om de ontwikkeling van een geneesmiddel voor de ziekte van Duchenne, een HPV-vaccin tegen baarmoeder-

halskanker of de hijgerig aangekondigde lustpil voor vrouwen.

Crisis

De geneesmiddelensector zit in een crisis. Het wordt moeilijker om nieuwe werkzame stoffen te vinden en toe te passen in medicijnen. Dit betekent dat weinig echt nieuwe middelen op de markt komen – middelen waarop patiënten en dokters zitten te wachten. Ontwikkeling en registratie van nieuwe middelen worden moeilijker. De ontwikkeling duurt langer en de kosten stijgen flink. In 15 jaar – de tijd die het gemiddeld duurt voor een ontdekte stof als medicijn op de markt – stegen de kosten voor onderzoek en ontwikkeling van de Amerikaanse farmaceutische industrie met een factor 2,6 – tot 48,5 miljard dollar. Maar, zeggen critici, de verkopen namen in die periode evenveel toe – tot 295 miljard dollar. Zo leverde in 15 jaar elke dollar die werd geïnvesteerd in de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel 6,21 dollar op. Geen slecht rendement. Dat wekt wantrouwen. Artsen, patiënten en verzekeraars roepen in koor dat de kosten van geneesmiddelen de pan uit rijzen. Veel medicijnen voor kanker of reuma bijvoorbeeld, kosten vele tienduizenden euro per jaar en er zijn enkele geneesmiddelen voor zeer zeldzame aandoeningen die het tienvoudige kosten. Is de kritiek terecht?

Bij een geneesmiddel gaat het steeds om een molecuul, een chemische of biologische stof, dat farmacologisch 'iets doet' met mensen. Dat 'iets' hangt af van het betreffende middel, maar ook van de specifieke maatschappelijke context waarin dat

bestaan niet



Mensen vragen meer transparantie van farmaceutisch bedrijven.

middel wordt gebruikt. Die context is cruciaal voor de betekenis van een geneesmiddel. Een medicijn is dan ook veel meer dan een optelsom van louter farmacologische effecten. Zo is in vele culturen het voorschrijven van een geneesmiddel een sociale bevestiging dat de patiënt een serieus probleem heeft dat aandacht behoeft.

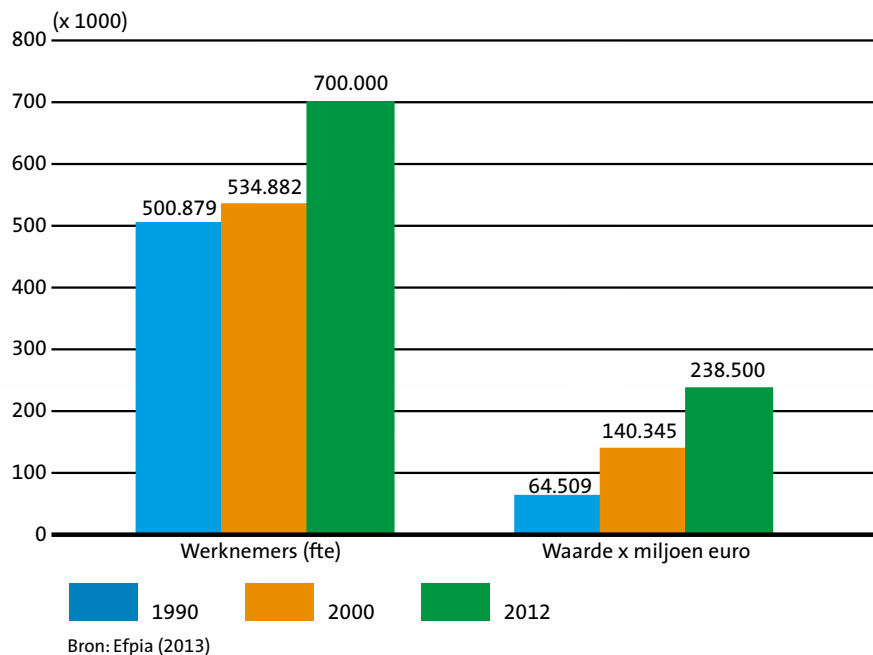
Economische context

Aan de andere kant maken geneesmiddelen ook deel uit van de economische en financiële wereld, ze zijn deel van het economische krachtenspel van

vraag en aanbod. Zo zien bijvoorbeeld pensioenfondsen in Nederland aandelen in farmaceutische bedrijven als een aantrekkelijke belegging, al menen sommigen dat de jaren van exorbitante winsten voorbij zijn. En verzekeraars die de kosten van geneesmiddelen elk jaar zien stijgen, beleven innovatie vanuit hun optiek vaak meer als een kostenprobleem dan als een nieuwe mogelijkheid om patiënten aan een betere behandeling te helpen.

Patiënten vragen om meer transparantie, toegankelijke informatie en voorlichting, die

Economisch belang farmaceutische industrie in Europa



De werkgelegenheid in de Europese farmaceutische industrie steeg in 2012 tot 700.000 voltijdsbanen; de verkoopwaarde van de geproduceerde medicijnen steeg naar 238,5 miljard euro.

verder gaat dan wat strikt wettelijk verplicht is. Autoriteiten worden steeds vaker publiekelijk ter verantwoording geroepen voor besluiten die ze nemen over de toelating en bewaking van geneesmiddelen, de bijwerkingen van bepaalde producten of het gebrek aan transparantie over deze zaken.

Grote gedrevenheid

Die wereld van boeiende vergezichten op wetenschappelijke en technische mogelijkheden, op belofte en hoop, maar ook op zorgen, paradoxen, (te) hoge verwachtingen en in toenemende mate twijfels over wat geneesmiddelen wel en niet kunnen, is in dit cahier aan bod gekomen. Er is kritiek geuit op de farmaceutische industrie. Haar is echter ook lof toegezwaaid voor het verbeteren van de kwaliteit van leven en het vergroten van de levensverwachting van patiënten die, nog niet zo

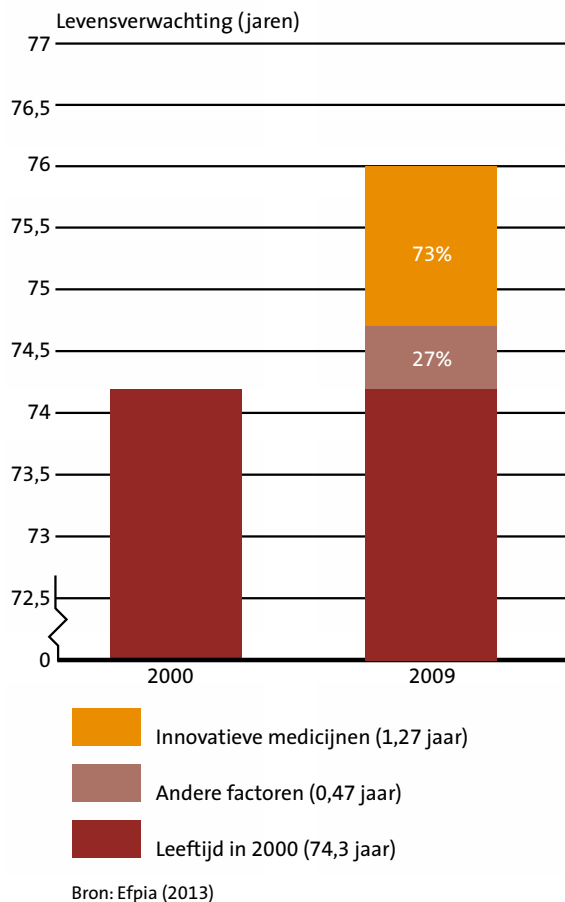
heel lang geleden, anders een kormmervol bestaan zouden leiden. Er is geschreven over emotie en betekenissen, en over meer technische aspecten als placebo's, farmacogenetica, biomarkers en gerandomiseerd klinisch onderzoek. Over waarom geneesmiddelen soms extreem duur zijn en soms goedkoper dan Smarties en waarom de toepassing van geneesmiddelen in de klinische praktijk nog niet altijd optimaal is. In dit cahier zijn veel experts direct of via een interview aan het woord gekomen.

Uit vrijwel alle passages in dit cahier blijkt de enorme gedrevenheid en motivatie er iets goeds van te maken, wetenschap te bedrijven en innovatie te bewerkstellingen met het doel patiënten beter te maken of het systeem zo in te richten dat er doelmatig met publieke middelen wordt omgegaan. Maar het wordt ook duidelijk dat succes in de farmacie geen vanzelfsprekendheid is. Eén positief besluit van de gezondheidsautoriteiten of één negatieve klinische studie kan een geneesmiddeleninnovatie maken of breken.

Internationale netwerken

Er zijn feitelijk slechts een paar plaatsen in de wereld waar echt de dienst wordt uitgemaakt in de farmacie, waar uiteindelijk besloten wordt of een patiënt uit Middelburg of Doetinchem een bepaalde farmacotherapie kan krijgen. Die plekken zijn de hoofdkantoren van de farmaceutische bedrijven in New York, Basel of Londen. Daar worden de rekeningen gemaakt, wordt bepaald wat het perspectief op het terugverdienen van investeringen in een innovatief middel is en of het naar de markt wordt gebracht of niet. De globalisering van de geneesmiddelensector gaat erg ver. Veel studies met geneesmiddelen vinden buiten Europa en de Verenigde Staten plaats. Van alle grondstoffen komt meer dan 80 procent uit India en China en de registratie van geneesmiddelen en de bewaking van hun veiligheid geschiedt in toenemende mate binnen internationale netwerken van geneesmiddelautoriteiten.

Geneesmiddelen verhogen levensverwachting



Tussen 2000 en 2009 steeg de gemiddelde levensverwachting in de geïndustrialiseerde wereld met 1,74 jaar tot 76 jaar. 73 procent (1,27 jaar) daarvan wordt toegerekend aan nieuwe geneesmiddelen.

Haatliefde verhouding

Ook uit dit cahier blijkt de onmiskenbare haatliefde verhouding tussen de samenleving en de farmaceutische industrie. Er is waarschijnlijk geen sector waar het publieke en private belang elkaar zo indringend ontmoeten als in de farmacie. Dat levert spanningen en irritaties op. De roep om het geneesmiddelenstelsel anders in te richten, wordt steeds sterker. Ook al zijn de voorgestelde oplossingsrichtingen nog heel divers en vaak onrijp. Vast staat dat ook de industrie zelf flink in beweging is op het gebied van meer transparantie en maatschappelijk verantwoordelijk ondernemen – niet in de laatste plaats vanuit lijfsbehoud.

Het is een feit dat vrijwel alle grote doorbraken in de farmacotherapie – van hiv-middelen tot oncologische medicijnen – afkomstig zijn van de industrie. Overigens geschiedde dat in veel gevallen mede op basis van kennis uit academische centra uit de hele wereld. Vandaag de dag staat de output van de geneesmiddelenontwikkeling niet altijd meer in verhouding tot de gigantische investeringen die er mee gepaard gaan. Er gaat steeds meer geld – ook publiek geld – in en er komt steeds minder uit. Er is veel discussie over hoe dat komt. Ook dit cahier heeft niet het finale antwoord. Met als rode draad: ‘geneesmiddelen, we kunnen niet zonder, maar wonderpillen bestaan niet’, heeft dit cahier wel een aantal thema’s aangestipt en hebben de auteurs soms een oplossingsrichting gegeven voor de grote wetenschappelijke, technologische en maatschappelijke uitdagingen in de farmaceutische wereld.

De redactie

Daar staat tegenover dat het besluit een geneesmiddel te vergoeden of op te nemen in het verzekeringspakket een nationale verantwoordelijkheid is. Zo’n besluit leidt soms tot verontwaardiging. Hoe kan een nieuw geneesmiddel wel Europees goedgekeurd zijn, maar niet worden vergoed? Dat gebeurt bijvoorbeeld bij erg dure weesziekten. Ook hierbij gaat het niet zozeer om het afzonderlijke molecuul, maar vooral om de context waarin het molecuul tot geneesmiddel wordt. In dit geval hoop biedt voor ernstig zieke patiënten met weinig perspectief.

Interessante websites

www.cbg-meb.nl

Het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen geeft veel informatie over geneesmiddelen in Nederland.

www.ema.europa.eu

De Europese geneesmiddelenautoriteit EMA geeft informatie over nieuwe of van de markt gehaalde geneesmiddelen en over veiligheid.

www.lareb.nl

Nederlands meldpunt voor bijwerkingen van geneesmiddelen rapporteert over bijwerkingen. Je kunt zoeken op geneesmiddel.

www.therapietrouwmonitor.nl

Geeft cijfers over chronisch medicijngebruik, ervaringen met geneesmiddelen en therapietrouw.

www.nivel.nl

Het Nivel doet onderzoek in de gezondheidszorg, vooral in de eerste lijn. Op de website is veel te vinden over onderzoek naar medicijnen en medicijngebruik.

www.vsop.nl

Bij de VSOP, voor zeldzame en genetische aandoeningen, zijn 66 patiëntenorganisaties aangesloten. De website geeft veel informatie over zeldzame ziekten en weesgeneesmiddelen. Hier ook informatie over de ziekten van Duchenne, Pompe en Fabry.

www.nefarma.nl; www.efpia.nl; www.phrma.org

Brancheorganisaties van farmaceutische bedrijven in Nederland, Europa of de Verenigde Staten geven veel feiten en cijfers over geneesmiddelen.

www.cinderella-tx.org

Cinderella houdt zich bezig met het ontwikkelen van stiefkindmedicijnen en zoekt op creatieve wijze naar middelen voor 'vergeten' groepen patiënten.

www.cvz.nl

College voor Zorgverzekeringen adviseert over de (vergoeding) van zorg in Nederland. Daarvan maken geneesmiddelen een belangrijk deel uit.

www.100jaarfarmacologie.nl

Alles over geneesmiddelen en de geschiedenis van de farmacologie in Nederland.

www.sleutel-slot.nl

Bouw zelf je medicijn! (door Schering-Plough gesponsorde site)

www.sanquin.nl

Over de bloedvoorziening en veiligheid van bloed in Nederland.

www.mammaprint.nl

Alles over de mammaprint die wordt gebruikt bij de toepassing van chemotherapie bij borstkanker.

www.smitvisch.nl

Website van Cees Smit, voorvechter voor patiëntenrechten bij onder andere geneesmiddelenonderzoek.

Auteurs

Dit cahier is samengesteld door:

Prof. dr. J.T. (Jaap) van Dissel, hoogleraar Interne Geneeskunde (infectieziekten), LUMC Leiden en directeur Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.

Prof. dr. H.G.M. (Bert) Leufkens, hoogleraar Farmaco-epidemiologie, Universiteit Utrecht en voorzitter Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Prof. dr. A.H.L.M. (Toine) Pieters, hoogleraar Geschiedenis van de Farmacie, Universiteit Utrecht.

M. (Maarten) H. Evenblij, freelance wetenschaps-journalist, eindredacteur cahier Het geneesmiddel.

De volgende deskundigen hebben bijgedragen aan dit cahier:

Prof. dr. D.W. (Dick) van Bakkum, emeritus hoogleraar Radiobiologie en Experimentele Transplantatiebiologie. Bestuursvoorzitter Cinderella Therapeutics, een non-profit stichting die probeert verwaarloosde geneesmiddelen naar de patiënt te brengen. Van Bakkum werkte vanaf 1960 aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen bij TNO, universiteiten en in internationaal verband en van 1993 tot 2007 bij de industrie.

Dr. A. (Bert) Boer, arts, lid van de Raad van Bestuur van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) – portefeuille zorg en ondermeer verantwoordelijk voor adviezen over het vergoedingspakket van (genees)middelen en medische behandelingen.

Prof. dr. D.D. (Douwe) Breimer, emeritus hoogleraar Farmacologie en oud-Rector Magnificus Universiteit Leiden.

Prof. dr. D.J.A. (Daan) Crommelin, hoogleraar Biofarmacie, Universiteit Utrecht.

Prof. dr. P.A. (Pieter) de Graeff, internist en hoogleraar Farmacotherapie, UMC Groningen en lid van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en het Committee for Medicinal Products for Human Use van het European Medicines Agency (CMPH-EMA)

Prof. dr. H.J. (Henk-Jan) Guchelaar, hoogleraar Klinische Farmacie, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog, afdelingshoofd Klinische Farmacie en Toxicologie, LUMC Leiden.

Prof. dr. A.P. (Anita) Hardon, hoogleraar Antropologie van Zorg en Gezondheid, afdeling Sociologie en Antropologie, Universiteit van Amsterdam.

Prof. dr. A.W. (Arno) Hoes, hoogleraar Klinische Epidemiologie en Huisartsgeneeskunde, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht en lid van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Dr. A.C. (Agnes) Kant, epidemioloog, directeur van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Prof. dr. H.G.M. (Bert) Leufkens, voorzitter Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en hoogleraar Farmaco-epidemiologie, Universiteit Utrecht.

Prof. dr. A.H.L.M. (Toine) Pieters, hoogleraar Geschiedenis van de Farmacie, afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Universiteit Utrecht en senior

onderzoeker afdeling Metamedica, VUmc Amsterdam.

Prof. dr. J.A.M. (Jan) Raaijmakers, hoogleraar Technology Assessment van geneesmiddelen, Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht en vice President External Scientific Collaborations, GlaxoSmithKline Europa.

Drs. H.G.C.P. (Hans) Schikan, apotheker, directeur Prosensa, Leiden.

Dr. C. (Cees) Smit, bedrijfseconoom, hemofilie-patiënt, lid van de Adviescommissie Pakket van het College voor Zorgverzekeringen en voorzitter van de ZonMw-commissie Patiëntenparticipatie in Onderzoek en Beleid.

Dr. R.H.A. (Roger) Sorel, farmaceut en apotheker, voormalig directeur Interpharm en Brocacef, nu lid raad van commissarissen van farmaceutische groothandel Brocacef Groep nv.

Beeldresearch: B en U, Amsterdam

Foto omslag: Shutterstock

Shutterstock: p. 5, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 21, 22, 24, 26, 28, 29, 35, 39, 41, 45, 48, 54 o, 55, 56, 57, 58, 59, 62, 64, 66, 67, 69, 72 o, 83

Hollandse Hoogte, Amsterdam: p. 6, 12, 34, 37, 40, 42, 49, 63, 79

Theo Pasveer BNO Cartographics, Deventer: p. 9, 13, 18, 19, 30, 31, 33, 36, 44, 50, 52, 53, 54 b, 70, 71, 72 b, 75, 77, 84, 85

Imageselect, Wassenaar: p. 73, 81

Stichting Biowetenschappen en Maatschappij
werkt samen met:

Dit cahier is mede tot stand gekomen door:

kennislink.nl
maakt nieuwsgierig



In dit nummer:

- **Medicijnen op de bon**
- **Actieve placebo**
- **Toenemend wantrouwen**
- **Piepende medicijndoosjes**
- **Prijskaartje van het leven**
- **Farmacogenetica**

Redactie

Jaap van Dissel

Bert Leufkens

Toine Pieters

Maarten Evenblij (eindredactie)

Met een voorwoord van Hugo Hurts

Directeur Geneesmiddelen, ministerie van VWS

**Biowetenschappen
en Maatschappij**

Nederland geeft jaarlijks zo'n 4 miljard euro uit aan ruim 13.000 verschillende geneesmiddelen. Die geneesmiddelen hebben ons leven enorm verbeterd en verlengd. Dat komt mede doordat hun veiligheid en werkzaamheid aan strenge regels zijn gebonden. Want medicijnen zijn geen snoepjes en lang niet bij elke patiënt wegen de voordelen van een geneesmiddel op tegen de nadelen. Sommige mensen zijn minder of ongevoelig voor een medicijn, terwijl ze wel last hebben van bijwerkingen. Nieuwe onderzoeksmethoden proberen daar iets aan te doen.

Overall waar veel geld omgaat en waar het geregeld gaat om kwesties van leven en dood, lopen de emoties hoog op. Zo ook rond medicijnen. Veel patiënten zijn blij met een middel tegen hun kwalen, anderen zijn teleurgesteld dat het er voor hun aandoening nog niet is. Dat kan komen doordat farmaceuten het betreffende ziekteproces niet goed begrijpen, er geen veilige en werkzame stof te maken valt of omdat zo'n medicijn onvoldoende winst oplevert. Daarmee is de farmaceutische industrie in een crisis gekomen: het aantal nieuw ontwikkelde middelen neemt af, de prijzen van wel ontwikkelde medicijnen stijgen en het vertrouwen van het publiek daalt.

Dit cahier laat zien waarom medicijnen soms echt en soms nep zijn, waarom de ontwikkeling van nieuwe middelen stagneert, waarom farmaceutische bedrijven zowel weldoeners als zakkenvullers zijn en hoe men de balans zoekt tussen veiligheid en werkzaamheid van een medicijn.

