

De overkill aan geneesmiddelen en het tekort van de wet

Jaap Sijmons, Veelke Derckx & Simone Koelewijn¹

Na megaclaims op de tabaksindustrie zijn nu de Amerikaanse farmaceuten aan de beurt voor miljarden dollars. Er is überhaupt veel iatrogene schade door receptmedicijnen. Biedt de Geneesmiddelenwet wel voldoende bescherming?

Inleiding

Een drietal bedrijven in de V.S. trachten voor miljarden dollars hun aansprakelijkheid voor het op de markt brengen van zware opiaten af te kopen.² De rechter in de staat Oklahoma veroordeelde Johnson & Johnson ter zake recent tot betaling van \$ 572 miljoen.³ Purdue Pharma schikte daarna duizenden rechtszaken voor \$ 3 miljard en vroeg vervolgens haar faillissement aan.⁴ Het is een stukje van de ontknoping van de 'opioïden-epidemie', waardoor farmaceutische bedrijven worden aangesproken voor de schade van het overspoelen van de markt met in feite legale middelen. Op kleinere schaal is die epidemie ook in Nederland ontstaan. Beschermt de wet daar dan niet tegen? Nee, er is een structureel probleem bij de uitvoering van de Geneesmiddelenwet. Een analyse laat zien dat er reden is voor structurele verbeteringen die recht moeten doen aan de omvang van het gesig-naleerde probleem.

Een zorgelijk signaal over het medicijngebruik in het algemeen

Wij zien in de laatste decennia een sterk toegenomen medicijngebruik.⁵ Wereldwijd wordt naar een recente schatting zelfs de meerderheid van de medicijnen verkeerd voorgeschreven, verstrekt of verkocht en neemt ongeveer de helft van de patiënten de medicijnen niet volgens voorschrift in.⁶ De World Health Organization wees in 2010 al op de risico's van medicalisering en polyfarmacie (de stapeling van prescripties, voornamelijk bij ouderen),⁷ van het voorhanden hebben van ongebruikte medicatie en van verkeerd gebruik of onjuiste dosering van medicatie.⁸ De zorg blijkt niet ongevoelig voor de strategieën en activiteiten van de farmaceutische industrie, die het gebruik pushen door marketing.⁹ De Gezondheidsraad wees nog recent op deze rol van de farmaceutische industrie bij het ontstaan van ongewenste medicalisering, bij-

voorbeeld door overdreven ziekte-definitie, te rooskleurige beeldvorming van de effectiviteit van haar medicijnen en gebrek aan transparantie over haar geneesmiddelenonderzoek.¹⁰

Daar moeten we wel tegenover stellen, dat een ander probleem een gebrek aan toegang tot goede geneesmiddelen kan zijn. Dat geldt zelfs voor de pijnstillers als opioïden.¹¹ De belangrijkste drempel voor met name nieuwe innovatieve geneesmiddelen met bewezen werkzaamheid is vaak de prijs, die bij octrooimiddelen soms torenhoog is. De Minister van VWS heeft als instrument hier de Wet geneesmiddelenprijzen en kan een maximumprijs voor een geneesmiddel vaststellen, maar de ultieme onderhandelingsoptie voor farmaceutische bedrijven is dan teneinde prijsbederf op de wereldmarkt te voorkomen, om het middel in Nederland helemaal niet aan te bieden. In geheime onderhandelingen weet de minister vaak een compromis te bereiken.¹² Aan de andere kant is er weer het probleem dat de generieke middelen (met verlopen octrooi) juist weer te goedkoop kunnen worden en daarom uitsluitend nog te produceren in lage lonen landen met daaraan verbonden leverings- en kwaliteitsproblemen.¹³ Voor beide internationale problemen heeft de Nederlandse wet geen goede oplossing, doch verdere behandeling van dit vraagstuk ligt buiten het bestek van dit artikel.

Zorgen verkeerd medicijngebruik

De gedurige stijging in 'geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen' is een indicatie van het andere feilen van ons systeem. Volgens definitie betreft dit de ziekenhuisopnamen die mogelijk zijn veroorzaakt door een of meer van de gebruikte geneesmiddelen van de patiënt. Reeds in 2006 is gewezen op het grote aantal vermijdbare ziekenhuisopnames in het HARM (Hospital Admission Related to Medication)-rapport. Van de 738.136 acute opnames in

Nederland per jaar waren ruim 41.000 opnames geneesmiddel-gerelateerd en ruim 19.000 opnames daarvan potentieel vermijdbaar. Ondanks verbetermaatregelen – de ‘HARM-Wrestling 2009 – zagen we een zich doorzetende stijging in geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnamen,¹⁴ namelijk van circa 50.000 in 2008 naar ruim 65.000 in 2013, waarvan in 2013 ongeveer 27.500 ziekenhuisopnamen, met name boven de 65 jaar, hadden kunnen worden vermeden. De vermijdbare schade door geneesmiddelen buiten de ziekenhuisopnamen is nog steeds een ‘dark number’, omdat patiënten de schade vaak niet aan de gebruikte middelen toeschrijven en artsen onvoldoende deze schade melden.¹⁵ Cijfers uit de VS geven aan dat onjuist gebruik van geneesmiddelen een grote bijdragende factor is bij de 241.000 sterfgevallen per jaar ten gevolge van een medische fout.¹⁶ De Europese Commissie schatte dat jaarlijks 197.000 EU-burgers overlijden aan bijwerkingen van medicijnen en voor de EU in totaal circa 5% van ziekenhuisopnamen aan geneesmiddelen gerelateerd is.¹⁷ Verkeerd medicijngebruik scoort hoog bij overbehandeling,¹⁸ zoals het voorschrijven van antidepressiva bij lichte stemmingsstoornissen.¹⁹

In de vorige eeuw zagen we de nodige hoopvolle doorbraken in de farmacie, maar die ontwikkeling flauwde naar het einde van de eeuw af.²⁰ Het verdienmodel van de farmaceutische bedrijven geraakte onder grote druk: nieuwe middelen werden vaak ‘meer van hetzelfde’. Prominente klokkenluiders verhieven inmiddels hun stem tegen de *push* van geneesmiddelen door de farmacie. ‘*Lethal but legal*’ luidde de aanklacht van Nicholas Freudenberg (hoogleraar aan de New York School of Public Health).²¹

Auteurs

1. Prof. mr. J.G. Sijmons is hoogleraar Gezondheidsrecht en mr. V.L. Derckx en mr. S. Koelewijn zijn gezondheidsrechtjuristen, allen verbonden aan de Universiteit Utrecht. Jaap Sijmons is daarnaast advocaat gezondheidsrecht bij Nysingh advocaten-notarissen NV. De auteurs hebben op geen enkele wijze enige afhankelijkheid ten opzichte van de hoofdrolspelers in dit artikel: de farmaceutische bedrijven, noch ten aanzien van zorgverzekeraars die wij een belangrijke rol toedichten.

Noten

- Bericht op www.skipper.nl, 8 augustus 2019: ‘Voorstel miljardenschikking opiaten-epidemie’.
- Medisch Contact*, 5 september 2019, jrg. 74, 36, p. 8-9.
- NRC Handelsblad* 14 en 16 september 2019.
- J. Busfield, ‘A pill for every ill’: explaining the expansion in medicine use, *Social Science & Medicine* 2010, 70, p. 934-941.
- N. Freudenberg, ‘Big Tobacco: rolmodel of paria voor de farmaceutische industrie’, *Ge-Bu* 2016, nr. 7, p. 84-88.
- Zie voor Nederland: RIVM, *Polyfarmacie*

bij kwetsbare ouderen. *Inventarisatie van risico’s en mogelijke interventiestrategieën*, RIVM 2013, p. 7. Volgens de gehanteerde definitie van de SKF (vijf of meer geneesmiddelen tegelijkertijd gebruiken) is circa één op de zeven medicijngebruikers polyfarmaciepatiënt (Data en Feiten 2018, p. 17).

8. WHO, *Medicines: Rational Use of Medicines*, WHO Factsheet. nr. 338. Genève: WHO 2010.

9. Over de verleiding van voorschrijvers door de ‘big farma’, zie van J. Groopman, Harvard Medical School, *How Doctors Think*, New York/Boston: Mariner Books 2008, chap. 9, ‘Marketing, Money, and Medical Decisions’, p. 203-233.

10. Gezondheidsraad, *Maat houden met medisch handelen*, Advies aan de minister van VWS, nr. 2017/06, Den Haag, 2017, p. 24-25.

11. Zie M.J.M. Franken, *Appropriate access tot opioïd medicijnen. A legal & policy perspective* (diss. Utrecht), 11 september 2019.

12. Zie de open brief van de Minister Medische Zorg (B. Bruins) in *de Volkskrant* 27 augustus 2019.

13. W. de Groot & H. Stade van den Brink,

Prominente klokkenluiders verhieven inmiddels hun stem tegen de *push* van geneesmiddelen door de farmacie

Drie scheidend hoofdredacteurs van het vooraanstaande British Medical Journal en het New England Journal of Medicine deden hun beklag over de gecorrumpeerde publicatiepraktijk over geneesmiddelenonderzoek van de *Big Pharma*.²² Psychiater David Healy en onderzoeker Peter Gøtzsche (oprichter Cochrane Collaboration),²³ en in Nederland Dick Bijl (oud-huisarts, epidemioloog en oud hoofdredacteur van het Geneesmiddelen-Bulletin)²⁴ stelden structurele misstanden in de farmacie aan de kaak, schijnbaar nog zonder al te veel effect.

Enkele voorbeelden

Het ‘succes’ van oxycodon

Zo vond in Nederland recent in korte tijd een ‘explosie’ van het gebruik van de potentieel zwaar verslavende opioïde oxycodon plaats, waarbij het gebruik in tien jaar tijd vervijfvoudigde.²⁵ Het middel oxycodon had reeds een dubieuze reputatie. Purdue Pharma werd al in 2007 veroordeeld met een torenhoge boete van ruim \$ 600 miljoen voor de misleiding met betrekking tot het verslavend

‘Geneesmiddelen zijn meestal te goedkoop’, *Zorgvisie* 17 augustus 2019, zie www.zorgvisie.nl/geneesmiddelen-zijn-meestal-te-goedkoop en de daarin genoemde literatuur.

14. Ministerie VWS, *Eindrapport: Vervolg-onderzoek medicatieveiligheid*, VWS, 2017, p. 12 en p. 110 (tabel 47).

15. www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/bijwerkingen-melden-moet-beter.htm.

16. N. Freudenberg, ‘Rolmodel of paria voor de farmaceutische industrie’, *Ge-Bu* nr. 7 (2016)50.

17. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacos/pharm-pack_12_2008/memo_pharmacovigilance_december_2008_en.pdf. Vergelijk J.R.

Laporte, ‘Fifty years of pharmacovigilance – Medicines safety and public health’, *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2016, 25, p. 725–732.

18. J. Le Fanu, ‘Mass medicalisation is an iatrogenic catastrophe’, *BMJ* 2018;361:k2794.

19. N.J. de Wit & P. Engelfriet, ‘Ongewenste medicalisering. Over de aard en achtergronden van te veel geneeskunde’, *NTvG* 2018;162:D3545.

20. Zie J. Le Fanu, *The rise and fall of modern medicine*, London: Little, Brown & Company 1999/2009, p. 189-195 en 246-251.

21. N. Freudenberg, *Lethal but legal*, Oxford: Oxford University Press Inc. 2016.

22. M. Angell M., *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it*, New York: Random House 2004; J.P. Kassirer, *On the Take: how medicine’s complicity with big business can endanger your health*, Oxford: Oxford University Press 2005; R. Smith, *The Trouble with Medical Journals*, London: Royal Society of Medicine 2006.

23. D. Healy, *Let them eat Prozac*, New York: New York University Press 2004; en P. Gøtzsche, *Deadly medicines and Organised Crime: How Big Pharma Has Corrupted Healthcare*, Radcliff Publishing, 2014.

24. N. Bijl, *Het pillenprobleem. Waarom we zoveel medicijnen gebruiken die niet werken en niet helpen*, Amsterdam: Amsterdam University Press 2018.

25. Zie de brief aan de Tweede Kamerbrief van 1 februari 2019, kenmerk 1476819-186721-GMT. Doch ook reeds eerder *Kamerstukken II* 2016/17, 1650 en 2017/2018, 2959.



effect ervan.²⁶ Deze 'hillbilly heroin' kostte vele mensen in de VS het leven. In 2015 stierven aan de overkant van de oceaan ruim 16.000 mensen aan opioïde pijnstillers en was het overlijden door medicatie (daarvan de overgrote meerderheid door voorgeschreven opioïden) reeds frequenter dan overlijden door een verkeersongeval.²⁷ De 'Surgeon General' riep daarom op tot actie tegen de 'opioïdenepidemie'.²⁸ Dit kon Nederlandse artsen niet ontgaan. Waarom werkten Nederlandse voorschrijvers dan nog steeds mee aan de explosieve groei van het gebruik hier te lande, schreven en schrijven zij nog dit sterk verslavende middel – nuttig bij ernstige pijnen door bijvoorbeeld een ingrijpende operatie of bij een terminale kanker – bij

ontslag na kleine operaties en bij rug- en schouderklachten zo royaal voor?²⁹ Door het verslavende karakter van het middel komen inmiddels steeds meer mensen in de verslavingszorg terecht.³⁰

De bijwerkingen zijn niet mals. Het NVIC meldde over het eerste halfjaar van 2018 al 215 oxycodon-vergiftigingen. 10 tot 20% van de patiënten zou moeten stoppen met oxycodon vanwege ernstige bijwerkingen (oftewel 50.000 tot 90.000 patiënten per jaar).³¹ Met inmiddels ruim 485.000 gebruikers per jaar kunnen we de percentages van mogelijke risico's op een overdosis in absolute getallen *extrapoleren* naar ruim 800 niet-fatale en 400 tot 800 fatale overdoses per jaar. De Nationale Drugsmonitor

van het Trimbos Instituut en het WODC komt op een veel lager aandeel van *geregistreeerde* sterfte door opiaten, namelijk in de orde van 220 in 2017.³² Er blijkt gemakkelijk te worden voorgeschreven (lange kuren, herhaalrecepten: inmiddels vormen dat 7,7% van alle recepten bij huisartsenposten).³³ In de jurisprudentie duiken al strafzaken op over (poging tot) moord met oxycodon als moordwapen.³⁴ En dat terwijl het rationele pijnbestrijdingseffect waarschijnlijk in het algemeen veel minder groot is dan het beeld dat van de werking van het middel is ontstaan, in ieder geval niet wezenlijk beter is dan niet-verslavende pijnstillers als NSAID's (zoals ibuprofen en diclofenac).³⁵

Casus Prozac

Het antidepressivum fluoxetine werd in 1988 in de VS op de markt gebracht onder de handelsnaam Prozac®, een zogenoemde selectieve serotonine-heropname-remmer ('SSRI'). Prozac werd geïntroduceerd als wondermiddel, omdat het niet dezelfde bijwerkingen zou hebben als de bestaande tricyclische antidepressiva. Het zou zelfs in overdoses niet gevaarlijk zijn, vergeleken met de reeds bestaande middelen. Of het nu echt hielp, bleef wel omstreden.³⁶ Latere studies naar antidepressiva bleken vaak een te rooskleurige uitkomst te hebben en studies met negatieve uitkomsten werden vaak niet gepubliceerd.³⁷ Bij milde of matige depressies werken pillen nauwelijks beter dan placebo's. Slechts bij een kleinere groep patiënten met ernstige depressies helpen ze aantoonbaar.³⁸

Door de behandeling met antidepressiva treden bij 8,1% van alle patiënten suïcidegedachten op, natuurlijk juist *het* probleem dat de antidepressiva moeten verhelpen.³⁹ Vergeleken met placebo's verdubbelde de behandeling met antidepressiva de kans op schade gerelateerd aan suïcidaleit, agressie en geweld bij gezonde volwassen vrijwilligers, die niet depressief waren.⁴⁰ Het wetenschappelijk comité voor geneesmiddelen voor de mens (EMHG) waarschuwde in 2005 voor het gebruik van SSRI's bij kinderen.⁴¹ Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas

komen bij gebruik suïcidale gedachten en gedrag soms (0,1-1%) voor.⁴² Dat lijkt weinig, maar er slikken in Nederland per jaar ruim een miljoen mensen antidepressiva (data SFK). Dan spreken we over 1.000 tot 10.000 gebruikers met ernstig suïciderisico elk jaar. Als we het getal van 8,1% (1 op 12) hanteren voor patiënten met suïcidegedachten, dan zijn het er circa 80.000 per jaar. Verder kan agressief gedrag als onderdeel van ontwenningverschijnselen optreden bij het (plotseling) staken van het geneesmiddel. Genoemde bijwerkingen zijn overigens niet exclusief voor fluoxetine. Minister Bruins zag, geconfronteerd met de berichtgeving over SSRI's, niettemin geen taak voor zich weggelegd.⁴³

Een ander signaal gaat uit van de veroordeling door de Rechtbank Midden-Nederland van GlaxoSmithKline voor het niet waarschuwen, dat ondanks het verkrijgen van een handelsvergunning voor het middel Seroxat® (paroxetine) in Nederland het middel geen bewezen werkzaamheid heeft voor minderjarigen en aanzet tot zelfmoordgedrag. De rechtbank achtte de farmaceut aansprakelijk op basis van artikel 6:162 BW.⁴⁴

Statines

Een andere casus betreft de statines, een groep geneesmiddelen die het cholesterol in het bloed verlagen. Ongeveer 2 miljoen mensen in Nederland gebruikten deze cholesterolverlagers in 2018.⁴⁵ Dit hoge aantal heeft te maken met de indicatieverruiming: statines worden niet alleen meer voorgeschreven aan mensen met een sterk verhoogd cholesterolgehalte, maar inmiddels ook preventief aan mensen die om een andere reden een verhoogd risico op hart- en vaatziekten hebben. Voorschrijvers kunnen zich daarbij beroepen op de richtlijnen, die mede onder invloed van de farmaceutische industrie zijn opgesteld en niet alle even goed wetenschappelijk onderbouwd. Volgens de verruimde indicatiestelling heeft een veel te groot deel van de volwassen bevolking statines nodig. Hierdoor wordt de *number needed to treat* voor effect echter steeds groter, dus het

26. Zie A. van Zee, 'The promotion and marketing of OxyContin: commercial triumph, public health tragedy', *Am. J. Publ. Health*, 2009, 99, p. 221-227, aangehaald in Gotsche 2015, p. 81. Zie voor de strafvervolgning in mei 2019: www.rtlnieuws.nl/nieuws/buitenland/artikel/4699381/justitie-vs-pakt-grote-bedrijven-aan-voor-verslavingscrisis.

27. F.M. Helmershorst, 'Overmatig gebruik van opioïden', *Geneesmiddelenbulletin*, nr. 10, 2017 (51), p. 84-85, met name p. 84.

Een recent getal voor 2017 zou reeds ten minste 48.000 sterfgevallen door opioïden zijn. Zie M.J.M. Franken (o.c.), p. 193.

28. V.H. Murthy, 'Ending the Opioid Epidemic – A Call to Action', *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, p. 2413-2415. Zie Helmershorst 2017, p. 85.

29. Oxycodon vooral voorgeschreven bij klachten aan het bewegingsapparaat, Nivel,

Nieuws 2 februari 2019, www.nivel.nl/nl/nieuws.

30. www.rtlnieuws.nl/nieuws/nederland/artikel/4716316/afkickkliniek-stijging-oxycodon-verslaafden-verslaving. Zie de bevestigende antwoorden op Kamervragen hierover: *Kamerstukken II* 2018/19, nr. 3251.

31. Zie voor deze gegevens de NHG-Standaard-Pijn, noot 44 en 45 voor de literatuurverwijzingen.

32. *Medisch Contact* 2019, jg. 74, 36, p.

31. De Nationale Drugsmoitor, *Jaarbericht* 2018, p. 13 komt tot 130 sterfgevallen. De helft wordt toegeschreven aan overdosering, 35% aan suïcide en 13% aan psychische stoornissen en gedragsstoornissen als bijwerkingen: p. 177.

33. Nationale Drugsmoitor, *Jaarbericht* 2018, p. 162.

34. Hof Arnhem-Leeuwarden 21 februari 2017, ECLI:NL:GHARL:2017:1384 en Rb.

Amsterdam 14 maart 2018, ECLI:NL:RBAMS:2018:1478.

35. A.J.F.A. Kerst & H.J.E.M. Janssens, 'Nauwelijks meerwaarde opioïden bij chronische pijn', *Geneesmiddelenbulletin*, nr 8 | 2019 (53), p. 69-73.

36. D. Healy (o.c.), p. 33-37.

37. E.H. Turner e.a., 'Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy', *N Engl J Med* 2008; 358, p. 252-260.

38. I. Kirsch e.a., 'Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration', *PLoS Med.* 2008 februari 5(2):e45.

39. A. Menke, K. Domschke & D. Czamara e.a., 'Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation', *Neuropsychopharmacology*, 2011;37(3), p. 797-807.

40. A. Bielefeldt e.a., 'Precursors to suicidality and violence on antidepressants: systematic review of trials in adult healthy volunteers', *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2016 oktober 109(10), p. 381-392.

41. www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-finalises-review-antidepressants-children-and-adolescents.

42. www.fda.gov/downloads/drugs/drug-safety/ucm088999.pdf respectievelijk www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/f/fluoxetine#bijwerkingen.

43. Antwoord op Kamervragen, *Kamerstukken II* 2018/19, nr. 1858.

44. Rb Midden-Nederland 30 mei 2018, ECLI:NL:RBMNE:2018:2298.

45. Stichting Farmaceutische Kengetallen 22 november 2018, onder verwijzing naar *Pharmaceutisch Weekblad*, jrg. 153, nr. 47.

Volgens de verruimde indicatiestelling heeft een veel te groot deel van de volwassen bevolking statines nodig

effect per patiënt neemt af, terwijl de bijwerkingen en negatieve effecten voor hen gelijk blijven.⁴⁶

Die mogelijke bijwerkingen van statines zijn niet onschuldig. Concludeerde de Gezondheidsraad in 2000 nog dat er op een termijn van 5-10 jaar geen ernstige bijwerkingen te verwachten waren van statines,⁴⁷ in datzelfde jaar werd de statine cerivastatine van de markt gehaald na ernstige en dodelijke gevallen van spierafname bij mensen die het middel innamen in combinatie met Gemfibrozil. De FDA gaf in 2012 een waarschuwing voor het gebruik van statines in het algemeen. Er zou een verhoogde kans bestaan op het krijgen van spierverslapping, diabetes type 2, verwarring, geheugenverlies en leverschade.⁴⁸ Het Farmacotherapeutisch Kompas noemt als zelden voorkomende bijwerkingen (0,01-0,1%) van simvastine (er bestaan meerdere soorten statines) onder meer maag-darmstoornissen, hoofdpijn, licht gestoorde leverfunctie en myopathie, frequente bijwerkingen van spierklachten en stijging van leverenzymwaarden. Zeer zelden (0,01% gebruikers) komen voor slapeloosheid, geheugenstoornis, leverfalen en een anafylactische reactie. Op 2 miljoen gebruikers zijn dat er jaarlijks toch 2.000. Langetermijngegevens zijn er niet.⁴⁹

Juridische waarborgen tegen geneesmiddelen-gerelateerde schade

Om schade door geneesmiddelen te voorkomen geeft de wet drie voorzieningen: 1. de verplichte handelsvergunning na een beoordeling van een geneesmiddel op aanvraag van een farmaceut, 2. het verplichte recept voor geneesmiddelen met mogelijk ernstige bijwerkingen en 3. het voorbehouden leveren van de receptgeneesmiddelen door apothekers of de instellingen aan de patiënt (farmaceutische zorg).

Handelsvergunning

Geneesmiddelen hebben bijwerkingen (zonder werkingen immers geen middel). De Geneesmiddelenwet ('Gmw') is erop gericht deze te beheersen door een systeem van handelsvergunningen en verplicht positief werkzaamheidsbewijs bij geneesmiddelenregistratie (artikel 42 Gmw). Het College ter beoordeling van geneesmiddelen ('Cbg') beoordeelt alle aanvragen hierop en verbindt de voorwaarde van een geldig recept aan het afleveren voor potentieel gevaarlijke middelen (artikel 57 Gmw). Eenmaal toegelaten op de markt worden de geneesmiddelen gevolgd: farmacovigilantie ofwel de geneesmiddelenbewaking na toelating tot de markt (artikel 76 Gmw).

Het recept

Om de wetenschappelijkheid van de prescriptie te bewaken, dat wil zeggen om de onafhankelijkheid van de art-

sen ten opzichte van de farmaceutische industrie te beschermen, reguleert de wet de reclame aan beroepsbeoefenaren (artikel 91-93 Gmw). Er is een wettelijk verbod op gunstbetoon, dat wil zeggen dat door voordeeltjes of beloningen de artsen verleid worden om een middel te gaan voorschrijven (artikel 94 Gmw). De wet kent verder een geneesmiddelenreclamebeleid met een verbod op publieksreclame voor geneesmiddelen (artikel 85 Gmw), zodat niet via de omweg van de druk van de patiënt de arts te veel voorschrijft. Artikel 68 Gmw verbiedt de artsen buiten de bij het Cbg geregistreerde indicaties (*off label*) voor te schrijven, tenzij daarvoor een protocol of professionele standaard bestaat (die weer geregistreerd kan worden bij het Zorginstituut: zie artikel 66b Zorgverzekeringswet).⁵⁰ Zo wordt het recept verbonden aan hetzij de goedgekeurde registratie of aan de stand van de wetenschap kenbaar uit het standpunt van de wetenschappelijke verenigingen. Het verruimen van de indicatie zonder bewezen werkzaamheid is dus verboden. Artikel 7:453 BW bindt het voorschrijven via de norm van het goed hulpverlenerschap (volgen professionele standaard) aan richtlijnen van de beroepsgroep, aan de goedgekeurde indicaties voor toegelaten geneesmiddelen of *off label* gebruik aan geschreven standaarden. De minister sloot recentelijk een nieuw convenant voor het Patiënten Informatienetwerk ten behoeve van betrouwbare informatie over geneesmiddelen voor de patiënt om in *shared decision making* tot het verplichte, maar ook inhoudelijk verantwoord *informed consent* (artikel 7: 450 BW) bij de farmacotherapie te kunnen komen. De voorschrijver moet de patiënt overigens op wettelijke basis reeds informeren over de bewezen werkzaamheid (vergelijk artikel 7: 448 BW en artikel 10 lid 2 Wet kwaliteit klachten en geschillen zorg).

De farmaceutische zorg

De apotheker geeft bij de terhandstelling van geneesmiddelen farmaceutisch advies aan de patiënt (dit is een van zijn belangrijkste functies op grond van de behandelingsovereenkomst ex artikel 7:446 BW en art. 58 lid 1 Gmw). De apotheker bewaakt de samenloop van verschillende prescriptie bij één patiënt. De apotheker is verder opletend of de conditie van de patiënt (bijvoorbeeld diens nierfunctie) het totaalpakket aan voorgeschreven geneesmiddelen wel verdraagt. Als een recept vragen oproept – bijvoorbeeld overvloedige opioïden – treedt de apotheker in overleg met de voorschrijver. Voor dit alles staat de apotheker in uitwisseling met huisarts en ziekenhuis. Er is een farmacotherapeutisch overleg met apothekers ingericht voor huisartsen en andere voorschrijvers en een VMS gericht op medicatieveiligheid binnen het ziekenhuis.

Een sluitend systeem?

Op het eerste gezicht leveren vergunning, bescherming van de professionals tegen marketing, het professioneel recept en de apothekerszorg een sluitend systeem op. Dit systeem is overigens geen nationale aangelegenheid, maar de implementatie van Europese richtlijnen over de geneesmiddelendistributie, die wetgeving harmoniseren.⁵¹ Het systeem ligt daardoor vrijwel geheel vast. In dat licht moeten we begrijpen, dat de minister geen rol voor zich

Het onderzoek wordt niet door de registratieautoriteit overgedaan – daarvoor is het gewoon te duur – en is dus niet per se van een onafhankelijk instituut. De *bias* is daarmee enorm

zag op de dossiers Oxycodon en SSRI's. Goede informatie aan voorschrijvers en patiënten zouden de problemen moeten oplossen. Het is inderdaad vrij duidelijk dat het systeem alleen functioneert indien er voldoende objectieve informatie over de geregistreerde geneesmiddelen voorhanden is: bij het Cbg over de werkzaamheid versus de risico's op schade, bij de voorschrijvers over de effectiviteit van het middel ten opzichte van andere middelen en andere therapieën (waaronder aanpassingen levensstijl), bij de apothekers over bijwerkingen waarvoor gewaarschuwd moet worden, conflicten met andere gebruikte middelen en de conditie van de patiënt en ten slotte bij de patiënt voor zijn informed consent. Is deze informatiestroom van producent naar patiënt wel zuiver en schoon, of vervuild en te mager?

Nauwelijks onafhankelijk onderzoek bij en na registratie

Het onderliggende probleem bij de registratie van geneesmiddelen is eigenlijk vrij eenvoudig en tegelijkertijd ingewikkeld. De bewijslevering van (onderzoek naar) de werkzaamheid en de gunstige verhouding van werking en schadelijke bijwerkingen wordt aan de aanvrager (de farmaceut) overgelaten. De toets is zodanig, dat een positieve verhouding moet worden gezien in het aangeleverde materiaal van werkzaamheid en veiligheid (artikel 42 Gmw). Het onderzoek wordt niet door de registratieautoriteit overgedaan – daarvoor is het gewoon te duur⁵² – en is dus niet per se van een onafhankelijk instituut. De *bias* is daarmee enorm.⁵³ Maar al te vaak worden negatieve studies achtergehouden, gunstige werkingen overdreven, bijwerkingen weggemoffeld en wordt daardoor de verhouding van de *numbers needed to treat* ('NNT') voor werkzaamheid tot de *numbers needed to harm* ('NNH'), de frequentie van schadelijke bijwerkingen, niet objectief gepresenteerd.⁵⁴ Het zou natuurlijk niet mogen. Artikel 3.7 van de Regeling Geneesmiddelenwet verwijst voor het in te leveren dossier voor registratie rechtstreeks naar de bepalingen hierover in de Richtlijn 2001/83/EG, met name de artikelen 8 t/m 12. Deze zijn voorzien van een Bijlage I over de inhoud van de in te dienen dossiers, welke bijlage

bijna net zo omvangrijk is als de omvangrijke richtlijn zelf. Een eis is dat bijvoorbeeld deskundigen die de rapporten opstelden deze persoonlijk ondertekenen en de beroepsmatige banden met de aanvrager (farmaceutische bedrijf) worden aangegeven. Die banden zijn meestal evident, maar vermelden blijft zonder gevolgen. Niemand anders financiert voor de aanvraag deze onderzoeken dan de bedrijven zelf. De onderzoeken die zij daarvoor moeten verrichten zijn in beginsel niet onafhankelijk. Dan blijkt er voor opioïden als oxycodon bijvoorbeeld een (verdacht) tekort aan de studies naar bijwerkingen.⁵⁵ Voor Seroxat® kon de rechter als gezegd vaststellen, dat ondanks de handelsvergunning de werking niet was aangetoond en de bijwerkingen niet werden vermeld. In een retrospectieve studie naar de veiligheid van geneesmiddelen met een handelsvergunning van de FDA was één op de zes middelen na de marktintroductie na een aantal jaren van de markt gehaald om veiligheidsredenen.⁵⁶ Wat zeggen dan met terugwerkende kracht de veiligheidsstudies bij registratie? Cijfers over ingetrokken handelsvergunningen maken de Europese registratieautoriteit en het Cbg niet openbaar. Informatie van de registratie wordt maar moeizaam aangevuld.⁵⁷ Eenmaal op de markt hebben vergunninghoudende bedrijven geen belang meer onderzoek te doen naar de werkzaamheid en bijwerkingen (veiligheid) van hun eigen geneesmiddelen.⁵⁸ Onafhankelijke onderzoeksinstanties hebben daarvoor beperktere middelen, want – anders dan bij registratie – zit er in beginsel geen terugverdienmodel aan vast voor de resultaten van het onderzoek naar middelen waarvan een ander de vergunning houdt.

Een ander lastig mechanisme is de bypass van de registratie. Middelen krijgen een handelsvergunning voor een bepaalde indicatie. Wie voorschrijft buiten de indicatie gaat 'off label', maar dat mag mits op grond van een richtlijn van zijn beroepsgroep (artikel 68 Gmw). In de regel moeten daar wetenschappelijke publicaties voorliggen. Het verbreden van de indicaties voor een middel op de markt via acceptatie door artsenorganisaties en richtlijnen is een veel efficiëntere manier om het toepassingsbe-

46. Gezondheidsraad: *Cholesterolverlagers voor iedereen?*, publicatienr. 2017/06C, Den Haag: Gezondheidsraad 2017.

47. Gezondheidsraad. *Cholesterolverlagers de therapie*, publicatienr. 2000/17, Den Haag: Gezondheidsraad 2000, p. 2.

48. J.R.E. Haalboom, *Leidraad Farmacotherapie*, Bohn Stafleu van Loghum, 1e druk, p. 114.

49. Gezondheidsraad 2017.

50. Zie Zorginzicht.nl en aldaar de Verenso

Multidisciplinaire Richtlijn Pijn Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen over o.a. de inzet van oxycodon.

51. O.a. Richtlijnen 65/65/EEG, 2001/83/EG (codificatie), 2004/27/EG, 2010/84/EU en 2011/62/EU.

52. Vergelijk Gupta Strategists, *The cost of opportunity. A study of pharmaceutical R&D costs*, februari 2019, op www.guptastrategists.nl.

53. J. Fuller, 'Meta-Research Evidence for

Evaluating Therapies', *Philosophy of Science*, 85 december 2018, p. 767-780.

54. Gatzsche (o.c.) 2014 en Bijl (o.c.) 2018, passim.

55. C. Elst et al., *Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews*, 30 oktober 2017, www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012509.pub2/full.

56. E.P. van Puijenbroek, 'Geneesmiddelen en bijwerkingen', *Ge-Bu*, nr. 7, 2017, p. 59-64, noot 5: S. Z.P. Qureshi, E. Seoane-Vazquez, R. Rodriguez-Monguio, K.B. Stevenson, S.L. Szeinbach, 'Market withdrawal of new molecular entities approved in the United States from 1980 to 2009', *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2011, 20, p. 772-777.

57. Bijl (o.c.) 2018, p. 43-50.

58. Bijl (o.c.) 2018, p. 52.

reik van een geneesmiddel te verbreden dan een nieuw en duur registratiedossier indienen voor andere indicaties. Artsen lijken eerder te overtuigen dan registratieautoriteiten.⁵⁹

Uit vele Cochrane-studies kan men opmaken, dat het feit dat middelen zijn toegelaten, niet betekent, dat zij erg effectief zijn en dus zouden moeten worden voorgeschreven. Een statistisch significant positief effect ($p < 0,05$), zoals dat bij registratie moet worden aangetoond, zegt namelijk nog weinig over de therapeutische waarde. De stap van statistische significantie naar klinische relevantie wordt niet voldoende bij de registratie door onderzoek afgedekt. De registratieautoriteit laat de waarde van het middel te beoordelen aan de voorschrijvers over. Patiënten realiseren zich niet altijd de onderliggende statistiek. Bij numbers needed to treat van 10 of meer wordt de risicoafweging ten opzichte van de soms forse bijwerkingen wel erg ondoorzichtig en vaak niet erg overtuigend.⁶⁰ Hoge NNT zijn voor de farmaceuten natuurlijk prachtig, maar voor de patiënten eerder een ramp. Hoe hoger dit getal, hoe meer patiënten het middel namelijk slikken zonder therapeutische werking voor henzelf. Zij zitten statistisch wel onherroepelijk in de numbers needed to harm. Zij lopen dus risico zonder gezondheidswinst. Zij zijn als het ware proefpersonen in de postmarketing surveillance (maar zonder informed consent zoals volgens de Wet medische experimenten vereist).

Het informatietekort voor voorschrijvers voor onafhankelijke beoordeling heeft de (Europese) wetgever door het opschrijven van de eisen in verband met de veiligheid eigenlijk zelf in de hand gewerkt. Het onderzoek is zo schreeuwend duur, dat we afhankelijk zijn geraakt van de *big pharma* voor onze kennis over de geneesmiddelen, die zichzelf in het vergunningensysteem op de markt kunnen brengen. Dit systeem is niet in balans. Een tegenwicht moet komen van andere partijen: de voorschrijvers, apothekers als leveranciers en de zorgverzekeraars als financiers van het middelengebruik.

Informatietekort bij voorschrijvers

Bij relatief onschuldige middelen mag de consument volledig zelf over het gebruik beslissen en is geen recept noch een gang naar de apotheek nodig. De wetgever heeft meer riskante medicatie gebonden aan recept en/of levering door de apotheek ('UR' en 'UA'-middelen). Nu ontvangen voorschrijvers en apothekers vooral informatie van de bedrijven (o.a. door artsenbezoekers). Dat schiet qua tegenwicht niet op. Aan het daadwerkelijk voorschrijven gaat in de regel een vrij intensieve marketingcampagne vooraf. Perdue Pharma organiseerde in de jaren na de marktintroductie voor oxycodon (OxyContin®) bijvoorbeeld meer dan veertig gratis conferenties in vakantieresorten in Florida, Arizona en California, en bezocht door meer dan 5.000 artsen. Informatie over de verslavende werking werd achtergehouden. De prescripties schoten daarna omhoog. Nu zou dat onder onze huidige regeling van verboden gunstbetoon (snoepreispjes) niet meer kunnen, maar inmiddels had het middel zijn weg naar de pen van de voorschrijver ook in Nederland al gevonden.

Welke afwegingen maken bijvoorbeeld onze voorschrijvers bij het uitschrijven van een recept voor oxycodon?⁶¹ Het snelle eerste succes van de pijnstilling (de war-

me roes) is waarschijnlijk verleidelijk. De numbers needed to harm zijn bij de opioïden echter laag (dus hoog aantal bijwerkingen). Als het middel toch gemakkelijk wordt voorgeschreven zitten we al snel op een behoorlijke geneesmiddelen-gerelateerde schade.

Uiteindelijk berust de wettelijke verantwoordelijkheid voor de veiligheid van de medicatie op recept primair op degene die bevoegd is een geldig recept uit te schrijven (artikel 57 Gmw en artikel 36 lid 14 Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg). Informed consent pleit niet vrij, aldus de strekking van artikel 7:453 BW (de professionele standaard blijft altijd de norm). Artikel 2 lid 1a Wkkgz 'goede zorg', waaronder wordt verstaan zorg die in ieder geval *veilig* is en is afgestemd op de *reële* behoefte van de cliënt. Wat betekenen deze normen in dit geval? De grote voorzichtigheid die geboden is bij het voorschrijven van oxycodon – allang kenbaar uit de literatuur – lijkt ons zich niet te verhouden met het vervijfvoudigde gebruik in één decennium. Hier is de veiligheid in het geding gekomen voor veel patiënten en dubieus is of de voorschrijvers zich bij de reeds langer bekende stand van de wetenschap kunnen vrijpleiten voor berokkende schade met een beroep op het informed consent van de patiënt.⁶² Waarschuwingen in de literatuur en media als bij oxycodon zijn eerder de uitzondering dan regel. Voor

De drie voorbeelden laten zien, dat verantwoordelijkheid niet altijd voldoende is voor verantwoordelijke farmacotherapie

informatie over andere gebruikelijke geneesmiddelen met ernstige bijwerkingen moet de arts, tandarts of andere bevoegde voorschrijver actief op zoek. De privileges van de wettelijk voorbehouden handeling van recepten uitschrijven of afleveren van met name UR/UA-middelen veronderstelt expertise en verplichten tot kennisname van het aanwezige bewijs en de risico's van de medicatie. Verzuim impliceert mogelijke aansprakelijkheid van de voorschrijver. De drie voorbeelden laten zien, dat verantwoordelijkheid niet altijd voldoende is voor verantwoordelijke farmacotherapie.

Het algemene aansprakelijkheidsrecht is een juridisch instrument dat bij verkeerde prescriptie (wanprestatie van de voorschrijver ex art. 6: 74 BW) en onveilige geneesmiddelen (productaansprakelijkheid ex art. 6: 185 BW) kan worden ingezet. Een preventieve werking gaat daar wel van uit, maar kennelijk tot nu toe onvoldoende om het wetgevingsdeficit op te vangen.⁶³ Een informatietekort over de werkzaamheid en veiligheid van de middelen treft gelijkelijk voorschrijver en patiënt. Een actie uit productaansprakelijkheid heeft een hoge drempel, omdat de autorisatie van de markttoegang door de vergunning de veilig-

heid lijkt te bevestigen, de patiëntclaim van iatrogene schade in beginsel dirigeert naar de voorschrijver en daarmee is de cirkel dan weer rond. Die te doorbreken vraagt het betrouwbare ijkpunt van wetenschappelijk onderzoek dat nu juist zo moeilijk te verkrijgen is.

Countervailing power

Sinds 2012 loopt er een programma 'Gepast Gebruik Geneesmiddelen' waarin reeds circa € 100 miljoen door het instituut ZonMw werd geïnvesteerd voor betere informatie over de geneesmiddelen. Dit goede programma beweegt zich nog te weinig op het niveau van individuele middelen (gegeven immers hun legitimerende registratie). De verhoudingen in de informatiestroom zijn echter systematisch dermate scheef getrokken, dat dit ontsporingen als met de drie genoemde gevallen nog niet heeft kunnen voorkomen. Het extra *Actieplan gepast gebruik* van VWS was zeker een logische aanzet om het gesignaleerde tekort te corrigeren.⁶⁴ De minister noemde daarbij het voorbeeld van het in Italië opgerichte fonds opgericht voor onafhankelijk geneesmiddelenonderzoek, beheerd door de Italiaanse registratieautoriteit Agenzia Italiana del Farmaco, waarbij de farmaceutische industrie een grote bijdrage levert door jaarlijks vijf procent van hun marketingbudget af te staan aan dit fonds. De urgentie van iatrogene schade door medicatie, over de afgelopen tien jaar duizenden doden, tienduizenden ziekenhuisopnames en schuldige farmaceuten die bij elkaar miljarden aan boetes moeten betalen, zou ons inziens ervoor pleiten om hier nog verder op te schalen.

Kritische massa moet volgens ons komen van een werkelijke *countervailing power*, een reus die nu nog slaapt als het gaat om medicatieveiligheid van geregistreerde middelen. De zorgverzekeraars moeten natuurlijk niet op de stoel van de voorschrijver gaan zitten, maar kunnen wel wezenlijke invloed uitoefenen bij de vergoeding van geneesmiddelen. Tot nu toe heeft het 'preferentiebeleid' van zorgverzekeraars (op basis van art. 2.8 lid 1 aanhef en sub a Besluit zorgverzekering, 'Bzv') zich beperkt tot het aanwijzen van goedkopere geneesmiddelen binnen groepen gelijkwaardige geregistreerde middelen (dezelfde werkzame stof). Artikel 2.1.2 Bzv stelt voor dekking echter de algemenere voorwaarde dat de (hier farmaceutische) zorg volgens de stand der wetenschap en praktijk, of in ieder geval adequaat is. Registratie is daar

voor kennelijk niet meer voldoende. Het hier stellen van nadere voorwaarden voor zorgverzekeringsdekking is gelukkig een nationale aangelegenheid, waarmee niet het EU-recht, dat verder het geneesmiddelenrecht vrijwel volledig beheerst, een belemmering vormt voor de hier na te noemen oplossingsrichting.

Als er één partij is die een terugverdienmodel kan realiseren, dan zijn het de zorgverzekeraars, die jaarlijks ca € 7 miljard aan farmaceutische zorg vergoeden. Als zij kaf en koren scheiden en dat zou 5 tot 10% van het middelengebruik elimineren, verdient zich een investering in het

Als er één partij is die een terugverdienmodel kan realiseren, dan zijn het de zorgverzekeraars, die jaarlijks ca € 7 miljard aan farmaceutische zorg vergoeden

onafhankelijk onderzoek van individuele middelen ruimschoots terug. De meta-studies van de Cochrane Collaboration of soortgelijke kritische instanties die al zijn gedaan, kunnen informatie ontsluiten of van toegelaten geneesmiddelen de toegevoegde *therapeutische waarde* daadwerkelijk is aangetoond of in de praktijk zich heeft bewezen.⁶⁵ Zo niet, dan ligt bij het farmaceutische bedrijf redelijkerwijs de bewijslast voor de therapeutische waarde van middelen met serieuze bijwerkingen en daarmee de bewijslast van het recht vergoeding van de middelen.⁶⁶ Deze bewijslast zou in te lossen zijn door onafhankelijk onderzoek uit het door de bedrijven zelf te financieren, maar niet te beheren fonds. Een beetje naar Italiaans model, maar dan vanwege gepaste functiescheiding bij voorkeur beheerd door een partij als ZonMw of het Zorginstituut Nederland. Dat lijkt ons een zinnig en effectief nieuw preferentiebeleid voor de komende jaren. •

59. Zie de discussie over de cholesterolverlaagders in de artsrichtlijnen: S. Broersen, 'Discussie over nieuwe streefwaarden cholesterol', *Medisch Contact*, jrg. 74, 22, p. 10-11 en D. Luijendijk & E. de Haas, E., 'Onderbouwing cholesterolstreefwaarden rammelt', *Medisch Contact*, jrg. 74, 25, p. 18-20.

60. P. Gotzsche (o.c.) 2014, hfdst. 4.

61. Voor enkele vermoedens: zie J. van

Bemmel, *Oxycodon, een nieuwe heroïneplaa*, www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/oxycodon-een-nieuwe-heroïneplaa.htm.

62. Vergelijk met betrekking tot oxycodon reeds RTG 's-Gravenhage 27 mei 2014 en RTG Eindhoven 18 december 2017.

63. Zie Verhoeven D., 'Productveiligheid en markttoezicht, in: *Ongezond en (on)geoor-*

loofd, Publiek- en privaatrecht & legale maar gezondheidsbedreigende producten en diensten, Den Haag: Boom juridisch 2018, UCall deel 13, p. 169-195 en Verheyen T., *Redelijke alternatieve waarschuwingen en Europese productaansprakelijkheid*, (o.c.), p. 287-312.

64. Kamerbrief minister VWS 15 december 2016, 1060782-159012-GMT.

65. Zie nogmaals Fuller (o.a.c) 2019 voor een pleidooi voor een meta-evaluatie op geneesmiddelen onderzoek en de aldaar genoemde bronnen.

66. Naar analogie van de omkering van de bewijslast bij gevaarstelling (hier wegens de bijwerkingen): HR 26 januari 1996, *NJ* 2000, *Dicky Trading II*, die bij medisch aansprakelijkheid veelvuldig is toegepast.