

Verdieping
Goed Gebruik
Geneesmiddelen

Inhoud

	Voorwoord	5
1	Samenvatting, conclusies en aanbevelingen	6
2	Inleiding	10
3	Werkwijze en leeswijzer	13
4	Verdieping lacunes	15
	A Wordt een geneesmiddel voorgeschreven waar nodig?	15
	A.1 Onder- en overbehandeling	15
	A.2 Andere interventies versus geneesmiddelen	17
	B Wordt het juiste geneesmiddel in de juiste dosering voorgeschreven?	20
	B.1 Doelmatigheid en effectiviteit	20
	B.2 Farmacotherapie op maat	23
	B.3 Bijzondere groepen	26
	B.3.a Kinderen	26
	B.3.b Ouderen	30
	B.3.c Zwangeren	33
	B.3.d Patiënten met zeldzame aandoeningen	36
	B.3.e Etniciteit	38
	C Wordt en kan het middel voor andere indicaties worden ingezet?	40
	C.1 Off-label gebruik	40
	C.2 Nieuwe indicaties	43
	D Wordt het geneesmiddel juist gebruikt?	46
	D.1 Therapietrouw	46
	D.2 Polyfarmacie	50
	D.3 Toedieningsvormen	53
	D.4 Effect van lifestyle	57
5	De huidige financieringsmogelijkheden	60
6	Beschouwing	67
	Lijst van afkortingen	73
	Referenties en aanbevolen literatuur	75
	Bijlage 1 Geraadpleegde deskundigen	82
	Bijlage 2 Vragenlijst voor input experts	85
	Bijlage 3 Vertaling vragenlijst naar uitwerking van de lacunes	87
	Bijlage 4 Overzicht lacunes uit het Signalement Goed Gebruik van Geneesmiddelen	88

Voorwoord

Op het terrein van Goed Gebruik van Geneesmiddelen valt nog veel winst te behalen. Het verbeteren van het gebruik van geneesmiddelen valt in de categorie innovatie in de gezondheidszorg. Het gaat weliswaar niet om een nieuw geneesmiddel, maar de impact ervan op de zorg is even groot.

In 2009 heeft ZonMw het Signalement Goed Gebruik van Geneesmiddelen aangeboden aan de Directeur-Generaal Curatieve Zorg Drs. Diana Monissen. Hierin zijn gesignaleerde lacunes op het gebied van geneesmiddelenonderzoek benoemd en zijn aanbevelingen gedaan. Op verzoek van het ministerie van VWS zijn deze lacunes, samen met experts en betrokken partijen, verder uitgediept. Hierbij is, naast de actuele stand van de wetenschap, vooral aandacht besteed aan de bijdrage die geneesmiddelenonderzoek kan leveren aan het vergroten van patiëntveiligheid, het doelmatiger maken van gebruik van geneesmiddelen en het verminderen van de benodigde 'handen aan het bed'. Of zoals patiënten dat zo goed samenvatten: 'de patiënt wil een goede en effectieve en veilige behandeling'. De uitkomsten zijn door ZonMw verwerkt in deze Verdieping Goed Gebruik Geneesmiddelen.

Henk J. Smid
Directeur

1 Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Op het terrein van goed gebruik van geneesmiddelen valt nog veel winst te behalen. Goed gebruik van geneesmiddelen (GGG) betreft het effectief, veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen nadat deze geregistreerd zijn voor gebruik. In het 'Signalement Goed Gebruik van Geneesmiddelen', op 20 juli 2009 aangeboden aan de Tweede Kamer, signaleerden deskundigen belangrijke lacunes in de beschikbare evidence, met potentieel grote consequenties voor de kwaliteit en doelmatigheid van de zorg. Onderzoek op het gebied van GGG kan voor de individuele patiënt een verbetering in de behandeling opleveren. In alle gevallen is de potentiële winst echter alleen te verzilveren als de resultaten van onderzoek worden geïmplementeerd in de praktijk van de gezondheidszorg.

De lacunes op het terrein van GGG-onderzoek zijn in het signalement ondergebracht in vier categorieën:

- A Wordt een geneesmiddel voorgeschreven waar nodig?
- B Wordt het juiste geneesmiddel in de juiste dosering voorgeschreven?
- C Wordt en kan het middel voor andere indicaties worden ingezet?
- D Wordt het geneesmiddel juist gebruikt?

Uit het signalement blijkt dat er nog grote winst te boeken is op het gebied van kwaliteit en doelmatigheid van farmacotherapie, door gerichte stimulering van praktijkgericht onderzoek op het gebied van GGG.

In opdracht van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) is het signalement verder uitgediept. Tussen eind december 2009 en half januari 2010 hebben 38 experts op elk van de vier aandachtsgebieden (en de deelonderwerpen daarvan) bijdragen geleverd aan een schriftelijke verdiepingsronde. De bijdragen zijn vervolgens tot één geheel gecompileerd (hoofdstuk 4) en voorzien van een beschouwing (hoofdstuk 6). De conclusies en aanbevelingen in hoofdstuk 1 dienen als samenvatting van de verzamelde expertise en suggesties.

Er is onder de geraadpleegde experts een duidelijke consensus over de potentiële bijdrage van GGG-onderzoek aan de door VWS vastgestelde 'maatschappelijke opgaven' op het terrein van volksgezondheid en gezondheidszorg. Dit geldt met name voor patiëntveiligheid, doelmatigheid en het verminderen van de benodigde 'handen aan het bed'. In de beschouwing in hoofdstuk 6 wordt een en ander nader uitgewerkt.

Conclusies

De conclusies uit de verdiepingsronde bevestigen de conclusies uit het oorspronkelijke signalement:

- Om de dagelijkse praktijk in de gezondheidszorg te verbeteren is er structureel behoefte aan onderzoek en implementatie van kennis rond GGG.
- Hoewel er op sommige terreinen al wel onderzoek plaatsvindt naar GGG, bestaan er nog grote lacunes, met belangrijke consequenties voor de veiligheid en (kosten)effectiviteit van de farmacotherapie in Nederland.
- Wetenschappelijk onderzoek op het gebied van GGG is belangrijk om betrouwbare kennis te genereren voor de praktijk.
- Wetenschappelijk onderzoek kan (deels) internationaal plaatsvinden, maar de vertaling naar de Nederlandse gezondheidszorg vereist in een aantal situaties aanvullende studies.
- Een nauwe relatie tussen onderzoek en de kennisbehoefte in de praktijk maakt implementatie van resultaten eenvoudiger en zorgt voor een optimale inzet van beschikbare middelen.

Het oorspronkelijke signalement bestrijkt het hele palet aan lacunes in onderzoek. In de verdieping zijn deze lacunes nader uitgewerkt: wat wordt er per lacune precies gemist op het terrein van GGG-onderzoek? Uit de verzamelde bijdragen van experts komt een grote overlap in de beschreven thema's naar voren. Het lijkt hierdoor niet realistisch om in het GGG-onderzoek te prioriteren naar één of meerdere thema's. Eerder ligt een pleidooi voor de hand voor een herkenbare, structurele financieringsbron, waarmee in de loop der tijd verschillende 'achtergebleven gebieden' sturend en in samenhang kunnen worden gestimuleerd. Een effectieve aanpak van de lacunes in GGG vraagt echter niet alleen om onderzoek. De experts pleiten voor een brede aanpak, met in elk geval de volgende elementen:

- infrastructuur (noodzakelijk om degelijk GGG-onderzoek goed uit voeren);
- onderzoek (waarbij men zich in brede zin moet kunnen richten op aspecten van het goed gebruik van geneesmiddelen, dus zonder gebonden te zijn aan te nauwe randvoorwaarden);
- implementatie (het gebruiken van beschikbare en nieuwe kennis in de praktijk);
- onderwijs (het stimuleren van farmacotherapie-onderwijs, niet alleen voor voorschrijvers, maar ook voor andere professionals die betrokken zijn bij farmacotherapeutische zorg).

De kracht van deze brede aanpak wordt duidelijk als GGG-onderzoek wordt benaderd vanuit het perspectief van de patiënt:

- De patiënt wil een goede en effectieve behandeling. Dat vergt samenhangend GGG-onderzoek op (bijvoorbeeld) de lacunes bijzondere groepen (inclusief zeldzame aandoeningen), off-label gebruik, doelmatigheid en effectiviteit, nieuwe indicaties, therapietrouw en toedieningsvormen. Juist voor patiënten met een chronische aandoening is dit enorm belangrijk voor hun kwaliteit van leven.
- De patiënt wil een veilige behandeling. Dat vraagt om GGG-onderzoek naar polyfarmacie, vermijdbare fouten, bijwerkingen, bijzondere groepen (bijvoorbeeld kinderen en ouderen) en toedieningsvormen.
- De patiënt wil toegankelijke zorg. Hier gaat het om een verdelingsvraagstuk, waarbij doelmatigheidsvragen de kern vormen. Deze kunnen pas beantwoord worden als er meer helderheid is over de eerste twee clusters van onderzoeksvragen.

Aanbevelingen

Er valt veel winst te behalen op het terrein van GGG, zo maakt de verdieping duidelijk. Onderzoek op dit gebied kan voor elke individuele patiënt een optimale behandeling opleveren. De winst kan echter alleen verzilverd worden als de resultaten van onderzoek worden geïmplementeerd in de praktijk van de gezondheidszorg.

Net als de conclusies, blijven ook de aanbevelingen uit het oorspronkelijke signalement na de consultatie van de experts in deze verdieping overeind. Naar aanleiding van de verdere inbreng van de experts zijn ze nader ingevuld en gegroepeerd in vier hoofdcategorieën:

- Er is behoefte aan een structurele en onafhankelijke financiering van GGG-onderzoek.
- GGG-onderzoek verdient een geïntegreerde aanpak van de onderzoeksthema's.
- Het gaat om onderzoek en implementatie en onderwijs.
- Het versterken van de infrastructuur is essentieel voor GGG-initiatieven.

Structurele en onafhankelijke financiering

De huidige inspanningen op het terrein van GGG-onderzoek leveren nuttige en noodzakelijke gegevens op, maar voor veilige, kwalitatief hoogwaardige en doelmatige farmacotherapie is aanvullend praktijkgericht onderzoek nodig. Kern van de benodigde brede aanpak van de lacunes op het terrein van GGG is gedegen onderzoek, niet alleen via clinical trials, maar ook met observationeel en translationeel onderzoek. In het algemeen zijn de mogelijkheden gering om dergelijke studies te (laten) financieren, met name omdat het ontbreekt aan een duidelijke structurele financieringsbron voor geneesmiddelenonderzoek. Een herkenbare financieringsbron geeft op lange termijn armslag om relevante projecten blijvend te kunnen financieren.

Een structurele, brede stimulans op het verbeteren van GGG-onderzoek heeft op verschillende vlakken uiteindelijk grote voordelen voor de patiënt in ons land. Een verbeterde infrastructuur op dit gebied zal ook overig klinisch onderzoek ten goede komen. Meer activiteit op dit gebied betekent vaak ook dat innovaties sneller beschikbaar komen voor de patiënt.

Bij initiatieven op het gebied van GGG is het in het belang van de patiënt (de geneesmiddelenconsument) dat de onafhankelijkheid van GGG-onderzoek wordt gewaarborgd. Dit vereist onafhankelijkheid van zowel commerciële als van beleidsmatige belangen (bijvoorbeeld het al dan niet vergoeden van een geneesmiddel). Op dit moment is het beschikbare onderzoek te eenzijdig vanuit de farmaceutische industrie gesponsord. Voor onafhankelijk onderzoek ontbreken nu maatschappelijke (unrestricted) bijdragen van de belanghebbende marktpartijen, bijvoorbeeld van de overheid, farmaceutische industrie en zorgverzekeraars (Gezondheidsraad 2009). Onafhankelijk GGG-onderzoek is niet alleen gebaat bij structurele financiering, maar ook bij een constructief samenspel tussen verschillende partijen die elk hun eigen rol op het terrein van de gezondheidszorg spelen.

Integraal onderzoeksprogramma

Uit de verdieping wordt duidelijk dat zowel concrete onderzoeksvragen als een nadere invulling per thema aanzienlijke overlap vertonen. Hierdoor is prioritering op afzonderlijke thema's niet aan te bevelen. Het lijkt vruchtbaarder om in te zetten op het overkoepelende thema GGG, en onderzoeksopzet en -vragen steeds nader uit te werken op basis van een gedegen oriëntatie op de specifieke behoeften en vragen vanuit de farmacotherapeutische praktijk. GGG-onderzoek vraagt om een geïntegreerde aanpak, die uitstijgt boven specifieke deelthema's, die in de lacunes zijn uitgewerkt. Financiering zou niet geënt moeten zijn op de afzonderlijke thema's, maar zou vooral gericht moeten zijn op de lange termijn.

Ruimte voor implementatie en onderwijs

Bij alle noodzakelijke aandacht voor doelmatigheid, moet in de aanpak van GGG de nadruk liggen op een verbeterde inzet van geneesmiddelen voor de individuele patiënt. Essentieel daarvoor is niet alleen (nieuw) onderzoek, maar ook de implementatie van bestaande kennis, onderwijs/opleiding en de ontwikkeling van de infrastructuur die dit alles mogelijk maakt.

Initiatieven op het gebied van GGG moeten telkens weer de brug slaan tussen onderzoek en praktijk. Dat houdt bijvoorbeeld ook in dat de resultaten van onderzoek betrokken worden bij de ontwik-

keling van richtlijnen. De noodzaak tot meer richtlijnonderbouwend, plaatsbepalend onderzoek is een belangrijke uitkomst van de expertronde voor deze verdieping. De vraagstelling van dergelijk onderzoek dient aan te sluiten bij een concrete implementatiebehoefte en bij de adaptatiemogelijkheden in de praktijk.

Voor de toepassing van nieuwe én bestaande GGG-kennis is gestructureerd onderwijs in farmacotherapie onmisbaar. Dat geldt niet alleen voor de opleiding van geneeskundestudenten, co-assistenten en arts-assistenten. Gezien de rol van verpleegkundigen, apothekers en andere zorgverleners, is goed onderwijs ook bij deze beroepsgroepen een meerwaarde voor het juist inzetten van geneesmiddelen. Daarbij verdient het overigens ook aanbeveling om onderwijs, training en carrièreperspectieven voor wetenschappers die betrokken zijn bij patiëntgebonden onderzoek te stimuleren.

Versterking van de infrastructuur

Alle initiatieven op het gebied van GGG dienen een heldere onderlinge samenhang te vertonen. Het inhoudelijk bij elkaar brengen van bestaande en lopende initiatieven is een belangrijke eerste stap in het tot stand komen van zowel GGG-onderzoek als de implementatie van de resultaten daarvan. Om versnippering te voorkomen dient bovendien apart aandacht besteed te worden aan het regisseren van toekomstige initiatieven op het terrein van GGG, zodat deze goed aansluiten op lopende activiteiten. Het is dus niet voldoende bestaande initiatieven te inventariseren, af te bakenen en te versterken.

Het versterken van de infrastructuur en het gebruik van bestaande kennis heeft prioriteit. Een stevige infrastructuur vergroot uiteindelijk de mogelijkheden voor het succesvol en duurzaam realiseren van GGG.

Kortom

Er is een duidelijke behoefte aan een structurele financieringsbron voor zowel infrastructuur, onderzoek, implementatie als onderwijs/opleiding op het terrein van GGG. De aansluiting tussen initiatieven op al deze terreinen is gebaat bij een herkenbare financieringsbron, die maatschappelijk relevante initiatieven over de volle breedte kan financieren. Om dit alles te verwezenlijken is het belangrijk dat de betrokken partijen met elkaar in gesprek blijven. In het opstellen van de toekomstige onderzoeks- en implementatieagenda rondom GGG dienen zeker ook de patiëntenorganisaties nauw te worden betrokken.

Het adequaat en duurzaam aanpakken van infrastructuur, onderzoek, onderwijs/opleiding en implementatie van bestaande kennis is een kostbare aangelegenheid. De investering daarin is echter noodzakelijk voor uitgebalanceerde richtlijnen en een optimale inzet van geneesmiddelen in de praktijk. De maatschappelijke investering betaalt zich terug, onder meer in termen van patiëntveiligheid, doelmatigheid en het verminderen van de benodigde 'handen aan het bed'.

2 Inleiding

De behandeling met geneesmiddelen is een van de belangrijkste pijlers van de hedendaagse geneeskunde. Effectieve farmacotherapie kan leiden tot een verbetering van de kwaliteit van leven, het verkorten van ziekenhuisopnames (beperkte ligduur), een verlaging van het arbeidsverzuim en een hogere arbeidsproductiviteit van chronisch zieken. Het effectief inzetten van farmacotherapie kan grote winst opleveren.

Er wordt veel wetenschappelijk onderzoek verricht rond de ontwikkeling en toetsing van nieuwe geneesmiddelen, waarbij een vruchtbare wisselwerking bestaat tussen onderzoekers, overheid en industrie. Maar nog altijd zijn er gebieden waar het wetenschappelijk onderzoek naar het gebruik van geneesmiddelen in de praktijk achterblijft. Deze lacunes zijn beschreven in het Signalement Goed Gebruik van Geneesmiddelen, dat ZonMw in juli 2009 publiceerde. In deze verdieping worden de gesignaleerde lacunes verder uitgewerkt. De focus ligt op de mogelijkheden om gezondheids-winst te boeken in kwaliteit en doelmatigheid van farmacotherapie, en wel door het gericht stimuleren van praktijkgericht onderzoek op het gebied van goed gebruik van geneesmiddelen (GGG).

GGG betreft het effectief, veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen nadat deze geregistreerd zijn voor gebruik. De in het signalement in kaart gebrachte lacunes hebben in de dagelijkse zorg-praktijk potentieel grote consequenties voor de kwaliteit en doelmatigheid van (farmaceutische) zorg. Het signalement sloot daarmee onder meer aan bij het RGO-rapport Advies Kennisinfrastructuur Farmaceutische Zorg uit 2005. Dat advies stelt dat er een grote kennislacune bestaat op het gebied van gebruiksonderzoek, ofwel onderzoek naar de vraag hoe een geneesmiddel het uiteindelijk doet in de populatie waar het voor is bedoeld.

In het signalement wordt geconstateerd dat onderzoek rond GGG nog altijd onvoldoende van de grond komt. Door verantwoord onderzoek te doen naar onderwerpen binnen de lacunes kan het gebruik van geneesmiddelen naar verwachting aanzienlijk worden verbeterd. Het verbeteren van het gebruik van geneesmiddelen, dat wil zeggen goed gebruik van geneesmiddelen, is een innovatie. Het is weliswaar een ander soort innovatie dan het ontdekken van een totaal nieuw geneesmiddel, maar de impact op de zorg kan net zo groot zijn.

Maatschappelijke opgaven

Het beleid van de overheid op het gebied van de volksgezondheid heeft tot doel het zoveel mogelijk voorkomen en waar nodig bestrijden van ziekten, het bevorderen van een gezonde leefstijl en het garanderen dat iedereen toegang heeft tot adequate en betaalbare zorgvoorzieningen. In het gezondheidszorgbeleid gaat het erom dat het medisch handelen en de geboden zorg van goede kwaliteit zijn, met veel aandacht voor patiëntveiligheid. Zo stelt het ministerie van VWS het in zijn notitie Maatschappelijke Opgaven Volkgezondheid en Gezondheidszorg (2009). De zorg moet voldoen aan de vraag van de patiënt, die behoefte heeft aan goed medisch handelen en zorgzaamheid. Een en ander moet ten dienste staan van de kwaliteit van leven van de patiënt.

De maatschappelijke opgaven worden mede bepaald door een aantal demografische en sociaal-culturele trends. De vergrijzing, ofwel het groeiend aandeel ouderen (65+) op het totaal van de bevolking, heeft belangrijke gevolgen voor de wijze waarop met de care en cure wordt omgegaan, hetzelfde geldt voor de toename van het aantal chronisch zieken. Waar vanaf 1900 vooral een strijd werd geleverd tegen infectieziekten, kwamen in de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw ook de welvaartsziekten om de hoek kijken, zoals hart- en vaatziekten en longkanker. Daarna volgde een toename van chronische aandoeningen, zoals diabetes en COPD. Deze chronische aandoeningen raken inmiddels niet alleen ouderen, maar treden ook steeds meer op jongere leeftijd op. Zo heeft reeds 1 op de 5 kinderen een chronische aandoening (Maatschappelijke opgaven Volkgezondheid en Gezondheidszorg, 2009). Met name de behandeling van chronische ziekten zal naar verwachting in de komende decennia een steeds groter beslag leggen op de zorg. Ook is een toename te constateren van het aantal psychische stoornissen, die vaak tot een forse ziektelast leiden.

De geschetste trends vertalen zich in doelstellingen voor onderzoek, ontwikkeling en beleid. De maatschappelijke opgaven op deze terreinen gelden niet alleen voor de rijksoverheid en andere overheden, maar ook voor de organisaties (profit en not-for-profit) die betrokken zijn bij de gezondheidszorg. Om goed te kunnen inspelen op de ontwikkelingen, is innovatie essentieel. Vernieuwing is dan ook een belangrijk item in de VWS-notitie over maatschappelijke opgaven. Ook het verbeteren van het gebruik van geneesmiddelen past als innovatie uitstekend bij de noodzakelijke acties om de kwaliteit van de gezondheidszorg te verhogen.

De rol van de patiënt

Zorginhoudelijke ontwikkelingen en wijzigingen in het zorgstelsel en moderne informatievoorzieningen geven de patiënt een steeds grotere rol in het zorgproces, waarbij kwaliteit van leven een belangrijk doel is. De patiënt gaat, binnen de beschikbare mogelijkheden, samen met de zorgverlener na welke ondersteuning hij of zij nodig heeft. Maatwerk dus, waardoor een steeds groter beroep wordt gedaan op de flexibiliteit en het inlevingsvermogen van zorgverlener en -organisatie. Deze ontwikkelingen hebben ook consequenties voor de farmacotherapeutische aspecten van zorg. De zorgverlener van de toekomst moet in staat zijn om samen met zijn patiënt een optimale (farmacotherapeutische) behandeling en ondersteuning te realiseren. Om dat te kunnen doen, moeten medicijnen beter worden beoordeeld op hun effecten in de praktijk en op lange termijn, waarbij ervaringen van gebruikers van groot belang zijn. Veel patiëntenorganisaties zijn al betrokken bij het verbeteren van patiëntveiligheid in de zorg, bij het medeopstellen van behandelprotocollen en behandelrichtlijnen. Patiëntenorganisaties kunnen tevens een rol spelen bij het opstellen van een onderzoeks- en implementatieagenda op het gebied van GGG. Zij onderschrijven dan ook het belang van onderzoek naar het goed gebruik van geneesmiddelen. Onderzoek alleen is echter niet voldoende. Het centraal stellen van de individuele patiënt en diens zorgvraag vraagt om een cultuuromslag, waarbij zorgverleners voldoende tijd uittrekken voor communicatie en afstemming met hun patiënt. Een grotere flexibiliteit, betere gespreksvaardigheden en het serieus nemen van ervaringsdeskundigheid zijn nodig om de inbreng van patiëntperspectief te faciliteren. In de opleiding van zorgverleners dienen deze aspecten meer aandacht te krijgen.

Verdieping van het Signalement Goed Gebruik van Geneesmiddelen

Het Signalement Goed Gebruik van Geneesmiddelen signaleerde belangrijke kennislacunes in het onderzoek naar GGG. Om met de geconstateerde lacunes aan de slag te kunnen, is het noodzakelijk concrete onderzoeksvragen te hebben en inzicht te krijgen welk type onderzoek en budget bij de betreffende onderzoeksvraag past. In deze verdieping van het signalement worden de lacunes nader uitgewerkt. Naast de actuele stand van wetenschap en praktijk, en de concretisering van onderzoeksthema's en -vragen per lacune, wordt aansluitend op de maatschappelijke opgaven aandacht besteed aan de mogelijke bijdrage van onderzoek op de volgende punten:

- het verhogen van de patiëntveiligheid (inclusief het verminderen van bijwerkingen);
- het doelmatiger maken van het gebruik van geneesmiddelen (goede kwaliteit tegen aanvaardbare kosten);
- het verminderen van de benodigde 'handen aan het bed'.

De te nemen risico's in de medische behandeling zullen altijd enorm blijven variëren. Veiligheid is een relatief begrip en geen absoluut gegeven. Het gaat er dus om een balans te vinden tussen veiligheid en effectiviteit. Een grotere doelmatigheid en kwaliteit van de farmacotherapie in Nederland is daarvoor een belangrijke voorwaarde. Het leidt tot een betere levenskwaliteit voor patiënten en geeft handvatten voor het bereiken van een evenwicht tussen een effectieve behandeling en zo weinig mogelijk kans op bijwerkingen, ongewenste interacties en complicaties.

Na marktintroductie van een geneesmiddel is door middel van onderzoek nog veel winst te behalen op het optimaal inzetten van de farmacotherapie. Het in het signalement bepleite – en in deze verdieping nader toegespitste – onderzoek op dat terrein is relevant voor de praktijk. De resultaten ervan moeten worden toegepast in de gezondheidszorg.

3 Werkwijze en leeswijzer

Op 3 juli 2009 heeft ZonMw het Signalement 'Goed Gebruik van Geneesmiddelen' aan de directeur-generaal curatieve zorg drs. Diana Monissen, aangeboden. In dit signalement worden aanbevelingen gedaan om lacunes op het gebied van geneesmiddelenonderzoek aan te pakken. Deskundigen signaleerden belangrijke lacunes in beschikbaar onderzoek naar het voorschrijven en gebruik van geneesmiddelen met potentieel grote consequenties voor de kwaliteit en doelmatigheid van de zorg.

Goed gebruik van geneesmiddelen (GGG) betreft het effectief, veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen nadat deze geregistreerd zijn voor gebruik. Het Signalement Goed Gebruik van Geneesmiddelen werd geschreven naar aanleiding van een invitational conference die op 24 september 2008 plaatsvond. De aanwezige deskundigen maakten de balans op van geneesmiddelenonderzoek in Nederland. De belangrijkste conclusies zijn verwerkt in het signalement. De minister van VWS heeft op 20 juli 2009 het signalement GGG aangeboden aan de Tweede Kamer en aangegeven dat hij samen met het veld en betrokken partijen de beschreven lacunes verder wilde uitdiepen. Hiervoor heeft de minister ZonMw opdracht gegeven de onderwerpen uit het signalement verder te verdiepen en het geneesmiddelenonderzoek in Nederland in kaart te brengen.

Om de lacunes zoals beschreven in het signalement te verdiepen is ervoor gekozen om de vertegenwoordigers van relevante organisaties, onderzoeksinstituten, bedrijven en ministeries die bij de invitational conference in september 2008 aanwezig waren te benaderen (zie bijlage 1). Bij het signalement betrokken deskundigen zijn eveneens aangeschreven (zie bijlage 1). Deze personen zijn benaderd met het verzoek om per lacune namen aan te leveren van experts. In totaal zijn 48 personen benaderd om suggesties voor namen van experts aan te leveren. Vervolgens zijn 61 potentiële experts eind december 2009 benaderd met de vraag of zij bereid waren om een bijdrage te leveren. De experts hadden tot half januari de tijd om hun bijdrage aan te leveren. Uiteindelijk waren 50 experts bereid om mee te werken en hebben 39 daadwerkelijk een bijdrage aangeleverd (zie bijlage 1).

Aangezien er slechts kort tijd was tussen opdracht (half december 2009) en oplevering van een eerste concept rapport (half februari 2010) is ervoor gekozen om met een formulier te werken waarin de vragen van de opdracht zijn opgenomen (zie bijlagen 2 en 3). De bijdragen zijn in januari en begin februari per lacune door de redacteur samen met de werkgroep tot een geheel gecom-

pileerd in hoofdstuk 4. Het lacuneoverzicht pretendeert niet allesomvattend te zijn maar eerder richtinggevend. In hoofdstuk 6 is een beschouwing geschreven op basis van alle bijdragen. De conclusies en aanbevelingen in hoofdstuk 1 dienen als samenvatting van de verzamelde expertise en suggesties.

Een klankbordgroep (zie bijlage 1) heeft op basis van de eerste concept hoofdstukken suggesties aangeleverd voor de conclusies en aanbevelingen welke door de redacteur en werkgroepleden tot hoofdstuk 1 is geschreven. De klankbordgroep heeft zich, gezien de korte beschikbare tijd voor review, geconcentreerd op de overkoepelende hoofdstukken en niet op de individuele lacunes.

4 Verdieping lacunes

A Wordt een geneesmiddel voorgeschreven waar nodig?

A.1 *Lacune* Onder- en overbehandeling

Inleiding

Zelfs als bij patiënten de diagnose is gesteld, wordt lang niet altijd de juiste medicamenteuze behandeling ingezet. Onderzoek naar welke groepen dit betreft en hoe dit te verbeteren, kan een enorme impact hebben op de ziektelast voor patiënt en maatschappij. Ook kunnen patiënten schade ondervinden door een onnodig of een te lang gebruik van geneesmiddelen. Hierbij valt te denken aan benzodiazepines (verslaving, verkeersveiligheid), antibiotica (resistentie) en maagzuurremmers (kosten). Aan overbehandeling is in de afgelopen jaren al veel aandacht besteed, maar onderzoek hiernaar blijft relevant.

Verdieping

Onderzoek naar over- of onderbehandeling betreft meestal een geïsoleerde aandoening of geneesmiddelgroep. Veel patiënten hebben echter meerdere aandoeningen en juist bij polyfarmacie is vaak sprake van onderbehandeling (Kuijpers MA 2008). Vaak zijn richtlijnen dan tegenstrijdig en wordt er mogelijk terecht besloten niet te behandelen (Boyd CM 2005). Er is overigens nog weinig bekend over de vraag of deze groep patiënten een geïnformeerde keuze maakt voor een eventuele suboptimale behandeling.

Uit de literatuur blijkt dat de initiële dosering van nieuwe geneesmiddelen vele malen hoger kan zijn dan de uiteindelijke dosering in de klinische praktijk. In registratieonderzoek ligt de nadruk op het vinden van effectiviteit van het middel. Na marktintroductie wordt het beeld genuanceerder en daalt de aanbevolen dagelijkse dosis soms dramatisch. Dit roept fundamentele vragen op over effectiviteit en veiligheid van farmacotherapie in bepaalde (sub)populaties.

Noodzakelijk onderzoek

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

- Door oorzaken van over- en onderbehandeling te onderzoeken, kan de werkelijke omvang van het probleem in kaart worden gebracht. Observationeel onderzoek in de dagelijkse praktijk is hiervoor het meest geschikt. Het verdient aanbeveling zowel onderzoek uit te voeren bij een aantal grote aandoeningen, bij complexe patiënten met meerdere aandoeningen, als bij specifieke groepen zoals ouderen en kinderen.
- Onderzoek naar de implementatie van richtlijnen en naar de relatie tussen onvoldoende implementatie en over- en onderbehandeling.
- Kennis over de factoren die therapietrouw bepalen is essentieel voor een doelmatig gebruik van geneesmiddelen. Observationeel farmaco-epidemiologisch onderzoek en kleinschalig klinisch-farmacologisch onderzoek zijn belangrijk voor de ontwikkeling van 'individualized medicine', ofwel het op maat toepassen van farmacotherapeutische kennis. Overigens is epidemiologisch onderzoek niet voldoende. Om te kunnen bepalen welke groepen patiënten onnodig een middel krijgen of juist een niet gegeven middel wel hadden moeten krijgen, is fundamenteel en translationeel onderzoek nodig.

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

- Verbetering van de implementatie van farmacotherapeutische kennis en richtlijnen. Inspiratiebron is wellicht het Amerikaanse 'Get with the Guidelines', dat enkele jaren geleden door de American Heart Association is gelanceerd om implementatie van de cardiovasculaire richtlijnen te verbeteren.
- Het verhogen van de doelmatigheid van farmacotherapie in de spreekkamer door het toepassen van moderne informatietechnologie. Belangrijk middel daarbij is een elektronisch patiëntendossier met een medicatiemodule, ondersteund door een gevalideerd expertsysteem (detectie van geneesmiddelinteracties en individuele risicofactoren voor bijwerkingen, advisering over optimale monitoring van effectiviteit en bijwerkingen, et cetera). Overigens vergt de validering van de gebruikte beslisregels in zo'n expertsysteem nog nader onderzoek.
- Snellere updates van richtlijnen maken, desnoods op basis van consensus in plaats van evidence.
- Verbetering van de klinisch-farmacologische kennis onder alle medici (dus ook binnen de chirurgische specialismen). Zo wordt farmacotherapie 'op maat' mogelijk, waarbij zorgverleners rekening houden met comorbiditeit, interacties en met specifieke patiëntfactoren die therapiekeuze en dosering bepalen.
- Een duidelijker plek realiseren voor het specialisme 'klinisch farmacoloog' binnen de medisch specialismen en in de eerste lijn.
- Regelmatige evaluatie van de geneesmiddelen die een patiënt gebruikt om te bekijken of alles wel nodig, in de juiste dosering en op elkaar is afgestemd.

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Vergroten patiëntveiligheid

Wanneer een geneesmiddel niet wordt toegepast terwijl behandeling wel is aangewezen, kan dit leiden tot onnodige ziekte of voortijdige sterfte. Amerikaans onderzoek toont aan dat intensieve behandeling van diabetespatiënten met bloeddruk- en cholesterolverlagers (dus niet alleen met glucosemedicatie) per vijf patiënten één voortijdig sterfgeval voorkomt (Gaede P 2008). Een ander voorbeeld van onderbehandeling: oudere patiënten die pijnstillers gebruiken, kunnen zonder maagbeschermers een (dodelijke) maagbloeding krijgen (van der Linden MW 2009, Vonkeman HE 2007). Maar ook overbehandeling kan schadelijk zijn. Zo krijgen patiënten soms bijvoorbeeld onnodig lang bloedverdunders na trombose. Op de lange termijn is het risico op een bloeding dan groter dan de vermindering van de kans op een nieuwe trombose. Zo'n 5% van de ongeplande opnames wordt veroorzaakt door vermijdbare geneesmiddelbijwerkingen (van der Hooft CS 2008). Die kunnen dus zowel voortkomen uit onder- als overbehandeling.

Minder 'handen aan het bed'

Het terugdringen van over- en onderbehandeling leidt tot minder ziekenhuisopnames. Goed gebruik van geneesmiddelen, vooral door het opheffen van onderbehandeling, levert naar voorzichtige schatting van een expert tot 10 à 15% minder opnames op. Ook in de eerste lijn kan het aantal benodigde zorgverleners worden verminderd, bijvoorbeeld door het terugdringen van het onnodig gebruik van geneesmiddelen die de kans op vallen verhogen (van der Velde N 2007). Dat scheelt immers niet alleen ziekenhuisopnames, maar bijvoorbeeld ook veel begeleiding door huisarts en thuiszorg tijdens de revalidatiefase. Overigens gaat het niet alleen om het terugdringen van overbodig medicijngebruik, maar ook om het tegengaan van ondergebruik van preventieve middelen. Medicijnen tegen osteoporose kunnen bijvoorbeeld de kans op fracturen bij valincidenten verkleinen (Duyvendak M 2008).

Doelmatigheid van zorg

Wanneer patiënten een terechte behandeling niet krijgen, worden onnodige kosten gemaakt of vermijdbare kosten niet voorkomen (Gumbs PD 2007) (Gumbs PD 2006). Het 'op maat' voorschrijven van geneesmiddelen kan leiden tot een forse besparing. Het opheffen van onderbehandeling genereert echter ook kosten (medicatie, labcontroles, menskracht). Doelmatigheidsonderzoek kan gegevens leveren voor de exacte opbrengsten van het optimaliseren van geneesmiddelgebruik. Daarnaast kan een betere implementatie van bestaande farmacotherapeutische kennis leiden tot aanzienlijke kwaliteitsverbetering tegen betrekkelijk geringe kosten.

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

In Nederland worden richtlijnen over het algemeen goed geaccepteerd. Met een betere implementatie en snellere update van richtlijnen is nog veel te winnen.

Bedreigingen

Er gaat relatief veel geld naar het ontwikkelen van nieuwe biomedische kennis en de ontwikkeling van geneesmiddelen, ook in het programma van TI Pharma. Voor de implementatie van bestaande farmacotherapeutische kennis en klinisch farmacologisch onderzoek met 'oude geneesmiddelen' is minder budget beschikbaar. Juist een verdieping van kennis van bestaande/geregistreerde geneesmiddelen zal helpen deze middelen doelmatiger voor te schrijven.

A.2 Lacune Andere interventies versus geneesmiddelen

Inleiding

Voor sommige aandoeningen bestaan verschillende behandelingsmodaliteiten. Naast farmacotherapie zouden ook andere interventies effectief kunnen zijn, zoals chirurgische behandeling, psychotherapie, verandering van leefstijl en dieetmaatregelen. Zo kan bijvoorbeeld bij de behandeling van lichte tot matige depressies mogelijk worden volstaan met andere adviezen dan antidepressiva zoals cognitieve gedragstherapie (en wellicht internettherapie). Bij de behandeling van obesitas kunnen chirurgische interventies of leefstijladviezen worden vergeleken met geneesmiddelen. Hetzelfde geldt waar geneesmiddelen worden vergeleken met een aangepast dieet bij ADHD. Vaak is wetenschappelijke onderbouwing van niet-farmacologische interventies echter minder stevig dan die van de farmacotherapie en ontbreekt het aan een gedegen vergelijking tussen behandeling met en zonder geneesmiddelen. Dat komt met name doordat voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen wel geld beschikbaar is vanuit de farmaceutische industrie, terwijl voor onderzoek naar andere behandelingsmodaliteiten geen of veel minder financieringsmogelijkheden bestaan. Ook bij de implementatie zijn de niet-farmacologische interventies in het nadeel. Bij een nieuw geneesmiddel wordt immers door de industrie geïnvesteerd in de marketing, terwijl voor de implementatie van andere interventies relatief weinig geld beschikbaar is.

Verdieping

Voor dit thema is geen expert-input aangeleverd. Maar ook afgezien daarvan is het niet eenvoudig deze lacune te verdiepen. Het gaat immers om specifieke problemen die verschillen per indicatie en type interventie. Bij de mogelijke interventies hebben bovendien verschillende zorgverleners een rol, en die opereren vaak in afzonderlijke circuits.

Er vindt nog weinig vergelijkbaar evidence based onderzoek plaats om de beslissing te ondersteunen of andere interventies gewenst zijn naast farmacotherapie (of zelfs in plaats van het inzetten van geneesmiddelen). De gesignaleerde problematiek in deze lacune is deels op te vangen met overkoepelend doelmatigheidsonderzoek, zoals dat bijvoorbeeld wordt uitgevoerd in het kader van het ZonMw-programma DoelmatigheidsOnderzoek. Doelmatigheidsonderzoek maakt uitspraken mogelijk over de zin van nieuwe technologieën, en over verbeteringen in de bestaande zorg die wellicht een plek in de standaarden of richtlijnen verdienen.

Een actueel voorbeeld is het verbeteren van zelfmanagement bij mensen met een chronische longaandoening. Uit doelmatigheidsonderzoek bij astmapatiënten is gebleken dat een online instrument voor zelfmanagement hen helpt de ziekte beter onder controle te houden, bijvoorbeeld doordat zij zelf kunnen besluiten om medicatie te intensiveren of bij bepaalde signalen toch naar de huisarts te gaan. Dat alles verbetert niet alleen hun kwaliteit van leven. Ook hun longfunctie wordt beter en men rapporteert minder klachten, terwijl patiënten niet meer medicatie hoeven te gebruiken.

Noodzakelijk onderzoek

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

Het ZonMw-programma DoelmatigheidsOnderzoek financiert onderzoek in drie deelprogramma's: Vroege Evaluatie van Medische Innovatie, Effecten & Kosten en Implementatie. De drie deelprogramma's tezamen bewerkstellingen een continuüm van praktijkontwikkeling en -innovatie, respectievelijk evaluatie van doelmatigheid, tot implementatie.

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

- Vergelijkend onderzoek tussen farmacotherapeutische en niet-farmacotherapeutische interventies waarbij implementatie van de uitkomsten is opgenomen in het onderzoeksplan.
- Doelmatigheidsonderzoek naar ondersteunende interventies, zoals nieuwe behandelingen bij anorexia of obesitas, innovaties om therapietrouw te verhogen of interventies gericht op de verbetering van de leefstijl.
- Multidisciplinair implementatieonderzoek dat niet alleen vanuit de medische optiek kijkt, maar ook rekening houdt met sociologische, psychologische en financiële aspecten.

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

De uitkomsten van vergelijkend onderzoek naar interventies naast of in plaats van farmacotherapie, vormen het materiaal voor beleidsbeslissingen waarbij alle partijen nauw betrokken moeten zijn: wetenschap, professie, beleid en de patiënt zelf. Dergelijk onderzoek is alleen zinvol als het praktijkgericht is, en daarvoor is transparantie noodzakelijk. Door met alle partijen te overleggen over uiteenlopende gegevens – medische uitkomsten, cijfers over kosteneffectiviteit en patiëntervaringen – wordt het mogelijk om gezamenlijk aan verbetertrajecten te werken.

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Minder 'handen aan het bed'

Vergelijkend onderzoek levert gegevens op om goede (macro-economische) afwegingen te kunnen maken over de inzet van interventies. Om het toekomstige 'houdbaarheidsprobleem' in de zorg te kunnen oplossen, moet duidelijk worden welke mogelijkheden er zijn om meer mensen te behandelen met hetzelfde geld. Gezondheidszorg is maatschappelijke dienstverlening. Onderzoek naar de inzet van geneesmiddelen versus een niet-farmacotherapeutische interventie, draagt bij aan weloverwogen beslissingen rond de inzet van uiteenlopende interventies (naast farmacotherapie) en aan besluitvorming over volume, tarieven en pakketbreedte.

Doelmatigheid van zorg

Vergelijkend onderzoek levert de bouwstenen voor goede, kwalitatief hoogstaande zorg tegen aanvaardbare kosten. Onder de noemer doelmatigheidsonderzoek worden in diverse onderzoeksprojecten de kosten en effecten van twee of meer interventies systematisch vergeleken. Farmacotherapeutische interventies zouden daarin een grotere plaats kunnen krijgen. Het gaat in vergelijkend onderzoek om het hele scala van diagnostische, therapeutische en verzorgende activiteiten in de gezondheidszorg. Wat op het eerste gezicht doelmatig lijkt, blijkt dat soms helemaal niet te zijn. Vergelijkend onderzoek, bijvoorbeeld naar doelmatigheid, leidt niet alleen tot het invoeren van nieuwe – bewezen doelmatige – interventies, maar ook tot het stopzetten van breed gepraktiseerde maar bewezen ondoelmatige interventies.

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

Doelmatigheidsonderzoek heeft de (politieke) wind mee. Zo schrijft het ministerie van VWS in zijn de Beleidsagenda 2010 dat doelmatigheid meer dan ooit geboden is. 'Het rendement van elke euro die geïnvesteerd wordt in de gezondheidszorg moet toenemen. Dat wil het kabinet vooral bereiken door te investeren in de verbetering van de kwaliteit van de zorgverlening.'

Bedreigingen

Doelmatigheidsonderzoek is soms nog te veel een academische exercitie. Te veel studies op dit terrein eindigen met een wetenschappelijke publicatie en een eindverslag. Om echt van invloed te zijn op de praktijk zouden de resultaten echter meer uitgevent moeten worden, zowel onder vakgenoten, onder beleidsmakers als onder het brede publiek.

4 Verdieping lacunes

B Wordt het juiste geneesmiddel in de juiste dosering voorgeschreven?

B.1 Lacune Doelmatigheid en effectiviteit

Inleiding

Gezien de centrale plaats van geneesmiddelen bij de behandeling van veel aandoeningen is doelmatig gebruik ervan essentieel. Uiteindelijk moet doelmatigheidsonderzoek naar geneesmiddelen leiden tot betere zorg, onder meer via richtlijnen en standaarden. Het kan hierbij gaan om vergelijkend (kosten)effectiviteitsonderzoek met de vraag of het ene of het andere geneesmiddel moet worden ingezet onder bepaalde omstandigheden. Vooral van geneesmiddelen die al jaren worden gebruikt en waarvan het indicatiegebied in de loop van de tijd flink is uitgebreid, is de doelmatigheid van de inzet niet altijd duidelijk. Denk aan protonpompremmers die oorspronkelijk zijn geregistreerd voor ulcus- en reflux-klachten, maar tegenwoordig vooral worden voorgeschreven ter preventie van NSAID-geïnduceerde ulcera en bij dyspeptische klachten. Ook bij nieuwe geneesmiddelen is soms duidelijk behoefte aan direct vergelijkend onderzoek om zo de doelmatige inzet te bepalen. Een deel van het onderzoek op dit terrein wordt al gefinancierd, maar ook hier vallen hiaten, nu en in de nabije toekomst. In het onderzoek benodigd voor registratie worden geneesmiddelen lang niet altijd vergeleken met het geneesmiddel dat ze in de praktijk zullen of willen gaan vervangen. Bovendien zijn de patiëntenpopulaties in klinische studies vaak anders van samenstelling dan de groep patiënten die een middel in de praktijk gebruikt.

Ook is en blijft het van belang aandacht te besteden aan de determinanten van ondoelmatig geneesmiddelengebruik en het effect van verschillende strategieën om dat te verbeteren.

Optimaal en doelmatig gebruik van geneesmiddelen vraagt om gedegen onderzoek. Met behulp van goed opgezet direct vergelijkende (kosten)effectiviteitsstudies worden de voor- en nadelen van verschillende geneesmiddelen wetenschappelijk onderbouwd. Onderzoek naar een geneesmiddel wordt in eerste instantie vaak uitgevoerd met gezonde vrijwilligers en in een latere fase bij een beperkt aantal relatief gezonde patiënten. Daardoor wordt de invloed van bijvoorbeeld multimorbiditeit in het bijzonder bij ouderen niet meegenomen. Bijwerkingen van een middel of interacties tussen middelen worden na introductie van een middel in de praktijk gemeld door patiënten en

zorgverleners. Gericht onderzoek kan dergelijke meldingen wetenschappelijk onderbouwen en uitsluitel bieden voor een adequate behandeling die rekening houdt met risico's. Van bepaalde geneesmiddelgroepen, bijvoorbeeld statines en protonpompremmers, is de ondoelmatigheid in het gebruik inmiddels duidelijk gekwantificeerd. Bij andere groepen is dat nog nauwelijks het geval.

Noodzakelijk onderzoek

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

Het onderzoek naar effectiviteit en doelmatigheid van geneesmiddelen wordt gedomineerd door onderzoek gesponsord door de farmaceutische industrie. Een deel van dit onderzoek wordt uitgevoerd als verplichting voor de registratie, financiering of vergoeding van een geneesmiddel. In sommige gevallen wordt geld beschikbaar gesteld om zogeheten investigator initiated studies te financieren. Het hoeft geen betoog dat hier in de regel geen onderzoek zal worden gefinancierd dat mogelijk negatieve uitkomsten kan hebben voor middelen van de sponsor van het onderzoek. Hierdoor is er een grote lacune op het gebied van direct vergelijkend effectiviteitsonderzoek.

Buiten deze studies vinden slechts enkele andere doelmatigheidsstudies plaats met geneesmiddelen. Binnen het ZonMw-programma DoelmatigheidsOnderzoek zijn enkele (niet primair op effectiviteit) gerichte vergelijkende studies gefinancierd. Daarnaast loopt er uitkomstenonderzoek naar enkele dure geneesmiddelen en weesgeneesmiddelen die zijn opgenomen op de NZa-beleidsregels. Deze studies worden gedeeltelijk gefinancierd door ZonMw en gedeeltelijk door de onderzoekscentra en/of de fabrikant van het geneesmiddel.

Een voorbeeld van onafhankelijk gefinancierd doelmatigheidsonderzoek naar geneesmiddelen is een kosteneffectiviteitsstudie, onder andere gefinancierd door ZonMw, waarbij Lucentis en Avastin direct met elkaar worden vergeleken (Gebu 2008). Lucentis is geregistreerd voor leeftijdsgebonden natte macula degeneratie. Avastin is een veel goedkoper middel dat veel wordt gebruikt bij deze aandoening maar daarvoor niet geregistreerd is. Hoewel hier ook off-label thematiek een rol speelt, is het een goed voorbeeld van de wenselijkheid van een direct vergelijkende (kosten)effectiviteitsstudie.

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

- Veel onderzoeksvragen op het terrein van doelmatigheid en effectiviteit komen pas naar voren na de marktintroductie van een geneesmiddel. Dat betekent dat de oplossing van deze lacune de inzet vergt van uiteenlopende (onderzoeks)instrumenten. Essentieel zijn goed opgezette, direct vergelijkende (kosten)effectiviteitsstudies.
- Ook is vergelijkend prospectief onderzoek nodig, dat 'plaatsbepalend' is; welke plek krijgt het geneesmiddel in de behandeling? Daarmee kunnen klinische richtlijnen worden onderbouwd. Vervolgens moeten bijwerkingen en optredende interacties in de dagelijkse praktijk systematisch worden gesignaleerd en geanalyseerd met epidemiologisch onderzoek.
- Aansluitend gaat het om een consequente implementatie van de resultaten in de klinische praktijk.
- Specifiek onderzoek naar ondoelmatig voorschrijven is eveneens belangrijk, onder meer met behulp van gegevensbestanden waarin geneesmiddelvoorschriften gekoppeld zijn aan de indicaties (bijvoorbeeld in de database van het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg van het NIVEL). Onderzoek naar ondoelmatigheid is bijvoorbeeld relevant als het gaat om statines, Cox-2-remmers en protonpompremmers.
- Onderzoek naar methodologie-ontwikkeling om doelmatigheid te kunnen kwantificeren en duiden.

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

- Ontwikkeling van een strategie (met artsen en apothekers) om tot doelmatiger voorschrijven en afleveren te komen.
- Het verdient specifiek de aandacht om het belang van de patiënt voorop te zetten bij het ontwikkelen van strategieën om de farmaceutische zorg doelmatiger te maken.
- Meer 'dwingende' afspraken tussen artsen en apothekers om geneesmiddelen doelmatig voor te schrijven en af te leveren. Daarbij is het goed om aan te sluiten bij bestaande structuren, zoals het FTO (buiten het ziekenhuis), de geneesmiddelcommissie (in het ziekenhuis) en het transmuraal overleg (FTTO).

- Maatregelen om zorgverleners te motiveren het risicomanagementprogramma (RMP) van de registratieautoriteiten uit te voeren. Dit is ontwikkeld om middelen onder bepaalde voorwaarden toch op de markt te kunnen zetten ondanks bepaalde risico's.
- Het verzamelen van gegevens (klinisch, kwaliteit van leven, kosten, productiviteit et cetera) in patiëntregistraties, om observationeel onderzoek naar het doelmatig en doeltreffend gebruik van geneesmiddelen in de praktijk te kunnen bestuderen.
- Ontwikkelen van meer richtlijnen, waarin ook voor kleine maar wel bruikbare toepassingen voor subgroepen van patiënten zijn opgenomen.

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Vergroten patiëntveiligheid

Nieuwe geneesmiddelen worden soms onterecht veel voorgeschreven. Dit kan tot ondoelmatigheid leiden en bovendien ten koste gaan van patiëntveiligheid. Vergelijkend effectiviteitsonderzoek draagt ertoe bij dat geneesmiddelen op de juiste wijze worden voorgeschreven en onnodig risico voor de patiënt wordt voorkomen.

Minder 'handen aan het bed'

De beschikbaarheid van degelijke onderzoeksgegevens over de effecten en doelmatigheid van geneesmiddelen maakt het mogelijk voor zorgverleners om de juiste medicatie aan de juiste patiënt te geven. Deze informatie maakt zorgverleners ook alerter op medicatie en contra-indicaties. Door meer evidence based en doelmatig voorschrijven, zullen minder ziekenhuisopnames nodig zijn. Dat zorgt voor een natuurlijke reductie van de zorgvraag.

Doelmatigheid van zorg

Geneesmiddelen dragen bij aan gezondheidswinst wanneer zij op de goede manier worden ingezet. Er zijn veel gevallen waarin het niet of nauwelijks is onderzocht of middel A of middel B het best kan worden ingezet bij een bepaalde patiëntengroep. Door vergelijkend onderzoek kan evidence worden verkregen die bijdraagt aan de doelmatige inzet van geneesmiddelen. Hierbij spelen zowel factoren als effectiviteit, kwaliteit van leven van de patiënt, bijwerkingen en productiviteit als kosten een rol. Zo blijkt uit onderzoek dat ondoelmatigheid aan de orde is bij het voorschrijven van statines. In Nederland valt bij de populatie die nu statines krijgt circa € 100 miljoen per jaar te besparen zonder verlies aan effectiviteit (Gumbs PD 2007).

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

- Er is veel draagvlak voor het verbeteren van de doelmatigheid in de (farmacotherapeutische) behandeling van patiënten.
- In vergelijking met andere landen loopt Nederland voorop met bewakingssystemen. De apotheek- en huisartsinformatiesystemen kunnen op basis van de zogeheten G-Standaard de medicatie bewaken op dosering, contra-indicaties en voorzorgen, en op allergie, interacties, verminderde nierfunctie en farmacogenetische parameters. Het systeem geeft zorgverleners informatie om een inschatting te maken van risico's.

Bedreigingen

- Doelmatigheid is voorheen nooit echt een aandachtspunt geweest, omdat 'alle' geneesmiddelkosten werden vergoed. Dit verandert overigens nu de zorgverzekeraars ingrijpen.
- Direct vergelijkend onderzoek is erg duur. Hoewel er enkele succesvolle initiatieven zoals de HOVON zijn, bestaat er in Nederland slechts beperkte infrastructuur om dergelijke grote trials te doen.
- In Nederland zijn registratie en vergoeding aparte processen. Daardoor komt de plaatsbepaling van een geneesmiddel pas aan de orde na de handelsvergunning.
- Binnen de huidige beperkte mogelijkheden voor financiering van vergelijkend doelmatigheidsonderzoek naar geneesmiddelen staat onderzoek naar de kosteneffectiviteit voorop. Er zijn onvoldoende mogelijkheden voor direct vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van de behandeling (plaatsbepaling), terwijl juist daar grote behoefte aan is.

B.2 *Lacune Farmacotherapie op maat*

Inleiding

Er bestaan grote verschillen tussen individuen in de manier waarop het lichaam reageert op sommige geneesmiddelen. Dat geldt zowel voor het effect (farmacodynamiek) als voor de opname, afbraak en uitscheiding (farmacokinetiek) van een middel. Deze verschillen kunnen leiden tot over- en onderdosering en tot grote individuele verschillen in werkzaamheid en veiligheid. Diverse factoren spelen een rol, zoals leeftijd, gewicht en geslacht, het gelijktijdig gebruik van andere genees- en genotsmiddelen en last but not least de genetische achtergrond van een individu. Over deze factoren bestaat nu al veel kennis. De toepassing ervan in de dagelijkse praktijk blijft echter achter. Ongeveer 5% van de ongeplande ziekenhuisopnames is het gevolg van de bijwerkingen van geneesmiddelen [van der Hooft CS 2008]. De helft van deze opnames is nu al te voorkomen door meer waakzaamheid van de voorschrijvende arts en de apotheker en een betere begeleiding van de patiënt bij het geneesmiddelengebruik. Een onbekend percentage van de patiënten houdt ondanks farmacotherapie last van een aandoening omdat het voorgeschreven middel (bijvoorbeeld in die dosering) niet werkzaam is.

De verwachting is dat met name de voortschrijdende kennis op het gebied van (farmaco)genetica zal leiden tot nieuwe ontwikkelingen in het gebruik van geneesmiddelen. Werking en bijwerkingen kunnen in het individuele geval beter worden voorspeld, waardoor een veiligere en effectievere behandeling mogelijk wordt. Ook zullen in toenemende mate geneesmiddelen voor deelpopulaties worden bestemd in plaats van 'one drug fits all'.

Verdieping

De ontwikkelingen in het vakgebied farmacogenetica gaan erg snel. Voor een aantal geneesmiddelen is er genoeg evidence om een advies te geven aan de hand van genetische informatie, maar een grote groep andere geneesmiddelen vergt nog nader onderzoek. De afbraak van geneesmiddelen in het lichaam is genetisch bepaald en is soms zelfs afhankelijk van iemands etnische achtergrond. Eigenlijk is farmacotherapie op maat het beoogde einddoel van een adequate farmacotherapeutische omgang met bijzondere groepen. De kernvraag is hoe om te gaan met de diversiteit van de mens (kinderen, ouderen, mensen van niet-westerse afkomst) en met genetische verschillen, polymorfismen en farmacodynamische gevoeligheid.

De ontwikkeling richting 'farmacotherapie op maat', (mede) aan de hand van farmacogenetische profilering, biedt vele kansen en mogelijkheden voor beter geneesmiddelengebruik. Farmacotherapie op maat omvat echter ook vele aspecten die nader onderzocht moeten worden, zoals optimale behandeling voor verschillende deelpopulaties, inclusief start-stop criteria en de optimale dosering voor de individuele patiënt in termen van de balans tussen effectiviteit, veiligheid en kosteneffectiviteit. Bij het gelijktijdig gebruik van meerdere geneesmiddelen (polyfarmacie) wordt het nog lastiger om de interacties tussen geneesmiddelen en patiënt in kaart te brengen. Er zal dus ook gezocht moeten worden naar (nieuwe) methoden om al deze vragen te beantwoorden, het ontwikkelen van genetische en klinische parameters waarmee effectiviteit en bijwerkingen van een geneesmiddel bij individuele patiënten beter kunnen worden voorspeld.

Noodzakelijk onderzoek

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

In Nederland werkt een aantal onderzoeksgroepen aan farmacogenetica van verschillende ziekten. Vanuit het Seventh Framework Programme (FP7) van de Europese Unie is er bijvoorbeeld inmiddels subsidie beschikbaar voor een Europese trial om het klinisch nut te bestuderen van genotypen vóór de start van een coumarinetherapie. Een groot deel van de patiënten (twaalfhonderd van de drieduizend) zal in Nederland worden geïnccludeerd (van Schie RM 2009).

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

- Onderzoek naar de klinische relevantie van verhoogde of verlaagde enzymactiviteit.
- Onderzoek naar DNA, RNA en eiwitten in relatie tot effectiviteit van geneesmiddelen. De combinatie van de resultaten levert meer inzicht op in relevante biologische achtergronden.

- Voor goede ontwikkelingsfarmacologie is inzicht nodig in leeftijdsafhankelijke veranderingen in zowel farmacokinetiek als -dynamiek.
- Effectiviteit: farmacodynamisch onderzoek naar aandoeningen waarbij bepaalde patiënten niet reageren op de beschikbare geneesmiddeltherapie (bijvoorbeeld bij moeilijk behandelbare astma).
- Methodologie: hoe kunnen de enorme datasets die ontstaan het best worden geanalyseerd? Standaard statistische technieken zijn niet altijd geschikt om de verwachte kleine effecten van verschillende genen en mogelijke interacties tussen genen te meten. Onderzoek naar het gebruik van methoden uit de bio-informatica is hier relevant (Koster E 2009).
- Patiëntveiligheid: onderzoek naar biomarkers die kunnen voorspellen welke patiënten gevoelig zijn voor bepaalde bijwerkingen. Het benodigde aantal samples vergt een (inter)nationale biobank. Het is belangrijk dat er ook een groep Nederlandse patiënten in deze database zit, omdat er (zelfs binnen Europa) genetische verschillen tussen populaties kunnen zijn.
- Implementatie: onderzoek naar de redenen waarom farmacogenetica ondanks beschikbare praktische tools nog bijna niet wordt toegepast.
- Farmacokinetisch onderzoek naar specifieke apotheekbereidingen voor kinderen. Onderzoek naar de opname van een geneesmiddel bij bepaalde speciaal ontwikkelde toedieningsvormen is relevant voor het voorspellen van onder- of overdosering. Het betreft in ieder geval de frequent gebruikte geneesmiddelen fenobarbital in acetem, spironolacton in acetem en acetazolamide-suspensie.
- Behalve farmacogenetisch onderzoek, gaat het in farmacotherapie op maat overigens ook om het wetenschappelijk verantwoord van de keuze welk middel bij een individuele patiënt of bij (sub)groepen past, en om het vaststellen van een adequate dosis voor een bepaalde (sub)populatie. Hierdoor bestaat er een behoorlijke overlap met de lacune over- en onderbehandeling (zie lacune A1) en met de lacunes met betrekking tot farmacotherapie bij bijzondere groepen (zie lacune B3).

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

- Stimuleren van implementatie van relevante kennis, bijvoorbeeld door het consequent inzetten van de software in de apotheek die farmacogenetische interacties bewaakt (Swen JJ 2008). Dit is onder andere van belang bij zwangeren (zie B3).
- Aandacht voor farmacotherapie op maat met behulp van farmacogenetica en andere biomarkers in de initiële opleiding en nascholing van artsen en apothekers (in opleiding), om zo het voorschrijfgedrag te verbeteren.
- Specifieke expertise vergroten naar de toepassing van geavanceerde statistische technieken voor onderzoek bij kinderen (non linear mixed effects modelling/populatie PK-PD modelling), bij voorkeur via promotietrajecten.
- Uitwerken van de bestaande evidence tot richtlijnen.
- De farmaceutische industrie stimuleren om noodzakelijke geneesmiddelen voor een kleine patiëntengroep op de markt te houden en eventueel over te dragen aan andere fabrikanten.
- Verbeteren van de voorwaarden voor praktische toepassing van farmacogenetische kennis.
- Standaardisatie van apotheekbereidingen of aanpassingen aan handelspreparaten maakt het zorgproces efficiënter. Er zijn minder overleggen nodig tussen apotheker, voorschrijver, andere zorgverleners en patiënt.
- Stimuleren van gelijktijdige ontwikkeling van geneesmiddelen en diagnostische testen (op DNA, RNA of eiwit) om te bepalen of iemand (over)gevoelig is voor een bepaald geneesmiddel. En heldere afspraken vastleggen over de 'registratie' van dergelijke testen en de vergoeding ervan.
- Het door de apotheker of apothekersassistent in technische zin laten doorlichten van het assortiment geneesmiddelen van een patiënt, met name bij ouderen, Dat wil zeggen: hij/zij kijkt naar het geheel van geneesmiddelen, tijdstippen en frequentie, geneesmiddelvorm, verpakking, weekdoseersystemen en tracht daarin logistieke vereenvoudiging aan te brengen. Ook kijkt hij/zij naar de manier waarop de (oudere) patient zijn/haar geneesmiddelen toedient of toegediend krijgt.

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Vergroten patiëntveiligheid

Voorschrijvers moeten ervan doordrongen raken dat er binnen hun populatie grote verschillen kunnen bestaan tussen patiënten. Mensen moeten niet onnodig worden blootgesteld aan geneesmiddelen waarvan zij geen effect te verwachten hebben. Bij sommige patiënten is bovendien een aangepaste dosis nodig omdat zij bepaalde enzymen hebben die geneesmiddelen in het lichaam afbreken. En er zijn patiënten met een verhoogd risico op bijwerkingen. Zo kan bijvoorbeeld bij een klein percentage van de gebruikers van Abacavir (een antiviraal middel dat wordt gebruikt bij een HIV-infectie) een zeer ernstige overgevoeligheidsreactie optreden (Mallal S 2008). Het bepalen van een genetische verandering in het HLA-gen zorgt ervoor dat dit geneesmiddel alleen voorgeschreven wordt aan patiënten die hiervoor geen risico lopen.

Voor farmacotherapie op maat is het soms nodig dat de apotheek zelf geneesmiddelen maakt. Standaardisatie daarvan verkleint het risico op schade, suboptimale zorg en verkeerd gebruik.

Minder 'handen aan het bed'

Door vooraf goed te bekijken of een bepaalde patiënt risico's loopt en te bepalen wat de ideale dosering is, kan extra medische zorg tijdens de periode van gebruik voorkomen worden. Een voorbeeld hiervan is coumarinetherapie, die soms tot bloedingen leidt. Het genotypen van veranderingen in de genen Cyp2C9 en VKORC1 kan voorspellen welke dosering een patiënt nodig heeft (Scalekamp T 2007). Deze kan daardoor sneller worden ingesteld, heeft waarschijnlijk minder bezoeken aan de trombosedienst nodig en loopt minder risico om opgenomen te worden met bloedingen.

Doelmatigheid van zorg

Onderzoek naar de juiste behandeling voor verschillende deelpopulaties, en de optimale dosering voor de individuele patiënt, draagt bij aan het verbeteren van de balans tussen effectiviteit, veiligheid en kosteneffectiviteit. Zo is genotypen in sommige gevallen nog vrij duur, maar worden de kosten gecompenseerd doordat er minder patiënten onnodig geneesmiddelen krijgen waarbij ze geen baat hebben en er minder patiënten voor bijwerkingen moeten worden behandeld. Ook het testen van mensen op de aanwezigheid van bepaalde enzymen kost in eerste instantie geld. Maar patiënten bij wie de dosis direct goed wordt vastgesteld, hebben een beter behandelresultaat en vereisen zo minder zorg.

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

- Vanwege genetische verschillen tussen populaties is het belangrijk dat er ook onderzoek wordt gedaan met patiënten in Nederland.
- Er is in Nederland een goede basis om farmacogenetisch onderzoek te doen. Nederlandse onderzoekers hebben de afgelopen jaren belangrijke publicaties gedaan en het Nederlands Netwerk voor Onderzoek in Farmacogenetica (NNOF) is zeer actief. De Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP) beschikt over veel ervaring en (Nederlandse) cijfers, waardoor het onderzoek effectief kan worden uitgevoerd.
- Nederland is goed in kennisgedreven geneesmiddelonderzoek.
- Nederland is het verste met de implementatie van wetenschappelijke gegevens over farmacogenetica. Deze gegevens zijn opgenomen in de zogeheten G-standaard, het bestand waarop het merendeel van artsen en apothekers zijn medicatiebewaking baseert. Ook heeft een werkgroep van de KNMP een praktische tool voor implementatie van farmacogenetica ontwikkeld.

Bedreigingen

- Tekort aan mankracht en – vooral – aan financiële middelen.

B.3 Lacune Bijzondere groepen

B.3.a Kinderen

Inleiding

Onderzoek naar geneesmiddelen bij kinderen is schaars. Veel geneesmiddelen zijn daardoor niet geregistreerd voor kinderen. Daarom worden veel geneesmiddelen off-label toegepast of worden kinderen met hulp van apothekerbereidingen behandeld. In de kinderkliniek wordt 40-80% van de geneesmiddelen off-label en/of unlicensed voorgeschreven (zie ook C1). De dosering is niet in die mate wetenschappelijk onderbouwd zoals bij volwassenen vereist is en ook de toedieningsvorm kan niet optimaal zijn voor kinderen. Het ligt helemaal in de lijn van de verwachting dat dit schade (bijwerkingen) kan opleveren voor kinderen die onvoldoende geteste geneesmiddelen gebruiken, maar ook dat het geneesmiddel onvoldoende effectief is.

Geneesmiddelgebruik bij kinderen gebeurt vaak op basis van extrapolatie van het gebruik bij volwassenen. Het is echter een bekend gezegde in de kindergeneeskunde dat kinderen 'geen kleine volwassenen zijn'. Daarmee wordt bedoeld dat zowel de presentatie van klachten als de reactie op therapeutische interventies bij kinderen van verschillende leeftijden sterk kunnen afwijken van het beeld bij volwassenen. Sommige middelen, bijvoorbeeld psychofarmaca, kunnen bij jonge kinderen zelfs een tegenovergestelde werking hebben. Niet alleen de werking (farmacodynamiek), maar ook de afbraak en uitscheiding van middelen (farmacokinetiek) verloopt bij kinderen van verschillende leeftijden afwijkend. Dit komt bijvoorbeeld doordat de lever anders functioneert bij jonge kinderen dan de lever van oudere kinderen en volwassenen. Een afwijkende farmacokinetiek heeft belangrijke consequenties voor de dosering en de therapeutische breedte (veiligheid). Er bestaat dan ook grote behoefte aan onderzoek dat bijdraagt aan meer evidence based gebruik van geneesmiddelen bij kinderen.

Het is momenteel erg moeilijk om voldoende financiering te vinden voor dergelijk onderzoek. Er is wel Europese wet- en regelgeving ontwikkeld om de industrie te stimuleren meer geneesmiddelen te ontwikkelen voor kinderen (Europese Verordening voor geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik), maar dit betreft nauwelijks het pediatrisch gebruik van bestaande middelen.

Verdieping

In de dagelijkse praktijk van de farmacotherapie fungeren kinderen welbeschouwd soms als proefkonijn. Kinderen krijgen immers nogal eens doseringen die niet of weinig op hen getest zijn en die worden gegeven op basis van een opinion-based werkwijze en niet op basis van evidence. Ook krijgen zij geneesmiddelen met hulpstoffen waarvan onvoldoende bekend is of ze voor hen wel geschikt zijn. Zolang er geen specifieke geneesmiddelen of geschikte toedieningsvormen te koop zijn, moeten ze worden gemaakt door de apotheek. Apothekerbereiding is een van de (soms weinige) mogelijkheden om kinderen farmacotherapeutisch te behandelen (Liem TBY 2010). Een specifiek probleem bij kinderen is het ontbreken van goede toedieningsvormen (zie verder paragraaf D3). Niet alle in het zogeheten Kinderformularium genoemde geneesmiddelen (zie www.kinderformularium.nl) zijn verkrijgbaar in een toedieningsvorm die speciaal ontwikkeld is voor kinderen.

Vanwege de kleine markt is research naar bestaande geneesmiddelen voor kinderen vaak minder interessant voor de farmaceutische industrie. De recente Europese Verordening voor geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik verplicht de industrie nu wel om nieuwe geneesmiddelen ook op de kinderleeftijd te onderzoeken. Inmiddels neemt het aantal aanvragen bij de Pediatric Committee bij het European Medicines Agency (PDCO) sterk toe. Ook is er een toename aan registratie-onderzoek te zien (voor een actueel overzicht zie <http://www.ema.europa.eu/htms/human/paediatrics/pdco.htm>). Deze regelgeving geldt echter niet voor off-patent middelen, die juist vaak op dagelijkse basis worden ingezet bij kinderen. Dit betekent dat kinderen te hoge of te lage doseringen kunnen krijgen. Dat kan leiden tot bijwerkingen op korte of lange termijn of tot het uitblijven van effect. De registratie van geneesmiddelen voor kinderen loopt sterk achter, waardoor nog steeds een

groot deel van de geneesmiddelen bij kinderen unlicensed en/of off-label wordt gebruikt. In Nederland is slechts ongeveer de helft van de geregistreerde en commercieel verkrijgbare medicijnen geregistreerd voor kinderen. Het percentage is echter niet eenduidig: het is afhankelijk van leeftijd, wijze van toediening en soort aandoening en is het laagst voor pasgeborenen en zuigelingen. De kinderregistraties zijn vaak niet kindvriendelijk voor de verschillende leeftijden. Dan wordt bijvoorbeeld een grote capsule geregistreerd, terwijl kleine kinderen liever kleine capsules met een smaakje hebben. Daardoor kunnen met name zuigelingen en jonge kinderen deels niet met het middel behandeld worden.

Internationaal onderzoek laat zien dat van 1998 tot 2002 het aandeel van de geneesmiddelen geregistreerd voor kinderen versus volwassenen slechts in geringe mate is toegenomen, en wel tot respectievelijk 59% in het Verenigd Koninkrijk, 38% in Australië, 35% in Nieuw Zeeland en 54% in de Verenigde Staten (Balakrishnan K 2007, Chui J 2005 and 2004, Young L 2009).

Noodzakelijk onderzoek

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

Het RIVM/College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de afdeling Klinische Farmacie van het Wilhelmina Kinderziekenhuis/UMC Utrecht werken aan een literatuuroverzicht van publicaties in het publieke domein. Het gaat om onderzoek naar relaties tussen diverse technologische aspecten van geneesmiddelontwikkeling voor kinderen (formulering/doseervorm, toedieningsweg/doseerfrequentie, bijsluiter/verpakking) en diverse uitkomstmaten op patiëntniveau (effectiviteit, veiligheid, preferenties, acceptatie, toedieningsfouten, therapietrouw). Het blijkt dat sommige onderzoeksgebieden systematisch ernstig onderbelicht zijn gebleven. Zo zijn er weinig studies over bijwerkingen, draaglijkheid of toedieningsfouten. Bovendien is de kwaliteit van de beschikbare studies laag.

Voor het overige loopt er lokaal onderzoek in ziekenhuizen naar farmacokinetiek, farmacodynamiek en de effectiviteit van kindergeneesmiddelen. Het Medicines for Children Research Network (MCRN: www.mcrn.nl) voert geneesmiddelonderzoek uit in samenwerking met de farmaceutische industrie. Ook loopt er onderzoek gesubsidieerd door het ZonMw-programma Priority Medicines voor Kinderen. In dit programma is voor focus gekozen. Sommige aandoeningen met grote lacunes krijgen daardoor nog onvoldoende aandacht volgens experts. Het Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK) bundelt zo goed mogelijk de aanwezige kennis en verspreid deze onder voorschrijvers en apothekers.

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

- Het NKFK streeft naar een evidence-based Kinderformularium. Bij het opstellen van dosisadviezen blijkt de wetenschappelijke basis echter nog beperkt, waardoor veel dosisadviezen opinion-based zijn. Toch is ervaringskennis relevant voor de praktijk. Deze kennis dient systematisch te worden verzameld en geanalyseerd, bijvoorbeeld met behulp van een interactieve website voor data-overdracht.
- Door onderzoek te doen naar de farmacokinetiek en farmacodynamiek (van off-patent geneesmiddelen) bij kinderen, kunnen specifieke bijwerkingen worden getraceerd en kan de juiste dosering worden vastgesteld. Hierdoor kunnen overdoseringen (bijwerkingen, toxiciteit) of onderdoseringen (niet aanslaan van geneesmiddelen door te lage dosering of andere farmacodynamiek bij kinderen) worden voorkomen. Prioriteiten zijn vast te stellen op basis van de nationale kindagenda van het MCRN, een consensus-document van de Nederlandse onderzoekers dat een grote overlap heeft met de Europese agenda van de EMA.
- Type onderzoek: reguliere en/of populatie-farmacokinetische onderzoeken.
- Onderzoek naar de toxiciteit van hulpstoffen kan bijwerkingen bij kinderen helpen voorkomen.

Het is duidelijk dat er behoefte bestaat aan meer onderzoek, met name op het gebied van patiëntveiligheid. Daarbij valt te denken aan thema's als verpakking, toediening en instructies aan de gebruikers (kinderen én ouders). Ook is er behoefte aan betrouwbare gegevens over geneesmiddelkarakteristieken, zoals opname van middelen die in aangepaste vorm worden toegediend aan kinderen. In het verleden waren de meeste studies te belastend voor kinderen om uit te voeren.

Door toepassing van nieuwe statistische technieken (non linear mixed effects modelling) is het mogelijk om ook met een beperkt aantal (bloed)samples uitspraken te doen over de kinetiek en/of dynamiek van geneesmiddelen. Hierdoor zijn veel onderzoeksvragen toch binnen bereik van een ethisch uitvoerbaar onderzoeksprotocol gekomen.

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

- Verbetering van de informatievoorziening over geneesmiddeltoepassing bij kinderen door de ontwikkeling van een Nationaal Pediatrisch Formularium (op basis het nationaal Kinderformularium van het NKFK).
- Ontwikkelen van farmaceutisch robuuste geneesmiddelontwerpen voor apothekerbereidingen (gestandaardiseerd voorschrift).
- Introductie van 'drug safety alerting' voor bij kinderen voorgeschreven geneesmiddelen, waardoor een betere controle mogelijk wordt in de keten voorschrijven-apotheek-aflevering-toediening.
- De EMA heeft registratiehouders via artikel 45/46 verplicht om (niet gepubliceerde) data over gebruik van geneesmiddelen bij kinderen te overhandigen. Deze informatie kan dienen om de registratiestatus van een middel voor kinderen te veranderen. Tevens kunnen de data uit deze studies via moderne populatie-farmacokinetische technieken hergebruikt worden om te komen tot evidence based leeftijdsafhankelijke adviezen.
- Verbetering van het onderwijs over farmacotherapie bij kinderen binnen de opleidingen tot basisarts, kinderarts en apotheker.
- Verbetering van de nationale en internationale (webbased) informatie-uitwisseling, ook op het terrein van geneesmiddelonderzoek bij kinderen.
- Samenwerking tussen academische partners in Nederland. Ofwel: verdeling van de taken, geen doublures, wel gezonde concurrentie.
- Samenwerking op Europees gebied, vergelijkbaar met de samenwerking tussen landelijke pediatrie onderzoeksnetwerken binnen de zogeheten FP-7 projecten.
- Verder ontwikkelen van een elektronisch kinder-doseer-bewakingsstelsel.
- Implementatie van bestaande kennis via een bestendige infrastructuur, aansluitend op geschikte structuren als het MCRN en het NKFK.
- Implementatie van de adviezen van de commissie Doek over aanpassing van de huidige regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen (zie www.minvws.nl/kamerstukken/pg/2009/advies-commissie-doek.asp). De commissie is van mening dat bij medisch wetenschappelijk onderzoek bijzondere bescherming van kinderen noodzakelijk is. Zij vindt echter dat de belemmering die de WMO bevat voor belangrijke vormen van medisch wetenschappelijk onderzoek met kinderen niet strookt met het belang van en de vooruitgang van de geneeskunde voor kinderen en doet daarom de aanbeveling om het 'nee, tenzij uitgangspunt' van de WMO te wijzigen in een 'ja, mits uitgangspunt' waarbij de commissie een aantal aanbevelingen doet. De commissie adviseert de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) aan te laten sluiten op de GCP-richtlijn voor good clinical practice voor wat betreft alle vormen van medisch wetenschappelijk interventieonderzoek met kinderen. Dat betekent onder meer dat interventieonderzoek met kinderen mag worden verricht als het enig rechtstreeks voordeel inhoudt voor de betreffende proefpersoon of voor de groep waartoe de proefpersoon behoort. Verder vindt de commissie dat bij de inclusie van individuele kinderen per geval door artsen en onderzoekers moet worden bekeken of de bezwaren en de risico's voor dat betreffende kind proportioneel zijn ten opzichte van het belang van het onderzoek voor het kind.

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Vergroten patiëntveiligheid

Recent pilot-onderzoek heeft laten zien dat in Nederland 2,5% van de opnames op de kindereleeftijd geneesmiddelgerelateerd is. Maar liefst 30% van deze opnames is vermijdbaar. Ook het aantal medicatiefouten bij kinderen ligt hoog. Zo betreffen doseerfouten met dodelijke afloop vaker kinderen onder de 1 jaar. Nader onderzoek naar veilige en effectieve doseringen is essentieel, evenals de ontwikkeling van speciaal voor kinderen ontwikkelde doseervormen. Daarnaast is specifiek onderzoek naar bijwerkingen noodzakelijk, vooral ook naar de bijwerkingen op langere termijn.

Voor volwassenen zijn elektronische systemen met een doseercontrole voorhanden. Voor kinderen zijn die er niet, omdat dit technisch lastig en juridisch heel complex is. Dit betekent dat alle controle op kinderdoseringen handmatig gebeurt, hetgeen de kans op fouten vergroot.

Minder 'handen aan het bed'

Een ander probleem van het handmatige doseren is dat het veel tijd kost. Verpleegkundigen en ouders/verzorgers brengen de geneesmiddelen nu bij het bed in een toedieningsvorm die de kinderen kunnen innemen. Tabletten worden vermalen, capsules worden opgelost of drankjes worden opgelost en gebruikt als injectievloeistof. Dit alles kost tijd en de kwaliteit van de handelingen is niet gegarandeerd. Inadequate therapie die hieruit kan voortvloeien kan de zorg bovendien extra belasten, bijvoorbeeld omdat extra behandeling van complicaties nodig is.

Doelmatigheid van zorg

Het hier geschetste risico heeft ook implicaties voor de doelmatigheid van zorg. Doeltreffend doseren vermindert niet alleen de tijd van uitproberen, dus de ligtijd in het (kinder)ziekenhuis. Het zal ook leiden tot een vermindering van noodzakelijke behandelingen van eventuele schade door geneesmiddelen. Meer kennis over geneesmiddelen bij kinderen resulteert in het verminderen van niet effectieve of onveilige farmacotherapie, en zorgt daarmee ook voor een doelmatiger behandeling. Ontwikkeling van kinderspecifieke toedieningsvormen kan daarnaast leiden tot verhoging van therapietrouw en het betrouwbaarder voorspellen van het effect van een geneesmiddel. Met het Nederlands Kinderformularium als standaard voor farmacotherapie bij kinderen is gelukkig al meer eenheid in het voorschrijven ontstaan. De wetenschappelijke basis van veel dosisadviezen blijft echter nog gering en adequate dosis- en effectinformatie ontbreekt nog altijd voor veel voorgeschreven middelen. Uiteraard kost onderzoek naar geneesmiddelen met kinderen geld. Maar investeringen daarin verdienen zich terug, onder meer in het terugdringen van onnodig geneesmiddelgebruik en in minder opnames ten gevolge van verkeerd geneesmiddelgebruik.

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

- Nederland heeft een goede infrastructuur in de vorm van het NKFK en het MCRN. In het MCRN kunnen kinderartsen, onderzoekers, verpleegkundigen en apothekers samen zorgen voor opzet en uitvoering van klinisch onderzoek bij kinderen.
- Er is veel expertise en Nederland heeft een goede wetenschappelijke reputatie met een aantal topcentra op het gebied van geneesmiddelonderzoek bij kinderen.
- De Nederlandse farmacie heeft van oudsher een goede reputatie en grote deskundigheid op het gebied van de ontwikkelen en bereiding van geneesmiddelen. Het Laboratorium der Nederlandse Apothekers (LNA) is toonaangevend op het gebied van het ontwerpen van apothekerbereidingen.
- Nederlandse ziekenhuisapothekers en grotere bereidingsapotheken hebben ervaring met het doen van onderzoek naar toedieningsvormen bij kinderen. Zij hebben moderne faciliteiten voor Good Manufacturing Practice (GMP), hetgeen betekent dat deze apotheken geneesmiddelen zelf mogen produceren en bereiden. De kinderziekenhuisapothekers zijn goed georganiseerd binnen de Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers.

Bedreigingen

- De financieringsmogelijkheden binnen de reguliere onderzoeksfondsen zijn beperkt.
- Er bestaan alleen eenmalige subsidiemogelijkheden via ZonMw, maar het ontbreekt aan een structureel financieringssysteem.
- Onderzoek bij kinderen ligt ethisch lastig.
- Kinderen zijn financieel aantrekkelijke groep voor commercieel onderzoek, mede vanwege de aansprakelijkheid van de fabrikant.
- Europese regelgeving dekt niet het belangrijkste probleem, namelijk off-patent geneesmiddelen (zie ook lacune C1).
- Het ontbreekt in Nederland aan voldoende mensen met expertise op gebied van non linear mixed effects modelling/populatie PK-PD modellering om analyse van data uit kinderstudies state of the art uit te voeren.

B.3.b Ouderen

Inleiding

Er is sprake van een dubbele vergrijzing: het aantal ouderen neemt toe en ook het aantal zeer oude mensen (85 plussers) groeit gestaag. Aangezien veel (chronische) aandoeningen zich vooral voordoen op oudere leeftijd, is het uitermate belangrijk dat er meer kennis beschikbaar komt over geneesmiddelengebruik in deze groep. Bij ouderen is vaak sprake van meerdere aandoeningen tegelijkertijd (multimorbiditeit). Mede daardoor krijgen zij vaak verscheidene geneesmiddelen tegelijkertijd voorgeschreven (polyfarmacie, zie onder D2). Bovendien geldt voor ouderen tot op zekere hoogte hetzelfde als voor kinderen: de manier waarop hun lichaam omgaat met geneesmiddelen (farmacodynamiek en farmacokinetiek) is in veel gevallen anders dan bij de (jongere) mensen bij wie de meeste klinische geneesmiddelenstudies worden verricht (Mangoni A 2009). Therapietrouw (zie ook lacune D1) is bij ouderen vaak een groot probleem dat speciale aandacht behoeft in onderzoek en zorg.

Verdieping

Het HARM-onderzoek laat zien dat bij patiënten ouder dan 65 jaar een tweemaal zo hoge frequentie van geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames optreedt dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (Leendertse AJ 2008). Vooral patiënten met cognitieve stoornissen, multimorbiditeit en polyfarmacie blijken een verhoogd risico te hebben op een ernstig geneesmiddel gerelateerd probleem. Ook is bekend dat ouderen het omgaan met meerdere geneesmiddelen (polyfarmacie) ingewikkeld vinden, en daardoor fouten maken (Claxton AJ 2001). Verbeteringen – vaak zijn dat vereenvoudigingen – in de frequentie en wijze van toediening kan het aantal fouten verminderen en de therapietrouw bevorderen. Er bestaan verschillende instrumenten om de polyfarmacie te optimaliseren (zie lacune D2). Communicatie tussen de verschillende betrokken zorgverleners is hierbij een belangrijk onderdeel.

Er is onvoldoende evidence-based kennis over specifieke doseringen voor ouderen en over specifieke reacties van ouderen op bepaalde medicijnen. Dat komt doordat ouderen niet of zeer beperkt in het registratieonderzoek worden betrokken. Daarom zijn het beste geneesmiddel en de juiste dosering voor deze groep vaak onbekend, al is er natuurlijk wel empirische ervaring.

Ook bestaat er te weinig aandacht voor het vinden van geschikte formuleringen voor kwetsbare ouderen, waardoor zoveel mogelijk éénmaal daags kan worden gedoseerd in vormen die gemakkelijk in te nemen zijn. Onderzoek naar de polypil is hierbij een interessante optie. De oude patiënten zullen zelf bij dergelijk onderzoek dienen te worden betrokken. Naast de formulering is aandacht noodzakelijk voor de verpakkingen van geneesmiddelen waar ouderen aantoonbaar problemen mee hebben (van Geffen K 2009) (zie lacune D3).

Voorts is gebleken dat een betere verslaglegging van en communicatie tussen zorgverleners over zowel de actuele medicatie als de medicatiehistorie noodzakelijk is (van der Linden CMJ 2006). Zo kan bijvoorbeeld voorkomen worden dat patiënten nogmaals middelen voorgeschreven krijgen die eerder ineffectief bleken. Hier is een belangrijke rol weggelegd voor de apotheker.

Op basis van epidemiologische gegevens rond bijwerkingen zijn overzichten beschikbaar van de meest problematische geneesmiddelen. Met deze geneesmiddelen is de meeste winst te boeken. Het gaat dan bijvoorbeeld om OAC's, NSAID's, ACE-remmers, diuretica en psychofarmaca.

Noodzakelijk onderzoek

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

Het RIVM heeft in samenwerking met het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) onderzoek gedaan naar de meldingen (onder andere van ouderen) via de website medicijngebruik.nl. Op deze site kan worden gemeld wat de ervaringen zijn van patiënten met het gebruik van medicijnen. ZonMw biedt financieringsmogelijkheden via het programma Priority Medicines voor Ouderen en het Nationaal Programma Ouderenzorg. Daarbinnen is de polyfarmacie genoemd als een aandachtspunt. ZonMw financiert de ontwikkeling van het Expertisecentrum voor PHarmaco-

therapie bij OudeRen (EPHOR; www.ephor.nl). Verder wordt binnen het Priority Medicines-programma specifiek aandacht besteed aan ethische en juridische aspecten van geneesmiddelenonderzoek bij ouderen, om zo de deelname van ouderen aan klinische studies te optimaliseren.

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

- Wat zijn de geschikte, specifieke doseringen voor ouderen?
- Wat zijn de specifieke reacties van ouderen op bepaalde medicijnen? Welke van de individuele middelen in de groepen OAC's, NSAID's, ACE-remmers, diuretica, psychofarmaca (benzo's, neuroleptica, antidepressiva) zijn het meest veilig voor ouderen in het algemeen en voor kwetsbare ouderen in het bijzonder? Volgens het European Medicines Agency (EMA) is het in dit verband belangrijk om meer oude patiënten te laten deelnemen aan klinische ontwikkelingsprogramma's van geneesmiddelen en aan studies naar de vereisten van farmacokinetiek. Daarbij is eventueel een onderscheid te maken tussen ouderen (65+) en oudste ouderen (85+). Een alternatief is het verzamelen van data in de post-autorisatiefase.
- Welke aangepaste onderzoeksmethodologieën (design, inclusie, uitkomstmaten) doen recht aan de multimorbiditeit van kwetsbare ouderen in onderzoek in fase 1 t/m 4?
- Welke hulpsystemen (met name op het gebied van informatietechnologie) zijn doelmatig om het voorschrijven van geneesmiddelen bij ouderen veiliger en effectiever te maken?
- Welke vormen van polypillen sluiten aan bij de multimorbiditeit van kwetsbare ouderen en hoe veilig, effectief en doelmatig zijn deze?
- Hoe bruikbaar zijn speciaal ontworpen verpakkingen en hulpmiddelen voor ouderen in de praktijk?
- Welke zorgverleners kunnen het beste orde aanbrengen in de veelheid van geneesmiddelen (vormen, verpakkingen) en toedieningstijdstippen bij polyfarmacie, om zo fouten in de toediening te beperken? (Zie ook D3, Toedieningsvormen.)
- De Gezondheidsraad geeft in zijn advies aan de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in januari 2008 aan dat 'bij ouderen met multimorbiditeit, voor wie het toevoegen van kwaliteit aan het leven belangrijker kan zijn dan het toevoegen van levensjaren, belangrijk dat hun persoonlijke voorkeuren en overwegingen expliciet meegenomen worden bij het voorschrijven en de toediening van geneesmiddelen.' En ook dat er nog nader onderzoek gedaan moet worden op welke manier dit ingevuld kan worden (Gezondheidsraad 2008).

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

- Naast het genereren van kennis zijn het verspreiden en het stimuleren van de toepassing daarvan noodzakelijk. Er is dus onderwijs en opleiding op het terrein van farmacotherapie bij ouderen nodig, zowel initieel als post-academisch. Een specialisatie tot geriatisch apotheker kan worden overwogen.
- Verder moet de implementatie van bestaande kennis worden gestimuleerd.
- De resultaten van geneesmiddelenonderzoek bij (kwetsbare) ouderen dienen snel aan de gebruikers beschikbaar te worden gesteld, bijvoorbeeld via de digitale versies van het Farmacotherapeutisch Kompas en het Informatorium Medicamentorum.
- De regelgeving ten aanzien van postautorisatie-onderzoek moet worden aangepast, conform de aanbevelingen van EMA (EMA 2006). Dergelijke regelgeving moet het onder meer mogelijk maken dat meer ouderen kunnen deelnemen aan registratietrials. Ook moeten de regels het bestuderen van verschillende leeftijdsklassen mogelijk maken en ervoor zorgen dat farmacokinetiek bij ouderen wordt meegenomen.
- Er moet regelgeving komen die verplicht dat de bruikbaarheid van verpakkingen en hulpmiddelen voor ouderen is aangetoond.
- Er moet gerichte hulp voor ouderen georganiseerd worden bij het omgaan met de voorgeschreven geneesmiddelen, bijvoorbeeld vanuit de apotheek. (Zie ook B2, Farmacotherapie op maat.)

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Vergroten patiëntveiligheid

Bij patiënten, ouder dan 70 jaar, kan door verkeerd geneesmiddelengebruik sneller schade ontstaan dan bij patiënten tussen de 20 en circa 70 jaar. Sommige uitingsvormen van bijwerkingen zijn typisch en ook snel te herkennen, zoals bloedingen bij doorgesloten orale antistolling. Daarnaast zijn er atypische presentaties die indirect voortkomen uit geneesmiddelgebruik, zoals vallen, heupfracturen, verwardheid en depressies.

Door het verbeteren van de farmacotherapie zal er minder schade optreden en zullen minder ziekenhuisopnames voor het behandelen van complicaties nodig zijn. Afhankelijk van de gebruikte definitie is 6 tot 17% van de ziekenhuisopnames van ouderen het gevolg van geneesmiddelbijwerkingen (Pirmohamed M 2004). Maar liefst 70 tot 90% van deze opnames is mogelijk vermijdbaar (Nivel 2007).

Minder 'handen aan het bed'

Door verbeteringen rond het geneesmiddelengebruik door ouderen is minder gespecialiseerde ondersteuning door zorgverleners nodig. Aangezien veel vermijdbare ziekenhuisopnames en morbiditeit direct worden veroorzaakt door bijwerkingen, interacties en intoxicaties bij geneesmiddelgebruik, draagt een beter gebruik zeker bij aan het verminderen van het tekort aan handen aan het bed. Ook het verminderen van de onderbehandeling met geneesmiddelen is hier overigens relevant.

Doelmatigheid van zorg

Er is vanuit reviews valide evidentie dat goed gebruik van geneesmiddelen, zowel in de eerste als de tweede lijn, kostenbesparend kan zijn. Begeleiding van de ouderen bij hun geneesmiddelengebruik vergt extra inzet van personeel maar resulteert in verbeterde effectiviteit en veiligheid van de behandeling. Ook rond specifieke geneesmiddelen die door ouderen veel gebruikt worden, zoals benzodiazepines en neuroleptica, zijn er goede aanwijzingen dat reductieprogramma's effectief en kostenbesparend kunnen werken (Gorgels WJ 2009 en Zuidema SA 2008). Tijdig onderzoek van nieuwe geneesmiddelen in de pre- of postmarketing fase bij (oudere) patiënten met multimorbiditeit, zal de doelmatigheid van zorg kunnen verbeteren.

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

- Er is in ons land een goede infrastructuur van samenwerkende onderzoekers in de klinische geriatrie en de klinische farmacologie. De belangstelling voor deze lacune stijgt.
- Apothekers en huisartsen hebben in Nederland de beschikking over mogelijkheden voor medicatiebewaking die niet in die vorm in het buitenland beschikbaar zijn.
- Ons land kent een goede traditie van farmacotherapeutisch overleg (FTO), waarin huisartsen en apothekers afspraken met elkaar maken over uitvoering en verbetering van zorgverlening.

Bedreigingen

- Het ontbreekt aan een goede infrastructuur voor onderzoek en implementatie.
- Er zijn onvoldoende financiële middelen.
- Het klassieke ziektegerichte model overheerst nog altijd, waardoor beperkt zicht bestaat op multimorbiditeitsproblemen.

B.3.c Zwangeren

Inleiding

Sinds de roemruchte Softenon-affaire is duidelijk dat grote terughoudendheid geboden is bij de toediening van geneesmiddelen aan zwangeren. Toch kan het noodzakelijk zijn om farmacotherapie in te stellen of voort te zetten bij een zwangere, bijvoorbeeld vanwege een reeds bestaande chronische aandoening. In de meeste gevallen bestaat echter onvoldoende evidence over de veiligheid voor moeder en kind. Evenmin is meestal duidelijk wat de gevolgen zouden zijn van het weglaten of vervangen van de behandeling. Ook hier is het dus gewenst om (uiteraard onder zeer strikte bewaking en ethische toetsing) nader onderzoek te verrichten. Vanwege de grote risico's zou een goede registratie van zwangeren die bepaalde geneesmiddelen hebben gebruikt nuttig kunnen zijn (puur observationeel onderzoek).

Verdieping

Bij het op de markt komen van geneesmiddelen zijn er geen gegevens bekend over de toepassing bij zwangeren [Fisk NM 2008]. Trials onder zwangeren zijn niet vereist voor de registratie. Resultaten van dierstudies en van incidentele blootstelling van zwangeren tijdens de registratieperiode worden opgenomen in het registratiedossier, maar worden zelden gepubliceerd. Na de registratieperiode registreert men alleen spontane meldingen van incidentele blootstellingen. Voor de meeste geneesmiddelen die worden toegepast bij veel voorkomende chronische ziekten, is er dus onvoldoende kennis over veilig gebruik tijdens de zwangerschap. Met name het gebrek aan kennis over de risico's van geneesmiddelen voor psychische aandoeningen, zoals de massaal voorgeschreven antidepressiva, vormt voor artsen veelvuldig een dilemma als hun patiënt een zwangere vrouw is (Verduijn MM 2007 en Ververs T 2009). Maar ook voor anti-reumamiddelen en middelen bij astma, migraine en infectieziekten bestaat te weinig kennis over veilige en doelmatige farmacotherapie.

Noodzakelijk onderzoek

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

- In de Verenigde Staten zijn twee grote databases (CDC en Slone) beschikbaar voor onderzoek naar aangeboren afwijkingen in relatie tot geneesmiddelengebruik. Het betreft hier zogeheten 'case-control monitoring systems'. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) gaat in een samenwerkingsverband één miljoen geboorten retrospectief onderzoeken op de effecten van medicijngebruik op het ongeboren kind.
- In de Scandinavische landen wordt veel onderzoek gedaan op dit terrein, omdat daar via een uniek patiëntnummer verschillende databases aan elkaar gekoppeld kunnen worden. In Nederland registreert het RIVM Teratologie Informatie Service meldingen uit de praktijk, en doet follow-up onderzoek van zwangerschappen waarbij geneesmiddelen worden gebruikt. Het Groningen Research Institute of Pharmacy (GRIP) doet onderzoek naar anti-reumamiddelen tijdens de zwangerschap. Dat gebeurt met observationeel onderzoek naar de informatiebehoefte en effecten van medicatie tijdens de zwangerschap.
- De Erasmus MC Rotterdam doet onderzoek naar prednison tijdens de zwangerschap.
- De Stichting HIV Monitoring (AMC Amsterdam) doet onderzoek naar anti-HIV-medicatie tijdens de zwangerschap.
- De European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP) is een internationaal observationeel onderzoeksproject vanuit het UMC Utrecht naar de effecten van anti-epileptica-gebruik tijdens de zwangerschap op het ongeboren kind.

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

- Omdat er steeds weer nieuwe geneesmiddelen op de markt komen, die ook gebruikt worden door zwangere vrouwen, moet er een structureel monitoringsysteem komen. Daarmee kan onder meer in kaart worden gebracht welke geneesmiddelen er worden gebruikt tijdens de zwangerschap, en welke specifieke aangeboren afwijkingen zich voordoen bij pasgeborenen.

- Onderzocht moet worden wat de effecten zijn, op korte en lange termijn, van de belangrijkste geneesmiddelen die in de zwangerschap gebruikt worden. Dit moet vergeleken worden met de effecten van niet-behandelen. De prioriteit ligt bij middelen voor veel voorkomende chronische aandoeningen en acute ziekten.
- Gezien de lage prevalentie van aangeboren afwijkingen dient onderzoek bij voorkeur in Europees verband gedaan te worden. Nederland kan hier een belangrijke bijdrage aan leveren. De European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) vormt een prima basis voor dergelijk onderzoek, omdat hier de specifieke aangeboren afwijkingen uniform worden geregistreerd (Bakker MK 2010) (www.eurocatnederland.nl).
- Instituten als het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, de Teratologie Informatie Service (TIS) van het RIVM en TI Pharma kunnen observationele studies bij zwangeren doen, alsmede doelmatigheidsstudies en kinetiek-studies. Een belangrijke onderzoeksvraag daarbij: wat is, gezien de veranderende kinetiek in de zwangerschap, in elke fase de juiste dosering van de onderzochte geneesmiddelen om de moeder optimaal te behandelen en het kind zo min mogelijk bloot te stellen?

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

- Het opzetten van een landelijk kenniscentrum, als vraagbaak voor artsen en patiënten, bijvoorbeeld over het dilemma of de behandeling tijdens de zwangerschap moet doorgaan of men juist moet afzien van medicatie. Het kenniscentrum kan werken aan een formularium voor zwangeren en de verwerking van kennis in de medicatiebewakingsbestanden van de G-Standaard. Het TIS geeft nu alleen informatie aan apothekers, verloskundigen en artsen.
- Een meldingsplicht voor alle niet-geregistreerde toepassingen van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, met een verplichte melding van de follow-up.
- Het verplichten van fabrikanten om voor de registratie onderzoek naar de effecten en toepassing bij zwangeren uit te voeren (analoog aan de verplichting die nu voor toepassing bij kinderen geldt).
- Verdieping en verspreiding van kennis over technische en ethische problemen bij farmacotherapie bij zwangeren, bijvoorbeeld door een speciale leerstoel in te stellen.
- Implementatie van beschikbare kennis van zowel ongunstige als beschermende effecten van medicatie. Te denken valt aan het stimuleren van foliumzuurgebruik rond de conceptie en tijdens de zwangerschap, en voorlichting over vitamine D, met name bij migranten.

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Vergroten patiëntveiligheid

Aangeboren afwijkingen komen bij 1 op de 33 kinderen voor, en vormen een belangrijke doodsoorzaak bij pasgeborenen. Blootstelling aan geneesmiddelen wordt als een van de achterliggende oorzaken gezien. Ook kunnen bijwerkingen, spontane abortus, vroeggeboorte, zwangerschapscomplicaties en ernstige ontwikkelingsproblemen voortkomen uit toedienen van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Een complicerende factor is dat dit soort gevolgen in bepaalde gevallen ook kunnen voortkomen uit niet toepassen van farmacotherapie. Kennis over de risico's van (het afzien van) geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap kan schade aan kind en moeder voorkomen. Omdat er steeds weer nieuwe geneesmiddelen op de markt komen, is continue monitoring vereist.

Minder 'handen aan het bed'

Meer kennis zal resulteren in rationeler voorschrijven, en daardoor in minder problemen voor moeder en kind. Aangeboren afwijkingen, bijvoorbeeld, veroorzaken nogal eens levenslange morbiditeit die vaak intensieve zorg nodig maakt. Minder aangeboren afwijkingen betekent naast minder kindersterfte dus automatisch minder handen aan het bed. Ook kan voldoende kennis over de veiligheid van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap het preventief opnemen en onderzoeken van kinderen voor en na de geboorte minder vaak noodzakelijk maken.

Doelmatigheid van zorg

Evidence based kennis over de effecten en de mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen is een belangrijke voorwaarde voor doelmatige zorg. Van geen enkel geneesmiddel dat op de markt komt is bekend hoe het toegepast moet worden tijdens de zwangerschap, geneesmiddelen voor verloskundige toepassing uitgezonderd. Meer (farmacokinetische) kennis voorkomt dat zwangeren systematisch worden onderbehandeld (ook met gevolgen voor het kind), of worden blootgesteld aan schadelijke of juist niet-effectieve middelen of doses.

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

- De zorg rondom zwangere en kind is in Nederland goed georganiseerd. Dat maakt dat er voor én na de geboorte uitstekend onderzoek kan worden gedaan met de gegevens die worden bijgehouden en de observaties die bij het kind worden gedaan.
- Er is een specifiek Nederlandse doelmatigheidsvraag of je met medicatie thuis mag bevallen of dat een klinische bevalling met een observatieperiode voor het kind noodzakelijk is. Op dit moment wordt bij geneesmiddelgebruik vaak een klinische bevalling geadviseerd.
- Nederland speelt vanwege de goede infrastructuur in de gezondheidszorg en de beschikbare elektronische databases (o.a. Pharmacy prescription databases) een toonaangevende rol op het terrein van de farmacoepidemiologie.
- Nederlandse apotheken hebben als enige ter wereld de infrastructuur om te registreren of hun patiënten genetische varianten hebben waarvoor ander geneesmiddelenbeleid nodig is (pharmacogenomics).
- In Nederland ligt de nadruk op zorg door de (eerstelijns) verloskundige. Alleen op strikte indicatie is zorg door de gynaecoloog of tweedelijns verloskundige aangewezen.
- In Nederland is een compleet medicatieoverzicht beschikbaar via de apotheek. In andere landen is dit niet mogelijk, omdat registratie van medicatiegegevens wettelijk niet is toegestaan of omdat patiënten verschillende apotheken bezoeken.

Bedreigingen

- Zwangerschap is een eindige situatie. Dilemma's rond medicatiegebruik bij zwangeren lijken een tijdelijk kortdurend probleem dat na de zwangerschap weer opgelost is. Terwijl het in gevaar brengen van zwangeren en hun ongeboren kinderen uiteindelijk gevolgen heeft voor de gezondheid van een hele nieuwe generatie.
- In de zwangerschap betreft de farmacotherapie een patiënt die behandeld moet worden en een ongeboren kind dat niet blootgesteld mag worden aan potentieel schadelijke stoffen, dit is op zich al een moeilijk onderwerp en een groot dilemma.
- Onderzoek bij zwangeren wordt bemoeilijkt door alle ethische en methodologische problemen. In Nederland is weinig ervaring en expertise op dit gebied.
- De voor dit soort onderzoek benodigde multidisciplinaire aanpak (verloskundige, gynaecoloog, kinderarts, consultatiebureau-arts, et cetera) schrikt veel onderzoekers af.
- Er zijn nauwelijks subsidiemogelijkheden om onderzoek te starten. Het aantonen van de veiligheid van geneesmiddelen wordt als een taak van de fabrikant beschouwd. Fabrikanten voelen er op hun beurt weinig voor betrokken te worden bij geneesmiddelengebruik bij zwangeren, zelfs niet in een onderzoekssetting, vanwege claims van patiënten als er gezondheidsproblemen bij het kind worden geconstateerd. Zij adviseren liever het middel in de zwangerschap niet te gebruiken.
- Jonge vrouwen gebruiken in principe weinig geneesmiddelen en de periode dat vrouwen zwanger zijn is relatief kort. Daarnaast wordt het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, indien mogelijk, zo veel mogelijk beperkt. Vergeleken met andere gebieden betreft het een relatief kleine groep patiënten.
- Onderzoek naar aangeboren afwijkingen vergt het opzetten van grote databases. Er valt dus niet snel te scoren met onderzoek en publicaties.

B.3.d Patiënten met zeldzame aandoeningen

Inleiding

Bij registratie van geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen zijn vaak slechts beperkte gegevens aanwezig over veiligheid en werkzaamheid en in nog mindere mate doelmatigheid. Vaak wordt bij registratie aan de firma de eis gesteld nader onderzoek hiernaar te doen. Dit en toekomstig onderzoek zouden gebaat zijn bij het aanleggen van registers van patiënten met zeldzame aandoeningen. Het een en ander zou in nauw overleg moeten plaatsvinden met patiëntenorganisaties.

Verdieping

Kernprobleem bij geregistreerde weesgeneesmiddelen is dat het vaak nog onduidelijk is of en in welke mate het middel het ziektebeloop kan beïnvloeden. Voor (zeer) zeldzame aandoeningen is een bijkomend probleem dat het normale ziektebeloop onvoldoende onderzocht is. Deze gegevens kunnen alleen worden verkregen door intensieve internationale samenwerking.

Hoe belangrijk dergelijke gegevens zijn, leert het voorbeeld chronische myeloïde leukemie (CML). Van deze zeldzame aandoening, waaraan een betrekkelijk groot aantal patiënten lijdt, is het beloop wel voldoende beschreven. Toch heeft het enkele jaren geduurd voordat het belangrijke effect van het weesgeneesmiddel Glivec op het ziektebeloop van CML aantoonbaar werd.

Bij registratie geeft het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) als registratieautoriteit fabrikanten de follow up-verplichting om nadere gegevens over de effectiviteit te leveren. Vaak worden die gegevens via een patiëntenregister of een cohortonderzoek verkregen, waarbij registers het eigendom zijn van de desbetreffende industrie. Deze registers zijn daarnaast ook drug-based en niet disease-based.

Het is de vraag of dat een optimale situatie is. Registers die door een overheid of ziektekostenverzekeraar worden beheerd zijn geen alternatief, omdat deze continuïteitsproblemen kennen. Een andere optie is het beheer door de betreffende patiëntenorganisatie. Andere organisaties kunnen er dan tegen kostprijs informatie uit krijgen. Deze optie waarborgt ook beter de principes van vertrouwelijkheid. Probleem is wel dat veel patiëntenorganisaties de kennis ontberen om een patiëntenregister te beheren. Ook is de duurzaamheid van het register een belangrijk aandachtspunt.

Het aantal geneesmiddelen dat bij zeldzame aandoeningen gebruikt wordt zal de komende jaren snel toenemen. Dit geeft nog meer het belang aan om aandacht te besteden aan de geconstateerde lacune.

Noodzakelijk onderzoek

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

Via het Programma Dure en Weesgeneesmiddelen steunt ZonMw op dit moment drie onderzoeken naar de invloed van een geneesmiddel op het ziektebeloop bij een zeer zeldzame aandoening. Daarnaast wordt een multidisciplinair project rond disease-based registratie van zeldzame metabole aandoeningen gefinancierd door verschillende deelnemende partijen (drie universitair medische centra, twee bedrijven, CVZ en Stuurgroep Weesgeneesmiddelen); dit project (waarin ook samengewerkt wordt met drie patiëntenorganisaties) is ondergebracht bij TI Pharma.

Vanaf 2011 gaat het programma Priority Medicines, zeldzame aandoeningen en weesgeneesmiddelen van start. Dit programma heeft als doel om de drug discovery voor zeldzame aandoeningen te stimuleren, maar stimuleert geen onderzoek aan geregistreerde weesgeneesmiddelen.

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

- Indien er een geneesmiddel beschikbaar is, doet zich de vraag voor of lichtere gevallen van een overgeërfde aandoening ook behandeld zouden moeten worden. Dit valt nu volledig buiten het blikveld van gericht onderzoek door de farmaceutische industrie.

- Belangrijk is onderzoek naar het natuurlijk beloop van een ziekte tegenover het effect van het geneesmiddel hierop, bijvoorbeeld met observationeel multinationaal onderzoek, cohortonderzoek en onderzoek via registers. Betrokkenheid van patiëntenorganisaties is overigens essentieel, niet alleen bij ziekten waar al een behandeling voor mogelijk is, maar vooral ook bij ziekten waar die behandeling in de toekomst waarschijnlijk mogelijk is.

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

- Het benoemen en opzetten van expertisecentra en referentiecentra in Nederland waar kennis, research en behandeling (en gegevens over de resultaten) gecentraliseerd wordt. Behandeling kan deels gedecentraliseerd plaatsvinden, zoals ook is aangegeven in het zogeheten Consultatiedocument Expertisecentra Stuurgroep Weesgeneesmiddelen (december 2009).
- Het betrekken van de desbetreffende patiëntenverenigingen bij het opzetten van observationeel onderzoek, bij cohort onderzoek of onderzoek via registers. Dit geldt niet alleen voor ziekten waar al een behandeling voor mogelijk is maar vooral ook voor ziekten waar die behandeling in de toekomst waarschijnlijk wel mogelijk is. Het verdient aandacht om een traject te ontwikkelen om waar nodig de kennis bij patiëntenorganisaties te verbeteren.
- Internationale samenwerking op dit beleidsterrein.

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Vergroten patiëntveiligheid

Veiligheid is niet het grootste probleem bij geregistreerde geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen (Heemstra HE 2009). Echt zeer zeldzame bijwerkingen kunnen uiteraard altijd optreden.

Minder 'handen aan het bed'

Gezien het kleine aantal mensen met een zeldzame aandoening is de te verwachte opbrengst van de benodigde 'handen aan het bed' op macro niveau gezien minder evident.

Doelmatigheid van zorg

Het begrip 'kwaliteit tegen aanvaardbare kosten' ligt bij de groep geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen lastig. De prijs is vanzelfsprekend hoog vanwege het geringe aantal gebruikers. Een belangrijke reden zijn de hoge ontwikkelingskosten in relatie tot het gebruik. Het begrip doelmatigheid moet bij deze lacune dan ook met voorzichtigheid worden gehanteerd.

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

Nederland kan een belangrijke rol spelen indien er werkafspraken tussen de verschillende landen van de Europese Unie worden gemaakt.

Bedreigingen

- Onbekendheid van het natuurlijk beloop van zeldzame aandoeningen.
- Er is te weinig internationale samenwerking.
- Er is te weinig stimulerend beleid in Nederland om gericht onderzoek te doen.
- Geen aandacht voor onderzoek naar ziektebeloop van zeldzame ziekten waarvoor nog geen geneesmiddel in ontwikkeling is.
- Te grote afhankelijkheid van de farmaceutische industrie.

B.3.e Etniciteit

Inleiding

Er zijn aanwijzingen dat de werking en farmacokinetiek van sommige geneesmiddelen anders verlopen bij mensen van niet-Nederlandse origine. Zo zijn bepaalde bloeddrukverlagende middelen minder effectief bij patiënten van Afrikaanse afkomst. Daarnaast zijn er aandoeningen (bijvoorbeeld sikkelcelanemie, thalassemie, favisme), die vooral of uitsluitend voorkomen bij patiënten uit Afrika en het Mediterrane gebied. Vaak is onvoldoende bekend wat het effect is van verschillende geneesmiddelen bij deze patiënten.

Ook voor deze groepen patiënten geldt dat er een lacune bestaat in de beschikbare evidence, onder meer rond doelmatigheid van gebruik en onder- en overbehandeling. Het hiertoe noodzakelijke onderzoek zal niet of nauwelijks gefinancierd worden door marktpartijen. Wel bestaat er bij diverse universitaire groepen ervaring met en belangstelling voor deze problematiek.

Verdieping

Er zijn voldoende aanwijzingen dat er (genetische) verschillen bestaan tussen autochtone Nederlanders en Nederlanders van niet-westerse afkomst. Ook is er voldoende bewijs dat er etnische verschillen zijn in incidentie en prevalentie van bepaalde aandoeningen, en in het natuurlijk beloop van deze aandoeningen. Etnische minderheden zijn ondervertegenwoordigd in praktijkgericht geneesmiddelenonderzoek, waardoor de stand van de wetenschap op dit terrein nog laag is. Onderzoek op het gebied van goed geneesmiddelgebruik bij Nederlanders van Hindoestaanse afkomst is een voorbeeld binnen deze lacune. De incidentie van diabetes bij deze groep is aanzienlijk veel hoger dan bij autochtone Nederlanders (28% tegenover 8%), en dit vertaalt zich onder meer in een hogere sterfte aan hart- en vaatziekten [Bindraban NR 2008]. Deze groep leeft mede daardoor gemiddeld acht jaar korter. Er zijn aanwijzingen dat het natuurlijk beloop van de hart- en vaatziekten bij Hindoestaanse Nederlanders sneller is. De pathogenese van de aandoening lijkt anders te zijn, en dat vereist mogelijk dus ook een andere behandelstrategie. Idealiter zou die behandeling al moeten beginnen voor dat het klinisch ondubbelzinnig duidelijk is dat er een gezondheidsprobleem bestaat. Gerichte opsporing en behandeling in een vroegtijdig stadium zijn hier essentieel.

Indien gegevens uit onderzoek in het Verenigd Koninkrijk bij vergelijkbare (Aziatische) populaties ook voor Nederland zouden gelden, is de conclusie gerechtvaardigd dat er sprake is van een groot probleem. Nederlands onderzoek moet echter uitwijzen in hoeverre gegevens uit andere landen zo kunnen worden overgezet. De Aziatische gemeenschappen in het Verenigd Koninkrijk zijn bijvoorbeeld minder verwesterd in hun eetgewoonten en in andere belangrijke factoren die het risico op hart- en vaatziekten bepalen.

Noodzakelijk onderzoek

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

Onderzoek gebeurt op beperkte schaal, gefragmenteerd in sommige onderzoeksgroepen.

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

- In welke mate dragen genetische verschillen en omgevingsfactoren bij aan de verschillen in farmacokinetiek en effecten van veel gebruikte geneesmiddelen?
- Is het mogelijk in een vroeg stadium het hoge risico van patiënten uit bepaalde etnische groepen te kwantificeren en dit risico vervolgens te reduceren door rationeel geneesmiddelgebruik?
- Zijn de farmacokinetiek van veel gebruikte geneesmiddelen en de uitleesmaten voor effectiviteit van farmacotherapie bij hart- en vaatziekten ook van toepassing op de Hindoestaanse populatie?
- Moeten bijvoorbeeld Aziatische patiënten altijd worden gescreend voor CYP2D6, omdat zij vaak een mutant allel hebben? En moeten alle mensen van mediterrane afkomst gescreend worden op G6PD-deficiëntie? Hoe moeten we omgaan met het verschil in polymorfismen tussen diverse etnische groepen?

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

Praktijkgericht medisch wetenschappelijk onderzoek in etnische populaties vergt een goede infrastructuur voor samenwerking. Dit is met name belangrijk omdat veel van deze patiënten gezien worden in de perifere ziekenhuizen. In die omgeving is over het algemeen een minder goede infrastructuur aanwezig voor het doen van het beoogde onderzoek.

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Vergroten patiëntveiligheid

Niet passend geneesmiddelgebruik kan nadelige gevolgen hebben voor de patiëntveiligheid. Dit geldt ook voor etnische minderheden (zie hiervoor ook het thema farmacotherapie op maat). Er zijn geen deugdelijke gegevens beschikbaar over de relatie tussen sterfte en geneesmiddelgebruik bij etnische groepen.

Minder 'handen aan het bed'

Niet alleen leidt passender therapie tot minder ziekenhuisopnames. Ook is het aannemelijk dat geneesmiddelenonderzoek bij verschillende populaties kan leiden tot specifieke behandelstrategieën, waardoor een verschuiving van zorg van de tweede naar de eerste lijn mogelijk wordt. Deze hypothese moet uiteraard worden getoetst, om een deugdelijke schatting te kunnen maken hoe groot de vermindering van de ziekenhuiscapaciteit zal zijn.

Doelmatigheid van zorg

De doelmatigheid van zorg voor groepen van niet-Nederlandse origine zal verder worden verhoogd, omdat de kans op onderbehandeling afneemt als de optimale behandelstrategie bekend is. Belangrijk is om voor deze groepen de juiste behandelstrategie uit te werken.

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

- Hart- en vaatziekten komen vaker voor bij Hindoestanen. In de meest recente richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement (2006) wordt er nog maar beperkt aandacht gegeven aan de bijzondere risico's die Hindoestaanse Nederlanders hebben.

Bedreigingen

- De farmaceutische industrie is in het algemeen terughoudend om geneesmiddelenonderzoek in bepaalde (sub)populaties te doen; het adagium 'one drug fits all' is nog steeds dominant.
- Er wordt (ten onrechte) gedacht dat het relatief kleine populaties met een relatief kleine ziektelast betreft.
- Men denkt dat het doen van onderzoek bij minderheden stuit op praktische bezwaren (taal, cultuur), of onderzoek bij etnische minderheden wordt politiek gevoelig geacht.
- Het ontbreekt aan een goede infrastructuur voor onderzoek.

4 Verdieping lacunes

C Wordt en kan het middel voor andere indicaties worden ingezet?

C.1 Lacune Off-label gebruik

Inleiding

In de dagelijkse zorgpraktijk komt het regelmatig voor dat middelen worden voorgeschreven buiten het in de registratie vermelde indicatiegebied. Dergelijk off-label gebruik vormt een noodzakelijke en vaak nuttige aanvulling op het reguliere en gereguleerde voorschrijfbeleid. Maar er zijn wel risico's aan verbonden. Zo bestaat er meestal minder 'harde' evidence rond effectiviteit, veiligheid en doelmatigheid, omdat de beschikbare kennis niet systematisch is verzameld. Er zijn immers geen registratietrials voor die andere indicatie verricht. Soms zijn er wel studies verricht en hebben de registratieautoriteiten op grond van de resultaten besloten om bepaalde indicaties af te wijzen. Off-label gebruik wordt genoemd in artikel 68 van de nieuwe Geneesmiddelenwet: 'Het buiten de door het CBG geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen is alleen geoorloofd wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen of standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelende arts en de apotheker noodzakelijk.'

Bij de ontwikkeling van dergelijke standaarden/protocollen kan blijken dat aanvullend (klinisch-) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Wanneer de fabrikant geen belang ziet in het financieren van dergelijke studies, zal het buitengewoon lastig zijn om zulke studies uit te voeren. Soms betreft het indicatiegebieden met relatief kleine aantallen patiënten, zodat hier sprake is van een problematiek die lijkt op die rond zeldzame aandoeningen en weesgeneesmiddelen. In andere gevallen is onderzoek gewenst onder specifieke patiëntengroepen, bijvoorbeeld kinderen. De extra waarborgen voor veiligheid en de ethische randvoorwaarden maken het voor fabrikanten onaantrekkelijk om dit onderzoek te financieren. Hoewel in de kindergeneeskunde een zekere pragmatiek is ontwikkeld in de omgang met off-label gebruik, moge het duidelijk zijn dat juist bij deze kwetsbare patiënten een gedegen wetenschappelijke onderbouwing van off-label gebruik gewenst is (zie ook lacune B3). Voor patiënten kan, met name bij dure geneesmiddelen die alleen onder nadere voorwaarden worden vergoed, het probleem zich voordoen, dat de verzekeraar niet bereid is om off-label gebruik te vergoeden. Een betere wetenschappelijke onderbouwing van

off-label gebruik zou het ook mogelijk maken om andere afspraken te maken over de vergoeding van de betreffende middelen. Een aan off-label gebruik verwant thema is het zogeheten unlicensed gebruik van geneesmiddelen (aanpassing van de toedieningsvorm, zie lacune D3).

Verdieping

Off-label voorschrijven van medicatie komt veel voor, met name binnen de dermatologie en de oncologie en bij speciale groepen zoals patiënten met zeldzame aandoeningen en kinderen. Een aantal feiten rond het voorschrijven bij kinderen: bijna de helft van de geneesmiddelen die in een academisch kinderziekenhuis voorgeschreven worden zijn niet geregistreerd voor kinderen ('t Jong GW 2002). In een algemeen ziekenhuis blijkt 28% van de voorgeschreven middelen niet geregistreerd te zijn voor kinderen, en bij de huisartsen gaat het om 15%. Bij de neonaten loopt het off-label voorschrijven zelfs op tot 90%. Indien alleen on-label zou mogen worden voorgeschreven zou een breed palet aan farmacotherapie aan met name kinderen worden onthouden. Voor de groep kinderen ontbreekt het aan voldoende farmacokinetische en farmacodynamische studies. Dit geeft onzekerheid als het gaat om het juist doseren van geneesmiddelen bij kinderen. Door de genoemde lacunes in het onderzoek wordt deze groep bloot gesteld aan zowel over- als onderdosering, aan gebrekkige effectiviteit en aan bijwerkingen. Artsen moeten off-label voorschrijven kunnen onderbouwen. Regelmatig is dit mogelijk op basis van reeds gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. In het Farmacotherapeutisch Kompas worden gangbaar geachte, maar niet-geregistreerde, indicaties van geneesmiddelen beschreven. Ook in het Informatorium Medicamentorum is informatie terug te vinden over off-label toepassingen. Het is niet makkelijk om correct off-label voor te schrijven. In de praktijk blijkt het lastig te zijn om te weten te komen wat de meest recente goedgekeurde indicaties van een geneesmiddel zijn, en welke aanvragen zijn afgewezen. Verder zijn de resultaten van (oud) onderzoek door fabrikanten niet altijd gepubliceerd. Het is belangrijk, dat deze informatie toegankelijk wordt gemaakt. Off-label gebruik wordt soms wel onderzocht door (academische) onderzoekers, maar dit leidt zelden tot concrete aanbevelingen voor gebruik in de dagelijkse praktijk. In de zogeheten 'rug tegen de muur situaties', waarbij eerder sprake is van experimentele behandeling dan van reguliere zorg, is onderbouwing minder strikt noodzakelijk. Bij het voorschrijven en afleveren hoort in alle gevallen overigens wel een systematische registratie van (bij)effecten van off-label voorschriften. Wanneer off-label gebruik wetenschappelijk onderbouwd kan worden, leidt dat vaak niet tot registratie voor de off-label toepassing. De registratiehouder, de fabrikant, moet daartoe het initiatief nemen. Daarbij spelen commerciële belangen een doorslaggevende rol. Verandering van het registratieproces, en van het proces van aanpassing van bestaande registratiedossiers, is wenselijk.

Noodzakelijk onderzoek

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

- Het European Medicines Agency (EMA) heeft via artikel 45/46 registratiehouders verplicht om (niet gepubliceerde) data over gebruik van geneesmiddelen bij kinderen te overhandigen. Via een zogenoemde worksharing procedure beoordelen lidstaten gezamenlijk of deze 'nieuwe' informatie aanleiding geeft tot wijzigingen in de zogeheten Summary of Product Characteristics (SPC) ten aanzien van gebruik bij kinderen. De beoordeling hiervan verloopt echter langzaam.
- De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie is bezig om voor vijf middelen, die veel off-label in de dermatologie worden gebruikt, evidence uit te zoeken om off-label voorschrijven te kunnen onderbouwen.

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

- Breng in kaart welke erkende geneesmiddelen niet voor de geregistreerde indicatie of volgens landelijke standaarden worden gebruikt, en ga na voor welke indicatie(s) zij wel worden gebruikt.
- Onderzoek in hoeverre deze off-label toepassingen wetenschappelijk onderbouwd zijn en stimuleer wetenschappelijk onderzoek naar de evidence van off-label gebruik.
- Stel een landelijk formularium op, waarin wordt aangegeven welke off-label geneesmiddelen bij welke aandoeningen geïndiceerd zijn.

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

- Duidelijke regelgeving is nodig. In de wet wordt aangegeven dat off-label mag worden voorgeschreven wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als dat niet zo is, is overleg tussen de behandelende arts en de apotheker noodzakelijk. Het is onduidelijk wie dan op welke grond bepaalt of off-label gebruik plaatsvindt.
- Actuele informatie moet verzameld worden. Voorschrijvers en afleveraars moeten actuele en praktische informatie over off-label gebruik helder aangeboden krijgen, bijvoorbeeld via een landelijk formularium. Ook de betrokken protocollen en standaarden moeten voortdurend aan de actualiteit worden aangepast. Daarbij moet ook de wetenschappelijke achtergrondinformatie worden aangeboden.
- Fabrikanten moeten gestimuleerd worden om off-label toepassingen op te nemen in het registratiedossier. Ook moet onderzocht worden of anderen dan de fabrikant kunnen verzoeken om een off-label toepassing in een registratiedossier op te nemen.
- Kinderen: bekeken moet worden of de huidige regelgeving op Europees niveau (art 45-46) op korte termijn kan leiden tot zinvolle aanvullingen in registratiedossiers.
- Onderzoek de mogelijkheden om wetenschappelijk onderbouwde off-label toepassingen dezelfde status te geven als on-label toepassing volgens het registratiedossier.
- Onderzoek hoe kennis over off-label toepassingen kan leiden tot wijzigen van SPC-teksten.
- Maak een gemakkelijk te raadplegen databank met geneesmiddelen en hun afgewezen indicaties. Dit leidt tot minder vermijdbare onderhandeling en minder bijwerkingen.
- Verzamel informatie over effectiviteit en bijwerkingen van off-label medicatie in een centrale databank.

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Vergroten patiëntveiligheid

Off-label gebruik van medicijnen kan een intrinsieke bijdrage leveren aan veiligheid en effectiviteit daar waar geen andere behandelopties voorhanden zijn. Off-label gebruik resulteert echter in zowel over- als onderdosering. Gebrekkige effectiviteit van die middelen en/of relatief sterke bijwerkingen zijn regelmatig het gevolg. Bij off-label en gebruik van niet-geregistreerde geneesmiddelen komen circa tweemaal zoveel bijwerkingen voor als bij on-label gebruik. Daar komt bij dat bijwerkingen vaak niet gerapporteerd worden, deels omdat ze niet gekend en herkend worden. Dat is bij off-label middelen zeer relevant, omdat er geen registratiedossier bestaat waarin de bijwerkingen genoemd worden.

De risico's van off-label gebruik worden groter naarmate er minder over bekend is. Voorschrijven volgens formularia die op wetenschappelijk onderzoek zijn gebaseerd zal de risico's verminderen en de patiëntveiligheid bevorderen. Dat geldt ook voor het systematisch verder uitbouwen en implementeren van de kennis rond (de bijwerkingen van) off-label gebruik.

Het belang van vergelijkend effectiviteitsonderzoek bij off-label gebruik om risico voor de patient te voorkomen wordt getoond met het voorbeeld van gebruik van de Cox-2-remmer rofecoxib (merknaam Vioxx). Dit geneesmiddel werd na de introductie veel voorgeschreven aan patiënten met een hoog risico op maagschade, omdat Cox-2 remmers veiliger voor de maag zijn dan de klassieke NSAIDs. Er was echter niet bestudeerd of de (duurdere) Cox-2-remmers ook werkelijk beter waren dan de 'standaard' behandeling, bestaande uit een NSAID met maagzuurremming, voor deze groep patiënten. Maar liefst 80% van de patiënten kreeg rofecoxib buiten de officieel geregistreerde indicatie om (NIVEL-rapport 2003). Uit de APPROVE-studie bleek vervolgens dat rofecoxib het risico op hart- en vaatziekten verhoogt, hetgeen zelfs tot sterfgevallen heeft geleid.

Minder 'handen aan het bed'

Een verantwoord off-label gebruik zal met name bij kinderen leiden tot minder ziekenhuisopnames door bijwerkingen. In Nederland is 2,5% van de opnames op de kinderteeltijd geneesmiddel gerelateerd. Maar liefst 30% van die opnames is vermijdbaar.

Doelmatigheid van zorg

Een toename van het registratiepercentage, bijvoorbeeld voor geneesmiddelen voor kinderen en mensen met een zeldzame aandoening, zal leiden tot eenduidiger voorschrijven met minder medicatiefouten, hogere effectiviteit en minder bijwerkingen. Wetenschappelijk onderzoek is daarvoor noodzakelijk. Zo kunnen mogelijk bekende, regelmatig voorkomende off-label aanpassingen van handelspreparaten en bekende bereidingen uit grondstoffen in kaart worden gebracht. Vervolgens kunnen deze – indien voldoende evidence bestaat – omgezet worden in gestandaardiseerde receptuur. Vastgesteld kan worden dat het vrijwel niet mogelijk zal zijn voor alle toepassingen geneesmiddelen te registreren en dat daarom off-label voorschrijven een noodzakelijke en vaak nuttige aanvulling zal blijven op het reguliere en gereguleerde voorschrijfbeleid. Het wetenschappelijk verantwoord verruimen van indicaties en toepassingen van off-label medicatie zal leiden tot een doelmatiger geneesmiddelenvoorziening. Ook zal het volgens evidence-based standaarden voorschrijven van off-label medicatie leiden tot doelmatiger voorschrijven.

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

- Nederland heeft met het Medicines for Children Research Network (MCRN) en het Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK) zowel de infrastructuur als de mensen om het beoogde onderzoek goed uit te voeren. Dit geldt ook voor onder meer de infrastructuur voor oncologen (Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION) en de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) die al behandelvoorschriften ontwikkelen wanneer er consensus is binnen de beroepsgroepen. Bij de bestaande expertisecentra voor zeldzame aandoeningen is ook de kennis aanwezig om behandelingen voor de specifieke zeldzame aandoening te verbeteren.
- Het NKFK heeft een goede samenwerking met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.
- De Nederlandse arts is nog relatief benaderbaar over zijn voorschrijfgedrag in vergelijking met de buitenlandse arts, waardoor onderzoek rond off-label gebruik meer kans op succes heeft in Nederland.

Bedreigingen

- Er is onvoldoende interesse bij de farmaceutische industrie voor onderzoek naar off-label gebruik. Voor andere partijen ontbreken de financiële middelen om de achterstanden in te halen die op dit terrein zijn ontstaan.
- Artsen, met name specialisten, staan weinig open voor onderzoek naar voorschrijfgewoontes, zeker als het off-label betreft.
- Er zijn te weinig financiële middelen.

C.2 Lacune Nieuwe indicaties

Inleiding

Bij de ontwikkeling en registratie van een nieuw geneesmiddel richt de fabrikant zich met name op die indicatie(s) met de beste kansen voor registratie en met de grootste markt. Dat wil echter niet zeggen dat dit de enige indicaties zijn waarbij het middel werkzaam is. Vaak zijn er (verwante) diagnoses waarbij verwacht mag worden dat het middel eveneens effect heeft. De dynamiek van het vinden van nieuwe indicaties is een belangrijk onderdeel van het farmaceutische ontwikkelingsproces. Het wetenschappelijk onderzoek dat gefinancierd wordt door de farmaceutische industrie richt zich met name op de indicaties waarvoor registratie wordt/is aangevraagd. De beschikbaarheid van financiering hangt hier dus af van de strategische keuzes van het betreffende bedrijf. Volgens de huidige regelgeving is het niet mogelijk dat anderen dan de octrooihouder een aanvraag indienen voor registratie voor andere indicaties. Een aanpassing van deze regels is volgens velen hoognodig. Drug repositioning buiten de industrie zou daardoor extra kansen krijgen. Wanneer deze regels inderdaad aangepast zouden worden, ontstaat er behoefte aan financiering voor registratiestudies door andere partijen, bijvoorbeeld om zeldzame indicaties (inzet als 'weesgeneesmiddel') nader te onderzoeken.

Verdieping

‘De ontwikkeling en het op de markt brengen van geneesmiddelen is een samenspel van het private en publieke domein. Dit gegeven roept een zeker spanningsveld op tussen bijvoorbeeld de commerciële strategieën van de farmaceutische industrie en het belang van de volksgezondheid. Complexe thema’s als off-label (gebruik buiten de goedgekeurde indicaties) of ‘therapeutic gaps’ (er is een medische behoefte maar geen beschikbaar middel) laten zien dat de geneesmiddelenmarkt verre van volmaakt is’. Dat schrijft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen in zijn Strategisch Businessplan 2009–2013.

Een van de onvolmaaktheden in het huidige geneesmiddelenproces is dat een farmaceutisch bedrijf zelf kan bepalen welk product wordt ontwikkeld voor welke indicatie, en als geneesmiddel op de markt wordt gezet. Vanuit commercieel oogpunt is het niet aantrekkelijk om naar nieuwe indicaties met een kleine afzetmarkt te zoeken voor een geregistreerd geneesmiddel. Er zijn echter ‘therapeutic gaps’ die mogelijk kunnen worden opgelost door uit te zoeken of bestaande geneesmiddelen geschikt zijn voor nog niet te behandelen indicaties (zoals vele zeldzame aandoeningen). Maar bestaande middelen kunnen soms ook een meerwaarde hebben voor andere, meer gangbare indicaties (Ashburn TT 2004), (Riveiro ME 2010), (Tobinick EL 2009).

Noodzakelijk onderzoek

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

Er loopt heel weinig onderzoek op dit terrein omdat in de huidige praktijk de patenthouder (meestal de industrie) de enige partij is die het geneesmiddel voor een nieuwe indicatie kan registreren. Recent werd de farmaceutische industrie wel geattendeerd om mee te denken aan drug repositioning (Tobinick EL 2009).

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

Omdat niet verwacht kan worden dat de farmaceutische industrie hun geregistreerde geneesmiddel voor nieuwe indicaties met een (zeer) kleine afzetmarkt zal ontwikkelen, is het noodzakelijk om publieke financiering van dergelijk onderzoek mogelijk te maken. Dit onderzoek kan zich onder andere richten op effectiviteitsonderzoek; goede, (indien mogelijk) grote trials waarin de effectiviteit (en de balans tussen werkzaamheid en schadelijkheid) goed wordt aangetoond voor de nieuwe indicatie. Enkele relevante vragen die ook onderzocht zouden dienen te worden:

- Wat zijn de juridische consequenties van onderzoek en gebruik voor een andere indicatie?
- Welke gegevens heeft een registratieautoriteit nodig om gebruik toe te staan of zelfs in te zetten op ‘pseudo-registratie’ hiervan?
- Wat zijn de gevolgen van een dergelijke beslissing voor de betreffende industrie en wie is er dan productaansprakelijk?

Deze lacune overlapt overigens deels met lacune C1 over off-label gebruik, waarbij immers ook sprake is van een nieuwe indicatie van een bestaand middel.

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

- Aanpassen van de wet- en regelgeving, zodat ook andere partijen onder bepaalde voorwaarden onderzoek kunnen doen naar nieuwe indicaties indien een fabrikant het niet oppikt. Dit zou het mogelijk maken een middel uiteindelijk ook voor een nieuwe indicatie te kunnen registreren. Dat waarborgt de effectiviteit en veiligheid van het gebruik, en maakt bovendien vergoeding van het middel mogelijk. Dat is niet alleen goed voor de patiënt, die het middel dan immers voorgeschreven kan krijgen. Het doorbreekt ook een vicieuze cirkel: geen vergoeding -niet voorschrijven -geen kennisvergroting -geen bewijs -geen vergoeding.
- Beleidsmaatregelen kunnen de industrie stimuleren om nieuwe indicaties te zoeken voor hun geregistreerde geneesmiddelen. Dit is relevant indien er nog geen ander product voorhanden is, zoals bij veel zeldzame aandoeningen het geval is.

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Vergroten patiëntveiligheid

Indicaties die weinig voorkomen zijn minder interessant voor de registratiehouder en worden minder vaak onderzocht en onderbouwd om te worden geregistreerd. Patiënten met een ziekte die weinig voorkomt, zullen om die reden vaker off-label middelen gebruiken (zie voor risico’s hiervoor lacune C1). Bijkomend probleem is dat de effectiviteit van een middel met betrekking tot de betreffende indicatie niet constructief wordt onderzocht. Patiënten worden door leemtes in de kennis vaker onder- of juist overbehandeld, hetgeen tot patiëntonveiligheid kan leiden.

Minder ‘handen aan het bed’

Meer geregistreerde indicaties geven de arts en apotheker ook meer gestandaardiseerde behandelingsmogelijkheden. Dat maakt efficiënter werken mogelijk. Bovendien zorgt het verminderen van de kans op fouten ervoor dat de behandeling van eventuele complicaties vermijdbaar is.

Doelmatigheid van zorg

Nieuwe, op onderzoek gebaseerde behandelingsmogelijkheden voor artsen en apothekers verbeteren de kwaliteit en effectiviteit van de behandeling van de patiënt.

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

Nederland staat bekend om zijn goede wetenschappelijke kwaliteit en ervaring met klinische trials.

Bedreigingen

Registratiehouders zijn multinationals en opereren niet alleen in Nederland. Beleid op dit terrein wordt mondiaal vastgesteld.

- De farmaceutische industrie is vanuit bedrijfseconomische overwegingen niet altijd enthousiast over het doen van nieuw onderzoek, bijvoorbeeld voor de registratie van een nieuwe indicatie.
- Er zijn momenteel weinig of geen mogelijkheden voor niet-octrooihouders om onderzoek te doen en een middel voor de nieuwe indicatie te registreren.

D Wordt het geneesmiddel juist gebruikt?

D.1 Lacune Therapietrouw

Inleiding

Een van de belangrijkste belemmerende factoren voor succesvolle farmacotherapie is het gegeven dat een aanzienlijk deel van de patiënten de medicatie niet (altijd) in de voorgeschreven dosering en gedurende de afgesproken periode inneemt. Volgens de WHO is er wereldwijd meer winst te behalen op het gebied van de volksgezondheid door de therapietrouw te verbeteren dan door de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen (WHO 2003).

De zorgverlener en de patiënt (de zorgvrager) maken gezamenlijk een afspraak over de keuze van de behandeling en/of daaraan verbonden leefstijl. Uit wetenschappelijk onderzoek is het een en ander bekend over factoren die van invloed zijn op de therapietrouw. De relatie tussen patiënt en arts (of andere zorgverlener) is van doorslaggevend belang. Wanneer de keuze voor een behandeling geen gezamenlijk gedragen beslissing is, kan men van de patiënt niet verwachten dat deze 'trouw' doet wat de arts voorschrijft. Bij de keuze voor een bepaalde behandeling is het belangrijk om de (on)mogelijkheden van de patiënt (zoals beperkingen, dagindeling, omgevingsfactoren, motivatie) in het overleg te betrekken.

De bereidheid van de patiënt om geneesmiddelen volgens afspraak in te nemen varieert afhankelijk van de aandoening en (de bijwerkingen van) het geneesmiddel, de categorie patiënten en kenmerken van de patiënt, zoals diens houding ten opzichte van geneesmiddelen in het algemeen. Met name bij chronische aandoeningen, waarbij de medicatie vaak levenslang ingenomen moet worden, is de therapietrouw vaak veel lager dan de voorschrijvende arts denkt.

De beschikbare kennis op het gebied van therapietrouw wordt onvoldoende benut in de dagelijkse zorgpraktijk. Geconcludeerd moet worden dat in de afgelopen decennia nauwelijks vooruitgang geboekt is op dit terrein. Verder ontbreekt het nog aan belangrijke informatie over specifieke doelgroepen. In het kader van dit signalement wordt benadrukt dat de middelen ontbreken voor onderzoek gericht op het ontwikkelen van methodologie voor het meten van therapietrouw en de (langtermijn)effectiviteit van interventies die gericht zijn op een vergroting van de therapietrouw. Dit is een essentiële stap bij het beoordelen van de effectiviteit van interventies om therapietrouw te verbeteren.

Verdieping

Uit de HARM-studie blijkt dat er jaarlijks 19.000 potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen zijn [Leendertse AJ 2008]. Bij 26% van de onderzochte ziekenhuisopnamen was er sprake van een probleem rond toediening, gebruik of therapietrouw. Problemen met het medicijngebruik (therapieontrouw) doen zich voor bij elke medicijngroep en bij alle patiëntcategorieën. Het kan daarbij gaan om het vroegtijdig stoppen met geneesmiddelen die eigenlijk chronisch gebruikt moeten worden en om onregelmatig gebruik van geneesmiddelen die volgens een vast patroon ingenomen moeten worden. De achterliggende oorzaken van therapieontrouw zijn zeer divers van aard, maar zijn wel grotendeels bekend en onderzocht.

Door de diversiteit aan oorzaken is er echter geen eenduidige aanpak mogelijk bij het verbeteren van therapietrouw. Therapieontrouw is een dynamisch verschijnsel, en kan zelfs binnen één persoon wisselen (van den Bemt B 2009). Therapieontrouw komt veelvuldig voor in zo'n 30–50% van alle patiënten met chronische medicatie. Een therapieontrouwe patiënt is nauwelijks of niet aan specifieke kenmerken te herkennen. Per patiënt dient dus gekeken te worden of hij/zij therapieontrouw is, en waarom dat zo is. Inbreng van de ervaringsdeskundige (gebruiker van het geneesmiddel/patiënt) is daarbij essentieel.

Zowel in Nederland als in Engeland zijn adviezen opgesteld voor het verbeteren van therapietrouw (Westein MPD 2008, NCCPC 2009). In Nederland worden op dit terrein door diverse partijen al veel activiteiten ontplooid. Een groot deel van deze interventies missen echter voldoende wetenschappelijke onderbouwing, en zij worden bovendien onvoldoende solide getoetst op werkzaamheid. Er is nog onvoldoende zicht op specifieke groepen risicopatiënten. Interventies ter verbetering van therapieontrouw worden te vaak gedaan op de gehele populatie van geneesmiddelengebruikers. Zoals bij veel andere gezondheidsinterventies is van zo'n algemene aanpak veel minder effect te verwachten dan van een op de patiënt aangepaste interventie.

Belangrijk voor het motiveren van de patiënt om therapietrouw te zijn is het bereiken van concordantie, dat wil zeggen overeenstemming tussen patiënt en zorgverlener over of en hoe het geneesmiddel gebruikt gaat worden. Daarvoor is de relatie arts-patiënt en/of apotheker-patiënt van groot belang.

Overigens lijkt therapietrouw zowel afhankelijk van non-intentionele als van intentionele factoren. Non-intentionele factoren kunnen vaak met behulp van hulpmiddelen als pillenwekkers worden beïnvloed. Intentionele factoren lijken afkomstig te zijn van een wegingsproces van de patiënt.

Op basis van geneesmiddelengebruik en potentieel risico van verminderde therapietrouw zouden de volgende deelgebieden prioriteit moeten krijgen:

- 1 Ouderen: zij lopen door polyfarmacie en verminderde cognitie een verhoogd risico op therapieontrouw. Daarbij zijn de gevolgen van therapieontrouw voor hen relatief ernstig.
- 2 Mensen die langdurig preventieve medicatie gebruiken als cholesterolverlagers, bloeddrukverlagers of osteoporosemiddelen. Voor hen is het vaak moeilijk het medicijngebruik vol te houden.
- 3 Mensen met ernstige psychiatrische aandoeningen worden vaak klinisch of poliklinisch behandeld, waarbij het streven is om ze waar mogelijk ambulant te behandelen. Therapieontrouw met psychofarmaca is een van de belangrijkste redenen voor vervroegde heropname bij deze groep.

Noodzakelijk onderzoek

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

Er lopen in Nederland verschillende projecten die door de zogeheten Kwartiermaker van VWS/NPCF en door het NIVEL in kaart zijn gebracht. Probleem is dat het onderzoek vaak te fragmentarisch is, en dat onvoldoende gebruik wordt gemaakt van de reeds bestaande kennis op het gebied van therapietrouw. Te vaak worden stappen herhaald, waardoor er te weinig vooruitgang is.

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

- Meer informatie over de gevolgen van therapieontrouw bij verschillende medicijnen is nodig. Het verschilt namelijk per medicijn in hoeverre therapieontrouw gevolgen heeft voor de uitkomsten van de therapie.
- Ook is informatie nodig over de mate van therapieontrouw per medicijn.
- Er moet meer duidelijkheid komen over de verschillende vormen van therapieontrouw. In verschillende fasen van de therapie kan therapieontrouw optreden. Deze kan voor de patiënt bewust of onbewust zijn. In veel studies en interventies is onduidelijk welke vorm van therapieontrouw aangepakt, dan wel gemeten wordt, terwijl er grote verschillen zijn in aard, oorzaak en gevolgen.
- Voor het meten van therapietrouw zijn diverse methodes voorhanden, met elk zijn eigen voor- en nadelen. Omdat er geen 'beste' methode ('gouden standaard') is, worden vaak verschillende methodes gehanteerd. Dat is lastig bij het vergelijken van onderzoek. Een gestandaardiseerde meetprocedure voor onderzoekers zou hier uitkomst kunnen bieden.
- In de praktijk ontbreekt het vooral aan een goede werkwijze voor zorgverleners om therapieontrouwe patiënten op te sporen. Het is belangrijk dat een instrument op dit terrein ook de achterliggende oorzaken van de therapietrouw achterhaalt.
- Ontwikkeling van en onderzoek naar de effectiviteit van interventies is nodig. Dit onderzoek moet in de praktijksetting plaatsvinden, met zorgverleners en patiënten in de leidende rol. Een subvraag daarbij is of het richten van interventies op ontrouwe patiënten effectiever is dan een aanpak die zich richt op zowel trouwe als ontrouwe patiënten. Meer op de achtergrond speelt de vraag of de cognities van de patiënt rond geneesmiddelgebruik te beïnvloeden zijn.
- Bij alle facetten van de medicatiebegeleiding speelt de communicatie tussen patiënt en zorgverlener een rol. Onderzoek naar patiëntgericht communiceren is daarom van belang. Daarbij is speciale aandacht gewenst voor de communicatie met allochtonen. Verder is, meer in het algemeen, onderzoek nodig naar de oorzaken en determinanten van therapieontrouw bij de grote groep allochtonen in Nederland.

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

- Om goede voorbeelden van praktijkinterventies breed te implementeren, dienen praktijkontwikkeling, -onderzoek en -implementatie zoveel mogelijk decentraal, in een multidisciplinaire setting plaats te vinden. Daarbij is overigens wel landelijke kennis en expertise noodzakelijk.
- Belangrijk is het verbeteren van de communicatie tussen patiënt en behandelaar, en tussen behandelaars onderling.
- Patiënten moeten meer betrokken worden bij de besluitvorming over de therapie, en zich meer bewust worden van hun verantwoordelijkheden in de behandeling.
- Artsen dienen bewuster om te gaan met het feit dat patiënten soms therapieontrouw zijn, en hiernaar te handelen.
- Het is belangrijk kennis over de gevolgen van therapieontrouw te verzamelen en te borgen in richtlijnen en standaarden.
- Steun aan patiënten om zelfmanagement te kunnen doen, ook bij ouderdom of achteruitgang van functies.
- Zorgen voor de implementatie van de ontwikkelde kennis, zoals kennis van effectieve gesprekstechnieken voor zorgverleners.
- Interventies moeten slechts worden geïmplementeerd als ze aantoonbaar werkzaam en doelmatig zijn.
- Kennisplatform met behandelaars, patiënten en wetenschappers creëren.
- Op dit moment staat de indicatie waarvoor een geneesmiddel wordt voorgeschreven niet op het voorschrift. Hierdoor weet de apotheker niet voor welke indicatie het middel wordt gegeven wat het ondersteunen van de patiënt bemoeilijkt. Onderzoek naar hoe deze manier van werken kan worden geoptimaliseerd is noodzakelijk.

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Vergroten patiëntveiligheid

Het verbeteren van de therapietrouw leidt tot een betere werkzaamheid van bestaande therapieën. Onnodige hogere doseringen en (combinaties van) sterker werkende middelen kunnen zo worden voorkomen, waardoor het risico op schade door geneesmiddelgebruik en op geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames afneemt. Gezien de hoge prevalentie van therapieontrouw zal zelfs een relatief kleine verbetering op dit vlak kunnen leiden tot een grote verbetering van de patiëntveiligheid. Dat geldt met name bij de risicogroepen ouderen en mensen die te maken hebben met polyfarmacie.

Minder 'handen aan het bed'

Verbeteren van de therapietrouw draagt direct bij aan het verminderen van de benodigde 'handen aan het bed', doordat het aantal geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames vermindert. Bovendien leidt betere therapietrouw tot betere behandelresultaten. Daardoor treden minder complicaties op bij chronische aandoeningen, hetgeen ook weer leidt tot minder ziekenhuisopnames. Bij oudere patiënten die zelfstandig wonen kan hulp bij geneesmiddelgebruik leiden tot uitstel van opname in verpleeg- of verzorgingsinstelling.

Doelmatigheid van zorg

Effectievere therapietrouw levert waarschijnlijk meer gezondheidswinst op dan met enige andere medische verbetering mogelijk zou zijn (WHO 2003). Therapieontrouw belemmert de effectiviteit van geneesmiddelen aanmerkelijk, met onder andere kostenstijging tot gevolg (Herings RM 2002). Inzicht in therapietrouw kan ertoe bijdragen dat uitgeleverde geneesmiddelen worden gebruikt. En er zullen minder vaak therapieën voortijdig worden gestopt, die pas effectief zijn bij langdurig gebruik van geneesmiddelen.

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

- Dankzij diverse initiatieven staat therapietrouw hoog op de agenda en is er een landelijke taakgroep Goed Medicijngebruik voor de coördinatie en afstemming rond de landelijke aanpak van therapieontrouw.
- De Nederlandse gezondheidszorg heeft een aantal kenmerken waardoor verbetering van de therapietrouw juist hier mogelijk is: de huisarts kan als poortwachter van een niet al te grote groep patiënten de gang door de gezondheidszorg volgen en de openbare apotheker, goed georganiseerd en geautomatiseerd, is in staat om patiënten gedurende lange tijd te volgen in hun geneesmiddelgebruik, zowel voorgeschreven door de huisarts als door specialisten. Verder kent ons land veel mondige en goed geïnformeerde patiënten en bestaan er goede communicatiemogelijkheden tussen behandelaars.
- Door de introductie van integrale zorg voor mensen met een chronische aandoening wordt multidisciplinaire samenwerking verbeterd.
- Nederland heeft een goede wetenschappelijke reputatie op het gebied van therapietrouw. Er is voldoende kennis aanwezig, en is er inzicht en bereidheid bij de betrokken beroepsgroepen en patiëntenorganisaties om therapietrouw als speerpunt te benoemen.
- Nederland loopt Europees gezien voorop in de praktijkgerichte aanpak van therapietrouw. In tegenstelling tot elders is er landelijke coördinatie en multidisciplinaire samenwerking. Ook op lokaal niveau is de wijze waarop zorgverleners in de eerste lijn in Nederland met elkaar samenwerken uniek.
- Verbeteren van therapietrouw heeft direct impact op de gezondheid van Nederlandse patiënten, en daarmee op de kosten in de gezondheidszorg.
- Er is een uitgebreid netwerk in Nederland met buitenlandse kenniscentra, met mogelijkheden tot samenwerking.

Bedreigingen

- Het ontbreekt aan financiële middelen om de geconstateerde lacunes aan te pakken.
- Bij artsen staat therapieontrouw in de dagelijkse praktijk nog onvoldoende op de agenda.
- In het medisch curriculum wordt onvoldoende aandacht besteedt aan therapietrouw.
- Onderzoek naar therapieontrouw is complex en is door de multicausaliteit en het dynamische karakter van het verschijnsel lastig te modelleren.

D.2 Lacune Polyfarmacie

Inleiding

Wanneer een patiënt vier of meer geneesmiddelen tegelijkertijd krijgt voorgeschreven, spreekt men van polyfarmacie. Dit komt voor bij een groeiend aantal patiënten, met name ouderen (een derde van de mensen ouder dan 75 jaar). Polyfarmacie is volgens diverse studies, zoals het HARM-onderzoek uit 2006, een belangrijke risicofactor voor vermijdbare ziekenhuisopnames (Leendertse AJ 2008). Geneesmiddelen kunnen de opname, afbraak en/of uitscheiding (farmacokinetiek) van een ander middel beïnvloeden, waardoor er onvoldoende werkzaamheid of juist een toxische ophoping van het betreffende middel ontstaat. Ook kunnen geneesmiddelen elkaars werking (farmacodynamiek) in positieve of negatieve zin beïnvloeden. Wanneer een patiënt meerdere middelen tegelijk gebruikt, ontstaat een complex netwerk van interacties. Er bestaat nog onvoldoende wetenschappelijk onderbouwde kennis over de complexe interacties tussen verschillende geneesmiddelen. Zo worden in registratiestudies patiënten met andere medicatie meestal uitgesloten. Wel is een groeiende hoeveelheid praktijkkennis beschikbaar, onder meer via het Lareb. Deze casuïstische bevindingen vragen om meer systematische wetenschappelijke studies.

Deze moeten uiteindelijk leiden tot praktische richtlijnen voor het bewaken van medicatie en het voorkómen van complicaties van polyfarmacie. Een combinatie van (chronische) aandoeningen stelt hoge eisen aan de arts-patiënt relatie, al was het maar omdat polyfarmacie vaak leidt tot verminderde therapietrouw. Er zijn keuzes nodig om ongewenste geneesmiddelinteracties te voorkómen. De behandelend(e) arts(en) en de patiënt moeten gezamenlijk prioriteiten vaststellen. Er vindt echter nog maar mondjesmaat onderzoek plaats naar modellen om samen met de patiënt dergelijke moeilijke keuzes te maken.

Verdieping

De meest frequent uitgevoerde interventie gericht op polyfarmacie, is de al dan niet multidisciplinaire medicatie-review. Daarnaast gaat het om het verstrekken van schriftelijke adviezen aan artsen door apothekers en het extra scholen van artsen. In het algemeen worden doelen nagestreefd als het optimaliseren van de kwaliteit van de farmacotherapie of de reductie van het aantal geneesmiddelgerelateerde problemen. Reductie van het aantal geneesmiddelen bij de patiënt wordt in het algemeen niet als einddoel genomen; het gaat om de kwaliteit van de farmacotherapie.

Medicatie-review blijkt het aantal geneesmiddelgerelateerde problemen te kunnen reduceren. Er is echter nog geen effect aangetoond op harde uitkomstmaten als mortaliteit en ziekenhuisopnames.

Daarnaast is veel meer informatie nodig over de kosteneffectiviteit van de verschillende varianten van deze interventie. Ook is het belangrijk te wegen of andere interventies dan medicatie-review, bijvoorbeeld klinisch beslissingsondersteunende systemen (clinical decision support systems), kunnen bijdragen aan vermindering van de lacune. Daarbij moet rekening gehouden worden met de toepasbaarheid in de praktijk. Huisartsen en apothekers zijn weliswaar gemotiveerd om het probleem aan te pakken, maar in de praktijk blijkt het vaak lastig die intentie waar te maken.

Noodzakelijk onderzoek

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

In Nederland loopt op dit moment het pHARM-onderzoek (preventing Hospital Admissions by Reviewing Medication) als onderdeel van het CAREFUL-onderzoek (pharmacist Coordinated ADE Reducing Efforts For Use in all Levels of healthcare). Dit onderzoek heeft een ZonMw-subsidie ontvangen in het programma Patiëntveiligheid. Het pHARM-onderzoek kijkt naar de invloed van

medicatie-review op het aantal ziekenhuisopnames en op bijwerkingen die niet tot ziekenhuisopname leiden. Binnen het CAREFUL-onderzoek wordt ook gekeken naar interventies bij ouderen binnen het ziekenhuis en de invloed op zogeheten ADEs (adverse drug events). In datzelfde programma is bovendien subsidie verstrekt aan een soortgelijk project bij net ontslagen patiënten, bedoeld om heropnames te voorkomen (IBOM-2). De resultaten van deze onderzoeken zijn nog niet bekend.

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

Een deel van het onderzoek zou gericht moeten zijn op preventie van problemen die samenhangen met polyfarmacie:

- Conflicterende richtlijnen voor enkele ziektebeelden zorgen voor onduidelijkheid in de praktijk. In lopend onderzoek is een begin gemaakt om enkelvoudige richtlijnen te vertalen naar multi-morbiditeit en polyfarmacie en op grond daarvan computergebaseerde beslissingsondersteunende programma's te maken.
- In de praktijk zal er ook geprioriteerd moeten worden. Sommige behandelingen zullen gestaakt moeten worden omdat combinatie met andere behandelingen niet mogelijk is. Om dergelijke beslissingen te kunnen ondersteunen, is onderzoek nodig naar innovatieve strategieën.

Verder is onderzoek nodig naar verschillende andere aspecten van polyfarmacie:

- Onderzoek naar ongewenste interactie-effecten bij polyfarmacie en naar de invloed van medicatie-reviews op harde uitkomstmaten als het aantal ziekenhuisopnames, mortaliteit en kwaliteit van leven. Is deze invloed groter binnen de specifieke(re) risicogroepen? Dit kan met observationeel onderzoek, waarbij gekozen moet worden voor gerandomiseerd open onderzoek of onderzoek opgezet met een voor- en nameting.
- Onderzoek naar de kosteneffectiviteit van medicatie-reviews. Is de kosteneffectiviteit beter voor de specifieke(re) risicogroepen?
- Onderzoek naar andere interventies die kunnen bijdragen aan een vermindering van de lacune, bijvoorbeeld clinical decision support systems.
- Onderzoek naar de rol van de patiënt zelf bij deze interventies.
- Onderzoek naar de praktische haalbaarheid en uitvoerbaarheid van medicatie-reviews en andere interventies in de dagelijkse praktijk.
- Onderzoek naar de implementatie en de harmonisatie van medicatie-reviews (en andere interventies) in de dagelijkse praktijk. Kan een landelijke standaard ontwikkeld worden? Belangrijk is hierbij het structureren van de vervolgstappen. Medicatie-review is een analyse van het probleem. Wat voor behandelplan moet hieruit volgen?
- Methodologisch onderzoek ter ondersteuning van de uitwerking van data uit observationele studies, om bijvoorbeeld confounding te kunnen achterhalen.

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

- Zowel voor het opsporen van ongewenste (interactie-) effecten bij polyfarmacie als voor het onderzoek naar de effectiviteit van interventies als medicatie-reviews (zie hierboven) zijn databases nodig met voldoende klinische gegevens van patiënten.
- Implementatie van de kennis over het voorkomen van problemen rond polyfarmacie. Liefst in multidisciplinaire samenwerkingsverbanden waarin één zorgverlener verantwoordelijk is voor het farmacotherapiebeleid van de individuele patiënt.
- Het verbeteren van de communicatie en coördinatie tussen zorgverleners. Informatie over indicaties, labwaarden en medicatie moet toegankelijk zijn voor alle betrokken zorgverleners, bijvoorbeeld via het elektronisch patiëntendossier.
- Het invoeren van een landelijk vastgestelde vergoeding voor het uitvoeren van -multidisciplinaire- medicatie-reviews en vergoeding van online consultatie.
- Een groot deel van de problemen die voortkomen uit polyfarmacie zal niet voorkomen kunnen worden. In dergelijke gevallen is er behoefte aan patiënt-geïntereerde ondersteuning voor de zorgverlener bij het omgaan met deze problemen. Daarbij dient ook (meer) aandacht gegeven te worden aan de stem van de patiënt.
- Meer farmacotherapie-onderwijs is nodig voor verpleegkundigen en praktijkondersteuners.

- Meer klinisch en patiëntgericht farmacotherapie-onderwijs voor openbare apothekers.
- Meer (evidence based) farmacotherapie-onderwijs in de artsopleiding.
- Meer communicatieve vaardigheden in het onderwijs van de verschillende hulpverleners. Dit om een goede farmaceutische anamnese af te kunnen nemen bij de patiënt en deze te kunnen motiveren bij het gebruik de geneesmiddelen.

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Vergroten patiëntveiligheid

Polyfarmacie is een risicofactor voor vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames (Becker et al. 2007). Het risico op (ernstige) interacties, bijwerkingen en therapieontrouw is vergroot bij patiënten die worden behandeld met meerdere geneesmiddelen (Johnell K 2007, Benner JS 2009, Van den Bemt PMLA 2000, Hanlon JT 2006). Het optimaliseren van de farmacotherapeutische behandeling bij dit type patiënten zal de patiëntveiligheid op genoemde punten vergroten en de risico's (inclusief samenhangende sterfte) verkleinen.

Minder 'handen aan het bed'

Het HARM-onderzoek liet zien dat zo'n zestien duizend opnames per jaar in Nederland het gevolg zijn van een vermijdbaar geneesmiddelgerelateerd probleem. Aangezien polyfarmacie direct en indirect (via effect op therapieontrouw) de kans op geneesmiddelgerelateerde opnames (en overlijden) verhoogt, zal het aanpakken van deze lacune leiden tot minder opnames. Verder zal de kans verminderen op medicatiefouten die weliswaar niet tot opname leiden, maar die wel tijd kosten om weer op te lossen. Dit bespaart onder andere tijd binnen verpleeghuizen en thuiszorg.

Doelmatigheid van zorg

Patiënten bij wie sprake is van polyfarmacie maken vaak ondoelmatig gebruik van hun geneesmiddelen. Zo krijgen zij vaak middelen die niet noodzakelijk zijn en/of die niet worden gebruikt waarvoor ze bedoeld zijn waardoor het beoogde effect uit blijft. Het verbeteren van de kwaliteit van de behandeling van deze patiënten leidt tot een doelmatiger gebruik van geneesmiddelen. Uit het HARM-onderzoek blijkt dat de kosten door vermijdbare geneesmiddelgerelateerde opnames in Nederland jaarlijks € 76 miljoen bedragen (Leendertse AJ 2008). Medicatie-reviews en andere methodes om polyfarmacie aan te pakken brengen kosten met zich mee, met name in de eerste lijn. Toch is het aannemelijk dat de baten per saldo aanzienlijk groter zullen zijn dan de kosten. Ook kan het tot tijdsbesparing leiden bij het uitdelen van medicatie, en kunnen medicatie-reviews bijdragen aan het oplossen van praktische problemen bij het managen van de medicatie.

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

- Nederland is bij uitstek geschikt voor het uitvoeren van onderzoek naar het verbeteren van de behandeling van patiënten met polyfarmacie, omdat hier sprake is van een sterke eerste lijn waarin goede lokale samenwerking plaatsvindt.
- In Nederland bestaat een kritische houding ten opzichte van het voorschrijven van geneesmiddelen. Ook hebben apothekers een belangrijke rol met betrekking tot medicatiebewaking.
- Vanwege de unieke (sterke) positie van de huisarts in Nederland, is Nederland bij uitstek geschikt om iets op het terrein van polyfarmacie te doen. Het idee is de centrale regie van de huisarts verder te versterken door hem/haar deze expertise ter beschikking te stellen.
- Extrapolaties van buitenlandse onderzoeken naar geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames laten in het algemeen een overschatting zien van de problematiek (vergelijking meta-analyse (Beijer JHM 2002) tegenover het HARM onderzoek (Leendertse AJ 2008)). Toch is ook in Nederland verdere verbetering mogelijk, maar die verbetering moet dus worden aangebracht binnen een uniek systeem. Alleen Nederlands onderzoek kan daarom de informatie opleveren die gewenst is. Wel kan van buitenlandse onderzoeken geleerd worden welke interventies mogelijk zijn en (deels) hoe die te implementeren zijn.

Bedreigingen

- Op dit moment zijn veel individuele apothekers en huisartsen en groepen apothekers en huisartsen bezig met het uitvoeren van medicatie-reviews, allen in hun eigen vorm en met hun eigen eindpunten, hierdoor zijn de gegevens uit de individuele kleine studies niet vergelijkbaar. Dit geldt voor nationale en internationale studies.
- Het ontbreekt aan een geïntegreerd programma, van waaruit onderzoeken naar de deelvragen hierboven genoemd gefinancierd kunnen worden.
- Voor een goede aanpak van het probleem is een samenwerking nodig tussen specialisten, huisarts en apotheker en eventueel praktijkondersteuner. Deze bestaat niet in de huidige structuur.
- De manier van werken in de eerstelijnsgezondheidszorg is reactief, terwijl het nodig is om dit proactief te benaderen omdat het niet een acuut probleem is.
- De huisartspraktijk en de apotheekpraktijk zijn drukke praktijken waarbij het samen proactief het probleem bij polyfarmacie opsporen en aanpakken geen directe winst oplevert, maar wel extra werk.
- De huisarts en de apotheker en eventueel de praktijkondersteuner zijn verschillende typen mensen. Samen een probleem oplossen is dan minder gemakkelijk. Door onderwijs zouden deze partijen meer naar elkaar toe kunnen groeien en meer begrip kunnen krijgen van elkaars werk en problemen. Als zij alle drie op een zelfde manier over patiënten kunnen discussiëren dan kunnen ze samen naar een oplossing zoeken.
- De apotheker heeft vaak onvoldoende vaardigheden om de juiste informatie bij patiënten eruit te halen en om patiënten te motiveren bij het gebruik van zijn of haar geneesmiddelen.
- De kennis omtrent geneesmiddelen is bij de verschillende betrokken beroepsbeoefenaren onvoldoende en sluit onvoldoende bij elkaar aan.

D.3 Lacune Toedieningsvormen

Inleiding

De vorm waarin een geneesmiddel wordt toegediend is mede bepalend voor het gebruiksgemak, de opname in het lichaam en de therapietrouw (zie D1). De ontwikkeling van nieuwe toedieningsvormen, met name voor geneesmiddelen die niet meer door een octrooi beschermd worden, krijgt echter niet altijd voldoende stimulansen vanuit de markt. Doordat de geneesmiddelen die bepaalde patiënten nodig hebben soms niet in een passende toedieningsvorm in de handel zijn, krijgen deze patiënten hun geneesmiddel niet, ten dele of met erg veel moeite binnen.

Verdieping

Het thema nieuwe toedieningsvormen omvat de ontwikkeling van toedieningsvormen voor specifieke doelgroepen: kinderen, ouderen, gehandicapten, patiënten met een voedingssonde, patiënten met slikproblemen en patiënten met injectiegeneesmiddelen. Vaak betreft het een andere toedieningsvorm van het geneesmiddel dan waarvoor registratie heeft plaatsgevonden, zodat hier formeel sprake is van unlicensed gebruik. De geneesmiddelen moeten dan eerst worden 'klaargemaakt' voor de specifieke doelgroep om toediening mogelijk te maken (Bouwman Y 2009). Hierbij valt te denken aan het vermalen van tabletten om het product via een sonde te kunnen toedienen, of om op basis van de vermalen tabletten of 'grondstof' capsules te bereiden met een aangepaste dosering. Verder worden in de dagelijkse praktijk soms tabletten vermalen om ze via pap of vla te kunnen toedienen. Unlicensed gebruik komt veel voor in de kindergeneeskunde en in de verpleeghuiszorg, of omdat de arts voor een individuele patiënt met een veel lagere dosering wil starten. Dergelijke aanpassingen van de toedieningsvorm ('formulering') kunnen gevolgen hebben voor de stabiliteit van het product, opname van de actieve stof door het lichaam en kunnen resulteren in onder- of overdosering bij toch al kwetsbare doelgroepen (Mandemaker F 2009, Croonen H 2007, Grafhorst J 2001). Eindresultaat kan zijn dat hierdoor de therapie faalt, of dat de patiënt aan bijwerkingen wordt blootgesteld of infectiegevaar loopt. Het ontbreekt hier meestal aan een gedegen wetenschappelijke onderbouwing. Naast orale toedieningsvormen verdienen ook nieuwe vormen (bijvoorbeeld via de huid: transdermaal) en klassieke alternatieven (rectaal, intramusculair, infuus,

depotpreparaat) voor sommige middelen en specifieke doelgroepen nader onderzoek (Amorij J 2008). Een relevant voorbeeld is de ontwikkeling van 'Fixed Dosed Combinations' (FDC), preparaten waarin alle middelen die een patiënt nodig heeft in een vaste dosering gecombineerd zijn. Voor een aantal chronische aandoeningen zijn dergelijke combinatiepreparaten te ontwikkelen. Daarmee zou het probleem ondervangen worden dat patiënten veel verschillende tabletten per dag moeten innemen. Naar aanleiding van het Priority Medicines-rapport heeft ZonMw in 2007 een workshop over FDC georganiseerd en hierover aan VWS gerapporteerd. De conclusie was dat een FDC-preparaat een positief effect kan hebben op de nu notoir lage therapietrouw bij (oudere) patiënten met hart- en vaatziekten. Een dergelijke pil kan mogelijk bijdragen aan de primaire preventie (dus voordat de patiënt een eerste hartinfarct of beroerte krijgt). Ook voor andere toepassingen dan de secundaire en eventueel primaire preventie van hart- en vaatziekten zou de ontwikkeling van FDC-preparaten overwogen kunnen worden.

Zowel binnen de farmaceutische industrie als op universiteiten vindt onderzoek plaats naar betere toedieningsvormen. Nieuwe, specifiek werkende geneesmiddelen vragen daar ook om voor een optimaal therapeutisch effect. Ook zijn studies gedaan naar het gebruiksgemak of naar de vermindering van bijwerkingen door een andere toedieningsvorm (Rosen H 2005, Orive G 2004, Mustata G 2005, Frijlink H 2003). Helaas hebben slechts zeer weinig potentiële innovaties de markt gehaald. Dat komt allereerst doordat farmaceutisch onderzoek zich in de industrie vooral richt op de ontwikkeling van nieuwe therapeutisch actieve verbindingen en minder op innovatieve toedieningsvormen die mogelijk ook het therapeutisch effect verbeteren. Binnen universiteiten heeft onderzoek naar nieuwe producten een lage status, waardoor het voor academische groepen niet erg aantrekkelijk is op dit terrein te werken. De belangrijkste oorzaak is echter het geringe onderzoek naar de klinische implementatie van nieuwe technieken. Er is een grote afstand tussen technici die de nieuwe toedieningsvormen ontwikkelen en de klinici die deze in klinisch onderzoek zouden moeten evalueren. Daarnaast zijn veel studies naar de voorkeuren van patiënten gesponsord door de industrie. Dergelijk onderzoek wordt gekenmerkt door een slechte ('biased') opzet, waardoor de resultaten weinig tot niets zeggen.

De belangrijkste lacunes zijn te vinden bij relatief kleine patiëntenpopulaties, bijvoorbeeld kinderen (Breitkreutz J 2005). Ook voor dermatologische patiënten, patiënten met sondevoeding en patiënten met slikklachten is onvoldoende evidence beschikbaar.

Apothekers leveren geneesmiddelen soms in een bereiding die speciaal geschikt is voor toediening bij een bepaalde patiënt. Het Laboratorium der Nederlandse Apothekers heeft een lijst van circa 80 geneesmiddelen beschikbaar waarvoor een landelijk voorschrift voor deze bereiding gewenst is. Inmiddels is er wel een multidisciplinaire richtlijn gemaakt voor het vermalen van tabletten in verpleeg- en verzorgingshuizen, en er komt een landelijk naslagwerk waarin per tablet staat aangegeven of en hoe deze aangepast mag worden.

Noodzakelijk onderzoek

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

Vanuit PrioMedChild zijn er Europese initiatieven om toedieningsvormen voor kinderen te ontwikkelen (zie bijvoorbeeld Breitkreutz J 2008). Kinderziekenhuisapothekers doen samen met het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers onderzoek op dit gebied. Het lopend onderzoek van de farmaceutische industrie is veelal gericht op een toepassing voor het 'eigen' middel en niet op het ontwikkelen van algemeen inzetbare toedieningsvormen.

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

- De aard van het benodigde farmaceutisch, farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek naar (alternatieve) toedieningsvormen is mede afhankelijk van de patiëntengroep, bijvoorbeeld kinderen, ouderen en gehandicapten. Met name is onderzoek nodig bij relatief kleine patiëntenpopulaties, zoals kinderen, dermatologische patiënten, patiënten met sondevoeding en patiënten met slikklachten.
- Een aantal nieuwe therapeutisch actieve verbindingen die momenteel ontwikkeld worden, zijn zonder speciale toedieningsvormen niet te gebruiken. Zo vereisen bijvoorbeeld therapeutische eiwitten of genterapeutica zoals siRNA's speciale stabiliseringstechnieken en 'drug targeting' concepten om het aantal bijwerkingen op een aanvaardbaar niveau te houden.

- Voortzetting van onderzoek is nodig op het terrein van biofarmaceutica zoals therapeutische eiwitten, vectoren voor genterapeutica of complexe vaccines, zeer onoplosbare verbindingen of stoffen die slechts werken wanneer zij specifiek naar de plaats van werking gericht worden.
- De laatste jaren is veel bekend geworden over de juiste doseringen van geneesmiddelen bij kinderen van verschillende leeftijdsgroepen. Maar niet alle in het kinderformularium genoemde geneesmiddelen zijn verkrijgbaar in een toedieningsvorm die speciaal ontwikkeld is voor kinderen. Dat maakt dat de doseeradviezen soms geen vervolg krijgen in de klinische praktijk. Al in 2005 heeft het European Medicines Agency in zijn 'Reflection Paper on Pediatric Formulations' de lacune op dit gebied geconstateerd en voorstellen gedaan voor geschikte toedieningsvormen (CHMP 2005). Omdat doseringen worden bepaald op basis van lichaamsgewicht, moet de toedieningsvorm een doseerflexibiliteit hebben (bijvoorbeeld een drankje). De smaak van het geneesmiddel bepaalt in deze patiëntgroep ook voor een belangrijke mate de therapietrouw.
- Het is vaak niet bekend of geneesmiddelen met sondevoeding kunnen worden toegediend en of de interactie tussen geneesmiddelen en sondevoeding vergelijkbaar is met normale voeding. Onderzoek hiernaar is nodig.
- Injectiegeneesmiddelen worden soms door apothekersassistenten klaargemaakt, en soms bekwamen verpleegkundigen zich daarin. Er is onderzoek nodig welke aanpak het meest efficiënt is, en welke het minste besmettingsgevaar oplevert.
- Bij zalven en crèmes speelt het specifieke probleem van therapietrouw en de kwaliteit van leven versus het risico van een onwerkzaam preparaat. Het gebruik van één crème of zalf is beter, omdat een patiënt minder vaak hoeft te smeren. Dermatologisch onderzoek kan in kaart brengen welke farmacotherapeutische voor- en nadelen aan bepaalde combinaties zitten.
- Kan een goed ontworpen doseersysteem en/of een goede tablettenvermaler zowel de patiëntveiligheid, veiligheid voor de toediener, als de efficiency op de verpleegafdeling verbeteren? Aan welke eisen moet een dergelijk systeem voldoen?
- Is de oogdruppelmethode waarbij de oogdruppel in de binnenhoek van een gesloten oog wordt gebracht toepasbaar en effectief bij ouderen?

Het stimuleren van translationeel onderzoek gericht op verbeterde toedieningsvormen is zonder meer de meest effectieve manier om deze lacune aan te pakken. Farmaceutisch technologen, die de nieuwe toedieningsvormen ontwikkelen, moeten daarvoor nauw samenwerken met klinici. Een mooi voorbeeld hiervan is de ontwikkeling van AeroLEF, een pulmonaire toedieningsvorm van fentanyl, dat gebruikt wordt als postoperatieve pijnbestrijder. Dit gecontroleerde afgifte product was het initiatief van een anesthesioloog en apotheker en kan een enorme verbetering betekenen ten opzichte van de huidige praktijk: frequent intraveneus toedienen van lage doses fentanyl (Hung O 1995). Naast dit alles is implementatieonderzoek nodig, bijvoorbeeld naar praktijkprocessen in de zorg en voorschrijfgedrag bij artsen. Onderzoek kan ook bijdragen aan de ontwikkeling van landelijke voorschriften en van aanwijzingen in de daarvoor bestaande informatieverzamelings (NVDV, VTGM-1, VTGM-2) (zie www.knmp.nl).

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

- Een expertisecentrum kan toegevoegde waarde hebben om samen met de industrie geschikte toedieningsvormen te introduceren tegen aanvaardbare prijs.
- Bij de beoordeling van een geneesmiddel voor een handelsvergunning meer eisen stellen aan een geschikte toedieningsvorm, bijvoorbeeld dat men aantoonde dat de toedieningsvorm past bij de patiëntengroep.
- Vergroten van de kennis bij voorschrijvers en andere zorgverleners over risico's en over de juiste manier van uitvoeren van de benodigde handelingen bij het toedienen van een geneesmiddel.
- Afstemming tussen voorschrijvend arts en apotheker over welke toedieningsvorm het beste is voor een specifieke patiënt. Dit voorkomt dat technisch niet haalbare of niet werkzame voorschriften worden geformuleerd. Ook wordt vermeden dat verpleegkundigen niet verantwoorde opdrachten krijgen om bestaande geneesmiddelen aan te passen.
- Aandacht voor de verpakkingen van medicatie is noodzakelijk met name voor ouderen. Een industrieel ontwerper kan daarvoor zoeken naar een oplossing die in eerste instantie door de apothekersassistente in gebruik wordt genomen (omdat dat tot sneller resultaat leidt dan als elke fabrikant afzonderlijk zijn geneesmiddelen moet verbeteren).

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Vergroten patiëntveiligheid

Bijwerkingen en onjuist gebruik van geneesmiddelen resulteren jaarlijks in 19.000 ziekenhuisopnames. Betere toedieningsvormen met een grotere doseringsflexibiliteit maakt een nauwkeuriger dosering mogelijk, die vaak ook lager kan zijn wanneer het geneesmiddel gericht op de plaats van werking afgeleverd wordt. Grote therapeutische effectiviteit wordt dan gecombineerd met een afname van de bijwerkingen.

Toedieningsvormen waarmee minder gemakkelijk fouten worden gemaakt verhogen de veiligheid. Wanneer geneesmiddelen worden 'bewerkt' buiten de apotheek – zeker als dat gebeurt door onervaren zorgverleners, mantelzorgers of patiënten zelf – is het risico op medicatiefouten extra groot.

Minder 'handen aan het bed'

Het optimaliseren van de toedieningsvormen kan op verschillende manieren de zorgvraag van patiënten verminderen. Het verbeteren van de therapeutische effectiviteit leidt tot een afname in de zorgbehoefte, simpelweg omdat de patiënt eerder genezen is. De beschikbaarheid van betere toedieningsvormen scheelt handelingen aan het geneesmiddel door verpleging en verzorging. Indien toepassen van een ongeschikte toedieningsvorm leidt tot inadequate therapie, wordt de zorg bovendien extra belast om complicaties van een ineffectieve therapie te behandelen. Tenslotte scheelt een grotere kennis over specifieke toedieningsvorm aanzienlijk in het aantal benodigde contactmomenten tussen arts, apotheker en verpleging/verzorging om tot een veilige oplossing voor de patiënt te komen.

Doelmatigheid van zorg

Verbeterde therapeutische effectiviteit en een afname van bijwerkingen zijn belangrijke kwaliteitsaspecten. Wanneer het toedienen van de geneesmiddelen makkelijker gaat of niet meer de interventie van een medische professional vereist, dan zal dit de doelmatigheid verbeteren. Doseringfouten, lage therapietrouw of fouten tijdens het gebruik resulteren jaarlijks in een gigantische verspilling van geneesmiddelen, het therapeutisch effect is verminderd of geheel afwezig, of er treden ernstige bijwerkingen op. Door nieuwe toedieningsvormen te ontwikkelen, komt de farmacotherapeutische behandeling beter beschikbaar voor bepaalde patiëntengroepen. Een geschikte, op de patiënt afgestemde toedieningsvorm verhoogt de therapietrouw, hetgeen de doelmatigheid van de ingezette behandeling zeer ten goede komt.

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

- Nederland kent een goede academische infrastructuur voor onderzoek naar innovatieve toedieningsvormen voor geneesmiddelen. De universiteiten van Leiden, Utrecht en Groningen beschikken over excellente onderzoeksgroepen op dit gebied, terwijl op kleinere schaal ook aan de technische universiteiten van Twente en Delft onderzoek plaatsvindt. Daarnaast bestaan er dankzij de aanwezigheid van een relatief grote gemotiveerde groep ziekenhuisapothekers en klinici goede mogelijkheden om invulling te geven aan het translationele karakter van het onderzoek. Dit maakt een snelle evaluatie en optimalisatie van technische innovaties in patiënten mogelijk, waardoor het ontwikkelingstraject snel en effectief kan worden uitgevoerd.
- Naast academische en klinische onderzoeksgroepen beschikt Nederland ook over enkele bedrijven die zich volledig richten op de ontwikkeling van innovatieve toedieningsvormen. Voorbeelden zijn Octoplus, Innocore en Enceladus Pharmaceuticals. Daardoor kunnen verbeterde producten snel op grotere schaal voor de klinische praktijk beschikbaar komen en breed geïmplementeerd worden.
- Het onderzoek naar nieuwe voorschriften moet worden uitgevoerd in een land waar apotheekbereiding goed is ontwikkeld en goede informatiekkanalen bestaan naar artsen en apothekers. Nederland is zo'n land.

Bedreigingen

- Het ontbreekt aan een structureel financieringssysteem voor onderzoek.
- Het Europese programma PrioMedChild heeft in een subsidieronde toedieningsvormen bij kinderen als aandachtspunt benoemd, maar een van de voorwaarden, namelijk drie partners vanuit verschillende Europese landen is lastig te vervullen.
- Bij de industrie bestaat slechts een beperkte interesse voor dit type onderzoek. Daarbij komt de lage academische status van productgericht onderzoek.

D.4 Lacune Effect van lifestyle

Inleiding

Effectiviteit en eventuele bijwerkingen van geneesmiddelen worden niet alleen bepaald door het middel zelf, maar ook door de 'omgeving' waarin het middel haar werking moet uitoefenen. Zoals hierboven beschreven (lacunes B2 en B3) zijn patiëntkarakteristieken van belang, zoals leeftijd, geslacht, en genetische kenmerken. Deze intrinsieke kenmerken zijn vaak niet modificeerbaar. De werking van een geneesmiddel kan echter ook worden bepaald door extrinsieke factoren zoals lifestyle (eetgewoonten, alcohol en/of drugsgebruik en lichaamsbeweging). Dit is met name van belang bij chronische ziekten.

Niet alleen hebben deze factoren effect op ziekte in het algemeen, maar tevens kan het effect van een geneesmiddel worden geremd. Bij eetgewoonten kan men denken aan inname van zout. Het effect van sommige bloeddrukverlagende middelen is beter bij lagere hoeveelheden zoutinname. Bij ernstig hartfalen kunnen de gevolgen van een te hoge zoutinname op nog kortere termijn tot een ernstige verslechtering van de aandoening leiden. Teveel eten in combinatie met te weinig lichaamsbeweging kan overgewicht tot gevolg hebben wat weer kan leiden tot problemen in de werkzaamheid van te gebruiken geneesmiddelen. Bij diabetes en hart- en vaatziekten is bewezen dat lichaamsbeweging het effect van geneesmiddelen beïnvloedt ofwel het gebruik van geneesmiddelen overbodig maakt. Dit is ook aangetoond bij patiënten die voor kanker behandeld worden, waarbij minder geneesmiddel-'bijwerkingen' optreden door lichaamsbeweging.

Verdieping

Er is een aantoonbaar verband tussen leefstijl en het optreden van bijvoorbeeld diabetes en hart- en vaatziekten [De Hoorn Studie en de Nurse's Health Study]. De winst van het verhogen van gezond gedrag kan zelfs groter zijn dan de winst van medicatie bij deze aandoeningen. Effecten van gezondheidsvoorlichting zijn zowel in Nederlands als internationaal onderzoek aangetoond. Ook is bewezen dat gewichtsreductie met leefstijlverandering op de korte termijn goed mogelijk is. Op de langere termijn zijn de bewijzen duidelijk minder stevig. Het ontbreekt nog aan lange termijn interventiestudies en aan onderzoek naar het effect van een geïndividualiseerde aanpak van leefstijlverandering. En juist een aanpak 'op maat' is op dit punt belangrijk, omdat mensen nu eenmaal verschillend zijn. Gebruiksgemak en voorkeuren van de gebruiker moeten worden meegenomen, om ervoor te zorgen dat mensen veranderingen (langdurig) kunnen inpassen in hun leefstijl. Ook spelen bij leefstijl sociaaleconomische factoren een belangrijke rol.

Als het gaat om mensen met ernstig overgewicht (BMI > 40), ontbreekt het aan structurele kennis over kinetiek en effect van geneesmiddelen. Zeker gezien het feit dat de Nederlandse bevolking gemiddeld steeds dikker wordt, is het zinvol om fundamenteel onderzoek te doen naar effecten van overgewicht bij veelgebruikte geneesmiddelen. Het is nog niet bekend wat een groter lichaamsgewicht doet met metabolisme en distributie van geneesmiddelen. Ook ontbreekt het aan evidence over effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen. Het is bijvoorbeeld onbekend of de kwaliteit en het aantal receptoren waarop geneesmiddelen aangrijpen veranderen bij overgewicht.

Noodzakelijk onderzoek

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

Naar het effect van leefstijlinterventies op ziekte in het algemeen wordt veel onderzoek gedaan, bijvoorbeeld door het EMGO-instituut van het VUmc. De SLIM-studie in Maastricht is een ander voorbeeld. De afdeling Sociale Geneeskunde van het AMC doet onderzoek naar leefstijlverandering bij allochtone groepen. Ook internationaal loopt het nodige onderzoek naar leefstijlverandering, bijvoorbeeld aan de Cambridge University, in de AusDiab study van de Australische researchgroep uit Melbourne, en in de Nurses Health Study van Harvard Boston. Of deze onderzoeken ook de effecten op geneesmiddelen bestuderen is niet bekend.

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

- Wat zijn de langetermijneffecten van interventies op de leefstijl op het behandelresultaat van specifieke geneesmiddelen?
- Wat is de invloed van de sociale context op de individuele leefstijl en op het effect van leefstijl-interventies?
- Welke dosering van geneesmiddelen is aangewezen bij patiënten met ernstig overgewicht (BMI>40)?

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

Op deze vraag is geen input van de aangeschreven experts ontvangen.

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Vergroten patiëntveiligheid

Het is onbekend in hoeverre de dosering van geneesmiddelen bij patiënten met ernstig overgewicht moet worden aangepast. Deze groep is namelijk altijd geëxcludeerd in registratiestudies. Daardoor is het bijvoorbeeld bij operaties onduidelijk wat de geschikte dosering aan antibiotica, antistolling en pijnstilling met opiaten is. Dit kan grote consequenties hebben, variërend van wondinfecties, trombose tot ernstige pijn of juist overdosering van pijnstillers. Daar komt bij dat complicaties bij patiënten met ernstig overgewicht meer risico's opleveren.

Minder 'handen aan het bed'

Een betere leefstijl en gewichtsreductie draagt bij aan uitstel van morbiditeit en mortaliteit. Zo kan het optreden van diabetes bijvoorbeeld met twee jaar worden uitgesteld. Of dat ook leidt tot een geringer beroep op zorg is niet hard aangetoond. Meer kennis over geneesmiddeldoseringen bij patiënten met ernstig overgewicht vermindert het risico op uitblijven van effect op geneesmiddelen door onderdosering. Dit voorkomt opnames, verlengde behandelduur in ziekenhuizen en onnodig ingewikkelde diagnostiek.

Doelmatigheid van zorg

Er is bewijs dat het beter behandelen van mensen met een chronische aandoening, zoals diabetes, veel doelmatigheidswinst kan opleveren. Zo bleek bijvoorbeeld in het Diabetes-cohort van de Hoorn-studie dat disease management een forse vermindering van zorguitgaven bracht met een verbeterde zorgkwaliteit.

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Kansen

- Nederland kent een mooie combinatie van lang bestaande populatiecohorten en diabetes-cohorten die heel geschikt zijn om het bedoelde onderzoek uit te voeren.
- Er bestaat in ons land een uitstekende onderzoekstraditie.
- De patiëntengroep met ernstig overgewicht kan in een klein land als Nederland makkelijk gevolgd worden, waardoor ook langetermijneffecten van behandeling kunnen worden meegenomen.
- Er is in Nederland veel expertise op het gebied van farmacokinetiek en farmacodynamiek modellering.

Bedreigingen

- Er zijn onvoldoende mogelijkheden tot financiering.
- Er zijn in Nederland geen academische centra (meer) die maagverkleiningen verrichten, waardoor patiënten met ernstig overgewicht in die centra niet gezien worden. Dat heeft consequenties voor de academische belangstelling voor deze patiëntengroep.
- De patiëntengroep met ernstig overgewicht is niet erg 'aibaar': er wordt snel gedacht dat de patiënt het aan zichzelf te wijten heeft.

5 De huidige financieringsmogelijkheden

Een belangrijke vraag is hoe momenteel onderzoek naar goed gebruik van geneesmiddelen (GGG) wordt vormgegeven in Nederland. Als onderdeel van de verdieping is daarom een (korte) inventarisatie uitgevoerd gericht op onderzoek naar het effectief, veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen in de praktijk. Ook zijn initiatieven op het gebied van het goed gebruik van geneesmiddelen in kaart gebracht. Er is voor gekozen om bij de inventarisatie alleen lopende of geplande Nederlandse onderzoeksprogramma's mee te nemen die zich (ten minste deels) richten op onderzoek naar de in het signalement genoemde lacunes bij GGG. Mogelijk lopende of geplande buitenlandse en/of Europese onderzoeksprogramma's gericht op onderzoek naar GGG zijn buiten beschouwing gelaten. Tevens is uitsluitend publiek (of ten dele publiek) gefinancierd onderzoek meegenomen in de inventarisatie.

Aan iedere expert is de vraag gesteld welke financieringsmogelijkheden er op dit moment in Nederland zijn voor onderzoek naar de lacune waar hij/zij expert in is. Over het algemeen was de reactie van de experts dat de financieringsmogelijkheid voor specifiek onderzoek naar GGG binnen hun lacune niet aanwezig is, beperkt is, of dat deze enkel binnen een breder bestaand onderzoeksprogramma of initiatief past. Dit laatste betekent dat er weliswaar mogelijkheden tot financiering voor GGG-onderzoek bestaan binnen deze programma's, maar dat dit onderzoek automatisch moet concurreren met ander onderzoek dat past binnen het thema van het betreffende programma. Initiatieven die werden genoemd zijn de ZonMw-onderzoeksprogramma's: Priority Medicines voor kinderen, Priority Medicines voor ouderen, doelmatigheid en patiëntveiligheid. Tevens werden als publieke (of ten dele publieke) financieringsmogelijkheid door een of meerdere experts de universitaire onderzoekscentra zelf, gezondheidsfondsen, TI Pharma en het Ministerie van VWS genoemd. Hierbij was uit de antwoorden niet af te leiden of dit lopende of reeds afgesloten financieringsmogelijkheden betreft. Ten slotte deed geen van de experts een harde uitspraak over de hoogte van de financieringsbehoefte voor onderzoek naar hun specifieke lacune bij GGG. Aanvullend op de input van de experts is een bureauonderzoek uitgevoerd door de werkgroep GGG. Hiervoor zijn eerst relevante documenten (2004-2009) van de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO), het

Tabel 1 Vermelding van financieringsmogelijkheden gerelateerd aan GGG-onderzoek (2004-2009)

Document	Jaar van publicatie	Instantie	Melding (specifieke) financieringsmogelijkheid GGG-onderzoek
Multimorbiditeit bij ouderen	2007	RGO	ZonMw – voorstel Nationaal Programma Ouderenzorg
Kennisinfrastructuur Farmaceutische Zorg	2005	RGO	ZonMw DoelmatigheidsOnderzoek ZonMw – 2006 thema compliance (therapietrouw)
Medische Zorg aan ouderen	2006	RGO	ZonMw – voorstel Nationaal Programma Ouderenzorg
HTA	2004	RGO	ZonMw – programma DoelmatigheidsOnderzoek
Patiëntveiligheid	2005	RGO	ZonMw – programma Patiëntveiligheid
Off-label gebruik van geneesmiddelen: transparantie gewenst	2007	RIVM	<i>Geen melding (specifieke) financieringsmogelijkheid GGG-onderzoek</i>
Erop of eronder: financiering van (bio) medisch wetenschappelijk onderzoek	2005	KNAW	– Onderzoekscentra zelf – ZonMw – Gezondheidsfondsen <i>Geen melding (specifieke) financieringsmogelijkheid GGG-onderzoek</i>
Gezondheids-onderzoek: het investeren waard	2007	KNAW	– Onderzoekscentra zelf – ZonMw <i>Geen melding (specifieke) financieringsmogelijkheid GGG-onderzoek</i>

RIVM, de KNAW en het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) nagelopen op bestaande en/of geplande financieringsmogelijkheden voor GGG-onderzoek (zie tabel 1). Hierbij is enkel gekeken naar de vermelding van (specifieke) publieke financieringsmogelijkheden voor GGG-onderzoek of fondsenverstrekkers voor gezondheidsonderzoek, waar GGG-onderzoek een integraal onderdeel van is. Eventuele beschrijvingen en onderbouwingen van de behoefte aan financiering van GGG-onderzoek zijn in deze inventarisatie niet meegenomen.

Naast de input van experts en de bovenstaande documenten zijn de websites van een aantal bekende Nederlandse instituten en expertisecentra¹ op het gebied van GGG-onderzoek geraadpleegd voor mogelijke opdrachtgevers en/of fondsenverstrekkers. Hoewel er een scala aan fondsenverstrekkende instanties en opdrachtgevers (overheid, zorgverzekeraars, gezondheidsfondsen, patiëntenorganisaties, industrie) wordt vermeld, lijkt de financiering veelal kleinschalig en niet-structureel van aard. Indien er sprake is van een vorm van structurele financiering op het gebied van GGG-onderzoek dan is deze afkomstig van het Ministerie van VWS, ZonMw of de universitaire onderzoekscentra. Op grond van bovenstaande bevindingen zijn ten slotte de huidige en geplande subsidieactiviteiten van ZonMw, het Ministerie van VWS en de gezondheidsfondsen met een CBF-keurmerk² nagelopen voor bestaande of geplande initiatieven voor financiering van GGG-onderzoek in Nederland.

¹ Nivel, Julius Centrum, IVM, Ephor, MCRN, NKFK

² Gedefinieerd als grootste uitgaven voor wetenschappelijk onderzoek in 2008: Koningin Wilhelmina Fonds (KWF), Nederlandse Hartstichting (NHS), Astmafonds, Reumafonds, Nierstichting.

Tabel 2a ZonMw programma's die gericht zijn op financieren van GGG-onderzoek

Programma	Loop-tijd	Totaal budget (Gemiddeld budget/jaar)	Doelstelling	Bijzonderheden	Mogelijkheden voor onderzoek naar GGG bij lacune
Priority Medicines voor Kinderen	2009–2017	Totaal: € 14,3 miljoen (€ 1,8 miljoen/jaar)	Stimuleren van onderzoek bij kinderen naar werking van geregistreerde geneesmiddelen (al dan niet off-label) om zo meer evidence-based gebruik van geneesmiddelen bij kinderen te realiseren	Bij voorkeur op de ziektegebieden: – diabetes – astma – infectieziekten en – psychische stoornissen. Uitvoeren van klinische studies in het kader van productontwikkeling en het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen vallen buiten de focus van dit onderzoeksprogramma.	Bijzondere groep van kinderen Farmacotherapie op maat Off-label gebruik
Priority Medicines voor Ouderen	2009–2016	Totaal: € 14,5 miljoen (€ 2 miljoen/jaar)	Stimuleren van onderzoek naar de werking van geregistreerde geneesmiddelen bij ouderen, om zo een meer evidence based gebruik van geneesmiddelen bij ouderen te realiseren	Twee inhoudelijke prioriteiten: – neuropsychiatrische aandoeningen – bot- en gewrichtsaandoeningen	Bijzondere groep van ouderen Farmacotherapie op maat Polyfarmacie Over- en onderbehandeling
Farmaco-therapie	2007–2014	Totaal: € 24,05 miljoen (€ 3,4 miljoen/jaar)	Bestaat uit twee deelprogramma's: Dure en wees-geneesmiddelen (opgenomen op 1 van de beleidsregels)	Er zijn drie soorten onderzoeken die voor subsidie in aanmerking komen: 1 Onderzoek in aanvulling op de 'Vraagstelling doelmatigheidstoets' 2 Onderzoek van de 'Vraagstelling doelmatigheidstoets' 3 Onderzoek naar lacunes die het CVZ benoemt	Bijzondere groep van patiënten met zeldzame ziekten Doelmatigheid
			HTA methodologie	– het onderzoek leidt tot de ontwikkeling of optimalisatie van een HTA-methodologie – de te ontwikkelen of optimaliseren HTA-methodologie kan gebruikt worden in het doelmatigheids-onderzoek naar geneesmiddelen – de te ontwikkelen of optimaliseren HTA-methodologie is toepasbaar voor de besluitvorming over het doelmatige gebruik van geneesmiddelen.	Doelmatigheid

Tabel 2b ZonMw programma's en programmavoorstellen die ten dele gericht zijn op financieren van GGG-onderzoek

Programma	Looptijd	Totaal budget (Gemiddeld budget/jaar)	Doelstelling	Bijzonderheden	Mogelijkheden voor onderzoek naar GGG bij lacune
Priority Medicines Antimicrobiële Resistentie	2009–2018	Programma slechts ten dele gericht op GGG-onderzoek Schatting van beschikbaar budget voor 'Optimalisering van antibiotica therapie: dosering en gebruik': € 2,9 miljoen (€ 0,29 miljoen/jaar) ¹	Onderzoek dat een bijdrage levert aan de bestrijding van antimicrobiële resistentie en/of aangrijpingspunten zoekt voor de ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële medicijnen of interventies	Het programma richt zich op de vijf onderzoeksthema's, waarvan thema 4 GGG-onderzoek betreft: Optimalisering van antibiotica therapie: dosering en gebruik	Farmacotherapie op maat
Nationaal Programma Ouderenzorg	2008–2011	Programma slechts ten dele gericht op GGG-onderzoek Schatting van beschikbaar budget voor gebruik geneesmiddelen bij ouderen: € 3 miljoen (€ 1 miljoen/jaar) ²	Verbetering van de zorg en ondersteuning aan ouderen met complexe problematiek	Focus binnen programma ligt op ouderenzorg, dat veel breder is dan enkel gebruik van geneesmiddelen bij ouderen	Bijzondere groep van ouderen: Over- en onderbehandeling Polyfarmacie
Patiëntveiligheid	2005–2009	Geen budget meer	Bijdragen aan het verwerven, verspreiden en toepassen van de daarvoor noodzakelijke kennis, inzichten en ervaringen én betrokkenen zowel gezamenlijk als individueel te stimuleren deze ambitie te realiseren	Onder het deelprogramma onderzoek viel medicatieveiligheid als 1 van in totaal 3 thema's. Andere 2 thema's: Complexe zorg en Registratie & analysesystemen-doelmatige gebruik van geneesmiddelen.	Bijzondere groep van kinderen & ouderen Over- en onderbehandeling
Etniciteit en gezondheid	Voorstel	Programma slechts ten dele gericht op GGG-onderzoek Budget is nog onbekend	Onderzoek naar de gezondheid bij allochtonen in Nederland zou een krachtige impuls moeten krijgen om gezondheidsverschillen en andere problemen beter en systematisch in kaart te brengen, de oorzaken ervan te kunnen begrijpen en op basis daarvan te werken aan effectieve oplossingen	Onderzoek naar effectiviteit van reguliere behandelingen bij verschillende allochtone groepen zou als 1 van de 5 onderzoeken prioriteit moeten krijgen	Bijzondere groep van allochtonen
Doelmatigheids-Onderzoek	1999–open	Breder programma Geen budget meer voor farmacotherapie GGG-onderzoek. ³	– Verkrijgen kennis over doelmatigheid van interventies – Bevorderen gebruik van doelmatige interventies in gezondheidszorg – Het verkrijgen van inzicht in de manier waarop zorgvernieuwingen het beste in de zorgpraktijk kunnen worden ingevoerd.	Focus binnen programma ligt op doelmatigheids-onderzoek in de gezondheidszorg, dat veel breder is dan enkel doelmatig gebruik van geneesmiddelen	Doelmatigheid

¹ Totaal budget programma: € 14,8 miljoen

² Totaal budget programma: € 80 miljoen

³ Afgelopen periode (2006-2010) was er totaal € 14,1 miljoen beschikbaar voor farmacotherapie. Totaal jaarlijks structureel budget is € 14 miljoen

ZonMw

ZonMw heeft op dit moment drie programma's die gericht zijn op het financieren van GGG-onderzoek (zie tabel 2a). De Priority Medicines-programma's voor kinderen en ouderen bieden de mogelijkheid voor projectmatig (=incidenteel) onderzoek naar GGG met betrekking tot de bijzondere groepen van kinderen en ouderen, en daaraan gerelateerde lacunes als off-label gebruik, polyfarmacie, farmacotherapie op maat en onder- en overbehandeling. Deze mogelijkheid beperkt zich echter tot een aantal ziektegebieden waarvoor een voorkeur of prioriteit is vastgelegd. Binnen het programma Dure en Weesgeneesmiddelen wordt doelmatigheidsonderzoek naar geneesmiddelen gefinancierd. Deze financiering heeft echter een aantal restricties, waarvan de opname van het dure of weesgeneesmiddel op een van de beleidsregels er één is. Daarnaast zijn er drie grote programma's (Priority Medicines Antimicrobiële Resistentie, Nationaal Programma Ouderenzorg (NPO) en Doelmatigheid)sonderzoek (DO) die een bredere focus hebben. GGG-onderzoek vormt hier slechts een klein onderdeel van de meerdere thema's die binnen deze programma's vallen (zie tabel 2b). Binnen het programma doelmatigheid was de afgelopen drie jaar budget voor onderzoek naar farmacotherapie, echter voor de komende periode is voor dit onderwerp geen budget beschikbaar gesteld. Tevens is er een klein programma Patiëntveiligheid, waarvan medicatieveiligheid een van de drie thema's is, maar dit programma bevindt zich in de afrondende fase. Ten slotte ligt er een ZonMw-programmavoorstel dat zich wil richten op onderzoek naar de gezondheid bij allochtonen in Nederland. Hierbij is, net als bij de programma's ouderenzorg en doelmatigheid, GGG-onderzoek onderdeel van een breder programma. Onderzoek naar effectiviteit van reguliere behandelingen bij verschillende allochtone groepen is voorgesteld als een van in totaal vijf prioriteiten.

Ministerie van VWS

Binnen de regeling VWS-subsidies zijn geen specifieke programma's gevonden die gericht zijn op het subsidiëren van onderzoek naar GGG. Wel financiert het Ministerie van VWS GGG-onderzoek via andere bestuursorganen, waarvan ZonMw de voornaamste is. Daarnaast neemt het Ministerie van VWS een belangrijke plaats in met het verstrekken van instellings- en projectsubsidies voor instituten die betrokken zijn bij GGG. Het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik ontvangt (als enig onafhankelijk implementatie-instituut) van het ministerie een strak gelabelde instellingssubsidie – die met 60% wordt verminderd in de periode tot 2013 – waarbinnen een aantal van de implementatieactiviteiten wordt uitgevoerd. Tevens is een additioneel projectbudget voor 2010-2012 beschikbaar binnen een raamovereenkomst. Het Medicines for Children Research Network (MCRN) wordt gesubsidieerd door het ministerie (€ 150.000 per jaar gedurende vier jaar). Andere financiers van het MCRN zijn de Nederlandse Universitair Medische Centra (totaal € 800.000 per jaar gedurende vier jaar) en de industrie (€ 320.000 totaal). Ten slotte is het Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK) vermeldenswaard. Dit is een door het Ministerie van VWS gesubsidieerd multidisciplinair kennisnetwerk dat tot doel heeft de kwaliteit en veiligheid van farmacotherapie bij kinderen te verbeteren (startsubsidie van bijna € 500.000 voor twee jaar).

Gezondheidsfondsen

In het algemeen richten gezondheidsfondsen zich op het financieren van wetenschappelijk onderzoek dat betrekking heeft op de oorzaak, behandeling en preventie van een bepaalde ziekte. Dit betekent automatisch dat GGG-onderzoek slechts één onderwerp is in een groot aantal mogelijke onderzoeksonderwerpen die passen binnen de gekozen thema's van een gezondheidsfonds. Hoeveel van het totaalbudget besteed wordt aan GGG-onderzoek is niet in te schatten. Specifieke focus op ouderen en/of kinderen lijkt meer aandacht te krijgen. Als onderdeel van de inventarisatie zijn de grootste vijf gezondheidsfondsen met een CBF-keurmerk nagelopen op bestaande of geplande initiatieven voor financiering van GGG-onderzoek in Nederland. Daarnaast is op de website van het Centraal Bureau Fondsenwerving (CBF) gekeken naar fondsen gericht op financiering van onderzoek naar GGG.

Koningin Wilhelmina Fonds (KWF)

Het KWF heeft in 2008 ruim € 53 miljoen uitgegeven aan wetenschappelijk onderzoek (zie cbf website). Een inschatting hoeveel van dit budget aan GGG-onderzoek is besteed, is aan de hand van de gevonden informatie niet te maken. De projecten die het KWF financiert bestrijken het hele gebied van fundamenteel onderzoek tot en met toegepast klinisch onderzoek. Wel is vermeldenswaard dat het KWF in zijn beleidsvisie 2007-2011 aangeeft de bestedingen voor translationeel en toegepast onderzoek te willen verhogen. Tevens heeft het KWF de intentie om een onderzoeksprogramma voor oudere patiënten met kanker te ontwikkelen, waarbij het samengaan van kanker met andere ziekten een belangrijk thema is. Daarnaast stellen de gespecialiseerde centra op verzoek van het KWF een gezamenlijk onderzoeksprogramma op. Op basis van dit programma financiert het KWF onderzoek naar kanker bij kinderen. Zowel bij het initiatief voor de oudere patiënten met kanker als kanker bij kinderen is niet op te maken in welke mate GGG-onderzoek hierbij een onderdeel is.

Nederlandse Hartstichting (NHS)

De NHS heeft in 2008 bijna € 14 miljoen uitgegeven aan wetenschappelijk onderzoek (zie cbf website). Hoeveel van het budget wordt besteed aan GGG-onderzoek op het gebied van hart- en vaatziekten is niet op te maken. De NHS heeft een jaarlijkse subsidieronde voor het financieren van onderzoek gericht op het ontstaan, voorkómen of behandelen van hart- en vaatziekten. Specifieke thema's hierbinnen zijn epidemiologie & preventie, pathogenese en diagnose & therapie. In 'Slagkracht', haar document voor de toekomst, geeft de NHS aan dat de intentie er is om extra te investeren in translationeel onderzoek.

Reumafonds

Het Reumafonds heeft in 2008 bijna € 5,5 miljoen uitgegeven aan wetenschappelijk onderzoek (zie cbf website). Hoeveel van het budget wordt besteed aan GGG-onderzoek op het gebied van reumatoïde artritis is niet op te maken. Het Reumafonds heeft een jaarlijkse subsidieronde voor het financieren van onderzoek naar reuma. Het Reumafonds stimuleert dat er ook onderzoek wordt gedaan naar meer bijzondere vormen van reuma, zoals SLE, ziekte van Sjögren, vasculitis, artrose en jeugdreuma.

Nierstichting

De Nierstichting heeft in 2008 ruim € 4,5 miljoen uitgegeven aan wetenschappelijk onderzoek (zie cbf website). Hoeveel van het budget wordt besteed aan GGG-onderzoek op het gebied van nierziekten is niet op te maken. De Nierstichting heeft een jaarlijks Open Onderzoeksprogramma met twaalf onderzoekslijnen die binnen de drie hoofdthema's nierziekten, behandeling van nierfalen (dialyse), behandeling van nierziekten (transplantatie) of experimenteel onderzoek vallen. Vanaf 2009 wordt het subsidiebeleid voor het biomedisch wetenschappelijk onderzoek geleidelijk aangepast. De sleutelwoorden zijn 'stimuleren van samenwerking' en 'investeren in talent'. Hieraan wil de Nierstichting onder meer invulling geven door grote projecten binnen consortia van universiteiten te financieren. Dit heeft tot gevolg dat het Open Onderzoeksprogramma de komende jaren geleidelijk wordt afgebouwd.

Astmafonds

Het Astmafonds heeft in 2008 ruim € 3,7 miljoen uitgegeven aan wetenschappelijk onderzoek (zie cbf website). Hoeveel van het budget wordt besteed aan GGG-onderzoek op het gebied van astma, COPD en zeldzame longziekten is niet op te maken. In zijn beleid van 2007-2010 geeft het Astma Fonds aan onderzoeksonderwerpen te ondersteunen die passen binnen de thema's Ontstaan en mechanismen, Zorg en behandeling en Preventie. Dit vindt plaats door middel van een jaarlijkse subsidieronde.

Andere gezondheidsfondsen

De volgende fondsen werden opgemerkt bij het bestuderen van de CBF website:

- Stichting Kindergeneeskundig Kankeronderzoek (SKK): heeft in 2008 € 1,7 miljoen uitgegeven aan wetenschappelijk onderzoek. De SKK richt zich onder andere op het financieren van klinisch onderzoek en trials en de verbetering van huidige behandelingsvormen, waaronder chemotherapie, bij kinderen met kanker.

6 Beschouwing

- Stichting steun Emma kinderziekenhuis AMC: heeft in 2008 ruim € 400.000 aan wetenschappelijk onderzoek gefinancierd. De stichting subsidieert onderzoek naar de oorzaak, behandeling, begeleiding en gevolgen van ernstige ziekten bij kinderen.
- Stichting Vrienden van het Sophia (kinderziekenhuis): heeft in 2008 ruim € 2 miljoen uitgegeven aan wetenschappelijk onderzoek. De stichting subsidieert onder andere onderzoek naar de oorzaken van ziekten en behandelmethoden bij kinderen.

Overige financieringsmogelijkheden

Naast bovenstaande financieringsmogelijkheden zijn ook nog mogelijke alternatieven bestudeerd via websites, jaarverslagen en andere beleidsdocumenten: College voor Zorgverzekeringen (CVZ) en Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Deze instanties hebben in het verleden GGG-onderzoek (bijvoorbeeld naar doelmatigheid en kinderformuleringen) gefinancierd, maar lopende of geplande initiatieven voor het financieren van GGG-onderzoek zijn niet aangetroffen. Tevens zijn de mogelijkheden voor financiering van GGG-onderzoek door het Topinstituut Pharma (TI Pharma) bestudeerd. TI Pharma, opgericht in 2006, betreft een structurele samenwerking tussen industrie, waaronder het MKB, en academische onderzoeksteams. Met deze samenwerking beoogt men het dure en risicovolle traject van geneesmiddelenontwikkeling te kunnen verkorten en tegelijkertijd het risico van een klinisch niet goed werkend potentieel nieuw geneesmiddel te kunnen verminderen. Binnen het huidige programma is in het verleden beperkte aandacht geweest voor GGG-onderzoek door middel van het subsidiëren van projecten gericht op ontwikkeling van kinderformuleringen. De reden voor de beperkte aandacht voor GGG-onderzoek is dat TI Pharma speciale aandacht besteedt aan de onderzoeks 'gaps' die de WHO heeft geïdentificeerd in het Priority Medicines rapport van de WHO en zich specifiek richt op precompetitief onderzoek en nieuwe geneesmiddelen.

Hoewel het buiten de scope van deze inventarisatie valt, is het goed om het Priority Medicines for Children (PRIOMEDCHILD) programma hier te noemen. PRIOMEDCHILD is een Europees samenwerkingsverband van acht nationale subsidieverstrekkingen die onderzoek naar geneesmiddelen voor kinderen financieren. Het doel van de samenwerking is het versterken en verbeteren van onderzoek naar geneesmiddelen voor kinderen door het uitwisselen van expertise en het ondernemen van activiteiten. Financiering van Nederlandse onderzoeksgroepen (€ 3 miljoen) verloopt via ZonMw, dat tevens als coördinator van het programma optreedt.

Ten slotte zijn industrie en zorgverzekeraars als financieringsmogelijkheden niet meegenomen in de inventarisatie. Hoewel deze partijen hier een rol in zouden kunnen spelen, is het moeilijk zicht te krijgen op de bedragen die door deze partijen aan onderzoek naar GGG worden besteed.

Een voorbeeld van een gezamenlijk zorgverzekeraarsinitiatief is het Innovatiefonds Zorgverzekeraars (€ 5 miljoen per jaar) dat zich richt op betere zorg, vanuit het perspectief van de patiënt. Hier zou GGG-onderzoek een onderdeel van kunnen zijn.

Financieringsmogelijkheden voor GGG-onderzoek samengevat

De financieringsmogelijkheden voor GGG-onderzoek zijn op dit moment beperkt. Dit wordt door de experts gemeld, en wordt bevestigd door de korte inventarisatie die is uitgevoerd door de Werkgroep. Verder is gebleken dat bestaande financieringsmogelijkheden slechts incidenteel van aard zijn en/of betreft het bredere zorgprogramma's, waarvan GGG-onderzoek slechts een klein onderdeel is. Bovendien lijken de financieringsmogelijkheden versnipperd. Er is een aantal ZonMw-programma's dat zich richt op het financieren van GGG-onderzoek, zoals kinderen en ouderen en daaraan verwante problemen (off-label en polyfarmacie). Het Ministerie van VWS en de gezondheidsfondsen worden ook genoemd als financieringsmogelijkheid, maar de precieze omvang hiervan is niet gevonden. Er is zeker geen sprake van een gecoördineerde en structurele financieringsmogelijkheid voor GGG-onderzoek.

Bovenstaande conclusie sluit aan bij eerdere bevindingen van de Raad voor Gezondheidsonderzoek in 2005. In zijn advies over de infrastructuur van de farmaceutische zorg meldde de RGO toentertijd dat 'aan onderzoek naar (de zin van) het gebruik van geneesmiddelen werd hooguit enkele miljoenen euro's per jaar besteed.' Toentertijd achtte de RGO dit 'onvoldoende om antwoord te krijgen op belangrijke vragen (inclusief maatschappelijke) omtrent geneesmiddelentherapie.'

Er valt veel winst te behalen op het terrein van goed gebruik van geneesmiddelen (GGG). Onderzoek op dit gebied kan voor elke individuele patiënt een optimale behandeling opleveren. Het is evident dat er van GGG met name grote bijdragen zijn te verwachten als het gaat om de patiëntveiligheid, kwaliteit en doelmatigheid van zorg. De bij GGG te verwachten afname van de zorgbehoefte kan bovendien leiden tot reductie van het aantal 'handen aan het bed'. De winst kan echter alleen verzilverd worden als de resultaten van onderzoek worden geïmplementeerd in de praktijk van de gezondheidszorg.

Het Signalement Goed Gebruik van Geneesmiddelen, dat ZonMw in juli 2009 publiceerde, definieert 'goed gebruik van geneesmiddelen' als het effectief, veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen. Op het gebied van GGG ontbreekt het op diverse fronten nog aan systematisch wetenschappelijk onderzoek. Wel wordt volgens het signalement gewerkt aan de bewaking van de veiligheid en de kwaliteit van geneesmiddelen en aan het bevorderen van de kwaliteit van het medicijngebruik. Dat gebeurt door diverse instanties en instituten, zoals het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, het RIVM en het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM). De bevindingen uit het signalement bevestigen de eerdere conclusies van de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) in zijn Advies Kennisinfrastructuur Farmaceutische Zorg uit 2005 (RGO 2005b).

De inspanningen van wetenschappers en van de genoemde instanties leveren nuttige en noodzakelijke gegevens op, maar zijn niet voldoende om in de breedte de veiligheid, kwaliteit en doelmatigheid van de farmacotherapie te verbeteren. Daarvoor is aanvullend praktijkgericht onderzoek nodig. Dit aanvullend onderzoek is te meer noodzakelijk, omdat een belangrijk deel van de research rond geneesmiddelen wordt gefinancierd met private middelen. Nadat het octrooi op een werkzame stof en de eventuele beschermingsperiode na registratie verlopen is, ontbreekt voor de industrie meestal de prikkel om nog nader onderzoek te verrichten. Er is ook geen verplichting om vergelijkend onderzoek met andere geneesmiddelen uit te voeren. De middelen zijn uitgebreid onderzocht wanneer ze tot de markt worden toegelaten, maar voor inzicht in de verschillen met bestaande middelen moeten we ons noodgedwongen baseren op indirecte vergelijkingen, klinische ervaring en 'trial and error' (Van Luijn, 2010). Daarnaast zijn er vaak actuele onderzoeksvragen over de effectiviteit bij geregistreerde en/of potentieel nieuwe indicaties, en bij specifieke doelgroepen. Over de veiligheid van een middel

op de lange termijn, bij nieuwe indicaties en bij specifieke doelgroepen is vaak nog onvoldoende bekend. Dat geldt ook voor het gebruik van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en hiermee samenhangend de doelmatigheid ervan.

De industrie sponsort in beperkte mate GGG-onderzoek, maar in het algemeen zijn de mogelijkheden gering om geneesmiddelenstudies op dit gebied anders te (laten) financieren. Zo zijn er maar zeer beperkte mogelijkheden om door zorgverzekeraars of bijvoorbeeld particuliere fondsen dit soort onderzoek te laten financieren. Dergelijk, vaak 'academisch gedreven' klinisch onderzoek is essentieel, omdat het wetenschappelijke kennis kan opleveren die nodig is voor een optimale behandeling. Naast studies die de industrie wil financieren of die al door haar zijn uitgezet, moeten er dus voldoende mogelijkheden zijn om andere relevante vragen te onderzoeken. De financiering van dergelijk onderzoek, dat losstaat van commerciële belangen, vraagt om aandacht vanuit de overheid, waar mogelijk in samenwerking met andere partijen (Gezondheidsraad 2009).

Onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen met als doel het registreren van deze producten vindt meestal internationaal plaats. Geneesmiddelgebruik verschilt sterk per land. Dit wordt mede bepaald door nationale verschillen in cultuur, zorgsysteem en het vaststellen van vergoedingen. Daarnaast spelen genetische factoren, die verschillen tussen populaties, een rol bij de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen. GGG-onderzoek dient daarom bij voorkeur op nationaal vlak plaats te vinden. De resultaten zijn dan immers direct toepasbaar en een 'vertaling' van internationale resultaten naar de Nederlandse situatie – indien überhaupt mogelijk – is niet nodig. Daar komt bij dat zorgverleners zo vanaf de start betrokken raken bij nieuwe ontwikkelingen en er als vanzelf ervaring mee opdoen. Het stimuleren van alle aspecten van GGG komt zo direct ten goede aan de patiënten in ons land.

GGG en de maatschappelijke opgaven

Het Nederlandse gezondheidszorgbeleid is erop gericht dat het medisch handelen en de geboden zorg van goede kwaliteit zijn. Daarbij is veel aandacht voor patiëntveiligheid, zo stelt het ministerie van VWS in de notitie Maatschappelijke Opgaven Volkgezondheid en Gezondheidszorg (2009). Bij de verdieping van de lacunes rond onderzoek naar GGG, is duidelijk geworden dat onderzoek kan bijdragen aan het realiseren van deze maatschappelijke opgaven, en wel specifiek waar het gaat om patiëntveiligheid, doelmatigheid en het verminderen van de benodigde 'handen aan het bed'.

Patiëntveiligheid

In 2007 heeft de minister van VWS aangegeven het aantal medische fouten binnen de gezondheidszorg binnen vijf jaar te willen halveren [kamerstuk 31016-8 2007]. Patiëntveiligheid is geen kwestie van vrijblijvendheid, aldus de minister. Al eerder stelde de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) in zijn Advies Onderzoek Patiëntveiligheid de noodzaak van onderzoek naar vermijdbare schade aan patiënten ten gevolge van het zorgproces aan de orde (RGO 2005). Daarmee wordt elke verlenging of verzwaring van de behandeling bedoeld, elk tijdelijk of blijvend functieverlies en elk overlijden dat het gevolg is van de wijze waarop de zorg is verleend of gepland. Hieronder vallen dus ook 400 tot 700 jaarlijkse sterfgevallen ten gevolge van geneesmiddelengebruik en de 5% van de ongeplande opnames veroorzaakt door vermijdbare geneesmiddelenbijwerkingen (Leendertse AJ 2008, van der Hooft CS 2008). De in deze verdieping besproken lacunes geven aan dat op deze terreinen zeker winst te halen valt. Veel genoemd wordt de impact van over- en onderdosering, niet alleen bij die specifieke groepen maar bijvoorbeeld ook bij off-label gebruik. Duidelijk is overigens wel dat het verbeteren van de patiëntveiligheid niet is op te hangen aan één lacune, maar dat de te onderzoeken thema's vaak in elkaar grijpen. Wetenschappelijk onderzoek (inclusief translationeel onderzoek) zal de risico's verminderen en de patiëntveiligheid bevorderen.

Minder handen aan het bed

Aangezien veel vermijdbare ziekenhuisopnames en morbiditeit direct worden veroorzaakt door bijwerkingen, interacties en intoxicaties bij geneesmiddelengebruik, draagt GGG zeker bij aan het verminderen van ziekenhuisopnames. De beschikbaarheid van degelijke onderzoeksgegevens maakt zorgverleners alerter op medicatie en contra-indicaties. Ook in de eerste lijn kan het aantal

zorgverleners worden verminderd, doordat begeleiding van een huisarts na een ziekenhuisopname minder vaak nodig is. Door vooraf goed te kijken of een patiënt bepaalde risico's loopt en te bepalen wat de juiste dosering is, kan extra medische zorg tijdens de periode van geneesmiddelengebruik worden voorkomen. Doelmatig voorschrijven, goed meten van de uitkomsten en werken op geleide van goed onderzoek leiden tot een vermindering van de belasting voor de beschikbare handen aan het bed.

Doelmatigheid van zorg

Doelmatigheid is meer dan ooit geboden om adequaat te kunnen reageren op belangrijke (demografische) ontwikkelingen in de samenleving. Dat kan onder meer bereikt worden door de kwaliteit van de zorgverlening te verbeteren. Kwaliteit en doelmatigheid zijn immers onlosmakelijk met elkaar verbonden. Doelmatigheidsonderzoek levert gegevens over de opbrengsten van het optimaliseren van geneesmiddelengebruik. Doeltreffend behandelen kan niet alleen de ligtijd in het ziekenhuis verminderen maar ook de noodzakelijke behandeling verkorten. Voorschrijven volgens up-to-date evidence based (of consensus based) standaarden zal bovendien leiden tot het doelmatiger voorschrijven van medicatie. Een verbetering van therapietrouw heeft een direct effect op de vaak grote therapeutische voordelen die GGG met zich meebrengt. Ook al zijn interventies doelmatig, dat garandeert nog niet dat ze als vanzelf op grote schaal worden toegepast. Dat onderstreept de noodzaak tot een systematische implementatie van resultaten van onderzoek, ook op het gebied van GGG.

Infrastructuur en onderzoek

De noodzaak tot additioneel onderzoek op het terrein van GGG is op diverse fronten uitgesproken, bijvoorbeeld in RGO-adviezen en KNAW-rapporten. Ook in de verdieping van het signalement komt deze behoefte steeds prominent naar voren. Het beoogde onderzoek zoals omschreven in het lacuneoverzicht is zeer divers van aard:

- fundamenteel onderzoek naar bijvoorbeeld farmacodynamische sensitiviteitsverschillen bij bijzondere groepen;
- translationeel onderzoek, bijvoorbeeld naar de vraag hoe kennis leidt tot een optimale interventie;
- strategisch onderzoek, bijvoorbeeld naar de vraag hoe beschikbare screeningstools optimaal zijn in te zetten in de zorgpraktijk;
- toegepast onderzoek, bijvoorbeeld een direct vergelijkende opzet om te bepalen of middel A of B doelmatiger is.

Uit de verdieping blijkt een grote inhoudelijke overlap in de gesignaleerde lacunes. Zo overlapt het als noodzakelijk gesignaleerde onderzoek naar farmacotherapie bij kinderen sterk met de lacunes rond toedieningsvormen en off-label gebruik. En de problematiek rond polyfarmacie is sterk verbonden met de doelgroep ouderen en een lacune als therapietrouw. Het lijkt hierdoor niet realistisch om te kunnen prioriteren naar één of meerdere thema's. Eerder ligt een pleidooi voor de hand voor een herkenbare structurele financieringsbron, waarmee in de loop der tijd verschillende 'achtergebleven gebieden' sturend en in samenhang kunnen worden gestimuleerd. Een dergelijke structurele bron maakt het mogelijk om in voorkomende gevallen logische verbindingen te leggen tussen thema's. De kracht daarvan wordt duidelijk als GGG-onderzoek wordt benaderd vanuit het perspectief van de patiënt:

- De patiënt wil een goede en effectieve behandeling. Dat vergt samenhangend GGG-onderzoek op (bijvoorbeeld) de lacunes bijzondere groepen (inclusief zeldzame aandoeningen), off-label gebruik, doelmatigheid en effectiviteit, nieuwe indicaties, therapietrouw en toedieningsvormen. Juist voor patiënten met een chronische aandoening is dit enorm belangrijk voor hun kwaliteit van leven.
- De patiënt wil een veilige behandeling. Dat vraagt om GGG-onderzoek naar polyfarmacie, vermijdbare fouten, bijwerkingen, bijzondere groepen (bijvoorbeeld kinderen en ouderen) en toedieningsvormen.
- De patiënt wil toegankelijke zorg. Hier gaat het om een verdelingsvraagstuk, waarbij doelmatigheidsvragen de kern vormen. Deze kunnen pas beantwoord worden als er meer helderheid is over de eerste twee clusters van onderzoeksvragen.

GGG-onderzoek vraagt dus om een geïntegreerde aanpak, die uitstijgt boven specifieke deelthema's. De geraadpleegde experts wijzen erop dat de daartoe benodigde infrastructuur in Nederland echter onvoldoende is, zeker wat betreft de mogelijkheden om grote vergelijkende onderzoeken uit te voeren. Het is volgens hen allereerst van belang de bestaande infrastructuur te versterken. Belangrijke onderdelen daarvan zijn bestaande researchinstellingen, maar ook opleiding en carrière-perspectieven voor betrokken professionals en adequate instrumenten om de resultaten van het onderzoek in de praktijk te brengen. Andere infrastructurele verbeteringen zijn bijvoorbeeld initiatieven van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) om de toetsings-procedures te verbeteren. Ook valt te denken aan oplossingen op het gebied van datamanagement en methodologieontwikkeling (waaronder het meten van behandeluitkomsten). Pas als er een deugdelijke infrastructuur is opgebouwd, wordt het mogelijk om het beoogde GGG-onderzoek nuttig aan te besteden. Eén coherente financieringsbron kan hier een duidelijke regie-functie vervullen. Experts zouden moeten meebepalen wat er als eerste nodig is als het gaat om de infrastructuur. Zo zou bijvoorbeeld aansluiting gevonden kunnen worden bij de visie van de Raad voor Medische Wetenschappen van de KNAW, die op 15 januari 2010 over dit onderwerp een signalerend symposium heeft georganiseerd en die zich beraadt op een vervolg. Daarnaast moet er zo veel mogelijk aansluiting worden gezocht met internationale ontwikkelingen en initiatieven.

Implementatie van resultaten

Het is niet voldoende om gedegen kennis te genereren. GGG-onderzoek mag geen doel op zich zijn, maar de vraagstelling dient aan te sluiten bij een concrete implementatiebehoefte en bij de adaptatiemogelijkheden in de praktijk. Wanneer er systematisch aandacht komt voor GGG, bij voorkeur gefinancierd en aangestuurd vanuit een herkenbare en structurele bron, dient daarin dus ook de implementatie van onderzoeksresultaten een belangrijke plaats te krijgen. Zo moet aan ieder project dat gefinancierd wordt een implementatiebudget gekoppeld zijn en de resultaten dienen te worden gepubliceerd en beschikbaar te komen in het publieke domein. Ook hier geldt dat nadrukkelijke samenwerking met externe partijen op het gebied van richtlijnen, vergoedingen en registratie duidelijk aangewezen is.

Overigens wordt reeds bestaande kennis ook nog vaak onvoldoende gebruikt, mede doordat deze kennis nauwelijks is terug te vinden of niet is vertaald in praktische en handzame materialen of instructies. Het up-to-date houden van goede richtlijnen blijkt in de praktijk onder druk te staan. De Regieraad Kwaliteit van Zorg is mede vanuit deze geconstateerde lacune in het leven geroepen. Het gebruik van bestaande kennis zal dus een duidelijke plek moeten hebben om het gebruik van geneesmiddelen te verbeteren. Belangrijk is om allereerst na te gaan over welke onderwerpen uit de benoemde aandachtsgebieden voor GGG al veel bekend is. Zoals beschreven in het lacune-overzicht is het farmacotherapieoverleg (FTO) tussen artsen en apothekers een belangrijk bestaand implementatie-instrument van GGG-onderzoek naar de klinische praktijk. Bovendien is de rol van de apotheker onmisbaar.

Overigens moet geconstateerd worden dat een eventueel aansluitende brede implementatie van bewezen effectieve interventies substantieel meer geld kost dan het onderzoek naar die interventie en haar implementatiemogelijkheden. Bij elk onderzoek met betrekking tot GGG zou daarom vooraf moeten worden meegenomen in hoeverre daadwerkelijke implementatie kans van slagen heeft. Als grootschalige implementatie op voorhand niet realiseerbaar lijkt, is het zeer de vraag of dergelijk onderzoek moet worden gesubsidieerd.

Ten slotte is de noodzaak tot samenwerking en afstemming met bestaande initiatieven en deskundigheid in Nederland op dit terrein evident, bijvoorbeeld met het IVM. Voor de implementatie is het essentieel aan te sluiten bij up-to-date richtlijnen en te werken aan een verdere integratie met registratie-eisen en wensen van het CBG-MEB en vergoedingsadviezen door het College voor zorg-verzekeringen (CVZ). Een goede infrastructurele aansluiting is bovendien gewenst met de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), Nefarma en het integraal platform voor innovatief geneesmiddelonderzoek FIGON (ook ten behoeve van opleiding en onderwijs).

Onderwijs over GGG

Het doelmatig voorschrijven van geneesmiddelen is een van de kerncompetenties van artsen. 'Doelmatig' wordt hier gedefinieerd als kwalitatief en efficiënt, met als kernparameters effectief, veilig, geschikt voor de patiënt en tegen aanvaardbare kosten.

Allereerst is het van belang om geneeskundestudenten, co-assistenten en arts-assistenten gestructureerd onderwijs in farmacotherapie te bieden. Nu is dit onderwijs nog beperkt, overigens niet alleen in Nederland. Het trainen van studenten tijdens de preklinische fase van de opleiding in het op gestructureerde wijze opstellen van een behandelplan, leidt tot rationeler voorschrijven van geneesmiddelen aan het begin van de co-schappen (de Vries TPGM 1994 en Richir MC 2008). Ook na de opleidingsfase zijn er veel factoren die het doelmatig voorschrijven van medicatie in de praktijk negatief beïnvloeden. Nascholingsactiviteiten en preventieve en/of correctieve maatregelen blijken onvoldoende resultaat op te leveren, met name op de lange termijn. Een nog niet eerder onderzochte factor is het voorstructureren van het therapeutisch deel van de (papieren/digitale) patiëntstatus, naar analogie van de bestaande voorstructurering van het diagnostische deel. Daarbij wordt precies en stapsgewijs aangegeven wat de arts moet vragen aan de patiënt, wat er bij deze patiënt moet worden onderzocht en welke interventies moeten worden uitgevoerd. Het lijkt interessant te onderzoeken of voorstructurering van het therapeutisch deel van de patiëntstatus in combinatie met scholing en opleiding het doelmatig voorschrijven van geneesmiddelen bevordert.

Gezien de rol van verpleegkundigen, apothekers en andere zorgverleners, kan implementatie van gestructureerd onderwijs over farmacotherapie bij de genoemde beroepsgroepen ook een meerwaarde hebben om geneesmiddelen juist in te zetten in de praktijk.

Financiering

De geraadpleegde experts noemen vaak het ontbreken van een duidelijke structurele financieringsbron voor geneesmiddelonderzoek als reden waarom de lacunes nu niet of onvoldoende worden aangepakt. De voor deze verdieping uitgevoerde inventarisatie van financieringsmogelijkheden laat zien dat bestaande of geplande initiatieven voor financiering van GGG-onderzoek beperkt zijn en bovendien sterk versnipperd. Sporadische mogelijkheden die zich voordoen binnen een zorgonderzoeksprogramma – dat meestal breder is dan enkel geneesmiddelonderzoek – betekent dat GGG-onderzoek automatisch moet concurreren met ander belangrijk onderzoek dat past binnen het thema van het betreffende programma.

In Nederland wordt jaarlijks ongeveer € 4,9 miljard uitgegeven aan geneesmiddelen. Dat is ruim 10% van het totale zorgbudget van ongeveer € 40 miljard. Zo'n € 600 miljoen wordt besteed aan de ontwikkeling van nieuwe en verbeterde geneesmiddelen (informatie Nefarma). Aan onderzoek naar (de zin van) het gebruik van geneesmiddelen worden hooguit enkele miljoenen euro's per jaar besteed, zoals valt af te leiden uit de financiële jaarverslagen over 2004 van de Commissie Beleidsonderzoek Geneesmiddelen en Hulpmiddelen van het CVZ, ZonMw (Programma DoelmatigheidsOnderzoek) en het PHARMO Instituut. De RGO achtte dit in zijn advies Kennisinfrastructuur Farmaceutische Zorg (2005) onvoldoende om antwoord te krijgen op belangrijke vragen (inclusief maatschappelijke) omtrent geneesmiddeltherapie (RGO 2005b). De geldstroom die tot nu toe vooral beschikbaar is voor dergelijk onderzoek is afkomstig van de farmaceutische industrie. Het is echter moeilijk om zicht te krijgen op de bedragen die de industrie aan postregistratieonderzoek besteedt. Bovendien is deze geldstroom alleen beschikbaar voor onderzoeken die aansluiten bij de wens van de sponsorende farmaceut. Op het gebied van vergelijkend, plaatsbepalend onderzoek, maar ook bij bijzondere populaties en off-label gebruik, ontstaan hierdoor duidelijke lacunes in beschikbare gegevens. Hierdoor is het beeld over de plaats van het geneesmiddel in het therapeutisch arsenaal vaak gekleurd door de beperkt beschikbare data.

Hoewel wet- en regelgeving en vergoedingseisen de industrie nieuwe prikkels kunnen geven voor het doen van aanvullend onderzoek, blijven de mogelijkheden beperkt, zo komt ook uit deze verdieping naar voren. Daardoor zal de noodzaak tot financiering van (aanvullend) onderzoek vanuit een onafhankelijk fonds blijven bestaan. Ook andere partijen, zoals zorgverzekeraars of branche-

organisaties, zijn hierbij nadrukkelijk in beeld als mogelijke partners. Het is essentieel dat bij GGG-onderzoek in het belang van de patiënt (de geneesmiddelenconsument) de onafhankelijkheid wordt gewaarborgd. Dat impliceert onafhankelijkheid van zowel commerciële als van beleidsmatige belangen (bijvoorbeeld het al dan niet vergoeden van een geneesmiddel).

Structureel en herkenbaar

De hier geschetste uitdagingen op het terrein van GGG overstijgen de afzonderlijke thema's zoals die in de lacunes zijn uitgewerkt. Het financieringsmodel dat wordt onderzocht door VWS zou daarom niet geënt moeten zijn op de afzonderlijke thema's, maar zou vooral gericht moeten zijn op de lange termijn. Er is behoefte aan een herkenbare financieringsbron die op lange termijn armslag geeft om relevante projecten blijvend te kunnen financieren, ook als het gaat om infrastructurele oplossingen. Onder de overkoepelende noemer GGG kan het noodzakelijke richtlijn-onderbouwend, plaatsbepalend onderzoek plaatsvinden.

Gegevens uit gerandomiseerd onderzoek en uit observationeel onderzoek kunnen elkaar goed aanvullen. Beide worden door de geraadpleegde experts genoemd als vorm om GGG concreet aan te pakken. Het is zinvol de aanbevelingen van het rapport Investigator Driven Clinical Trials van de European Science Foundation (ESF) over te nemen. Hierin wordt onder andere aanbevolen om onderwijs, training en carrièreperspectieven voor wetenschappers die betrokken zijn bij patiënt-gebonden onderzoek te verbeteren, en vooral de mogelijkheden te vergroten om onderzoek te financieren.

Ten slotte

Het adequaat en duurzaam aanpakken van onderzoek, onderwijs/opleiding, infrastructuur en implementatie van bestaande kennis is een kostbare aangelegenheid. De investering daarin is echter noodzakelijk voor uitgebalanceerde richtlijnen en een optimale inzet van geneesmiddelen in de praktijk. Aandacht is nodig voor het regisseren van nieuwe initiatieven op het terrein van GGG, naast het inventariseren, afbakenen, aansluiten en versterken van bestaande initiatieven. Ook moet indien mogelijk aansluiting worden gezocht met de internationale aanpak van dezelfde problematiek. Uiteindelijk zullen de investeringen zich terugverdienen. Dat kan door goed GGG-onderzoek te doen en door implementatie van beschikbare kennis én nieuwe onderzoeksresultaten in de dagelijkse zorg te waarborgen. Verbeteren van het gebruik van geneesmiddelen zal uiteindelijk leiden tot aanmerkelijke verbetering van het welzijn van de patiënt. Daarmee is zowel de kwaliteit van de gezondheidszorg als de volksgezondheid in ons land gediend.

Lijst van Afkortingen

ACE	Angiotensine-Converting Enzyme
ADE	Adverse Drug Event
ADHD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder
CBF	Centraal Bureau Fondsenwerving
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp
CHDR	Center for Human Drug Research
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CVZ	College voor Zorgverzekeringen
DO	DoelmatigheidsOnderzoek (ZonMw)
GCP	Good Clinical Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
EMA	European Medicines Agency
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (nu EMA)
EMGO	Institute for Research in Extramural Medicine (VU Amsterdam)
Ephor	Expertisecentrum voor pharmacotherapie bij ouderen
ESF	European Science Foundation
EURAP	European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
EUROCAT	European Surveillance of Congenital Anomalies
EZ	Economische Zaken
FDA	Food and Drug Administration
FDC	Fixed Dose Combination
FIGON	Federatie Innovatief Geneesmiddelen Onderzoek Nederland
FP7	Seventh Framework programma van de Europese Unie
FTO	Farmacotherapeutisch Overleg
FTTO	Farmaco Therapeutisch Transmuraal Overleg
GGD	Gemeentelijke of Gemeenschappelijke Gezondheidsdienst
GGG	Goed Gebruik Geneesmiddelen
GGZ	Geestelijke Gezondheids-en verslavingszorg
GRIP	Groningen Research Institute of Pharmacy
HARM	Hospital Admissions Related to Medication
HTA	Health Technology Assessment
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
iMTA	Institute for Medical Technology Assessment
IVM	Instituut Verantwoord Medicijngebruik (voorheen DGV)
KNAW	Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
KNMG	Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie
KWF	Koningin Wilhelmina Fonds
LNA	Laboratorium der Nederlandse Apothekers
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum
MC	Medisch Centrum
MCRN	Medicines for Children Network
NHS	Nederlandse Hartstichting
NIVEL	Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg
NFK	Nederlandse Federatie Kankerpatienten
NKFK	Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen
NNOF	Netwerk voor Onderzoek in Farmacogenetica
NPCF	Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NVMO	Nederlandse Vereniging Medische Oncologie

NZa	Nederlandse Zorgautoriteit
OAC	Orale Anticoagulantia
PDCO	Paediatric Committee (EMA)
PD	Pharmacodynamiek
PK	Pharmacokinetiek
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RGO	Raad voor Gezondheidsonderzoek
RUG	Rijksuniversiteit Groningen
RVZ	Raad voor de Volksgezondheid en Zorg
SKION	Stichting Kinderoncologie Nederland
SKK	Stichting Kindergeneeskundig kankeronderzoek
SLE	Systemische Lupus Erythematosus
SPC	Summary of Product Characteristics
TI Pharma	Top Instituut Pharma
TIS	Teratologie Informatie Service
UL	Universiteit Leiden
UMC	Universitair Medisch Centrum
UMCG	Universitair Medisch Centrum Groningen
UMCU	Universitair Medisch Centrum Utrecht
UU	Universiteit Utrecht
VUmc	Vrije Universiteit Medisch Centrum Amsterdam
VWS	Volksgezondheid Wetenschap en Sport
WGM	Stuurgroep Weesgeneesmiddelen
WINAp	Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers
WHO	World Health Organisation
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen

Referenties en aanbevolen literatuur

Aanbeveling van de Raad van 8 juni 2009 betreffende een optreden op het gebied van zeldzame ziekten (2009/C 151/02).

Adriaanse MC, Dekker JM, Heine RJ, et al. Symptoms of depression in people with impaired glucose metabolism or Type 2 diabetes mellitus: The Hoorn Study. *Diabet Med.* 2008; 25 (7): 843–9.

Adriaanse MC, Pouwer F, Dekker JM, et al. Diabetes-related symptom distress in association with glucose metabolism and co-morbidity: the Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2008; 31: 2268–70.

Adriaanse MC, Twisk JW, Dekker JM, et al. Perceptions of risk in adults with a low or high risk profile of developing type 2 diabetes; a cross-sectional population-based study. *Patient Educ Couns.* 2008; 73: 307–12.

Alingh, CW, Posthumus AG, Jong GW 't, et al. Ziekenhuisopname bij kinderen ten gevolge van bijwerkingen van geneesmiddelen. *Farmacotherapie bij kinderen*, 2009. 1 (2): 6–12.

Alssema M, Schindhelm RK, Rijkelijhuizen JM, et al. Meal composition affects insulin secretion in women with type 2 diabetes: a comparison with healthy controls. *The Hoorn prandial study.* *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63 (3): 398–404.

Amorij J-P, Frijlink HW. Inhalatie griepvaccin beter dan injectie. *Pharm Weekbl.* 2008; 41: 30–33.

Anoniem, Ascertainning Barriers for Compliance (ABC-project). www.abcproject.eu Anoniem, Medido Connected. www.innospense.nl

Ansani, N Branch, R, Fedutes-Henderson, B, et al. Innovative Off-label Medication Use; *American Journal of Medical Quality*; 2006; 21: 246–54.

Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3 (8): 673–83.

Bakker MK, De Walle HEK, Dequito A, et al. Selection of controls in case-control studies on maternal medication use and risk of birth defects. *Birth Defects Research (Part A)* 2007; 79: 652–656

Bakker MK, Jentink J, Vroom F, et al. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006; 113: 559–68.

Bakker MK. 2010 Proefschrift UMCG. The use of a case-control monitoring system in studying the safety of medication use in pregnancy.

Balakrishnan K, Tordoff J, Norris P, Reith D. Establishing a baseline for the monitoring of medicines availability for children in the UK: 1998–2002. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63 (1): 85–91.

Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. *Lancet.* 2008 15;372(9651):1756-64. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Erratum in: Lancet.* 2008 15;372(9651):1732. *Comment in: Evid Based Med.* 2009; 14 (4): 111. *Lancet.* 2008 15; 372 (9651): 1712–3.

Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment) – an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and Ageing* 2007; 36: 632–638.

Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, et al. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 641–51.

Beijer HJ, Blaeij CJ de. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46–54.

Beijers HJ, Ferreira I, Bravenboer B, et al. Microalbuminuria and cardiovascular autonomic dysfunction are independently associated with cardiovascular mortality: evidence for distinct pathways: the Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2009 Sep; 32 (9): 1698–703.

Bemt PMLA van den, Egberts ACC, Lenderink AW, et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalised patients. *Pharm World Sci* 2000; 22: 62–66.

Bemt, van den B. 2009. Proefschrift UMCN. Verbetering geneesmiddelengebruik bij reuma door individuele benadering

Benner JS, Chapman RH, Petrilla AA, et al. Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 1471–77.

Berard A, Ramos E, Rey E, et al.. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007; 80 (1): 18–27.

Berg E van den, Dekker JM, Nijpels G, et al. Blood pressure levels in pre-diabetic stages are associated with worse cognitive functioning in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009 Oct; 25 (7): 657–64.

Bindraban NR, van Valkengoed IG, Mairuhu G, et al. Prevalence of diabetes mellitus and the performance of a risk score among Hindustani Surinamese, African Surinamese and ethnic Dutch: a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health* 2008, 8: 271.

Boorsma M, van Hout HP, Frijters DH, et al. The cost-effectiveness of a new disease management model for frail elderly living in homes for the elderly, design of a cluster randomized controlled clinical trial. *BMC Health Serv Res* 2008; 8: 143.

Bouwman Y. Hoofdstuk 1 Apotheekbereiding in de geneesmiddelen-voorziening. *Recepteerkunde* 5de editie 2009. Boyd CM, Darer J, Boulton C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA.* 2005; 294: 716–24.

Bregnhøj L, Thirstrup S, Kristensen MB, et al. Combined intervention programme reduces inappropriate prescribing in elderly patients exposed to polypharmacy in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 199–207.

Breitkreutz J. European perspectives on pediatric formulations. *Clin Ther.* 2008; 30 (11): 2146–2154.

Breitkreutz J. Kindergerechte Arzneiformen. *Monatsschrift Kinderheilkd.* 2005; 153: 726–734.

Briggs GG, Polifka J. Better data needed from pregnancy registries. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008.

Broos, N.; E.P. van Puijenbroek. Pubertas praecox, een mogelijke bijwerking van valproïnezuur. *Farmacotherapie bij kinderen* 2; 2009.

Bukowski R, Malone FD, Porter FT, et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med.* 2009 ;6 (5): e1000061.

Busby A, Abramsky L, Dolk H, et al. Preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity. *Reprod Toxicol.* 2005; 20: 393–402.

Cannavo SP, Guarneri F, Vaccaro M, et al. Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporin: a prospective, randomized place-bo-controlled study. *Dermatology.* 2003; 206: 153–6.

Capers PWJ, Gijsen R, Blokstra A. Off-label gebruik van geneesmiddelen. Transparante van geneesmiddelen. RIVM rapport 370050001/2007 te raadplegen via www.rivm.nl. CBG website op www.cbg-meb.nl

Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Int Med J* 2001; 31: 199–205.

CHMP 2005. Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. Committee for medicinal products for human use. www.ema.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/19481005en.pdf

Chui J, Tordoff J, Kennedy J, Reith D. Trends in accessibility to medicines for children in New Zealand: 1998-2002. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 57 (3): 322–7.

Chui J, Tordoff J, Reith D. Changes in availability of paediatric medicines in Australia between 1998 and 2002. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 59 (6): 736–42.

Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23: 1296–1310.

Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342 (25): 1887–92.

Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off-label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ* 2000; 320: 79–82.

Consultatiedocument Expertisecentra Stuurgroep WGM December 2009 http://www.weesgeneesmiddelen.nl/websites/wgm/files/consultatie_doc_expertisecentra_jan_2010.pdf

Croonen H. Geneesmiddelen kunnen uitzakken in de suspensiebasis. *Suspensies: 'Weet waar je aan begint'*. *Pharmaceutisch Weekblad* 15; 2006.

Croonen H. Polsklachten door het vermalen van tabletten. Verpleeghuisapothekeer komt met nieuwe methode. *Pharmaceutisch Weekblad* 3; 2007.

Cunnington M, Ferber S, Quartey G, International lamotrigine pregnancy registry scientific advisory committee. *Epilepsia.* 2007; 48 (6): 1207–10

Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2000; 5: 703–18.

Denneboom W, Dautzenberg MG, Grol R, De Smet PA Comparison of two methods for performing treatment reviews by pharmacists and general practitioners for home-dwelling elderly people. *J Eval Clin Pract.* 2008; 14 (3): 446–52.

Denneboom W, Dautzenberg MG, Grol R, De Smet PA. Analysis of polypharmacy in older patients in primary care using a multidisciplinary expert panel. *Br J Gen Pract.* 2006; 56 (528): 504–10.

Denneboom W, Dautzenberg MG, Grol R, De Smet PA. User-related pharmaceutical care problems and factors affecting them: the importance of clinical relevance. *J Clin Pharm Ther.* 2005 Jun; 30 (3): 215–23.

Denneboom W, Dautzenberg MG, Grol R, De Smet PA. Treatment reviews of older people on polypharmacy in primary care: cluster controlled trial comparing two approaches. *Br J Gen Pract.* 2007 Sep; 57 (542): 723–31.

Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Nov; 66 (5): 695–705.

Dolk H, Jentink J, Loane MA, Morris JK, De Jong-van den Berg LTW and the EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology* 2008; 71:714–722.

Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F355–8.

Doormaal JE van, Van den Bemt PMLA, Zaal RJ, et al. The influence of computerized prescribing on medication errors and preventable adverse drug events: an interrupted time series study. *J Am Med Inform Assoc* 2009; aug 28.

Drenth-van Maanen AC, Marum van RJ, Knol W, Linden van CMJ. Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy. Results of application to case histories by general practitioners. *Drugs and Aging* 2009; 26: 687–701.

Du H, van der A DL, van Bakel MM, et al. Glycemic index and glycemic load in relation to food and nutrient intake and metabolic risk factors in a Dutch population. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 655–61.

Duyvendak M, Naunton M, van Roon EN, et al. Systematic review of trends in prophylaxis of corticosteroid-induced osteoporosis: the need for standard audit guidelines. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 1379–94.

Einarson A, Selby P, Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26 (1): 44–8.

Ekelund H, Finnstrom O, Gunnarskog Jet al. Administration of vitamin K to newborn infants and childhood cancer. *Bmj* 1993; 307 (6896): 89–91.

Elm E von, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61 (4): 344–9.

EMA 2006. Adequacy of guidance on the elderly regarding medicinal products for human use. CHMP December 2006.

EMA/498920/2006. www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/49892006en.pdf 2008–11–25.

EMA 2006. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of The Council, on medicinal products for paediatric use and amending regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004, December 2006.

EMA 2008. EMA/192632/2006. Doc.Ref. Annex C: template for EU risk management plan (EU RMP). 2008.

Ephor. Eindrapport met geneesmiddelenrapporten. www.ephor.nl/patientenzorg.php

Ephor: projectplan oktober 2008. www.ephor.nl/onderzoek.php

EPPOSI Workshop on Patient registries: <http://www.epposi.org/upl/1/en/doc/Registries%202009%20final.pdf>

EUROCAT Guide 1.3 and reference documents, instructions for the registration and surveillance of congenital anomalies, September 2005. via <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/EUROCAT-Guide-1.3.pdf>, accessed July 3, 2009.

EUROCAT website. via <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/memberreg/memberreg.html>, accessed October 14, 2009.

European Science Foundation. EMRC White paper; Present Status and Future Strategy for Medical Research in Europe 2007. www.esf.org/research-areas/medical-sciences/news/ext-news-singleviewarticle/a-new-manifesto-for-medical-research-in-europe-378.html

European Science Foundation. Forward look; Investigator-Driven Clinical Trials 2009. www.esf.org/activities/forward-looks/medical-sciences-emrc/fl-07-001-investigator-driven-clinical-trials.html

Farmacotherapeutisch Kompas: A.C. van Loenen, hoofdredacteur. Voorschrijven en afleveren buiten de geregistreerde indicatie. *Kompas* 2008.

Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults – Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716–24.

Fisk NM, Atun R. Market failure and the poverty of new drugs in maternal health. *PLoS Med* 2008; 5 (1): e22.

Frijlink HW. Benefits of different drug formulations in psychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003; 13 Suppl 3: S77–84.

Frost Widnes SK, Schjott J. Advice on drug safety in pregnancy: are there differences between commonly used sources of information? *Drug Saf* 2008; 31 (9): 799–806.

Gaede P et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591.

Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008; 46: 72–83.

Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, et al. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust.* 2006 Nov 20; 185 (10): 544–8.

Gebu 2005. Geneesmiddelenbulletin: 'Hoe nu verder met de COX-2-remmers?' *Gebu* 2005; 39: 121–9.

Gebu 2008. Geneesmiddelenbulletin: 'Nieuwe geneesmiddelen voor maculadegeneratie.' *Gebu* 2008; 42: 31–37.

Geffen van K, Meuwese E, Philbert D en Bouvy M. Problemen met de verpakkingen van geneesmiddelen (Pharm Weekbl 2009, nr.47 Wetensch Platform).

Gezondheidsraad 2008. Ouderdom komt met gebreken. *Publicatienr.* 2008–01.

Gezondheidsraad 2009. Wie betaalt, bepaalt? Signalering ethiek en gezondheid, 2009/3. Den Haag: Centrum voor ethiek en gezondheid, 2009. Publicatienummer Gezondheidsraad: 2009/18 ISBN 978–90–78823–10–0.

Giesen W.F. van der, Hekster YA. De geneesmiddelen registratie. In: Buurma H, Jong-van den Berg L.T.W. de, Leufkens H.G.M., redacteurs. *Het geneesmiddel.* Utrecht: Bunge, 2009, in druk.

Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, et al. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2009; 169 (9): 894–900.

Gonzalez-Martin, G., C.M. Caroca, and E. Paris, Adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized pediatric patients. A prospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1998. 36 (10): p. 530–3.

Gorgels W.J.M.J. Proefschrift UMCN 2009. Strategies to discontinue benzodiazepine use in family practice.

Grafhorst JP et al. Schone schijn bedriegt. Bereiding van perfusorspuiten op de intensive care. *Pharm. Weekbl.* 2001; 136: 732–737.

Grootheest AC van, Groote JK, de Jong-van den Berg LT. Intensive monitoring of new drugs based on first prescription signals from pharmacists: a pilot study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12 (6): 475–81.

Gumbs PD, Verschuren MW, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Economic evaluations of cholesterol-lowering drugs: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics.* 2007; 25: 187–99.

Gumbs PD, Verschuren WM, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Drug costs associated with non-adherence to cholesterol management guidelines for primary prevention of cardiovascular disease in an elderly population: the Rotterdam study. *Drugs Aging.* 2006; 23: 733–41.

Gumbs PD, Verschuren WM, Souverein PC, et al. Society already achieves economic benefits from generic substitution but fails to do the same for therapeutic substitution. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64 (5): 680–5.

Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER, et al. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 511–15.

Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45: 1045–51.

Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, et al. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81, 975 mothers from the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 555–64.

Hart- en vaatziekten in Nederland 2007. Cijfers over leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte Nederlandse Hartstichting

Heemstra HE, Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Safety-related regulatory actions for orphan drugs in the US and EU: a cohort study. *Drug Saf*. 2010; 33 (2): 127–37.

Heijden AA van der, Ortegon MM, Niessen LW, et al. Prediction of coronary heart disease risk in a general, pre-diabetic, and diabetic population during 10 years of follow-up: accuracy of the Framingham, SCORE, and UKPDS risk functions: The Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2009 Nov; 32 (11): 2094–8.

Hekster YA, Lisman JA, Heijmenberg GM, et al. Het voorschrijven van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicatie. *Gebu* 2000; 34: 139–47.

Hellema H. Twee bekenden in nieuwe combinatie. Corticosteroiden in liposomen gaan effectiever ontstekingen te lijf. *Pharm. Weekbl.* 2006; 4, 134–135.

Herings, RMC, Leufkens HGM, Heerdink ER, et al., Chronische Farmacotherapie Voortgezet – Een onderzoek naar de omvang, determinanten en mogelijke economische consequenties van het vroegtijdig afbreken van chronische farmacotherapie. PHARMO instituut. 2002.

Holland R, Lenaghan E, Harvey I, et al. Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 330: 293.

Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy, *Neurology* 2008; 70: 2152–2158.

Hooft CS van der, Dieleman JP, Siemes C, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Apr; 17 (4): 365–71.

Hooft CS van der, Sturkenboom MC, Grootheest, K, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf* 2006; 29: 161–168.

Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54: 665–70.

Horikx A. Kinderen van de rekening. Meer klinisch onderzoek voor bredere registraties. *Pharm Weekbl* 2004; 139: 915–7.

Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 136–147.

Hung OR, Whynot SC, Varvel JR, et al. Pharmacokinetics of inhaled liposome-encapsulated fentanyl. *Anesthesiology*. 1995; 83 (2): 277–84.

Impicciatore, P., et al., Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*, 2001. 52 (1): p. 77–83.

Jansen PAF, Maanen van AC, Marum van RJ, et al. Vermijdbare bijwerkingen. Systeem voor Individuele Elektronische Pharmacovigilantie biedt uitkomst. *Medisch Contact* 2007; 62: 637–640.

Jansman F, Reyners A, Roon E van, et al. Drug interactions with anticancer agents, assessing the clinical significance and management. Ingediend voor publicatie bij Drug Safety.

Jochemsen H, Gijsen R, Caspers P. Off-label voorschrijven: medisch handelen en motieven van huisartsen. *Huisarts Wet* 2007; 50: 193–7.

Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf* 2007; 30: 911–18.

Jong GW 't, Eland IA, Sturkenboom CJM, et al. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ*; 2002; 324: 131–4.

Jong, G.W. 't, Vulto AG, de Hoog M, et al. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med*, 2000. 343 (15): 1125.

Källén B, Oalusson PO. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the fetus. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 383–8.

Kamerstuk 31016-8, 2007. Brief van Minister Klink aan de Tweede Kamer betreffend het overzicht en tijdpad patiëntveiligheid: www.minvws.nl/kamerstukken/cz/2007/overzicht-en-tijdpad-patintveiligheid.asp

Kamerstuk 29477-103, 2009. Brief van Minister Klink naar de Tweede Kamer betreffende het aanbieden van het ZonMw signalement Goed Gebruik Geneesmiddelen: www.minvws.nl/kamerstukken/gmt/2009/signalement-goed-gebruik-geneesmiddelen.asp

Kinderformularium. Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen. <http://www.kinderformularium.nl/>

KNMP – WINAp nov 2005. Off-label geneesmiddelen waar staat de apotheker? <http://www.knmp.nl/vakinhoud/farmacotherapie/off-label>

Koster E, Rodin A, Raaijmakers JAM, et al. Systems biology in pharmacogenetics. The way to personalized prescribing? *Pharmacogenomics* 2009; 10: 971–81.

Kuijpers MA, van Marum RJ, Egberts AC, et al. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65: 130–3.

Labadie J, Diemont WL. De praktijk als leerschool. Bijwerkingen van geneesmiddelen bij kinderen. *Pharm Weekbl* 2002; 19: 660.

Lakerveld J, Bot SDM, Chinapaw MJ, et al. Primary prevention of diabetes mellitus type 2 and cardiovascular diseases using a cognitive behavior program aimed at lifestyle changes in people at risk: Design of a randomized controlled trial. *BMC Endocrine Disorders* 2008; 8: 1472–682.

Leendertse AJ, Egberts ACG, Van den Bemt PMLA. Eindrapport HARM onderzoek 2006; Utrecht, UIPS. www.harm-onderzoek.nl.

Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM; HARM Study Group. 2008. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*; 168 (17): 1890–6.

Lenaghan E, Holland R, Brooks A. Home-based medication review in a high risk elderly population in primary care – the POLYMED randomised controlled trial. *Age Ageing* 2007; 292–97.

Lenfant C. Shattuck lecture--clinical research to clinical practice-lost in translation? *N Engl J Med*. 2003; 349: 868–74.

Liem TBY mede namens de Special Interest Group (SIG) Kindergeneeskunde van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. Geneesmiddelen en kinderen: gebundelde krachten binnen de ziekenhuisapothekers. *Farmacotherapie bij kinderen* 2010; 1: 52–54.

Linden MW van der, Gaugris S, Kuipers EJ, et al. Gastroprotection among new chronic users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a study of utilization and adherence in The Netherlands. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25: 195–204.

Linden van der CMJ, Jansen PAF, Geerenstein van EV, et al. Reasons for discontinuation of medication during hospitalisation; a descriptive study in 400 geriatric and internal medicine patients. *Abstractboek 11th FIGON Dutch medicines days* 2009; blz 173.

Linden van der CMJ, Kerskes MCH, Bijl AMH, et al. Represcription after adverse drug reaction in the elderly: a descriptive study. *Archives of Internal Medicine* 2006; 166: 1666–1667.

Lisman JA. Mag een geneesmiddel worden voorgeschreven buiten de geregistreerde indicatie? *Tijdschr Gezondheidsrecht* 1999; 23: 150–7.

Lisman, J, Schoonderbeek, Klink, G. Off-label gebruik van geneesmiddelen: voorwaarden en aansprakelijkheid. *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht*, 04 2008; 244–256.

Malanda UL, Bot SD, Kostense PJ, et al. Effects of self-monitoring of glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: design of the IN CONTROL-trial. *BMC Fam Pract*. 2009 Apr 27; 10: 26.

Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Eng J Med* 2008; 358: 568–79.

Mandemaker F. Tabletten vaak verpulverd in verpleegtehuizen. *Vermalen medicatie risicovol voor oudere* *Pharm. Weekbl*. 2009; 45: 20–24.

Mangoni A, Jansen P, Jackson S. Clinical pharmacology of ageing. In: *Prescribing for elderly patients*. Wiley-Blackwell 2009; pp 1–12.

Mann DM et al. Trends in medication use among US adults with diabetes mellitus: glycemic control at the expense of controlling cardiovascular risk factors. *Arch. Internal Med*. 2009; 169: 1718–1720.

Meadows, WA and Hollowell, BD. 'Off-label' drug use: an FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use. *International Journal of Impotence Research* 2008; 20: 135–144.

Mededeling van de commissie aan het Europees Parlement, De Raad, Het Europees Economisch en Sociaal Comité en het Comité van de Regio's over Zeldzame Ziekten: de uitdagingen waar Europa voor staat (COM(2008) 679 definitief).

Meer GH van den. Buiten de paden: Off-label voorschrijven van medicijnen is soms de beste behandeling. *Medisch Contact* 2007; 62: 1208–1.

Meijer WM, Cornel MC, Dolk H, et al. The potential of the European network of congenital anomaly registers (EUROCAT) for drug safety surveillance: a descriptive study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006 Sep; 15 (9): 675–82.

Menson EN, Walker AS, Sharland M, et al. Underdosing of antiretrovirals in UK and Irish children with HIV as an example of problems in prescribing medicines to children, 1997–2005: cohort study. *BMJ* 2006; 332: 1183–7.

Ministerie van VWS Beleidsagenda 2010.

Ministerie van VWS Rapport 28 april 2009. Maatschappelijke Opgaven Volksgezondheid en Gezondheidszorg: www.minvws.nl/rapporten/meva/2009/maatschappelijke-opgaven-volksgezondheid-en-gezondheidszorg.asp

Ministerie van VWS. Standpunt op adviezen Gezondheidsraad over vitamines en mineralen. <http://www.minvws.nl/kamerstukken/vgp/2010/standpunt-op-adviezen-gezondheidsraad-over-vitamines-en-mineralen.asp>

Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects – a new opportunity. *N Engl J Med* 2003 Dec 25; 349 (26): 2556–9.

Mustata G, Dinh SM. Drug delivery global summit--evaluating emerging technologies. *Expert Opin Drug Deliv*. 2005; 2 (1): 185–7.

NCCPC 2009. Anoniem, Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. National Collaborating Centre for Primary Care. 2009.

NHG-standpunt 'Off label voorschrijven van geneesmiddelen' (geactualiseerde versie 2007).

Nijpels G, Boorsma W, Dekker JM, et al. Absence of an acute insulin response predicts onset of type 2 diabetes in a Caucasian population with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2633–2638.

Nijpels G, Boorsma W, Dekker JM, et al. A study of the effects of acarbose on glucose metabolism in patients predisposed to developing diabetes: the Dutch acarbose intervention study in persons with impaired glucose tolerance (DAISI). *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24: 611–6.

NIVEL rapport 2003: Het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen in de huisartspraktijk: voorschrijfvolume en off-label voorschrijven.

Nivel rapport 2007. MC de Bruijne, M. Zegers, L.H.F. Hoonhout, C. Wagner. Onbedoelde schade in Nederlandse ziekenhuizen. Dossieronderzoek van ziekenhuisopnames in 2004.

NVDV, KNMP. Multidisciplinaire richtlijn dermatologische apotheek-bereidingen 2004.

Openheid van Zaken. De werkzaamheden van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

Orive G, Gascón AR, Hernández RM, et al. Techniques: new approaches to the delivery of biopharmaceuticals. *Trends Pharmacol Sci*. 2004; 25 (7): 382–387.

Pandey R, Khuller GK. Antitubercular inhaled therapy: opportunities, progress and challenges. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55 (4): 430–435.

Pharmaceutisch Weekblad nr 45 van 2009. Kwetsbare Oudere.

Pijl M, Henneman L, Claassen L, et al. Family history of diabetes: exploring perceptions of people at risk in the Netherlands. *Prev Chronic Dis.* 2009 Apr; 6 (2): A54.

Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15–19.

RGO 2005a. Onderzoek Patiëntveiligheid. Den Haag: Raad voor Gezondheidsonderzoek, 2005; publicatie 48.

RGO 2005b. Kennisinfrastructuur Farmaceutische Zorg. Den Haag: Raad voor Gezondheidsonderzoek, 2005; publicatie 51.

Radley, DC, Finkelstein S.N., Stafford R.S.; Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians; *Arch Intern Med* 2006; 166: 1021–1026.

Reefhuis J, de Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW, Cornel MC, EuroMAP-group. Additional information from parental questionnaires and pharmacy records for registration of birth defects. *Eur J Epidemiology* 2000; 16: 329–336.

Richir MC, Tichelaar J, Stam F, et al. A Context-Learning Pharmacotherapy Program for Preclinical Medical Students Leads to More Rational Drug Prescribing During Their Clinical Clerkship in Internal Medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* CP&T 2008, 84: 513–516.

Riet E van 't, Alsema M, Rijkelijhuizen JM, et al. The relationship between HbA1c and glucose levels in the general Dutch population: the New Hoorn study. *Diabetes Care.* 2010 Jan; 33 (1): 61–6.

Riet E van 't, Rijkelijhuizen JM, Nijpels G, Dekker JM. Limited agreement between HbA1c and glucose in the general Dutch population: The New Hoorn Study. *Diabetologia* (2008); 51 (Suppl 1): S164.

Riet-Nales DA van, Rademaker CMA, Schobben AFAM. Geneesmiddelen voor kinderen: niet alleen de juiste dosis, ook het ontwerp telt. *Farmacotherapie bij kinderen* 2010; 1: 46–51.

Riveiro ME, De Kimpe N, Moglioni A, et al. Coumarins: Old Compounds with Novel Promising Therapeutic Perspectives. *Curr Med Chem.* 2010 Feb 18. [Epub ahead of print]

Roek MG, Welschen LM, Kostense PJ, et al. Web-based guided insulin self-titration in patients with type 2 diabetes: the Di@log study. Design of a cluster randomised controlled trial [TC1316]. *BMC Fam Pract.* 2009; 10: 40.

Rogers S, Wilson D, Wan S, et al. Medication-related admissions in older people. A cross-sectional. *Observational study.* *Drugs Aging* 2009; 26: 951–961.

Roon N van, Flikweert S, Comte M le, et al. Clinical relevance of drug–drug interactions: a structured assessment procedure. *Drug Safety* 2005; 28 (12): 1131–39.

Roosendaal G. en Lafeber F.P.J.G. . Profylactische behandeling met stollingsfactoren ter preventie van gewrichtsafwijkingen bij patiënten met ernstige hemofilie: kosten versus baten. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007; 151: 2606–8.

Rosen H. Aribat T. The rise and rise of drug delivery, *Nat Rev Drug Discov.* 2005; 4 (5): 381–385.

Royal S, Smeaton L, Avery AJ, et al. Interventions in primary care to reduce medication related adverse events and hospital admissions: systematic review and meta-analysis. *Qual Saf Health Care* 2006; 15: 23–31.

Schaefer C, Ornoy A, Clementi M, et al. Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome-methodological considerations. *Reprod Toxicol* 2008; 26 (1): 36–41.

Schalekamp T, Brasse BP, Roijers JF, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and phenprocoumon anticoagulation status: interaction between both genotypes affects dose requirement. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 7: 185–93.

Schie RM van, Wadelius MI, Kamali F, et al. Genotype-guided dosing of coumarin derivatives: the European pharmacogenetics of anticoagulant therapy (EU-PACT) trial design. *Pharmacogenomics.* 2009; 10: 1687–95.

Schneeweiss S. et al. Admission caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 58: 285–291.

Slijkerman, DS, van Ree JM, Meijer RTW, Breedveld, EMA., Eds. SDU, Den Haag 2008.

Sluijs, E, et al. Patient adherence to medical treatment: a meta review. *Nivel.* 2006.

Smet PA de, Denneboom W, Kramers C, Grol R. A composite screening tool for medication reviews of outpatients: general issues with specific examples. *Drugs Aging.* 2007; 24 (9): 733–60.

Sorensen L, Stokes JA, Purdie DM, et al. Medication reviews in the community: results of a randomized, controlled effectiveness trial. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 648–664.

Spee J, van Marum RJ, Egberts ACG, et al. High number of discrepancies between usual and structured history taking of medication use. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 790.

Starremans, S. Lukraak vakjes openen. Doseersysteem vaak onjuist gebruikt. 2008; 21: 22–25.

Stuurgroep Zwangerschap en Geboorte. Een goed begin. www.knov.nl/docs/uploads/Advies_stg_zw_en_geb_Een_goed_beginpdf_spread-versie_voor_media.pdf

Stuurman-Bieze, A. Therapietrouw beïnvloed effectiviteit bifosfonaten. *PW wetenschappelijk platform* 2009; 3 (11): 198.

Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 781–787.

Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83 (5): 781–7. Erratum in: *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84 (1): 175.

Szucs TD, Waeber B, Tomonaga Y. Cost-effectiveness of antihypertensive treatment in patients 80 years of age or older in Switzerland: an analysis of the HYVET study from a Swiss perspective. *J Hum Hypertens.* 2010 Feb; 24 (2): 117–23.

Tabarrok A. From Off-label prescribing towards a new FDA. *Med Hypotheses.* 2008; 72: 11–13.

Tent, M. Achilleshiel van de moderne geneeskunde. *Therapietrouw is schrikbarend laag.* *Pharmaceutisch Weekblad* 2005; 5: 20–21.

Tent, M. Samen Remedies uitdokteren. *Therapietrouw onder ouderen moet veel beter.* *Pharmaceutisch Weekblad.* 2009; 45: 14–19.

Tobinick EL. The value of drug repositioning in the current pharmaceutical market. *Drug News Perspect.* 2009 Mar; 22 (2): 119–25.

Turner S, Nunn AJ, Fielding K, et al. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 965–8.

Velde N van der, Stricker BH, Pols HA, et al. Risk of falls after withdrawal of fall-risk-increasing drugs: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63: 232–7.

Verduijn MM, Bijl D. Antidepressiva tijdens zwangerschap en borstvoeding. *GeBuP* 2007; 41: 59–67.

Verhagen CC, Niezink AG, Engels YY, et al. Off-label use of drugs in pain medicine and palliative care: an algorithm for the assessment of its safe and legal prescription. *Pain Pract.* 2008; May–Jun; 8 (3): 157–63.

Verordening (EG) 1901/2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik Ververs FFT, van Dijk L, Yousofi S, et al. Depression during pregnancy: views on antidepressant use and information sources of general practitioners and pharmacists. *BMC Health Serv Res.* 2009 Jul 17; 9: 119.

Ververs FFT. 2009 Proefschrift Universiteit Utrecht. Antidepressants during pregnancy, risks for mother and child. ISBN/EAN 9789490122041.

Vijverberg SJ, Pieters T, Cornel MC. Ethical and Social Issues in Pharmacogenomics Testing. *Curr Pharm Des.* 2010; 16: 245–52.

Vingerhoets RW, van Marum RJ, Jansen PAF. De Beers-lijst als hulpmiddel om ernstige geneesmiddelbijwerkingen bij ouderen te voorkomen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005; 49: 2099–2103.

Vinks TH, Egberts TC, De Lange TM, et al. Pharmacist-based medication review reduces potential drug-related problems in the elderly: the SMOG controlled trial. *Drugs Aging* 2009; 26: 123–33.

Vonkeman HE, Fernandes RW, van de Laar MA. Under-utilization of gastroprotective drugs in patients with NSAID-related ulcers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007; 45: 281–8.

Vries TPGM de, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DF. Guide to Good Prescribing, WHO Geneve, 1994.

VTGM-1: De landelijke instructie VTGM van medicatie in verpleeg- en verzorgingshuizen. www.venvn.nl

VTGM-2: De landelijke instructie VTGM van medicatie in ziekenhuizen. www.venvn.nl
Walle HE de, de Jong-van den Berg LT. Ten years after the Dutch public health campaign on folic acid: the continuing challenge. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 May; 64 (5): 539–43.

Walton SM, Schumock GT, Ky-Van Lee MBA., et al. Prioritizing Future Research on Off-Label Prescribing: Results of a Quantitative Evaluation. *Pharmacotherapy* 2008;28 (12): 1443–1452.

Wedick NM, Snijder MB, Dekker JM, et al. Prospective investigation of metabolic characteristics in relation to weight gain in older adults: the Hoorn Study. *Obesity (Silver Spring).* 2009 Aug; 17 (8): 1609–14.

Westein, MPD. Initiatieven Therapietrouw. *Pharmaceutisch Weekblad* 2007; 29: 21.

Westein, MPD. Tijd voor een beter gebruik van medicijnen. NPCF. 2008 WHO 2003. Adherence to long-term therapies – Evidence for action. World Health Organization 2003.

WHO 2008. World Health Organization Global Priorities for Research in Patient Safety (first edition) (2008) WHO Geneva http://www.who.int/patientsafety/research/priorities/global_priorities_patient_safety_research.pdf accessed 9rd Nov 2009-11-09.

Wide K, Winblad B, Källén B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 174.

Wildt, S.N. de, et al., Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet,* 1999. 37 (6): p. 485–505.

Wilson JG, Evaluation of human teratologic risk in animals. In: *Environment and birth defects.* New York:Academic Press, 1973: 146–60.

Wright RM, Sloane R, Pieper CF, et al. Underuse of indicated medications among physically frail older US veterans at the time of hospital discharge: results of a cross-sectional analysis of data from the geriatric evaluation and management drug study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7: 271–80.

Young L, Lawes F, Tordoff J, et al. Access to prescribing information for paediatric medicines in the USA: post-modernization. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 67 (3): 341–6.

Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, et al. Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes-randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2006 Nov; 35 (6): 586–91.

Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK, et al. Clinical medication review by a pharmacist of patients on repeat prescriptions in general practice: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2002; 6: 1–86.

Ziekenhuisopnames door bijwerkingen van geneesmiddelen – een inventarisatie- Eindrapport Januari 2006. Rapport geneesmiddel bijwerking gerelateerde ziekenhuisopnames Erasmus MC.

ZonMw signalement Goed Gebruik Geneesmiddelen 2009: www.zonmw.nl/geneesmiddelen

Zonneveld, N. Baxter(uit)rol in huis. Meneer J. heeft begeleiding nodig bij gebruik medicatierol. *Pharmaceutisch Weekblad,* 2009; 19: 23.

Zuidema S.U. UMCN proefschrift 2008. Neuropsychiatric symptoms in Dutch nursing home patients with dementia.

Bijlage 1

Geraadpleegde deskundigen

Geraadpleegde deskundigen voor de verdieping

Dr. B.J.F. van den Bemt	Sint Maartenskliniek
Dr. P.M.L.A. van den Bem	UU
Prof dr. A. de Boer	UU
Prof. dr. M.L. Bouvy	UU
Drs. Y. Bouwman-Boer	KNMP/WINAp
Dr. J. Burggraaf	CHDR
Drs. R.J.W.M. Coolen van Brakel	IVM
Prof. dr. M.C. Cornel	VUmc
Dr. W. Denneboom	Openbare apotheek
Prof. dr. H.W. Frijlink	RUG/UMCG
Drs. L. Grandia	KNMP/WINAp
Drs. M. Groen	KNMP/WINAp
Prof. dr. F.M. Haaijer-Ruskamp	UMCG
Dr. L.M. Hanff	Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis
Dr. E.R. Heerdink	UU
Prof. dr. Y.A. Hekster	UMC St Radboud
Dr. R.M. Herings	Pharmo Instituut
Dr. M. de Hoog	Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis
Drs. A. Horikx	KNMP/WINAp
Dr. J. Hugtenburg	VUmc
Dr. P.A.F. Jansen	UMCU/Ephor
Prof. dr. L.T.W. de Jong-van den Berg	UMCG
Dr. C.A.J. Knibbe	St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein/LACDR
Dr. C. Kramers	UMC St Radboud
Drs. A.J. Leendertse	UU
Dr. J.F.F. Lekkerkerker	StuurgroepWeesgeneesmiddelen
Drs. A.C.A.M. Lelie- van der Zande	KNMP/WINAp
Drs. Y.Y. Li	KNMP/WINAp
Prof. dr. A.J.M. Loonen	GGZ W Noord-Brabant/RUG
Dr. A.H. Maitland-van der Zee	UU
Prof. dr. M.G.A.A.M Nijpels	VUmc-EMGO
Prof dr. M.G.M. Olde Rikkert	UMC St Radboud
Dr. C.M.A. Rademaker	UMCU-WilhelminaKinderziekenhuis
Dr. G.A. Rongen	UMC St Radboud
Dr. F. van der Vaart	KNMP/WINAp
Dr. F.F.T. Ververs	UMCU
Prof. Dr. Th. de Vries	VUmc
Drs. M.P.D. Westein	KNMP/WINAp
Dr. L. Wigersma	KNMG

Klankbordgroep

Prof. dr. W.G. van Aken	Voorzitter invitationalconference GGG
Drs. C.C. van Beek	NZa
Prof. dr. D.D. Breimer	UL
P. Calkoen	CG-raad
Drs. R.J.W.M. Coolen van Brakel	IVM
Dr. M. Dutrée	Nefarma
Dr. P. Evers	NFK
Prof. dr. D.E. Grobbee	UMCU/Julius Centrum
Prof. Dr. J.A. Knottnerus	Gezondheidsraad
Dr. J.F.F. Lekkerkerker	Stuurgroep Weesgeneesmiddelen
Prof. dr. H.G.M. Leufkens	CBG/UU
Drs. D. Monissen	De Friesland Zorgverzekeraar
Dr. C. Smit	Voorzitter Patiënten-participatie ZonMw
Drs. E. Visser	Patiëntenacademie
Prof. dr. D. de Zeeuw	KNMG

ZonMw werkgroep Goed Gebruik Geneesmiddelen:

Drs. H. Dijkhuis MBA	Programmacoördinator Geneesmiddelen
Dr. B.E. Vingerhoed-van Aken	Programmasecretaris Dure Geneesmiddelen
Dr. S.J. de Visser	Stafmedewerker Geneesmiddelen
Dr. R. de Vruh	Orphan product developer Stuurgroep Weesgeneesmiddelen
Dr. S. van Weely	Secretaris Stuurgroep Weesgeneesmiddelen

Bij het Signalement betrokken deskundigen

Prof. dr. W.G. van Aken	Voorzitter invitational conference GGG
Prof. dr. J.M. Bensing	UU/NIVEL
C.F.R.M. van Bezooijen	Huisarts/NFK
Prof. dr. A. de Boer	UU
Prof. dr. M.L. Bouvy	UU
Drs. R.J.W.M. Coolen van Brake	IVM
Dr. M. Brandsma	LUMC
Prof. dr. D.D. Breimer	UL
Prof. dr. W.B.F. Brouwer	ErasmusMC/iMTA
H. Cliteur	CG-raad
Prof. dr. H.A. Delemarre-van de Waal	LUMC
Drs. R.G.P. Doeschot	CVZ
Dr. M.A. Dutrée	Nefarma
Drs. H. Folmer	NHG
J.M.M. de Gouw	GGD ZHN
Dr. M. van der Graaff	CFH/CVZ
Prof. dr. A.C. van Grootheest	UMCG/Lareb
Prof. dr. H.J. Guchelaar	LUMC
Prof. dr. F.M. Haaijer-Ruskamp	UMCG
Dr. F.M.L. Heijs	Ministerie van OCW
Prof. dr. Y.A. Hekster	UMC St Radboud/Lareb
Drs. A. Horikx	KNMP/WINAp
Ir. M.W. Horning	Ministerie van EZ
Dr. W.B. van den Hout	LUMC
Drs. H.R. Hurts	Ministerie van VWS
Dr. M. A. Joore	Academisch ziekenhuisMaastricht
Dr. C.A.J. Knibbe	St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein/LACDR
Dr. C. Kramers	UMC St Radboud
Prof. dr. A.M. Kruisbeek	TTO VU & VUmc
Dr. W.M.G.N. de Laat	TI Pharma
Drs. A.J. Lamping	Zorgverzekeraars Nederland
Dr. J.F.F. Lekkerkerker	Stuurgroep Weesgeneesmiddelen
Prof. dr. H.G.M. Leufkens	CBG/UU
Prof. dr. A.J.M. Loonen	GGZ W Noord-Brabant/RUG
Prof. dr. D.K.F. Meijer	RUG
Prof. dr. C.L. Mummery	LUMC
Prof. dr. A.C. Nieuwenhuijzen Kruseman	KNMG/Academisch ziekenhuis Maastricht
Dr. C.M.A. Rademaker	UMCU-Wilhelmina Kinderziekenhuis
Prof. dr. M. Samsom	NFU
Dr. C. Smit	Voorzitter Patienten-participatie ZonMw
Prof. dr. A. Steenhoek	Erasmus MC
Prof. dr. B.H. Ch. Stricker	Erasmus MC/IGZ
Dr. F.J. van de Vaart	KNMP/WINAp
Drs. M.M. Verduijn	NHG
Dr. C. de Visser	NWO
Dr. S.J. de Visser	Nycomed BV
Dr. L. Wigersma	KNMG
Prof. dr. D.L. Willems	RVZ
Prof. dr. D. de Zeeuw	UMCG/Figon

Bijlage 2

Vragenlijst voor input experts

Toelichting

- Wij vragen u bij het beantwoorden van de vragen zich te richten op de voor u geselecteerde lacune.
- Indien u niet in de gelegenheid bent alle vragen te beantwoorden stellen wij het op prijs dat u zich richt op secties 1 t/m 3 en sectie 4.
- U wordt verzocht een heldere en bondige onderbouwing aan te leveren. U wordt aangemoedigd om concrete, duidelijke argumenten aan te leveren die het ministerie van VWS kan gebruiken bij het vervolg op Goed Gebruik van Geneesmiddelen en het uitdragen van het belang van de uitvoering daarvan.
- Mocht u sprekende voorbeelden hebben die de noodzaak voor het aanpakken van de lacune helder naar voren brengen dan kunt u deze toevoegen aan sectie 9.
- Houdt er in uw beschrijving rekening mee dat de gebruikers van dit rapport niet in alle gevallen een wetenschappelijke en/of medische achtergrond hebben.
- Om te voorkomen dat de rapportage onleesbaar wordt is ervoor gekozen om aan bepaalde secties een limiet te geven. U wordt verzocht hier rekening mee te houden.
- Het is mogelijk dat de redactie uw tekst redigeert om het te laten aansluiten bij andere bijdragen en passend te maken in de gehele rapportage.

Indeling van de rapportage

- Secties 1-3 worden gebruikt om aan te geven hoe en hoeveel het aanpakken van de lacunes bijdraagt aan een maatschappelijk opgaven. De maatschappelijke opgaven worden ieder in één hoofdstuk behandeld.
- Secties 4 en 10 worden verwerkt in de onderbouwingshoofdstukken per lacune.
- De bijdragen uit sectie 5 worden gebundeld tot een apart hoofdstuk waarin wordt ingegaan hoe de lacunes moeten worden aangepakt (zoals het stimuleren van onderzoek, implementatie, infrastructuur, onderzoek, en/of regelgeving).
- De bijdragen uit sectie 6 en 7 worden gebundeld tot een hoofdstuk dat aangeeft waarom de lacunes nu niet worden aangepakt. Heeft dat een financiële reden, is de infrastructuur niet aanwezig, heeft Nederland op dit moment daar geen expertise in, is het onderzoek te complex, etc?
- Sectie 8 wordt gebundeld in een hoofdstuk dat aan moet geven waarom dit werk (ook) in Nederland moet worden uitgevoerd.
- De voorbeelden uit sectie 9 worden gebruikt om de lezer duidelijk te maken om welke gevallen of situaties het concreet gaat.

Achtergrond informatie

- Brief van Minister Klink naar de Tweede Kamer betreffende het aanbieden van het ZonMw signalement Goed Gebruik Geneesmiddelen: www.minvws.nl/kamerstukken/gmt/2009/signalement-goed-gebruik-geneesmiddelen.asp
- Het ZonMw signalement Goed Gebruik Geneesmiddelen: www.zonmw.nl/geneesmiddelen
- Rapport 28 april 2009 Maatschappelijke Opgaven Volksgezondheid en Gezondheidszorg: www.minvws.nl/rapporten/meva/2009/maatschappelijke-opgaven-volksgezondheid-en-gezondheidszorg.asp

Naam (titel, initialen, achternaam)
Functie:
Organisatie (afdeling/instituut):
Adres :
Email:
Tel nr:
Lacune:

Sectie 1 Op welke manier en in welke mate draagt het aanpakken van de lacune bij aan het vergroten van de patiëntveiligheid (onder andere af te leiden aan de vermindering van het aantal doden)?

Maximaal 950 tekens (inclusief spaties) Arial 10pt

Sectie 2 Op welke manier en in welke mate draagt het aanpakken van de lacune bij aan het verminderen van de benodigde 'handen aan het bed'?

Maximaal 950 tekens (inclusief spaties) Arial 10pt

Sectie 3 Op welke manier en in welke mate draagt het aanpakken van de lacune bij aan de doelmatigheid van de zorg (verbeteren van de kwaliteit tegen aanvaardbare kosten)?

Maximaal 950 tekens (inclusief spaties) Arial 10pt

Sectie 4 Onderbouwing van de lacune en beschrijving van concrete onderzoeksvragen.

U wordt verzocht een onderbouwing te geven van de betreffende lacune. Wij verzoeken u in deze onderbouwing aandacht te besteden aan de volgende aspecten:

- 'de stand van de wetenschap' van de betreffende lacune
- welke 'evidence' is aanwezig, welke 'evidence' ontbreekt
- is er een deelgebied (bijv. bij een bepaald type ziekte of patiënten) waar de lacune groter is?
- welke onderzoeken (nationaal/internationaal) lopen er wel op dit moment?
- wat zijn de concrete onderzoeksvragen binnen deze lacune?
- welk type onderzoek past bij deze onderzoeksvragen?
- welk budget is er gemoeid met de aanpak van deze lacune/onderzoeksvragen

Sectie 5 Op welke manier zou deze lacune moeten worden aangepakt?

Bijvoorbeeld stimuleren van onderzoek, implementatie, infrastructuur, aanpassen onderwijs of regelgeving etc.

Sectie 6 Welke financieringsmogelijkheden zijn er op dit moment in Nederland of in het buitenland beschikbaar voor onderzoek naar deze lacune?

Sectie 7 Wat zijn de redenen waarom deze lacune op dit moment niet of onvoldoende wordt aangepakt?

Bijvoorbeeld onvoldoende financiële middelen, geen infrastructuur aanwezig, Nederland heeft daar op dit moment geen expertise in, het onderzoek te complex, onderzoek kan niet worden gepubliceerd etc?

Sectie 8 Argumenten waarom dit werk in Nederland moet worden uitgevoerd.

Sectie 9 Aansprekende voorbeelden/cases

Sectie 10 Referenties

Opmaak conform beknopte Vancouver-systeem: Smid HJ, Smid HJ de, Smid HJ van den. Goed gebruik van geneesmiddelen. Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;100:112-114.

Bijlage 3

Vertaling vragenlijst naar uitwerking van de lacunes

Titel van de Lacunes

Inleiding

Input: Signalement plus aanvulling uit formulieren

Verdieping

Input: formulier sectie 4

Gestelde vragen:

- Wat is 'de stand van de wetenschap' van deze lacune?
- Welke 'evidence' is aanwezig, welke 'evidence' ontbreekt?
- Is er een deelgebied (bijv. bij een bepaald type ziekte of patiënten) waar de lacune groter is?

Noodzakelijk onderzoek

Input: formulier sectie 4: onderzoek

Gestelde vragen:

- Welke onderzoeken (nationaal/internationaal) lopen er wel op dit moment?
- Wat zijn de concrete onderzoeksvragen binnen deze lacune?
- Welk type onderzoek past bij deze onderzoeksvragen?

Verwerking onder kopjes:

Welk onderzoek loopt er op dit terrein?

Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?

Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?

Input: formulier sectie 5

Gestelde vraag:

- Op welke manier zou deze lacune moeten worden aangepakt?

Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?

Input: formulier sectie 1-2-3

Aangereikte thema's:

- Vergroten patiëntveiligheid
- Minder 'handen aan het bed' nodig
- Doelmatigheid van zorg

Verwerking onder kopjes:

Vergroten patiëntveiligheid

Minder 'handen aan het bed'

Doelmatigheid van zorg

Wat zijn de kansen en bedreigingen?

Input: formulier sectie 7 en 8

Gestelde vragen:

- Wat zijn de redenen waarom deze lacune op dit moment niet of onvoldoende wordt aangepakt?
- Argumenten waarom dit werk in Nederland moet worden uitgevoerd.

Verwerking onder kopjes:

Kansen:

Bedreigingen:

Bijlage 4

Overzicht lacunes uit Signalement Goed Gebruik van Geneesmiddelen

A Geneesmiddel voorgeschreven waar nodig?	B Juiste geneesmiddel en dosis voorgeschreven?	C Andere indicaties	D Geneesmiddel juist gebruikt
1 Onder- en overbehandeling	1 Doelmatigheid en effectiviteit	1 Off-label gebruik	1 Therapietrouw
2 Andere interventies versus geneesmiddelen	2 Farmacotherapie op maat	2 Nieuwe indicaties	2 Polyfarmacie
	3 Bijzondere groepen: a Kinderen b Ouderen c Zwangeren d Patiënten met zeldzame aandoeningen e etniciteit/allochtonen		3 Toedieningsvormen
			4 Effect van lifestyle