

Deze dokter adviseert: slik minder pillen

Ellen de Visser 31 augustus 2018, 14:22

Als hoofdredacteur van het *Geneesmiddelenbulletin* nam Dick Bijl 25 duizend onderzoeken naar medicijnen onder de loep en hij schrok van wat hij las. Zo veel slordig onderzoek, gebrekkige statistiek, vertekende uitkomsten. Bijl schreef zijn bevindingen op in 'Het pillenprobleem'.

De grieprik: nooit aangetoond dat daar ernstig zieken en doden mee worden voorkomen. Innovatieve pijnstillers: zware bijwerkingen, niet beter dan een paracetamolletje. Beloftevolle kankermedicijnen: patiënten leven er vaak niet langer door. Nieuwe diabetesmiddelen: nog onbekend of die op termijn veilig zijn.

Nieuw en duur, dan zal het wel beter zijn: het is een hardnekkig misverstand dat artsen en patiënten steeds weer naar het medicijnkastje doet reiken. Maar oud-huisarts en epidemioloog Dick Bijl weet beter: in de ruim 22 jaar dat hij redacteur en later hoofdredacteur was van het *Geneesmiddelenbulletin* nam hij 25 duizend wetenschappelijke studies door en wat hij las, stemt hem niet mild. Zo veel slordig onderzoek, gebrekkige statistiek, vertekende uitkomsten en weggemoffelde bijwerkingen dat hij het bestaansrecht van veel medicijnen sterk in twijfel is gaan trekken.

Het *Geneesmiddelenbulletin* werd 51 jaar geleden opgericht door de overheid die vond dat artsen meer onafhankelijke informatie moesten krijgen over medicijnen. Bijl was huisarts toen hij er, na een extra opleiding tot epidemioloog, aan de slag ging. Aanvankelijk dacht hij dat alles wat hij las ook klopte, vertelt hij lachend, maar geleidelijk aan vielen hem steeds meer merkwaardige zaken op. Volgende week verschijnt zijn boek over 'het pillenprobleem' waarin hij zijn ervaringen heeft samengebond. 'Ik begrijp niet waarom er nooit iets is veranderd', zegt hij, 'daarom heb ik alles maar eens opgeschreven.'

Twee decennia lang fietste hij tegen de wind in, waarbij de kritiek hem soms bijna van de weg afblies. Hij was te negatief, hoorde hij vaak; psychiaters besloten het jubileumcongres van zijn blad te mijden omdat ze hem beschouwen als een notoire tegenstander; wetenschappers en overheid vielen over hem heen toen hij het nut van de grieprik in twijfel durfde te trekken. Onlangs is hij gestopt bij het *Geneesmiddelenbulletin*. Hij was het continue gedoe rond de afkalvende subsidie, en de aanvallen op zijn onafhankelijkheid en integriteit zat, vertelt hij thuis in Utrecht. Het blad bestaat nu alleen nog online.

Zusterbladen

Het *Geneesmiddelenbulletin* is aangesloten bij de International Society of Drug Bulletins. Buitenlandse zusterbladen, zoals het Franse *La revue Prescrire*, het Duitse *Arznei-Telegramm* en het Amerikaanse *Worst Pills, Bad Pills* hebben veel abonnees, drukbezochte websites en publiceren nieuwsbrieven en boeken.

In het Europees Parlement, waar hij een voordracht mocht houden, verkondigde hij dat slechts 5 procent van alle medicijnen die in de eerste vijftien jaar van deze

eeuw op de markt kwamen nuttig zijn. De rest is van twijfelachtig nut of voegt niets toe. Het gaat niet om antibiotica, of om middelen die worden gebruikt op de intensive care, benadrukt hij, maar om medicijnen die velen van ons thuis in de kast hebben staan. In zijn boek bespreekt hij vijftien typen medicatie die bij elkaar door zes miljoen Nederlanders worden gebruikt terwijl hun toelating op de markt vrijwel steeds is gebaseerd op in zijn ogen 'waardeloos' onderzoek: de nieuwe trombosemiddelen bijvoorbeeld, maar ook slaappillen, antidepressiva, hoestmiddelen. Het beste advies dat hij kan geven, schrijft hij in zijn boek, is dit: slik eens wat minder pillen.

Wat voor merkwaardige zaken zijn u de afgelopen decennia opgevallen?

'Chronische aandoeningen die worden onderzocht in een studie van acht weken. Medicijnen die niet met de bestaande behandeling worden vergeleken, zodat je niet weet of ze iets toevoegen. Bijwerkingen die worden verdoezeld. Zo werden de jongeren die suïcidaal raakten van antidepressiva in onderzoeken weggeschreven als emotioneel. Een nieuw medicijn dat wordt vergeleken met een oud, bestaand middel in een veel te hoge dosering waardoor het oude middel meer bijwerkingen geeft en het nieuwe middel er gunstig uitspringt. Zal ik nog even doorgaan? Het is een waslijst aan zaken.'

Maar bij het Europese geneesmiddelenbureau, dat nieuwe middelen moet goedkeuren, zitten toch deskundigen?

'Fabrikanten die een medicijn willen laten registreren, leveren de gegevens niet aan in kant-en-klare studies, met mooie overzichten, zoals wij die kennen uit de vakbladen. De *clinical study reports* bestaan uit duizenden tot tienduizenden pagina's. Natuurlijk, je verwacht dat de ambtenaren van dat bureau controleren of alles klopt, maar dat gebeurt niet. En de industrie verzint trucs, die ze niet altijd door hebben. Ik heb wat van die rapporten doorgenomen en bijvoorbeeld gezien dat de bijwerkingen in verschillende hoofdstukken niet in aantal overeenkwamen. Maar er zijn ook blunders gemaakt bij de toelating van medicijnen. De griepremmer Tamiflu bijvoorbeeld had in Europa nooit op de markt mogen komen. Het effect ervan blijkt minimaal. In de Verenigde Staten werd het geweigerd.'

Artsen zullen zeggen: als een medicijn is toegelaten, kan ik het voorschrijven, toch?

'Ik ben zelf jarenlang huisarts geweest en ik heb ook van alles voorgeschreven omdat het zo in een richtlijn stond. Door mijn opleiding epidemiologie en door mijn werk bij het *Geneesmiddelenbulletin* kwam ik erachter dat artsen helemaal niet in staat zijn om de valkuilen in medicijnonderzoek op te sporen. Samen met een statisticus wil ik een cursus gaan geven aan artsen en apothekers en misschien ook aan journalisten. Eind volgende maand gaan we oefenen met een groep huisartsen.'

En wat moet de patiënt? Als de dokter het al niet weet.

'Patiënten verlaten zich te veel op de dokter, ze moeten zelf veel kritischer worden. Er zijn genoeg plekken waar ze begrijpelijke informatie kunnen vinden. Bij de

Cochrane Collaboration bijvoorbeeld, een groep onafhankelijke wetenschappers die de bewijskracht van medicatie tegen het licht houdt. Of op de website van de Britse hoogleraar psychiatrie David Healy, die van geneesmiddelen bijhoudt welke bijwerkingen zijn gemeld.

‘Ik ben een paar jaar in Bilthoven huisarts geweest en ik had kritische patiënten. Dat beviel me uitstekend. Ik herinner me een patiënt met een hoge bloeddruk die mij vroeg waarom hij daar pillen tegen moest slikken. Als ik ze niet slik, zei hij, voel ik me ook geen patiënt. Recepten uitschrijven is inherent geworden aan de geneeskunde, dat moet veranderen.’

Maar als je een hoge bloeddruk hebt en je slikt een pil dan gaat je bloeddruk toch omlaag? En dat is toch beter voor je gezondheid?

‘Ja, die pil werkt meestal wel, maar helpt die ook? Krijgt een patiënt door het slikken van de pil minder snel een hartaanval, gaat hij minder snel dood? Dat is maar zeer de vraag. Het number needed to treat, het aantal patiënten dat een middel moet gebruiken om bij een van hen effect te hebben, is nooit 1.

‘Als 20 mensen een paracetamol slikken tegen hoofdpijn door spierspanning, dan werkt die pil maar bij een van hen. En dat is nog best een goede score, want uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat het aantal patiënten dat een medicijn moet gebruiken om één incident te voorkomen doorgaans heel hoog is. Fabrikanten mogen hun middelen in de handel brengen als ze in onderzoek een statistisch significant effect bewerkstelligen, maar dat betekent nog niet dat al hun patiënten er beter van worden.’

‘Terug naar af met de regels’

Het medicijn Softenon was lang geleden de aanleiding om het toezicht op de toelating van nieuwe medicijnen te verscherpen. Het middel tegen zwangerschapsmisselijkheid bleek bij ongeboren kinderen ernstige afwijkingen te veroorzaken en werd van de markt gehaald. Bijl is verbijsterd dat zestig jaar na het Softenon-drama nieuwe, soepelere regels zijn ingevoerd. *Adaptive licensing* heet het nieuwe systeem en het komt erop neer dat fabrikanten minder onderzoeksgegevens hoeven aan te leveren en een deel van de gegevens in de praktijk wordt verzameld. Die nieuwe regels gelden nu nog vooral voor medicijnen tegen ernstige, dodelijke ziekten, maar Bijl verwacht dat het systeem geruisloos zal worden uitgebreid. ‘Hiermee gaan we terug naar af. En politici in Nederland en in Europa laten het gewoon gebeuren. Geneesmiddelen moeten niet korter maar langer worden getest voordat ze op mensen worden losgelaten. Hebben we nou niets geleerd?’

U gaat uit van gemiddelden. Ik ken iemand met een familiair hoog cholesterol die zeer gebaat is bij de nieuwe medicatie waarover u zo kritisch bent.

‘Ons hele toelatingssysteem voor medicijnen is gebaseerd op gemiddelden, op verschillen op groepsniveau. Dat hebben we afgesproken en zo doet de fabrikant onderzoek. Natuurlijk kunnen medicijnen bij sommige patiënten uitstekend helpen, maar dan rust bij de fabrikant de verplichting om aannemelijk te maken

welke patiënten dat zijn. Maar de fabrikant zal dat niet uit zichzelf doen, die is erbij gebaat dat zijn medicijnen door een zo groot mogelijke groep worden gebruikt.’

Steeds meer ouders weigeren om hun kinderen te laten vaccineren omdat ze de farmaceutische industrie wantrouwen. Uw kritiek geeft die groep wel de wind in de zeilen.

‘Ik ben helemaal niet tegen vaccinaties, maar ik zie wel dat de overheid onvoldoende in staat is om een adequaat wetenschappelijk antwoord te geven in dit soort brandende kwesties. Ja, dan gaan mensen zelf op zoek naar informatie. Een paar jaar geleden heb ik verkondigd dat de jaarlijkse griepvaccinatie niet effectief was, op basis van het beste wetenschappelijke bewijs dat er lag. De overheid had ons in die boodschap moeten steunen, maar in plaats daarvan werd ik aangevallen. Als de overheid zo onzorgvuldig met wetenschappelijk bewijs omgaat, dan roep je reacties over jezelf af. Wij analyseren de wetenschappelijke gegevens en stuiten op dubieuze zaken. Dan kun je ons niet verwijten dat wij problemen veroorzaken, dat is de omgekeerde wereld.’

Ziet u zaken veranderen?

‘De afgelopen jaren is duidelijk geworden dat fabrikanten ongunstige resultaten over hun medicijnen niet altijd publiceerden, waardoor een vertekend beeld ontstond. De Europese ombudsman heeft nu het Europese geneesmiddelenbureau EMA verplicht om alle onderzoeksgegevens die een fabrikant moet aanleveren om een nieuw medicijn goedgekeurd te krijgen op de site te plaatsen. Dat is natuurlijk geweldig, nu kunnen onafhankelijke onderzoekers zelf conclusies trekken. Maar de eerste fabrikant heeft al een rechtszaak aangespannen tegen de EMA, het zou gaan om bedrijfsgevoelige informatie die de privacy van patiënten zou aantasten. Het is de klassieke claim, die volkomen irrelevant is. Je kunt gevoelige informatie over patiënten toch weglakken. Ik vind dat de politiek veel actiever moet zijn en andere regels moet afdwingen.’

Waarover dan?

‘Nieuwe middelen zouden altijd moeten worden vergeleken met bestaande medicijnen om de meerwaarde ervan aan te tonen. Maar de vicevoorzitter van de EMA vertelde me dat hij dat niet kan eisen, omdat de afspraken nu eenmaal niet zo zijn. Je zou willen dat de politiek eindelijk ingrijpt en dat afdwingt. In de ambtelijke top van het ministerie moet een kritische arts zitten of een apotheker of op zijn minst een bètawetenschapper die door de fabeltjes van de industrie heenprijkt.’

Het pillenprobleem in vijf onderdelen

1. Nieuwe medicijnen worden onderzocht bij een kleine, homogene groep patiënten, zodat het makkelijker is om conclusies te trekken, maar die groep is niet representatief voor alle patiënten die het middel daarna gaan gebruiken. Pas dan wordt duidelijk hoe effectief en veilig medicijnen echt zijn.
2. Fabrikanten moeten na toelating van hun medicijn onderzoek doen dat inzicht

geeft in de langetermijneffecten, maar dat onderzoek wordt vaak niet uitgevoerd of afgerond.

3. Er zijn 25 antidepressiva, 34 anticonceptiepillen, 19 middelen tegen diabetes en 23 antipsychotica op de markt. Dat is symbolisch: er komen veel te veel zogeheten me-toomiddelen op de markt, medicijnen die meer van hetzelfde zijn.

4. Nieuwe medicijnen worden soms op de markt toegelaten als ze niet slechter zijn dan bestaande middelen, maar patiënten zitten niet te wachten op middelen die niet slechter zijn, ze willen medicijnen die beter zijn.

5. Medicijnen komen op de markt op basis van zachte uitkomstmaten: bij een bloeddrukverlager is dat een lagere bloeddruk, bij een kankermedicijn een (tijdelijke) groeistop van de tumor. Te weinig wordt uitgezocht of een medicijn op harde uitkomstmaten effect heeft, op ziekte en overlijden.

Dick Bijl: *Het pillenprobleem. Waarom we zoveel medicijnen gebruiken die niet werken en niet helpen.* Amsterdam University Press; €14,99