



Met dank aan Willem Koert die het verslag maakte en Rick Huisinga voor de foto's.

CME

CME-toets

Bij dit artikel horen geaccrediteerde toetsvragen (i.s.m. NTVG CME).
Ga naar www.geneesmiddelenbulletin.nl/nascholing.

Symposium 'Wetenschap en Economie'



Op 30 juni 2016 vierde het Geneesmiddelenbulletin zijn vijftigste verjaardag. Het onderwerp van het symposium was de rol die de farmaceutische industrie speelt in de wetenschap. Door de industrie gesponsorde onderzoeken geven steeds vaker een te positief beeld van de werking en bijwerkingen van geneesmiddelen. Dit komt niet altijd de wetenschap ten goede en evenmin de patiënten.

De sprekers analyseerden het probleem en probeerden waar mogelijk oplossingen aan te dragen

(*Gebu 2016; 50: 99-110*).



De gastheer van de dag, Richard Smith, is niet onbekend met het onderwerp. Smith was tot 2004 redacteur van het British Medical Journal (BMJ) en publiceerde in 2006 het boek 'The Trouble with Medical Journals'. Daarin liet hij zien hoe de medisch-wetenschappelijke media dreigen te veranderen tot spreekbuizen van de farmaceutische industrie.

Ochtendprogramma: 'Wetenschap en Economie'

Visie Nederlandse overheid op de farmaceutische industrie

Voor veel mensen zijn geneesmiddelen een essentieel onderdeel van hun alledaagse leven, zei Marcel van Raaij, directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie bij het ministerie van Volksgezondheid Wetenschap en Sport (VWS). Hoe belangrijk die geneesmiddelen zijn, wordt pijnlijk zichtbaar als er iets mis gaat. Als die geneesmiddelen bijvoorbeeld niet meer leverbaar zijn, zoals duizenden gebruikers van schildkliergeneesmiddelen onlangs overkwam.

Of als aan een geneesmiddel dat voor een groep patiënten een groot verschil kan gaan maken, ineens een ongekend hoog prijskaartje blijkt te hangen. De farmaceutische industrie introduceert steeds vaker geneesmiddelen voor steeds kleinere groepen patiënten. De groep is soms zo klein dat het opschalen van de productie voor de industrie geen optie is en de prijs van het nieuwe middel exorbitant hoog is.

Alleen al daarom is het thema van dit symposium van het Geneesmiddelenbulletin, 'Wetenschap en Economie', actueel. Met het terugtreden van de overheid en de grotere speelruimte voor marktpartijen, zoals producenten en verzekeraars, wordt duidelijk dat er een spanning is tussen de belangen van de industrie en die van de artsen, apothekers en patiënten.

De nationale en Europese overheid probeert in deze situatie uiteraard de huidige kwaliteitsstandaard te handhaven. Geneesmiddelen zijn veilig en dat moet zo blijven. Tegelijkertijd hebben de overheden innovatie willen stimuleren door ruimte te creëren voor de farmaceutische industrie. Die aanpak heeft effect gesorteerd, maar op dit moment is wel duidelijk dat het systeem nog niet perfect is. Het zal moeten veranderen als we nieuwe geneesmiddelen betaalbaar willen houden.

Hoe dat systeem er precies gaat uitzien is nu nog niet te overzien. Wel is duidelijk dat we ons daarbij moeten baseren op betrouwbare wetenschappelijke informatie en niet op promotiemateriaal. Alleen op die manier kunnen we rationele beslissingen nemen. Veel van die informatie is, niet in



de laatste plaats dankzij het internet, beschikbaar. Maar 'beschikbaar' is niet hetzelfde als 'vindbaar'. Initiatieven waarin zoveel mogelijk partijen, die informatie over geneesmiddelen geven, samenwerken zijn daarom van groot belang. Deze partijen zijn dus altijd al belangrijk geweest en zullen in de nabije toekomst alleen maar belangrijker blijken.

De ondernemende universiteit

De hoeveelheid wetenschappelijke kennis groeit in een steeds sneller tempo, maar van al die nieuwe kennis komt maar een zeer klein deel ten goede aan de samenleving. En dat geldt zeker voor Europa. Dat is, kort gezegd, de innovatieparadox. Alexander Rinnooy Kan, D66-senator, wiskundige en hoogleraar Economie, maakt zich al tientallen jaren zorgen over het uitblijven van de vertaling van wetenschappelijke kennis in innovatie en bijvoorbeeld ook de ontwikkeling van nieuwe effectievere geneesmiddelen met minder bijwerkingen.

In 1986, toen Rinnooy Kan rector was van de universiteit van Rotterdam, publiceerde hij 'De Ondernemende Universiteit', een boek waarin hij een suggestie deed voor een oplossing voor die paradox. In het boek pleitte hij er niet voor om universiteiten te veranderen in bedrijven die winst moeten maken en de concurrentie met andere bedrijven

aan moeten gaan. Wel vond hij dat universiteiten zich niet uitsluitend moesten richten op hun klassieke taken, zoals het overdragen en het ontwikkelen van wetenschappelijke kennis, maar ook op het omzetten van die wetenschappelijke kennis in concrete zaken waarvan de samenleving



profiteert. Daarvoor was het allereerst van belang dat universiteiten zich durfden te specialiseren en zich toelegden op de punten waar ze sterk in waren. Er waren teveel universiteiten die precies hetzelfde deden als tientallen andere universiteiten. Bovendien besteedden veel universiteiten teveel energie aan het zichzelf in stand houden. Dat kon anders en vooral beter, aldus Rinnooy Kan.

Universiteiten, in samenspraak met de industrie, zouden velden moeten uitkiezen waar doorbraken zijn te verwachten. Het is uiteraard niet de bedoeling dat de resultaten van onderzoek ergens in een bureaula belanden. Onderzoeksresultaten moeten leiden tot industriële ontwikkeling. De economie en de wereld moeten er beter door worden. Het is uiteindelijk het geld van de belastingbetalers waarmee universiteiten worden gefinancierd. En het is dus niet meer dan redelijk dat de belastingbetalers daarvoor iets terugkrijgen.

De overeenkomsten tussen de wapenindustrie, de tabaksindustrie en de farmaceutische industrie

Er zijn duidelijke overeenkomsten tussen de farmaceutische industrie aan de ene kant, en de alcoholindustrie, de wapenindustrie, de auto-industrie en de tabaksindustrie aan de andere kant. Dat was de boodschap van de gezondheidseconoom Nicholas Freudenberg. Freudenberg, als hoogleraar verbonden aan de City University of New York en schrijver van het boek 'Lethal But Legal' (2014), onderzoekt al enkele jaren de veelal negatieve gezondheidseffecten van door grote en machtige ondernemingen geproduceerde consumptiegoederen en de manieren waarop de ondernemingen er in slagen om hun omzet alsmaar verder te verhogen. Voor het symposiumnummer en het julinumnummer heeft Freudenberg een artikel geschreven 'Big Tobacco: rolmodel of paria van de farmaceutische industrie'. Op www.geneesmiddelenbulletin.nl staan referenties bij dat artikel en zijn betoog.

Freudenberg vertelde hoe hij probeert een balans te vinden tussen twee denkkaders die diametraal tegenover elkaar staan. Volgens het ene denkkader bepalen grote

bedrijven grotendeels wat we consumeren en zijn het dan ook de grote bedrijven die in belangrijke mate voor leefstijlgerelateerde ziekten verantwoordelijk zijn. Volgens deze visie staat de overheid praktisch buiten spel en hebben de machtige bedrijven het heft in handen.

Daar tegenover staat een denkkader waarin we moeten waken voor een te machtige overheid die te veel belangrijke beslissingen voor ons neemt. Volgens deze visie zijn leefstijlgerelateerde ziekten in de eerste plaats het gevolg van individuele beslissingen die mensen nemen. Individuen beslissen wat ze consumeren en hoe.



Deze visies vormen twee extremen op een continuüm. Zeker in de Amerikaanse politiek en overheid is op dit moment de laatstgenoemde visie dominant. Freudenberg zelf neigde meer naar de eerstgenoemde visie.

Jaarlijks overlijden in de Verenigde Staten (VS) in ziekenhuizen en andere zorginstellingen een kwart miljoen mensen door medische missers, vertelde Freudenberg. Een belangrijk deel daarvan kwam op het conto van foutief geneesmiddelengebruik en dat betrof meestal overconsumptie van geneesmiddelen. Die overconsumptie was een direct uitloeijsel van de manier waarop farmaceutische bedrijven opereren. Door lobbyen, op de consument gerichte advertenties, beïnvloeding van artsen, het vergroten van het aantal afzetkanalen, het bespelen van de massamedia en het stimuleren van wetenschappelijke onderzoeken die hun producten in een te positief daglicht stellen, stimuleren de grote farmaceutische ondernemingen overconsumptie van geneesmiddelen.

Veel mensen zijn van geneesmiddelen afhankelijk. De handelwijze van de grote farmaceutische bedrijven is echter niet in hun voordeel. Integendeel, schetste Freudenberg, om hun winst te maximaliseren, verhoogden Amerikaanse producenten van HIV-remmers en geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes mellitus onlangs hun prijzen in dusdanige mate dat deze geneesmiddelen daarmee voor een aantal gebruikers buiten bereik dreigden te raken. Onlangs verhoogde het eveneens Amerikaanse Turing Pharmaceuticals de prijs voor het antiparasitaire middel *pyrimethamine* met maar liefst vijfduizend procent. Pyrimethamine wordt onder meer gebruikt door mensen met een HIV-infectie.

Omdat de farmaceutische industrie in de eerste plaats naar winst streeft en niet naar het ontwikkelen van betere medicatie, gaat het in de productontwikkeling wel eens fout en komen nieuwe geneesmiddelen op de markt na inadequate onderzoeken. Gebruikers van die nieuwe geneesmid-

delen zijn daarvan de dupe. De farmaceutische industrie weet deze situatie onder meer te handhaven door intensief lobbywerk en daarmee beïnvloeding van de politiek. Alleen al de Amerikaanse beroepsvereniging voor de farmaceutische industrie (PhRMA), besteedt jaarlijks meer dan tien miljoen dollar aan lobbywerk.

De situatie is niet rooskleurig maar, zo beklemtoonde Freudenberg, beslist niet hopeloos. Hij pleitte voor meer journalistiek en wetenschappelijk onderzoek om de invloed en praktijken van de farmaceutische industrie aan het licht te brengen. De overheid kan regels opstellen die het gedrag van de industrie aan banden leggen en die bijvoorbeeld het direct naar consumenten adverteren verbieden of bedrijven dwingen tot meer transparantie. Rechtszaken over bijvoorbeeld advertenties met valse claims, aangespannen door maatschappelijke organisaties tegen de farmaceutische industrie, hebben ook een belangrijke functie.

Dergelijke acties zouden kunnen leiden tot nieuwe spelregels voor de farmaceutische industrie, waardoor de kans op overconsumptie van geneesmiddelen afneemt, de ontwikkeling van nieuwe middelen behoedzamer verloopt en bedrijven toch gewoon winst kunnen blijven maken, besloot Freudenberg. Hij vermoedde zelfs dat deze ontwikkeling door een deel van de werknemers in de farmaceutische industrie zou worden ondersteund. Ook zij vonden dat de bedrijven op dit moment teveel macht hadden, had hij tot zijn verrassing ontdekt.

Naar aanleiding van een vraag ging Freudenberg nog even kort in op het concept van de ondernemende universiteit, zoals Rinnooy Kan dat had geschetst. Freudenberg vreesde dat die ondernemende universiteiten al snel een speelbal zouden worden van de farmaceutische industrie. In de VS waar het concept wellicht al verder was ontwikkeld dan in Europa, zag hij bijvoorbeeld dat universiteiten die samenwerkten met bedrijven terughoudend werden met informatie als gevolg van die samenwerking en de contracten die waren getekend. Terwijl het juist de taak van universiteiten is om met de juiste informatie kennis te verspreiden en het maatschappelijke debat aan te zwengelen.

Rinnooy Kan riposteerde met het argument dat de ontwikkeling van nieuwe middelen moest doorgaan en dat de ondernemende universiteit daar een belangrijke rol in kon spelen. Dat moet wel op een eerlijke manier gebeuren en daarvoor waren kennelijk regels nodig. Het opstellen van die regels werd een uitdaging, voorspelde de senator. Ze moesten ook weer niet zo streng en rigide zijn dat ze de creativiteit in de kiem zouden smoren.

Wie betaalt bepaalt

Willie Sutton (1901-1980) was een beroemde Amerikaanse bankovervaller, die in totaal twee miljoen dollar bij elkaar wist te stelen en de helft van zijn leven doorbracht in gevangenschap. Op de vraag waarom hij banken overviel, zou hij hebben geantwoord: 'Omdat daar veel geld is!' Met deze anekdote begon Joel Lexchin, als hoogleraar verbonden aan de universiteit van Toronto, zijn lezing.

Lexchin schetste een beeld van de strategieën waarlangs de farmaceutische industrie er in slaagt om via wetenschappelijke publicaties een vertekend en overdre-

ven positief beeld van geneesmiddelen te geven. Het bestaan van die vertekening of *bias* is uitgebreid in wetenschappelijke analyses aangetoond. Volgens meta-analysen vallen gesponsorde onderzoeken twee tot drie keer vaker positief uit dan onderzoeken die zijn uitgevoerd zonder industriële bemoeienis.

Een veelgebruikte strategie is het selectief publiceren van de beschikbare gegevens. Dat gebeurde bijvoorbeeld in een artikel waarin een onderzoek werd besproken dat de bijwerkingen van de COX-2-remmer *celecoxib* vergeleek met andere NSAID's, en waarin werd geconcludeerd dat gedurende een periode van zes maanden celecoxib de kans op gastro-intestinale bloedingen niet verhoogde. De onderzoekers hadden echter maar een deel van hun gegevens gepubliceerd. Het eigenlijke onderzoek had langer dan zes maanden in beslag genomen en had juist niet aangetoond dat celecoxib veiliger was.



Een andere strategie is het niet publiceren van onderzoeken. Lexchin verwees daarbij naar een publicatie die in 2008 verscheen in het *New England Journal of Medicine* (NEJM), waaruit bleek dat van alle bij de Food and Drug Administration (FDA) in de VS aangemelde onderzoeken naar de werking van antidepressiva uiteindelijk een derde nooit werd gepubliceerd. Het ging daarbij om onderzoeken met negatieve uitkomsten. De onderzoeken die wel werden gepubliceerd, schetsten daarentegen wel een positief beeld van de onderzochte antidepressiva.

Dat onderzoekers akkoord gaan met het verzwijgen van hun onderzoeksresultaten is op het eerste gezicht merkwaardig. Het antwoord ligt niet zelden in de overeenkomsten die tussen de industrie en de onderzoekers zijn gesloten, vertelde Lexchin. Daarin is meestal de zwijgplicht van de onderzoekers als bepaling opgenomen. Hijzelf had ook wel eens met zulke bepalingen te maken gehad, maar had besloten die te negeren.

Een onbekend aantal onderzoeken is niet verricht door de onderzoekers die de betreffende publicaties noemen als auteur, vervolgde Lexchin. De gegevens zijn verzameld door de industrie, het artikel is geschreven door ingehuurd 'ghost writers', en vervolgens zoekt het bedrijf wetenschappers die bereid zijn om als auteur te fungeren. In rechtszaken tegen farmaceutische bedrijven duiken dergelijke onderzoeken nog wel eens op. Ze zijn al helemaal klaar, maar vermelden TBD als auteur. Die letters staan voor 'To Be Determined'.

Ook 'seeding trials' behoren tot de genoemde strategie.

Die dienen primair om artsen onder het mom van wetenschap aan een nieuw middel te laten wennen. Het 'Advantage'-onderzoek, waarin Merck de ontstekingsremmer *rofecoxib* onder de aandacht van artsen wilde brengen, was daar een voorbeeld van. De gegevens werden nota bene verwerkt door de marketingafdeling van de producent.

De schaal waarop de farmaceutische industrie wetenschappelijke onderzoeken beïnvloedt en produceert is zo groot dat de wetenschappelijke literatuur, zeker wat geneesmiddelen betreft, niet meer een volledig correct beeld geeft van de werkzaamheid en bijwerkingen van geneesmiddelen. De wetenschap is zich hiervan bewust en probeert het tijt keren door van wetenschappers en onderzoekers te vragen om hun belangen zichtbaar te maken. Lexchin betwijfelt echter of dat voldoende is. Uit onderzoeken was gebleken dat het publiek geneigd is meer waarde te hechten aan een onderzoeker die melding maakt van zijn 'conflict of interest', waarschijnlijk omdat het noemen van belangen een eerlijke indruk maakt. Tegelijkertijd blijkt uit onderzoeken ook dat een onderzoeker die melding heeft gemaakt van zijn belangen eerder geneigd is de waarheid geweld aan te doen, hij heeft immers zijn publiek gewaarschuwd.

Redacties van tijdschriften als het *BMJ* en het *NEJM* denken nu hardop na over opties als het niet meer publiceren van gesponsorde onderzoeken en volstaan met het kritisch bespreken ervan. Of wellicht is het een mogelijkheid om onderzoeken niet meer te laten uitvoeren door producenten, maar door een derde partij die in ruil het geld voor het onderzoek van de industrie ontvangt. Of misschien moet een nog radicalere oplossing worden gezocht en zouden alleen onderzoeken moeten worden toegestaan die uit publieke middelen worden gefinancierd.

Weer een andere mogelijkheid is het bestraffen van de farmaceutische ondernemingen die onderzoeksresultaten vervalsen of verzwijgen. Die straffen moeten dan wel voldoende zwaar en consequent zijn dat ze de winst van bedrijven in gevaar brengen en ondernemingen ze niet meer kunnen incalculeren. Dat is nu nog niet het geval. In 2009 kreeg Lilly bijvoorbeeld een boete van \$ 1,5 miljard omdat het bedrijf het antipsychoticum *olanzapine* ook voor geriatrische doeleinden aanpreept terwijl het daarvoor niet was geregistreerd. Dat bedrag stelde weinig voor in vergelijking met de \$ 36 miljard die Lilly tussen 2000 en 2008 aan olanzapine had verdiend. Zelfs gevangenisstraffen zullen niet altijd voldoende gewicht in de schaal leggen, vreesde Lexchin. Het was al eens voorgekomen dat een farmaceutisch bedrijf iemand op de loonlijst had staan die in het geval van een rechtszaak de schuld op zich zou nemen en de celstraf zou uitzitten.

De integriteit van de wetenschap is in het geding

De epidemioloog Barbara Mintzes, verbonden aan de universiteit van Sydney, onderzoekt de informatie die de farmaceutische industrie geeft aan artsen in de eerstelijnsgezondheidszorg. In het verleden is het meer dan eens voorgekomen dat de kwaliteit van die informatie gebrekkig was, vertelde Mintzes, en dat geldt met name voor informatie over nieuwe geneesmiddelen.

De onderzoeken die de industrie laat verrichten, kunnen bijvoorbeeld betrekking hebben op een surrogaatuitkomst. Dat gebeurt frequent bij bijvoorbeeld veel middelen tegen osteoporose die volgens onderzoeken inderdaad een positief effect hebben op de botmassa, maar niet de kans op botbreuken verminderen. Voor zover bekend zijn er op dit moment geen middelen die daadwerkelijk de kans op het breken van botten significant verminderen.



Een andere tekortkoming die onderzoeken kunnen vertonen, is dat ze betrekking hebben op een selecte groep die wellicht niet representatief is voor de groep waaraan artsen de middelen zullen voorschrijven. Dat is bijvoorbeeld het geval met de meta-analyse die in 2016 in het NEJM werd gepubliceerd en waarin de uitkomsten van drie eerdere onderzoeken opnieuw werden geanalyseerd. Volgens het door AbbVie gesponsorde onderzoek verbetert *testosteron*-therapie het humeur van oudere mannen enigszins en leidt het ook tot een bescheiden toename van de seksuele activiteit. De onderzoekers benaderden voor hun onderzoeken in totaal meer dan vijftigduizend mannen die de 65 waren gepasseerd, maar daarvan kwam slechts anderhalf procent in aanmerking om mee te doen aan het onderzoek.

De methodologische tekortkomingen die onderzoeken vertonen zijn soms zo groot dat de veiligheid van de gebruikers er door in gevaar kan komen. Dat speelde bijvoorbeeld bij de onderzoeken die de producent Lundbeck heeft laten verrichten naar de werkzaamheid en veiligheid van het antidepressivum *vortioxetine*. De onderzoekers bepaalden de veiligheid van het middel door deelnemers aan hun onderzoeken te vragen hoe zij zich voelden. Dat was alles. Om de bijwerkingen van een nieuw antidepressivum in kaart te brengen is dat wellicht aan de magere kant.

De Europese Unie kreeg van Mintzes een compliment. Brussel heeft onderzoekers verplicht om sterfgevallen en andere ernstige bijwerkingen als gevolg van geneesmiddelengebruik te rapporteren. Een probleem is en blijft echter dat die nieuwe informatie weliswaar bij regulerende instanties terechtkomt, maar niet zelden ontbreekt in de onderzoeken die in de grote wetenschappelijke tijdschriften verschijnen. In het NEJM verschijnt dan bijvoorbeeld een onderzoek dat vier maanden heeft geduurd, terwijl het onderzoek eigenlijk zes maanden in beslag heeft genomen. De auteurs hebben de resultaten van de laatste twee maanden niet meegenomen.

De bevindingen van haar onderzoek hebben Mintzes kritisch gemaakt over de huidige trend om de toelatings-

procedure voor nieuwe middelen te verkorten, zodat nieuwe geneesmiddelen sneller op de markt kunnen komen. 'Post-marketing-surveillance' ofwel fase IV-onderzoek moet er dan achteraf voor zorgen dat de gezondheid van geneesmiddelengebruikers niet in gevaar komt. Maar ook bij deze postmarketing-surveillance doet zich het probleem voor dat gesponsorde onderzoeken andere resultaten melden dan onafhankelijke onderzoeken. Op dit moment speelt dat bijvoorbeeld bij het door Bayer/Schering geproduceerde anti-conceptiemiddel *ethinylestradiol/drospirenon*. Volgens onderzoeken van de producent is het middel veilig, maar volgens onafhankelijke onderzoeken verhoogt het de kans op veneuze trombo-embolie met meer dan zeventig procent. Een reden dat de gesponsorde onderzoeken geen bijwerkingen van het anticonceptiemiddel konden opsporen, is dat in de controlegroep vrouwen zwanger werden en de kans op trombo-embolie nu eenmaal toeneemt tijdens de zwangerschap.

We zouden er goed aan doen als we fase IV-onderzoek niet overlieten aan de producenten, besloot Mintzes.

Dodelijke geneesmiddelen

In Europa en de VS zijn geneesmiddelen die op twee na belangrijkste doodsoorzaak, vertelde de aan het Nordic Cochrane Centre verbonden Peter Gøtzsche. In zijn boek 'Deadly Medicine and Organized Crime' (in Nederland 'Dodelijke medicijnen en georganiseerde misdaad'), waarvoor hij in totaal 900 referenties gebruikte, schreef de Deense hoogleraar dat geneesmiddelen worden geproduceerd door organisaties die zich niet wezenlijk anders gedragen dan criminele kartels. In zijn uitleg tijdens de presentatie, verwees Gøtzsche naar de affaires rond de COX-2-remmers rofecoxib van Merck en celecoxib van Pfizer. Beide middelen werden voorgeschreven aan patiënten met reumatoïde artritis, totdat duidelijk werd dat ze hartinfarcten konden veroorzaken. In 2004 had rofecoxib wereldwijd al 120.000 sterfgevallen veroorzaakt en celecoxib 75.000, aldus Gøtzsche. Tegenover de FDA bekende Merck in 2005 dat het wist dat rofecoxib dodelijk kon zijn, maar dat het die sterfgevallen uit de gerapporteerde onderzoeken had weggelaten. Pfizer ontkende ook maar iets van fatale bijwerkingen te weten, hoewel het toen wel degelijk gegevens had die het tegenovergestelde hadden aangetoond.

De COX-2-affaires waren helaas geen geïsoleerd incident, vervolgde Gøtzsche. Op grote schaal rapporteert de farmaceutische industrie selectief over de effecten en bijwerkingen van zijn producten. Op basis van die verfraaide onderzoeken schrijven artsen makkelijker geneesmiddelen voor dan verantwoord is. Dat is goed nieuws voor de industrie die sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw steeds hogere winsten noteert, maar minder goed nieuws voor de geneesmiddelengebruikers, van wie de gezondheid daarvoor in gevaar komt.

Dat is met name het geval bij psychiatrische geneesmiddelen, vertelde Gøtzsche. De onderrapportage van bijwerkingen is aanzienlijk en als voorbeeld noemde hij daarbij de verhoogde kans op zelfmoord bij antidepressiva. De meerderheid van die zelfmoorden ontbreekt in de publicaties van de industrie, maar in de ongecensureerde gege-

vens zoals de onderzoekers die aan regelgevende instanties moeten overhandigen, kon Gøtzsche ze alsnog terugvinden. Een ander voorbeeld zijn de psychiatrische geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen, antipsychotica en antidepressiva. Door hun versuffende bijwerkingen kunnen deze geneesmiddelen bij 65-plussers de kans op valpartijen vergroten en een aantal van die valpartijen heeft een dodelijke afloop. In Denemarken alleen al overlijden volgens Gøtzsche's cijfers meer dan 3.600 65-plussers als gevolg van het gebruik van deze groep geneesmiddelen. Geëxtrapoleerd naar Europa en de VS komt dat neer op een half miljoen sterfgevallen per jaar.



Gøtzsche merkte daarbij op dat zeker psychiatrische geneesmiddelen minder werkzaam zijn dan de onderzoeken suggereren. Dat komt onder meer omdat psychofarmaca niet te maskeren bijwerkingen hebben die een geblyndeerd onderzoek onmogelijk maken. Iemand die antipsychotica in een dubbelblind onderzoek krijgt toegediend, merkt binnen enkele dagen dat hij niet in de placebogroep zit.

Geneesmiddelen zijn veel gevaarlijker dan we beseffen, beweerde Gøtzsche. Een doorsnee huisarts zal elk jaar één patiënt door het voorschrijven van geneesmiddelen die hij of zij eigenlijk niet nodig heeft, onbedoeld van het leven beroven. Dat houdt in dat een huisarts tijdens zijn carrière zo'n 35 slachtoffers zal maken.

Als Gøtzsche spreekt voor een lekenpubliek, adviseert hij de aanwezigen onder meer om zo min mogelijk geneesmiddelen te gebruiken. Dat is uiteraard ook een goed advies aan het adres van artsen. Tegelijkertijd adviseert Gøtzsche geneesmiddelengebruikers om zich via het internet goed te informeren over de bijwerkingen van hun medicatie en zichzelf goed te monitoren. Dat geldt dubbel en dwars voor oudere geneesmiddelengebruikers, besloot Gøtzsche. Als die bij zichzelf verschijnselen opmerken die ze aanvankelijk classificeren als een gevolg van het ouder worden, dan zouden ze zich kunnen afvragen in hoeverre de vermeende verouderingsverschijnselen het gevolg zijn van hun geneesmiddelengebruik.

Het nut van geneesmiddelenbulletins

In 1971 richtte Sydney Wolfe, een aan Case Western University afgestudeerde internist, samen met de bevriende advocaat Ralph Nader de 'Public Citizen's Health Research Group' op. Een belangrijke aanleiding voor die stap was Wolfe's ontdekking dat het Amerikaanse bedrijf Abbott intraveneuze voedingspreparaten op de markt bracht die waren besmet met bacteriën waarvan patiënten de soms

dodelijke gevolgen ondervonden. De FDA was daarvan op de hoogte, maar greep niet in omdat vertegenwoordigers van de fabrikant het agentschap hadden gezegd dat het van de markt halen van het product zou leiden tot een tekort aan intraveneuze voeding en patiënten massaal zouden verhongeren. Dat was echter niet waar. Een telefoontje aan de concurrent van Abbott zou de FDA hebben geleerd dat er voldoende intraveneuze voeding op voorraad was, maar het agentschap had dat telefoontje niet gepleegd. Er veranderde dus niets. Omdat er inmiddels al patiënten waren overleden, schreef Wolfe een brief aan de FDA waarin hij eiste dat de besmette producten van de markt zouden worden gehaald en stuurde meteen een kopie van die brief naar een aantal grote media. En pas nadat die aandacht aan de situatie hadden besteed kwam de FDA in beweging.

Voor Wolfe was de affaire ontvullerend. Toen hij net was afgestudeerd had hij nog het idee gehad dat bedrijven en overheden waakten over de veiligheid van geneesmiddelen, maar nu wist hij dat die veiligheid allerminst vanzelfsprekend was en moest worden afgedwongen. Op dit moment, zo voegde Wolfe daar aan toe, was de situatie niet beter dan in de jaren zeventig. Het budget van de FDA komt op dit moment voor bijna zeventig procent van de farmaceutische industrie en dat zou het agentschap kwetsbaar maken.



Sinds de oprichting van de Public Citizen's Health Research Group had die organisatie informatie over farmaceutische producten verzameld en daarmee gecontroleerd in hoeverre de FDA zijn werk goed deed. Een deel van die informatie stond in de wetenschappelijke en publiek toegankelijke literatuur, een ander deel moest de groep opsporen op de minder toegankelijke sectoren van de website van de FDA. Een belangrijk deel van de informatie kwam pas beschikbaar nadat de advocaten van de groep in actie waren gekomen. Een aantal werknemers van de Public Citizen's Health Research Group deed zelfs niets anders dan, gebruikmakend van de 'Freedom Of Information Act', procederen tegen de overheid om gegevens over geneesmiddelen boven water te krijgen.

De activiteiten van de groep zijn geen overbodige luxe. In de periode van 1971 tot 2015 probeerde de Public Citizen's Health Research Group 27 geneesmiddelen van de markt te krijgen. In zestien gevallen gaf de FDA de groep gelijk.

Discussie

In de door Richard Smith geleide discussie probeerden sprekers een antwoord te formuleren op de vraag naar de

oplossing van het gesignaleerde probleem. Rinnooy Kan zag een rol weggelegd voor huisartsen, Sydney Wolfe voor degelijke richtlijnen.



Peter Gøtzsche pleitte voor een fundamentele oplossing. Het probleem zit hem in de bestaande farmaceutische industrie en de oplossing in het buiten spel zetten daarvan. Die oplossing was minder radicaal dan een buitenstaander misschien zou denken. We hadden de industrie in ieder geval niet nodig voor wezenlijk nieuwe geneesmiddelen en innovatie, want de echte farmacologische doorbraken vonden plaats in het publieke domein, bij universiteiten en academische ziekenhuizen. Als dat besef eenmaal was doorgedrongen, was er wellicht ook draagvlak om het patentrecht op dit gebied aan te passen. Het was immers absurd om bedrijven het patent te geven op geneesmiddelen die waren ontwikkeld dankzij publiek gefinancierd onderzoek. Na die aanpassing stond niets ziekenhuizen in de weg om zelf de geneesmiddelen te maken waaraan patiënten behoefte hadden. Zonder de farmaceutische industrie zou niet alleen de kwaliteit van de wetenschappelijke kennis toenemen en de overconsumptie van geneesmiddelen afnemen. Tegelijkertijd zouden ook de torenhoge kosten van de zorg verminderen.

Nicholas Freudenberg pleitte voor een politieke oplossing van het probleem en legde een parallel met de sjoemelsoftware in auto's en de vetzucht-epidemie. We willen dat bedrijven eerlijk zijn en zich correct gedragen. Doen ze dat niet, dan kunnen we van de overheid vragen om in te grijpen. En deed de overheid dat niet? Dan moesten we de overheid vervangen.

Middagprogramma: Psychofarmaca

Beroepsvereniging voor psychiaters boycot symposium

De tweede helft van het symposium stond in het teken van de psychofarmaca. De keuze voor dat onderwerp ligt voor de hand. In geen ander veld binnen de medische wetenschap is zoveel discussie over de validiteit van diagnostische criteria, de effectiviteit van de behandeling en de interpretatie van onderzoeksresultaten. Illustratief voor de geladenheid van het onderwerp was dat de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) in een e-mail haar leden had opgeroepen om het symposium te boycotten. 'Het symposium is zo opgezet dat wij psychiaters ons alleen konden verdedigen tegen alle kritiek. Wij kregen niet de ruimte om ons eigen verhaal te vertellen', zegt NVvP-voor-

zitter Denys. In een bericht aan de leden betitelt de NVvP sprekers, zoals Dehue, Frances en Gøtzsche als 'notoire tegenstanders van de psychiatrie'. Uit een rondvraag van gastheer Richard Smith tijdens de inleiding van de middag bleek dat er desondanks zo'n 40 tot 50 psychiaters in de zaal aanwezig waren. Ze hadden de e-mail weliswaar ontvangen en gelezen, maar er geen aanleiding in gezien om daadwerkelijk weg te blijven. De organisatie van het symposium had de NVvP overigens aangeboden om tijdens het symposium een presentatie te geven en hun visie tegenover die van de andere sprekers neer te zetten, maar daarop was de vereniging niet ingegaan.

Gebrekkige wetenschappelijke onderbouwing moderne psychiatrie

De eerste spreker van de middag was de hoogleraar psychiatrie Jim van Os van het Universitair Medisch Centrum Maastricht. Van Os riep in herinnering hoe in de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw de biologische psychiatrie de dominante stroming binnen de psychiatrie was geworden en wetenschappelijk onderzoek en vakinhoudelijke discussies zich steeds meer gingen toespitsen op de rol van genetische afwijkingen, verstoorde balansen van neuro-actieve chemicaliën en neurologische abnormaliteiten.



Psychiatrie was een 'harde' medische wetenschap geworden die meetbare fenomenen onderzocht en patiënten concrete verbeteringen te bieden had. Tenminste, zo leek het. In de wetenschappelijke literatuur verschijnen echter overzichtsartikelen waarin vroegere voorvechters van de biologische psychiatrie concluderen dat er, ondanks de groeiende stapel onderzoek en beschikbare informatie, nog steeds geen harde verbanden zijn gevonden tussen aan de ene kant genen, hersenchemie of de 'neurologische hardware' van de hersenen, en aan de andere kant psychiatrische diagnoses, zoals psychose, angststoornis, depressie of verslaving. De biologische psychiatrie kan dus nog steeds niet verklaren wie ziek wordt en wie gezond blijft en is evenmin in staat om een wetenschappelijk onderbouwde genezingsstrategie aan te reiken. Zelfs de ontwikkeling van psychofarmaca staat nog steeds los van de biologische psychiatrie. Die ontwikkeling was en is een proces van uitproberen en wordt niet gestuurd door wetenschappelijke inzichten. Strikt genomen is er dus nog geen enkele patiënt die dankzij de biologische psychiatrie is genezen.

De belangrijkste reden voor het uitblijven van grote successen is waarschijnlijk dat de menselijke hersenen ingewikkelder zijn dan de biologische psychiatrische modellen

kunnen bevatten. Ziekte is niet het gevolg van een defect gen, een abnormaliteit van de structuur of een afwijkende balans tussen neurotransmitters, maar is een gevolg van een opstapeling van een veelvoud aan biologische factoren. Gezamenlijk bepalen die factoren iemands kwetsbaarheid en de kans of iemand in een specifieke omgeving geestelijk ziek wordt.



Dat verklaart ook waarom er geen duidelijk onderscheid is tussen 'geestelijk zieke' en 'geestelijk gezonde' mensen. In plaats daarvan is er sprake van een continuüm tussen ziekte en gezondheid, met aan het ene uiteinde mensen die bijvoorbeeld hoe dan ook een depressie zullen krijgen, en aan het andere uiteinde mensen die onder geen conditie depressief zullen worden. Bij de eerstgenoemde is een veelheid aan factoren in het geding, bij de laatstgenoemde geen één. Het gros van de mensheid kan ergens tussen deze twee extremen op dat continuüm worden gelokaliseerd. Of zij wel of niet ziek zullen worden, is afhankelijk van hun omgeving. Hoe meer biologische factoren aanwezig zijn die een risicofactor vormen voor het ontstaan van een ziekte, hoe sneller die omgeving ziekte in de hand zal werken.

Als we alle biologische en niet-biologische factoren zouden kennen, moesten we waarschijnlijk vaststellen dat ziekten die we nu hebben gelabeld als schizofrenie, depressie of angststoornis niet één ziekte zijn, maar meerdere ziekten. Achter ons huidige begrip 'schizofrenie' gaan daarmee wellicht enkele honderden ziekten schuil.

Bij zo'n complexiteit is het niet verwonderlijk dat de voorspellende waarde van de ziektedeterminanten die de biologische psychiatrie onderzoekt, beperkt is, evenals de toegevoegde waarde van de psychofarmaca die in de biologische psychiatrie zo populair zijn geworden. In onderzoeken valt de werking van geneesmiddelen die in de psychiatrie worden gebruikt doorgaans tegen. Hoe groter het onderzoek en hoe recenter, hoe bescheidener de positieve effecten. Een andere trend is bovendien dat het placebo-effect steeds sterker is geworden. Op dit moment ligt het effect van een placebo en dat van een willekeurig psychiatrisch middel zelfs zo dicht bij elkaar dat sommige farmacologen verwachten dat die effecten gelijk zullen worden, aldus Van Os.

Dat betekent niet dat de psychiatrie praktisch met lege handen staat, benadrukte Van Os. Het betekent wel dat de meest effectieve instrumenten nog steeds buiten de biologische psychiatrie moeten worden gezocht. Uit onderzoeken en klinische ervaringen blijkt dat ouderwetse psycho-

therapie en zelfhulpgroepen de situatie van patiënten wel degelijk kunnen verbeteren. De achterliggende theoretische modellen die ten grondslag liggen aan die behandelingen zijn niet zo relevant voor hun effectiviteit, stelde Van Os. Wel belangrijk is het creëren van een zinvolle verbintenis met anderen (Connectedness), het scheppen van hoop (Hope and optimism), het verwerven van een identiteit (Identity), een doel in het leven (Meaning in life) en weten hoe je het leven het hoofd kunt bieden (Empowerment) (bij elkaar: CHIME). Van Os ontleende die opsomming aan de collectieve ervaring van mensen die depressies, psychosen en andere psychiatrische aandoeningen hebben overleefd of er nog steeds mee leven.

Biologische psychiatrie als beheersstrategie

De filosoof en psychiater Alan Ralston, verbonden aan de Parnassia Bavo Groep, schetste de geschiedenis van de psychiatrie in Nederland. Die begon in de achttiende eeuw met de arts Jacobus Schroeder van der Kolk die in Amsterdam en Utrecht de eerste psychiatrische klinieken opende, en daarmee als eerste verschijnselen die tot dan werden aangeduid als 'gekte' definieerde als medische problemen. Dat maakte van Schroeder van der Kolk de eerste psychiater in Nederland.

Het optreden van Schroeder van der Kolk zorgde voor een omwenteling, aldus Ralston. 'Gekken' waren niet langer mensen die de samenleving vreesde en isoleerde, maar mensen waarvoor de samenleving moest zorgen.

De klinieken voor de krankzinnigen raakten echter al snel overbevolkt. In de negentiende eeuw raakten artsen ervan doordrongen dat de leefomstandigheden in die klinieken erbarmelijk waren. Een antwoord op de overbevolking was de trend naar deinstitutionalisering in de twintigste eeuw. Opvallend is, aldus Ralston, dat niet veel later psychiaters emplooi vinden in gevangenissen. Het lijkt er op dat met het streven psychiatrische patiënten uit de klinieken te halen in ieder geval een deel van het probleem is verplaatst.



In de twintigste eeuw kwam de psychoanalyse in zwang en zowel psychiaters als cliënten rapporteerden goede resultaten. Genezing was vaak niet mogelijk, maar wel leerden patiënten om met hun ziekte te leven en een zinvol bestaan op te bouwen. Een probleem was dat de afnemers van de psychiatrie alsmaar meer therapie gingen consumeren.



Het gevolg van die ontwikkeling was dat het beroep op de zorg enorm groot werd. Critici interpreteerden die ontwikkeling negatief en beschuldigden psychoanalytici ervan een niet werkzame en onwetenschappelijke methode toe te passen. Psychotherapeuten hielden zich bovendien niet bezig met 'de echte problemen', aldus de critici.

De afgelopen jaren heeft zich in de psychiatrie nogmaals een omwenteling voltrokken, vervolgde Ralston: de opkomst van biologische denkkaders en het verlaten van de psychoanalyse. Die ontwikkeling, die vanaf 1980 zichtbaar wordt in de 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' (DSM), kan worden gezien als een poging om de kosten van de psychiatrie beheersbaar te houden. Een pil voorschrijven is immers goedkoper dan langdurige psychotherapie. Het grote probleem is dat er geen eenvoudige biologische oplossing voor mentale problemen en geestesziekten is, besloot Ralston, en geneesmiddelen meestal niet werken. De verliezers van die ontwikkeling zijn uiteindelijk de afnemers van psychiatrische zorg.

Het effect van richtlijnen op het gebruik van antidepressiva

Jako Burgers, sinds juni 2016 als hoogleraar verbonden aan de universiteit van Maastricht en hoofd van de afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap bij het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), schetste hoe de NHG-standaarden tot stand komen en wat hun effect is op het gebruik van medicatie. Het NHG richt zich op de 14.000 huisartsen in Nederland die ongeveer 96 procent van alle medische problemen in hun praktijk zien.

De NHG-standaarden vertellen hoe huisartsen volgens het NHG medicatie het beste kunnen inzetten en zijn zoveel mogelijk gebaseerd op de gepubliceerde onderzoeken. Het NHG is in het algemeen terughoudend als het nieuwe middelen betreft, omdat de ervaring heeft geleerd dat de onderzoeken die als eerste worden gepubliceerd een te positief beeld van de werkzaamheid laten zien. Latere (en dikwijls grotere) onderzoeken laten vrijwel altijd minder gewenste effecten zien en meer bijwerkingen. Pas vijf jaar na introductie van een nieuw geneesmiddel overweegt de organisatie dat nieuwe middel mogelijk op te nemen in een richtlijn. Voor die tijd adviseert het NHG artsen terughoudend te zijn.

Connecties met individuele farmaceutische bedrijven heeft het NHG niet, aldus Burgers. Wel onderhoudt het

NHG contact met Nefarma, de Nederlandse parapluorganisatie voor de innovatieve farmaceutische industrie.

In 1994, 2003 en 2012 formuleerde het NHG een standaard voor het gebruik van antidepressiva. In de eerste richtlijn waren de tricyclische antidepressiva (TCA's) nog de eerste keuze en golden de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) als tweede keuze. In de standaard wordt artsen geadviseerd bij een ernstige depressie geneesmiddelen voor te schrijven, bij een lichte depressie niet.

In de standaard van 2003 was het uiteindelijk de patiënt zelf die besliste wat voor middel hij nam en pas in de meest recente richtlijn werden SSRI's de eerste keuze. De criteria voor het voorschrijven van antidepressiva in de meest recente NHG-standaard zijn soepeler dan in die van 1994. Artsen mogen nu ook bij depressies die niet voor het predicaat 'zwaar' in aanmerking komen geneesmiddelen voorschrijven. Wel vermeldt de standaard nog dat antidepressiva beter werken naarmate de depressie ernstiger is en dat bij het uitblijven van verbetering het staken van het gebruik van het geneesmiddel verstandig is.



Sinds het verschijnen van de eerste richtlijn is zowel het gebruik van SSRI's als het totale gebruik van antidepressiva toegenomen, besloot Burgers. De kosten van het gebruik van antidepressiva per gebruikseenheid bleven echter constant, mede dankzij de standaarden van het NHG.

Bedreiging van de integriteit van de wetenschap: het geval ADHD

In 2013 verkondigden de media wereldwijd dat van alle drie Europeanen er één een mentale stoornis had, vertelde de Groningse hoogleraar en psycholoog Trudy Dehue. De bron van dat grif overgenomen bericht was een nieuwsbericht in 'Nature' en dat was weer gebaseerd op een onderzoek van de 'European Brain Council' (EBC), een lobbyorganisatie van de farmaceutische industrie en patiëntenorganisaties. Het nieuwsbericht suggereerde dat Europeanen massaal bezig waren het verstand te verliezen, en sprak van een 'trillion dollar brain drain'. Die voorstelling van zaken was, zo bleek na lezing van het onderzoek waarop het bericht was gebaseerd, overdreven. De onderzoekers hadden vrijwel alles wat maar enigszins iets met hersenen van doen had op een hoop geveegd en daar het etiket 'mentale stoornis' op geplakt: van hersenbeschadiging tot slaperigheid en van slapeloosheid tot een slecht humeur. Zelfs het hebben van een onaangenaam karakter gold als 'mental disorder'.



Iets soortgelijks is gebeurd met 'Attention Deficit Hyperactivity Disorder' (ADHD), vertelde Dehue. Ze beweert niet dat ADHD niet bestaat en ze wil de problemen van kinderen en volwassenen met ADHD niet bagatelliseren. En ze gelooft ook dat aan ADHD biologische factoren ten grondslag konden liggen. Maar dat neemt niet weg dat er allerlei stoornissen onder het ADHD-etiket zijn thuisgebracht die daar niet thuishoren.

Illustratief daarvoor was een nieuwsbericht dat juni 2016 verscheen op de Nederlandse nieuwswebsite Nu.nl en dat betrekking had op een promotieonderzoek uitgevoerd aan het UMC in Nijmegen. 'De symptomen van volwassenen met ADHD lopen sterk uiteen', luidde de eerste zin van het nieuwsbericht. 'Hetzelfde geldt voor de oorzaken', luidde de tweede zin. Volgens het bericht hadden de promovenda 130 volwassenen met ADHD onderzocht en geconstateerd dat die als groep weliswaar kampte met aandachtsproblemen, impulsiviteit en hyperactiviteit, maar dat geen van de deelnemers kampte met alle drie problemen. 'Het is alsof iedereen zijn eigen ADHD heeft', citeerde Nu.nl één van de onderzoekers.

Ongetwijfeld hadden de onderzoekers hun problemen, maar het was onzuiver en onjuist om al die problemen onder de noemer van ADHD te brengen, beargumenteerde Dehue. En riskant, want de diagnose ADHD was niet zomaar een diagnose. Wie de diagnose ADHD had gekregen, kwam immers ook in aanmerking voor ADHD-medicatie, zoals *methylfenidaat* en *dexamfetamine*.

De meeste ADHD-geneesmiddelen zijn afgeleiden van amfetamine. Sinds de ontwikkeling van benzedrinesulfaat in het begin van de twintigste eeuw hebben sommige onderzoekers het gebruik van deze middelen als concentratieverbeteraar gepropageerd. Al voor de tweede wereldoorlog waren ze in gebruik als 'study drug', tijdens de wereldoorlog werden ze aan soldaten gegeven om vermoeidheid te bestrijden, en artsen schreven ze in de jaren vijftig en zestig voor als middel tegen lusteloosheid en vermoeidheid. In die periode werd echter ook duidelijk dat het gebruik van amfetaminen riskant was. In Nederland waarschuwde het Geneesmiddelenbulletin in 1968 bijvoorbeeld voor de verslavende werking en de cardiovasculaire bijwerkingen van deze middelen. In Nederland vallen amfetaminen sinds de jaren zestig onder de Opiumwet.

In 1971 bestempelden de Verenigde Naties tijdens de 'Convention on Psychotropic Substances' amfetaminen als problematische middelen met veel bijwerkingen, maar ver-

melde daarbij wel dat er enkele therapeutische toepassingen van amfetaminen waren, zoals het verbeteren van de concentratie van kinderen met een extreme aandachtsstoornis. In 1963 had de Amerikaanse psychiater Leon Eisenberg dat effect van methylfenidaat in een klein onderzoek aangetoond en tijdens de VN Conventie in 1971 had Eisenberg ervoor geijverd om het therapeutische gebruik van amfetaminen voor deze groep mogelijk te houden. Diezelfde Eisenberg heeft in latere jaren in publicaties en interviews zijn zorgen geuit over het in zijn ogen ontspoorde gebruik van ADHD-medicatie door kinderen.

Inmiddels gebruiken in Nederland enkele honderdduizenden mensen, voornamelijk kinderen, dagelijks amfetaminen. Of ze er allemaal echt baat bij hebben is, gezien de onwetenschappelijke manier waarop het ADHD-begrip is opgerekt, nog maar zeer de vraag. De komende jaren zullen leren welke prijs we voor het uit de hand gelopen ADHD-experiment moeten betalen.

De vervaging van grenzen in de psychiatrie

De volgende spreker was de Amerikaanse psychiater Allen Frances. Hij is oprichter van twee wetenschappelijke tijdschriften, emeritus hoogleraar aan en voorzitter van de afdeling Psychiatrie van Duke University School of Medicine, en de leider van het team dat de DSM-IV (2000) samenstelde. Toen in 2013 de DSM-5 verscheen, uitte hij openlijk zijn bezorgdheid over de ontwikkelingen in de psychiatrie.



Evenals dat met ADHD is gebeurd, waren in DSM-5 bijvoorbeeld de criteria voor de posttraumatische stressstoornis (PTSS) verruimd. Dat was gebeurd met het oog op de terugkerende getraumatiseerde oorlogsveteranen uit Afghanistan en Irak die de diagnose PTSS nodig hadden om een uitkering te krijgen. 'We proberen maatschappelijke problemen op te lossen door er medische labels aan te hangen', typeerde Frances. De veteranen hadden echter waarschijnlijk meer behoefte aan een baan.

De parallel met ADHD dringt zich op, vervolgde Frances. Volgens onderzoeken waren het vooral de jongste kinderen in de klas die ADHD-geneesmiddelen slikten. Dat doet vermoeden dat de meeste van die kinderen gewoon nog een beetje te jong waren voor de eisen die het moderne onderwijs aan ze stelde. Maar in plaats van de onderwijsmethoden kritisch te herzien of de eisen naar beneden bij te stellen, lossen we dat probleem op door kinderen een ADHD-label op te plakken.

Ouders willen immers dat hun kinderen goed presteren op school, scholen willen een goede beoordeling voor de onderwijsresultaten. Als een kind meer moeite heeft met concentreren dan normaal, willen zowel ouders als de school dat het kind een medische diagnose krijgt. Die situatie heeft geleid tot pressie op artsen om de criteria voor ADHD te verruimen en dat is in DSM-5 dan ook gebeurd. Door het oprekken van de criteria kregen kinderen ADHD-medicatie toegediend zonder dat die positieve effecten hadden. Een aantal van die kinderen had misschien een bipolaire stoornis, vreesde Frances. Dat zeker voor die groep langdurig amfetaminegebruik schadelijk kan zijn, is inmiddels vastgesteld.



Evenals Dehue wilde Frances daarmee niet zeggen dat ADHD niet bestaat. Zo'n vier tot vijf procent van alle kinderen die het ADHD-label krijgen, heeft echt hulp nodig. Die kinderen hebben ook niet te missen symptomen. En juist die kinderen krijgen waarschijnlijk niet meer de zorg die ze nodig hebben. Ze komen in de verdrukking door het aantal misplaatste diagnoses. In sommige Amerikaanse schoolklassen heeft één op de vijf jongens inmiddels het ADHD-label. De helft daarvan gebruikt geneesmiddelen.

Een drijvende kracht achter de ontwrichting van criteria voor ADHD en andere psychiatrische ziekten was de farmaceutische industrie, aldus Frances. Die probeerde met advertenties, de beïnvloeding van artsen en tendentieuw onderzoek een markt voor zijn producten te creëren. Het interessantst voor de industrie was echter niet de relatief kleine groep van individuen met een extreme kwetsbaarheid voor psychiatrische ziekten, refereerde Frances aan de presentatie van Jim van Os. Een grotere potentiële afzetmarkt werd gevormd door de veel grotere groep met een niet-extreme kwetsbaarheid. Deze groep is niet alleen groter, maar heeft ook meer te besteden dan de veelal marginale en verarmde groep met een extreme kwetsbaarheid. Een trend was dat de farmaceutische industrie zich steeds nadrukkelijker op die groepen ging richten.

Die trend droeg volgens Frances in belangrijke mate bij aan de verminderde werking van psychofarmaca waarop Van Os had gewezen. In het midden van de twintigste eeuw gebruikten bedrijven die antipsychotica en andere psychofarmaca ontwikkelden en onderzochten voornamelijk proefpersonen die dringend behoefte hadden aan medicatie. De proefpersonen in de onderzoeken die nu verschijnen zijn niet meer de extreem kwetsbare proefpersonen uit die

voorbije era, maar zijn steeds vaker de minder kwetsbare mensen. Hun problemen zijn minder ernstig en waarschijnlijk ook minder gedetermineerd door biologische factoren en dus is het effect van geneesmiddelen ook minder groot.

Omdat de farmaceutische industrie zich steeds meer is gaan richten op minder kwetsbare groepen, is het aantal mensen dat onnodig psychofarmaca krijgt en wordt overbehandeld, sterk gegroeid. Maar tegelijkertijd krijgt de groep mensen die het echt nodig heeft juist steeds minder aandacht. In de VS, waar de macht van de markt groter is dan in Europa, worden grote groepen mensen onderbehandeld, benadrukte Frances. Ze zijn psychisch ziek, functioneren niet en leven daarom aan de zelfkant van de samenleving. Ze hebben niets te besteden en zijn dus niet interessant voor de farmaceutische industrie. Ze komen door het plegen van kleine misdrijven, zoals het urineren op straat of het stelen van een boterham, in de gevangenis terecht, waar ze zich niet kunnen handhaven, worden verkracht of hun uitwerpselen op de muur smeren. Hulp voor deze mensen is er niet. We hebben het geld niet om ze te behandelen. Maar geld om aan drukke kinderen amfetaminen te geven? Dat hebben we wel.

Psychofarmaca doen meer kwaad dan goed

De laatste spreker van het symposium was Peter Gøtzsche. Gøtzsche's belangrijkste punt was dat er geen wetenschappelijke onderbouwing is voor de huidige psychofarmaca. De onderzoeken die aantonen dat ze zouden moeten werken, deugen niet en onderrapporteren de bijwerkingen. Illustratief voor de geringe kwaliteit van de beschikbare onderzoeken was een in 2014 verschenen systematisch literatuuroverzicht dat verscheen in de Cochrane-bibliotheek en waarin werd geconcludeerd dat *chloorpromazine*, het middel dat in 1954 als eerste antipsychoticum op de markt kwam, net zo vaak acathisie (bewegingsdrang) veroorzaakte als een placebo.



Het is echter onmogelijk dat een placebo acathisie veroorzaakt. De reden dat proefpersonen in een placebogroep acathisie kregen was dat bijna alle patiënten in de placebogroepen, voordat het onderzoek begon, antipsychotica gebruikten en daarmee in het kader van het onderzoek moesten stoppen. De acathisie was het gevolg van het staken van eerder geneesmiddelengebruik.

Die praktijk verklaart ook de positieve effecten van chloorpromazine ten opzichte van een placebo. Het abrupt staken van antipsychotica kan immers een psychose en

andere ontweningsverschijnselen uitlokken. Gøtzsche spreekt in dat verband van het 'cold turkey effect'.

Ook als je de slordige methodologie van farmacologische onderzoeken door de vingers ziet, zijn de positieve effecten van antipsychotica, zeker op de langere termijn, gering. Chloorpromazine presteerde al niet erg overtuigend, maar de middelen die daarna op de markt kwamen deden het nog minder. Psychiaters vinden dat antipsychotica op de 'Positive and Negative Syndrome Scale' minstens een verbetering van de 'Clinical Global Impressions Rating' van 15 punten moeten bewerkstelligen. In een serie onderzoeken voor nieuwe antipsychotica die waren uitgevoerd om de goedkeuring van de FDA te verkrijgen, was die verbetering niet hoger dan zes punten.

Tegenover de geringe effecten staan echter wel serieuze bijwerkingen. Antipsychotica hebben evenveel bijwerkingen als bijvoorbeeld oncolytica. In onderzoeken verhogen antipsychotica steevast de sterfttekans. Vaak zijn die sterfgevallen niet opgenomen in de wetenschappelijke publicaties, maar in de oorspronkelijke gegevensbestanden zijn ze nog terug te vinden.

De farmaceutische industrie ontkent de risico's van zijn producten, ook tegen beter weten in. Dat olanzapine overgewicht en diabetes mellitus in de hand werkt, is inmiddels overtuigend aangetoond, maar Eli Lilly blijft dat bestrijden. Tot de bijwerkingen van antipsychotica behoort zelfs het krijgen van psychosen. Dat wordt gesuggereerd door Nederlands onderzoek dat in 2013 verscheen in 'JAMA Psychiatry'. Volgens dat onderzoek verdrievoudigen mensen met een psychose hun kansen op herstel als ze na hun eerste psychose het gebruik van hun medicatie staken of de doses van hun geneesmiddelen verminderen.

Gøtzsche velde een net zo hard oordeel over andere psychofarmaca, zoals ADHD-medicatie, antidepressiva en middelen tegen dementie. Ze werken nauwelijks of niet, hebben ernstige en onderschatte bijwerkingen en worden in veel te veel gevallen gebruikt. Die situatie heeft er ook toe geleid dat de klinische ervaring van psychiaters onbetrouwbaar is: omdat bijna alle psychiatrische patiënten die middelen gebruiken, zijn de meeste patiënten die deze middelen niet gebruiken ex-gebruikers. Uiteraard zien artsen in deze groep een keur van ontweningsverschijnselen, maar die worden niet als zodanig geïdentificeerd. In plaats daarvan zien artsen ze als een bevestiging van de waarde van medicatie: 'Zie je wel! Deze patiënt heeft deze geneesmiddelen nodig.'

Gøtzsche pleitte voor de oprichting van ontweningsklinieken waar specialisten zoveel mogelijk gebruikers van psychofarmaca het gebruik van hun middelen laten staken. In de praktijk mislukken pogingen om psychiatrische patiënten te laten stoppen met hun medicatie vaak en dat komt niet in de laatste plaats omdat de behandelaars de doses afbouwen in te grote stappen en in een te kort tijdsbestek.

Tegelijkertijd moeten psychiaters stoppen met het voorschrijven van psychiatrische medicatie en overstappen op psychotherapie. Patiënten geven in onderzoeken ook consequent aan dat die behandelvorm hun voorkeur geniet. In extreme gevallen, waarbij het echt noodzakelijk is om patiënten korte tijd te sederen, zouden ze in beperkte mate gebruik kunnen maken van de klassieke benzodiazepinen.

En dat zijn, wat Gøtzsche betreft, de enige psychofarmaca waarvoor in de psychiatrie plaats zou mogen zijn.

Discussie

Een vragensteller, zelf psychiater, had de tijd nog meegeemaakt dat er geen antipsychotica beschikbaar waren en patiënten in dwangbuizen moesten worden vastgebonden om te voorkomen dat ze zichzelf en anderen in gevaar brachten. De komst van de antipsychotica was voor de psychiatrie en mensen met psychosen een zegen geweest. Hoe stelde Gøtzsche zich voor dat hulpverleners het zonder antipsychotica zouden moeten stellen? Wat voor middelen hadden ze dan om deze ernstige verwarde mensen te helpen? Uitsluitend psychotherapie? Gøtzsche antwoordde bevestigend. Hij kende een psychiater die nog nooit antipsychotica had voorgeschreven en uitsluitend met psychotherapie had gewerkt. Psychiatrie zonder antipsychotica was dus heel goed mogelijk.



Allen Frances vond zeventig procent van alles wat Gøtzsche verkondigde zeer de moeite waard en ontegenzeggelijk waar, maar in de overige dertig procent was dat niet het geval. Wat Gøtzsche vertelde over de zinloosheid van antipsychotica hoorde bij die dertig procent. De realiteit van de psychiatrie is nu eenmaal dat antipsychotica een belangrijke functie hebben. Gøtzsche was goed thuis in de wereld van onderzoeken en publicaties, zei Frances. In zijn thuisland, de VS, waren honderdduizenden mensen psychisch ziek. Ze hadden dringend behoefte aan medische hulp. Antipsychotica hebben een belangrijke functie. De realiteit van bijvoorbeeld Amerikaanse gevangenis is dat tienduizenden zieke mensen een vreselijk leven zonder antipsychotica lijden. Gøtzsche was niet van Frances' kritiek onder de indruk. 'Ik ken de realiteit van de psychiatrie heel goed', zei hij.

Samenvattend gaf het symposium de aanwezigen een kritische blik op de rol en de invloed van de farmaceutische industrie, maar ook op het eigen handelen. Menigeen verliet de zaal met het voornemen het voorschrijven en gebruik van vooral psychofarmaca minder gemakkelijk te doen en was zich bewust dat de verschijnselen na het staken van het gebruik niet berusten op de aanwezigheid van ziekte, maar onttrekkingsverschijnselen zijn.

Trefwoorden: symposium Geneesmiddelenbulletin, wetenschap en economie, farmaceutische industrie, psychiatrie, psychofarmaca

Stof- en merknamen: deze zijn vinden op de website www.geneesmiddelenbulletin.nl