

Farmaco-epidemiologisch onderzoek in de psychiatrie

J.J. STOLKER, W.E.E. MEIJER, G.W.K. HUGENHOLTZ, W.A. NOLEN,
E.R. HEERDINK

SAMENVATTING In dit artikel wordt aan de hand van een aantal voorbeelden ingegaan op wat farmaco-epidemiologisch onderzoek inhoudt, wat verschillen zijn tussen gerandomiseerd klinisch onderzoek en observationeel onderzoek en worden de toepassingsmogelijkheden van farmaco-epidemiologisch onderzoek in de psychiatrie besproken. Farmaco-epidemiologie kan aanvullend inzicht verschaffen in de effectiviteit en veiligheid van psychofarmaca in de psychiatrische praktijk.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44(2002)4, 275-280]

TREFWOORDEN farmaco-epidemiologie, psychofarmaca

De psychiatrie heeft in de tweede helft van de vorige eeuw grote veranderingen ondergaan door de ontwikkeling van psychofarmaca. Met behulp van farmaco-epidemiologisch onderzoek kan een beeld worden verkregen van de patiënten die deze geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk gebruiken en van de (on)gewenste effecten.

Dit artikel gaat in op wat deze vorm van onderzoek inhoudt, wat de verschillen zijn tussen gerandomiseerd klinisch onderzoek (randomised clinical trial; RCT) en observationeel onderzoek en op de toepassingsmogelijkheden van farmaco-epidemiologisch onderzoek in de psychiatrie.

WAT IS FARMACO-EPIDEMIOLOGIE?

De Nieuw-Zeelandse arts McBride schreef in 1961 een brief aan *The Lancet* waarin hij een onverwacht groot aantal congenitale afwijkingen observeerde bij kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap het slaapmiddel thalidomide (Softenon®) hadden gebruikt (McBride

1961). Dit middel werd tot dan toe, in tegenstelling tot barbituraten, als veilig aanbevolen, waardoor ook veel zwangere vrouwen het gebruikten. Deze publicatie kan als een doorbraak gezien worden in het besef van de noodzaak van continue evaluatie van kwaliteit, effectiviteit of doeltreffendheid, en veiligheid van geneesmiddelen nadat ze op de markt zijn gekomen. Hoewel voor de registratie van een geneesmiddel de (farmacologische) werkzaamheid en veiligheid moeten zijn aangetoond, is vaak weinig bekend over het gebruik, de effectiviteit en de bijwerkingen in de klinische praktijk, vooral op de langere duur.

In 1984 gebruikte Lawson voor het eerst de term farmaco-epidemiologie voor de wetenschap die een brug slaat tussen de klinische farmacologie en de epidemiologie (Lawson 1984). In de farmaco-epidemiologie kunnen het gebruik en de effecten van geneesmiddelen in grote groepen mensen, inclusief de factoren die daarop van invloed zijn, bestudeerd worden. Farmaco-epidemiologisch onderzoek heeft als belangrijkste

kenmerk dat het observationeel van aard is. Daarin verschilt het fundamenteel van RCT's die gedaan worden ten behoeve van de registratie van een nieuw geneesmiddel.

OBSERVATIONEEL ONDERZOEK EN GERANDOMISEERD KLINISCH ONDERZOEK

Voor registratieonderzoeken wordt de RCT beschouwd als de 'gouden standaard'. In een RCT wordt een beperkt aantal zorgvuldig geselecteerde patiënten willekeurig verdeeld over de experimentele groep en één of meer controlegroepen. Er kan op basis van de uitkomsten van RCT's echter slechts in beperkte mate een uitspraak gedaan worden over de effecten van een geneesmiddel bij gebruik in de dagelijkse praktijk. Door de sterke selectie van patiënten voor een RCT zijn er grote verschillen tussen de patiënten die meedoen aan de RCT en de patiënten die na registratie het middel in de praktijk voorgeschreven krijgen (Leufkens & Urquhart 1994). Deelnemers aan RCT's zijn gemiddeld vaak jonger, veelal mannen, vaak minder ernstig ziek, hebben vaak minder comorbiditeit, gebruiken minder comedicaatie en hebben een betere therapietrouw dan patiënten in de dagelijkse praktijk (Leufkens & Urquhart 1994).

Nieuw geregistreerde middelen moeten bovendien met bestaande middelen die voor dezelfde aandoening worden voorgeschreven, concurreren. Dit kan tot gevolg hebben dat de nieuwe middelen in min of meer geselecteerde populaties, bijvoorbeeld therapieresistente patiënten of patiënten die eerder vervelende bijwerkingen hebben gekregen van een ander middel, worden voorgeschreven.

Voordelen van (grootschalig) observationeel onderzoek zijn dat de resultaten ervan beter generaliseerbaar zijn naar de klinische praktijk. Een nadeel is dat de behandeling met een geneesmiddel niet door het toeval wordt bepaald zoals in gerandomiseerde onderzoeken, waardoor de vergelijking tussen groepen gebruikers bemoei-

lijkt wordt. Verschillen in uitkomsten van bijvoorbeeld effectiviteit of het vóórkomen van bijwerkingen kunnen ten onrechte toegeschreven worden aan het gebruik van een bepaald geneesmiddel. Dit wordt geïllustreerd door een onderzoek van Isacson e.a. (1994), die onderzochten in hoeverre diverse antidepressiva voor verschillende indicaties worden voorgeschreven. Hiertoe vulden 228 psychiaters en huisartsen een vragenlijst in. Van de antidepressiva bleken clomipramine en amitriptyline het meest te worden voorgeschreven voor ernstige depressies en voor andere aandoeningen zoals angststoornissen en pijn. Verder werden antidepressiva waarvan bekend is dat ze bij een overdosering minder toxisch zijn (zoals moclobemide) vaker voorgeschreven aan suïcidale patiënten, waardoor ze in epidemiologisch onderzoek juist geassocieerd kunnen zijn met suïcide.

TOEPASSINGEN VAN FARMACO-EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK

Incidentie van (on)bekende bijwerkingen en gunstige effecten In tabel 1 worden de belangrijkste toepassingen van farmaco-epidemiologisch onderzoek genoemd. In de sterk geselecteerde en vaak ook relatief kleine populatie van een RCT komen bijwerkingen wanneer ze zeldzaam zijn of laat na de start van het geneesmiddel optreden, vaak niet aan het licht. De overheid vraagt daarom artsen minder bekende, en met name ernstige bijwerkingen te melden, als een middel eenmaal is geregistreerd. Zoals in veel Europese landen is in Nederland deze melding vrijwillig en vindt plaats bij de Stichting Lareb. Recentelijk werd bijvoorbeeld granulocytopenie als bijwerking van het gebruik van olanzapine en quetiapine gemeld in het *Geneesmiddelen Bulletin* (Anoniem 2000).

Een tweede voorbeeld van farmaco-epidemiologisch onderzoek is *postmarketing surveillance* (PMS), gedefinieerd als 'het toezichthouden op en het wetenschappelijk onderzoek naar alle gewenste en ongewenste (bij)werkingen van

TABEL 1 Toepassingen van farmaco-epidemiologisch onderzoek (Strom 1994)

- Incidentie van (on)bekende bijwerkingen en gunstige effecten in een normale populatie; in een 'afwijkende populatie' (ouderen, kinderen, zwangeren, patiënten met comorbiditeit, patiënten met geringe therapietrouw etc.); bij overdosering; in interacties met andere geneesmiddelen.
- Inzicht in het gebruik van een geneesmiddel in de klinische praktijk (doeltreffendheid).
- Vergelijking van de eigenschappen van een middel in vergelijking met andere geneesmiddelen geregistreerd voor dezelfde indicatie ('me-too-geneesmiddelen').
- Bepalen van farmaco-economische aspecten (doelmatigheid).

geneesmiddelen nadat deze op de markt zijn gebracht' (Gezondheidsraad 1991). Bij PMS-onderzoeken zijn diverse malen kritische kanttekeningen geplaatst (Leufkens & Heerdink 1996; Roos 1999; Stricker e.a. 1999). Een risico van PMS-onderzoeken is namelijk dat ze soms inadequaat worden uitgevoerd en dat marketingdoeleinden voor de fabrikant voorop kunnen staan, vooral wanneer ze gesponsord en uitgevoerd worden door de farmaceutische industrie (Nolen 1997). Hierom zijn door een groep van Britse onderzoekers, de overheid en vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie de SAMM (Safety Assessments of Marketed Medicines)-richtlijnen ontwikkeld die in tabel 2 vermeld worden (Medicines Control Agency 1994).

Uiteraard zijn, naast de overheid en de farmaceutische industrie, klinici geïnteresseerd in hoeverre de effecten van geneesmiddelen verschillen in de dagelijkse praktijk. De melding van ernstige tardieve dyskinesie tijdens behandeling met risperidon en fluoxetine, gepubliceerd in het

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, is hiervan een voorbeeld (Dubbelman e.a. 1998).

Het gebruik van een geneesmiddel in de klinische praktijk Als voorbeeld van een farmaco-epidemiologisch onderzoek naar het gebruik van een geneesmiddel in de klinische praktijk noemen wij een onderzoek van Gregor e.a. (1998). Zij onderzochten het voorschrijfpatroon van antidepressiva door gebruik te maken van gegevens van een zorgverzekeraar. Uit het onderzoek bleek dat meer dan de helft van de patiënten deze middelen korter dan vier maanden gebruikt. Verder waren de gemiddelde dagdoseringen lager dan de aanbevolen doseringen voor depressies. Er werd geconcludeerd dat veel patiënten naar alle waarschijnlijkheid geen adequate therapie krijgen en dat kwaliteitsverbeteringen mogelijk zijn.

Om inzicht te krijgen in het gebruik van een geneesmiddel in de klinische praktijk, zijn grote databases nodig. Alle apotheken in Nederland zijn geautomatiseerd en in toenemende mate is

TABEL 2 Safety Assessment of Marketed Medicines (SAMM) guidelines (Medicines Control Agency 1994)

- De onderzoekspopulatie moet een afspiegeling zijn van de normale populatie van gebruikers.
- Het onderzoek moet niet-interventioneel zijn: de normale gang van zaken rondom het voorschrijven van medicijnen mag niet worden beïnvloed.
- Aan een patiënt mag geen middel voorgeschreven worden met als doel insluiting in een onderzoek.
- Het aantal per arts ingesloten patiënten is gelimiteerd, een patiënt mag niet in meer dan één onderzoek worden ingesloten en de arts ontvangt per patiënt niet meer dan een vergoeding voor de onkosten en tijdsinvestering.
- Er moet een geschikte controlegroep voorhanden zijn.
- Het onderzoek mag niet gebruikt worden voor de promotie van een middel.

dit ook het geval bij huisartsen. Daarnaast is het grootste gedeelte van de patiënten trouw aan één enkele apotheek en huisarts, waardoor het mogelijk is complete medicatiehistories van patiënten te verzamelen. Deze gegevens zijn in de apotheek en huisartspraktijk in de eerste plaats van belang voor de administratie en de medicatiebegeleiding, maar kunnen ook een belangrijke bron voor onderzoek vormen indien dergelijke gegevens worden gekoppeld aan patiëntgebonden gegevens. Een voorbeeld hiervan is het door de Universiteit Utrecht ontwikkelde Pharmo-databasesysteem met de complete medicatiegegevens van 450.000 Nederlanders van de afgelopen 10 jaar, gekoppeld aan ziekenhuisopnamegegevens (Herings e.a. 1992).

De eigenschappen van een geneesmiddel vergeleken met andere geneesmiddelen Wanneer een nieuw geneesmiddel is geregistreerd, wil men graag weten hoe de effecten in de dagelijkse praktijk zich verhouden tot de effecten van andere middelen die al eerder voor dezelfde indicatie zijn geregistreerd. In farmaco-epidemiologisch onderzoek kunnen patiënten die een bepaald middel gebruiken, vergeleken worden met patiënten die een ander middel voor dezelfde indicatie gebruiken. Diverse uitkomsten kunnen hierbij worden gebruikt, zoals het gebruik van comedatie tegen eventuele bijwerkingen en het aantal ziekenhuisopnames. Een voorbeeld hiervan is een onderzoek van Mittmann e.a. (1999). In dit onderzoek werd het voorschrijven van diverse groepen antidepressiva bij ouderen onderzocht door het meten van bijwerkingen en de ernst van de depressieve stoornis. Zij ontdekten dat selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) steeds meer werden voorgeschreven, maar er waren ook aanwijzingen dat patiënten een snellere respons hadden bij het gebruik van tricyclische antidepressiva (TCA's) en mono-amine-oxidaseremmers.

Farmaco-economische aspecten De aandacht voor de economische aspecten van het voorschrij-

ven van geneesmiddelen is de laatste jaren toenomen. Veel onderzoeken zijn gebaseerd op RCT's waarbij retrospectief kosten zijn berekend op basis van factoren die met het gebruik van bepaalde middelen samenhangen (Docherty 1999; Sclar e.a. 1998). Tekortkomingen van een dergelijke opzet voor dit doel werden door Conner e.a. (1999) beschreven. Een voorbeeld van een farmaco-economisch onderzoek dat geen gebruik maakt van gegevens van RCT's, is het onderzoek van Hylan e.a. (1998). Zij vergeleken de directe kosten van het voorschrijven van TCA's met SSRI's en gebruikten daarvoor gegevens van zorgverzekeraars in de Verenigde Staten. De directe gezondheidszorgkosten waren voor patiënten die fluoxetine gebruikten lager dan voor patiënten die TCA's of sertraline gebruikten. Er wordt geconcludeerd dat de kosten van de directe gezondheidszorg per antidepressivum verschillen.

CONCLUSIE

Farmaco-epidemiologisch onderzoek is van belang voor de psychiatrie. RCT's blijven noodzakelijk om de werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen onder gecontroleerde omstandigheden aan te tonen, maar farmaco-epidemiologische onderzoeken zijn steeds belangrijker voor inzicht in de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen in de dagelijkse klinische praktijk.

 Wij danken prof. dr. H.G.M. Leufkens voor zijn kritische commentaar op het manuscript.

LITERATUUR

- Anoniem. (2000). Granulocytopenie bij gebruik van olanzapine (Zyprexa) en quetiapine (Seroquel). *Geneesmiddelen Bulletin*, 34, 135-136.
- Conner, T.M., Crismon, M.L., & Still, D.J. (1999). A critical review of selected pharmaco-economic analyses of antidepressant therapy. *The Annals of Pharmacotherapy*, 33, 364-372.
- Docherty, J.P. (1999). Cost of treating mental illness from a managed

- care perspective. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 49-52.
- Dubbelman, Y.D., Thung, F.H., & Heeringa, M. (1998). Ernstige dyskinesieën tijdens behandeling met risperidon en fluoxetine. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 142, 1508-1511.
- Gezondheidsraad (1991). *Postmarketing surveillance in Nederland: advies uitgebracht door de Gezondheidsraadcommissie Postmarketing surveillance*. 's-Gravenhage: Gezondheidsraad.
- Gregor, K.J., Hylan, T.R., van Dijk, P.C., e.a. (1998). Outpatient antidepressant utilization in a Dutch sick fund. *The American Journal of Managed Care*, 4, 1150-1160.
- Herings, R.M., Bakker, A., Stricker, B.H., e.a. (1992). Pharmacomorbidity linkage: a feasibility study comparing morbidity in two pharmacy based exposure cohorts. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 46, 136-140.
- Hylan, T.R., Crown, W.H., Meneades, L., e.a. (1998). Tricyclic antidepressant and selective serotonin reuptake inhibitors antidepressant selection and health care costs in the naturalistic setting. A multivariate analysis. *Journal of Affective Disorders*, 47, 71-79.
- Isacsson, G., Redfors, I., Wasserman, D., e.a. (1994). Choice of antidepressants: questionnaire survey of psychiatrists and general practitioners in two areas of Sweden. *British Medical Journal*, 309, 1546-1549.
- Lawson, D.H. (1984). Pharmacoepidemiology: a new discipline. *British Medical Journal*, 289, 940-941.
- Leufkens, H.G., & Urquhart, J. (1994). Variability in patterns of drug usage. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 46, 433-437.
- Leufkens, H.G., & Heerdink, E.R. (1996). Post-marketing surveillance. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 140, 1201-1202.
- McBride, W.G. (1961). Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet*, 11, 1358.
- Medicines Control Agency, Committee on Safety of Medicines, Royal College of General Practitioners, British Medical Association and Association of the British Pharmaceutical Industry. (1994). Guidelines for Company-sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines (SAMM) guidelines. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 38, 95-97.
- Mittmann, N., Herrmann, N., Shulman, K.L., e.a. (1999). The effectiveness of antidepressants in elderly depressed outpatients. A prospective case series study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 690-697.
- Nolen, W.A. (1997). Redactioneel: De psychiater en de farmaceutische industrie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 39, 631-633.
- Roos, J.C. (1999). Klinische onderzoekers en farmaceutische industrie. *Liaisons dangereuses*. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 7, 1668-1671.
- Sclar, D.A., Skaer, T.L., Robison, L.M., e.a. (1998). Economic outcomes with antidepressant pharmacotherapy. A retrospective intent-to-treat analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 13-17.
- Stricker, B.H.Ch., in 't Veld, B.A., & Feenstra, J. (1999). Noodzaak van 'postmarketing surveillance'. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 143, 711-713.
- Strom, B.L. (1994). *Pharmacoepidemiology*. New York: John Wiley & Sons.

AUTEURS

J.J. STOLKER is als psychiater verbonden aan Altrecht Geestelijke Gezondheidszorg, afdeling Wier, Den Dolder, en als onderzoeker aan de Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht.

W.E.E. MEIJER is als onderzoeker verbonden aan de Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht.

G.W.K. HUGENHOLTZ is als apotheker verbonden aan Altrecht Geestelijke Gezondheidszorg, Den Dolder, en als onderzoeker aan de Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht.

W.A. NOLEN is hoogleraar psychiatrie, in het bijzonder in de farmacotherapie (Universitair Medisch Centrum Utrecht) en tevens verbonden aan Altrecht Geestelijke Gezondheidszorg in Utrecht.

E.R. HEERDINK is als universitair docent verbonden aan de Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht.

Correspondentieadres: J.J. Stolker, Altrecht Geestelijke Gezondheidszorg, afdeling Wier, Dolderseweg 164, 3734 BN Den Dolder. E-mail: j.stolker@altrecht.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 5-9-2001.

SUMMARY

Pharmacoepidemiological research in psychiatry – J.J. Stolker, W.E.E. Meijer, G.W.K. Hugenholtz, W.A. Nolen, E.R. Heerdink –

In this article the methods used in pharmacoepidemiology are discussed, the differences between randomised clinical trials and observational research are considered, and the possibilities and weaknesses of pharmacoepidemiological research in psychiatry are discussed. Pharmacoepidemiology makes it possible to get additional insights in effectiveness and safety of psychotropics in clinical practice.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 4, 275-280]

KEYWORDS pharmacoepidemiology, psychotropic drugs