

Ziektewinst

door A. Kaasenbrood

Samenvatting

In deze inmiddels anekdotische bijdrage schetst de auteur de lotgevallen van het middel clozapine op de Amerikaanse markt. Door een samenloop van omstandigheden heeft de firma Sandoz in de VS niet alleen de verantwoordelijkheid voor de productie van het middel gekregen, maar ook voor de bewaking van de negatieve bijwerkingen. De gevolgen voor de patiënten waren in eerste instantie ingrijpend. Momenteel *lijkt* er sprake van een verandering ten goede.

Inleiding

De acceptatie en de verdeling van geneesmiddelen vinden in Nederland meestal geruisloos plaats. Het komt zelden voor dat een geneesmiddel ophef veroorzaakt wanneer het vrijgegeven wordt voor de Nederlandse markt. Eveneens staan medicijnen slechts zelden ter beschikking van een kleine groep gelukkigen, terwijl anderen, die het middel even hard nodig hebben, zich het gebruik financieel niet kunnen veroorloven. Dat dit in de Verenigde Staten anders ligt werd onlangs weer eens aangetoond. Nog geen jaar geleden accepteerde de Food and Drug Administration clozapine (Amerikaanse merknaam Clozaril, in Nederland Leponex, fabrikant Sandoz) onder merkwaardige voorwaarden op de Amerikaanse markt. Een recent nummer van *Hospital and Community Psychiatry** is hieraan gewijd. Hierin kwamen de verschillende partijen die bij de verkoop of het gebruik betrokken zijn, aan het woord.

Clozapine, een wonderpil

Sinds vijfendertig jaar beschikt de psychiatrie over effectieve medicamenten tegen psychose. Gedurende het jarenlange gebruik bleek echter dat niet alleen tien à twintig procent van de patiënten onvoldoende herstelde, maar bovendien dat deze middelen ongewenste, soms zelfs

invaliderende, bijwerkingen hadden. Met name gaat het dan natuurlijk om het Extrapiramidale Syndroom en de Tardieve Dyskinesie. Zowel voor de therapieresistente patiënten als de patiënten met deze ongewenste bijwerkingen is er dan ook lang naar een alternatief voor de conventionele antipsychotica gezocht.

Dit alternatief leek gevonden met clozapine: Door de afwijkende chemische structuur en het ongebruikelijke aangrijpingspunt stelde men clozapine te boek als een atypisch antipsychoticum, tot nu toe het enige. Bij onderzoek bleek het middel niet alleen effectief waar de bekende middelen het af lieten weten, maar ontbraken bovendien de invaliderende bijwerkingen die de conventionele antipsychotica zo gevreesd maakten. Toen men het middel begin jaren zeventig uitgebreid testte, bleek het echter niet alleen heilzaam te zijn. Twee procent van de patiënten ontwikkelde een, in potentie dodelijke, bijwerking: leucopenie. Acht patiënten overleden aan een agranulocytose. Dit was reden voor Sandoz om het middel wereldwijd terug te trekken.

De speurtocht naar alternatieven voor clozapine wierp echter weinig vruchten af. Enkele jaren geleden testten onderzoekers clozapine dan ook opnieuw, ditmaal onder strenge voorzorgsmaatregelen. De verdienstelijke eigenschappen werden andermaal vastgesteld: dertig procent van de therapieresistente patiënten herstelde aanzienlijk; patiënten die met de 'oude' antipsychotica ernstige bijwerkingen vertoonden, ontwikkelden die klachten bij clozapinegebruik niet. Daarnaast bleek men nu ook in staat om de gevaarlijke bijwerking te bewaken. Door de eerste vier maanden eenmaal per week, en nadien eenmaal per maand, het bloed van patiënten te controleren kwam men beschadiging van de witte bloedreeks tijdig op het spoor, zodat het clozapinegebruik gestaakt kon worden voordat de bijwerking gevaarlijk werd. En daarmee leek de weg vrij voor toepassing.

Voorwaardelijke erkenning

Het Nederlands College ter beoordeling van geneesmiddelen erkende clozapine onvoorwaardelijk voor patiënten met therapieresistente psychosen en met ernstige bijwerkingen van de conventionele antipsychotica. Wanneer de behandelend arts de noodzakelijke bloedcontroles uitvoert is het middel immers nauwelijks gevaarlijk. In de Verenigde Staten liep het allemaal wat anders. Sandoz besloot namelijk de bloedcontroles in eigen beheer uit te voeren. Hiertoe werden twee andere bedrijven aangezocht. Caremark inc. haalt het bloed van alle clozapinepatiënten op en brengt het naar centrale laboratoria. Roche Biomedical Laboratories beheert de laboratoria die de bloedmonsters analyseren. Wanneer de waarde normaal is, wordt de therapie voortgezet. Is de waarde niet normaal, of wordt er helemaal geen bloedmonster afgenomen, dan stopt Sandoz de toelevering en wordt het gebruik dus ge-

staakt. Het gehele pakket (productie, transport en bloedbepalingen, samengevat onder de naam Clozaril Patient Management System, afgekort CPMS) kost \$ 172,- (f 290,-) per week, onafhankelijk van de plaats waar de patiënt opgezocht moet worden en dosis van het middel. Ter vergelijking: in Nederland bedraagt de weerprijs gemiddeld f 35,- (exclusief f 5,- voor de bloedbepaling). Het gehele CPMS-pakket werd vervolgens ter controle voorgelegd aan de FDA... die het in z'n geheel vrijgaf voor de Amerikaanse markt. Sandoz kreeg hiermee dus niet alleen enkele jaren het patent op de productie van een uniek geneesmiddel, maar tevens op de met de therapie samenhangende bloedcontroles.

Sandoz verdedigt de koppeling met verve. In de eerste plaats benadrukt men het revolutionaire karakter van het middel: '... as the first significant advance in the pharmacological management of schizophrenia in more than 20 years ...'. Veel patiënten zullen met clozapine sterk verbeteren, in een aantal gevallen zelfs zozeer dat ontslag uit het ziekenhuis na tientallen jaren opname weer mogelijk wordt. Uiteindelijk zal het middel, zo meldt de firma, kostenbesparend werken aangezien ziekenhuisbedden nog altijd duurder zijn dan \$ 172,- per week. Daarnaast voert men aan dat het om een gevaarlijk middel gaat dat slechts met regelmatige controles veilig voorgeschreven kan worden. Als bloedwaarden vijfmaal normaal uitvallen, zijn artsen geneigd het verder wel te geloven en nog slechts sporadisch te controleren. Kortom: clozapine mag ook wel wat extra's kosten.

De ziektekostenverzekeraars zijn echter beduidend minder enthousiast. In de helft van de staten is men niet bereid dit bedrag voor alle patiënten die het middel nodig hebben, neer te tellen. De psychiatrische ziekenhuizen zijn vaak niet in staat het middel binnen hun budget aan voldoende patiënten te leveren. Als gevolg hiervan ontvangt slechts een deel van de patiënten, bij wie het aangewezen is, clozapine ook daadwerkelijk.

De vraag is dan ook: wie krijgt clozapine wel en wie niet? In de alledaagse praktijk zal de behandelend arts deze beslissing nemen. In feite is het echter eerder een ethisch dan een medisch probleem. Want welke verdeelsleutel is redelijk? Moeten slechts de ziekste patiënten clozapine krijgen, of juist de patiënten van wie men verwacht dat ze met clozapine ontslagen kunnen worden uit het ziekenhuis? Of moet er gewoon geloot worden? En dan hebben we het nog maar over de verdeling. Wat te denken van het volgende probleem: een gehospitaliseerde patiënt herstelt met clozapine zodanig dat hij weer naar huis kan. Echter thuis aangekomen merkt hij dat het middel niet meer betaald wordt en dus de familie voor de kosten moet opdraaien of hij het gebruik moet staken... om vervolgens weer psychotisch opgenomen te worden.

De Amerikaanse situatie is zo langzamerhand te vergelijken met de begintijd van de antibiotica: het middel is slechts beschikbaar voor een

beperkte, door de arts geselecteerde, groep patiënten én voor hen die het kunnen betalen. De patiënten zijn dan ook verontwaardigd, maar weten nog niet waar ze moeten aankloppen om hun recht te halen. Zo heeft men tegelijkertijd Sandoz aangeklaagd en de ziektekostenverzekeraars onder druk gezet om clozapine onvoorwaardelijk te vergoeden. Intussen regeert de onmacht nu de FDA de contractuele verplichtingen met Sandoz niet zomaar kan openbreken. En Sandoz zal zeker niet staan te springen om dit lucratieve contract te veranderen. Kortom, ontbinding valt binnenkort niet te verwachten, procedures tegen de firma gaan jaren duren en intussen blijft een groot aantal patiënten zieker dan ze zouden hoeven zijn.

‘Verelendung’ en commercie

De Amerikaanse situatie imponeert als een absurde vertelling. Anno 1990 is het in het rijke Westen moeilijk voor te stellen dat een geneeskrachtig en betaalbaar middel, waarvan genoeg gemaakt kan worden, niet ter beschikking kan staan van allen die het nodig hebben. Natuurlijk is de zaak niet zo simpel dat de industrie de meeste blaam treft. De gevaarlijke bijwerking, de angst voor onvoldoende regelgeving (mogelijk ingegeven door een gebleken laksheid van artsen en angst voor de strenge Amerikaanse rechter), de monopoliepositie van het middel en een gezonde koopmansgeest zijn in combinatie met onvoldoende sociale zekerheid de ingrediënten van dit drama.

In een aantal opzichten zijn we in Nederland tegen een dergelijke ontwikkeling beschermd. Zo worden alle psychiatrische kosten uit één pot betaald: de AWBZ. De vrijkomende middelen door afname van het aantal opnames komen dus ten goede aan dezelfde verzekering die voor de ambulante meerkosten moet opdraaien. Het netto-effect is echter: winst. Bovendien heeft Nederland een andere traditie als het om hulpverlening gaat. Toestanden waarbij doodzieke patiënten de toegang tot het ziekenhuis geweigerd wordt omdat ze niet verzekerd zijn, komen in Nederland niet voor, en helaas in de VS wel.

Toch moet de ‘waarschuwing’ serieus genomen worden. Nederlandse artsen zullen serieus zaak moeten maken met de noodzakelijke bloedcontroles. Want daar zou Sandoz wel eens gelijk in kunnen hebben: artsen zijn laks met frequente controles die meestal normaal uitvallen. In dit verband zou het dan ook te overwegen zijn om artsennlaboratoria de controlerende functie op zich te laten nemen. Deze zijn immers beter uitgerust voor jarenlange, frequent plaatsvindende, controles.

Een tweede, niet direct in het oog springend, maar minstens even droevig resultaat van de Amerikaanse ontwikkeling is de toegang die de farmaceutische industrie heeft gekregen tot een ‘privé-sector’ van de gezondheidszorg: de therapie. Ofschoon dit gevaar in Nederland klein

is, moeten we toch steeds voorkomen dat het ooit zo ver komt. De erkenning van Leponex geeft de Nederlandse gezondheidszorg de gelegenheid haar zorgvuldigheid te bewijzen. Laten we hopen dat het geschonken vertrouwen niet beschaamd wordt. De invloed van de industrie op de gezondheidszorg is al groot genoeg.

Postscriptum

Tussen het schrijven van deze bijdrage en de publikatie ervan is inmiddels enige tijd verstreken. De hier geschetste praktijk is inmiddels gewijzigd. Om de tekst te actualiseren is deze dan ook toegestuurd aan de firma Sandoz, die de volgende correcties toevoegde:

'Het artikel is gebaseerd op de situatie zoals die in oktober 1989 bestond. Inmiddels is de situatie drastisch gewijzigd. In januari 1991 is een vaste koppeling tussen Leponex en het CMPS in de Verenigde Staten losgelaten. Dit heeft onder andere geresulteerd in een forse daling van de behandelingskosten. In Nederland blijft de situatie ongewijzigd. Bij Leponex-gebruik is een adequate en regelmatige bloedbeeldcontrole noodzakelijk. De verantwoordelijkheid voor een veilig Leponex-gebruik ligt in Nederland bij de behandelend arts.'

Daarmee is deze bijdrage grotendeels geschiedenis geworden. Als zodanig bevat het echter wel dezelfde wijze les voor de toekomst: 'Be careful out there!'

* Hospital & Community Psychiatry, Vol. 41: no. 8, augustus 1990.

Summary: The gains of illness

In this, by now anecdotal, contribution the author sketches the events concerning clozapine on the American market. A combination of circumstances has led to the producer, Sandoz, being responsible not only for the production of the drug, but for controlling the negative side-effects as well, with at first adverse consequences for the patients. At the moment there seems to be a change for the better.

De auteur is psychiater te Amsterdam en onderzoeker voor het NcGv te Utrecht.
Correspondentieadres: Postbus 5103, 3502 JC Utrecht.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 10-7-1991.