

OPEN OVER BELANGEN

Richtlijnontwikkelaars kunnen niet om betrokken experts heen

Werkgroepen zijn bij de ontwikkeling van richtlijnen afhankelijk van experts. Velen van hen hebben banden met de farmaceutische industrie. Door daar heel open en zuiver over te zijn, is het gevaar van ongewenste beïnvloeding grotendeels te ondervangen.

LEX GOUDSWAARD C.S.

De multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement die medio 2006 verscheen, is een gezamenlijk project van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). De wetenschappelijke verenigingen van huisartsen en deelnemende medisch specialisten hebben de richtlijn geautoriseerd.

Eind november leidde een presentatie ervan op het NHG-congres tot berichten van huisarts Hans van der Linde en journalist Joop Bouma in Trouw en in de rubriek NieuwsReflex van Medisch Contact.¹ Volgens hen is de richtlijn via werkgroepleden beïnvloed door de farmaceutische industrie. Daarnaast zou er volgens Bouma en Van der Linde onvoldoende wetenschappelijk bewijs zijn voor het verlagen van de streefwaarde.^{2,3} (Zie kader.)

Evidence-based richtlijnen, zoals die door het NHG en het CBO worden ontwikkeld, behoren objectief en onafhankelijk te zijn. Dat betekent dat wordt gebruikgemaakt van de principes van evidence-based richtlijnontwikkeling en dat beïnvloeding door bijvoorbeeld de farmaceutische industrie of beroepsbelangen zoveel mogelijk wordt uitgesloten.⁴ In de tekst van de richtlijn moeten de aanbevelingen inclusief onderbouwing zodanig worden gepresenteerd, dat duidelijk is wat berust op wetenschappelijk bewijs en wat - bij gebrek daaraan - op consensus in de werkgroep.

De laatste jaren is er veel discussie geweest over (vermeende) ongewenste beïnvloeding van richtlijnen. In 2005 zorgde een artikel in Nature voor de nodige opschudding.⁵ In een internationaal onderzoek onder 685 auteurs die een bijdrage hadden geleverd aan richtlijnen, bleek dat 35 procent een belangenverstrengeling meldde. Dit varieerde van een subsidie voor onderzoek tot een adviseurschap of aandeelhouderschap

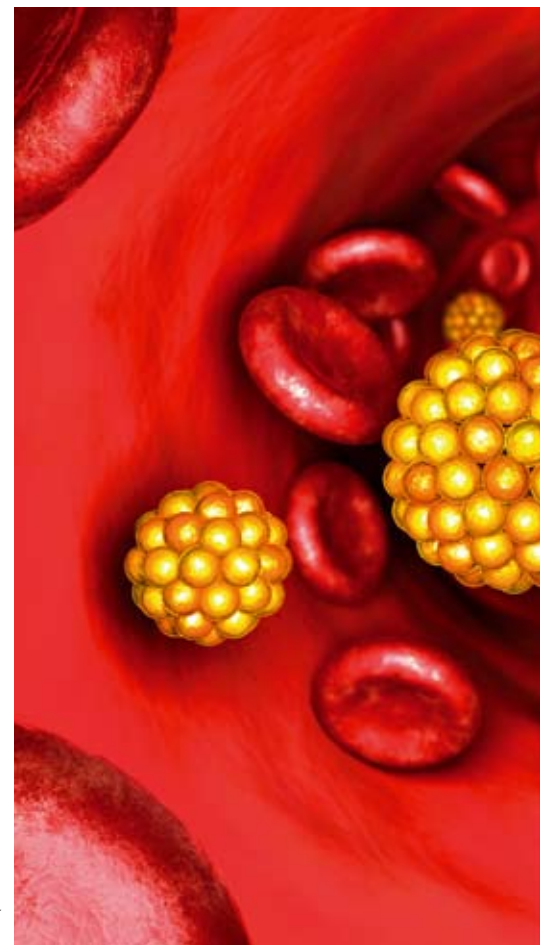
de firma wiens geneesmiddelen werden besproken in de richtlijn waarvan zij medeauteur waren.⁶

Hoewel de situatie in Nederland gunstiger lijkt, heeft ook in ons land een groot deel van de medisch specialisten, vooral de academische 'opinieleiders', op enigerlei wijze banden met de industrie.⁷ Vaak gaat het om financiële ondersteuning van onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek of geaccrediteerde nascholing voor huisartsen. Maar soms gaat het verder, zoals een betaalde functie als adviseur van een farmaceutisch bedrijf. De

Veel specialisten hebben banden met de industrie

bij een farmaceutische firma. In een ander onderzoek onder 192 auteurs van 44 Noord-Amerikaanse en Europese richtlijnen bleek dat 81 procent banden had met de farmaceutische industrie. Maar liefst 59 procent had banden met

Via deelname aan zogeheten 'seeding trials' kan het voorschrijfgedrag van een huisarts worden beïnvloed.



expertise van opinieleiders wordt ook ingezet bij onafhankelijke richtlijnontwikkeling van CBO en NHG. Overigens lopen niet alleen medisch specialisten, maar ook huisartsen gevaar door de farmaceutische industrie te worden beïnvloed, bijvoorbeeld door beloning van een bepaald voorschrijfgedrag via deelname aan zogenaamde *seeding trials*.

In het boek *Slikken* van journalist Joop Bouma uit 2006, noemt de auteur concrete voorbeelden van invloed via medici op richtlijnen.⁸ Dit was voor de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) aanleiding om in opdracht van de minister van Volksgezondheid een onderzoek in te stellen. De inspectie kwam tot de voorlopige conclusie dat alleen in de richtlijnen van het NHG en het CBO waarborgen zijn ingebouwd die invloed vanuit de farmaceutische industrie voorkomen.⁹ Wel komt er een vervolgonderzoek naar onder meer het voorschrijfgedrag van beroepsbeoefenaars conform de richtlijnen, een enquête onder werkgroepleden en een beoorde-

FARMACEUTISCHE INDUSTRIE PALMT MEDISCHE OPINIELEIDERS IN

HANS VAN DER LINDE

Er bestaat voor artsen geen begin van een aanleiding om LDL-cholesterolwaarden als richtsnoer te gebruiken bij het voorschrijven van statines. De interventietrials TNT en IDEAL hebben dat overduidelijk bewezen. Verhoogd LDL is weliswaar een risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen, maar medicamenteuze verlaging van LDL als doel op zichzelf is zinloos en geeft geen reductie van dat risico. Een sterkere daling van het LDL sorteert geen effect op harde eindpunten (zie www.geneesmiddelenbulletin.nl, zoekterm: statines, Gebu 2007; 41: 97-98).

Uit de IDEAL-studie blijkt dat een sterke verlaging van het LDL-cholesterol met 80 mg atorvastatine (Lipitor) niet beter scoort dan een aanzienlijk lagere daling met 20 mg simvastatine (Zocor), maar wel veel meer bijwerkingen geeft. Het effect van statines berust wellicht op andere werkingsmechanismen dan LDL-verlaging. Een medicus kan uit het voorgaande maar één consequentie trekken: zet alle patiënten vanaf een bepaald risico op 20 mg simvastatine en controleer daarna niet meer de cholesterolwaarden. Dat is best evidence en best practice: een minimum aan hinderlijke en schadelijke bijwerkingen en een vooralsnog optimaal effect. De besparing van 180 miljoen euro per jaar die daaruit voortvloeit, is mooi meegenomen.

LDL als richtsnoer voor farmacotherapie is een uitvinding van de farmaceutische industrie. Artsen die op grond van een verhoogd LDL hoge doseringen gepatenteerde statines voorschrijven, zijn de gedroomde kans van farmamarketing. De tienduizenden cardiologen en internisten die jaarlijks wereldwijd worden ingevlogen naar zorgvuldig geregisseerde internationale congrescircussen zijn inmiddels geïndoctrineerd.

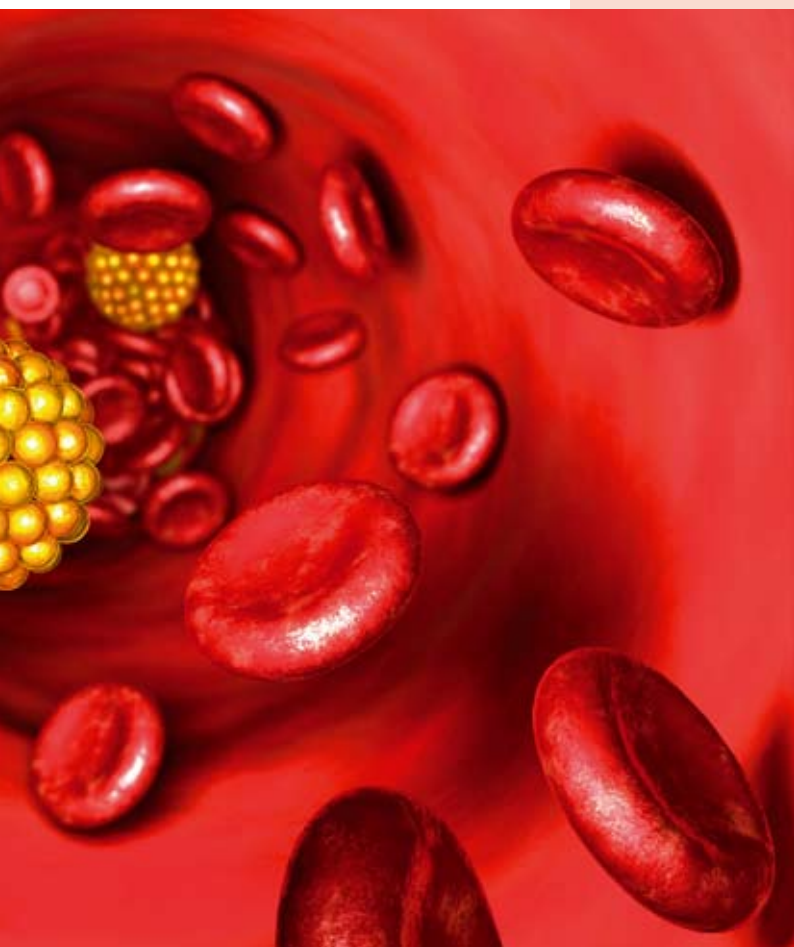
Planmatig palmt de industrie de medische opinieleiders in. Geen richtlijncommissie is er meer van verschoond, zo heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) vastgesteld - ook de CBO-richtlijncommissie kent belangenverstengeling. Dat betekent dat mensen een dubbele agenda hebben en een dubbele loyaliteit. Zij spreken als zij moeten zwijgen en zwijgen als zij moeten spreken.

Zo is het LDL als behandelmaat in de richtlijn gekomen en zo kon het gebeuren dat Crestor (rosuvastatine) in de CBO-richtlijn en de NHG-standaard kwam. Het middel voldoet van geen kant aan de vereisten voor een preventief geneesmiddel: geen bewezen veiligheid en werkzaamheid. De CBO-richtlijn is volgens betrokkenen tot stand gekomen door compromissen (lees koehandel) die niet stoelen op wetenschappelijk gefundeerde standpunten.

De wens tot consensus met de specialistische geneeskunde heeft het NHG na jarenlang onderhandelen, doen berusten in standpunten die niet zijn te verdedigen. Overigens staat de integriteit van het NHG daarbij recht overeind; het heeft erger weten te voorkomen.

Dat alles weerhoudt de opstellers van de CBO-conceptrichtlijn er niet van om op bladzijde 9 te stellen: 'Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, is het raadzaam dit gedocumenteerd en beargumenteerd te doen.' Een gotspe.

Hans van der Linde,
huisarts in Capelle aan den IJssel



BEELD: ANP

ling van ondertekende belangenverklaringen.

Zoals ook de inspectie stelt, zijn voor 'grote' onderwerpen als diabetes en cardiovasculaire aandoeningen nauwelijks experts te vinden die geen banden hebben (gehad) met de industrie. Om die reden zaten ook in de multidisciplinaire werkgroep van de richtlijn Cardiovasculair risicomanagement leden met 'belangen'. Alle werkgroepleden hebben een verklaring met hun eventuele belangen ingevuld. Dat garandeert niet dat ongewenste beïnvloeding van welke aard ook helemaal is uitgesloten. Maar gezien de hoofdtekst van de richtlijn lijkt een serieuze beïnvloeding in dit geval onwaarschijnlijk. De aanbevelingen in de richtlijn en vooral de bijbehorende onderbouwing geven daarover meer uitsluitel.

STREEFWAARDE

De huidige richtlijn streeft bij patiënten met een verhoogd risico, maar zonder hart- en vaatziekten (HVZ) én een LDL-waarde hoger dan dan 2,5 mmol/l naar een LDL-cholesterolreductie van minimaal 1,0 mmol/l. En bij patiënten met diabetes type 2 (DM2) of HVZ hart- en vaatziekten (HVZ) wordt gestreefd naar een LDL-waarde lager dan 2,5 mmol/l. Voor patiënten uit beide categorieën luidt het advies te starten met simvastatine (Zocor) of - bij interacties of con-

Sommige patiënten kunnen LDL-verlagers krijgen

tra-indicaties - pravastatine (Selektine). Alleen bij een subgroep van patiënten met een sterk verhoogd risico (verscheidene hartinfarcten, oncontroleerbare andere risicofactoren of een sterk belaste familieanamnese) kan 'worden overwogen (initieel of in tweede instantie) atorvastatine (Lipitor) of eventueel rosuvastatine (Crestor) voor te schrijven' als de streefwaarde niet haalbaar is.

Dat betekent dat slechts een kleine groep patiënten in aanmerking komt voor behandeling met hoge doseringen van deze krachtige en ook duurdere LDL-verlagers. De overgrote meerder-

heid (zowel voor de primaire als secundaire preventie van HVZ) kan volgens de richtlijn volstaan met de standaardbehandeling (starten met simvastatine of pravastatine), ongeacht of zij de LDL-streefwaarde zullen halen. De onderbouwing van deze aanbeveling is te lezen in noot 39 van de standaard.

Op basis van drie grote interventiestudies is geconcludeerd dat door een hoge dosis atorvastatine ten opzichte van standaardbehandeling het risico voor nieuwe HVZ waarschijnlijk afneemt. Dit gaat echter gepaard met extra bijwerkingen en de winst in termen van cardiovasculaire en totale sterfte is onbewezen. Van rosuvastatine wordt benadrukt dat er nog geen onderzoeken op harde eindpunten beschikbaar zijn. Deze aanbevelingen zijn dus zeer terughoudend over het gebruik van nieuwe, krachtige cholesterolverlagers. Alleen voor een klein aantal selecte gevallen worden ze in overweging gegeven.

De werkgroep heeft na zorgvuldige discussie op basis van consensus tot deze weinig 'agressieve' aanbevelingen besloten. Hierbij was geen sprake van merkbare druk van een der medisch-specialistische partijen om tot agressievere aanbevelingen te komen. De motivering geeft geen aanleiding om beïnvloeding door de farmaceutische industrie te vermoeden.

VERWARRING

Met betrekkelijk weinig patiënten op deze duurdere middelen, zou wellicht goed zijn te leven. Maar het is vooral dit onderdeel dat aanleiding heeft gegeven tot veel verwarring en het leidt er mogelijk toe dat het in de praktijk het minst goed wordt gevolgd. Een deel van de verwarring kan zijn ontstaan doordat de samenvattingskaart van het NHG de richtlijn niet geheel correct weergeeft. Onder het kopje 'Medicamenteuze behandeling' staat dat patiënten met HVZ 'een andere statine, bijvoorbeeld atorvastatine' moeten krijgen als de LDL-streefwaarde van 2,5 mmol/l met simvastatine of pravastatine niet wordt gehaald. Ook de CBO-samenvattingskaart is niet volledig. De kaart adviseert bij deze categorie alleen 'statine bij LDL >2,5 mmol/l'. Beide samenvattingen vermelden dus niet dat bij patiënten met DM2 of een HVZ ongeacht het bereiken van de streefwaarde kan worden volstaan met de standaardbehandeling en dat atorvastatine (of eventueel rosuvastatine) uitsluitend moet worden overwo-

Met de richtlijnen zijn forse kostenbesparingen mogelijk.

gen bij selecte gevallen.

Een aantal artikelen en ingezonden brieven in Medisch Contact over deze richtlijn suggereert ook een ruimer indicatiegebied voor de duurdere statines dan de richtlijn aanbeveelt. Ook dat kan hebben bijgedragen aan de verwarring.^{10 11}

Er zijn aanwijzingen dat er in de dagelijkse praktijk nog onvoldoende volgens de richtlijn wordt voorgeschreven. De omzet van simvastatine stijgt weliswaar sterk (een te verwachten effect gezien de uitbreiding van de indicaties). Maar die van atorvastatine en rosuvastatine doen dat ook, terwijl juist op basis van de terughoudende aanbevelingen in

DE FOTO IS HELAAS
NIET BESCHIKBAAR
VOOR INTERNET

DE FOTO IS HELAAS NIET BESCHIKBAAR VOOR INTERNET

BEELD: HH

gen mogelijk met behoud van kwaliteit van zorg. De eventuele meerkosten van de uitbreiding van de indicaties voor generieke statines zou daarmee wel eens ruimschoots kunnen worden gefinancierd met de besparingen die substitutie oplevert.

AANGESCHERPT

Binnenkort starten CBO en NHG met subsidie van ZonMw de herziening van de richtlijn. Opnieuw zal een werkgroep worden samengesteld waarin deskundigheid het uitgangspunt is. Zowel eerste- als tweedelijnsdisciplines worden uitgenodigd. Gezien het multidisciplinaire karakter van het onderwerp wordt gestreefd naar gemeenschappelijke eindproducten (inclusief samenvattingskaarten) die zowel in de eerste als tweede lijn goed moeten worden geïmplementeerd.

Om het risico op beïnvloeding nog verder te beperken, wordt de procedure op een aantal punten aangescherpt. Voor het selecteren van werkgroepleden wordt vooraf gevraagd naar gedetailleerde belangenverklaringen, waarna op basis van transparante criteria een keuze wordt gemaakt. Voor werkgroepleden zouden criteria kunnen gelden die Smulders onlangs heeft geformuleerd.¹⁶ Daarover worden beslissingen genomen voordat de nieuwe werkgroep en voorzitter (voor wie extra stringente eisen kunnen gelden) worden geïnstalleerd. Bij publicatie van de richtlijn zullen alle contacten met de industrie expliciet worden vermeld.

Daarnaast is het gezien de huidige onrust noodzakelijk de 'gewraakte' passages nog eens goed onder de loep te nemen en te streven naar formuleringen die niet voor meerdere uitleg vatbaar zijn. Eenduidig en helder geformuleerde aanbevelingen komen de implementatie van een richtlijn ten goede.¹⁷

Zoals in de eerste versie reeds aangekondigd zullen in deze revisie ook de niveaus van bewijsvoering worden vermeld, zodat het verschil tussen aanbevelingen op basis van klinisch onderzoek en op basis van consensus binnen de werkgroep beter zichtbaar wordt. Tevens moet er een antwoord komen op de hamvraag: is behandeling met de nieuwere en duurdere cholesterolverlagers effectiever op harde eindpunten dan die met de standaardbehandeling met generieke middelen? Het gaat daarbij overigens niet alleen over statines, maar ook over duurdere bloeddrukverlagers

SAMENVATTING

- Voor 'grote' onderwerpen als diabetes en cardiovasculaire aandoeningen zijn nauwelijks experts te vinden die geen banden hebben (gehad) met de industrie.
- Alleen de richtlijnen van NHG en CBO bouwen waarborgen in om invloed vanuit de farmaceutische industrie te voorkomen, blijkt uit een voorlopige conclusie van de inspectie.
- De aanbevelingen in de richtlijn Cardiovasculair risicomanagement over het gebruik van krachtiger en duurdere LDL-verlagers zijn zeer terughoudend. Daarom is ongewenste beïnvloeding door de farmaceutische industrie onwaarschijnlijk.
- Forse kostenbesparingen met behoud van kwaliteit van zorg zijn mogelijk als artsen in de dagelijkse praktijk meer volgens deze richtlijn voorschrijven.

en bloedverdunners. Om elke schijn van beïnvloeding te voorkomen, moet worden overwogen het antwoord op vragen waaraan een belangrijk commercieel belang verbonden is, ter additionele toetsing voor te leggen aan neutrale deskundigen.¹⁶ Door al deze aanpassingen - die voor een deel overigens al *common practice* zijn - zal in de toekomst onnodige verwarring rondom deze richtlijn hopelijk niet meer aan de orde zijn. ■

dr. A.N. Goudswaard,
huisarts en hoofd afdeling Richtlijnonwikkeling en Wetenschap NHG

prof. dr. Y.M. Smulders,
internist/vasculair geneeskundige en lid werkgroep richtlijn multidisciplinair cardiovasculair risicomanagement

dr. J.S. Burgers,
programmameerder CBO en secretaris werkgroep richtlijn multidisciplinair cardiovasculair risicomanagement

prof. dr. W.A.B. Stalman,
huisarts en voorzitter werkgroep richtlijn multidisciplinair cardiovasculair risicomanagement

Correspondentieadres: lgoudswaard@nhg.org; c.c.: redactie@medischcontact.nl

Y.M. Smulders ontvangt via een multidisciplinaire onderzoeksstichting ondersteuning voor wetenschappelijk onderzoek van diverse farmaceutische bedrijven. In het verleden heeft hij vergoedingen ontvangen voor werkzaamheden verricht in het kader van geaccrediteerde nascholing.

De literatuurlijst vindt u onder de digitale versie van dit artikel op www.medischcontact.nl.

de richtlijn mocht worden verwacht dat deze zouden stabiliseren of juist dalen.¹² Ook andere gegevens wijzen erop dat er nog veel substitutie mogelijk is van duurdere naar goedkopere statines, zonder dat daarbij de huidige richtlijn of de kwaliteit van de behandeling geweld wordt aangedaan.¹³

Een meer intensieve implementatie van deze multidisciplinaire richtlijn bij alle voorschrijvers in combinatie met substitutieprogramma's (in navolging van Engeland en Noorwegen) zal de doelmatigheid van de cholesterolverlagerende behandeling bij zowel patiënten zonder als met HVZ aanzienlijk vergroten.^{14 15} Anders gezegd: met de richtlijn in de hand zijn forse kostenbesparin-