

Onderzoekers die afhankelijk zijn van de farmaceutische industrie ruïneren onze gezondheid

Net als Amerika moet ook de EU resultaten van farmaceutisch onderzoek verplicht openbaar maken.

Trudy Dehue

Hoogleraar theorie en geschiedenis van de psychologie aan de Rijksuniversiteit Groningen, en auteur van 'De depressie-epidemie'.

Stel, u werkt als manager bij een groot farmaceutisch concern. Wat zou u doen in het volgende geval? U gaf onderzoekers de opdracht tot twee grootschalige internationale tests om de effectiviteit en veiligheid te onderzoeken van uw antidepressivum bij jongeren. Het middel is al een *blockbuster* onder volwassenen. Artsen schrijven het wel voor aan jongeren, maar dat gaat ‘off label’ want u hebt daarvoor geen licentie. Derhalve kunt u het niet als een medicijn voor jongeren adverteren, zodat u opdracht gaf tot die kostbare tests. Maar nu is er een vervelend probleem. Het lukte uw onderzoekers niet om de effectiviteit van het middel aan te tonen. In een van de twee tests waren de jongeren er met uw middel zelfs slechter aan toe. In de andere was er geen verschil met de placebogroep. En het nieuws is nog erger: naast allerlei nare bijwerkingen was er ook een verhoogd zelfmoordrisico in de groep die het echte middel slikte.

Wat nu? Meldt u de nieuwe onderzoeksuitkomsten ogenblikkelijk aan de bevoegde autoriteiten, omdat artsen uw medicijn immers al veel aan jongeren voorschrijven? Stelt u waarschuwend persberichten op voor medici en ouders, zodat de betrokken jongeren niet van adequate zorg verstoken blijven? De manager van de farmaceutische multinational GlaxoSmithKline besliste anders in dit waargebeurde verhaal. Het bedrijf had het antidepressivum Seroxat op jongeren laten onderzoeken in twee tests, uitgevoerd in elf landen. Dat leverde in 1998 de juist genoemde uitkomsten op. Deze bevestigden wat gebruikers vaker hadden gemeld: het komt voor dat iemand na het slikken van een SSRI (het type antidepressivum waartoe Seroxat behoort) zich plotseling met grote agressie keert tegen anderen of zichzelf. In plaats van de onderzoeksresultaten publiek te maken, besloot de verantwoordelijke manager ze deels in de doofpot te stoppen en deels als positieve resultaten te publiceren.

In een vertrouwelijk intern memo stelde ze dat de beide tests niet gemeld zouden worden bij de registratieautoriteiten omdat ze ‘niet robuust genoeg’ waren voor een licentiaanvraag. De ‘mogelijke negatieve commerciële effecten’ ervan moesten worden ‘geminimaliseerd’, omdat ‘het profiel van Seroxat niet mocht worden geschaad’. De test die geen grotere effectiviteit opleverde dan placebo, verdween in de doofpot. Over de andere test met een resultaat gelijk aan placebo liet ze een wetenschappelijk artikel schrijven met de conclusie dat Seroxat ‘over het algemeen goed te verdragen en effectief is bij adolescenten’ en dat er een paar ernstige gevallen waren van verhoogde ‘emotionele labiliteit’.

Het lukte in 2001 om dat artikel gepubliceerd te krijgen in een wetenschappelijk tijdschrift. Het werd één van de meest geciteerde publicaties die het verstrekken van antidepressiva aan jongeren bepleit. Tot in 2007 werd het besproken als een test met gunstige resultaten voor Seroxat. Toch kwam GlaxoSmithKline er niet helemaal zonder kleerscheuren vanaf. Het memo lekte uit en zwerft nu op het internet.

De verhaal speelt vlakbij ons bed, want Nederlandse medici oriënteren zich op de internationale vakliteratuur bij het zoeken naar de beste behandeling voor hun patiënten. Het laat zien hoe zorgelijk het is dat de meeste geneesmiddelen tests worden gedaan in opdracht van de fabrikanten zelf. Positieve uitkomsten zijn voor hen van levensbelang, want de waarde van hun aandelen kan zelfs dalen of stijgen alleen al met tussenuitslagen van de tests. De bedrijven houden vaker ernstige bijwerkingen verborgen, zoals blijkt uit het gegeven dat ze daar af en toe op worden betrap.

Niet alleen het verborgen houden van bijwerkingen, maar ook het ongepubliceerd laten van tegenvallende effectiviteit is een aanzienlijk probleem. Dat werkt door tot in de spreekkamer van ook Nederlandse artsen. Als alleen suc-

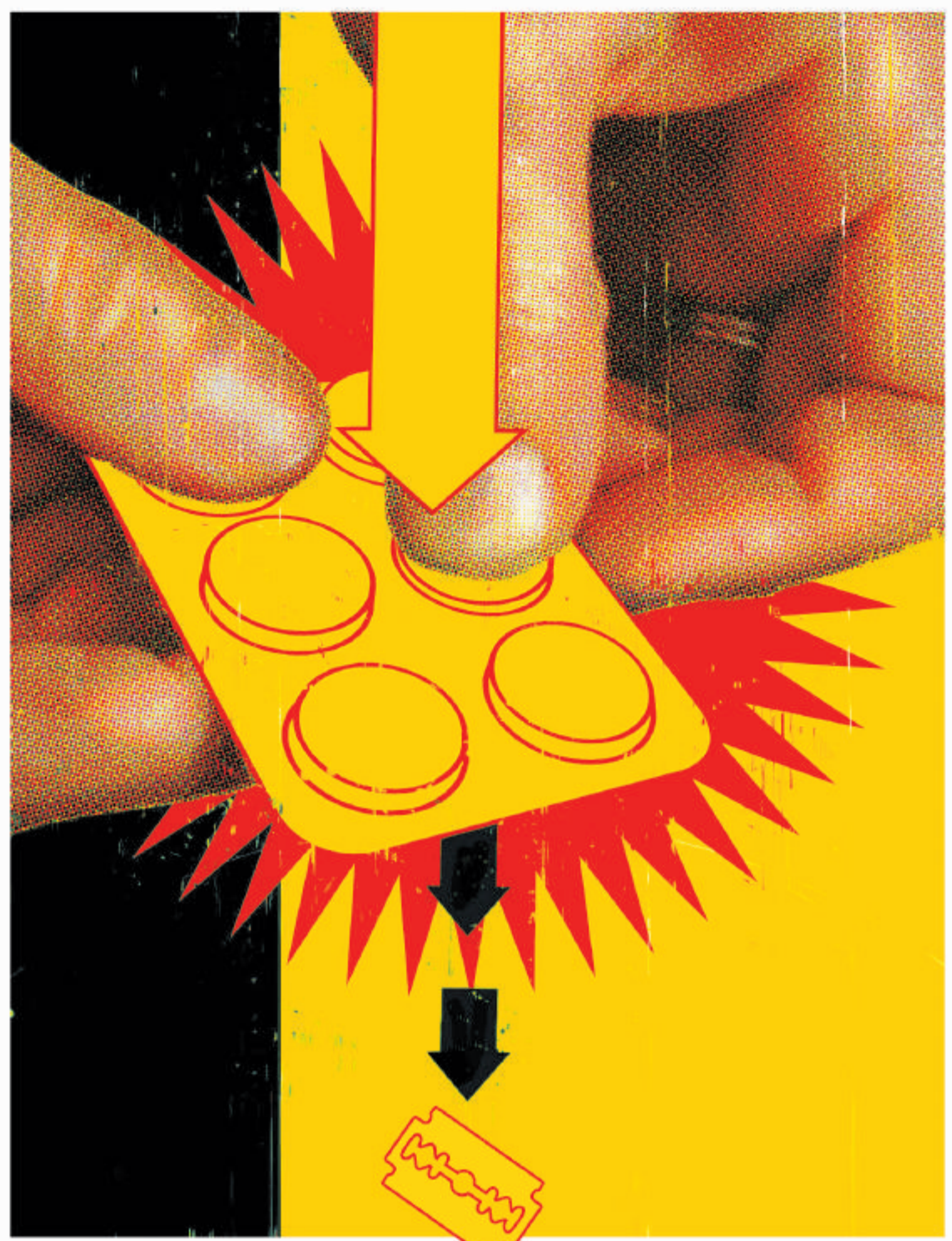
Bijwerkingen en tegenvallende effectiviteit van een medicijn worden expres niet gemeld

cesvolle experimenten openbaar zijn, ontstaat bij behandelaars een te gunstig beeld. Onafhankelijk betaalde onderzoekers bieden hiertegen van tijd tot tijd tegenwicht. Regelmatig moeten ze eerst via de rechter afdwingen dat ze alle onderzoeken mogen inzien. Vervolgens kunnen ze berekenen dat het achterhouden van onwettigvallige testuitslagen de gemiddelde uitkomst vertraait. Zo is er het artikel over verschillende merken antidepressiva, dat een onderzoeksteam onder leiding van Craig Whittington in 2004 publiceerde. Toen Whittington en zijn medewerkers ongepubliceerd gelaten experimenten met jongeren meenamen in hun berekeningen, woog het gemiddelde positieve effect niet meer op tegen de risico’s. Dat stuk verscheen in *The Lancet* en een redactioneel commentaar erbij sprak van ‘verwarring, manipulatie en falend beleid.’ Daarop reageerde een volgend redactioneel commentaar met ‘Het is meer dan gewoon een kwestie van verwarring, manipulatie en falend beleid. Het is een misdaad.’ Dat laatste mag juist zijn voor ons rechtsgevoel, maar in juridische zin klopt het niet. Nederlandse Kamerleden spraken daar onlangs nog vergeefs hun verontrusting over uit, toen staatssecretaris Bussemaker van VWS (PvdA) en minister Hirsch Ballin van Justitie (CDA) een meldingsplicht nodig noch mogelijk achtten. Het vervolg van het verhaal over GlaxoSmithKline en Seroxat voor jongeren, illustreert hoezeer daardoor de verplichting tot testen van ge-

neesmiddelen een wassen neus is. In oktober 2002 zond de BBC een programma uit getiteld *Secrets of Seroxat*. Terwijl sommige gebruikers vertelden baat te hebben bij het middel, rapporteerden velen over bijwerkingen, waaronder totaal onverwachte agressie en suïcidaliteit. Ook grote ellende bij stoppen met het gebruik komt veelvuldig voor. Kijkers overstelpten de BBC daarop met telefoontjes en e-mails, die vaak de klachten bevestigden. In een tweede uitzending waren de verhalen zo mogelijk nog schrijnender. De uitgenodigde vertegenwoordiger van GlaxoSmithKline zei echter dat dergelijke ‘anekdotische evidentie’ van weinig waarde is en beriep zich op uitkomsten van geneesmiddelen tests. Een derde uitzending, over het memo van GlaxoSmithKline en wat ermee gebeurde, ontlokte een verzuchting aan Fiona Godlee, de hoofdredacteur van het *British Medical Journal*. Godlee schreef dat het hele verhaal ‘*depressingly familiar*’ is en voegde cynisch toe dat er niet snel iets zou gebeuren, want ‘*the powerful industry lobby will make sure of that.*’ De consequenties, of liever het gebrek daaraan, van het uitgelekte memo voor GlaxoSmithKline vormen de achtergrond van die uitspraak. De MHRA, het Britse equivalent van het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), startte een onderzoek naar de affaire.

Na bijna vijf jaar studie van een miljoen documenten kwam de uitslag. President-directeur Kent Woods van de MHRA schreef op 6 maart 2008 een brief aan president-directeur Jean-Pierre Garnier van GlaxoSmithKline. Hij deelde mee dat volgens de Britse landsadvocaten strafrechtelijke vervolging van het bedrijf niet mogelijk was. Moreel gezien had het bedrijf weliswaar een misdaad begaan, maar justitie kon daar verder niets aan doen. Woods voegde toe dat hij op een wetswijziging zou aandringen bij de Britse overheid. In een persbericht van de MHRA meldde hij hetzelfde. Daarin stond ook dat er een verhoogd zelfmoordrisico is bij Seroxatgebruik door beneden achttienjarigen, dat het middel bovendien bij hen niet effectief is en dat GlaxoSmithKline dit al langer wist, maar had achtergehouden.

W e zijn nu ruim een jaar verder. Een juist verschenen artikel in het *Journal of Medical Ethics* neemt de hele affaire nog eens in ogenschouw. De sociologe Linsey McGoey, die er eerder op promoveerde, legt samen met de juriste Emily Jackson uit waarom GlaxoSmithKline niet te vervolgen was. Melding van bijwerkingen was alleen wettelijk verplicht als ze optreden ‘bij normaal gebruik’. Daar hadden de advocaten van GlaxoSmithKline zich bij de verdediging op kunnen beroepen, want het ging immers om ‘off label’ gebruik. Ook ging het om gebruik tijdens experimenten en daarvoor gold alleen een meldingsplicht van problemen als ze binnen het Verenigd Koninkrijk zelf werden uitgevoerd. McGoey en Jackson wijzen erop dat de MHRA dit ook had kunnen weten, zonder vijf jaar lang een miljoen documenten te bestuderen. Vervolgens komen ze



Illustratie Rhonald Blommestijn

met nog een ander idee. Ze signaleren dat een rechtszaak evengoed niet in het belang was van de MHRA. De advocaten van GlaxoSmithKline zouden de bal zeker hebben teruggespeeld en op hun beurt documenten, notities en e-mails van de MHRA hebben doorgespit. De spraakmakende zaak zou aldus de onmacht van de MHRA hebben blootgelegd om goed te controleren. In feite is deze instantie partij in het geheel, stellen McGoey en Jackson. Met het jarenlange onderzoek kon zij haar reputatie van waakhond redden, maar eigenlijk had een derde partij dat moeten uitvoeren. Ze bespreken ook dat de Europese registratie-autoriteiten onder moeilijke omstandigheden werken. Uit behoefte aan deregulering bij de industrie is inmiddels namelijk wél wettelijk vastgelegd dat een registratie in de ene lidstaat van de EU automatisch een licentie inhoudt in de andere. Dat levert verminderde controle op gemaakte fouten, maar het heeft nog een effect. De inkomsten van de meeste registratie-autoriteiten komen van de licentieaanvragen van de farmaceutische bedrijven. Dat geldt ook voor het Nederlandse CBG. Zo leidde de deregulering er toe dat zelfs geneesmiddelenautoriteiten elkaars concurren-

ten werden bij het binnenhalen van opdrachten van de industrie. Zonder de mogelijkheid tot strafrechtelijke vervolging bij het verhullen van onderzoeksgegevens, merken McGoey en Jackson terecht op, stelt ‘*evidence-based medicine*’ niets voor. Een belangrijke stap in de goede richting is dat er registers zijn geopend op internet, waar onderzoekers de start en de resultaten van een geneesmiddelen test kunnen melden. Als ze dat doen, kunnen tests in elk geval niet meer mysterieus verdwijnen. Maar dat wil nog lang niet zeggen dat alles nu goed is geregeld. Het onafhankelijk gefinancierde onderzoek neemt steeds verder af. Zogeheten ‘*commercial research organisations*’ (CRO’s) zijn uitgegroeid tot globaliseerde beursgenoteerde miljoenenbedrijven, niet anders dan de farmaceutische bedrijven waarvoor ze werken. Naar een schatting uit 2003 deden zij toen al 64 procent van de tests, terwijl ook academische onderzoeksinstellingen steeds meer voor de farmaceutische industrie zijn gaan werken. Deze onderzoekers zijn dus voor hun inkomsten afhankelijk van degenen die ze zouden moeten controleren. Slogans van CRO’s zoals ‘*Helping to bring miracles to market sooner*’ en ‘*Supporting the successful outcomes of clini-*

cal investigations’ drukken uit dat ze hun opdrachtgevers vooral willen helpen. Het is niet alleen overbekend dat de commerciële onderzoeksbedrijven stelselmatig met gunstiger uitslagen komen dan onafhankelijk gefinancierd onderzoek, maar ook dat hun artikelen het meest in andere artikelen worden aangehaald. Zo ontstaat stapeling van hun impact. „Medische tijdschriften zijn een verlengstuk geworden van de marketingafdeling van de farmaceutische industrie”, zei de vorige hoofdredacteur van het *British Medical Journal* in 2005 dan ook. En zijn opvolgster Godlee wreef het er onlangs nog eens in: „Er is overweldigend veel bewijs dat betaling door de industrie de opzet en verslaggeving van geneesmiddelenonderzoek vertekent”. Ook de analyse van McGoey en Jackson maakt duidelijk dat er méér maatregelen nodig zijn dan alleen een meldingsplicht op straffe van criminele vervolging.

De kwestie kwam onlangs aan de orde in de Tweede Kamer, bij een schriftelijke behandeling van de Wet op het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, die geëvalueerd en bijgesteld moet worden. Vooral de SP en de PvdA uitten zich er ongerust

over dat de wet geen meldingsverplichting voor onderzoeksresultaten formuleert. Staatssecretaris Bussemaker en minister Hirsch Ballin antwoordden begin januari echter dat vrijwillige melding de voorkeur verdient. Daarvoor gaven zij drie argumenten. Ten eerste gaan ze ervan uit dat vrijwilligheid ‘een groter draagvlak creëert dan wettelijke verplichting’. Het tweede argument is dat we nu eenmaal in tijden van deregulering leven. En het derde is dat Nederland niet strenger kan zijn dan de EU, op straffe van niet meer mee mogen doen met ‘*multicenter*’ tests die zich in verschillende landen tegelijk voltrekken.

De nota stelt verder dat tot op heden de vrijwillige meldingen van de bedrijven flink achterblijven bij die van andere onderzoeksinstellingen. De belangrijkste verklaring is dat melding een kijkje in de keuken biedt voor concurrerende bedrijven, die zelf melding achterwege laten. Verplichte melding zou dat probleem opheffen, zoals de nota ook meldt, maar daar zijn dus de genoemde bezwaren tegen. Alsof die bezwaren steekhoudend zijn. Dat we niet kunnen vertrouwen op het moreel vermogen van de industrie, constateerde de president-directeur van de MHRA met zoveel woorden. De belangrijke medische tijdschriften tonen al vele jaren hetzelfde aan met veel bewijsmateriaal. Er staat voor de bedrijven eenvoudig te veel op het spel als de uitslagen binnen zijn voor een medicijn. Ze hebben er tonnen in geïnvesteerd en hopen er nog meer tonnen mee te gaan verdienen. Men moet het de kat niet aandoen hem op het spek te binden. We leven bovendien bepaald niet in tijden van deregulering als het om de vrijheid van individuele burgers gaat. De wettelijke mogelijkheid van dwangbe-

Onafhankelijke onderzoekers moeten naar de rechter om alle resultaten te mogen inzien

handeling met psychofarmaca wordt bijvoorbeeld uitgebreid. “Tijden van deregulering” kan ook nooit een argument zijn om noodzakelijke regels achterwege te laten.

Dat Nederland niet meer mee zou kunnen doen aan ‘*multicenter*’ tests (en sowieso zou worden gemeden door commerciële onderzoeksbedrijven) is vooral schadelijk voor de positie van het onderzoeksbedrijfsleven op de *clinical trial* markt zoals het heet in het jargon. Het zou immoreel zijn om te profiteren van in het buitenland uitgevoerde tests. Maar in feite doen we dat al, want het meeste geneesmiddelenonderzoek vindt plaats in arme landen. Het midden van Nederland is dus alleen maar meer reden om de meldingsplicht vast in te voeren en om het hardst te bepleiten bij de EU. Daarnaast zijn extra maatregelen nodig.

De VS zijn met de meldingsplicht van onderzoeksresultaten een flinke stap verdergegaan dan de EU. Onder de FDA Amendment Act 801 zijn de bedrijven vanaf september 2008 verplicht om hun onderzoeksuitkomsten publiek te maken. En vanaf januari 2009 geldt dat eveneens voor gegevens met betrekking tot veiligheid. GlaxoSmithKline kocht in de VS vervolging af voor het achterhouden van negatieve gegevens over Seroxat/Paxil, blijkend uit weer andere verborgen gegevens. Dat is het bedrijf op hoge bedragen komen te staan. Concurrent Lilly betaalde in januari 2009 de hoogste afkoop som ooit (1,415 miljard dollar, ruim 1 miljard euro) nadat klokkenluiders uit het bedrijf een zaak naar buiten hadden gebracht. Lilly heeft zijn antipsychoticum Zyprexa jarenlang intensief gepromoot voor off-labelbehandeling van bejaarden tegen dementie, depressie, slapeloosheid en wat dies meer zij, in de wetenschap bovendien van diabetes als bijwerking van dit zware medicijn.

De verenigde redacteurs van de gezaghebende PloS medische tijdschriften plaatsten in juli 2008 een instemmende reactie op de FDA Amendment Act 801. Onder de kop *Next Stop* voegden ze echter meteen een paar fikske waarschuwingen toe. Openbaar gemaakte resultaten kunnen nog steeds frauduleus tot stand zijn gekomen, zonder dat dit goed te controleren valt. Sterker nog: als er al te weinig onafhankelijk geld is voor het uitvoeren van de tests, wie zijn dan degenen die de openbaar gemaakte resultaten gaan analyseren en adverteren? Zullen deze uitkomsten niet worden misbruikt voor nog meer ongerechtvaardigde reclame? De openbare registers maken het des te meer noodzakelijk dat er onderzoeksers zijn, die voor hun inkomsten niet rechtstreeks afhankelijk zijn van de farmaceutische industrie.

Op de website www.rug.nl/staff/g.c.g.dehue staat een versie van dit artikel met literatuurverwijzingen en informatie over de meest recente tests van antidepressiva op jongeren.