

Antwoorden op kamervragen van het Kamerlid KantFout! **Verwijzingsbron niet gevonden.** over onderzoek naar bijwerkingen van antidepressiva voor jongeren en bijwerkingen van Protelos (2070806830).

1

Klopt het dat het aantal jongeren dat antidepressiva krijgt voorgeschreven is gestegen? 1) Zo ja, denkt u nog steeds dat de waarschuwingen op de bijsluiters over het gebruik van antidepressiva bij kinderen voldoende zijn, en bent u bereid opnieuw te laten beoordelen of verregaander maatregelen, zoals een verbod, nodig zijn? 2)

1

Dat hangt ervan af naar welk jaar er wordt gekeken. Volgens de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) hebben in Nederland 8.500 jongeren in de leeftijd van 0 tot en met 20 jaar in de eerste helft van 2007 een Serotonin-Selective Reuptake Inhibitor (SSRI) via de apotheek gekregen. Dit zijn er evenveel als in 2005, maar meer dan in 2006, toen het aantal SSRI gebruikende jongeren op 7.800 uitkwam. In april 2005 heeft het centrale Europese geneesmiddelenagentschap EMEA/CPMP een waarschuwing uitgegeven voor het gebruik van antidepressiva die behoren tot de SSRI's bij kinderen. Het gebruik van deze middelen bij kinderen wordt afgeraden, omdat het gebruik kan leiden tot meer suïcidaal en agressief gedrag. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) is net als EMeA van mening dat de waarschuwingen op de bijsluiters over het gebruik van antidepressiva bij kinderen, adolescenten en jong volwassenen voldoende zijn. Recent zijn deze bijsluiters en de samenvattingen van de productkenmerken (SPC's) door EMeA (waarin het CBG Nederland vertegenwoordigt), aangepast. Tevens zijn de voordelen en risico's van antidepressiva en het gebruik bij kinderen vanaf 2003 door EMeA uitgebreid tegen het licht gehouden. Er is een waarschuwing opgenomen dat SSRI's niet gebruikt dienen te worden bij de behandeling van depressieve kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. De enige uitzondering hierop vormt het middel Prozac (fluoxetine), waarvoor wel een indicatie voor gebruik bij kinderen en adolescenten voor de behandeling van depressie is toegekend. Voor alle SSRI's geldt dat als op grond van een klinische noodzaak een besluit wordt genomen om toch te behandelen, de patiënt zorgvuldig gecontroleerd moet worden op het optreden van suïcidale symptomen. Op dit moment is er geen aanleiding het CBG te vragen opnieuw een beoordeling uit te voeren of verdergaande maatregelen te nemen aangezien dit recent is gebeurd, niet alleen in Nederland, maar ook in overleg met EMeA.

2

Klopt het dat de werkzaamheid van antidepressiva zeker in de groep van 1 tot en met 12 jaar niet is bewezen? Is er überhaupt voldoende onderzoek gedaan naar de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen en jongeren om deze middelen aan deze groep te kunnen voorschrijven?

2

Voor veel geneesmiddelen geldt dat er weinig onderzoek bij kinderen heeft plaatsgevonden. Voor de werkzaamheid van antidepressiva bij kinderen jonger dan zeven jaar bestaat weinig onderbouwing via onderzoek en het CBG heeft hiervoor als registratieautoriteit nimmer enig bewijs ontvangen. Er is een aantal onderzoeken gepubliceerd bij kinderen en adolescenten ouder dan zeven jaar met depressie die geen consistente positieve resultaten lieten zien. Hoewel er geen causale verbanden vastgesteld kunnen worden, lieten de resultaten van die onderzoeken wel een signaal zien dat er sprake zou zijn van een verhoogd risico op suïcidaal gedrag bij zowel kinderen als adolescenten. In de onderzoeken werd echter geen systematisch verschil tussen de twee leeftijdsgroepen gezien. Het mogelijk verhoogde risico op suïcidaal gedrag was de aanleiding om de waarschuwing op te nemen voor het gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten.

Voorts verwijs ik naar publicaties op de CBG-website die zijn gestart in december 2003:

- 10 December 2003: CBG maant tot voorzichtigheid bij gebruik SSRIs bij kinderen met depressieve stoornissen; Reactie op waarschuwing Engelse registratie autoriteiten;
- 9 December 2004: Antidepressiva bij kinderen;
- 23 April 2004: Paroxetine moet niet gebruikt worden bij kinderen en adolescenten onder de 18;
- 10 Maart 2005: Analyse effecten antidepressiva bij kinderen;
- 26 April 2005: Opinie CHMP: Waarschuwing bij gebruik antidepressiva (SSRI's/ SNRI's) door kinderen;
- 24 Mei 2005: Bijsluiter en SPC anti-depressivum paroxetine aangepast.

3

Klopt het dat het risico op suïcide vooral toeneemt bij het begin van het gebruik van antidepressiva maar ook als onthoudingsverschijnsel? Zo ja, zijn patiënten en artsen hiervan voldoende op de hoogte? Wat gaat u doen om ongelukken te voorkomen?

3

Het is een algemeen bekend gegeven dat suicides vaak voorkomen in de afbouw- en opbouwfase van antidepressiva. Dit is niet zozeer door een causaal verband tussen een bepaald antidepressivum en suïcide. Deze bevinding is overigens niet afkomstig uit onderzoek. Uit klinische trials komt momenteel geen enkel bewijs dat er meer suicides zouden voorkomen in de opbouw- en afbouwfase. Het is meer een klinisch geconstateerde bevinding.

Vooraf in de eerste weken van de behandeling geven antidepressiva door activering na een periode van geremdheid risico op suïcide. Behandelaars dienen hier met de behandeling rekening mee te houden.

In de SPC en de bijsluiter van alle SSRI's wordt uitgebreid gewaarschuwd voor deze risico's. Bijvoorbeeld de SPC van paroxetine: "Suïcide: zoals bij alle antidepressiva het geval is, treden tijdens de eerste behandelweken vaak geen verbeteringen op. Daarom moeten patiënten tijdens deze periode nauwgezet worden gecontroleerd. Het risico van suïcidepogingen is inherent aan depressiviteit en kan aanhouden totdat significante remissie optreedt. Algemene klinische ervaring in alle vormen van depressietherapie leert dat het suïciderisico in de eerste herstelfasen kan toenemen." De medische professie is hiervan op de hoogte en dient (ouders en verzorgers van) patiënten op deze risico's te wijzen. Het is de verantwoording van de voorschrijvend arts om dit risico nauwkeurig te volgen zowel aan het begin, tijdens als aan het einde van de behandeling.

Voorts wordt uitgebreid gewaarschuwd voor ontwenningssymptomen bij het stoppen van de behandeling met antidepressiva, bijvoorbeeld paroxetine: "Ontwenningssymptomen als de behandeling wordt gestaakt komen vaak voor, met name als het staken plotseling gebeurt. Bij klinisch onderzoek traden bijwerkingen op bij het staken van de behandeling bij 30% van de patiënten behandeld met paroxetine vergeleken met 20% van de patiënten behandeld met placebo. Het optreden van ontwenningssymptomen is niet hetzelfde als het verslavend zijn van een geneesmiddel of het veroorzaken van afhankelijkheid.

Het risico op ontwenningssymptomen kan afhankelijk zijn van een aantal factoren zoals de duur en de dosering van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis verlaagd wordt. In het algemeen zijn de ontwenningssymptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze hevig van intensiteit zijn. Ze treden meestal op binnen de eerste paar dagen na het staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die onopzettelijk een dosis gemist hebben. In het algemeen zijn de ontwenningssymptomen zelfbeperkend en verdwijnen ze binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd

om paroxetine geleidelijk af te bouwen bij het staken van de behandeling over een periode van een aantal weken of maanden, naar de behoeften van de patiënt.

4

Wat is uw reactie op de conclusie van deskundigen 3) dat de uitspraak in een Nederlands-Amerikaanse studie - gepubliceerd in het septembernummer van het American Journal of Psychiatry - dat 3040 Amerikaanse jongeren volgend jaar zelfmoord zullen plegen als zij geen medicijnen krijgen tegen depressie, 'misleidend' en 'gevaarlijk' is?

4

Een dergelijke conclusie van de commentatoren is op zijn minst voorbarig. De auteurs wijzen er op, zoals de titel van het artikel ook aangeeft ('Early Evidence on the Effects of Regulators' Suicidality Warnings on SSRI Prescriptions and Suicide in Children and Adolescents'), dat de uitkomsten van hun onderzoek een vroeg bewijs vormen voor het effect van de waarschuwingen van de registratieautoriteiten. Zij geven voorts aan dat de bevindingen als voorlopig moeten worden beschouwd.

De validiteit van het onderzoek staat om meerdere redenen niet op voorhand vast. In de eerste plaats is dit onderzoek een observationeel onderzoek. Met een dergelijk onderzoek kunnen geen causale relaties worden bewezen, maar slechts veronderstellingen. In de tweede plaats is de toename van het aantal suïcides in de VS significant, terwijl dat in Nederland niet het geval is. In drie andere artikelen, een editorial en twee commentaren worden vraagtekens gezet bij dit onderzoek. Gegevens van 2005 uit de VS waren nog niet bekend en daarom is niet duidelijk of er in de VS sprake is van een trend.

5

Wat is uw mening over het feit dat een van de co-auteurs zich distantieert van deze uitspraak nadat hij met een aantal onjuistheden werd geconfronteerd? 4)

5

Ik acht het moedig als een co-auteur zich op een dergelijke manier opstelt, maar het zet natuurlijk wel vraagtekens bij de geloofwaardigheid van het onderzoek.

6

Wat is uw mening over het feit dat de studie deels betaald werd door Pfizer, een producent van antidepressiva en dat het de betreffende co-auteur 'ontglipt' was zijn banden met de farmaceutische industrie te vermelden?

6

Het enkele feit dat een studie geheel of gedeeltelijk betaald wordt door een farmaceutisch bedrijf hoeft niet te betekenen dat de wetenschappelijke onafhankelijkheid in het gedrang komt. Het is wel van belang dat (uit een document) blijkt welke tegenprestatie een farmaceutisch bedrijf vraagt voor de investering in het onderzoek. De firma Pfizer heeft mij laten weten dat in casu, op verzoek van de auteurs, ondersteuning is verleend om gegevens over het voorschrijfgedrag op het gebied van SSRI's in de Verenigde Staten te verkrijgen. Pfizer was niet betrokken bij het ontwerp van het onderzoek, de interpretatie van de resultaten of de voorbereiding van het manuscript van de publicatie.

Ik vind het essentieel dat banden tussen onderzoekers en bedrijven vermeld worden. Ik vind het dan ook niet juist dat het de betreffende co-auteur ontglipt was zijn banden met de farmaceutische industrie te vermelden.

7

Deelt u de mening dat dit opnieuw - na de eerdere voorbeelden van het achterhouden van ongunstige onderzoeksresultaten over antidepressiva en jongeren - een voorbeeld is dat belangenverstremgeling de onafhankelijkheid van onderzoek kan aantasten?

7

Ik kan op grond van de voorliggende gegevens niet de conclusie trekken dat de onafhankelijkheid van onderzoek aangetast is. Ik denk wel dat er nog steeds te weinig transparantie is in de geneesmiddelensector. Meer transparantie over de banden tussen artsen, onderzoekers en farmaceutische industrie is nodig. Nefarma en de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG) hebben laten weten in 2008 met initiatieven op dit gebied te zullen komen. Ik juich dit van harte toe.

8

Bent u bereid de verklaring van onafhankelijkheid van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) voor alle universiteiten en instellingen die medisch wetenschappelijk onderzoek doen en voor alle opdrachtonderzoek vanuit het ministerie van VWS, verplicht te stellen?

8

De KNAW onafhankelijkheidsverklaring is een mooi instrument dat onderzoekers standaard in hun wetenschappelijke onderzoekscontracten zouden kunnen opnemen. Ik beveel de opname van een dergelijke verklaring aan en ben zelfs bereid deze actief te promoten. Gezien het internationale karakter van wetenschappelijk onderzoek ben ik geen voorstander van het verplichtstellen van een dergelijke verklaring. Medisch wetenschappelijk onderzoek is in een Europese richtlijn geregeld die is omgezet in de nationale lidstaten. Derhalve is de regelgeving uniform in de Europese Unie. Om op nationaal niveau extra eisen te stellen door de onafhankelijkheidsverklaring van de KNAW verplicht te stellen kan het medisch wetenschappelijk onderzoek in internationaal opzicht worden belemmerd. Immers veel onderzoek geschiedt in samenwerking met buitenlandse universiteiten of –instellingen. Aan hen kan deze nationale onafhankelijkheidsverklaring niet verplicht worden opgelegd.

9

Deelt u voorts de mening dat juist de evaluatie van geneesmiddelen na het op de markt brengen onafhankelijk van de industrie moet gebeuren, en dat de instanties die daarop toezien ook onafhankelijk moeten zijn?

9

Ik deel de mening dat de instanties die toezien op de evaluatie van geneesmiddelen onafhankelijk moeten zijn en twijfel er ook niet aan dat ze dit zijn. Voorts ben ik van mening dat er na het op de markt brengen van geneesmiddelen zoveel mogelijk transparantie moet zijn met betrekking tot de evaluatie van geneesmiddelen.

10

Klopt het dat de data-base van Pharmo - een data-base van afleveringen van geneesmiddelen gekoppeld aan ziekenhuisopnames - nu volledig wordt beheerd door een stichting van apothekers, dat Pharmo steeds meer afhankelijk is geworden van de commercie, dat haar publicaties een toenemende industrie-inslag krijgen, en dat Pharmo geen data wil leveren aan onafhankelijke onderzoekers als zij zelf onderzoek doen op hetzelfde middel met de industrie? Wat is uw mening hierover?

11

Deelt u voorts de mening dat een data-base die zo belangrijk is voor de Nederlandse en internationale gezondheidszorg, volkomen onafhankelijk moet zijn en bent u bereid deze onafhankelijkheid door te lichten?

10 en 11

Het Pharmo-instituut is een zelfstandige wetenschappelijke onderzoeksorganisatie en ontvangt geen subsidie van het ministerie. Het is dus aan het Pharmo-instituut zelf om te bepalen hoe ze haar database beheert en in welke mate ze haar database toegankelijk wil stellen voor derden. Gelet op de zelfstandigheid van het Pharmo-instituut ben ik niet voornemens deze onderzoeksorganisatie door te lichten.

12

Deelt u de mening dat het goed zou zijn een onafhankelijk fonds in te stellen om onafhankelijk onderzoek te doen naar bijwerkingen van geneesmiddelen? Zo ja, bent u bereid hiertoe initiatieven te nemen? Zo neen, waarom niet?

12

Ik verwacht weinig meerwaarde van het instellen van een onafhankelijk fonds voor onderzoek naar bijwerkingen. Het huidige bestel is al onafhankelijk. Het CBG verricht onderzoek naar veiligheid en gebruik van geneesmiddelen samen met een aantal (onafhankelijke) universitaire centra (universiteit Utrecht, Erasmus universiteit). De onafhankelijke stichting Lareb is bovendien een belangrijke inhoudelijke partner van het CBG. De IGZ doet onderzoek naar de bijwerkingen als determinant van de volksgezondheid. Dat heeft in het verleden geleid tot aanpassingen van bijsluiterteksten.

13

Deelt u de mening dat het goed zou zijn als er een onafhankelijk onderzoek komt naar de bijwerkingen op het gebied van antidepressiva, zeker bij kinderen en jongeren? Zo ja, bent u bereid dit te stimuleren of te initiëren?

13

Er is zeer uitgebreid onderzoek hiernaar gedaan en dit heeft geleid tot de voornoemde aanpassing van de bijsluiterteksten in Europa en in de Verenigde Staten. Ik acht verder onderzoek geen taak van de overheid. De Europese Unie heeft onlangs vergaande initiatieven ontplooid betreffende het verplicht stellen van het verzamelen van data bij kinderen. Aan fabrikanten is gevraagd de data van kinderen die beschikbaar zijn aan de Europese registratieautoriteit EMeA te overhandigen. Ook is het nu verplicht om bij een aanvraag voor een handelsvergunning voor een nieuw geneesmiddel (dus ook voor SSRI's) een 'Paediatric Investigation Plan (PIP)' in te dienen waarin staat welk onderzoek zal worden uitgevoerd bij kinderen.

14

Wat is er in Nederland gebeurd nadat duidelijk werd dat het medicijn Protelos tegen botontkalking kan leiden tot ernstige bijwerkingen?

14

In Europees verband is een brief voor de behandelaars opgesteld. Nadat deze was vertaald is de informatie door de houder van de registratievergunning naar de relevante beroepsgroepen verstuurd.

Tevens heeft het CBG informatie over Protelos op de website van het CBG geplaatst:

- 26 november 2007: DHPC Protelos
- 20 november 2007: Belangrijke veiligheidsinformatie over Protelos (strontium ranelaat).

Naar aanleiding van nieuwe gegevens heeft de CHMP (het wetenschappelijke comité van het Europese bureau voor geneesmiddelenbeoordeling EMeA) besloten dat in verband met het risico op DRESS (drug rash with eosinophilia systemic symptoms) de productinformatie voor Protelos aangepast dient te worden. De indicatie voor Protelos is de behandeling van postmenopauzale osteoporose ter vermindering van het risico van wervel- en heupfracturen. De registratiehouder zal op dinsdag 27 november 2007

middels een DHCP dermatologen, internisten (inclusief reumatologen en endocrinologen), huisartsen, gynaecologen en orthopeden informeren.

15

Wat is uw mening over de uitspraken van Prof. dr. I. Wolffers dat veel geneesmiddelen versneld op de markt worden gebracht op basis van positieve, door fabrikanten gesponsorde, wetenschappelijke studies en dat de balans wat betreft voor- en nadelen soms doorslaat bijvoorbeeld bij Protelos, waar ook nog eens de aandoening ontzettend is 'gehyped'? 5)

15

Er zijn geen gegevens die de mening van prof. dr. I. Wolffers omtrent het versneld op de markt komen van veel geneesmiddelen ondersteunen. Het is niet aan mij om mij uit te spreken over een mogelijke 'hype' van de aandoening 'postmenopauzale osteoporose'. Het is een klinische diagnose die door artsen wordt gesteld. Het onderzoek is uitgevoerd volgens het daarvoor geldende richtsnoer. Protelos is niet versneld geregistreerd.

16

Worden de procedures rond Protelos internationaal of nationaal doorgelicht en kunt u de Kamer daarvan op de hoogte houden?

16

De ontwikkelingen rond Protelos worden in Europees verband gemonitord en de Kamer kan daarvan desgewenst op de hoogte worden gehouden.

1) Argos, 7 en 12 december 2007

2) Aangangsel Handelingen nr. 1203, vergaderjaar 2004-2005.

3) zie noot 1

4) zie noot 1

5) Algemeen Dagblad, 24 november 2007