

Patiënten in geneesmiddelenonderzoek verschillen van latere gebruikers

Nicolien Wieringa, Petra Denig, Pieter de Graeff, Rein Vos, Ger van der Werf

Inleiding

De introductie van nieuwe geneesmiddelen gaat in het algemeen gepaard met het advies aan huisartsen om deze middelen 'terughoudend' voor te schrijven.¹ Omdat nieuwe middelen vóór toela-

Samenvatting

Wieringa NF, Denig P, De Graeff PA, Vos R, Van der Werf GTh. Patiënten in geneesmiddelenonderzoek verschillen van latere gebruikers. *Huisarts Wet* 2003;46(13):750-3.

In dit artikel worden patiëntengroepen vergeleken die deelnamen aan geneesmiddelenonderzoek en zoals die in huisartsenpraktijken voorkomen en voor wie dezelfde indicatie geldt. Gegevens over leeftijd, geslacht en comorbiditeit van patiënten in fase-III-klinische onderzoeken uit registratiedossiers van cardiovasculaire middelen zijn vergeleken met die van patiënten in het huisartsenbestand van het Registratie Netwerk Groningen. Vrouwelijke patiënten, patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten met relevante comorbiditeit, zoals diabetes, waren ondervertegenwoordigd in de geneesmiddelenonderzoeken. Variabiliteit in de werkzaamheid en schadelijkheid van geneesmiddelen in relatie tot leeftijd of comorbiditeit was geen onderwerp van onderzoek. Opinieleiders vonden vooral ondervertegenwoordiging in geneesmiddelenonderzoek van patiënten met comorbiditeit van belang voor de praktijk. Uit dit onderzoek blijkt dat onderzoek en praktijk beter op elkaar zouden moeten aansluiten. Gerichte informatie over (nieuwe) geneesmiddelen kan hiertoe bijdragen. Bovendien zouden onderzoeken voor de geneesmiddelenregistratie zich meer moeten richten op subgroepen van patiënten die voor de huisartsenpraktijk belangrijk zijn. Door middel van een systeem van conditionele registratie zouden dergelijke onderzoeken ook na de registratie uitgevoerd kunnen worden.

Universiteit van Amsterdam, Faculteit der Maatschappij en Gedragwetenschappen, Afdeling Politicologie, OZ Achterburgwal 237, 1012 DL Amsterdam; dr. N.F. Wieringa, onderzoeker; Rijksuniversiteit Groningen, Disciplinarygroep Klinische Farmacologie; dr. P. Denig, universitair docent; Disciplinarygroep Huisartsgeneeskunde; dr. G.Th. van der Werf, huisarts; prof.dr. P.A. de Graeff, hoogleraar farmacotherapie, tevens werkzaam bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag; Universiteit Maastricht, Vakgroep Gezondheidswetenschappen en Medische Ethiek; prof.dr. R. Vos, hoogleraar gezondheidswetenschappen. Correspondentie: nicolien.wieringa@wanadoo.nl
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

ting tot de markt in relatief kortdurende onderzoeken met kleine en geselecteerde patiëntenpopulaties worden onderzocht, is er dan namelijk nog maar weinig informatie over de schadelijkheid en (kosten)effectiviteit. Bovendien zijn over nieuwe geneesmiddelen vaak weinig gepubliceerde gegevens uit gerandomiseerde en gecontroleerde klinische onderzoeken voorhanden. Publicaties vinden soms pas plaats na de introductie van de geneesmiddelen en het is ook niet verplicht om de onderzoeken te publiceren op basis waarvan een geneesmiddel wordt geregistreerd en toegelaten tot de markt. Artsen en apothekers zouden dan ook moeten weten uit welke populaties de gegevens over werkzaamheid en bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen afkomstig zijn en hoe deze zich verhouden tot de patiënten in de dagelijkse praktijk.

In dit artikel bespreken we de verschillen tussen populaties in het onderzoek en in de huisartsenpraktijk vooral op basis van het profielschrift van de eerste auteur.² Het gaat daarbij om cardiovasculaire middelen. We maakten gebruik van een unieke gegevensbron, namelijk vertrouwelijke registratiedossiers. We analyseerden uit deze dossiers de patiëntenpopulaties die deelnamen aan fase-III-onderzoeken. Juist deze populaties zouden een afspiegeling moeten zijn van de beoogde gebruikerspopulaties.^{3,4} Wij onderzochten de aard en omvang van verschillen tussen de fase-III-onderzoekspopulaties en de huisartspopulaties. Wij hebben naar verschillen in comorbiditeit gekeken en ook naar de demografische variabelen leeftijd, geslacht en etnische origine, waar eerdere onderzoeken zich toe beperkten.

Bij het testen van nieuwe geneesmiddelen speelt de registratie ervan een essentiële rol. Dit betekent dat de registratie-eisen in grote mate onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen sturen. Het perspectief van de geneesmiddelenregistratie is dan ook gebruikt om het belang voor de praktijk in kaart te brengen die professionele en academische opinieleiders toekennen aan de kloof tussen onderzoek en praktijk.

Methoden

Wij hebben de onderzoekspopulaties onderzocht aan de hand van de registratiedossiers van 15 cardiovasculaire geneesmiddelen, die alle in de periode 1985 tot en met 1994 werden toegelaten tot de Nederlandse markt. Het ging om 2 bètablokkers, 3 calciumantagonisten, 5 ACE-remmers/A-II-antagonisten, 1 vaatverwijder, 2 statines en 2 thrombolytica. De middelen zijn geregistreerd voor de behandeling van milde tot matige hypertensie, angina pectoris, hypercholesterolemie en/of myocardinfarct.

We vergeleken demografische en ziektegerelateerde kenmerken

De kern

- ▶ Op belangrijke kenmerken, zoals leeftijd en comorbiditeit wijken populaties waarin nieuwe cardiovasculaire middelen werden getest af van de latere gebruikerspopulaties.
- ▶ Variabiliteit in werkzaamheid en schadelijkheid tussen subpopulaties van patiënten bleek geen onderwerp van onderzoek in de fase-III-onderzoeken.
- ▶ Huisartsen dienen zich ervan bewust te zijn dat gegevens over de werkzaamheid en schadelijkheid van nieuwe geneesmiddelen de gemiddelde effecten in een geselecteerde populatie weerspiegelen.
- ▶ Een systeem van conditionele registratie kan bevorderen dat na introductie van een geneesmiddel op de markt onderzoeken worden uitgevoerd die voor de huisartsenpraktijk van belang zijn.

van patiënten in fase-III-registratieonderzoeken met die van patiënten uit het huisartsenbestand van het Registratie Netwerk Groningen (RNG).⁵ Hieruit selecteerden we alle patiënten die in 1994-1995 een recept kregen voorgeschreven voor een middel uit een van bovenstaande groepen voor een van de betreffende geregistreerde indicaties. Op deze wijze fungeerden de RNG-patiënten als een referentiepopulatie voor de dagelijkse praktijk.

Van beide populaties verzamelden we gegevens over de leeftijds- en geslachtsverdeling, etnische origine en prevalentie van endocriene en cardiovasculaire comorbiditeit. Verschillen tussen beide populaties definieerden we als afwijkingen van meer dan 10%.

We interviewden 47 internisten, cardiologen, huisartsen, ziekenhuis- en openbare apothekers. Zij waren allen betrokken bij klinisch onderzoek of bij de ontwikkeling van behandelrichtlijnen of formularia en hadden specifieke expertise op het terrein van cardiovasculaire geneesmiddelen. Wij vroegen aan hen welke klinische betekenis zij toekenden aan de verschillen die in het vergelijkende onderzoek aan het licht waren gekomen. Ook moesten zij aangeven wat zij op het gebied van de geneesmiddelenregistratie veranderd zouden willen zien om onderzoek en praktijk beter op elkaar aan te laten sluiten.

Verschillen in populaties

De belangrijkste resultaten uit de vergelijking van patiëntenpopulaties in de fase-III-registratieonderzoeken en de dagelijkse praktijk zijn samengevat in de *tabel*.

Vrouwelijke patiënten en patiënten ouder dan 65 jaar waren in het algemeen ondervertegenwoordigd in de geneesmiddelenonderzoeken.⁶ Dat geldt ook voor patiënten met diabetes of hypertensie, terwijl patiënten met een myocardinfarct in de anamnese juist oververtegenwoordigd waren in de onderzoeken met middelen geregistreerd voor angina pectoris en myocardinfarct. Daarnaast bleek dat slechts in één dossier mogelijke verschillen waren onderzocht in werkzaamheid en bijwerkingen tussen oudere en jongere patiënten. Slechts in vier dossiers waren onderzoeken aanwezig met patiënten met specifieke comorbiditeit.⁷

De etnische origine van patiënten wordt niet geregistreerd in het RNG, waardoor een vergelijking op dit kenmerk niet mogelijk was. Wel bleek dat aan de Europese registratieonderzoeken overwegend blanke patiënten deelnamen. De mate waarin negroïde patiënten aan de Amerikaanse en Canadese onderzoeken deelnamen, liep nogal uiteen. Aan onderzoeken met ACE-remmers/A-II-antagonisten, die in het algemeen minder effectief zijn bij negroïde patiënten, namen veel minder negroïde patiënten deel dan aan die met calciumantagonisten waar dergelijke verschillen geen rol spelen. Het waren vooral blanke patiënten die deelnamen aan onderzoeken met de nieuwe geneesmiddelengroep van de statines.⁶

Ons onderzoek maakt duidelijk dat nieuwe geneesmiddelen in sterk geselecteerde patiëntenpopulaties worden getest. De verschillen tussen patiënten in de registratieonderzoeken en de patiënten aan wie in de huisartsenpraktijk geneesmiddelen worden voorgeschreven betreffen met name belangrijke kenmerken als leeftijd en comorbiditeit. Bovendien bleek de variabiliteit in werkzaamheid en schadelijkheid tussen subpopulaties van

Tabel Verschillen in leeftijds- en geslachtsverdeling en prevalentie van comorbiditeit tussen 28.561 patiënten in 218 onderzoeken in registratiedossiers van 15 cardiovasculaire geneesmiddelen en 1072 RNG-patiënten

Verschillen in leeftijdsverdeling

- Gemiddeld 18% van de patiënten in preregistratieonderzoeken van antihypertensiva was ouder dan 65 jaar, terwijl dit in de huisartsenpraktijk meer dan 50% was.
- Bij de middelen tegen angina pectoris en myocardinfarct was 25% ouder dan 65 jaar in de onderzoeken tegen 66% in de huisartsenpraktijk.
- Slechts in één registratiedossier was een vergelijking gemaakt van mogelijke verschillen in werkzaamheid en schadelijkheid tussen patiënten ouder en jonger dan 65 jaar.

Verschillen in geslachtsverdeling

- Gemiddeld 20% van de patiënten in preregistratieonderzoeken van middelen tegen angina pectoris en myocardinfarct was vrouw, terwijl dit in de huisartsenpraktijk 40% was.
- In de onderzoeken met antihypertensiva was 44% vrouw versus 58% in de huisartsenpraktijk.
- Analyse naar leeftijd en geslacht liet zien dat mannen jonger dan 45 jaar en vrouwen van 45-65 jaar oververtegenwoordigd waren in onderzoeken met antihypertensiva en cholesterolverlagende middelen in vergelijking met de huisartsenpraktijk. Vooral vrouwen ouder dan 75 jaar waren ondervertegenwoordigd in de onderzoeken.

Verschillen in cardiovasculaire en endocriene comorbiditeit

- Cardiovasculaire comorbiditeit was lager in preregistratieonderzoeken met antihypertensiva dan in de huisartsenpraktijk. Het grootste verschil betrof de prevalentie van 1% van de patiënten in de onderzoeken met bijkomende angina pectoris, terwijl het in de huisartsenpraktijk om 7% van de patiënten ging. Angina pectoris was tevens de meest voorkomende cardiovasculaire comorbide aandoening bij deze patiënten.
- Bij 15% van de patiënten in de onderzoeken met angina-pectorismiddelen was ook hypertensie aanwezig, terwijl dit in de huisartsenpraktijk bij 40% het geval is. Het verschil voor bijkomend hartfalen was 4% versus 18%. In tegenstelling hiermee was het percentage patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis in de onderzoeken groter: gemiddeld 25% tegen 8% in de huisartsenpraktijk.
- Hetzelfde type verschillen in prevalentie van cardiovasculaire comorbiditeit werd gevonden bij de cholesterolverlagende middelen in vergelijking met de middelen tegen angina pectoris, maar de verschillen waren kleiner.
- De prevalentie van diabetes mellitus type 2 was 5% in de onderzoeken met antihypertensiva en 17% in de huisartsenpraktijk; bij patiënten met hypercholesterolemie was dit 8% versus 20%.
- Slechts 4 dossiers van antihypertensiva bevatten onderzoeken naar patiënten met specifieke comorbiditeit. Het ging om patiënten met bijkomende diabetes mellitus, astma, angina pectoris en nierfalen.

Abstract

Wieringa NF, Denig P, De Graeff PA, Vos R, Van der Werf GTh. Patients in drug studies differ from later users. *Huisarts Wet* 2003;46(13):750-3. This paper considers differences between populations in clinical drug research and medical practice. Data on the age and sex distribution and co-morbidity of patients in phase III clinical trials in drug registration files of cardiovascular drugs were compared to those of patients in a general practitioners' database. Female patients, patients older than 65 years and patients with relevant co-morbidity such as diabetes were under-represented in the clinical trials. The trials did not focus on studying variability in efficacy and safety of drugs in relationship to older age and co-morbidity. According to opinion leaders, the under-representation of patients with co-morbidity in particular is considered clinically relevant. It is recommended that improvements be made to the link between clinical research and medical practice. Therefore more specific information about (new) drugs is necessary. Also regulatory trials should focus more on patient groups relevant to medical practice. Developing a system of conditional drug approval may allow such trials to be performed after marketing.

patiënten geen onderwerp van onderzoek in de fase-III-onderzoeken. Dergelijke informatie is voor zorgverleners wel van belang omdat zij bij het voorschrijven aan de individuele patiënt te maken krijgen met een grote variatie aan belangrijke kenmerken. Onze bevindingen maken duidelijk dat huisartsen zich ervan bewust dienen te zijn dat gegevens over de werkzaamheid en schadelijkheid van nieuwe geneesmiddelen de gemiddelde effecten in een geselecteerde populatie weerspiegelen. Dit betekent dat een huisarts zich de vraag zou moeten stellen welke kenmerken een patiënt heeft wanneer hij overweegt een nieuw geneesmiddel voor te schrijven. Daarnaast moet een huisarts zich realiseren dat variabiliteit in geneesmiddeleffecten bij nieuwe geneesmiddelen niet of nauwelijks is onderzocht. Hieruit volgt de paradox van het gerandomiseerde onderzoek: het is de beste methode om de werkzaamheid van een interventie vast te stellen, maar het geeft geen uitsluitsel over de effecten bij de individuele patiënt.^{8,9}

In dit onderzoek hebben wij ons met name gericht op de verschillen in populatiekenmerken als oorzaak voor de kloof tussen onderzoek en praktijk. Een tweede oorzaak is dat in geneesmiddelonderzoeken vaak surrogaatparameters worden onderzocht, zoals bloeddrukdaling, terwijl in de praktijk behoefte is aan inzicht in de effecten op klinische uitkomstmaten als morbiditeit en mortaliteit. Een derde oorzaak betreft de situatie van het medisch handelen. Zo is het de vraag of buiten de kliniek met een bepaalde interventie dezelfde resultaten behaald kunnen worden als in het betreffende klinisch onderzoek.¹⁰

Het belang voor de praktijk

Leeftijd, geslacht, etnische origine en comorbiditeit van de patiënt beïnvloeden het risico en het beloop van een ziekte. Ook de werkzaamheid en/of schadelijkheid van geneesmiddelen kunnen afhankelijk van deze factoren variëren.¹⁰ Zo veranderen

hemodynamische eigenschappen, waaronder de plasmarenine-activiteit, bij het ouder worden. Bij de ontwikkeling van de ACE-remmers in de jaren tachtig was er verschil van mening over het werkingsmechanisme van deze middelen.¹¹ Het ging toen om de mogelijke aanwezigheid van niet-renine-gemedieerde eigenschappen; de middelen bleken namelijk ook te werken in situaties waarin het renine-angiotensinesysteem niet was geactiveerd. Deze situatie doet zich vooral voor bij ouderen. Juist zij vormen een belangrijke doelgroep voor antihypertensiva zoals ACE-remmers. Zeker als het om een nieuwe geneesmiddelengroep gaat, is onderzoek in specifieke subpopulaties belangrijk voor de praktijk.

Klinische en academische opinieleiders bevestigden het belang voor de praktijk van onze bevindingen.¹² Een grote meerderheid van de respondenten was op de hoogte van de ondervertegenwoordiging van ouderen, vrouwelijke patiënten en patiënten met comorbiditeit in registratieonderzoeken. De meeste respondenten vonden de door ons gevonden verschillen – en dan vooral de ondervertegenwoordiging van patiënten met comorbiditeit – tussen onderzoekspopulaties en gewone patiënten van belang voor de dagelijkse praktijk.

Probleemherkenning door hulpverleners

De argumenten om de relevantie van verschillen tussen populaties in onderzoek en praktijk te onderbouwen hadden betrekking op de methodologie van klinische onderzoeken, de toepasbaarheid van resultaten in de praktijk en de uiteindelijke effecten op de behandeling.¹² De volgende voorbeelden van argumenten in deze drie categorieën werden door huisartsen genoemd:

Het is belangrijk om te kijken of die 65+-patiënten in de trials ook niet heel erg geselecteerd zijn, wil je iets kunnen met de gegevens voor je eigen patiënten; zijn ze wel representatief? Uit ons eigen onderzoek onder diabeten bleek dat het meedoen minder werd naarmate de leeftijd toenam, dus is het de vraag of de resultaten je veel vertellen over de oudere categorie patiënten.

Het is maar afwachten wat precies het effect is bij ouderen. In het algemeen is de werkzaamheid niet minder, ten minste niet bij cardiovasculaire ziekten, maar de bijwerkingen nemen toe bij ouderen.

Bij hartfalen heb je een generaliseerbaarheidsprobleem omdat de selectie [voor geneesmiddelonderzoeken] echt via de cardioloog loopt en het gros van de patiënten met hartfalen alleen bij de huisarts komt. Er zitten weinig minder ernstige patiënten in onderzoeken, terwijl je bij minder ernstige patiënten ook minder effecten moet verwachten en dus zit je echt met een kennislacune.

Naast argumenten die het belang voor de praktijk bevestigden, waren er ook verscheidene argumenten die dit bestreden. Daarmee spraken sommige experts elkaar tegen, bijvoorbeeld in de volgende uitspraken van twee internisten:

Op oudere leeftijd nemen de baroreflexen af, dus je bent extra gevoelig voor orthostatische hypotensie. Calciumantagonisten en bètablokkers bij oudere mensen, dat is mogelijk extra risicovol.

Onze ervaring is dat effectiviteit en bijwerkingen [van antihypertensiva] zich niet anders voordoen bij jongere en oudere patiënten. Dat was eerder wel de verwachting, maar we hebben het nooit gevonden in onze eigen onderzoeken.

Sommige argumenten lijken tegengesteld, maar liggen bij nader inzien toch op eenzelfde lijn. Zo werd opgemerkt dat de ondervertegenwoordiging van patiënten met comorbiditeit in geneesmiddelenonderzoeken voor de praktijk belangrijk is omdat daarvoor kennis ontbreekt om dergelijke patiënten in de praktijk te behandelen. Maar er werd ook gezegd dat deze ondervertegenwoordiging niet relevant is omdat artsen in de praktijk door ervaring leren omgaan met deze leemtes in medische kennis.

Ten slotte werden er conditionele argumenten naar voren gebracht. Deze hadden onder meer betrekking op de timing of omvang van onderzoeken, waardoor de verschillen in bepaalde situaties geen probleem hoeven te zijn. De volgende uitspraak is van een openbare apotheker:

Als je verwacht dat middelen veel bij een bepaalde comorbiditeit gebruikt gaan worden, zoals losartan, dan moet je daar wel naar kijken in registratieverband. Misschien niet ervóór, maar dan wel later.

Conclusie

Uit ons onderzoek blijkt dat het nodig is om onderzoek en praktijk beter op elkaar te laten aansluiten. Hiervoor moet in de eerste plaats de informatievoorziening over (nieuwe) geneesmiddelen verbeterd worden, waardoor beperkingen van onderzoek zichtbaar worden voor artsen en apothekers in de praktijk. In het bijzonder dient geneesmiddelinformatie inzicht te geven in de variabiliteit in werkzaamheid en bijwerkingen tussen belangrijke subpopulaties. Geneesmiddeleffecten worden in klinische onderzoeken voornamelijk als gemiddelde effecten gepresenteerd. In de onderzoekspopulaties zijn echter patiënten te onderscheiden die vooral positieve effecten ervaren, terwijl bij andere patiënten de negatieve effecten overheersen. Resultaten van klinische onderzoeken zouden dan ook zo moeten worden weergegeven dat huisartsen goed inzicht krijgen in de relatie tussen patiëntkenmerken en variabiliteit in werkzaamheid en schadelijkheid. Dergelijke informatie is van groot belang voor de toepassing van nieuwe geneesmiddelen in het kader van *evidence-based medicine*.

Ten tweede is het van belang dat onderzoeken voor de geneesmiddelenregistratie zich meer richten op subgroepen van patiënten die in de praktijk relevant zijn. Wanneer dergelijke onderzoeken niet kunnen worden uitgevoerd vóór de registratie, dienen zij

daarna uitgevoerd te worden. Op dit moment concentreert sturing door de registratieautoriteiten na de registratie zich op de *post-marketing surveillance* van bijwerkingen. Het verdient aanbeveling dit uit te breiden met afspraken om onderzoek te doen naar de werkzaamheid in subgroepen die voor de praktijk relevant zijn, bijvoorbeeld oudere vrouwen of patiënten met comorbiditeit. Hiervoor zou een systeem van conditionele geneesmiddelenregistratie kunnen worden ontwikkeld.¹³ In een dergelijk systeem kunnen bij het verlenen van de registratie afspraken worden gemaakt over de aard van en het tijdstip waarop aanvullende klinische onderzoeken worden uitgevoerd. Op deze wijze kan de geneesmiddelenontwikkeling beter worden gestuurd in een voor de praktijk relevante richting.

Dankbetuiging

Het onderzoek voor deze studie is mogelijk gemaakt door een subsidie van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

Literatuur

- 1 Martin RM. When to use a new drug. *Australian Prescriber* 1998;21:67-69.
- 2 Wieringa NF. Connecting pre-marketing clinical research and medical practice. The case of the cardiovascular drugs [Proefschrift]. Groningen: RUG, 2001.
- 3 CPMP Working Party on efficacy of medicinal products. Good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. Brussel: Commission of the European Communities, 1989.
- 4 Food and Drug Administration. General considerations for the clinical evaluation of drugs. Rockville (MD): US Department of Health, Education and Welfare, 1978.
- 5 Van der Werf GT, Smith RJA, Stewart RE, Meyboom-de Jong B, Spiegel op de huisarts. Over registratie van ziekte, medicatie en verwijzingen in de geautomatiseerde huisartspraktijk. Groningen: Disciplinegroep Huisartsgeneeskunde RUG, 1998.
- 6 Wieringa NF, De Graeff PA, Van der Werf GT, Vos R. Cardiovascular drugs: discrepancies in demographics between pre- and post-registration use. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:537-44.
- 7 Wieringa NF, Vos R, Van der Werf GT, Van der Veen WJ, De Graeff PA. Co-morbidity of 'clinical trial' versus 'real world' patients using cardiovascular drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000;9:569-79.
- 8 Carné X, Arnaiz J-A. Methodological and political issues in clinical pharmacology research by the year 2000. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55:781-5.
- 9 Vandenbroucke JP. Observational research and evidence-based medicine: What should we teach young physicians? *J Clin Epidemiol* 1998;51:467-72.
- 10 O'Connell D, Glasziou P, Hill S. How to use the evidence: assessment and application of scientific evidence. Handbook series on preparing clinical practice guidelines. Canberra: National Health and Medical Research Council, 2000.
- 11 Herrera-Acosta J, Perez-Grovas H, Fernandez M, Arriaga J. Enalapril in essential hypertension. *Drugs* 1985;30(Suppl. 1):35-46.
- 12 Wieringa NF, Denig P, De Graeff PA, Vos R. Clinical relevance of the gap between pre-marketing trials and medical practice: the case of cardiovascular drugs. *Neth Heart J* 2002;10:441-8.
- 13 Wieringa NF, Peschar JL, Denig P, De Graeff PA, Vos R. Connecting pre-marketing clinical research and medical practice. Opinion-based study of core issues and possible changes in drug regulation. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:1009-26.