

sen die Huygen kwistig en soms enigszins bedekt in dit boek oppert te inventariseren en te onderzoeken.

Het boek is een aanrader voor iedere huisarts die het boek nog niet gelezen heeft, maar ook interessant om te herle-

zen voor huisartsen die het al kenden van 30 jaar geleden.

Betty Meyboom-de Jong

## Proefschriften

### Voorschrijfgedrag onder de loep

Jacoba Greving. *Trends in cardiovascular drug prescribing in Dutch general practice: role of patient and physician related characteristics* [Proefschrift]. Groningen, 2007. ISBN 90-77113-53-3. 140 pagina's. Te downloaden via <http://dissertations.ub.rug.nl/faculties/medicine/2007/j.greving>.

In dit proefschrift onderzocht Greving waarom All-receptorantagonisten tussen 1995, het jaar van hun introductie, en 2000 zo'n snel de markt hebben veroverd. Is het de invloed van advertenties en andere marketingactiviteiten van de farmaceutische industrie? Waarom zijn gezaghebbende landelijke richtlijnen en andere professionele informatiebronnen dan kennelijk niet in staat om tegenwicht te bieden? De door Greving gekozen All-receptorantagonisten staan model voor veel nieuwe geneesmiddelen die 'in de markt gezet worden' en daarom is dit een zeer relevant proefschrift.

Zij gebruikte voor haar onderzoek verschillende wetenschappelijke methodes, zoals analyses van databases: the Integrated Primary Care Information (IPCI) database en the Zwolle Outpatient Diabetes project Integrated Available Care (ZODIAC)-study. Daarnaast beoordeelde zij alle advertenties over All-receptorantagonisten in de NTVG-jaargangen 1996-2004 en vergeleek zij de inhoud ervan met de SPC (*summary of product characteristics*) uit het registratiedossier. Gunstige eigenschappen die in advertenties werden geclaimd op basis van clinical trials controleerde zij op juistheid. Tot slot stuurde zij aan internisten en cardiologen in de provincie Groningen een lijst met vragen op over landelijke evidence-based richtlijnen van hun eigen beroepsgroep. Hiermee probeerde zij te verklaren waarom

veel artsen van deze richtlijnen afwijken. In het eerste deel van het onderzoek constateert Greving dat All-receptorantagonisten in korte tijd voor een aantal artsen de antihypertensiva van eerste keus werden en dat dit niet plaatsvond op grond van in richtlijnen geadviseerde indicaties. Jammer is dat niet duidelijk wordt om hoeveel artsen het eigenlijk gaat. In de tweede helft van dit proefschrift toont zij aan dat artsen die commerciële informatiebronnen gebruiken, vaker ongefundeerd en tegen professionele richtlijnen in, kiezen voor nieuwe middelen zoals All-receptorantagonisten. In opleidingsklinieken is het probleem minder groot dan in perifere klinieken. De waardering voor professionele evidence-based richtlijnen is in opleidingsklinieken aanzienlijk groter. Niet geheel onverwacht gaat een meer academische attitude samen met een grotere instemming met evidence-based richtlijnen en een rationeler voorschrijfgedrag. Als Greving de reclame in het NTVG over All-receptorantagonisten nader beschouwt, blijkt dat er vaak suggestief gunstige effecten worden geclaimd die onvoldoende worden ondersteund door de wetenschappelijke gegevens. Greving stelt vast dat de Nederlandse reclamebewakende autoriteiten hier nauwelijks tegen optreden. In haar slotdiscussie stelt de auteur dat voortdurende bewaking van de kwaliteit van zorg en verstrekking van evidence-based informatie en *decision support tools* aan artsen, de belangrijkste mogelijkheden zijn om de huidige situatie met betrekking tot rationele farmacotherapie te verbeteren. Een officiële waarschuwing op geneesmiddelen die net op de markt zijn en een strenger gesanctioneerd reclamecodebeleid worden ook door haar genoemd. Interessant is in mijn ogen de vraag of er wel een causaal verband is tussen het

appreciëren en consumeren van commerciële informatie door artsen en hun voorschrijfgedrag. Het zou net zo goed kunnen zijn dat er een gemeenschappelijke factor is die zowel een hang naar nieuwe middelen als een commerciegerichtheid geeft, bijvoorbeeld een 'een non-wetenschappelijke attitude'. Een ondernemende, meer commercieel gerichte dokter zal sneller zijn met het toepassen van nieuwe middelen dan een conservatieve, sceptische academicus die het allemaal eerst nog maar eens moet zien voordat hij het gelooft.

Sterker nog: een niet onaanzienlijk deel van de universitair gevormde artsen schrijft alternatieve geneesmiddelen voor waarvoor geen enkele wetenschappelijke basis is. Voorop lopen met het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen, die weliswaar in richtlijnen (nog) niet worden aanbevolen maar die al wel het waarmerk van effectiviteit en veiligheid hebben gekregen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, is hierbij vergeleken minder afwijkend van de academische wetenschappelijke cultuur.

Als er een direct causaal verband zou zijn tussen reclames lezen of artsenbezoekers ontvangen enerzijds en het ongefundeerd voorschrijven van de nieuwste geneesmiddelen anderzijds, zou het ontraden van het ontvangen van artsenbezoekers, zoals het NHG onlangs heeft gedaan in een officieel beleidsadvies, mogelijk zinvol zijn. Ik geloof daar niet in. In mijn ogen zal alleen een positief-wetenschappelijke attitude beschermen tegen irrationeel voorschrijven. Hier ligt een cruciale verantwoordelijkheid voor academische docenten om studenten al vroeg deze attitude bij te brengen.

Greving heeft met haar proefschrift een

waardevolle bijdrage geleverd aan de bewustwording van de nog steeds te grote invloed van de farma-industrie op het voorschrijfgedrag van een deel van de Nederlandse artsen. Zij presenteert interessante mogelijkheden om hierin verandering te brengen. Pikant detail: dit proefschrift werd gedrukt met financiële steun van AstraZeneca, Boehringer Ingelheim en MSD.

E.P. Walma

## Geneesmiddelengebruik in de zwangerschap

Meijer WM. *Drug safety in pregnancy. Studying and communicating teratogenic risks* [Proefschrift]. Rijksuniversiteit Groningen, 2006. 175 pagina's. ISBN 90-367-2784-7. Te downloaden via <http://dissertations.ub.rug.nl/faculties/science/2006/w.m.meijer>.

Sommige geneesmiddelen kunnen bij zwangere vrouwen schade veroorzaken aan het ongeboren kind. Andere middelen verkleinen juist de kans op schade (foliumzuur). Het gebruik van beide groepen geneesmiddelen bij zwangeren en de voorlichting daarover is onderwerp van dit onderzoek.

In het eerste deel vergelijkt Meijer het gebruik van geneesmiddelen bij zwangere en niet-zwangere vrouwen. Daarbij berekende ze het totale geneesmiddelengebruik, maar ook de verdeling in veilige, mogelijk schadelijke middelen en medicijnen met onbekend risico. De gegevens werden verzameld via de database van apothekers die samenwerken met de universiteit Groningen. Over een periode van 3 jaren was het mogelijk bij 7500 zwangeren (65% van het totaal) gegevens te verzamelen over hun geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap. Deze uitkomst werd vergeleken met een even groot aantal niet-zwangeren van dezelfde leeftijd. Van de zwangere vrouwen bleek 86% een of meer middelen te hebben ingenomen. Bij 3% was het risico onbekend, bij 10% was het middel potentieel schadelijk en bij 2% niet te classificeren. Bij niet-zwangere vrouwen waren deze

percentages respectievelijk 14, 49 en 3. De zwangere vrouwen gebruikten dus veel minder riskante middelen; bovendien zijn sommige middelen noodzakelijk omdat er geen alternatief is.

Meijer onderzocht ook het gebruik van foliumzuur, dat bij gebruik voor de conceptie juist de kans op aangeboren afwijkingen kan verkleinen. Met de gegevens van EUROCAT Noord Nederland, waarin de gegevens zijn opgeslagen van bij geboorte vastgestelde aangeboren afwijkingen, bleek dat foliumzuur inderdaad een significant beschermend effect heeft op aangeboren hartafwijkingen. Er waren ook aanwijzingen van een effect op neurale buisdefecten, urinewegafwijkingen en ledemaatreductie, maar dit was statistisch niet significant.

Ook de vraag of het gebruik van foliumzuur-antagonisten (bepaalde anti-epileptica) in de eerste weken van de zwangerschap de kans op deze afwijkingen vergroot, was onderwerp van dit proefschrift. Dat risico bleek statistisch significant verhoogd, zoals ook in andere onderzoeken was aangetoond.

Kinderen met het downsyndroom hebben vaker aangeboren hartafwijkingen. Of toediening van foliumzuur bij deze kinderen deze afwijking voorkomt, is onderzocht met de gegevens van een epidemiologiecentrum in Boston. Er bleek geen sprake van enig effect.

Clomifteen dat gegeven wordt om de eisprong op te wekken, zou vanwege de chemische gelijkenis met DES de kans op hypospadie verhogen. Dat bleek inderdaad het geval te zijn, maar er was alleen een statistisch significant verband met de meest ernstige vorm, namelijk penoscrotale hypospadie.

In het tweede deel van dit proefschrift bespreekt Meijer enkele methoden om beschikbare datasets zoals Eurocat te verbeteren en uit te breiden. Tussen de 40 Europese registraties, waarvan Eurocat Noord Nederland er een is, bleken grote verschillen te bestaan in de detaillering van de codering.

Ook onderzocht zij of vrouwen die zwanger willen worden wel op de hoogte zijn

van het feit dat foliumzuur beschermt tegen sommige aangeboren afwijkingen. Via 23 apotheken werd aan vrouwen van 25-35 jaar oud die met een recept voor orale anticonceptiva bij de apotheek kwamen een vragenlijst gezonden over hun kennis betreffende foliumzuur; de vrouwen moesten er ook op aangeven of ze zwanger wilden worden en binnen welke termijn. Tweederde van de vrouwen die binnen 6 maanden zwanger wensten te worden bleek op de hoogte over het hoe en waarom van foliumzuur en 60% gebruikte al foliumzuur en 27% was dat van plan.

Er is een zekere bias omdat vrouwen die de pil gebruiken mogelijk bewuster een zwangerschap plannen. Desondanks was de kennis over het gebruik van foliumzuur bij een op de drie vrouwen gebrekkig. Om die kennis te vergroten werden in vier apotheken vrouwen geïnformeerd via stickers op het pilrecept, posters en folders. Drie andere apotheken golden als controlegroep. Bij nameting bleek de kennis duidelijk toegenomen in de interventiegroep, en het gebruik of de intentie tot gebruik van foliumzuur nam toe van 38% in de controlegroep naar 83% in de voorgelichte groep.

Deze vorm van voorlichting in de apotheek lijkt dus duidelijk effectief en de conclusie is dan ook terecht om deze interventie landelijk te implementeren.

De apotheker Meijer heeft met dit onderzoek nog eens aangetoond dat zwangeren veel medicijnen gebruiken (15%) waarvan de veiligheid niet vaststaat. Verder onderzoek via zorgvuldig monitoren – onder andere via EUROCAT – is nodig om dat percentage te verkleinen. Ook is betere voorlichting nodig om het gebruik van foliumzuur bij vrouwen die zwanger willen worden te vergroten.

Klaas Reenders