
PREDICT: ontwikkeling van een ‘handvest’ voor ouderenparticipatie in klinisch geneesmiddelenonderzoek

Auteurs: Cees M. P. M. Hertogh

Development of a Charter for older people in clinical trials: PREDICT

Abstract

Recent national guidelines on dementia and stroke demonstrate an unmistakable gap: although both conditions are very prevalent in older people, the evidence supporting these guidelines is mainly drawn from research performed in younger patients. These examples are illustrative of a wider problem. When it comes to drug trials the under representation of elderly people in clinical studies can have devastating effects. Under- and overtreatment as well as ‘off label’ prescription are common in this age group and they are overrepresented when it comes to negative treatment outcomes and adverse effects. Awareness of the pervasiveness of these problems is growing and there are several initiatives to improve medication safety in elderly patients. However, most of these focus on medication that is already certified, leaving the principle cause of the problem, namely the exclusion of the elderly from clinical trials, untouched. This issue is now being tackled by a European research consortium called PREDICT (Increasing the Participation of the Elderly In Clinical Trials). Using a multi method approach this project assesses the participation of older people in recent and ongoing trials, surveys their views on facilitators and barriers to participation, as well as those of health professionals and ethicists and aims to use these findings to draft a charter for the rights of elderly people in clinical trials

Keywords: Clinical trials, Elderly, Research ethics

In de inleiding en eerste aanbeveling van de CBO-Richtlijn *Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie* brengt de richtlijncommissie een belangrijke nuancering aan in de draagwijdte van haar aanbevelingen door te wijzen op de indrukwekkende leeftijds kloof tussen patiënten in het klinisch dementieonderzoek en de algemene bevolking: hoewel circa 75% van de patiënten met dementie ouder is dan 80 jaar, vindt het wetenschappelijk onderzoek in overwegende mate plaats met jongere patiënten zonder co-morbiditeit.¹ Strikt genomen zijn de aanbevelingen, met name die welke strekken tot uitgebreide nosologische diagnostiek, dan ook alleen geldig voor de onderzochte populatie en spreekt een generalisatie naar 80+ niet vanzelf. In de recent uitgebrachte richtlijn *Beroerte* doet zich een soortgelijke ‘age gap’ voor waar de auteurs concluderen dat de revalidatie van CVA-patiënten in het verpleeghuis achter blijft bij de gewenste situatie (minimaal twee keer per dag gedurende minimaal 20 tot 30 minuten oefentherapie).² Niet vermeld wordt hier dat deze aanbeveling gebaseerd is op een meta-analyse van 20 studies waarin kwetsbare ouderen met co-morbiditeit nauwelijks vertegenwoordigd waren.³

Dit zijn zomaar twee voorbeelden uit recente richtlijnen, documenten die gebaseerd zijn op de actuele stand van de wetenschap, maar zij zijn gemakkelijk met voorbeelden uit andere richtlijnen aan te vullen. Behalve dat ze van weinig nut zijn voor de praktijk van ouderenartsen, vloeit er waarschijnlijk weinig bloed uit de beperkte validiteit van de aanbevelingen in de gegeven voorbeelden. Anders is het echter waar het gaat om onderzoek met geneesmiddelen. Te zeggen dat er sterke aanwijzingen bestaan dat zich in klinisch geneesmiddelenonderzoek een soortgelijke leeftijds kloof voordoet zou een understatement zijn. De gevolgen van de ‘age gap’ op dit onderzoeksdomein zijn evenwel ernstiger, temeer daar ouderen circa 40% van alle geneesmiddelen gebruiken. Onder de 19.000 mensen die jaarlijks in het ziekenhuis belanden door verkeerd medicijngebruik zijn ouderen met co-morbiditeit oververtegenwoordigd en ook sterfte als gevolg van onjuist

medicatiebeleid treft hen bovenmatig. Ouderen zijn gevoeliger voor bijwerkingen dan jongeren, onder meer omdat zij meer geneesmiddelen naast elkaar gebruiken, meer co-morbiditeit hebben en een hoger risico op geneesmiddeleninteracties en drug-disease interacties. Door veranderingen in lichaamsbouw (minder spier-, meer vetweefsel) en fysiologie (verminderde nier- en leverfunctie, tragere absorptie uit het maagdarmkanaal), dient medicatie vaak anders (veelal lager, soms hoger) gedoseerd te worden. Overbehandeling komt dan ook vaker voor bij ouderen dan bij jongeren. Bovendien worden zij nogal eens behandeld met geneesmiddelen die niet geregistreerd zijn voor de indicatie waarvoor zij zijn voorgeschreven. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) achten dit zogenaamde off-label gebruik – waarvan zij aannemen dat dit “in een enkel geval zou voorkomen” – aanvaardbaar, mits de arts zijn voorschrift goed kan onderbouwen.⁴ Of dat in de praktijk ook gebeurt mag evenwel betwijfeld worden. En wat is een enkel geval: de toepassing van antipsychotica bij ouderen met dementie is in meer dan 30% van de gevallen ‘off label’.⁵

Naast overbehandeling is bij ouderen tegelijkertijd ook geregeld sprake van onderbehandeling: artsen laten het instellen van een medicamenteuze behandeling na voor indicaties waarbij jongeren wel behandeling zouden ontvangen, of zij doseren te laag waardoor het therapeutisch effect onvoldoende is. Pijn en depressie zijn hier de bekende voorbeelden.

De redenen voor over/onderbehandeling van ouderen zijn meervoudig en deels onbegrepen, maar een van de belangrijkste oorzaken is evident gelegen in het gebrek aan op hun leeftijd en problematiek toegesneden klinische studies. Vandaar de paradox: “Seniors are either taking drugs in the absence of evidence-based trials on their age groups, or are denied drugs because they are untried on the age groups.”⁶

Volgens Robert Butler is deze situatie een van de meest treffende voorbeelden van ‘ageism’ in onze moderne gezondheidszorg. Butler bedacht deze term in de jaren zestig, naar analogie van reeds gevestigde begrippen als ‘sexisme’ en ‘racisme’, ter aanduiding van de vooroordelen jegens ouderen, waar hij zich in zijn studie en latere beroepsuitoefening mee geconfronteerd wist. In Nederland wordt deze term vaak met leeftijdsdiscriminatie vertaald, maar dat is niet geheel correct, omdat ‘age’ niet alleen staat voor *leeftijd* in engere zin, maar ook voor *levensfase*. *Ageism* duidt, anders gezegd, primair op een discriminatie van ouderen op basis van de negatieve waardering die kleeft aan het paradigmatische beeld van een ouderdom in (dreigende) afhankelijkheid. Butler stelt: “Because medicines (...) are disproportionately used by older persons, we must conclude that failures in drug safety are due in part to the belief that older people, having lived their lives, are expendable.”⁷ Dat is een boude uitspraak en vooralsnog staat niet vast hoe en in welke mate waardeoordelen jegens bepaalde groepen van ouderen doorwerken in het voorschrijfbeleid van artsen en in het onderzoeksbeleid van geneesmiddelenfabrikanten. Daarentegen moet wel worden toegegeven dat het gemak waarmee ‘off label’ medicatie wordt toegepast, alsmede het ontbreken van regelgeving en gericht toezicht op de participatie van ouderen aan geneesmiddelenonderzoek wel te denken geven. Zo lieten Bayer *et al* zien dat van 225 studies die in een periode van zeven maanden aan een ethische toetsingscommissie werden voorgelegd, er 155 rechtstreeks relevant waren voor de behandeling van ouderen. In 90 daarvan (58%) werd evenwel een ongefundeerde leeftijdsgrens gehanteerd, waardoor ouderen van deelname werden uitgesloten, zonder dat dit tot kritische vragen van de betrokken ethische commissie(s) had geleid.⁸ Ook in studies die geen expliciete leeftijdsgrens hanteren, vallen ouderen vaak buiten de boot. Britton *et al* deden een systematische review gericht op de externe validiteit van gerandomiseerde klinische studies. Zij keken daarbij niet specifiek naar leeftijd. De belangrijkste redenen voor exclusie van onderzoeksdeelnemers die zij aantroffen waren medisch en/of methodologisch gemotiveerd. Medische redenen waren: een hoog risico op schadelijke (neven)effecten en de veronderstelling dat een specifieke patiëntengroep geen of slechts beperkt profijt van de onderzochte interventie zou ondervinden. Methodologische redenen voor exclusie kwamen vooral neer op de wens om een homogene en stabiele onderzoekspopulatie samen te stellen met zo min mogelijk risico op uitval bij follow up.⁹ Beide groepen van exclusiemotieven resulteren in de praktijk veelvuldig in een uitsluiting van ouderen, met name van ouderen met co-morbiditeit.

Zoals ook uit een recent redactioneel commentaar van Van Marum in dit tijdschrift moge blijken, wordt het belang van veilige geneesmiddelen voor ouderen geleidelijk aan steeds beter gezien. Van Marum noemt in dit verband diverse nieuwe initiatieven op het gebied van de gerontofarmacologie, waaronder de oprichting van EPHOR (Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen).¹⁰ Ook wijst hij op het WHO rapport *Priority Medicines for Europe and the World* uit 2004,

waarin ouderen nadrukkelijk genoemd worden als een doelgroep voor wie meer gerichte aandacht op het gebied van geneesmiddelen nodig is. Op basis van dit rapport heeft WVS aan ZonMw opdracht gegeven een programmeringsstudie uit te voeren gericht op ouderen en geneesmiddelen, welke is uitgemond in het recent opengestelde onderzoeksprogramma 'Priority Medicines voor Ouderen'. Dit programma richt zich echter uitsluitend op het realiseren van een effectiever gebruik van bestaande, reeds geregistreerde geneesmiddelen. Dat is zonder meer een zinvolle doelstelling, maar van groot belang is echter bovenal, dat er iets gedaan wordt aan de centrale oorzaak van de problematiek, namelijk de lage participatiegraad van ouderen aan wetenschappelijk onderzoek.

Hiertoe staan diverse wegen open, waarvan sommige minder, andere beter begaanbaar zijn.

Geneesmiddelenonderzoek onder ouderen financieren uit publieke middelen is in dit verband weinig zinvol en staat in geen verhouding tot het potentieel, zowel in kennis, onderzoek als in financiële mogelijkheden, van de farmaceutische industrie. Voor de laatste bestaan er tot op heden echter nauwelijks prikkels om zich actief te richten op een grotere inclusie van ouderen, in het bijzonder ouderen met co-morbiditeit, in klinische studies. Eén zo'n prikkel zou kunnen bestaan in het bieden van patentverlenging aan bedrijven die zich inzetten voor geneesmiddelenonderzoek onder ouderen. Een andere mogelijkheid is het ontwikkelen van ethische codes die erop toezien dat trialontwerpers zich aantoonbaar en toetsbaar inzetten voor een actieve deelname van ouderen aan klinische studies. Medisch Ethische Toetsingscommissies (METC's) zouden onderzoeksprotocollen dan mede op hun 'compliance' met dergelijke codes kunnen beoordelen.

Omgekeerd kan de bestaande regelgeving waar de METC's uitvoering aan geven een drempel opwerpen voor deelname van ouderen aan wetenschappelijk onderzoek. De Nederlandse Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO) is wat dit aangaat bijzonder streng en ontmoedigt onderzoek met kinderen en cognitief kwetsbare ouderen. Vigerende informed consent procedures zijn met name voor de laatste groep bijzonder streng, omdat zij volgens een 'one-size-fits-all' benadering potentiële proefpersonen eenzijdig beoordelen op beperkingen en daarmee de lat voor wilsbekwaamheid soms onevenredig hoog leggen.¹¹ Deze begrijpelijke inzet om ouderen en minderjarigen te beschermen tegen de mogelijke risico's van wetenschappelijk onderzoek, 'beschermt' hen echter omgekeerd ook tegen vruchtbare wetenschappelijke innovaties! Aanpassing van wet- en regelgeving, of aanvulling daarvan met op specifieke kwetsbare groepen toegesneden richtlijnen kan hier mogelijk bijdragen aan een oplossing.

Een volgende, hier nog niet belichte reden voor de ondervertegenwoordiging van ouderen in onderzoek, ligt bij de betrokken ouderen zelf. Want ook zij staan nogal eens afwijzend tegenover deelname aan wetenschappelijk onderzoek. Soms wordt dat mede in de hand gewerkt door praktische bezwaren, zoals vervoersproblemen, of het langdurig van huis moeten om de kliniek te bezoeken waar het onderzoek wordt uitgevoerd. Angst voor schadelijke effecten, en/of voor een verstoring van hun toch al precare functionele evenwicht, kan eveneens een reden zijn om van deelname aan wetenschappelijk onderzoek af te zien (dezelfde redenen dus, waarom oudere patiënten überhaupt vaak negatief kritisch zijn over medicijngebruik). Er zijn evenwel tevens aanwijzingen dat het zo ferm door Butler gekritiseerde 'ageism' ook voor een deel – als een soort 'auto-ageism' – onder de doelgroep zelf leeft: ouderen houden de boot af, omdat zij van mening lijken te zijn dat hun leeftijd en levenssituatie geen investering in onderzoek meer waard is. Wil men dus hun participatiegraad verhogen, dan is nader onderzoek nodig naar bestaande en beleefde barrières voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek en wel primair vanuit het perspectief van de betrokken doelgroep zelf.

Een belangrijk nieuw initiatief met betrekking tot dit probleemveld is PREDICT, een in februari 2008 gestart Europees onderzoeksproject dat zich richt op een aantal van de hier genoemde belemmeringen voor onderzoeksdeelname van ouderen.¹² PREDICT is een acronym voor Increasing the Participation of Elderly in Clinical Trials en wordt uitgevoerd door een consortium bestaande uit twaalf multidisciplinaire onderzoeksteams afkomstig uit negen verschillende EU landen (Groot-Brittannië, Nederland, Italië, Polen, Litouwen, Tsjechië, Roemenië, Spanje en Israël).

Het globale doel van dit project is om aard en omvang van de exclusie van ouderen in wetenschappelijk onderzoek naar een aantal voor hen relevante aandoeningen te evalueren en oplossingen aan te dragen die kunnen resulteren in een hogere participatiegraad. Hiertoe wordt onder meer een *systematic review* van de literatuur uitgevoerd gericht op hypertensie,

hartfalen, depressie, colorectale tumoren en dementie, waarbij wordt nagegaan in welke mate ouderen in onderzoek betrokken zijn en welke (rechtmatige en onrechtmatige) redenen voor exclusie gehanteerd worden. Omdat zo'n *systematic review* noodzakelijkerwijs slechts betrekking kan hebben op afgerond onderzoek, vindt tevens een analyse plaats van data uit trialregisters, zodat ook een indruk kan worden verkregen van de participatie van ouderen in lopend onderzoek. Op basis van de bevindingen van deze reviews wordt een steekproef van betrokken professionals, waaronder ouderenartsen, onderzoekers, vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie en ethici, via vragenlijsten bevraagd op hun opvattingen en verbeteringsuggesties inzake deelname van ouderen aan geneesmiddelenonderzoek. Daarnaast wordt door middel van focusgroepen ook onder ouderen zelf gepeild wat hun visie is op onderzoeksdeelname en wat voor hen in dat verband relevante belemmerende en bevorderende factoren zijn. Het vragenlijstonderzoek en de focusgroepen worden uitgevoerd in alle bij het project betrokken landen. De resultaten daarvan zullen, tezamen met de gegevens uit de literatuurstudie, bouwstenen leveren voor een door het consortium te ontwikkelen 'handvest' waarin de rechten van de oudere patiënt ten aanzien van onderzoeksdeelname worden vastgelegd. Doel van dit handvest is om de ontwikkeling van nieuwe ethische standaarden te stimuleren waar het gaat om onderzoeksparticipatie van kwetsbare groepen, in casu ouderen. Een belangrijk ethisch uitgangspunt van het PREDICT-project is dan ook, dat de huidige situatie van overmatige en deels onrechtmatige exclusie van ouderen om een paradigmawisseling vraagt, waarbij een nieuwe balans gevonden moet worden tussen de ethische principes *niet schaden* – kwetsbare ouderen verdienen bijzondere bescherming tegen de risico's van wetenschappelijk onderzoek – en *rechtvaardigheid* – ouderen, in het bijzonder kwetsbare ouderen met co-morbiditeit, hebben in gelijke mate recht op veilige en effectieve medicatie als jongeren. Behalve deze focus op de rechten van ouderen in relatie tot clinical trials, zal het handvest ook concrete aanbevelingen bevatten voor onderzoekers en ethische commissies waar het gaat om het faciliteren, respectievelijk het waarborgen van een gelijkwaardige benadering en representatieve participatie van ouderen aan voor hen relevant wetenschappelijk onderzoek.

Het handvest zal begin volgend jaar in Londen gepresenteerd worden. Het valt te hopen dat ethici, METC's, ouderenorganisaties, artsorganisaties en nationale overheden daaraan voldoende stimulans en houvast kunnen ontnemen om initiatieven te ontwikkelen die de onderzoekspraktijk én de regelgeving daaromtrent daadwerkelijk kunnen veranderen.

Auteurs

Cees M. P. M. Hertogh

Hoogleraar ouderengeneeskunde en ethiek van de zorg, Hoofd Ouderenonderzoek, Afdeling Huisartsgeneeskunde & Ouderengeneeskunde, VU Medisch Centrum te Amsterdam

Faculteit Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde/ EMGO Instituut voor onderzoek naar gezondheid en zorg, VUmc Amsterdam, Amsterdam

Literatuurlijst

1. Richtlijn 'Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie'. Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, 2005.
2. Richtlijn 'Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte'. Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Neurologie, 2008.
3. Kwakkel G, Peppen R, Wagenaar RC. Effects of augmented exercise therapy after stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2529-39.
4. <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddelen/Off-label-use/default.htm>
5. Baldwin DS, Kosky N. Off-label prescribing in psychiatric practice. *Advances in psychiatric treatment*. 2007;13:414-22.
6. Godlovitch G. Age discrimination in trials and treatment: old dogs and new tricks. *Monash Bioethics Review*. 2003;22(3):66-77.
7. Butler RN, The need for drug safety – The older person and ageism. Issue Brief November 2007, International Longevity Center, USA.
8. Bayer A, Tadd W. Unjustified exclusion of elderly from studies submitted to research ethics committee for approval: descriptive study. *BMJ*. 2000;321(7267):992-993.

9. Britton A, McKee M, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Threats to applicability of randomized trials: exclusion and selective participation. *Journal of Health Services & Research Policy*. 1999;4(2):112-121.
10. Marum R. Nieuwe initiatieven op het gebied van de gerontofarmacologie. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. 2009;40(2):42-4.
11. Hellström I, Nolan M, Nordenfelt L, Lundh U. Ethical and methodological issues in interviewing people with dementia. *Nursing Ethics*. 2007;14(5):608-19.
12. www.predicteu.org