

In dit nummer ook:

Big Tobacco: rolmodel of paria voor de farmaceutische industrie?

drs. O. de Hon en drs. F. Stoele onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

CME

CME-toets

Bij dit artikel horen geaccrediteerde toetsvragen (i.s.m. NTvG CME).

Ga naar www.geneesmiddelenbulletin.nl/nascholing.

Doping, een stand van zaken

In een jaar waarin de zomer wordt beheerst door sportevenementen, zoals de Tour de France en de Olympische Spelen, is de kans groot dat op de sportpagina's van de diverse dagbladen ook veel aandacht zal worden besteed aan doping en dopinggevallen. Dit artikel geeft een overzicht van het actuele wetenschappelijke bewijs voor de werkzaamheid van doping (*Gebu 2016; 50: 75-83*).

Inleiding

Voor artsen die werkzaam zijn in de sport is het van groot belang op de hoogte te zijn van de dopingregels en voor artsen en apothekers die werkzaam zijn buiten de sport is het nuttig op de hoogte te zijn van eventuele topsporters onder hun patiënten en te weten waar zij informatie over doping kunnen vinden. In dit artikel wordt als vervolg op een eerder in het Geneesmiddelenbulletin verschenen artikel (*Gebu 1996; 30: 125-132*) de stand van zaken van de kennis over de werkzaamheid van doping toegelicht. Eerst zullen de definitie, de dopinglijst en controle, de epidemiologie van dopinggebruik en de rol van de zorgverlener worden beschreven. Daarna volgt een beschrijving van de dopinglijst en haar achtergronden en van de werkzaamheid en bijwerkingen van de verschillende geneesmiddelen die in de dopinglijst zijn vermeld. Ten slotte volgt een plaatsbepaling.

Definitie, dopinglijst en controle, epidemiologie van het gebruik en de rol van de zorgverlener

Definitie. De officiële definitie van doping luidt: een overtreding van één of meer bepalingen uit de Wereld Anti-Doping Code, de basis van alle internationale dopingreglementen.¹ Deze Code is opgesteld door het Wereld Anti-Doping Agentschap (WADA) en geldt wereldwijd, voor alle landen en alle sportorganisaties die de Code hebben ondertekend. De belangrijkste regel is uiteraard dat er geen verboden middel(en) in het lichaam van de sporter aanwezig mag (mogen) zijn. Er zijn echter ook regels aangaande het bezit van doping, het meewerken aan dopingcontroles en medeplichtigheid aan het gebruik van doping.¹ In de praktijk is de meest werkbaar en juridische definitie van doping: die middelen die door WADA in de dopinglijst zijn opgenomen. Bij de bespreking in dit artikel wordt uitgegaan van deze laatste definitie en wordt

de dopinglijst als leidraad gehanteerd. Het artikel richt zich vooral op de wedstrijd sport.

Historisch overzicht.

De Tour de France van 1998, ook bekend als de 'Tour de Dope', en het smokkelen van groeihormoon door de Chinese zwemster Yuan Yuan bij het wereldkampioenschap zwemmen in datzelfde jaar vormden de directe aanleiding tot het bijeenroepen van de eerste 'World Conference on Doping in Sport' door het Internationaal Olympisch Comité (IOC), in Lausanne in 1999.² Tijdens de conferentie werd de basis gelegd voor de oprichting van het WADA later dat jaar. De eerste jaren van het bestaan van het WADA werden besteed aan de ontwikkeling van de Wereld Anti-Doping Code, een belangrijke stap naar harmonisatie van het antidopingbeleid. De eerste versie van de Wereld Anti-Doping Code werd officieel op 1 januari 2004 van kracht. Door de invoering van de Code is het antidopingbeleid in alle landen en in alle takken van de (georganiseerde) sport geharmoniseerd. Dat geldt voor de regelgeving, de controles en de procedures daaromheen, de werkwijze van de dopinglaboratoria, de officiële dopinglijst³ en de standaardsancties. De internationaal gehanteerde standaardsanctie is tegenwoordig uitsluiting van deelname aan wedstrijden voor vier jaar, al zijn er in bepaalde gevallen verzachtende omstandigheden denkbaar waardoor een eventuele sanctie lager kan uitvallen.¹ Ondanks alle maatregelen blijft er echter een kloof bestaan tussen het gebruik van nieuwe doping of dopingmaskerende middelen of methoden, en de opsporing en sanctionering daarvan.

Ook in Nederland geldt de Code en de bijbehorende dopinglijst voor alle bij een sportbond aangesloten sporters. In de praktijk worden echter alleen de sporters behorend tot de nationale top van hun betreffende sportdiscipline geconfronteerd met maatregelen tegen doping. De Stichting Anti-Doping Autoriteit Nederland, kortweg de Dopingautoriteit, is de nationale antidopingorganisatie in Nederland en houdt toezicht op de navolging van de dopinglijst van het WADA.

Dopinglijst en controle. De dopinglijst wordt elk jaar samengesteld door het WADA.³ Een middel of methode kan op de dopinglijst worden geplaatst indien deze aan minimaal twee van de volgende drie criteria voldoet: het is een mogelijk prestatiebevorderend middel, het is (mogelijk) schadelijk voor de gezondheid, of het gebruik ervan is in strijd met de basisnormen en -waarden van de sport (de zgn. 'spirit of sport') vastgelegd in de Wereld Anti-Doping

Code.¹ Deze drie criteria zijn opzettelijk ruim gekozen om geen beperkingen op te werpen in het kunnen verbieden van nieuwe stoffen of methoden.

In de praktijk vinden controles veelal plaats door de analyse van urinemonsters. Ook worden er bloedcontroles uitgevoerd, maar dat is nog niet gangbaar in alle takken van sport. Meestal zijn bloedcontroles gericht op het bijhouden van zogenoemde bloedpaspoorten. Deze paspoorten hebben tot doel schommelingen in het bloedbeeld, vooral hemoglobine, hematocriet en reticulocyten ofwel onvolgroeide erythrocyten, vast te leggen om zo het gebruik van doping te kunnen ontdekken.

Epidemiologie van het gebruik. De meest betrouwbare schattingen over de prevalentie van het gebruik van doping binnen de topsport lopen uiteen van 14 tot 39%.⁴ In een recent onderzoek in Nederland werd het aantal sporters dat ooit in hun leven doping had gebruikt binnen de Nederlandse topsport geschat op 4,2%.⁵ Buiten de topsport is het aantal sporters dat doping gebruikt aanzienlijk groter. De Gezondheidsraad heeft geschat dat er in Nederland in 2009 ongeveer 160.000 mensen minstens één keer doping hadden gebruikt om het trainen in een fitnesscentrum te ondersteunen.⁶

Praktische informatie.

Dispensaties. In principe is het mogelijk voor alle middelen op de dopinglijst dispensatie ofwel een 'Therapeutic Use Exemption' aan te vragen. Internationale topsporters vragen dit aan bij hun Internationale Federatie, overige wedstrijdssporters kunnen dit bij de nationale antidopingorganisatie doen. De aanvraag moet worden onderbouwd met een recente brief van de behandelend arts/specialist met details over onder meer de diagnose en de therapie. De aanvraag wordt beoordeeld door een onafhankelijke commissie van artsen. In de praktijk gaat het grootste deel van de aanvragen over *methylfenidaat*, *prednison* en *insuline*. Meer uitleg over de procedure is te vinden op <https://gds.dopingautoriteit.nl/>.

Geneesmiddelen op de dopinglijst. Op de website van de Dopingautoriteit staat ook een verwijzing naar de zogenoemde dopingwaaijer, een app met voorlichtingsmateriaal voor sporters en begeleiders waarbij het ook mogelijk is om te controleren of een geregistreerd geneesmiddel op de dopinglijst staat. In de meeste huisarts- en apotheekinformatiesystemen kan bij specifieke patiënten een contra-indicatie sportbeoefening worden aangegeven, waarna via het systeem een waarschuwing en extra informatie wordt gegeven bij het voorschrijven of afleveren van geneesmiddelen die op de dopinglijst voorkomen.^{9,10} De geneesmiddelenlijst wordt opgesteld in samenwerking met de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP).

Anabolenpoli. In Haarlem (Kennemer Gasthuis) bestaat een 'anabolenpoli', een polikliniek voor gebruikers van anabole steroïden met klachten naar aanleiding van het (eerdere) gebruik.

Voedingssupplementen. Producten met voedingssupplementen kunnen worden gecontroleerd met behulp van de NZVT-lijst (www.dopingautoriteit.nl/nzvt/). De producten die op deze lijst voorkomen zijn gecontroleerd op de afwezigheid van doping. Zie tevens het kader op pagina 83.

Rol van de zorgverlener. Eén van de basisregels in het antidopingbeleid is dat de sporter te allen tijde verantwoordelijk is voor wat er in zijn of haar lichaam wordt aangetroffen. Voor artsen die in de sport werkzaam zijn is het echter van groot belang op de hoogte te zijn van de dopingregels. Voor zorgverleners die niet werkzaam zijn in de sport is het raadzaam bij intensief sportende personen te vragen of zij op een niveau uitkomen waarop het mogelijk is dat zij in aanmerking komen voor dopingcontroles. Topsporters zullen vrijwel altijd hun eigen sport- of bondsarts raadplegen bij gezondheidsproblemen en zelden hun huisarts, dit geldt

echter niet voor sporters in de subtop die mogelijk wel aan officiële wedstrijden meedoen, maar niet worden begeleid door een sportarts.

Mocht een arts overwegen om geneesmiddelen als doping voor te schrijven, dan is dit in feite off-labelgebruik, waarvoor speciale regels gelden wat betreft het verkrijgen van 'informed consent' en het vastleggen hiervan in het medisch dossier (*Gebu 2000; 34: 139-147*). Maar de algemeen heersende mening is dat geen enkel medisch tuchtcollege het voorschrijven van doping aan verder gezonde sporters zal accorderen. Ook vanuit de sportwereld zullen onvermijdelijk tuchtrechtelijke sancties volgen. De Vereniging voor Sportgeneeskunde heeft richtlijnen opgesteld hoe artsen dienen om te gaan met verschillende dopingaspecten.⁸ Op www.dopingautoriteit.nl en www.wada-ama.org staan alle internationale regels en de uitleg daarvan, inclusief lijsten van toegestane en verboden geneesmiddelen. Meer informatie over de fitnesswereld staat op www.eigenkracht.nl.

Hoe kan de zorgverlener dopinggebruik herkennen?

- Erken dat 'de dopinggebruiker' niet bestaat. Het zijn sportieve mensen met verschillende achtergronden en opleidingsniveaus.
- Sta open voor een gesprek of begin er zelf over, eventueel via een springplank, zoals het onderwerp 'voedingssupplementen'. Bedenk daarbij dat dopinggebruikers vaak zelf veel kennis van dopinggeduide middelen hebben of menen te hebben.
- Herken evidente gezondheidsklachten als mogelijke indicatoren van dopinggebruik (afwijkende lengte bij adolescenten, gewicht, vetpercentage, veranderingen in de bloeddruk, huid, tepels, prostaat, gedrag, zie ook tab. 2, pag. 78).
- Verwijs naar deskundiger personen op het gebied van voeding of training, of naar medisch specialisten, zoals sportarts, hematoloog of endocrinoloog.

De dopinglijst en haar achtergronden

Algemeen. De dopinglijst is ingedeeld in groepen.³ In de eerste groep staan de middelen en methoden die te allen tijde zijn verboden, de tweede groep middelen is alleen verboden in wedstrijdverband en de derde groep betreft de middelen die alleen bij bepaalde sporten zijn verboden (tab. 1, pag. 77). Op de dopinglijst staan niet alleen geregistreerde geneesmiddelen aangezien in het illegale circuit en vooral via het internet veel meer verschillende middelen zijn te verkrijgen. De dopingmethoden, zoals bloed doping, zullen in dit artikel alleen worden genoemd, maar niet uitgebreid worden besproken (kader pag. 81).

Vrijwel alle groepen worden afgesloten met de woorden 'of middelen met een vergelijkbare werking of vergelijkbaar effect'. De dopinglijst is dus een open lijst en wordt bovendien jaarlijks herzien. De veranderingen door de jaren heen zijn echter over het algemeen klein.

De eerste categorie verboden geneesmiddelen op de lijst, bekend als 'S0-categorie', bestaat uit alle geneesmiddelen die nog in ontwikkeling zijn en nergens ter wereld staan geregistreerd als geneesmiddel. Dit soort middelen zijn per definitie verboden.¹¹

Wetenschappelijk onderzoek. Het is niet eenvoudig goed onderzoek naar de effecten van doping op te zetten en uit te voeren. De dopinglijst is officieel alleen van toepassing voor wedstrijdssporters en om de prestatiebevorderende werking goed in te kunnen schatten is onderzoek bij wedstrijdssporters noodzakelijk. Het is echter vrij-

wel onmogelijk om deze groep bij onderzoek te betrekken omdat zij tijdens het onderzoek in verband met het dopinggebruik niet aan wedstrijden zouden kunnen deelnemen. Het meeste onderzoek vindt daarom plaats bij recreatieve sporters en deze groep verschilt vaak aanzienlijk van wedstrijdporters wat betreft prestatieniveau. Bovendien kan er ook in deze groep sprake zijn van illegaal dopinggebruik, wat de resultaten van onderzoek kan vertekenen, indien dit niet bekend is bij de onderzoekers.

Goede gerandomiseerde dubbelblinde en placebocontroleerde onderzoeken zijn schaars. In verschillende onderzoeken waarbij sporters dachten dat ze doping gebruikten maar in werkelijkheid placebo kregen, al dan niet met een controlegroep die niets kreeg, werd een gemiddeld placebo-effect gevonden.¹²⁻¹³ Sporters die een placebo gebruikten behaalden gemiddeld 1 tot 5% hogere resultaten ten opzichte van de uitgangswaarden dan sporters die niets kregen toegediend. Resultaten van niet-placebogecontroleerd onderzoek zijn dan ook van beperkte waarde.¹²⁻¹³ Harde eindpunten zijn de uiteindelijke sportprestaties op wedstrijdniveau, maar deze zijn lastig te integreren in een kwalitatief hoogwaardige onderzoeksopzet, mede omdat dopinggebruik officieel is verboden. Bovendien kunnen resultaten niet zonder meer van de ene sport naar de andere worden geëxtrapoleerd. En ten slotte zijn in de gepubliceerde onderzoeken weinig vrouwen opgenomen. Over de effecten van doping bij vrouwen is daarmee nog zeer weinig bekend. In dit artikel wordt het gepubliceerde gerandomiseerde dubbelblinde en placebocontroleerde onderzoek of meta-analysen (de hoogste categorieën van wetenschappelijk bewijs) naar de werkzaamheid van doping besproken. Bij de bijwerkingen worden, indien beschikbaar, ook observationele onderzoeken besproken.

Tabel 1. Groepen op de WADA-dopinglijst.

I. Middelen en methoden die te allen tijde zijn verboden.	
	verboden middelen
S0	niet erkende stoffen
S1	androgene anabole steroïden en overige anabole middelen
S2	erytropoëtische groeifactoren, groeihormoon, overige peptide hormonen en aanverwante middelen
S3	β_2 -sympathicomimetica
S4	hormoon- en metabole modulators
S5	diuretica en maskerende middelen
	verboden methoden
M1	manipulatie van bloed en bloedcomponenten
M2	chemische en fysieke manipulatie
M3	genetische doping
II. Middelen die zijn verboden binnen wedstrijdverband.	
S6	stimulantia
S7	opioïden
S8	cannabinoïden
S9	glucocorticosteroïden
III. Middelen die zijn verboden in bepaalde sporten.	
P1	alcohol
P2	β -sympathicolitica

* Bron: Kennisbank KNMP 2016 en www.dopingautoriteit.nl. S = middelen ('substances'), M = methoden, P = 'particular' sports.

I. Verboden middelen en methoden

Androgene anabole steroïden

Beoogde werking. Androgene anabole steroïden zijn synthetische afgeleiden van het mannelijke geslachtshormoon *testosteron*. Geregistreerde geneesmiddelen die in deze groep vallen zijn bijvoorbeeld *nandrolon* en *testosteron*. Deze worden onder meer gebruikt bij de behandeling van ernstige postmenopauzale osteoporose, anemie en bij testosterondeficiëntie.¹⁴ Zowel bij mannen als vrouwen komt het natuurlijke androgeen testosteron in het lichaam voor, maar bij vrouwen in een tien maal lagere concentratie.¹⁵ Testosteron is bij mannen verantwoordelijk voor de ontwikkeling en handhaving van de mannelijke geslachtskenmerken en heeft daarnaast een sterk anabool effect op de eiwitstofwisseling (verhoogde synthese en verminderde afbraak). Voorts wordt verondersteld dat het waarschijnlijk een directe werking op het centrale zenuwstelsel heeft via verschillende neurochemische mechanismen op onder meer serotonerge systemen en systemen die gamma-hydroxyboterzuur (GABA) als neurotransmitter gebruiken, waardoor er een verandering in stemming en (seksueel) gedrag kan ontstaan.¹⁵⁻¹⁶ Bij het ontwikkelen van nieuwe androgene anabole steroïden is getracht de anabole werking te scheiden van de werking als geslachtshormoon. Het gebruik van androgene anabole steroïden in combinatie met een eiwitrijkdieet en optimale training kan leiden tot een extra toename van de spiermassa.¹⁷ Dit kan bij kuren van zes tot 10 weken, zoals die gebruikelijk worden toegepast, leiden tot enkele kilogrammen extra spiermassa en vijf tot 20% hogere spierkracht.¹⁸⁻²⁰ Het beoogde doel van het gebruik is de ontwikkeling van grote en goed gevormde spieren en het vergroten van lichaamskracht, zowel statische als explosieve kracht. Er zijn gerandomiseerde dubbelblinde en placebocontroleerde onderzoeken gepubliceerd naar de werkzaamheid van androgene anabole steroïden in hogere doseringen dan die medisch gezien verantwoord worden geacht,²¹⁻²² maar er zijn geen onderzoeken gepubliceerd naar het gebruik in de hoge doseringen die gebruikelijk zijn bij doping.

Het geloof van artsen en gebruikers in de werkzaamheid van de androgene anabole steroïden komt niet altijd overeen. Tot ver in de jaren negentig werd door vele artsen de werkzaamheid van androgene anabole steroïden op de spierontwikkeling betwijfeld bij gebrek aan goed onderzoek.²³

Bijwerkingen. In een systematisch literatuuroverzicht werden 49 publicaties met 1.467 sporters over cardiovasculaire bijwerkingen van hoge doseringen androgene anabole steroïden geanalyseerd.²⁴ De opzet van het gebruikte onderzoek werd niet in detail besproken en dit beperkt de waarde van de besproken resultaten. Bovendien kan een relatie tussen bijwerkingen en excessief sporten niet geheel worden uitgesloten. In de meeste onderzoeken werden verhoogde plasmaconcentraties van het LDL-cholesterol gevonden en lagere plasmaconcentraties HDL-cholesterol bij het gebruik van hoge doseringen androgene anabole steroïden (in een veelvoud van de therapeutische dosering). Daarnaast werd er een associatie gevonden tus-

sen linkerventrikelhypertrofie en het gebruik van hoge doseringen androgene anabole steroïden waarbij werd verondersteld dat dit ontstaat door stimulering van de androgene receptoren in de hartspier.²⁴

Androgene anabole steroïden hebben meer bijwerkingen dan alleen cardiovasculaire. In tabel 2 (hieronder) staan de belangrijkste bijwerkingen vermeld die in recente overzichtsartikelen zijn beschreven bij het chronische gebruik in hoge doseringen. Deze bijwerkingen werden verzameld uit een groot aantal publicaties over vooral retrospectief observationeel onderzoek waaronder ook onderzoeken naar door de sporter zelf gerapporteerde bijwerkingen. Ook hier ontbreekt gerandomiseerd onderzoek.^{15 21 24-27} Gegevens over de frequentie van voorkomen zijn niet bekend.

Overige anabole middelen

In deze groep vallen verschillende bekende en onbekende geneesmiddelen, zoals *clenbuterol*, selectieve androgeen-receptormodulatoren (SARMs, zoals *andarine* en *ostarine*, beide niet geregistreerd als geneesmiddel), *tibolon* (geregistreerde indicatie postmenopauzale hormoonsubstitutie¹⁴), *zeranol* en *zilatrol* (een niet-steroïde oestrogeen en een β -sympathicomimeticum beide in gebruik in de vleesindustrie in de Verenigde Staten)²⁸. Alleen tibolon is in Nederland als geneesmiddel geregistreerd. Clenbuterol, de meest bekende in deze groep, is in Nederland geregistreerd als een diergeneesmiddel met β -receptorstimulerende eigenschappen en een anabole werking waardoor het berucht werd in de vleesindustrie.²⁹ Clenbuterol wordt, vanwege de lipolytische werking, ook door sporters ook gebruikt om de hoeveelheid vet in het lichaam te verminderen door lipolyse.²⁹ Er zijn alleen onderzoeken over de werkzaamheid bij dieren gepubliceerd en niet over het effect van clenbuterol op de prestaties van sporters.

Erytropoëtische groeifactoren

Beoogde werking. Deze groep geneesmiddelen met als belangrijkste vertegenwoordiger erytropoëtine, bekend als epo en als het geneesmiddel *epoëtine*, vergroot de zuurstoftransportcapaciteit van het bloed en op deze wijze waarschijnlijk ook het uithoudingsvermogen.^{30 31} Erytropoëtine behoort tot de erytropoëtische groeifactoren en bevordert

de aanmaak van rode bloedcellen.¹⁴ De geregistreerde geneesmiddelen (tab. 3, deze is alleen op de website gepubliceerd) hebben als indicatie onder meer de behandeling van anemie bij chronische nierinsufficiëntie of bij chemotherapie bij maligniteiten (*Gebu 2009; 43: 25-30*).¹⁴ Er is veel onderzoek gedaan naar de prestatiebevorderende werking van erytropoëtine, er is echter slechts weinig gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd. In een overzichtsartikel over het gebruik van erytropoëtine in de sport wordt een aantal van deze onderzoeken besproken.³² De vijf opgenomen gerandomiseerde dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken met in totaal 87 patiënten, en een onderzoeksduur van vier tot zes weken laten een positief effect zien van erytropoëtine (150-230 IE/kg.lich.gew./wk.).³³⁻³⁷ Het aantal onderzochte sporters is echter klein, variërend van 11 tot 27 sporters per onderzoek, en de gebruikte statistische methoden toonden aanzienlijke tekortkomingen. Zo werd er bijvoorbeeld in geen enkele van de afzonderlijke onderzoeken vooraf een powerberekening gedaan om te bepalen hoeveel proefpersonen nodig zouden zijn om een verwacht relevant verschil aan te tonen. In alle onderzoeken werd in de erytropoëtinegroep een toename van de hoeveelheid hemoglobine van ongeveer 9% en van de maximale zuurstofopname van ongeveer 7% gevonden ten opzichte van de placebogroep. Ook bleek het uithoudingsvermogen in kortdurende conditietesten groter, zich uitend in een toename van de tijd tot uitputting met ongeveer 9% bij ongetrainde sporters en 16,5% bij getrainde sporters.³³⁻³⁷

Hoewel al deze onderzoeken een effect van erytropoëtine laten zien, is het wetenschappelijk gezien nog onduidelijk hoe deze resultaten zich vertalen naar een werkelijke verbetering van een sportprestatie. Zoals hierboven is aangegeven, zijn dit soort onderzoeken nooit uitgevoerd bij topsporters en bovendien zijn kortdurende conditietesten niet representatief voor sporten waar de wedstrijdduur vele malen langer is. In de praktijk wordt echter regelmatig vernomen dat sporters en hun begeleiders ervan overtuigd zijn dat erytropoëtine wel degelijk prestatieverhogend werkt.^{6 38}

Bijwerkingen. De bijwerkingen zijn een hogere viscositeit van het bloed met de daaraan gepaarde risico's voor het circulatiesysteem (hypertensie, trombose) en, als uitzondering maar met zeer ernstige consequenties, 'pure red cell aplasia', een afwezigheid van rode bloedcellen door beenmergplasie.^{14 30 39}

Tabel 2. Bijwerkingen van androgene anabole steroïden.^{15 21 24-27}

Aangrijpingspunt	bijwerking	specifieke groep
borstklier	atrofie	vrouwen
	gynaecomastie, vergrote tepels	mannen
botten	voortijdige sluiting van de groeischijven	kinderen
cardiovasculair	verlaagde HDL-cholesterolconcentratie, verhoogde LDL-cholesterolconcentratie, linkerventrikelhypertrofie, verhoogde kans op plotselinge dood door onder meer myocardinfarct of ritmestoornissen	alle gebruikers
centraal zenuwstelsel	hypomanie, verhoogde prikkelbaarheid, agressie, destructieve impulsen, verslaving, depressie (als onttrekkingsverschijnsel)	alle gebruikers
haar	hirsutisme	vrouwen
	irreversibele vroege kaalheid	mannen
huid	cysteuze acne, voornamelijk op de borst, de rug en het gezicht	alle gebruikers
lever	verminderde leverfunctie, geelzucht, verhoogde kans op tumoren	alle gebruikers
stembanden	irreversibele stemverlaging	vrouwen
voortplantingssysteem	onderdrukking van de spermatogenese, verminderde vruchtbaarheid, verkleining van de testes, erectieproblemen, verhoogde of verlaagde libido	mannen
	anovulatie, menstruatiestoornissen, onvruchtbaarheid, irreversibele hypertrofie van de clitoris	vrouwen

Groeihormoon

Beoogde werking. Groeihormoon of *somatropine* (geregistreerde indicatie groeistoornissen bij kinderen of deficiëntie bij volwassenen³⁰) bevordert bij volwassenen in fysiologische hoeveelheden de eiwitsynthese, het verhoogt de hoeveelheid glucose in het bloed door glycogenolyse in de lever en in de spieren en het bevordert de afbraak van vetweefsel.¹⁷⁻⁴⁰ Dit zijn ook de redenen waarom groeihormonen in de sportwereld worden gebruikt.⁴¹ Groeihormonen zouden, op theoretische gronden, bovendien ondersteunend werken bij het gebruik van androgene anabole steroïden. In een overzichtsartikel uit 2008 worden de resultaten besproken van onderzoeken naar de werking van groeihormoon op sportprestaties.⁴² Geen enkele van de besproken onderzoeken is van methodologisch goede kwaliteit, onder meer vanwege het zeer kleine aantal ingesloten proefpersonen, het ontbreken van een goede beschrijving van de blinding, een niet-gerandomiseerde onderzoeksopzet, het ontbreken van een statistische onderbouwing van de onderzoeksopzet, onderzoek van slechts één enkele dosis, of het gebruik van surrogaatparameters, zoals zuurstofopnamecapaciteit in plaats van harde eindpunten, zoals toename in trainingsduur of afgelegde afstand per seconde. In het overzichtsartikel werden 27 gepubliceerde onderzoeken besproken, waarvan 23 placebogecontroleerde gerandomiseerde onderzoeken. In zeven onderzoeken werd slechts één enkele dosering onderzocht bij in totaal 124 sporters. Deze resultaten worden hier niet besproken. Bij de rest varieerde de onderzoeksduur van vier dagen tot 84 dagen en werden in totaal 442 sporters onderzocht. Deze onderzoeksgroep bestond vooral uit regelmatig sportende mannen, de gemiddelde leeftijd bedroeg 27 jaar. De gemiddelde dosis groeihormoon was 36 µg per kilogram lichaamsgewicht per dag. In geen enkel onderzoek bleek de spierkracht of het uithoudingsvermogen significant beter bij groeihormoongebruikers ten opzichte van personen die geen groeihormonen gebruikten. Het gebruik van groeihormonen vergrootte de vetvrije massa met gemiddeld 2,1 kilogram (1,3-2,9 kg), maar dit werd toegeschreven aan een toename van de hoeveelheid extracellulair water in het lichaam. De hoeveelheid vet in het lichaam nam niet-significant af.⁴²

In een overzichtsartikel uit 2011 wordt een zestal gerandomiseerde onderzoeken besproken waarvan er slechts één van voldoende methodologische kwaliteit was.⁴¹ In dit gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek uit 2010 was de primaire uitkomstmaat de verandering in lichaamssamenstelling en verbetering van het fysieke prestatievermogen (niet nader omschreven) bij recreatieve sporters door het gebruik van groeihormoon ten opzichte van placebo.⁴³ 33 vrouwen werden gerandomiseerd naar het gebruik van groeihormoon 2 mg per dag of naar placebo. 65 mannen werden gerandomiseerd naar vier groepen: een placebogroep, een groep die 250 mg testosteron per week gebruikte, een groep die 2 mg groeihormoon per dag kreeg toegediend en een groep die zowel groeihormoon als testosteron in dezelfde doseringen kreeg toegediend. De proefpersonen trainden in de 12 maanden voorafgaand aan het onderzoek ongeveer twee keer per week, in verschillende sporten en een verschillend aantal uren. Het is

onduidelijk of de groepen vooraf voldoende vergelijkbaar waren met betrekking tot conditie en kracht. Na acht weken was de hoeveelheid lichaamsvet afgenomen met gemiddeld 1,4 kilogram (-2,1 - -0,8 kg), de vetvrije massa was toegenomen met 2,7 kilogram (1,9-3,5 kg) waarvan 1,8 kilogram (0,9-2,8 kg) extracellulair water door het gebruik van groeihormoon, alle significante verschillen. De onderzoekers vonden na acht weken ook een significante toename van de sprintcapaciteit op een fietsergometer door het gebruik van groeihormoon met een absolute toename van 0,71 kJ (0,1-1,32 kJ) en van groeihormoon met testosteron met 1,7 kJ (0,5-3,0 kJ) beide ten opzichte van placebo. Na een uitwasperiode van zes weken waren de verschillen niet meer statistisch significant. De toename werd door de auteurs omgerekend naar een theoretische verbetering van de eindtijd op de honderd meter met 0,4 seconde (uitgangspunt 10 sec. per 100 m) wat het verschil zou kunnen maken tussen uitschakeling in de tweede ronde en een Olympisch kampioen. Deze berekening is zeer speculatief en is geen wetenschappelijk bewijs te noemen, maar kan voor sporters doorslaggevend zijn om het middel te gaan gebruiken.⁴³

Concluderend kan worden gesteld dat de resultaten uit alle hierboven genoemde onderzoeken geen overtuigend wetenschappelijk bewijs leveren voor een significante prestatiebevorderende werking van het gebruik van groeihormonen.

Bijwerkingen. In het hierboven besproken overzichtsartikel uit 2008 werden weke delen oedeem (44%), moeheid (35%), gewrichtspijn (25%), carpale tunnelsyndroom (15%) en transpireren (30%) als meest gevonden bijwerkingen in het beschreven gerandomiseerde onderzoek genoemd.⁴² Ook is acromegalie, een extreme groei van zachte weefsels en kraakbeen aan lichaamsuiteinden, zoals handen, voeten en oren, een te verwachten bijwerking bij langdurig gebruik van groeihormoon in hoge doseringen.⁴¹ Bij medische behandeling van volwassenen komt bij meer dan 10% van de patiënten hyperglykemie voor, zelden resulterend in diabetes mellitus.¹⁴

Overige peptide hormonen en aanverwante middelen

In de dopinglijst worden vervolgens *humaan choriongonadotrofine* (HCG) en *luteïniserend hormoon* (LH) genoemd. Deze middelen worden door artsen vooral bij vruchtbaarheidsbehandelingen voorgeschreven.¹⁴ Deze middelen zijn in de sport alleen bij mannen verboden met als achterliggende gedachte dat zij de endogene testosteronproductie zouden kunnen verhogen.⁴⁴ Op theoretische gronden en op basis van de kenmerken van deze stoffen is de verwachting dat de effecten klein zijn en de bijwerkingen over het algemeen ook. Er is ook hier echter geen gerandomiseerd onderzoek beschikbaar.

Hierna staan de corticotrofijnen op de lijst, waarvan de prestatiebevorderende werking eveneens twijfelachtig is, maar er wederom geen goed gerandomiseerd onderzoek beschikbaar is.⁴⁵

'Hypoxia-Inducible Factor' (HIF)-stabilisatoren zijn onder meer de middelen kobalt en xenon, maar ook enkele

geneesmiddelen, zoals FG-4592, die nog in ontwikkeling zijn. Het gebruik van deze middelen zorgt door verandering van de zuurstofspanning in de cellen voor activatie van HIF en daarmee in de nieren tot een verhoogde aanmaak van erythropoëetine (pag. 78).^{17 46} De bijwerkingen van deze experimentele middelen zijn voornamelijk niet bekend.

β_2 -Sympathicomimetica

Beoogde werking. β_2 -agonisten ofwel β_2 -sympathicomimetica, zoals *salbutamol*, *salmeterol* en *formoterol*, worden door sommige sporters om medische redenen per inhalatie gebruikt als luchtwegverwijder bij inspanningsastma.¹⁴ Alleen salbutamol is in Nederland ook als tablet beschikbaar en wordt voornamelijk toegepast bij exacerbaties van astma bronchiale en COPD.¹⁴ De β_2 -sympathicomimetica hebben in het hele lichaam diverse effecten via de β -receptoren van het adrenerge systeem, onder meer verwijding van venen en arteriolen, een verhoogde hartfrequentie, een verhoogde afgifte van insuline in de pancreas en een verhoogde contractiliteit van de spieren en het vrijmaken van glucose in de spieren.³¹ Er is echter geen bewijs dat geïnhaleerde β_2 -sympathicomimetica de sportprestatie verbeteren.^{47 48} In een meta-analyse werden 26 gerandomiseerde dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken (tot 403 proefpers.) opgenomen naar het effect van geïnhaleerde β_2 -sympathicomimetica op sportprestaties en 13 gerandomiseerde dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken (172 proefpers.) naar het effect van orale β_2 -sympathicomimetica.⁴⁷ De resultaten van de geïnhaleerde β_2 -sympathicomimetica werden gezamenlijk geanalyseerd, evenals de resultaten van de orale β_2 -sympathicomimetica. De auteurs vonden geen significante verschillen op uithoudingsvermogen of sprintcapaciteit in de onderzoeken tussen de geïnhaleerde β_2 -sympathicomimetica en placebo. De meeste onderzoeken bij de orale β_2 -sympathicomimetica waren van een matige methodologische kwaliteit en gaven wisselende uitkomsten. Sporters die orale β_2 -sympathicomimetica kregen hielden een inspanningstest gemiddeld 402 seconden (34-770 sec.) langer vol dan sporters die placebo kregen, een verschil van ongeveer 25%. De maximale anaerobe kracht, een maat voor de sprintcapaciteit van sporters, nam toe met 0,91 Watt per kilogram (0,25-1,57 W/kg, een verschil van ongeveer 7,5%) bij het gebruik van salbutamol ten opzichte van placebo. Het aantal proefpersonen in deze onderzoeken was echter laag, evenals het trainingsniveau van de proefpersonen. Ook was de bewijskracht van deze onderzoeken laag. De auteurs geven aan dat er meer onderzoek zou moeten plaatsvinden om een definitieve conclusie te kunnen trekken.⁴⁷

De huidige stand van zaken is dat van de β_2 -sympathicomimetica voor inhalatie salbutamol is toegestaan tot een maximum van 1.600 μg per 24 uur, formoterol tot 54 μg per 24 uur, en salmeterol tot alle doseringen die de fabrikant officieel aanraadt (2 dd 100-200 μg). Hogere concentraties, andere toedieningswijzen en alle overige β_2 -sympathicomimetica, inclusief *terbutaline*, zijn voornamelijk verboden en vereisen een dispensatieverzoek gepaard gaande met longfunctiebepalingen. Dat geldt ook voor nieuwe langwerkende

β_2 -sympathicomimetica, zoals *indacaterol* (Gebu 2011; 45: 19-20), *olodaterol* en *vilanterol* (Gebu 2015; 49: 102-103).³

Bijwerkingen. Bekende bijwerkingen van orale β_2 -sympathicomimetica in therapeutische doseringen zijn tremor, hoofdpijn, tachycardie, hartkloppingen en spierkrampen, bij 1 tot 10% van de gebruikers. Bij minder dan 1% van de gebruikers komen voor misselijkheid, hypokaliëmie, perifere vasodilatatie, hartritme stoornissen, overgevoeligheidsreacties waaronder angio-oedeem, urticaria, bronchospasmen, hypotensie en collaps, hallucinaties, hyperactiviteit, gespannen gevoel in de spieren en transpireren.¹⁴ Ook bij β_2 -sympathicomimetica voor inhalatie kunnen deze bijwerkingen voorkomen, zij het in mindere mate. De meest voorkomende bijwerkingen bij deze groep zijn hartkloppingen, tremor, hoofdpijn en hoesten (1-10%).¹⁴

Hormoon- en metabole modulators

Dit is een groep die verschillende middelen bevat die farmacologisch gezien weinig met elkaar te maken hebben. Het gaat in eerste instantie om aromataseremmers, zoals *anastrozol* en *exemestaan*, selectieve oestrogenreceptor-modulators geregistreerd als oncolyticum, zoals *tamoxifen* (bij borstkanker) en andere anti-oestrogenen, zoals *clomifeen* (geregistreerd voor behandeling van vruchtbaarheidsproblemen). Deze worden in de sportwereld ingezet om de bijwerkingen van anabole steroïden, zoals gynaecomastie, tegen te gaan. Overigens met beperkt succes, de gynaecomastie bijvoorbeeld blijkt niet altijd reversibel, en ze hebben voornamelijk een rol in de fitnesswereld en nauwelijks in de wedstrijd sport.^{21 22}

In de dopinglijst worden vervolgens myostatine-inhibitoren genoemd die de spiergroei vergroten, en *insuline*, dat wordt ingezet om het effect van trainingen te vergroten. Met name het gebruik van insuline is controversieel, omdat de risico's (hyper- of hypoglykemie) groot zijn en er geen bewijs is voor de werkzaamheid.^{49 50}

Verder maken verschillende middelen deel uit van deze dopinglijstgroep waarvan op grond van hun werkingsmechanisme kan worden verwacht dat ze ingrijpen op het energiemetabolisme in onder meer de spieren en daarmee hetzelfde effect zouden geven als training, maar die voor-

Meldonium.

Begin 2016 is meldonium vaak in het nieuws geweest vanwege vele dopingzaken. Het geneesmiddel met als merknaam Mildronate[®], is niet in Nederland geregistreerd. Er is uitsluitend Oost-Europese en Aziatische literatuur beschikbaar waarin de farmacologische werking wordt beschreven.⁵²⁻⁵⁶ Meldonium wordt gebruikt om het hart te beschermen tegen ischemische processen bij hartfalen en bij en na een myocardinfarct.⁵² Het werkt via inhibitie van de biosynthese van carnitine. Carnitine zorgt voor de opname van vet in de mitochondriën in verschillende cellen waaronder spiercellen in de hartspier en door remming van dit proces worden minder vetzuren opgeslagen. Onder ischemische omstandigheden zouden de mitochondriën daardoor eerder overgaan van het gebruik van vetzuren naar glucose als energiebron, een proces dat minder zuurstof nodig heeft, waardoor minder toxische bijproducten van de vetzuurverbranding vrijkomen. De geneeskundige claims zijn veelomvattend, maar het effect bij gezonde mensen is voornamelijk niet overtuigend aangetoond.⁵⁷ De stof dook op bij dopingcontroles voordat deze werking bekend was in de Westerse wereld.⁵⁸ Het WADA besloot de stof te verbieden, maar moest in de loop van 2016 toegeven dat over de eliminatie van de stof via de urine nog vele vraagtekens bestaan, waarmee er geen definitieve conclusies konden worden getrokken uit de tot dan toe bij sporters afgenomen dopingtesten.⁵⁸

alsnog experimenteel zijn. Het gaat hierbij om amino-imidazol-carboxamide ribonucleotide (AICAR) een analoog van adenosinemonofosfaat (AMP), peroxisoomproliferator geactiveerde receptor (PPAR)-delta-agonisten, meldonium (kader pag. 80) en *trimetazidine* (in een aantal landen geregistreerd voor de behandeling van angina pectoris). De eerste twee middelen worden op internet veelal aangeprezen als 'exercise in a pill' en in theorie zouden zij deze eigenschappen kunnen bevatten. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat ze zorgen voor een verbeterde spierdoorbloeding en een verandering in spiervezeltypepering richting type-1 vezels, wat van groot belang is bij duurprestaties. Type-1 vezels verbranden meer vetten in plaats van glucose en raken minder snel vermoeid dan andere spierotypen.⁵¹ Het is onbekend wat voor bijwerkingen AICAR bij mensen kan geven, maar gezien het feit dat dit middel vele biochemische processen in het lichaam activeert, kan worden verwacht dat deze bijwerkingen velerlei zijn, zowel op de korte als op de lange termijn.

Diuretica

Beoogde werking. Binnen deze groep vallen alle diuretica, zoals de lisdiuretica (bv. *furosemide*), de thiazidediuretica (bv. *hydrochlorothiazide*), maar ook bijvoorbeeld de aldosteronantagonisten (bv. *spironolacton*) en de koolzuuranhydraseremmers (bv. *acetazolamide*). Er zijn in de sport twee verschillende redenen om diuretica te gebruiken. Bij sporten die zijn ingedeeld in gewichtscategorieën (judo, boksen, roeien) of bij sporten waarbij de zwaartekracht van groot belang is op het eindresultaat (schansspringen) kan snel en tijdelijk gewichtsverlies een voordeel zijn. Daarnaast is het in bodybuildingwedstrijden van belang dat de anatomie van de spieren (de zogenoemde spierdefinitie) goed zichtbaar is, en dit wordt bereikt door zoveel mogelijk lichaamsvocht te verliezen. De voornaamste reden waarom deze middelen op de dopinglijst staan, is echter dat ze het gebruik van andere verboden middelen maskeren. Verhoogde uitscheiding van water en daarmee de verdunning van de urine zouden lagere concentraties geven van het dopingmiddel en de metabolieten en kan het aantonen van dopinggebruik lastiger maken. Ook kunnen sommige diuretica de zuurgraad van de urine veranderen en daarmee de uitscheiding van bepaalde geneesmiddelen verminderen. Voor deze beoogde effecten bestaat echter geen wetenschappelijk bewijs.⁵⁹ De gebruikte doseringen in de sport komen redelijk overeen met de doseringen bij medische indicaties.

Bijwerkingen. De bijwerkingen kunnen verschillen per soort diureticum. De grootste risico's ontstaan echter door verstoring van de water- en elektrolythuishouding in het lichaam, nog verder versterkt door de dehydratie veroorzaakt door de sportprestatie zelf. Een lagere hoeveelheid calcium kan bijvoorbeeld spierkrampen veroorzaken, en verstoring van de kaliumhuishouding kan hartritmestoornissen geven en leiden tot plotselinge hartdood. Hyponatriëmie kan hersenoedeem veroorzaken.^{14 28 59} Door te weinig vocht kan hoofdpijn, een droge mond, uitdroging, een verminderd gezichtsvermogen, duizeligheid, (orthostatische) hypotensie, een daling van de glomerulaire filtratiesnelheid

en circulatoire collaps met soms trombo-embolische complicaties ontstaan.¹⁴

Maskerende middelen

In de groep diuretica en maskerende middelen worden ook de plasmavergrotende middelen genoemd (glycerol, albumine) omdat het gebruik hiervan de waarden van bepalingen die in het bloedpaspoort worden opgenomen gemakkelijker kunnen beïnvloeden. De bijwerkingen van deze middelen zijn waarschijnlijk beperkt, maar ook hier ontbreekt wetenschappelijk bewijs.

De middelen in deze groep zijn nauwelijks onderzocht in sportverband. Zij vormen een duidelijk voorbeeld dat vele middelen op de dopinglijst worden geplaatst op basis van

Verboden methoden.

Op de dopinglijst staan drie verboden methoden: bloedmanipulatie, chemische en fysieke manipulatie en genetische doping.

Bloedmanipulatie. Al sinds de jaren zeventig is het gebruik van bloed-doping bekend, maar het is in de sport pas sinds 1985 verboden.⁶⁰ Inmiddels zijn alle vormen van hematologische doping detecteerbaar, maar bewijzen zijn vaak snel uit het lichaam verdwenen. Risico's bestaan voornamelijk bij het gebruik buiten een klinische omgeving, zoals bij het opslaan van bloedzakken in een Madrileens appartement door de gynaecoloog Eufemiano Fuentes in 2006.⁶¹ Ook het gebruik van kunstmatige zuurstofdragers in het bloed of middelen die ingrijpen op de zuurstofdissociatiecurve, zoals RSR13 een experimenteel middel dat de zuurstofopnamecapaciteit van hemoglobine verhoogt, zijn verboden.^{62 63} Ten slotte zijn niet-medische praktijken, zoals ozonverrijking van het bloed, ook verboden.

Chemische en fysieke manipulatie. Dit is geen farmacologische groep, maar duidt op urinesubstitutie en het toevoegen van proteasen aan de urine om alle eiwitten te laten verdwijnen, hetgeen vanzelfsprekend ook is verboden.

Genetische doping. Al sinds het begin van deze eeuw wordt gesproken over de theoretische mogelijkheid om het lichaam zelf een vergrote capaciteit te geven om prestatiebevorderende hormonen te produceren: genetische doping.⁶⁴ Inmiddels is duidelijk dat dit ook tot de mogelijkheden hoort, al is het onwaarschijnlijk dat het nu al bij mensen wordt toegepast en er zijn dan ook geen praktijkvoorbeelden bekend.^{65 66} Genetische doping kan worden toegepast door directe injectie in de spieren en door het inspuiten van een virus met een specifiek geïmplanteerde gen.⁶⁷

de theoretische werking en/of praktische ervaringen. Dit is vanuit een wetenschappelijk oogpunt teleurstellend, maar het leidt in de praktijk nauwelijks tot vragen of bezwaren.

II. In wedstrijdverband verboden middelen

Stimulantia

Beoogde werking. Deze groep bestaat uit verschillende soorten drugs en geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel stimuleren.⁶⁸ Dit is een dopinggroep uiteenlopend van amfetaminen (incl. *methyfenidaat*, geregistreerd voor de behandeling van ADHD en narcolepsie¹⁴) tot (*pseudo*-) *efedrine*, *modafinil* (geregistreerd voor de behandeling van narcolepsie¹⁴) en cocaïne. Amfetaminen hebben een stimulerende werking op het centrale zenuwstelsel met name doordat ze de afgifte van noradrenaline en dopamine bevorderen.^{14 40} Van amfetaminen is vanwege het werkingsmechanisme niet aannemelijk dat ze leiden tot een hogere maximale prestatie, maar ze maken het waarschijnlijk wel mogelijk om een submaximale prestatie langer dan gewoon-

lijk (en verantwoord) vol te houden omdat ze signalen van moeheid onderdrukken.¹⁴ Dit is wederom een voorbeeld van een dopingmiddel waarvan de werkzaamheid niet in gerandomiseerd onderzoek in sportverband is onderzocht. Vanwege de genoemde mentale effecten dragen amfetaminen de voornaamste 'schuld' van het feit dat ook denksporten dopingregels hebben geïmplementeerd en dat ook daar controles plaatsvinden, al is het in zeer geringe mate.

(Pseudo-)efedrine heeft een stimulerende werking op het centrale zenuwstelsel door directe aangrijping op α - en β -adrenerge receptoren en door indirecte stimulering van de afgifte van noradrenaline. Naar de werking van (pseudo-)efedrine zijn enkele onderzoeken gedaan. Ook al wordt er niet altijd een prestatieverhogend effect gevonden, uit meerdere dierproeven en observationele onderzoeken is gebleken dat het zorgt voor een extra prikkel van het sympathische zenuwstelsel. Onder invloed van deze prikkel worden in de spieren koolhydraten en vetzuren uit glycogeen vrijgemaakt.⁶⁹⁻⁷¹ Wat de effecten zijn op de sportprestatie is echter niet onderzocht in gerandomiseerd onderzoek. Over de invloed van de stimulantia modafinil en cocaïne op de sportprestatie zijn geen gegevens gepubliceerd.⁷²⁻⁷³

Bijwerkingen. De bijwerkingen van stimulantia zijn verhoogde bloeddruk, verhoogd risico op hart- en vaatproblemen en verslaving en problemen met de temperatuurregulatie.⁶⁸

Opioiden

Deze groep wordt in de dopinglijst 'Narcotica' genoemd, maar betreft eigenlijk alleen maar opioïden. Er wordt in deze groep ook niet gerefereerd aan 'aanverwante middelen'. Het verbod op onder meer *morfine* en *fentanyl* leidt zelden tot problemen in de sport. De groep is op de lijst geïntroduceerd om een (bijna) geblesseerde sporter tegen zichzelf in bescherming te nemen en niet vanwege de prestatiebevorderende werking. *Tramadol* en *codeïne* zijn wel toegestaan, evenals alle NSAID's.⁷⁴

Cannabinoïden

Of cannabis en alle natuurlijke en synthetische verwante middelen, daadwerkelijk op de dopinglijst moeten staan, leidt meestal tot hevige debatten. De voor- en tegenargumenten zijn goed beschreven in de medische literatuur.⁷⁵⁻⁷⁶ De Dopingautoriteit pleit samen met het Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS), het Nederlands Olympisch Comité * Nederlandse Sport Federatie (NOC*NSF) en de atletencommissie van NOC*NSF, al jaren voor het verwijderen van deze groep van de dopinglijst, maar vooralsnog is dit wereldwijd gezien een minderheidsstandpunt. De algemene negatieve effecten op de gezondheid en het imago van sporthelden bij de jeugd worden belangrijker gevonden dan de geringe prestatiebevorderende, en waarschijnlijk zelfs prestatieverslechterende effecten onder meer door concentratieverlies en problemen met het aansturen van bewegingen.⁷⁷ Wel is enkele jaren geleden de maximale hoeveelheid cannabimetalieten die in de urine aanwezig mag zijn aanzienlijk verhoogd, waardoor het in de praktijk een minder groot probleem is geworden.⁷⁷⁻⁷⁸

Glucocorticosteroiden

Ook deze groep is controversieel, omdat medisch gezien dit katabole hormonen betreft waarvan weinig prestatieverbetering is te verwachten. Bij het gebruik van *budesonide* 800 μg per dag per inhalatie is in een vier weken durend gerandomiseerd dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek bij 28 duursporters geen effect op het verbeteren van sportprestaties gevonden.⁷⁹ Toch blijkt in de praktijk dat sporters ook zonder medische indicatie gebruik maken van glucocorticoiden.³⁸ Op dit moment zijn orale, intraveneuze, intramusculaire en rectale toedieningen verboden. Inhalaties, nasaal en dermatologisch gebruik, zijn wel toegestaan. Over de glucocorticosteroiden worden binnen WADA en de aangesloten organisaties voortdurend discussies gevoerd, waarmee ieder jaar de kans op veranderingen in de status aanwezig is.

III. Middelen die bij bepaalde sporten verboden zijn

Alcohol

Alcohol is alleen bij de autosport, powerboaten, luchtvaartsport en boogschieten verboden. Het gaat hierbij om algemene veiligheidsaspecten en niet omdat het prestatiebevorderend zou werken.³

β -Sympatholytica

Beoogde werking. Ook β -blokkers ofwel β -sympatholytica zijn alleen in sommige sporten verboden, waarbij voornamelijk belang wordt gehecht aan het onderdrukken van tremoren (bv. door wedstrijdspanning) en het verlengen van de periode tussen hartslagen (wat bv. bij de schietsport essentieel is). In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek uit 1986 met een gekruiste onderzoeksopzet werd de precisie bij het gebruik van placebo bij het schieten bij 33 recreatieve schutters vergeleken met het gebruik van *metoprolol* (1 dd 50 mg en 2 uur voor het schieten 100 mg).⁸⁰ De precisie werd vergeleken met behulp van een zogenoemde schietratio waarbij bij een reeks schietoefeningen per groep het aantal behaalde punten werd afgetrokken van het totale aantal te behalen punten, en het zo verkregen aantal punten bij placebo werd gedeeld door het aantal punten bij metoprolol. Een hogere score bij metoprolol geeft een schietratio >1 . Het aantal treffers na het gebruik van metoprolol bleek hoger, de schietratio was 1,134 (95%BI niet gepubliceerd), volgens de auteurs een significant verschil. Er werd een relatie vermoed met vermindering van tremor door metoprolol, maar dit werd in dit onderzoek niet onderzocht.⁸⁰

Bijwerkingen. De bijwerkingen van de β -sympatholytica bij gezonde sporters en bij incidenteel gebruik zijn beperkt, al worden koude handen en voeten incidenteel gerapporteerd. Bekende, soms voorkomende algemene bijwerkingen van β -sympatholytica in therapeutische doseringen zijn onder meer een trage hartslag, vermoeidheid en koude extremiteiten (1-10%).¹⁴

Niet verboden middelen.

Naast de middelen op de dopinglijst worden verschillende (genees) middelen gebruikt om trainingseffecten zo groot mogelijk te maken. Twee bekende en relatief onschuldige stoffen zijn creatine en cafeïne. Ook kiezen de meeste sporters voor een uitgekiend dieet, waarbij de nadruk wordt gelegd op vitaminen en eiwitten. Deze stoffen zijn allemaal toegestaan volgens de sportreglementen. Wat wellicht meer verbazing wekt, is dat dit ook geldt voor schildklierhormonen. Het is bekend dat deze worden gebruikt, zowel in de competitieve topsportwereld als in het minder gereguleerde fitnesscircuit.^{22,81} De Dopingautoriteit heeft vorig jaar aan WADA haar twijfels geuit over deze status quo, omdat goed kan worden beargumenteerd dat het gebruik van deze stof door gezonde sporters prestatieverhogend kan zijn (door gewichtsverlies en beïnvloeding van stofwisselingsprocessen waarbij er door een versnelde glycolyse sneller een grotere hoeveelheid koolhydraten kunnen worden vrijgemaakt) en bovendien gezondheidsrisico's met zich meebrengt door bijwerkingen, zoals botverlies en diverse bijwerkingen op het hartvaatstelsel, zoals hoge bloeddruk, een verhoogde hartslag en een verhoogde stofwisseling.^{15,81,82}

Plaatsbepaling

De dopinglijst van het WADA van januari 2016 is omvangrijk, met als hoofdgroepen de androgene anabole steroïden, verschillende peptide hormonen, zoals erythropoëtin en groeihormoon, β_2 -sympathomimetica, hormoon- en metabole modulators, diuretica, stimulantia, narcotica, cannabinoïden, glucocorticosteroiden, alcohol en β_2 -sympatholytica. Er is echter weinig goed wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de invloed op de sportprestaties van de opgenomen middelen. Bij de best onderzochte middelen, de androgene anabole steroïden, erythropoëtin en de orale β_2 -sympathomimetica bestaan uit de praktijk aanwijzingen dat zij de sportprestaties kunnen verbeteren, maar wetenschappelijk gezien blijft het bewijs gering.

Onderzoek naar de werkzaamheid en bijwerkingen van doping wordt gekenmerkt door bias, onzekerheden, methodologische beperkingen en daardoor onvoldoende bewijskracht. Er zijn weinig gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken gepubliceerd, deze worden zelden gekruist uitgevoerd (waarbij de sporter zijn eigen controle is), en het onderzoek betreft vrijwel altijd kleine groepen, voornamelijk mannelijke gebruikers. Bovendien kunnen topsporters in verband met wedstrijdverplichtingen niet deelnemen aan dopingonderzoeken en onderzoekers zijn daarmee aangewezen op recreatieve sporters die geen risico lopen door hun sportvereniging te worden uitgesloten. Of de resultaten van het gepubliceerde onderzoek ook gelden voor topsporters is dan ook een vraag waar geen antwoord op gegeven kan worden. Daarnaast is het niet altijd mogelijk de effecten van dopinggebruik te onderscheiden van de effecten van intensief sporten. Het gevolg is dat er puur wetenschappelijk gezien nauwelijks harde conclusies kunnen worden getrokken uit het in dit artikel besproken onderzoek, behalve dat er te weinig bekend is voor een goed onderbouwde en volledige dopinglijst. Daarmee is de huidige conclusie niet veel anders dan beschreven in *Gebu 1996; 30: 125-132* toen werd geconcludeerd dat 'de wetenschappelijke onderbouwing van de prestatiebevorderende eigenschappen

Voedingssupplementen.

Voedingssupplementen kunnen zijn verontreinigd met doping, in de zin dat ze doping bevatten zonder dat dit op het etiket staat aangegeven. Dit komt doordat er bij de productie van voedingssupplementen minder strenge eisen worden gesteld aan de hygiëne dan bij geneesmiddelen en de controle erop aanzienlijk minder of zelfs afwezig is. Bij malafide bedrijven kunnen, indien schoonmaakprocedures ontbreken, resten van illegaal geproduceerde doping in productiemachines achterblijven en in andere producten terecht komen. Hoewel het in voorkomende gevallen meestal om kleine hoeveelheden gaat, loopt een sporter wel het risico dat het middel bij de dopingcontrole wordt gevonden. De ervaring heeft geleerd dat een willekeurige selectie van vrij verkrijgbare supplementen in 1 tot 38% van de gevallen dopingmiddelen bevat die niet op het etiket staan vermeld.⁷ Sporters wordt aangeraden om alleen op doping geteste voedingssupplementen te gebruiken.

van vele dopinggeduide middelen overigens sterk te wensen over laat'.

Aan de andere kant staan echter sporters met een heilige overtuiging van de werkzaamheid van doping en deze tegenstelling tussen wetenschap en praktijk heeft er onder meer toe geleid dat gebruikers van androgene anabole steroïden de artsenwereld nauwelijks serieus namen. Het is echter de vraag wat de gevolgen zullen zijn wanneer er door goed gerandomiseerd onderzoek meer bekend zou worden over de werkzaamheid van doping. Als onderzoek zou aantonen dat doping niet werkt, dan is het de vraag of de sporter daar dan ook van overtuigd is of dat zijn geloof in een (placebo-)effect groot zal blijven. Dit kan daarmee nog steeds het verschil maken tussen wel of geen medaille. Als onderzoek zou aantonen dat doping werkt, dan zal dit naar verwachting juist het gebruik stimuleren, waarbij ook groepsdruk een (nog grotere) rol kan spelen. Het zijn twee zijden van dezelfde medaille, in algemene zin echter is onderzoek noodzakelijk om goed beleid rondom doping vast te kunnen stellen.

Overtreding van de dopingregels kan voor wedstrijd-sporters en hun begeleiders verregaande gevolgen hebben, zoals langdurige schorsingen en imago-schade, met de bijbehorende financiële gevolgen.⁴ Daarnaast dient elke sporter zich af te vragen of de (onbekende) risico's en mogelijke gezondheidsschade opwegen tegen een onbewezen prestatiebevorderend effect. Voor de sporter zou echter de al eerder aangehaalde 'spirit of sport' het meest belangrijk behoren zijn. Of het nu wel of niet werkt, sport zou gekenmerkt behoren te worden door prestaties die zonder het gebruik van doping en met eerlijke concurrentie worden bereikt.

Trefwoorden: alcohol, androgene anabole steroïden, β -sympathomimetica, β -sympatholytica, cannabinoïden, diuretica, doping, erythropoëtin, epo, glucocorticosteroiden, groeihormoon, hormoonmodulators, opioïden, peptide hormonen, sportgeneeskunde, stimulantia

Literatuurreferenties: deze zijn te vinden op de website www.geneesmiddelenbulletin.nl

Tabel 3. Stof- en merknamen: deze is te vinden op de website www.geneesmiddelenbulletin.nl

De New Yorkse hoogleraar Sociale epidemiologie Nicholas Freudenberg heeft voor de jubileumuitgave van het Geneesmiddelenbulletin, dat verscheen ter gelegenheid van het symposium 'Wetenschap en economie', een artikel geschreven 'Big Tobacco: rolmodel of paria voor de farmaceutische industrie?' waarin hij de strategieën en activiteiten van de tabaksindustrie vergelijkt met die van de farmaceutische industrie. Dat artikel verschijnt nu ook in het julinummer van het Geneesmiddelenbulletin. In zijn boek 'Lethal but legal' laat Freudenberg de overeenkomsten tussen zes grote bedrijfstakken (voedingsmiddelenindustrie, tabaksindustrie, farmaceutische industrie, alcoholindustrie, auto-industrie en de wapenindustrie) zien.¹ Deze bedrijven hebben een veel grotere invloed op de gezondheid van de mens dan de beslissingen van wetenschappers en beleidsmakers. Terwijl de collectieve invloed van deze bedrijven is gegroeid, hebben overheden steeds vaker een stap terug gedaan en beslissingen genomen waarvan de grote bedrijven profiteerden ten koste van de volksgezondheid. Het streven van bedrijven naar winstmaximalisatie wordt in verband gebracht met de toenemende lasten van chronische ziekten en aandoeningen en de groeiende kosten voor de gezondheidszorg.

1. Freudenberg N. Lethal but legal. New York: Oxford University Press, 2014.

Prof. dr N. Freudenberg, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie.

Nicholas Freudenberg is Distinguished Professor of Public Health aan de City University of New York School of Public Health. E-mail: Nick.Freudenbergh@sph.cuny.edu

Big Tobacco: rolmodel of paria voor de farmaceutische industrie?

Inleiding

Sinds een jaar of twintig is men het er in de volksgezondheid in grote lijnen over eens dat de tabaksindustrie geen rol mag spelen bij het vaststellen van het zorgbeleid of het sponsoren van onderzoek naar tabak. Op basis van de 'Framework Convention on Tobacco Control' van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) is het de tabaksindustrie verboden deel te nemen aan beleidsoverleg over tabak,¹ hebben de meeste grote wereldwijde zorgorganisaties en nationale zorgministeries hun interacties met vertegenwoordigers van de tabaksindustrie sterk beperkt² en willen veel universiteiten en sommige wetenschappelijke tijdschriften geen door de tabaksindustrie ondersteund onderzoek meer accepteren of publiceren³.

Maar dergelijke overeenstemming is er nog niet over de gepaste rol van bedrijven en beroepsverenigingen in andere sectoren, zoals in de geneesmiddelen-, levensmiddelen- en alcoholsector. Sommige gezondheids- en bedrijfsanalisten wijzen erop dat door de verschillende rollen die de producten van de tabaksindustrie, de farmaceutische industrie en de levensmiddelen- en alcoholindustrie spelen in gezondheids- en ziektepatronen, hun oordeel ongepast en misleidend is, vooral in de geneesmiddelenindustrie.^{4,5} Dergelijke vergelijkingen tussen de tabaks- en farmaceutische industrie zijn niet alleen absurd, ze zijn onverantwoord, want ze kunnen ertoe bijdragen dat patiënten hun voorgeschreven geneesmiddelen, waar ze duidelijk baat bij hebben, niet innemen,⁶ schreef een voormalig bestuurder uit de geneesmiddelenindustrie.⁶

Andere gezondheidsanalisten wijzen erop dat de producten weliswaar anders zijn, maar dat de strategieën en activiteiten van de tabaksindustrie die ertoe hebben geleid dat beambten en onderzoekers in de zorg afstand namen van deze sector (zoals misleiding t.a.v. de gezondheidsschade, agressieve marketing, en politieke bemoeienis met wetgeving op het gebied van de volksgezondheid), ook worden toegepast door bedrijven in de levensmiddelen-, alcohol- en geneesmiddelensector.⁷⁻⁹ In die zin heeft de tabaksindustrie eerder gediend als rolmodel dat moet worden nagevolgd dan als paria die moet worden vermeden, en het 'zakelijke spelregelboek' dat deze industrie in de

decennia na de Tweede Wereldoorlog heeft gecreëerd, is een leidraad geweest voor 'Big Pharma', 'Big Food' en 'Big Alcohol' voor wat betreft hun omgang met overheden, consumenten en zorgverlenende en -regulerende instanties.

In dit overzicht worden de aanwijzingen onderzocht voor de twee hierboven genoemde standpunten van de analisten door een vergelijking te maken tussen de zakelijke en politieke strategieën en activiteiten van de tabaksindustrie en die van de farmaceutische industrie, twee sectoren die een zeer verschillende bijdrage leveren aan de wereldwijde patronen van zorg en ziekte. Het doel van deze vergelijking is om inzichten te verwerven die als leidraad kunnen dienen bij de ontwikkeling van geschikte rollen voor de overheid en het bedrijfsleven bij het beschermen van de volksgezondheid tegen schadelijke bedrijfsactiviteiten.

Uiteraard levert de tabaksindustrie andere producten dan de farmaceutische industrie. De tabaksindustrie produceert en verkoopt tabak in diverse vormen die de voornaamste oorzaak zijn van vroegtijdige sterfte en te voorkomen ziekten, en verantwoordelijk zijn voor 100 miljoen sterfgevallen in de twintigste eeuw en naar schatting één miljard sterfgevallen in de huidige eeuw, indien de heersende rookpatronen zich voortzetten.¹⁰ Farmaceutische bedrijven daarentegen produceren essentiële geneesmiddelen waarmee jaarlijks miljoenen levens worden gered en het lijden van tientallen of honderden miljoenen mensen wordt verminderd.¹¹ Beide industrieën passen echter strategieën toe, zoals een neiging tot marktconcentratie¹² en belastingontduiking¹³, die niet verschillen van die van andere multinationale bedrijven.

Tabel 1. Zakelijke en politieke bedrijfsstrategieën en -activiteiten.

Zakelijk	politiek
strategieën en activiteiten die bijdragen aan de winstgevendheid, investeringswinst en toegenomen marktaandeel:	strategieën en activiteiten die economische en politieke omstandigheden creëren waarin bedrijven hun zakelijke doelen kunnen behalen en gevaren voor de winstgevendheid kunnen beperken:
<ul style="list-style-type: none"> - productontwerp - marketing - handelsdistributie - prijsbepaling 	<ul style="list-style-type: none"> - lobbyen - campagnebijdragen - gesubsidieerd wetenschappelijk onderzoek - public relations en mediagebruik - goede doelen

De tabaksindustrie

De vaststelling dat de producten van de tabaksindustrie anders zijn dan die van de farmaceutische industrie, zegt echter nog niets over de overeenkomst in hun zakelijke en politieke strategieën en activiteiten (tab. 1). Voor een vergelijking tussen Big Tobacco en Big Pharma is een korte samenvatting van de activiteiten van de tabaksindustrie nodig. Onlangs hebben historici en zorgonderzoekers de strategieën en activiteiten van de tabaksindustrie uit de tweede helft van de twintigste eeuw geanalyseerd.^{14 15} In hun analyse kwamen enkele van de gebruikte zakelijke en politieke strategieën en activiteiten naar voren (tab. 2) die door de tabaksindustrie werden ingezet voor het behalen van winst, het verhogen van hun marktaandeel en het creëren van een politiek milieu waarin de kansen om hun financiële doelstellingen te behalen, werden geoptimaliseerd.

In het vonnis dat de Amerikaanse rechter Gladys Kessler in 2006 uitsprak in de rechtszaak die het Amerikaanse ministerie van justitie had aangespannen tegen verschillende grote tabaksindustrieën vanwege frauduleus en onwettig handelen en het vergoeden van tabaksgerelateerde medische uitgaven, staan enkele conclusies die de lezer niet mogen worden onthouden:

'[Deze zaak] gaat over een industrie, en in het bijzonder over deze gedaagden, die overleeft en winst behaalt door de verkoop van een zeer verslavend product, dat ziekten veroorzaakt die leiden tot een verbijsterende hoeveelheid sterfgevallen per jaar, die een onmetelijke hoeveelheid menselijk leed en economisch verlies veroorzaken en die een zware aanslag plegen op ons nationaal zorgstelsel. Gedaagden zijn al minstens vijftig jaar van veel van deze feiten op de hoogte. Desondanks hebben ze deze feiten consequent, herhaaldelijk en met grote vaardigheid en veel vernuft ontkend tegenover het publiek, de regering en de zorgsector... Gedaagden hebben hun dodelijke producten met bezieling, met bedrog, met slechts oog voor hun financieel gewin verkocht, zonder enige achting voor de menselijke tragiek of de maatschappelijke tol die dat gewin eiste... Ruim vijftig jaar hebben de gedaagden het Amerikaanse publiek voorgelogen, verkeerd ingelicht en bedrogen, inclusief rokers en de jongeren die zij zo fanatiek najoegen als 'vervangende' rokers, over de vernietigende effecten die roken en omgevingsrook op de gezondheid hebben... In de bewijslast in deze zaak is duidelijk vastgesteld dat gedaagden niet zijn opgehouden zich bezig te houden met onwettige activiteiten... De meeste gedaagden blijven bijvoorbeeld op bedrieglijke wijze de negatieve gezondheidseffecten van passief roken ontkennen, terwijl zij dit intern wel hebben onderkend. Alle gedaagden blijven sigaretten met een 'laag teergehalte' op de markt brengen, voor consumenten die proberen hun gezondheidsrisico te verlagen of te stoppen met roken... Gedaagden blijven op bedrieglijke wijze ontkennen dat zij de nicotineafgifte van hun sigaretten manipuleren teneinde een verslaving te creëren en in stand te houden. Sommige gedaagden blijven ontkennen dat ze hun advertenties richten op de jeugd, in publicaties die populair zijn bij de jeugd en met afbeeldingen die zich richten op de jeugd. En sommige gedaagden blijven informatie onderdrukken en verhullen die wellicht hun publieke en juridische positie kan ondermij-

Tabel 2. Zakelijke en politieke strategieën en activiteiten van de tabaksindustrie.^{11 14 15}

Strategieën en activiteiten	voorbeelden
zakelijke strategieën en activiteiten	
productontwerp	producten aanpassen zodat ze een schijn van gezondheid afgeven (bv. filters, laag teergehalte) of een nieuwe bevolkingsgroep aanspreken (bv. mentholsigaretten voor Amerikanen van Afrikaanse afkomst, dunne sigaretten voor vrouwen)
marketing	marketing gericht afstemmen op kwetsbare bevolkingsgroepen (bv. stripfiguren voor jongeren), gebruik van misleidende gezondheidsbeweringen, inzet van artsen en beroemdheden als reclamemakers
handelsdistributie	uitbreiden van verkoopmogelijkheden door het product grote zichtbaarheid te geven, bijvoorbeeld door tabaksproducten op te nemen in het assortiment van supermarkten, drogisterijen en 24-uurswinkels, en in verkoopautomaten op tal van plaatsen
prijsbepaling	aanbieden van kwantumkortingen, creëren van luxe en goedkope merken, verzetten tegen accijnsheffingen die tot prijsverhogingen leiden
handelsbeleid	bevorderen van handelsverdragen waarmee de macht van nationale overheden wordt beperkt om de Framework Convention te implementeren of om intellectuele eigendomsrechten voor merkimga's aan te vechten
politieke strategieën en activiteiten	
lobbyen	bij gekozen organen aandringen op het afschaffen van accijnzen, het rookverbod of een sterkere wetgeving tegen tabaksreclame
campagnebijdragen	bijdragen aan campagnes van politici die gekant zijn tegen anti-tabaksmaatregelen
public relations	bepleiten van individuele keuze en verantwoordelijkheid, ongebonden vrije handel en zelfregulering en vrijwillige samenwerking tussen openbare en private sector
goede doelen	financieel bijdragen aan populaire goede doelen teneinde de geloofwaardigheid te vergroten en begunstigen over te halen om de industrie in publieke debatten te steunen (of niet tegen te werken)
gesponsord wetenschappelijk onderzoek	sponsoren van onderzoek waarin schadelijke effecten van producten worden verhuld, het financieel steunen van onderzoekers om negatieve bevindingen over tabaksschade te produceren, het in twijfel trekken van onderzoeksmethoden waarmee schade wordt vastgesteld, het inhuren van auteurs die de industrie gunstig gezind zijn om als ghostwriters wetenschappelijke artikelen te schrijven, het verhullen van financiële bijdragen aan wetenschappelijk onderzoek

*nen... Met hun voortdurende gedrag misleiden zij consumenten, teneinde hun omzet te maximaliseren door nieuwe rokers te werven (van wie de meesten nog geen 18 jaar oud zijn) en door te voorkomen dat huidige rokers stoppen, dit alles om de industrie te handhaven.*¹⁶

De farmaceutische industrie

Er is steeds meer bewijs dat de farmaceutische industrie dezelfde strategieën toepast als de tabaksindustrie, zoals is aangegeven in tabel 2. Er is nader onderzoek nodig om de prevalentie, omvang en specifieke gezondheidsgevolgen hiervan, die merendeels legaal zijn, vast te stellen.

Maar als farmaceutische bedrijven beweren dat zij vanwege hun inzet voor het verbeteren van het welzijn van de mens recht hebben om volgens een andere standaard te worden beoordeeld dan andere bedrijven, dan moeten ze inderdaad volgens deze hogere standaarden worden beoordeeld. Als ze daarentegen beweren dat ze gelijk zijn aan andere bedrijven en dezelfde rechten hebben om strategieën voor winstoptimalisatie na te streven als willekeurig

elk ander bedrijf, dan mogen zij niet verwachten uitgezonderd te zijn van toezicht door regulerende instanties.

Uit tabel 3 (zie pag. 88) en de bronnen waarop die is gebaseerd, blijkt dat grote farmaceutische bedrijven zich regelmatig bezighouden met activiteiten die de volksgezondheid schaden. Hoewel deze gegevens nog niet zijn gekwantificeerd, zijn er wel enkele schattingen. In een rapport van de Verenigde Naties (VN) uit 2008 werd geschat dat ruim twee miljard mensen geen goede toegang hadden tot essentiële geneesmiddelen.¹⁷ Terwijl sommige problemen ontstaan omdat mensen geen beschikking hebben over essentiële geneesmiddelen, ontstaan andere doordat mensen te veel geneesmiddelen gebruiken of onjuiste geneesmiddelen. In een recent rapport bleek dat 'medische fouten' in ziekenhuizen en andere zorgfaciliteiten wel eens de op twee na grootste doodsoorzaak kunnen zijn in de Verenigde Staten (VS), met 251.000 sterfgevallen per jaar.¹⁸ Hoewel er diverse oorzaken zijn voor medische fouten, is het onjuiste gebruik van geneesmiddelen een grote bijdragende factor. Uit een onderzoek bleek dat geneesmiddelen van slechte kwaliteit en geneesmiddelen die via frauduleuze methoden waren geproduceerd, een 'wijdverbreid verschijnsel zijn en een bedreiging voor de gezondheid vormen.'¹⁹ Farmaceutische bedrijven zijn schuldig bevonden aan onder meer het promoten van geneesmiddelen voor off-labelgebruik, het inadequaat bewaken van de patiëntveiligheid, het achterhouden van bewijs waaruit schade door hun producten bleek, en het betalen van concurrenten om goedkopere versies van geneesmiddelen van de markt te houden.²⁰⁻²²

Over het algemeen duiden schattingen erop dat wereldwijd de meeste geneesmiddelen op onjuiste wijze worden voorgeschreven, afgeleverd of verkocht en dat ongeveer de helft van alle patiënten ze niet volgens voorschrift inneemt.²³⁻²⁵ De strategieën en activiteiten van de farmaceutische industrie die bijdragen aan deze somber stemmende cijfers zijn onder meer agressieve marketing van onvoldoende onderzochte of niet-veilige geneesmiddelen, nascholingsprogramma's voor artsen waarin de nadruk meer ligt op de winst voor de industrie dan de gezondheid van patiënten, en niet-adequate consumentenvoorlichting. Bovendien kunnen, evenals in de tabaksindustrie, de producten en productieprocessen van de farmaceutische industrie ook schadelijk zijn voor de mens en de natuur. Door het grootschalig bevorderen en gebruiken van antibiotica is bij mens en dier de resistentie tegen deze middelen toegenomen,²⁶ waardoor het moeilijker wordt om bestaande en opkomende infectieziekten te beheersen. Door het overmatige gebruik en de onjuiste afvoer van farmaceutische producten zijn waterwegen en diverse ecosystemen vervuild geraakt, met risico's voor mensen en plaatselijke flora en fauna.²⁷ Natuurlijk spelen vele andere organisaties en individuen hierin ook een rol, zoals artsen, apothekers beroepsorganisaties, ziekenhuizen, regeringen, en ook patiënten. Terwijl elk van hen zou moeten bijdragen aan het bedenken van oplossingen, heeft geen van hen meer financiële reserves of meer controle over zijn activiteiten dan de farmaceutische industrie.

Evenals in de tabaksindustrie gaat men in de farmaceutische industrie agressief te werk om het openbare beleid

dat van invloed is op de winst, te beïnvloeden. Zo gaf de 'Pharmaceutical Research and Manufacturers of America' (PhRMA), de beroepsvereniging van farmaceutische bedrijven, tussen 1989 en 2012 \$ 225 miljoen uit aan lobbyen, om te voorkomen dat zorghervormingen in de VS de winstgevendheid zouden bedreigen, zelfs als dat betekende dat essentiële geneesmiddelen onbetaalbaar werden voor veel kwetsbare Amerikanen.²⁸ Op dezelfde manier hebben nationale en multinationale farmaceutische bedrijven en hun beroepsverenigingen hun invloed aangewend bij de geheime onderhandelingen over wereldwijde handelsverdragen om intellectuele eigendomsrechten vast te leggen. Daarmee werd de winst beschermd, maar dat ging ten koste van de toegang tot essentiële geneesmiddelen.²⁹

De zakelijke onderzoeksgroep 'IBISWorld' maakte een vergelijking van de intensiteit van het lobbyen in verschillende industrieën en keek daarbij naar welke bedragen de diverse sectoren in lobbyen investeren. Industrieën met een hoge intensiteit werden gedefinieerd als industrieën waarvan het lobby-aandeel minstens vier keer zo groot is als het aandeel in de totale waarde die aan de economie wordt toegevoegd. Slechts drie industrieën voldeden aan dit criterium: de wapenindustrie, de geneesmiddelen- en gezondheidsproductenindustrie, en de tabaksindustrie. De kenmerken die deze sectoren met elkaar gemeen hadden, waren een hoge blootstelling aan regelgeving, afhankelijkheid van overheidsuitgaven en marktaandeelconcentratie.³⁰ Evenals de tabaksindustrie gebruikt de farmaceutische sector zijn enorme politieke en financiële reserves om zich te verzekeren van voortdurende winstgevendheid door geld uit te geven aan het beïnvloeden van de politieke omgeving waarin zij opereert.

Amerikaanse consumenten beoordelen noch de farmaceutische industrie, noch de tabaksindustrie als erg gunstig. In een 'Harris Poll', een representatieve steekproef bij volwassen Amerikanen, uit 2016 vond slechts 33% van de respondenten dat de farmaceutische industrie een goede reputatie had. Voor de tabaksindustrie was dat 16%. Dit waren de twee laagst scorende zakelijke sectoren in de enquête.³¹

Samenvatting en conclusies

De tabaksindustrie bloeide in de twintigste eeuw omdat deze industrie methoden ontwikkelde voor de productie, marketing, prijsbepaling en distributie van sigaretten over de hele wereld. Op die manier werd een groeiende klantenbasis opgebouwd waarmee een toenemende winst was verzekerd. Ook bloeide de industrie door te investeren in 'public relations' in de vorm van wetenschappelijke, filantropische en politieke infrastructuren die konden worden ingezet om de eigen bedrijfsdoelen te behalen.

De afgelopen decennia heeft de volksgezondheidsgemeenschap wereldwijd een vastberaden offensief ingezet tegen de tabaksindustrie. Door plaatselijke, nationale en wereldwijde acties heeft de zorgsector de macht van de tabaksindustrie om zonder openbaar toezicht te handelen, beperkt, in veel delen van de wereld bijgedragen aan de daling in tabaksgebruik en in veel domeinen vertegenwoordigers van de tabaksindustrie de toegang ontzegd tot

beleidsoverleg. Tabak blijft de voornaamste oorzaak van vroegtijdig overlijden en voorkombare ziekte, maar vandaag de dag is een wereld voorstelbaar waarin de ziektelast die tabak veroorzaakt eerder zal krimpen dan groeien.

In de afgelopen eeuw heeft de farmaceutische industrie zich dankzij technologische innovatie, agressieve marketing en toenemende politieke invloed ontwikkeld tot een vooraanstaande wereldwijde industrie. In recente decennia is het gebruik van farmaceutische producten drastisch gestegen, deels als gevolg van een groeiende wereldbevolking, de veroudering en ontdekkingen.^{23,32} De groei kan slechts deels worden verklaard door het succes waarmee de industrie meer mensen toegang geeft tot effectievere en nuttiger geneesmiddelen.

Een andere reden voor de groei van de geneesmiddelenindustrie is het toepassen van strategieën en activiteiten, zoals vermeld in tabel 3. Vergeleken met het feit dat alle winst in de tabaksindustrie afkomstig is van producten die de gezondheid schaden, zijn ook niet alle activiteiten of producten uit de farmaceutische industrie bevorderlijk voor de gezondheid. Zoals diverse analisten hebben aangetoond, is het promoten van niet-rationele, niet-essentiële en niet-werkzame geneesmiddelen waarschijnlijk minstens even winstgevend als het promoten van uitsluitend rationeel en essentieel gebruik.

Vanuit het standpunt van de volksgezondheid is de belangrijkste vraag voor de geneesmiddelenindustrie welk beleid het rationeel en effectief gebruik van essentiële geneesmiddelen zal bevorderen en welk beleid het gebruik van niet-werkzame, schadelijke of onnodige geneesmiddelen zal ontmoedigen. Voor het beantwoorden van deze laatste vraag lijkt het duidelijk dat de lessen die zijn geleerd bij het beperken van de tabaksconsumptie, hiervoor relevant zouden kunnen zijn. Enkele vragen die empirisch onderzoek verdienen en gebaseerd zijn op dan wel voortvloeien uit deze lessen zijn:

1. Hoe zou men, door producenten, artsen, apothekers en patiënten accijnzen te laten betalen, het ongepaste en onveilige gebruik van geneesmiddelen kunnen ontmoedigen? In het geval van tabak en alcohol en meer recent ongezonde voeding, zijn accijnzen gebruikt als een prikkel om gezondere producten te maken en als boete voor schadelijke producten.^{33,34}

2. Hoe kan met openbaar beleid op het gebied van marketing, gericht op zowel artsen als consumenten, het gebruik van misleidende of manipulerende reclame worden beperkt, zonder commerciële uitingen of de relatie tussen arts en apotheker onnodig in te dammen? Nieuwe manieren voor het inperken van tabaksreclame, voedselmarketing voor kinderen en 'direct-to-consumer-advertising' gericht op geneesmiddelen, rechtvaardigen verder onderzoek.³⁵⁻³⁷

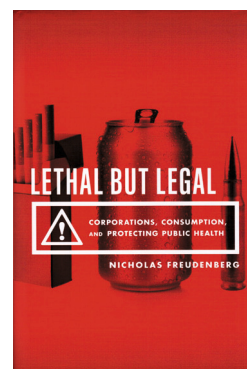
3. Welk beleid of welke strategieën zouden geneesmiddelproducenten kunnen ontmoedigen om de kosten van niet-werkzame, inadequaat onderzochte of schadelijke producten af te wentelen op de overheid of consumenten? Juridische procedures tegen de tabaksindustrie hebben geholpen om de kosten gerelateerd aan de schade te verhalen op de industrie in plaats van belastingbetalers of regeringen.³⁸ Terwijl de farmaceutische industrie zich probeert te beschermen tegen dergelijke processen, zou op

prestaties gebaseerde regelgeving voor extra prikkels kunnen zorgen om schadelijke activiteiten te beperken.³⁹

4. Wat zijn gepaste grenzen voor de betrokkenheid van de geneesmiddelenindustrie bij het vaststellen van het geneesmiddelenbeleid? Welke eisen moeten worden gesteld aan de openbaarmaking van politieke activiteiten en bijdragen aan een inperking van de ongepaste betrokkenheid van de geneesmiddelenindustrie bij het openbaar beleid? De Framework Convention on Tobacco Control heeft elke betrokkenheid van de industrie in het volksgezondheidsbeleid verboden. Sommige bedrijfshervormers stellen voor dat bedrijven alle bijdragen aan de politiek openbaar maken en vermijden dat zij worden betrokken bij beleidsbeslissingen die hun eigen bedrijf of industrie bevoordelen.

5. Welke rol zou de geneesmiddelenindustrie moeten spelen bij het sponsoren van wetenschappelijk onderzoek? Onder welke voorwaarden zouden universiteiten sponsoring vanuit de industrie moeten accepteren voor de financiering van geneesmiddelenonderzoek? Veel universiteiten hebben besloten elke financiering van de tabaksindustrie af te wijzen. Als dit principe wordt uitgebreid naar de farmaceutische industrie dan zou dit de financiële levensvatbaarheid van sommige medische onderzoeksinstellingen in gevaar kunnen brengen, maar strengere regels kunnen belangenverstrengelingen beperken en de geloofwaardigheid herstellen van zowel universiteiten als geneesmiddelenfabrikanten.

Door onderzoek te doen naar de activiteiten van de farmaceutische industrie, op eenzelfde manier als tabaksonderzoekers dat deden naar de tabaksindustrie, kan misschien het bewijs worden geleverd dat richting kan geven aan het openbare beleid dat erop is gericht de voordelen van de moderne geneesmiddelen te optimaliseren en de schadelijke effecten ervan te beperken. Alleen overheden, niet de markt, hebben het mandaat, de middelen en het gezag om te waarborgen dat de balans van werkzaamheid en bijwerkingen positief is. Als niet wordt geïntervenieerd, is de kans groot dat de voortdurende door de markt gestuurde groei van de farmaceutische industrie en zijn groeiende politieke macht zal leiden tot meer ongewenste effecten op de gezondheid en een grotere ongelijkheid in de toegang tot essentiële geneesmiddelen. Kunnen we ons, door lering te trekken uit de vele pogingen om de schadelijke effecten van tabak te reguleren, een wereld voorstellen waarin de ziektelast en omgevingsschade die door de geneesmiddelenindustrie worden veroorzaakt, zullen afnemen in plaats van toenemen?



Tabel 3. Voorbeelden van strategieën en activiteiten van de farmaceutische industrie die schadelijk zijn voor de gezondheid.

Zakelijke strategieën en activiteiten	
Praktijk	gevolgen
Productontwerp	
inadequaat pre-marketingonderzoek	geneesmiddelen met veel voorkomende of gevaarlijke bijwerkingen worden op de markt gebracht. Voorbeeld: <i>thalidomide</i> , <i>rofecoxib</i> . ^a
inadequate geneesmiddelenbewaking (postmarketing surveillance)	nadat geneesmiddelen in de handel zijn gebracht, worden als gevolg van een falende geneesmiddelenbewaking ernstige bijwerkingen niet opgespoord voordat zij de gezondheid schaden. Voorbeeld: <i>cerivastatine</i> , <i>rofecoxib</i> . ^b
productie van benedenmaatse geneesmiddelen	inadequate kwaliteitscontrole of frauduleuze praktijken leiden tot de productie van onveilige of niet-werkzame geneesmiddelen. Voorbeeld: antimalariamiddelen en antibiotica met minimaal farmacologisch actieve stoffen. ^c
Marketing	
valse of misleidende reclame	bedrijven doen beweringen over werkzaamheid zonder adequaat bewijs of verkondigen bredere gezondheidsvoordelen dan gerechtvaardigd is. Voorbeelden: Genetech Inc. en OSI Pharmaceuticals LLC komen overeen om \$ 67 miljoen te betalen om beschuldigingen van het Amerikaanse Departement van Justitie over misleidende uitspraken over de werkzaamheid van het geneesmiddel <i>erlotinib</i> (Tarceva [®]) bij de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom van tafel te krijgen. ^d
agressieve marketing	bedrijven overstelpen artsen en andere zorgverleners en consumenten met advertenties voor hun producten. Voorbeeld: in een onderzoek wordt gevonden dat geneesmiddelen die door de farmaceutische industrie op de meest agressieve wijze worden gepromoot bij artsen en patiënten ertoe neigden minder werkzaamheid en meer bijwerkingen te geven. ^e
direct-to-consumer-advertising	bedrijven omzeilen artsen en richten zich in advertenties rechtstreeks tot de consument, waardoor zorgverleners onder druk worden gezet om onnodige of mogelijk gevaarlijke producten voor te schrijven. Voorbeeld: in een onderzoek werd gevonden dat in 82% van de gevallen van direct-to-consumer-advertising feitelijke claims werden gedaan en rationale argumenten voor het gebruik voor het geadverteerde geneesmiddel. Slechts in 26% van de advertenties werden risicofactoren of oorzaken van de aandoening beschreven en slechts in 25% van de gevallen werd de prevalentie genoemd. ^f
farmaceutische vertegenwoordigers halen artsen door middel van betaling of op andere manieren over om producten voor te schrijven	farmaceutische bedrijven huren marketingvertegenwoordigers in die op agressieve wijze producten promoten en aanmoedigingspremies bieden aan zorgverleners die meer voorschrijven. Voorbeeld: in een onderzoek naar voorschrijfpatronen van Amerikaanse artsen werd gevonden dat de artsen die het meeste voorschreven aanzienlijke bedragen ontvingen van de industrie. ^g
Handelsdistributie	
verkoopdichtheid	winkelketens zorgen ervoor dat receptvrije en receptplichtige geneesmiddelen overal verkrijgbaar zijn, vooral in stadsgebieden, hetgeen leidt tot een toename in het gebruik, inclusief mogelijk onnodig of onveilig gebruik. ^h
Prijsbepaling	
de prijs van essentiële geneesmiddelen zodanig opvoeren dat ze onbetaalbaar worden voor mensen die ze nodig hebben	farmaceutische bedrijven vragen hoge prijzen of voeren de prijs snel op, hetgeen leidt tot het overslaan van doses, inadequate behandeling en ontwikkeling van resistentie. In veel landen met een gemiddeld of laag inkomen kunnen aanzienlijke delen van de bevolking geen gebruik maken van essentiële geneesmiddelen. ⁱ
Overige	
marktconsolidatie	farmaceutische bedrijven fuseren of kopen andere bedrijven op, waardoor de concurrentie op het gebied van prijs en kwaliteit afneemt en de politieke invloed op regulerende instanties en handelsgroepen toeneemt. Voorbeeld: verschillende recente megafusies hebben geleid tot lagere uitgaven voor onderzoek en ontwikkeling. ^j
Politieke strategieën en activiteiten	
Gesponsord onderzoek	
opdracht geven tot onderzoek en door ghost-writer geschreven wetenschappelijke artikelen	farmaceutische bedrijven huren schrijvers in om als ghostwriters wetenschappelijke artikelen te schrijven volgens hun specificaties en vermelden vervolgens een echte onderzoeker als auteur. Voorbeeld: farmaceutische bedrijven hebben ghostwriters ingehuurd om over geconjugerd <i>medroxyprogesteron</i> en <i>rofecoxib</i> te schrijven, geneesmiddelen die vervolgens van de markt werden genomen terwijl de bijwerkingen al bekend waren maar niet openbaar waren gemaakt. ^k
achterhouden van gegevens voor regulerende instanties	farmaceutische bedrijven publiceren gegevens over het ontbreken van veiligheid of werkzaamheid niet of slechts gedeeltelijk. Voorbeeld: GlaxoSmithKline houdt gegevens achter over het gebruik van SSRIs bij kinderen. ^l
handelsbeleid en intellectuele eigendomsrechten	farmaceutische bedrijven gebruiken handelsverdragen of nationale wetgeving om patentbescherming te verlengen, het gebruik van generieke middelen te beperken of om zich te verzetten tegen verplichte aanvraag voor handelsvergunningen van essentiële geneesmiddelen. Voorbeeld: voorgenomen samenwerkingsovereenkomsten tussen landen rondom de Grote Oceaan zorgen voor verlenging van patentbescherming en daardoor vermindert de toegankelijkheid tot essentiële geneesmiddelen. ^m
lobbyen	farmaceutische bedrijven lobbyen bij wetgevers en overheidsinstanties om wetten aan te nemen en reguleringen uit te voeren of te bekrachtigen waarvan de industrie profiteert, ten koste van de volksgezondheid. Voorbeeld: PMRA lobbied met succes om maatregelen die de prijzen van geneesmiddelen beogen te verlagen in het kader van de 'Affordable Care Act'. ⁿ
campagnebijdragen	farmaceutische bedrijven en beroepsverenigingen geven financiële steun aan kandidaten die, naar hun verwachting, wetten of beleid zullen aannemen waarvan de industrie profiteert, ten koste van de volksgezondheid. Voorbeeld: Tussen 1990 en 2008 droegen farmaceutische bedrijven \$108 miljoen aan Amerikaanse politieke partijen. ^o
public relations	farmaceutische bedrijven beïnvloeden media-aandacht en politieke discussie ten gunste van beleid waarmee de winst wordt beschermd. Voorbeeld: farmaceutische bedrijven huren externe deskundigen in om hun producten te promoten in de media, waarbij ze soms niet openbaar maakten door wie ze werden gesponsord. ^p
goede doelen	farmaceutische bedrijven steunen goede doelen om zo hun geloofwaardigheid te vergroten, critici voor zich te winnen of onderwerpen aan te passen om hun zakelijke belangen te bevorderen. Voorbeeld: farmaceutische bedrijven die patiëntenverenigingen sponsoren die een ruimere toegang tot hun producten moesten bewerkstelligen. ^q
gesponsord wetenschappelijk onderzoek	farmaceutische bedrijven sponsoren wetenschappelijk onderzoek waarmee hun producten in een gunstig licht komt te staan of waarmee echte of potentiële schadelijke gevolgen worden verhuld. Voorbeeld: Pfizer onderzoekt het antibioticum <i>trovafloxacin</i> (Trovan [®]) in Nigeria zonder 'informed consent' te hebben verkregen. ^r
belastingen	farmaceutische bedrijven brengen geld onder in buitenlandse belastingparadijzen, waardoor overheden benodigde belastinginkomsten mislopen. Voorbeeld: diverse multinationale bedrijven gaan samen met kleine bedrijven elders in de wereld om Amerikaanse belastingen te omzeilen. ^s

Literatuurreferenties: deze zijn te vinden op de website www.geneesmiddelenbulletin.nl