

Actieve bewaking van nieuwe diabetesmiddelen

Recent zijn er twee nieuwe geneesmiddelen ter behandeling van diabetes mellitus type 2 op de markt verschenen, sitagliptine en exenatide. Om een beeld te krijgen van het bijwerkingenprofiel van deze middelen, worden ze sinds februari 2008 gevolgd met Lareb Intensive Monitoring (LIM), een nieuwe methode om de veiligheid van bepaalde geneesmiddelen actief te volgen. Deze methode is een aanvulling op het huidige systeem van het melden van bijwerkingen.

Drs. L.V.D. Härmark

Apotheker
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Prof. Dr. A.C. van Grootheest

Arts
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Centrum voor Farmacie, basiseenheid Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg
Rijksuniversiteit Groningen

Er bestaan vele geneesmiddelen die ingezet kunnen worden ter behandeling van niet insulineafhankelijke diabetes mellitus. Sommige van deze zijn al meer dan veertig jaar op de markt zoals metformine, terwijl andere zoals de thiazolidinedionen pas sinds een paar jaar beschikbaar zijn. Gezien de snelle toename van het aantal diabetespatiënten en het feit dat niet iedereen optimaal behandeld kan worden met de huidige therapie, wordt gestreefd naar ontwikkeling van nieuwe diabetesmiddelen met een ander werkingsmechanisme.

Recent zijn twee nieuwe geneesmiddelen op de markt gekomen ter behandeling van diabetes mellitus type 2, sitagliptine en exenatide. Deze geneesmiddelen werken op het incretinesysteem.

Incretines zijn intestinale hormonen die worden afgegeven als reactie op de inname van voedsel. De twee meest belangrijke incretines zijn het glucose-dependant insulintropic polypeptide, GIP en het glucagon like peptide-1, GLP-1. Deze incretines stimuleren de glucoseafhankelijke insulineafgifte uit de bètacellen waardoor de glucoseopname in perifere weefsels (vooral in spier- en vetweefsels) verhoogd wordt. Verder verlagen de incretines de bloedglucose door onderdrukking van de glucoseafgifte in de lever.

GIP en GLP-1 dragen bij gezonde mensen voor ongeveer 60 tot 70% bij aan de insulinerespons na een maaltijd. Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is de insulinerespons na een maaltijd echter lager. Om een verhoogde insulinerespons te krijgen in patiënten met diabetes mellitus type 2,

zou men de activiteit van de incretines kunnen versterken. Dit kan worden bereikt door gebruik van incretine mimetica (exenatide), of door remming van de afbraak van incretines. Door het remmen van het enzym DiPeptidylPeptidase-4, DPP-4 (sitagliptine), wordt de afbraak van GLP-1 geremd waardoor het effect van dit incretine op de bloedglucoseregulatie langer aanhoudt.¹

De noodzaak van geneesmiddelenbewaking

Sitagliptine en exenatide zijn recent geïntroduceerd op de Nederlandse markt. Als een geneesmiddel net is geregistreerd, is het bijwerkingenprofiel van het middel nog niet volledig. Hiervoor zijn een aantal redenen. Het onderzoek voorafgaand aan registratie kan slechts gedaan worden bij een beperkt aantal personen; hooguit enkele duizenden. Hiermee kan een goed beeld van vaak voorkomende bijwerkingen worden geschetst, maar bijwerkingen die minder vaak optreden, vindt je in deze studies niet. Verder zijn de pre-registratiestudies vrij kort van duur, waardoor het niet mogelijk is om te evalueren wat voor langetermijneffecten het geneesmiddel heeft. De populatie waarin het geneesmiddel is getest in de studies, komt niet altijd overeen met de populatie waarin het geneesmiddel uiteindelijk gebruikt gaat worden. Groepen die vaak ondervertegenwoordigd zijn in de studies, zijn vrouwen, kinderen, ouderen en mensen met comorbiditeit.^{2,3} Het is daarom belangrijk om de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen nauwkeurig te bewaken.

Om een volledig beeld te krijgen van het bijwerkingenprofiel van een nieuw geneesmiddel is het belangrijk om snel en actief informatie over de bijwerkingen te verzamelen. Hiervoor is het Lareb Intensive Monitoring systeem ontwikkeld.

Lareb Intensive Monitoring

Lareb Intensive Monitoring, LIM, is een nieuwe vorm van actieve geneesmiddelbewaking die ontwikkeld is in nauwe samenwerking met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de KNMP, de beroepsorganisatie van de apothekers. Het doel van het systeem is het verzamelen van informatie over bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen. Hierdoor kunnen bijwerkingen snel aan het licht komen. In Figuur 1 is schematische weergegeven hoe LIM werkt.

Patiënten, die voor de eerste keer een geneesmiddel gaan gebruiken dat met LIM gevolgd wordt, worden in de apotheek gevraagd of zij mee willen doen aan dit landelijk onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. De communicatie bij LIM verloopt via e-mail; daarom wordt tevens gevraagd of men toegang heeft tot internet. Wanneer dit het geval is, krijgt de patiënt een informatiefolder met een inlogcode en aanvullende informatie over het onderzoek mee. Met deze code meldt de patiënt zich vervolgens aan als deelnemer op de Lareb Monitor-website: www.larebmonitor.nl.

Bij de aanmelding wordt gevraagd naar enkele basisgegevens zoals leeftijd en geslacht, lengte en gewicht. Verder wordt gevraagd naar de indicatie en gebruik van het te onderzoeken geneesmiddel en ook eventuele co-medicatie. Na de aanmelding ontvangt de patiënt via e-mail op meerdere tijdstippen een enquête waarin gevraagd wordt of hij bijwerkingen heeft ondervonden van het betreffende geneesmiddel. De ingevulde enquêtes worden door Lareb verzameld en geanalyseerd.^{4,5}

Lareb Intensive Monitoring is een nieuwe methode en een aanvulling op het huidige vrijwillige meldsysteem waarin artsen, apothekers en patiënten bijwerkingen bij Lareb kunnen melden. LIM is dus niet bedoeld om de spontane rapportage te vervangen: melden blijft nodig! Immers, spontaan melden heeft een aantal belangrijke voordelen. Met een vrijwillig meldsysteem kan de veiligheid van alle geneesmiddelen bewaakt worden gedurende de hele tijd dat het geneesmiddel op de markt is. De kracht van het vrijwillig melden is dat de melder zelf beslist wat er gemeld moet

Tabel – Geneesmiddelen die gevolgd worden in het diabetesonderzoek

Overgewicht/obesitas (BMI>25 kg/m ²)	19%
acarbose	Glucobay
exenatide	Byetta
glimenclamide	...
glicazide	Diamicron
glimperiride	Amaryl
glimperiride/rosiglitazon	Avaglim
metformine	Glucophage
metformine/glibenclamide	Glucovance
metformine/rosiglitazon	Avandamet
pioglitazon	Actos
pioglitazon/metformine	Competact
repaglinide	Novonorm
rosiglitazon	Avandia
sitagliptine	Januvia
tolbutamide	...

worden. Hierdoor maakt de melder zelf in feite een voorselectie wat een nieuwe bijwerking zou kunnen zijn. Het feit dat de melder kiest wat hij wil melden kan echter ook een nadeel zijn. Gerichtte bewaking van de veiligheid van specifieke geneesmiddelen kan niet worden gestimuleerd omdat men afhankelijk is van spontane bereidwilligheid van de melders.

Met Lareb Intensive Monitoring is het mogelijk om een groep gebruikers van een geneesmiddel vanaf de eerste dag van gebruik te volgen. In korte tijd komt veel informatie over bijwerkingen beschikbaar waardoor nieuwe bijwerkingen sneller opgespoord kunnen worden en het mogelijk wordt om een volledig bijwerkingenprofiel van het geneesmiddel op te stellen. Omdat de patiënt meerdere enquêtes invult, is het ook mogelijk om het beloop van een bijwerking te volgen. Zo kan bijvoorbeeld onderzocht worden wanneer een bijwerking ontstaat, welke actie de patiënt onderneemt naar aanleiding van de bijwerking, of de bijwerking verdwijnt en hoe lang dat duurt.

Actieve bewaking van diabetesmiddelen

Per 1 februari 2008 wordt de veiligheid van diabetes mellitus type 2 middelen gevolgd met LIM, naar aanleiding van de introductie van exenatide en sitagliptine op de Nederlandse markt. De keuze om de hele groep diabetesmiddelen (zie tabel 1) te volgen maakt het mogelijk om het bijwerkingenprofiel van de verschillende geneesmiddelen met elkaar te vergelijken.

De deelnemende patiënten ontvangen, per e-mail, zes enquêtes gedurende één jaar tijd: na twee en zes weken, en na 3, 6, 9 en 12 maanden na start van het geneesmiddel. Op deze manier kan het gebruik van het middel gedurende een jaar gevolgd worden. Naast de vragen omtrent het gebruik van het onderzochte geneesmiddelen en het optreden van bijwerkingen wordt aanvullende informatie opgevraagd. Zo wordt gevraagd of de patiënt eerder behandeld is geweest met anti-diabetica. Ook wordt geïnformeerd naar de medische voorgeschiedenis van de patiënt en naar de laatst gemeten bloedglucosespiegel.

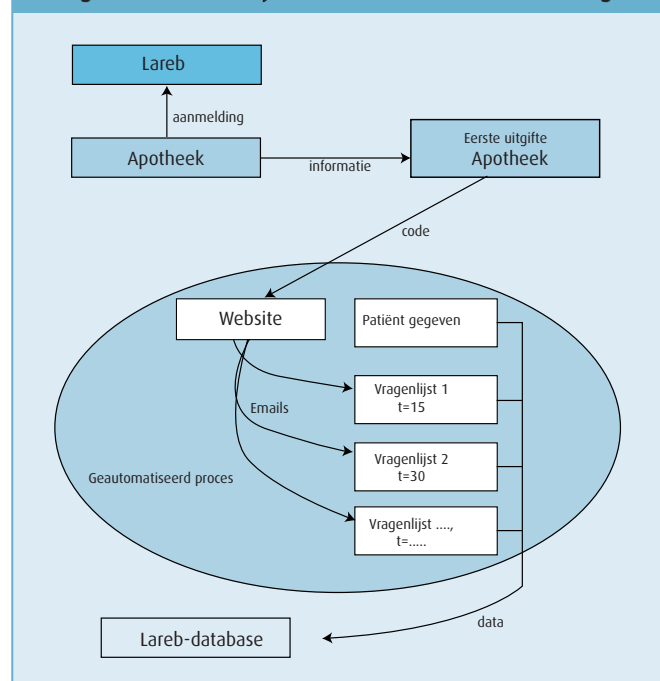
Tijdens het onderzoeksjaar worden interim analyses gedaan om te kijken of er nieuwe signalen te vinden zijn en aan het eind van het onderzoek worden alle resultaten geanalyseerd, gepubliceerd en gecommuniceerd naar artsen, apothekers en patiënten.

Inmiddels doen ruim 1.000 apotheken, meer dan de helft van het totaal aantal apotheken in Nederland, mee aan het Lareb Intensive Monitoring onderzoek. De deelname van de apothekers in dit onderzoek is belangrijk evenals uiteraard de deelname van de mensen die geneesmiddelen voor diabetes mellitus type 2 gaan gebruiken. Om een grote groep diabetici te kunnen informeren over het onderzoek is een convenant getekend met de Diabetes Vereniging Nederland, DVN, een van de grootste patiëntenverenigingen in ons land met ruim 60.000 leden. De Diabetes Vereniging stimuleert haar leden op om deel te nemen aan LIM. Lareb publiceert op haar beurt interessante resultaten in Diabc, het tijdschrift van de DVN.

Rol van de huisarts

Ogenschijnlijk lijkt de rol van de huisarts bij LIM wellicht klein. Immers, Lareb Intensive Monitoring is gebaseerd op actieve deelname van de apotheek en de patiënt. Toch kunnen huisartsen een belangrijke rol spelen. Als huisarts bent u meestal de eerste zorgverlener die in contact komt met nieuwe diabetespatiënten en degene die het eerste geneesmiddel voorschrijft indien dit noodzakelijk is. De huisarts speelt dan ook een belangrijke rol bij de voorlichting van deze nieuwe patiënten over hun ziekte en hun geneesmiddelgebruik. Therapietrouw is uiterst belangrijk bij diabetes mellitus type 2 om latere schade te voorkomen. Het optreden van bijwerkingen is mogelijk van invloed op het goed innemen van een geneesmiddel. Door de patiënt goed te informeren over de eventuele voor- en nadelen van het

Figuur - De werkwijze van Lareb Intensive Monitoring



geneesmiddelgebruik wordt het voor patiënt misschien duidelijker waarom het belangrijk is om een bepaalde geneesmiddel te gebruiken. Ook kan de huisarts de patiënt informeren over de deelname en het belang van het LIM onderzoek en hem motiveren om deel te nemen. Samenwerking van alle partijen die betrokken zijn bij de behandeling van diabetes is belangrijk om te komen tot een optimale farmacotherapie voor deze in omvang steeds grotere groep patiënten. ■

Referenties:

1. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368(9548):1696-705.
2. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 2002;162(15):1682-8.
3. Wieringa N. De kloof tussen onderzoek en praktijk onderzocht. *Pharm Weekbl* 2002; 35; 1240-1244
4. Härmark L, Kabel JS, van Puijenbroek EP, van Grootheest AC. Web-Based Intensive Monitoring, a New Patient Based Tool for Early signal Detection. *Drug Saf* 2006; 29[10], 911-1010.
5. Kabel JS, van Puijenbroek EP, van Grootheest AC. Lareb Intensive Monitoring: Onbekende bijwerkingen vroeg opsporen. *Pharm Weekbl* 2006; 41(22):750-752.

Correspondentieadres:
l.harmark@lareb.nl