

Kwart gebruikers stopt na één jaar

Klacht bij nieuwe antidiabetica verdwijnt vaak vanzelf weer

Drie kwart van de potentiële bijwerkingen verdwijnt bij voortzetten van een nieuw antidiabeticum. Dat blijkt uit onderzoek van de nieuwe antidiabetica (GLP-1-agonisten, DPP-4-remmers en SGLT-2-remmers) door Lareb Intensive Monitoring (LIM). Apotheken in Nederland zorgden ervoor dat 818 gebruikers hun ervaringen met een van deze middelen deelden.

14

Pharm weekbl 26 april 2019; 154-17

Auteurs **Anne-Marie van Gorp** en **Leàn Rolfes**

Naast de gebruikelijke bloedglucoseverlagende middelen als metformine, sulfonureumderivaten en insulines, is vanaf 2007 een nieuwe generatie diabetesmiddelen op de markt gekomen. In dat jaar kwam zowel de eerste DPP-4-remmer, sitagliptine (Januvia) als de eerste GLP-1-agonist exenatide (Byetta) op de markt. Later, in 2013, kwamen hier de SGLT-2-remmers bij, in eerste instantie dapagliflozine (Forxiga) [1-3]. Inmiddels hebben de GLP-1-agonisten en DPP-4-remmers een plaats in de behandelrichtlijn van de NHG-Standaard *Diabetes mellitus type 2* [4]. Ze vormen in het medicamenteuze stappenplan bij stap 3 en stap 4 een alternatief voor de insuliner therapie. De SGLT-2-remmers zijn opgenomen in de NHG-Standaard, maar hebben geen rol in het medicamenteuze stappenplan. Pas als met de middelen uit het stappenplan geen goede glykemische regulatie wordt bereikt, kan voor een van de overige opties, waaronder SGLT-2-remmers, worden gekozen. Sinds 2008 zijn deze diabetesmiddelen gevolgd met LIM van Bijwerkingencentrum Lareb. Dit systeem legt ervaringen van patiënten met potentiële bijwerkingen van geneesmiddelen vast om zo praktijkgerichte informatie te verkrijgen over bijvoorbeeld het beloop en de aard van de bijwerkingen. Patiënten die voor het eerst een GLP-1-agonist (exenatide, liraglutide), DPP-4-remmer (sitagliptine, vildagliptine, linagliptine, saxagliptine) of SGLT-2-remmer

GEBRUIKERS VAN DPP-4-REMMERS GEVEN MINDER VAAK EEN BIJWERKING OP ALS STOPREDEN

(canagliflozine, dapagliflozine) kregen, werden in de apotheek uitgenodigd voor deelname.

Na registratie ontvingen zij zes vragenlijsten in het eerste jaar nadat ze gestart waren met het nieuwe middel. Per 1 januari 2016 is de inclusie voor dit onderzoek stopgezet en na afronden van alle deelnames zijn de data geanalyseerd.

Algemene resultaten

In totaal zijn er 818 deelnemers aan deze studie: 624 DPP-4-remmergebruikers, 119 GLP-1-agonistgebruikers en 75 SGLT-2-remmergebruikers. Van 204 deelnemers geldt dat zij vroegtijdig, binnen één jaar, zijn gestopt met het desbetreffende bloedglucoseverlagend middel. Dit geldt voor 19 (15,9%) van de GLP-1-agonistgebruikers, 168 (26,9%) DPP-4-remmergebruikers en voor 17 (22,7%) van de SGLT-2-remmergebruikers.

Indien gestopt werd met het bloedglucoseverlagend middel, is ook naar de reden daarvoor gevraagd. In 41% van de gevallen werd het optreden van een of meerdere bijwerkingen aangemerkt als reden van stoppen (GLP-1-agonist 44%, DPP-4-remmer 27%, SGLT-2-remmer 53%). Opvallend is dat gebruikers van DPP-4-remmers minder vaak een bijwerking geven als stopreden. Een andere veel genoemde oorzaak was het niet effectief zijn van het middel (33%). Gedurende de studie is minimaal één klacht ervaren door 74 GLP-1-agonistgebruikers, 206 DPP-4-remmergebruikers en 45 SGLT-2-remmergebruikers. In totaal werden door hen 176 verschillende potentiële bijwerkingen gerapporteerd. De mediane latentietijd voor de gerapporteerde klachten ligt op één week na start van het bloedglucoseverlagend middel. Tussen de verschillende bijwerkingen en bloedglucoseverlagend middel zitten slechts kleine verschillen. Behalve voor de 'bijwerking' gewichtsverlies: deze treedt vaak pas langere tijd – lees weken tot maanden – na start van het middel op.

Klachten uit top 3 in bijsluiters

	GLP-1-agonisten, n (%)	hersteld**, n	hersteld bij continueren GLP-1-agonist, n
1	misselijkheid*, 39 (32)	13	13
2	diarree*, 15 (12)	5	5
3	constipatie*, 10 (8)	1	1
	DPP-4-remmers, n (%)	hersteld**, n	hersteld bij continueren DPP-4-remmer, n
1	hoofdpijn*, 33 (5)	12	10
2	misselijkheid*, 26 (4)	9	6
3	constipatie* 22 (4)	5	3
	SGLT-2-remmers, n (%)	hersteld**, n	hersteld bij continueren SGLT-2-remmer, n
1	pollakisurie*, 14 (19)	2	1
2	dorst*, 10 (13)	1	0
3	verminderd lichaamsgewicht*, 10 (13)	1	1

* Vermeld in de officiële productinformatie van het CBG, het EMA of de FDA van het middel dat uit de desbetreffende groep het eerste op de markt kwam in Nederland (GLP-1-agonisten: Byetta; DPP-4-remmers: Januvia; SGLT-2-remmers: Forxiga)

** De uitkomst is niet altijd bekend voor de bijwerking

TOP 3 AAN GERAPPORTEERDE KLACHTEN PER GENEESMIDDELGROEP, MET DAARBIJ HET AANTAL KEER DAT DE UITKOMST VAN EEN BIJWERKING HERSTELD WAS EN HET AANTAL WAARBIJ DE BIJWERKING HERSTELD WAS BIJ CONTINUEREN VAN HET BLOEDGLUCOSEVERLAGEND MIDDEL.

Van 171 gerapporteerde klachten is bekend dat deze zijn verdwenen. Bij de GLP-1-agonisten herstelde 92% van de potentiële bijwerkingen bij het continueren van het geneesmiddel. Voor DPP-4- en SGLT-2-remmers was dit het geval bij respectievelijk 73% en 64% van de gerapporteerde klachten. Een top 3 van gerapporteerde klachten per geneesmiddelgroep is te zien in de tabel (de top 10 staat op pw.nl). Vrijwel alle klachten worden ook vermeld als bijwerking in de officiële productinformaties van de betreffende middelen.

Inclusieaantallen

Gezien de looptijd van het totale onderzoek is 818 deelnemers erg weinig. Zeker ook omdat het gebruikersaantal van deze middelen in 2014 al op 58.000 lag [5]. Dat de inclusieaantallen achterblijven, is geen nieuw gegeven. Ook voor eerdere LIM-studies lag de inclusieratio onder de 1% van het aantal eerste uitgiften. Hiervoor zijn verschillende oorzaken aan te wijzen, bijvoorbeeld dat patiënten bij een eerste uitgifte veel informatie te verwerken krijgen, en over beperkte computervaardigheden beschikken. Ook een niet-optimale inclusiemethode en hoge werkdruk in de apotheek spelen een rol. Sommige oorzaken zijn eenvoudiger aan te pakken dan andere. Zo is de aandacht de laatste jaren uitgegaan naar het optimaliseren van het gebruiksgemak van de vragen-

lijsten voor deelnemers. Daarnaast is in samenwerking met Service Apotheek gezocht naar een inclusiemethode die beter aansluit op de dagelijkse apotheekpraktijk. Samen met Service Apotheek deed Lareb een pilot met het versturen van een digitale uitnodiging aan de patiënt. Deze methode bleek succesvol en wordt inmiddels in ruim tweehonderd Service Apotheken toegepast [6].

Herstel klachten

Dit onderzoek laat onder meer zien dat herstel van de gerapporteerde klachten veelal gewoon optreedt bij continueren van het middel. In het onderzoek is het zo dat als een potentiële bijwerking gerapporteerd wordt en op dat moment nog niet is verdwenen, hierop in de volgende vragenlijst wordt teruggekomen. Dan kan vermeld worden of de bijwerking op dat moment is gestopt dan wel is verminderd, of nog die steeds een probleem vormt. Niet van alle bijwerkingen is daarom de uitkomst bekend. Dat van de 39 deelnemers die misselijkheid rapporteren bij gebruik van een GLP-1-agonist maar 13 zijn hersteld, wil niet zeggen dat de rest niet is hersteld. Het kan zijn dat de deelnemer stopt met het middel en geen vragenlijsten meer ontvangt, *lost to follow-up* raakt of de uitkomst niet rapporteert. In de huidige NHG-Standaard worden voor de nieuwe bloedglucoseverlagende middelen vooral kanttekeningen geplaatst bij de langetermijnveiligheid van deze middelen [4]. Het studiedesign van deze LIM-studie is er niet op ingericht deze te achterhalen. Echter, in de studieperiode van twaalf maanden dat het cohort is gevolgd, zouden de potentiële langetermijnrisico's wel kunnen optreden. Slechts één keer werd een van de veiligheidsrisico's, pancreatitis, gerapporteerd bij een DPP-4-remmer. ■

Anne-Marie van Gorp en Leàn Rolfes zijn beiden werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb. Zie voor de literatuurreferenties en de (volledige) top 10 aan bijwerkingen: pw.nl.

Specifieke karakteristieken

Dat het cohort van deze LIM-studie uit een kleine groep bestaat, zorgt ervoor dat zeldzame bijwerkingen niet snel aan het licht zullen komen. Daarom zijn LIM-studies tot op heden vooral geschikt gebleken voor het in kaart brengen van specifieke karakteristieken van reeds bekende bijwerkingen die het meest gezien worden in de praktijk [7, 8]. Deze karakteristieken, zoals het beloop van de bijwerking, de te verwachten latentietijd en de vraag of deze bij het continueren van de middel verdwijnt of dat de behandeling gestaakt moet worden, zijn juist van grote waarde voor zorgverleners in de praktijk.

15

Pharm weekbl 26 april 2019; 154-17