

Groot fase-IV-onderzoek kan nieuwe diabetesmislukking voorkomen

Impasse incretines moet doorbroken

Klaas Reenders,
huisarts niet-praktiserend en
voormalig universitair hoofd-
docent aan UMC Groningen¹

Correspondentieadres:
k.reenders@hetnet.nl;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling
gemeld.

Drie diabetesmedicijnen zijn de afgelopen jaren uit de handel gehaald omdat ze ernstige bijwerkingen bleken te hebben. De veiligheid van vijf andere nieuwe middelen, gebaseerd op het hormoon incretine, is omstreden. Een groot onderzoek is nodig om te voorkomen dat het weer misgaat.



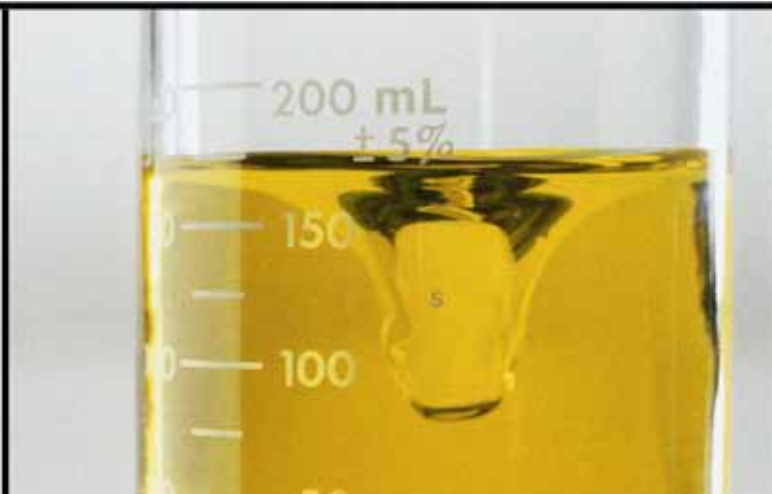
In de afgelopen vier jaar zijn vijf nieuwe, op het hormoon incretine gebaseerde geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 in ons land geregistreerd. Drie van die middelen behoren tot de DPP-4-remmers (incretineafbraakremmers) en twee zijn GLP-1-analogen (incretinemimetica).² Beide groepen verlagen het HbA_{1c}. De GLP-1-analogen doen het gewicht ook fors dalen. Deze middelen zouden een aanvulling kunnen zijn op de bestaande middelen metformine en sulfonylurea. Indien ondanks maximale dosering van deze middelen de glucosespiegel onvoldoende daalt of indien een van deze middelen is gecontra-indiceerd, zijn de nieuwe incretine-middelen geïndiceerd.

Afgeraden

Deze nieuwe middelen waren nog niet geregistreerd toen de laatste NHG-Standaard in 2006 verscheen.³ Een actuele richtlijn ontbreekt, terwijl intussen de vijf farmaceuten die elk een DPP-4-remmer of incretinemimeticum op de markt hebben gebracht deze 'in de pen van de dokter' proberen te krijgen. Dat doen ze onder

De laatste twee jaar zijn de diabetesmedicijnen rimonabant, sibutramine en rosiglitazon uit de handel gehaald.

beeld: Gettyimages



Na registratie van een nieuw geneesmiddel is vergelijkend onderzoek nodig om de kennis over het middel te verdiepen.

beeld: Thinkstock

meer via reclame in medische tijdschriften, artsenbezoekers, bijscholing van diabetes- en praktijkverpleegkundigen. Helaas is deze scholing niet altijd volledig en objectief. En ook in het blad van de Diabetes Vereniging Nederland (DVN) is de voorlichting over deze middelen soms onvoldoende genuanceerd.⁴

Gelukkig werden de voorschrijvende artsen met name in de eerste helft van 2010 objectief geïnformeerd over deze groep geneesmiddelen. Er verscheen een artikel in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) bepaalde zijn standpunt en in het Geneesmiddelenbulletin (Gebu) verscheen een overzichtartikel.^{2 5 6} De teneur: deze nieuwe middelen geven nog geen aanleiding om de NHG-Standaard te herzien

en het wordt afgeraden ze nu al voor te schrijven. Het bewijs is namelijk nog niet geleverd dat ze micro- en macrovasculaire complicaties verminderen, zoals de bedoeling is. Ook is het de vraag of ze voldoende veilig en kosteneffectief zijn. De DPP-4-remmers kosten 40 euro per maand, terwijl metformine en sulfonylurea nog geen 2 euro kosten.⁷

lig en kosteneffectief zijn. De DPP-4-remmers kosten 40 euro per maand, terwijl metformine en sulfonylurea nog geen 2 euro kosten.⁷

Klem

Het resultaat van deze ontwikkelingen is dat huisartsen klem zitten tussen de argumenten van de industrie om deze veelbelovende middelen voor te schrijven en het 'behoudende' advies van deskundige artsen. Hun afwachende houding is overigens wel te begrijpen. De laatste twee jaren zijn drie diabetesmedicijnen van de markt gehaald. Rimonabant (2009) en sibutramine (2010) waren beide geïndiceerd bij obese diabeten, maar bleken ernstige

bijwerkingen te hebben.⁸ En in november 2010 besloot de Europese registratieautoriteit EMA de handelsvergunning van rosiglitazon te schorsen, omdat dit middel uit de klasse van de thiazolidinedionen (TZD's) meer hartinfarcten veroorzaakte vergeleken met placebo of andere bloedglucoseverlagende medicijnen.⁹

Bij de registratie in 2000 bestonden er binnen de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) al twijfels over de werkzaamheid van rosiglitazon.¹⁰ Deze bedenkingen werden echter overstemd door het enthousiasme van sommige *medical opinion leaders*, en ook patiëntenorganisaties oefenden druk uit om dit middel te registreren. Wel werd aan de producent verzocht verder onderzoek te doen. Uit de resultaten daarvan bleek in 2007 dat het gebruik van rosiglitazon gepaard ging met een significante toename van het risico op hartinfarcten.¹¹ De verkoopcijfers van het middel halveerden daarna. En in 2010 werd ook afgeraden om de andere TZD, pioglitazon, voor te schrijven. Naast reeds bekende bijwerkingen bleek het risico op blaascarcinoom mogelijk verhoogd te zijn.¹²

Kennis verdiepen

Uit recent onderzoek naar de beoordeling van nieuwe middelen door de EMA blijkt dat van de 122 tussen 1999 en 2005 toegelaten geneesmiddelen, de helft was vergeleken met een bestaand middel. En slechts bij 11 procent van de middelen was vastgesteld dat het significant beter werkte.¹³ De conclusie is dan ook dat het nodig is om na registratie nog een vergelijkend onderzoek te doen om de kennis over het nieuwe geneesmiddel te verdiepen. Ook adviseert de onderzoeker om terughoudend te zijn bij het voorschrijven van nieuwe middelen. Het registratieonderzoek is te beperkt omdat de

Slechts 11 procent van de middelen werkte significant beter



SAMENVATTING

- Vijf nieuwe, incretine-gebaseerde middelen voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 zijn in Nederland geregistreerd en worden voorgeschreven door artsen.
- Deskundigen (NHG, Gebu) ontraden het gebruik van de middelen echter, omdat er nog te weinig vergelijkend onderzoek naar is gedaan.
- De impasse kan worden doorbroken door een grootschalig, landelijk, onafhankelijk fase-IV-onderzoek te starten.

onderzoekperiode vaak kort is, de onderzoekspopulatie vaak niet representatief is voor de doelgroep, en de werkzaamheid vaak is beperkt tot afgeleide intermediaire eindpunten (zoals HbA_{1c}) en niet tot harde eindpunten (micro- en macrovasculaire ziekten en overlijden). Ook vindt er meestal geen onderzoek plaats naar de kosteneffectiviteit.¹⁴

Alle reden dus om na registratie verder onderzoek te verrichten. Dat fase-IV-onderzoek moet wel aan bepaalde voorwaarden voldoen.¹⁵ De Inspectie voor de Gezondheidszorg omschreef in 2009 in een advies aan de minister waarop gelet moet worden bij dit zogenaamde post-marketing onderzoek, zodat het kaf van het koren kan worden gescheiden.¹⁶

Onafhankelijk

Nu de TZD's als geneesmiddelengroep zijn gemarginaliseerd, bestaat er behoefte aan nieuwe middelen. Met name als met de bestaande orale middelen geen optimale glucosewaarden worden bereikt of als één van deze middelen niet ingezet kan worden. Artsen schrijven deze nieuwe middelen dan ook voor, ondanks de eerder genoemde adviezen dit nog niet te doen (NHG) of alleen bij een beperkte groep onder nauwgezette controle (Gebu).


In 2009 gebruikten 11.500 patiënten DPP-4-remmers en in de eerste 8 maanden van 2010 werden van deze nieuwe middelen 55.000 verstrekkingen afgeleverd, meer dan in heel 2009.¹⁷ Het zou mogelijk moeten zijn deze patiënten te betrekken in een fase-IV-onderzoek, om zo de lacune in onze kennis over deze middelen op te vullen.

De Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) zou daartoe het initiatief kunnen nemen. Daarin zijn alle betrokken partijen vertegenwoordigd: huisartsen (via de Diabetes Huisartsen Advies

Groep en het NHG), internisten (via de Nederlandse Internisten Vereniging), onderzoekers (via de Nederlandse Vereniging voor Diabetes Onderzoek) en patiënten (via DVN). De NDF zou een onafhankelijke wetenschappelijke begeleidingscommissie voor het onderzoek kunnen instellen. Deze commissie zou als eerste onderzoeksvragen moeten formuleren en daarna een protocol kunnen opstellen. Vervolgens zou deze commissie de onderzoekers kunnen begeleiden en bewaken dat de conclusies van onderzoek zorgvuldig worden gepubliceerd en geïntegreerd in de toekomstige richtlijnen voor medicamenteuze behandeling van diabetes mellitus type 2.

Impasse doorbreken

Huisartsen en internisten kunnen via de zorggroepen worden gevraagd mee te werken door mensen met diabetes die geïndiceerd zijn voor deze middelen in het onderzoek te betrekken. De leden van de wetenschappelijke begeleidingscommissie en de deelnemende artsen ontvangen een financiële vergoeding. Uiteraard geldt dat ook voor de onderzoekers. Het Diabetesfonds, ook lid van de NDF, zou dit kunnen bekostigen omdat het volledig past in zijn doelstelling. Daarmee zou de noodzakelijke onafhankelijkheid van het fase-IV-onderzoek gewaarborgd zijn.¹⁸

Behandelend artsen kunnen deze nieuwe middelen geïndiceerd en verantwoord voorschrijven door mee te werken aan de studie. De vragen ten aanzien van de veiligheid en gevolgen op de lange termijn van deze middelen worden zo hopelijk beantwoord. Door dit onafhankelijk onderzoek snel te entameren kan men de bestaande impasse doorbreken en lering trekken uit het TZD-debacle. 



De voetnoten vindt u onder dit artikel op onze website www.medischcontact.nl.

Voetnoten

1. Aan de totstandkoming van dit artikel werkten vier diabetes-kaderhuisartsen mee: B.H.J. Jongebreur, D. Tavenier, M. Willink en J.G. Woudstra.
2. Kleefstra N, Hateren KJJ van, Houweling ST, Verhoeven S, Kooy A, Goudswaard AN, Bilo HJG. Nieuwe bloedglucoseverlagende middelen bij type 2-diabetes. Ned Tijdschr Gnk 2010; 154: 393-400.
3. Rutten GEHM, Grauw WJC de, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Does FEE van der et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. Huisarts Wet 2006; 49: 137-52.
4. Rensman E. Nieuwe medicijnen voor diabetes type 2. Diabc juli/augustus 2010: 36-41.
5. Verduyn MM, Janssen PGH. NHG- Standpunt: DPP-4 remmers en GLP-1 analogen, 22 april 2010
6. Kooy A. Incretinen, aanknopingspunten voor de behandeling van diabetes mellitus type 2. Gebu 2010; 44: 49-55.
7. Kosten bloedglucoseverlagende middelen. Gebu 2010; 44: 55.
8. Wat heeft 2010 ons gebracht ? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen. Gebu 2011; 45: 9.
9. EMA adviseert handelsvergunning rosiglitazone te stoppen, Gebu 2010; 44: 132.
10. Cohen D. Rosiglitazone: what went wrong? BMJ 2010; 341: c6336.
11. Nissen S, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457-71.
12. Bijl D. Pioglitazon en blaascarcinoom. Gebu 2011; 45: 10.
13. Van Luyn JCF. Nieuwe geneesmiddelen niet altijd beter. Huisarts Wet 2010; 53: 562-4.
14. Hoomans T, Roer N van der, Severens JL, Delwel GO. Kosteneffectiviteit van nieuwe geneesmiddelen. Ned Tijdschr Geneesk 2010; 154: 1408-13.
15. Klippe CJ van de, Knottnerus JA. Wie betaalt, bepaalt? Onderzoeksfinanciering en het ontwikkelen van kennis. Huisarts Wet 2010; 53: 683-6.
16. Inspectie voor de Gezondheidszorg. Fase IV onderzoek als marketinginstrument: Beïnvloeding voorschrijfgedrag door combinatie van elementen. Den Haag, april 2009.
17. Orale antidiabetica in tien jaar verdubbeld. Pharmaceutisch Weekblad 2010; 145: 39-40. Bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen (www.sfk.nl)
18. Raad voor Volksgezondheid en Zorg. Farmaceutische industrie en geneesmiddelengebruik. Den Haag, 2008 (www.rvz.net).