

Vaak duizelig van pregabaline

Aan het intensieve opsporingssysteem voor bijwerkingen van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb hebben 1300 mensen die pregabaline gebruiken meegedaan. Van hen rapporteert 60% een bijwerking van dit middel, maar bijna niemand stopt.

Tekst | Ingrid Oosterhuis, Linda Härmark, Judith Hendriks en Eugène van Puijenbroek

Voor een geneesmiddel op de markt komt, is het uitgebreid onderzocht op werkzaamheid en veiligheid.

Toch komen sommige bijwerkingen pas aan het licht als veel mensen het geneesmiddel gebruiken. Om gebruik en veiligheid van geneesmiddelen actief te kunnen volgen, is Lareb in 2006 gestart met een nieuwe vorm van geneesmiddelenbewaking: de Lareb Intensive Monitoring [1], met pregabaline (Lyrica) als eerste middel.

Pregabaline is het eerste geneesmiddel dat op de Nederlandse markt geregistreerd is voor de behandeling van neuropathische pijn. Pregabaline is ook geïndiceerd voor de behandeling van partiële epilepsie en generaliseerde angststoornis.

Bijwerkingen

Het doel van de Lareb Intensive Monitoring naar pregabaline is een beeld krijgen van de bijwerkingen van dit geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en over een langere periode. Bij dit onderzoek wordt na inclusie aan de hand van het eerste-uitgiftesignaal een cohort samengesteld van patiënten die pregabaline voor de eerste keer gebruiken. Vervolgens ontvangen zij na twee weken, zes weken, drie maanden en zes maanden per e-mail een enquête over hun ervaringen met het gebruik van pregabaline.

In december 2007 waren in totaal 1302 patiënten geïncludeerd in het onderzoek:

van de deelnemende patiënten is 42% man en 58% vrouw. De leeftijdsverdeling van de deelnemers in het pregabalineonderzoek verschilt van de leeftijdsverdeling van alle pregabalinegebruikers ($p < 0,001$). In de leeftijdsgroep tussen 40 en 60 jaar nemen naar verhouding meer patiënten deel aan de Lareb Intensive Monitoring. In de leeftijdsgroep vanaf 60 jaar ligt dit percentage lager. De respons op de verschillende enquêtes is hoog. De eerste enquête is ingevuld door 72% van de patiënten en de laatste door 54% van de nog actieve deelnemers.

De deelnemers die minimaal één enquête over pregabaline hebben ingevuld, melden vaak een bijwerking. In de eerste enquête meldt 60% van de patiënten een bijwerking, in de tweede 64%, in de derde 65% en in de laatste 60%. Als de enquêtes nader bekeken worden, blijkt dat van de patiënten die in de eerste enquête een bijwerking hebben, 58% ook ten tijde van de tweede enquête hiervan last heeft. Blijkbaar was de bijwerking geen reden om met het middel te stoppen. Een relatief kleine groep patiënten krijgt pas later in de behandeling last van een bijwerking.

Zenuwstelsel

In de vier enquêtes zijn in totaal 1878 bijwerkingen gemeld, in de tabel zijn ze per orgaanklasse per enquête weergegeven.



Ervaringen met Lareb Intensive M

Lareb is in 2006 gestart met de Lareb Intensive Monitoring (LIM) om gebruik en veiligheid van geneesmiddelen actief te kunnen volgen. Op dit moment nemen bijna duizend apotheken deel aan LIM en volgt de monitor duloxetine (Cymbalta) en alle bloedglucoseverlagende middelen, met uitzondering van de insulines. Het onderzoek naar pregabaline (Lyrica) is per 1 februari 2008 beëindigd.

Bij elk eerste-uitgiftesignaal in de apotheek genereren alle gangbare apotheeksystemen een speciaal waarschuwingssignaal als het gaat om een geneesmiddel dat wordt onderzocht in het kader van LIM. Wanneer patiënten zo'n middel bij de apotheek ophalen,



Een apothekersassistent geeft uitleg over pregabalin, het eerste geneesmiddel dat op de Nederlandse markt geregistreerd is voor de behandeling van neuropathische pijn.

Monitoring in de apotheek: de meeste patiënten vinden meedoen interessant

krijgen ze de vraag of ze willen meedoen aan een landelijk geneesmiddelenonderzoek. Wie wil meedoen en toegang heeft tot internet, krijgt een informatiefolder mee. Thuis registreert de patiënt zich als deelnemer op de LIM-website. Gedurende een periode van een half jaar tot een jaar ontvangt de patiënt een aantal enquêtes met vragen naar zijn ervaringen met het geneesmiddel.

Apotheekenquête

Om een beeld te krijgen wat meedoen met LIM betekent voor de dagelijkse gang in de apotheek, is een enquête onder de deelnemende apotheken gehouden. Vijftig willekeurig

gekozen deelnemende apotheken zijn hiertoe telefonisch benaderd.

Bijna alle apothekers gaven aan dat LIM in een werkbespreking aan de orde is geweest voordat ze daadwerkelijk zijn gestart. In vier apotheken is LIM een telkens terugkerend thema bij de werkbespreking. Ongeveer 20% van de apothekers laat de LIM-nieuwsbrief, die ze elke twee maanden per e-mail ontvangen, door het hele apotheekteam lezen. Door de werkbespreking en de nieuwsbrief blijven de assistenten op de hoogte van de ontwikkelingen rond LIM. Het merendeel van de apothekers die de nieuwsbrief niet in het apotheekteam laat lezen, geeft aan dit wel te willen doen.

Tijdens de eerste uitgifte van de LIM-geneesmiddelen geven de apotheekmedewerkers in ongeveer 70% van de gevallen uitleg over LIM. Vaak is deze uitleg beperkt en krijgt de patiënt beknopt te horen dat hij zich kan aanmelden voor een landelijk onderzoek naar bijwerkingen. De overige 30% van de apotheekmedewerkers geeft zonder verdere toelichting de informatiefolder mee.

Uit de reacties van patiënten aan de balie blijkt dat ze het interessant vinden te mogen meedoen aan een landelijk geneesmiddelenonderzoek. Een aantal apotheken geeft echter aan dat patiënten soms het gevoel krijgen een 'proefkonijn' te zijn als ze horen dat het een

Vaak duizelig van pregabaline

Bijwerkingen die betrekking hebben op het zenuwstelsel komen het frequentst voor. In alle vier enquêtes maken ze meer dan 40% van alle gemelde bijwerkingen uit, in de eerste enquête zelfs bijna 50%. Verder worden klachten van het maagdarmsstelsel en klachten van algemene aard vaak gemeld. De verdeling van de verschillende soorten bijwerkingen over de verschillende orgaanklassen in de tijd blijft vrij constant. Bij nadere beschouwing van de neurologische bijwerkingen blijkt dat duizeligheid, balans- en coördinatiestoornissen en een dronken gevoel vaak gemeld zijn (zie tabel).

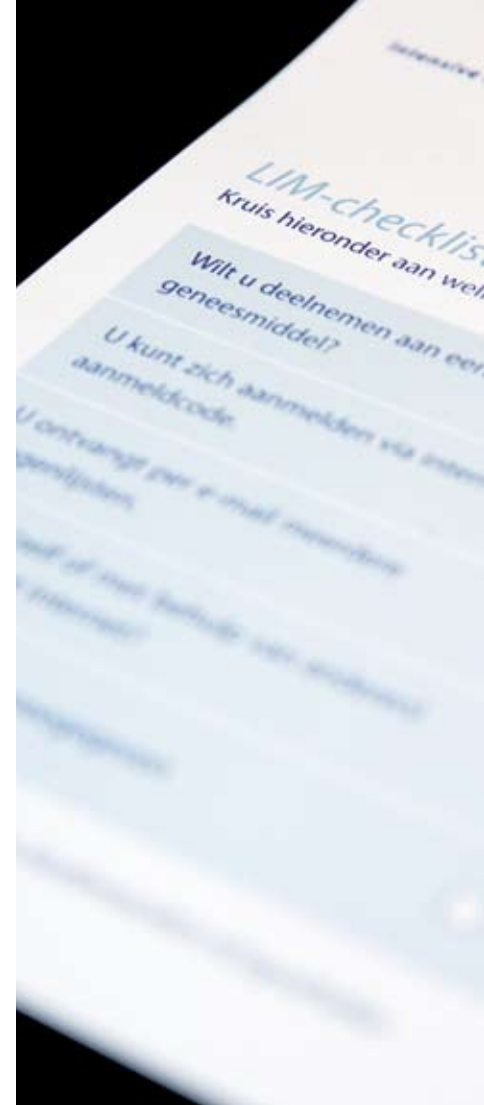
Participatie

Deze eerste analyse van de resultaten van de Lareb Intensive Monitoring geeft een duidelijk beeld van het bijwerkingenprofiel van het onderzochte geneesmiddel in de dagelijkse praktijk. Patiënten van alle leeftijden doen mee aan het onderzoek. Het

bezwaar dat ouderen geen toegang tot internet hebben, lijkt niet van invloed op de deelname.

Met hulp van Stichting Farmaceutische Kerngetallen, die informatie over alle eerste uitgiffen van pregabaline heeft verstrekt, kon de *response rate* berekend worden. Uiteindelijk deed minder dan 5% van alle patiënten die pregabaline gebruiken aan het onderzoek mee. Naar onze mening is dat voldoende voor dit eerste onderzoek. In de toekomst is een hogere participatiegraad wel gewenst.

De enquêtes worden vaak ingevuld: de eerste enquête heeft een *response rate* van 72%. Opvallend is dat een groot percentage deelnemende patiënten, rond 60%, een bijwerking meldt in een of meer enquêtes. Omdat patiënten meerdere enquêtes invullen gedurende een half jaar is het ook mogelijk het beloop van de bijwerking te volgen. Voor pregabaline geldt dat zowel bijwerkingen gemeld worden die in het begin van de



De LIM-checklist, die tijdens het eerste-uitgiftegesprek dienst doet als geheugensteun.

> onderzoek naar bijwerkingen betreft. Hierdoor kan ten onrechte de indruk ontstaan dat het onderzochte geneesmiddel niet veilig is.

Sleutelrol assistent

Uit de enquête blijkt dat apothekers erg enthousiast zijn over deze actieve vorm van geneesmiddelenbewaking. LIM is goed geïmplementeerd in de apotheek en geeft een minimale belasting voor het apotheekteam. De assistent speelt, door het directe contact met de patiënt, een sleutelrol in de informatieverstrekking over het onderzoek. Een aantal apothekers geeft aan dat van de assistent afhangt welke voorlichting de patiënt bij de informatiefolder krijgt. Goede, enthousiaste uitleg vormt voor de patiënt de belangrijkste

motivatie om zich aan te melden voor LIM. Om tijdens deze gesprekken geen belangrijke punten over het hoofd te zien, is de *LIM-checklist* ontwikkeld. Deze fungeert als geheugensteuntje voor de assistent tijdens het baliegesprek.

Diabetesmiddelen

Uit de telefonische enquête blijkt dat er relatief weinig eerste uitgiffen zijn van de huidige middelen die LIM volgt. Hierdoor bouwen de assistenten onvoldoende ervaring en routine op om de patiënt goede voorlichting te geven. Mede hierom is Lareb per 1 februari 2008 begonnen alle geneesmiddelen te volgen (met uitzondering van insuline) die geïndiceerd zijn voor de behandeling van diabetes mellitus

type 2. Op het gebied van diabetes mellitus type 2 zijn veel ontwikkelingen. Binnenkort komen voor dit type diabetes mellitus nieuwe geneesmiddelen beschikbaar waarvan het bijwerkingenprofiel nog niet volledig is opgehelderd. Doordat deze geneesmiddelen gezamenlijk meer eerste uitgiffen hebben, kan meer ervaring met LIM worden opgebouwd. Omdat diabetes mellitus type 2 bovendien een specifieke groep patiënten betreft, vergeten de assistenten minder snel de informatiefolder mee te geven. Bovendien werkt de Diabetes Vereniging Nederland mee aan dit project, waardoor patiënten mogelijk al via deze vereniging van het onderzoek op de hoogte zijn.



behandeling optreden, als die later tijdens de behandeling optreden. De meest gemelde bijwerkingen zijn ook de bijwerkingen die al beschreven staan in de officiële productinformatie van pregabaline.

De Lareb Intensive Monitoring blijkt goed te werken in de praktijk. Zowel patiënten als apotheken doen enthousiast mee. Door dit onderzoek wordt een goed inzicht verkregen in de bijwerkingen van pregabaline in de dagelijkse praktijk en hierdoor kan het gebruik van pregabaline mogelijk verbeterd worden.

Ingrid Oosterhuis en Linda Härmark zijn apotheker en Eugène van Puijenbroek is huisarts; allen zijn werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb in 's-Hertogenbosch. Judith Hendriks is farmakundige bij Pharmadesk.
Correspondentie: l.harmark@lareb.nl.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

De meest gemelde bijwerkingen betreffen het centraal zenuwstelsel

Orgaanklasse	Enquête			
	1	2	3	4
Zenuwstelsel	49,4	41,8	40,8	47,4
Toedieningsplaats en lichaam algemeen	16,1	14,2	12,8	9,4
Maagdarmstelsel	11,5	15,0	14,0	13,6
Psychisch	7,5	7,9	10,1	8,9
Oog	3,3	3,3	2,9	1,9

Percentage bijwerkingen per enquête per orgaanklasse (indien >3%). In de vier enquêtes zijn in totaal 1878 bijwerkingen gemeld.

Duizeligheid meest gemeld als bijwerking van pregabaline

Bijwerking	Enquête			
	1	2	3	4
Duizeligheid	49,4	41,8	40,8	47,4
Dronken gevoel	16,1	14,2	12,8	9,4
Evenwichtsstoornis	11,5	15,0	14,0	13,6

Enkele neurologische bijwerkingen per enquête. Bij nadere beschouwing van de neurologische bijwerkingen blijkt dat duizeligheid, balans- en coördinatiestoornissen en een dronken gevoel vaak gemeld zijn.

'Extra uitleg is enige extra belasting'

Apotheker Thijs Vinks van apotheek DeLeij in Tilburg neemt vanaf het begin deel aan de Lareb Intensive Monitoring. "Ik ben er altijd al voorstander van geweest nieuwe geneesmiddelen goed te volgen. Bijvoorbeeld door artsen die deze nieuwe middelen voorschrijven te verplichten bijwerkingen te registreren. LIM lijkt hierop, al heeft deze monitoring een vrijwillige basis. Ik vind ook de manier waarop de patiënt betrokken wordt heel goed.

In apotheek DeLeij hebben wij in anderhalf jaar veertien patiënten geïnccludeerd. Dat viel wel wat tegen, al zitten we boven het landelijk gemiddelde. Ik heb de assistenten in het

begin uitgelegd wat LIM is en flyers neergelegd. Bij een eerste uitgifte van pregabaline of duloxetine vraagt de assistent de patiënt of hij wil meedoen. Meestal geeft de assistent dan de flyer mee en raadt de patiënt aan de folder thuis goed door te lezen. De patiënt beslist zelf of hij meedoet. Patiënten staan er in de regel open voor, ze vinden het goed dat van nieuwe geneesmiddelen gegevens verzameld worden. Soms schrikken mensen ervan en komt er extra uitleg aan te pas. Die extra uitleg is eigenlijk de enige extra belasting van LIM. Maar de meeste assistenten geven graag uitleg en staan open voor contact met de patiënt."

LITERATUUR

- 1 Kabel J, van Puijenbroek E, van Grootheest K. Onbekende bijwerkingen vroeg opsporen. Uniek in de wereld: Lareb Intensive Monitoring. Pharm Weekblad 2006;(22):750-3.