

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
Januari 2012  
Volume 39  
Nummer 1

---

Nieuwigheden 2006:  
stand van zaken 5 jaar later  
> **blz. 1**

---

Flash: *seedling trials*  
> **blz. 7**

---

Goed om te weten

- Exenatide en sitagliptine: signaal, maar geen bewijs van verhoogd risico van pancreatitis en kanker  
> **blz. 8**
  - Link naar de bijsluiters voor het publiek via onze website  
> **blz. 8**
- 

Geneesmiddelenbewaking: de  
cardiovasculaire veiligheid van  
tiotropium  
> **blz. 9**

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

In deze Folia verschijnt het artikel “Nieuwigheden 2006: stand van zaken 5 jaar later”. Dit artikel biedt een evaluatie van geneesmiddelen die vijf jaar geleden beschikbaar kwamen en die een impact hebben op de algemene praktijk. Het is de bedoeling om vanaf heden jaarlijks, in het januarinumnummer van de Folia, een dergelijke evaluatie 5 jaar na commercialisering te publiceren. Het is immers nuttig om na enige tijd te bekijken of de verwachtingen, die nieuwe moleculen soms toebedeeld krijgen vanuit eerder beperkte studiegegevens, ook bevestigd worden. Dit is pas mogelijk nadat ze op grotere schaal, gedurende langere tijd in “real life”-omstandigheden en bij een meer heterogene groep van patiënten gebruikt werden. Uit dit eerste overzicht blijkt dat met wat meer afstand de beoordeling dikwijls minder enthousiast is dan de boodschap bij het lanceren van een nieuw geneesmiddel.

In de mededeling van de geneesmiddelenbewaking over tiotropium wordt bekeken of de toedieningsvorm (poederinhalatie versus doseeraërosol) bepalend kan zijn voor de veiligheidsgraad. Er zijn inderdaad aanwijzingen dat de doseeraërosol meer aanleiding zou geven tot cardiovasculaire ongewenste effecten. Het is echter wachten op meer gegevens uit vergelijkende studies om een gefundeerd antwoord te kunnen geven op deze vraag.

### BEZOEK ONZE WEBSITE [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

#### CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

##### Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het B.C.F.I.)

B.C.F.I.

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping  
De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: [redactie@bcfi.be](mailto:redactie@bcfi.be)

##### Administratief en technisch

B.C.F.I.

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen  
en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping

Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

[specialiteiten@bcfi.be](mailto:specialiteiten@bcfi.be) (betreffende de specialiteiten in het Gecommuniteerd Geneesmiddelenrepertorium)

[administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be) (betreffende postadreswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft, worden postadreswijzigingen automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

[informatica@bcfi.be](mailto:informatica@bcfi.be) (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

#### REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffioux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, E. Delmée, P. De Paep (Universiteit Gent), N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond), K. Vantieghem.

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Verantwoordelijke uitgever:  
J.M. MALOTEAUX  
Chaussée de Bruxelles, 633  
6210 Les Bons Villers

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden zonder toestemming van het redactie bureau. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia van december.

## NIEUWIGHEDEN 2006: STAND VAN ZAKEN 5 JAAR LATER

In de “Recente informatie” in de Folia en in de rubriek “Goed om te weten” op onze website wordt elke maand informatie gegeven over de nieuwe actieve bestanddelen die zijn gecommmercialiseerd. Op dat ogenblik zijn er echter dikwijls onvoldoende gegevens om de plaats van deze nieuwe actieve bestanddelen in het therapeutisch arsenaal te bepalen, en hun profiel van ongewenste effecten is dikwijls nog te weinig bekend. In dit artikel wordt getracht, 5 jaar na hun commercialisering, de stand van zaken te geven voor een aantal nieuwigheden die in 2006 beschikbaar kwamen. Van de

in 2006 beschikbaar gekomen geneesmiddelen hebben we ervoor gekozen enkel deze te bespreken die een impact hebben op de algemene praktijk, en om niet terug te komen op meer gespecialiseerde geneesmiddelen zoals antitumorale middelen, weesgeneesmiddelen of antiretrovirale middelen. De voornaamste bronnen waarop dit artikel gebaseerd is, zijn: *Clinical Evidence (BMJ version)*, *Cochrane Library*, Farmacotherapeutisch Kompas en *Martindale*, alsook de NICE-aanbevelingen. Andere referenties die werden geraadpleegd, worden in de tekst vermeld.

### Atomoxetine

**Atomoxetine is geen eerstekeuzemiddel wanneer medicamenteuze behandeling nodig is bij de aanpak van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (*Attention-Deficit Hyperactivity Disorder* of ADHD), en er is geen bewijs van meerwaarde van atomoxetine bij patiënten die niet reageren op methylfenidaat.**

Atomoxetine (Strattera®) is een sympathicomimeticum met centrale werking, voorgesteld bij ADHD bij kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar en bij adolescenten [zie Folia november 2006]. Meerdere gerandomiseerde gecontroleerde studies en een meta-analyse toonden op korte termijn een grotere doeltreffendheid van atomoxetine op de ADHD-symptomen dan placebo [zie Transparantiefiche “Aanpak van ADHD”].

In twee gerandomiseerde dubbelblinde studies bij kinderen of adolescenten werd atomoxetine vergeleken met methylfenidaat (Rilatine®), het referentiegeneesmiddel bij ADHD. In de eerste studie, bij 516 patiënten, vonden men na 6 weken een meer uitgesproken effect van methylfenidaat op de ADHD-symptomen

(56 % responders onder methylfenidaat versus 45 % onder atomoxetine) [zie Folia december 2008]. In de tweede studie, bij 330 patiënten, was er na 8 weken geen statistisch significant verschil tussen het aantal responders op methylfenidaat (81,1 %) en op atomoxetine (75,9 %), en de auteurs besloten dat atomoxetine “niet inferieur”<sup>1</sup> is aan methylfenidaat [*La Revue Prescrire* 2009; 29:731-5].

Het profiel van ongewenste effecten van atomoxetine lijkt niet gunstiger dan dit van methylfenidaat. Naast de voornaamste ongewenste effecten zoals gastro-intestinale last, hepatotoxiciteit, slaapstoornissen en neuropsychische stoornissen, werd ook een verhoogd risico van suïcidaal gedrag, convulsies en cardiovasculaire events (aritmie, plotse dood, myocard-

1 In een non-inferioriteitsstudie gaat men na of een nieuwe behandeling al dan niet minder doeltreffend is dan een referentiebehandeling.

infarct, cerebrovasculair accident) gesignaleerd [zie Folia november 2007 en juni 2008]. Recent werd groeivertraging bij kinderen onder

atomoxetine gesignaleerd [*La Revue Prescrire* 2011;21:108-9].

## Brivudine

**Brivudine biedt geen meerwaarde t.o.v. aciclovir en famciclovir bij de aanpak van zona.**

Brivudine (Zerpex®, Zonavir®) is een antiviraal middel geregistreerd voor de behandeling per os, van acute zona in een vroeg stadium bij immunocompetente patiënten [zie Folia november 2006]. Het effect van brivudine op de pijn en de huidletsels in de acute fase lijkt vergelijkbaar met dit van aciclovir en famciclovir. Wat de preventie van post-herpetische

pijn betreft, wijzen de resultaten van een gerandomiseerde gecontroleerde studie op een vergelijkbare doeltreffendheid van brivudine t.o.v. famciclovir; de dosis famciclovir die gebruikt werd in deze studie was echter lager dan de gebruikelijke dosis. [Zie Transparantiefiche “Aanpak van zona”].

## Glucosamine

**De huidige gegevens laten niet toe te concluderen dat er een bewezen gunstig effect is van glucosamine bij de behandeling van artrose.**

Glucosaminesulfaat (Dolenio®, Donacom®, Glucosamine Pharma Nord®) wordt voorgesteld voor de behandeling van symptomen van lichte tot matig ernstige gonartrose [zie Folia juni 2006]. In een recente meta-analyse vond men dat glucosamine (als sulfaat of hydrochloride), al dan niet in combinatie met chondroïtine, geen klinisch significante verbetering geeft t.o.v. placebo op de pijn bij knie- of heupartrose. Deze meta-analyse was onderwerp van veel kritiek omwille van de heterogeniteit van de studies voor wat de gebruikte glucosaminepreparaten betreft en voor wat de criteria voor de selectie van de studies be-

treft, maar ook omwille van de gebruikte methodologie. Daarnaast tonen de beperkte gegevens bij patiënten met lage rugpijn en lumbale artrose geen voordeel van glucosamine op de pijn-gereleerde invaliditeit [zie Folia april 2011]. Al deze gegevens laten dus niet toe te concluderen dat glucosamine een voordeel biedt t.o.v. placebo bij patiënten met artrose; anderzijds wijzen ze evenmin op een verhoogd risico van ongewenste effecten. Men dient aandacht te hebben voor de mogelijkheid van interacties, vooral met vitamine K-antagonisten (met risico van bloedingen) [*La Revue Prescrire* 2010; 30: 663].

## Omalizumab

**Het gebruik van omalizumab moet worden beperkt tot gevallen van ernstig allergisch astma met ernstige acute exacerbaties; volgens GINA (*Global Initiative for Asthma*) mag omalizumab slechts overwogen worden bij allergische patiënten met hoge IgE-spiegels die nog steeds exacerbaties vertonen ondanks een behandeling met hooggedoseerde inhalatiecorticosteroiden en een langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum.**

Omalizumab (Xolair®), een humaan recombinant monoklonaal anti-IgE-antilichaam, wordt voorgesteld (via subcutane injectie) vanaf de leeftijd van 6 jaar voor de behandeling van ernstig persisterend allergisch astma met IgE-gemedieerde overgevoeligheid, ter aanvulling bij de conventionele behandeling [zie Folia juni 2006]. In een recente meta-analyse van 8 placebo-gecontroleerde studies werd de doeltreffendheid en veiligheid onderzocht van omalizumab, gebruikt als aanvulling op inhalatiecorticosteroiden bij kinderen, adolescenten en volwassenen met matig tot ernstig persisterend allergisch astma [*Chest* 2011;139:28-35 (doi:10.1378/chest.10-1194)]. De resultaten toonden dat de patiënten onder omalizumab meer kans hadden om de corticosteroiden volledig te kunnen stoppen<sup>1</sup> of de dosis met meer dan de helft te verminderen<sup>2</sup>, en er was een lager risico van astma-exacerbaties<sup>3</sup>, vergeleken met de patiënten in de placebogroep. Er was geen verschil tussen de twee groepen wat betreft het risico van ernstige ongewenste effecten. Alle studies in deze meta-analyse waren echter van korte duur (< 1 jaar), en studies van langere duur

zijn lopende om het effect en de veiligheid op lange termijn van omalizumab te evalueren [*Ann Intern Med* 2011;154:JC5-11]. Wat de ongewenste effecten van omalizumab betreft zijn hoofdpijn en lokale reacties op de injectieplaats het meest frequent, maar zeldzame en ernstige ongewenste effecten (anafylaxis, serumziekte, trombocytopenie) werden eveneens gerapporteerd. Een studie (de Excels-studie, follow-up van 8.000 patiënten gedurende 5 jaar) is lopende om de veiligheid van omalizumab op lange termijn te evalueren. Een tussentijdse analyse van de resultaten suggereert een verhoogd risico van cardiovasculaire events (TIA, cerebrovasculair accident, angor, myocardinfarct, plotse dood) bij patiënten behandeld met omalizumab, vergeleken met de controlegroep [zie bericht van 16/07/09 van de *Food and Drug Administration* (FDA) via [www.fda.gov](http://www.fda.gov); zoekterm: omalizumab]. Hoewel deze resultaten niet statistisch significant zijn en geen definitieve conclusies toelaten over een oorzakelijk verband, is voorzichtigheid geboden bij gebruik van omalizumab [*La Revue Prescrire* 2010;30:730-1].

1 RR = 1,80 (95%- betrouwbaarheidsinterval 1,42 tot 2,28); NNT = 5 (95%-BI van 4 tot 6)

2 RR = 1,34 (95%- betrouwbaarheidsinterval 1,23 tot 1,46); NNT = 5 (95%-BI van 4 tot 6)

3 RR = 0,57 (95%- betrouwbaarheidsinterval 0,48 tot 0,66); NNT = 10 (95%-BI van 7 tot 13)

## Oxycodon

Oxycodon (OxyContin®, OxyNorm®), een semisynthetisch morfinederivaat, biedt geen meerwaarde t.o.v. morfine in termen van doeltreffendheid of ongewenste effecten bij de behandeling van pijn. [*La Revue Prescrire* 2009;29:313]

## Rasagiline

Er is geen evidentie dat rasagiline voordeel biedt in termen van doeltreffendheid of ongewenste effecten t.o.v. de klassieke antiparkinsonmiddelen, vooral de dopamine-agonisten en levodopa, ongeacht het stadium van de ziekte. Een artikel over de ziekte van Parkinson zal verschijnen in een van de volgende nummers van de Folia.

Rasagiline (Azilect®), zoals selegiline een inhibitor van het mono-amine-oxidase B, wordt gebruikt bij de ziekte van Parkinson, hetzij in monotherapie in een vroeg stadium van de ziekte, hetzij in associatie met levodopa in een gevorderd stadium van de ziekte bij patiënten die ten gevolge van de chronische levodopa-behandeling “eind van dosis”-verslechtering hebben ontwikkeld [zie Folia september 2006]. In een gerandomiseerde gecontroleerde studie [N Eng J Med 2009;361:1268-78 (doi:10.1056/NEJMoa0809335)] bij patiënten in een vroeg stadium van de ziekte, vertraagde rasagiline in een dosis van 1 mg per dag de evolutie van de ziekte, maar dit effect werd niet gezien met een dosis van 2 mg per dag. Deze studie laat dus niet toe te besluiten tot een neuroprotectief effect van rasagiline. In een meer gevorderd stadium van de ziekte

laat toevoegen van rasagiline aan levodopa toe de duur van de “off”-episodes te verkorten en de dagelijkse dosis levodopa te verminderen, met een lichte verbetering van de motorische complicaties. Op basis van indirecte vergelijkingen is gesuggereerd dat de dopamine-agonisten doeltreffender zijn dan de MAO-B- en COMT-inhibitoren. Vergelijkende studies zijn nodig. [Cochrane Library 2010; issue 7]

In verband met de ongewenste effecten van rasagiline dienen naast de dopaminerge ongewenste effecten (zoals nausea, braken, dyskinesie ...) ook neurologische stoornissen en cardiovasculaire effecten (ritmestoornissen, cerebrovasculaire events, myocardinfarct) te worden vermeld, evenals een risico van interacties, vooral met CYP1A2-inhibitoren en serotoninerge stoffen [zie Folia februari 2008].

## Tolcapon

**De plaats van tolcapon bij de behandeling van de ziekte van Parkinson is beperkt. Gezien het groter risico van ongewenste effecten, mag tolcapon slechts gebruikt worden na falen van entacapon. Een artikel over de ziekte van Parkinson zal verschijnen in een van de volgende nummers van de Folia.**

Tolcapon (Tasmar®) is, zoals entacapon, een COMT (catechol-O-methyltransferase)-inhibitor, gebruikt bij de ziekte van Parkinson in associatie met levodopa bij patiënten die ten gevolge van de chronische levodopa-behandeling “eind van dosis”-verslechtering hebben ontwikkeld, en bij wie entacapon ondoeltreffend is of niet verdragen wordt [zie Folia juni 2006].

Toevoegen van een COMT-inhibitor aan levodopa laat toe de duur van de “off”-episodes te verkorten en de dagelijkse dosis levodopa te verminderen, met een lichte verbetering van de motorische complicaties. Op basis van indirecte vergelijkingen is gesuggereerd dat de

dopamine-agonisten doeltreffender zijn dan de MAO-B- en COMT-inhibitoren. Vergelijkende studies zijn nodig. [Cochrane Library 2010; issue 7]

Regelmatige evaluatie van de leverfunctie is aanbevolen. Hoewel het *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) van het *European Medicines Agency* (EMA) besloot dat de risico-batenverhouding van tolcapon gunstig is, dient vermeld te worden dat tolcapon in 1998 van de markt teruggetrokken werd omwille van hepatotoxiciteit, vooraleer in 2006 opnieuw beschikbaar te komen onder bepaalde restricties.

## Vaccin tegen rotavirus

De risico-batenverhouding van vaccinatie tegen rotavirus is positief voor wat de preventie van diarree door rotavirus betreft, maar de kosten-batenverhouding van de vaccinatie in een geïndustrialiseerd land zoals België, is moeilijk te evalueren.

Een eerste vaccin tegen rotavirus (Rotarix®), bestaande uit één enkel (humaan) serotype, werd in juni 2006 gecommercialiseerd voor de preventie van gastro-enteritis door rotavirus bij zuigelingen [zie Folia juli 2006]; een tweede vaccin tegen rotavirus (Rotateq®), bestaande uit 5 serotypes (humaan – bovien) werd in 2007 gecommercialiseerd. In België is vaccinatie tegen rotavirus opgenomen in de basisvaccinatieraad. Voor de vaccins tegen rotavirus werd een gunstig effect aangetoond op de incidentie van diarree door rotavirus (ongeacht de graad van de ernst), op de incidentie van hospitalisaties en van consultaties voor diarree door rotavirus, en in mindere mate op de incidentie van diarree in het algemeen [Cochrane Library 2010, issue 6]. Er zijn aanwijzingen van een daling van de mortaliteit in streken met hoge diarree-gerelateerde mortaliteit, maar deze gegevens kunnen niet geëxtrapoleren worden naar geïndustrialiseerde landen met lage mortaliteit ten gevolge van rotavirusinfecties.

Het vermoeden van een risico van intestinale invaginatie is onderwerp van discussie, omdat een dergelijk risico gezien werd bij kinderen ouder dan 6 maanden die een vroeger vaccin tegen rotavirus (dat nooit in België gecommercialiseerd is geweest) hadden gekregen. Voor de momenteel beschikbare vaccins wijzen post-marketing gegevens en de resultaten van een recente studie [*New Engl J Med* 2011;364:2283-92] op een lichte verhoging van het risico van intestinale invaginatie, vooral binnen de 7 dagen na vaccinatie. Dit risico is echter laag in absolute cijfers. Een waarschuwing hierover werd in 2010 gevoegd aan de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) van de vaccins tegen rotavirus; de vaccinatie tegen rotavirus is gecontra-indiceerd boven de leeftijd van 6 maanden en bij kinderen met antecedenten van intestinale invaginatie. Er zijn op dit ogenblik geen vergelijkende studies die toelaten het ene rotavirusvaccin te verkiezen boven het andere [zie Folia juli 2007].

## Vaccin tegen papillomavirus

De risico-batenverhouding van vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV) is positief voor wat de preventie van HPV-infecties en cervicale dysplasie betreft, maar het is op dit ogenblik niet bewezen dat de vaccinatie de incidentie van baarmoederhalskanker vermindert. Vaccinatie tegen HPV vermindert in geen enkel opzicht het belang van preventieve maatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen en van screening op baarmoederhalskanker.

Een recombinant vaccin, bestaande uit eiwitten van humane papillomavirus (HPV)-types 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®) is sinds 2006 ge-

commercialiseerd [zie Folia januari 2007]. Een bivalent vaccin tegen HPV- types 16 en 18 (Cervarix®) werd in 2007 gecommercialiseerd

liseerd. De vaccinatie tegen HPV maakt deel uit van de basisvaccinatiekalender aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad; de vaccinatie moet gebeuren vóór de eerste seksuele contacten [zie Folia september 2011].

De momenteel beschikbare gegevens wijzen erop dat bij vrouwen tussen 15 en 25 jaar die nog niet besmet waren door HPV, de HPV-vaccins zeer doeltreffend zijn ter preventie van infecties door de genotypes aanwezig in de vaccins en van cervicale dysplasie van welke graad ook. Recente gegevens suggereren ook dat er kruisbescherming optreedt voor bepaalde HPV-types die niet aanwezig zijn in de vaccins. Hoewel deze resultaten bemoedigend zijn, dient men erop bedacht te zijn dat deze gegevens betrekking hebben op intermediaire

eindpunten, en dat het jaren zal duren vooraleer het effect van de vaccinatie op de incidentie van baarmoederhalskanker kan geëvalueerd worden. Op basis van immunologische gegevens bedraagt de beschermingsduur door het vaccin minimum 7 jaar. [*The Lancet* 2011; doi: 10.1016/S1470-2045(11)70324-2]. De ongewenste effecten van de HPV-vaccins zijn vooral benigne en voorbijgaande stoornissen (pijn, roodheid, zwelling), en bij de follow-up na commercialisering werden geen ernstige ongewenste effecten gezien. Enkele gevallen van idiopathische trombopenische purpura werden beschreven. Er zijn op dit ogenblik geen vergelijkende studies die toelaten het ene vaccin te verkiezen boven het andere. [*La Revue Prescrire* 2011; 31:11 en 31:186]

## Varenicline

**Omwille van zijn risico-batenverhouding, vooral wegens van het vermoeden van neuropsychiatrische en cardiovasculaire ongewenste effecten, is varenicline geen eerstekeuzemiddel bij de aanpak van rookstop.**

Varenicline (Champix®), een partiële agonist ter hoogte van bepaalde acetylcholinereceptoren, wordt voorgesteld om rookstop te vergemakkelijken [zie Folia januari 2007]. Uit een *Cochrane Review* [*Cochrane Library* 2011; issue 2] blijkt dat varenicline aan de standaarddosis van 2 mg per dag, de kans op rookstop op lange termijn verdubbelt t.o.v. een niet-medicamenteuze aanpak. Varenicline aan lagere dosis (1 mg p.d.) zou eveneens doeltreffend zijn, met minder ongewenste effecten. Men dient echter rekening te houden met bepaalde beperkingen van deze studies gezien de geïncludeerde patiënten ook ondersteunende maatregelen kregen, en patiënten met psychiatrische anteceden-

ten werden uitgesloten. In meerdere studies bleek varenicline doeltreffender dan bupropion. Bepaalde gegevens suggereren ook een grotere werkzaamheid van varenicline ten opzichte van nicotinesubstitutie, maar dit kleine verschil was na 6 maanden niet meer statistisch significant [zie update van de Transparantie fiche in de Folia van juni 2011].

De mogelijkheid van een verhoogd risico van ernstige neuropsychiatrische effecten en van cardiovasculaire events is momenteel onderwerp van discussie. In 2008 waarschuwde de Amerikaanse FDA op basis van postmarketing gegevens, voor een verhoogd risico van ernstige neuropsychiatrische ongewenste effecten zoals depressie,



zelfmoordgedachten, agitatie, vijandigheid, gedragsveranderingen [zie Folia mei en december 2008]. Meer recent werden door de FDA de resultaten gerapporteerd van twee epidemiologische studies waarin geen verschil gezien werd in de incidentie van hospitalisatie om psychiatrische redenen tussen de patiënten onder vareniciline en deze onder nicotinesubstitutie [zie bericht van 24/10/11 via [www.fda.gov](http://www.fda.gov); zoekterm: vareniciline]. Deze resultaten zijn tegenstrijdig met deze van een andere recente studie

waarin een statistisch significant hoger risico van depressie en zelfmoordgedachten gezien werd met vareniciline ten opzichte van andere geneesmiddelen gebruikt om rookstop te vergemakkelijken [*PLoS One* 2011;6:e27016]. Daarenboven werd met vareniciline een verhoogd risico van cardiovasculaire events (o.a. angina pectoris en niet-fataal myocardinfarct) gezien [zie Folia september 2011].

## Flash

In de *Archives of Internal Medicine* [2011;171:1100-7 (doi:10.1001/archinternmed.2011.241)] werd recent een artikel gepubliceerd over de STEPS-studie, uitgevoerd met de specialiteit Neurontin® (op basis van gabapentine) bij epilepsie. De auteurs van dit artikel concluderen dat de STEPS-studie een *seeding trial* was. In een *invited commentary* in hetzelfde tijdschrift [2011;171:1107-8 (doi:10.1001/archinternmed.2011.232)] wordt de algemene problematiek van *seeding trials* besproken. Daarin wordt een *seeding trial* gedefinieerd als “de studie van een recent vergund geneesmiddel of device waar het primair objectief niet is een belangrijke wetenschappelijke vraag te beantwoorden, maar wel dit nieuwe product te introduceren en klinici aan te zetten dit te gebruiken”. *Seeding trials* moeten duidelijk onderscheiden worden van bona fide Fase IV-studies voor het bestuderen van de waarde (“effectiveness”) van het geneesmiddel in de

dagdagelijkse praktijk, dus na commercialisering. Dergelijke Fase IV-studies zijn absoluut nodig, zeker om zeldzamere ongewenste effecten of effecten optredend na lang gebruik te detecteren, maar ook om het product qua doeltreffendheid beter te positioneren. Het is belangrijk dat patiënten aangemoedigd worden deel te nemen aan klinische studies, o.a. Fase IV-studies, maar dergelijke studies moeten methodologisch correct zijn, en de gestelde vraag moet relevant zijn. Het is belangrijk dat klinici en commissies voor medische ethiek de patiënten beschermen tegen deelname aan *seeding trials*. In de nieuwe Europese wetgeving inzake geneesmiddelenbewaking die in 2012 in voege treedt, is een strikter toezicht door de autoriteiten op het plannen en uitvoeren van observationele (“non-interventional”) veiligheidsstudies voorzien.

### EXENATIDE EN SITAGLIPTINE: SIGNAAL, MAAR GEEN BEWIJS VAN VERHOOGD RISICO VAN PANCREATITIS EN KANKER

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 29/09/11]

In de pers werd recent bericht over een vermoeden van een verhoogd risico van pancreatitis en van pancreas- en schildklierkanker door exenatide (Byetta®) en sitagliptine (Januvia®), twee antidiabetica die het incretine-effect versterken [zie Folia februari 2008]. Deze ongerustheid werd uitgelokt door een studie die een causaal verband suggereert tussen het gebruik van exenatide en sitagliptine, en een verhoogd risico van pancreatitis en pancreas- en schildklierkanker [*Gastroenterology* 2011;41:150-6 (doi:10.1053/j.gastr.2011.02.018)]. Op basis van de farmacovigilantiedatabank van de Amerikaanse FDA vergeleken de onderzoekers van deze studie de meldingen van ongewenste effecten van exenatide en sitagliptine tussen 2004 en 2008 met deze van andere antidiabetica. In deze analyse was het aantal meldingen van pancreatitis 11 maal hoger met exenatide en 7 maal hoger met sitagliptine. Het aantal meldingen van pancreaskanker was ongeveer 3 maal hoger met elk van beide geneesmiddelen, en het aantal meldingen van schildklierkanker was 5 maal hoger met exenatide en 1,5 maal hoger met sitagliptine (dit laatste statistisch niet-significant). De auteurs besluiten dat deze gegevens overeenkomen met andere gegevens, o.a. uit dierstudies, die wijzen op een

verhoogd risico van pancreatitis en dat zij nopen tot voorzichtigheid in verband met de mogelijkheid van een verhoogd risico van kanker op lange termijn. Deze studie leidde echter tot een aantal reacties, o.a. van de EASD en de Vlaamse Diabetes Vereniging (VDV), waarbij benadrukt werd dat de incidentie van ongewenste effecten niet kan geëvalueerd worden op basis van de gegevens van een farmacovigilantiedatabank. Hoewel een dergelijk systeem voor spontane meldingen zeer nuttig is om signalen te genereren, moeten ze inderdaad met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, en getoetst worden aan de resultaten van gerandomiseerde gecontroleerde studies en cohortstudies. Bij gebrek aan dergelijke studies is er momenteel geen bewijs van causaal verband tussen het gebruik van een antidiabeticum dat het incretine-effect versterkt en een verhoogd risico van kanker. Toch is monitoring van de voordelen en mogelijke risico's van nieuwe geneesmiddelen zeer belangrijk. Op dit ogenblik zijn de doeltreffendheid van exenatide en sitagliptine op lange termijn, vooral wat betreft de micro- en macrovasculaire complicaties van diabetes, en de veiligheid op lange termijn nog steeds niet bekend, en de plaats van deze geneesmiddelen is nog niet duidelijk.

---

### LINK NAAR DE BIJSLUITERS VOOR HET PUBLIEK VIA ONZE WEBSITE

Ook de bijsluiters voor het publiek (patiëntenbijsluiters) kunnen vanaf heden op onze website worden geraadpleegd, door aanklikken van het symbool "kleine blauwe gelule" ter hoogte van de verpakking bij de specialiteiten (net vóór het euro-teken en na het symbool "grote blauwe gelule" die naar de Samenvatting van de Kenmerken van het

Product (SKP), de vroegere wetenschappelijke bijsluiter, verwijst). Deze service kwam tot stand door een samenwerking met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). De patiëntenbijsluiters en de SKP's zijn beschikbaar op onze website voor zover ze ook op de website van het FAGG beschikbaar zijn.

## DE CARDIOVASCULAIRE VEILIGHEID VAN TIOTROPIUM

Bronchodilatoren via inhalatie spelen een centrale rol in de symptomatische behandeling van COPD. De kortwerkende bronchodilatoren (anticholinergicum: ipratropium;  $\beta_2$ -mimetica: salbutamol, terbutaline) worden in de verschillende stadia van COPD gebruikt "as needed", d.w.z. wanneer de symptomen dit vereisen. Regelmatige toediening van een langwerkende bronchodilator (anticholinergicum: tiotropium;  $\beta_2$ -mimetica: formoterol, indacaterol, salmeterol) wordt aanbevolen bij patiënten met matig ernstige tot zeer ernstige COPD (stadium II tot IV) wanneer ondanks gebruik "as needed" van een kortwerkende bronchodilator, dyspnoe optreedt bij de dagelijkse activiteiten [GOLD-aanbevelingen, update 2010, via [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) en Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (hoofdstuk 4.1.)]. De laatste jaren verschenen tegenstrijdige berichten over de cardiovasculaire veiligheid van kort- en langwerkende anticholinergica via inhalatie bij COPD-patiënten [zie Folia juni 2009]: sommige studies rapporteerden ernstige ongewenste effecten zoals myocardinfarct, cerebrovasculair accident en verhoogde mortaliteit; in andere studies [o.a. de Uplift-studie met tiotropium als inhalatiepoeder (Spiriva®)] vond men dit niet. Geen van de studies was echter opgezet om cardiovasculaire ongewenste effecten te onderzoeken.

Recent waren er signalen van verhoogde mortaliteit met tiotropium in doseeraërosol (Spiriva RespiMat®, beschikbaar sinds april 2011): in een meta-analyse van 5 gerandomiseerde studies werd een statistisch significante toename van de globale mortaliteit ten opzichte van placebo gevonden [*Brit Med J* 2011;342:d3215 (doi:10.1136/bmj.d3215), met editoriaal d2970 (doi:10.1136/bmj.d2970)]. De onderzoekers berekenden dat per 124 patiënten die gedurende 1 jaar behandeld waren met tiotropium in doseeraërosol (5  $\mu$ g p.d.), er één bijkomend overlijden was ten opzichte van placebo (*Number Needed to Harm* of NNH van 124; 95%-betrouwbaarheidsinterval 52 tot 5.682). Cardiovasculaire sterfte, een secundair eindpunt in de meta-analyse, was eveneens hoger in de tiotropiumgroep. De vraag is of tiotropium in doseeraërosol een groter risico van ongewenste effecten (bv. ritmestoornissen) veroorzaakt dan tiotropium als inhalatiepoeder. Een vergelijkende studie tussen de twee vormen is lopende, en zal daarover mogelijk uitsluitsel geven. In afwachting dient Spiriva RespiMat®, de doseeraërosol, voorzichtig te worden gebruikt, zeker bij patiënten met hartritmestoornissen, en mogen de aanbevolen doses niet worden overschreden. [*Drug Safety Update* 2011;4(nr 4):H2, via [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)]

