

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
Januari 2015  
Volume 42  
Nummer 1

---

Nieuwigheden 2009, stand van zaken 5 jaar later: dabigatran en rivaroxaban; vildagliptine; ulipristal; estradiol + diënogest; methylnaltrexon; paliperidon; rotigotine; abatacept en tocilizumab; rupatadine

> **blz. 1**

---

Recente informatie december 2014: canagliflozine, enzalutamide, trastuzumab-emtansine

> **blz. 8**

---

Geneesmiddelenbewaking: bijkomende voorzorgsmaatregelen bij het voorschrijven van ivabradine

> **blz. 9**

---

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

Zoals vorige jaren blikken we in de Folia van januari terug op geneesmiddelen die 5 jaar geleden beschikbaar kwamen, in zoverre ze een impact hebben op de algemene praktijk. Er wordt voor al deze geneesmiddelen in een kadertje kort samengevat wat volgens het BCFI hun plaats is. Daarbij valt het op dat, in tegenstelling tot de positieve geluiden die vele bronnen over het innovatieve en de meerwaarde van deze nieuwe middelen laten horen, het BCFI er meestal slechts een beperkte plaats voor ziet binnen het gebruikelijke arsenaal. Wegens hun hogere kostprijs en het gebrek aan langetermijngegevens is het in de meeste gevallen beter recent geïntroduceerde geneesmiddelen slechts te gebruiken wanneer de tot dan toe beschikbare behandelingsmogelijkheden onvoldoende blijken.

---

### 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 BCFI)

BCFI

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

BCFI

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 Gecommentarieerd

Geneesmiddelenrepertorium)

[administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be) (betreffende wijzigingen

van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium;

postadreswijzigingen worden 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 (Universiteit Gent), D. Boudry, W. Buylaert  
(Universiteit Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux,  
G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap  
voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), T. Roisin (Belgisch Centrum voor  
Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene  
Pharmaceutische Bond).

---

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de auspiciën en 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:

T. CHRISTIAENS  
Nekkersberglaan 31  
9000 Gent

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

## NIEUWIGHEDEN 2009: STAND VAN ZAKEN 5 JAAR LATER

Het artikel in dit nummer is een update van de kennis over een aantal geneesmiddelen die in 2009 op de markt kwamen, 5 jaar na hun commercialisering; het gaat om een selectie van geneesmiddelen, namelijk deze die een impact hebben op de algemene praktijk. Volgende moleculen worden hier besproken: dabigatran en rivaroxaban; vildagliptine; ulipristal; estradiol + diënogest; methylnaltrexon; paliperidon; rotigotine; abatacept en tocilizumab; rupatadine.

### Dabigatran (hoofdstuk 2.1.2.3.) en rivaroxaban (hoofdstuk 2.1.2.4.)

Het BCFI is van oordeel dat bij de trombo-embolische preventie in geval van orthopedische chirurgie en van niet-valvulaire voorkamerfibrillatie, en bij de behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembolie, een heparine met laag moleculair gewicht en/of een vitamine K-antagonist de eerstekeuzebehandelingen blijven en niet systematisch mogen vervangen worden door de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's).

Dabigatran etexilaat (Pradaxa®) is de pro-drug van dabigatran, een trombine-inhibitor; rivaroxaban (Xarelto®) is een factor Xa-inhibitor. Het zijn de eerste vertegenwoordigers van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's), ook "direct oral anticoagulants" (DOAC's) of "novel (non vitamin K) oral anticoagulants" (NOAC's) genoemd. Deze anticoagulantia werken dus niet in door antagonisme van vitamine K.

### Initiële en huidige indicaties

Dabigatran en rivaroxaban zijn sinds 2009 geregistreerd voor de primaire preventie van diepe veneuze trombose en longembolie in geval van majeure orthopedische chirurgie (heup- of knieprothese) [zie Folia november 2009 en maart 2010]. Sindsdien zijn ze ook geregistreerd voor de trombo-embolische preventie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en voor de behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembolie. Apixaban (Eliquis®), een andere factor X-inhibitor, die sinds 2012 beschikbaar is, is ook geregistreerd voor deze indicaties.

### Stand van zaken over doeltreffendheid en veiligheid

#### *Primaire preventie van trombo-embolie bij orthopedische chirurgie*

In meerdere gerandomiseerde studies werden de doeltreffendheid en veiligheid van de NOAC's vergeleken met een conventionele behandeling met een heparine met laag moleculair gewicht (HLMG) in de trombo-embolische preventie na majeure orthopedische chirurgie (totale heup- of knieprothese). Het besluit van een recente meta-analyse<sup>1</sup> is als volgt. Het voordeel van de NOAC's ten opzichte van een HLMG bij de trombo-embolische preventie na majeure orthopedische chirurgie lijkt marginaal: geringe daling van het aantal symptomatische diepe veneuze trombosen (4 events minder per 1.000 patiënten die een ingreep ondergingen), maar geen daling van het aantal longembolieën of van de mortaliteit, en licht verhoogd risico van majeure bloeding (2 bijkomende events per 1.000 patiënten). Gezien de meer uitgebreide ervaring met HLMG en de grotere evidentie van doeltreffendheid, is het BCFI

1 *Ann Intern Med* 2013;159:275-84 (doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00008)

van oordeel dat de HLMG's de eerstekeuze-behandeling blijven.

### *Behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembolie*

Apixaban en rivaroxaban zijn geregistreerd voor de initiële behandeling en de secundaire preventie van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE). Dabigatran is geregistreerd voor de behandeling en de secundaire preventie van DVT/LE na een antistollingsbehandeling langs parenterale weg gedurende minstens 5 dagen.

- Bij de initiële behandeling van DVT/LE was rivaroxaban in twee *non-inferiority* studies niet inferieur ten opzichte van een HLMG gevolgd door een vitamine K-antagonist (VKA) in termen van mortaliteit, symptomatische recidieven en globale incidentie van bloedingen. De incidentie van ernstige bloedingen was minder hoog onder rivaroxaban bij de patiënten die behandeld werden voor een longembolie, maar dit was niet het geval bij de patiënten behandeld voor diepe veneuze trombose.<sup>2</sup>

- Voor de preventie van recidieven toonden de studies met rivaroxaban en de studies met dabigatran geen statistisch significante verschillen in termen van mortaliteit, recidieven of ernstige bloedingen, vergeleken met de klassieke behandeling (HLMG gevolgd door een VKA). In een studie over langdurige antistollingsbehandeling (> 3 maanden) waren er significant minder majeure bloedingen met dabigatran ten opzichte van warfarine, maar het aantal acute coronaire accidenten was hoger met dabigatran dan met warfarine.<sup>3</sup>

Algemeen tonen de studies dus geen betere risico-batenverhouding voor de NOAC'S dan voor de standaardbehandeling met een HLMG gevolgd door een VKA bij de behandeling en secundaire preventie van DVT/LE<sup>4</sup>.

### *Trombo-embolische preventie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie*

De plaats van de NOAC's in de trombo-embolische preventie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie werd besproken in de Folia van mei 2014. Meerdere klinische studies die bestudeerd werden in een recente meta-analyse<sup>5</sup> tonen aan dat de NOAC's minstens even veilig en doeltreffend zijn als de VKA's in termen van preventie van trombo-embolische events bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. In een recente cohortstudie waarbij het bloedingsrisico van dabigatran en van warfarine vergeleken werden in *real life* omstandigheden, was er met dabigatran een hoger risico van majeure bloedingen en gastro-intestinale bloedingen dan met warfarine, maar een lager risico van intracranieële bloedingen<sup>6</sup>. Deze resultaten zetten dus aan tot voorzichtigheid, vooral bij ouderen of bij personen met nierinsufficiëntie. Het gebruik van de NOAC's in de dagelijkse praktijk stuit ook op een aantal problemen, bv. vermindering van de werkzaamheid in geval van een vergeten dosis, de afwezigheid van regelmatige monitoring waardoor de antistollingsgraad niet kan gecontroleerd worden, de beperkte mogelijkheid van aanpassing van de dosis bij vermoeden van over- of onderdosering, de afwezigheid van een antidotum. Om deze

2 *N Engl J Med* 2010;363:2499-510 (doi:10.1056/NEJMoa1007903); *N Engl J Med* 2012;366:1287-97 (doi:10.1056/NEJMoa1113572)

3 *N Engl J Med* 2013;368:709-18 (doi:10.1056/NEJMoa1113697)

4 *La Revue Prescrire* 2013;33:116-123 en 124-8

5 *Lancet* 2014;383:955-62 (doi:10.1016/50140-6736(13)62343-0)

6 *JAMA Intern Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2014.5398. Published online November 3, 2014

redenen is het BCFI van oordeel dat de NOAC's niet systematisch de VKA's dienen te vervangen. De NOAC's kunnen echter in bepaalde situaties overwogen worden als alternatief van de VKA's, bijvoorbeeld bij

patiënten bij wie de INR moeilijk binnen de therapeutische waarden kan gehouden worden ondanks een goede therapietrouw, of bij patiënten die de ongemakken van de INR-controle moeilijk aanvaarden.

### **Vildagliptine (hoofdstuk 5.1.7.)**

Vildagliptine (Galvus®) is een DPP-4-inhibitor (syn. gliptine) die voorgesteld wordt in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica bij de behandeling van type 2-diabetes. De plaats van gliptinen bij de aanpak van type 2-diabetes werd besproken in de Folia van mei 2013 en januari 2014. Naast de voornaamste ongewenste effecten van de gliptinen kan vildagliptine ook leverstoornissen en hartgeleidingsstoornissen veroorzaken.<sup>7</sup> Het BCFI is van oordeel dat de plaats van de gliptinen bij de aanpak van type 2-diabetes beperkt blijft en er is geen evidentie dat vildagliptine superieur is aan andere gliptinen.

### **Ulipristal (hoofdstuk 5.3.10. en hoofdstuk 6.2.3.)**

Ulipristal, een selectieve receptormodulator van progesteron, wordt voorgesteld voor urgentie-anticonceptie (Ellaone®) en voor de preoperatieve symptomatische behandeling van bloedingen door uteriene fibromen (Esmya®) [zie Folia oktober 2013]. Bij urgentie-anticonceptie is de risico-batenverhouding van ulipristal vergelijkbaar met deze van levonorgestrel, ook bij obese vrouwen [zie Folia oktober 2014]. Het BCFI is van oordeel dat, wanneer urgentie-anticonceptie overwogen wordt binnen de 72 uur na een niet beschermd seksueel contact, levonorgestrel de eerste keuze blijft; ulipristal kan wel een plaats hebben 72 uur tot 5 dagen na een niet beschermd seksueel contact.

### **Sequentieel anticonceptivum op basis van estradiol + diënogest (hoofdstuk 6.2.1.)**

Het BCFI is van oordeel dat bij vrouwen die orale anticonceptie wensen, ook vrouwen met hevige menstruaties, een monofasische oestroprogestagene associatie van de tweede generatie de eerste keuze blijft.

De specialiteit QLaira® is een quadrifasische associatie van estradiolvaleraat + diënogest.

#### **Initiële en huidige indicaties**

QLaira® is sinds 2009 geregistreerd voor orale anticonceptie [zie Folia januari 2010].

Sedert 2012 is deze specialiteit ook geregistreerd voor de behandeling van hevige menstruele bloedingen bij vrouwen zonder organische pathologie die orale anticonceptie wensen.

7 *La Revue Prescrire* 2013;33: 170-2

## Stand van zaken over doeltreffendheid en veiligheid

Het is niet aangetoond dat sequentiële oestroprogestagene associaties toelaten de cycli beter te controleren en het risico van onregelmatige bloedingen te verminderen, in vergelijking met de monofasische oestroprogestagene associaties. Er is geen bewijs van meerwaarde van estradiol, voorgesteld als een “natuurlijk oestrogeen”, ten opzichte van ethinylestradiol. In twee gerandomiseerde placebogecontroleerde studies, uitgevoerd bij vrouwen met hevige men-

struaties, werd een vermindering gezien van 88% van de menstruele bloedingen met de associatie estradiol + diënogest ten opzichte van 24% onder placebo, maar er zijn geen vergelijkende studies met andere oestroprogestagene associaties. De ongewenste effecten van de associatie van estradiol + diënogest zijn vergelijkbaar met deze van de andere oestroprogestativa, maar het trombo-embolische risico is nog niet goed bekend. De kostprijs van deze associatie is eveneens hoger dan deze van de monofasische oestroprogestagene associaties.<sup>8</sup>

## Methylnaltrexon (hoofdstuk 8.4.)

Het BCFI is van oordeel dat, gezien de geringe onderbouwing van de gegevens over dit geneesmiddel, de beperkte werkzaamheid, het risico van ongewenste effecten en de hoge kostprijs, methylnaltrexon zeker geen eerstekeuzemiddel is voor de behandeling van opiaat-geïndiceerde obstipatie. Methylnaltrexon heeft een beperkte plaats als reservemiddel bij patiënten die niet of onvoldoende reageren op een behandeling met klassieke laxativa.

## Initiële en huidige indicaties

Methylnaltrexon (Relistor®) is een antagonist van de perifere opiaatreceptoren, o.a. ter hoogte van de gastro-intestinale mucosae. Het is sinds oktober 2009 beschikbaar in subcutane injectie voor de behandeling van opiaat-geïnduceerde obstipatie bij palliatieve patiënten, en dit bij onvoldoende antwoord op de gebruikelijke laxativa. Methylnaltrexon gaat niet doorheen de bloed-hersenbarrière en zou bijgevolg het analgetisch effect van opiaten niet wijzigen. [zie Folia november 2009].

## Stand van zaken over doeltreffendheid en veiligheid

Methylnaltrexon werd destijds geregistreerd op basis van twee placebogecontroleerde

studies van korte duur (de ene studie onderzocht eenmalige toediening; de andere studie duurde 2 weken) bij 287 palliatieve patiënten met opiaat-geïnduceerde obstipatie ondanks behandeling met conventionele laxativa in optimale doses. Deze studies werden later besproken in een *Cochrane review*<sup>9</sup>. Methylnaltrexon bleek beperkt werkzamer dan placebo; er traden echter frequent ongewenste effecten op (abdominale pijn, flatulentie en vertigo). Het analgetisch effect van de opiaten werd niet verminderd door toediening van methylnaltrexon<sup>10</sup>.

Ondertussen zijn geen nieuwe studies verschenen met methylnaltrexon in de palliatieve setting; het middel werd nooit vergeleken met klassieke laxativa.

8 *La Revue Prescrire* 2012;32:342; *International Journal of Women's Health* 2014;6:711-8

9 *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 1. Art. No.: CD003448. (doi:10.1002/14651858.CD003448.pub3)

10 *La Revue Prescrire* 2009;29:172-6.

## Paliperidon (hoofdstuk 10.2.4.)

Het BCFI is van oordeel dat bij patiënten met schizofrenie en bij patiënten met “schizoaffectieve stoornis” paliperidon niet te verkiezen is boven andere antipsychotica. Bij de keuze van het antipsychoticum zal men zich vooral laten leiden door het individueel antwoord, de ongewenste effecten, de therapietrouw en de kostprijs. Een behandeling met paliperidon (normale vrijstelling of depot) is duurder dan een behandeling met risperidon of sommige andere antipsychotica (normale vrijstelling of depot).

### Initiële en huidige indicaties

Paliperidon, een atypisch antipsychoticum en de voornaamste actieve metabooliet van risperidon, is beschikbaar gekomen in 2009 onder de specialiteitsnaam Invega®, met op dat ogenblik als enige indicatie in de SKP “schizofrenie” [zie Folia april 2009]. In 2011 is Invega® ook aanvaard voor “behandeling van psychotische of manische symptomen van schizoaffectieve stoornis bij volwassenen”. Paliperidon is sinds 2011 ook beschikbaar als depotpreparaat (palmitaatester) onder de specialiteitsnaam Xeplion®, voor toediening eenmaal per maand bij schizofrenie.<sup>11</sup>

### Stand van zaken over doeltreffendheid en veiligheid

– *Gebruik bij schizofrenie.* Antipsychotica zijn doeltreffend in de acute fase van schizofrenie. Wanneer de behandeling wordt voortgezet, verminderen ze de kans op herval [zie Folia maart 2013]. Omdat 90 tot 95% van de werking van risperidon wordt toegeschreven aan zijn actieve metabooliet paliperidon, kan verwacht worden dat paliperidon dezelfde therapeutische effecten en dezelfde ongewenste effecten heeft als risperidon.

– *Gebruik bij “schizoaffectieve stoornis”.* Bij “schizoaffectieve stoornis” gaan symptomen van schizofrenie gepaard met symptomen van een stemmingsstoornis of bipo-

laire stoornis. Er bestaat discussie over het bestaan van schizoaffectieve stoornis als op zich staand ziektebeeld en over de validiteit van de diagnosecriteria. Patiënten met schizoaffectieve stoornis worden vaak behandeld met een antipsychoticum, in combinatie met een antidepressivum als er depressieve symptomen aanwezig zijn, of met een stemmingsregulator zoals lithium als er manische symptomen aanwezig zijn [in verband met de aanpak van bipolaire stoornis, zie Folia februari 2014]. Paliperidon is op dit ogenblik (01/11/14) het enige geneesmiddel dat door het Europees Geneesmiddelenbureau aanvaard is bij “schizoaffectieve stoornis”. In kortdurende (max. 6 weken) placebogecontroleerde studies is met paliperidon een gunstig effect gezien op de manische en psychotische symptomen; een effect op de depressieve symptomen is niet aangetoond. Onderzoek op langere termijn ontbreekt. Er is geen vergelijkend onderzoek, en het is dus niet geweten of paliperidon een voordeel heeft ten opzichte van andere antipsychotica bij schizoaffectieve stoornis.

– *Depotpreparaten* kunnen in de langetermijnbehandeling een plaats hebben wanneer de patiënt hieraan de voorkeur geeft of wanneer er problemen zijn van therapietrouw met de orale vormen. Depotpreparaten van atypische antipsychotica zoals pa-

11 [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) < Find medicine < zoekterm: “paliperidone”

liperidon, zijn aanzienlijk duurder dan depotpreparaten van klassieke antipsychotica, en ze zijn niet doeltreffender. Dit blijkt ook uit de eerste dubbelblinde gerandomiseerde studie (n=311) bij patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis waarin een atypisch antipsychoticum in depotvorm (paliperidonpalmitaat) vergeleken werd met een klassiek antipsychoticum in depotvorm (haloperidoldecanoaat)<sup>12</sup>. De incidentie van herval over een behandelingsduur van 2 jaar was ongeveer even hoog

in beide groepen (34,0% met paliperidon, 32,5% met haloperidol). Ongewenste effecten verschilden wel: gewichtstoename en verhoogde prolactineconcentraties traden frequenter op met paliperidon, acathisie trad frequenter op met haloperidol. De incidentie van tardieve dyskinesie bedroeg 10,6% in de paliperidongroep, en 15,4% in de haloperidolgroep; dit was statistisch gezien niet verschillend maar de studie had waarschijnlijk onvoldoende statistische *power* om dit te onderzoeken.

### **Rotigotine (hoofdstuk 10.6.)**

Rotigotine (Neupro®, transdermale pleisters), een dopamine-agonist (niet-ergot-derivaat), is beschikbaar gekomen in 2009 voor de behandeling van ziekte van Parkinson en van matig tot ernstig *restless legs syndrome* (RLS) [zie Folia januari 2010]<sup>13</sup>. Het BCFI is van oordeel dat bij patiënten met ziekte van Parkinson bij wie een dopamine-agonist aangewezen is, rotigotine geen eerste keuze is. Rotigotine kan wel overwogen worden bij slikproblemen of problemen van therapietrouw<sup>14</sup>. In tegenstelling tot de andere dopamine-agonisten wordt rotigotine niet terugbetaald. Rotigotine heeft een gunstig effect op de symptomen bij bepaalde patiënten met RLS, maar door de onbeschikbaarheid van bepaalde sterktes kan rotigotine niet gebruikt worden aan de aanbevolen posologie. In een van de volgende nummers van de Folia zal meer uitgebreid aandacht worden besteed aan de medicamenteuze behandeling van RLS.

### **Abatacept (hoofdstuk 12.3.2.1.) en tocilizumab (hoofdstuk 12.3.2.11)**

Het BCFI is van oordeel dat abatacept en tocilizumab enkel te gebruiken zijn bij reumatoïde artritis na falen van de klassieke DMARD's en de TNF-remmers. Volgens sommige recente aanbevelingen zijn deze middelen niet meer of minder doeltreffend dan de TNF-remmers, en zijn ze te beschouwen als een alternatief ervoor. De ervaring met abatacept en tocilizumab is evenwel geringer.

#### **Initiële en huidige indicaties**

Abatacept (Orencia®) en tocilizumab (Roactemra®), twee immunosuppressiva, zijn in

2009 beschikbaar gekomen voor de behandeling van volwassen patiënten met reumatoïde artritis na falen van meerdere DMARD's

12 *JAMA* 2014;311:1978-87 (doi: 10.1001/jama.2014.4310), met editoriaal 1973-4 (doi: 10.1001/jama.2014.4311)

13 [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) < Find medicine < zoekterm: "rotigotine"

14 *Pharma Selecta* 2012;28:21-5



(*disease modifying antirheumatic drugs*), waaronder minstens één TNF-remmer<sup>15</sup> [zie Folia oktober 2009 en Folia november 2009]. Volgens de huidige SKP's kunnen abatacept en tocilizumab reeds gebruikt worden na falen van minstens één DMARD waaronder een TNF-remmer of methotrexaat. In 2014 is tocilizumab ook aanvaard voor behandeling van ernstige reumatoïde artritis bij patiënten die nog niet eerder werden behandeld met methotrexaat. Abatacept moet volgens de SKP steeds in combinatie met methotrexaat gebruikt worden, tocilizumab kan gebruikt worden in monotherapie. Tijdens de laatste jaren zijn deze middelen ook aanvaard voor bepaalde vormen van juveniele idiopathische artritis, na falen van de klassieke behandelingen.<sup>16</sup>

### **Stand van zaken over doeltreffendheid en veiligheid**

*Gebruik bij reumatoïde artritis.* In de laatste EULAR-aanbevelingen (2013) en in de

NICE-aanbevelingen (2013 voor abatacept; 2012 voor tocilizumab) gaat men er van uit dat de nieuwere biologische middelen zoals abatacept en tocilizumab niet meer of minder doeltreffend of veilig zijn dan de TNF-remmers<sup>17</sup>. De huidige aanbeveling is dat wanneer een behandeling met methotrexaat + een andere klassieke DMARD onvoldoende werkzaam is gebleken, kan gekozen worden voor methotrexaat + een biologische DMARD, namelijk een TNF-remmer of een middel zoals abatacept of tocilizumab. Monotherapie met abatacept of tocilizumab wordt in de NICE- of EULAR-aanbevelingen niet aanbevolen. Rekening houdende met het feit dat de *real life* ervaring en de langetermijngegevens over veiligheid met abatacept en tocilizumab geringer zijn dan met de TNF-remmers, kiezen een aantal bronnen voor de TNF-remmers<sup>18</sup>.

### **Rupatadine (Rupatal®) (hoofdstuk 12.4.1.)**

Rupatadine (Rupatal®), een H<sub>1</sub>-antihistaminicum met weinig sederende eigenschappen, wordt gebruikt bij allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria [zie Folia januari 2010]. Het BCFI is van oordeel dat er geen evidentie is dat rupatadine doeltreffender is dan andere H<sub>1</sub>-antihistaminica waarmee de ervaring groter is.<sup>19</sup> Het is ook duurder dan sommige andere niet-sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica.

15 De DMARD's worden ingedeeld in enerzijds de klassieke DMARD's zoals methotrexaat, leflunomide, sulfasalazine, chloroquine en hydroxychloroquine, en anderzijds de meer recente DMARD's, in het bijzonder de biologische middelen zoals de TNF-remmers (o.a. infliximab, etanercept), abatacept, rituximab en tocilizumab

16 [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) < Find medicine < zoektermen: "abatacept" en "tocilizumab"

17 [www.nice.org.uk/guidance/TA280](http://www.nice.org.uk/guidance/TA280) (abatacept) ; [www.nice.org.uk/guidance/TA247](http://www.nice.org.uk/guidance/TA247) (tocilizumab); *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509 (doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573)

18 *La Revue Prescrire* 2011;31:96

19 *Pharma Selecta* 2012;28:21-5; *Farmacotherapeutisch Kompas* ([www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl))

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Canagliflozine (Invokana®▼)**; hoofdstuk 5.1.9.), een inhibitor van de natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT) ter hoogte van de nieren, behoort tot een nieuwe klasse orale antidiabetica: de gliflozinen. Hun hypoglykemiërende effect is gebaseerd op vermindering van de reabsorptie van glucose in de nieren, wat resulteert in glucosurie en osmotische diurese. Canagliflozine is aanvaard voor behandeling van type 2-diabetes in monotherapie of in associatie met andere orale antidiabetica of met insuline. De voornaamste ongewenste effecten van canagliflozine zijn urineweginfecties, candida-vulvovaginitis, gastro-intestinale stoornissen, ~~lichtweginfecties~~, polyurie met risico van dehydratie en van hypotensie, wat tot voorzichtigheid noopt, vooral bij ouderen. Omwille van hun werkingsmechanisme veroorzaken gliflozinen geen gewichtstoename en geven ze slechts een gering risico van hypoglykemie (behalve in associatie met een hypoglykemiërend sulfamide of insuline). In de klinische studies is hun werkzaamheid op de vermindering van het HbA1-gehalte bescheiden (ongeveer 0,7%) en hun effect op de complicaties van diabetes is niet bekend. Gliflozinen zijn af te raden bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie (verlies van werkzaamheid en verhoogd risico van ongewenste effecten) en voorzichtigheid is geboden bij personen met risico van volumedepletie zoals patiënten onder diuretica, ouderen. Rekening

houdend met de beperkte werkzaamheid op het HbA1c-gehalte, de onzekerheid wat betreft hun veiligheid op lange termijn en de zeer beperkte ervaring met gliflozinen, zijn ze zeker geen eerstekeuzeantidiabetica.<sup>1</sup>

- **Enzalutamide (Xtandi®▼)**; hoofdstuk 5.3.6.) is een antiandrogeen dat langs orale weg gebruikt wordt bij de behandeling van gemetastaseerd hormoonrefractair prostaatscarcinoom. Naast de contra-indicaties en ongewenste effecten van de antiandrogenen in het algemeen, zijn er met enzalutamide ook neuropsychische stoornissen (cognitieve stoornissen, slapeloosheid, angst) en risico van convulsies. Een placebogecontroleerde studie toonde met enzalutamide een toename van de overlevingsduur met 4,8 maanden, maar er is geen evidentie dat de risico-batenverhouding van enzalutamide superieur is aan deze van de andere antiandrogenen.<sup>2</sup>

- **Trastuzumab-emtansine (Kadcyla®▼)**; hoofdstuk 13.6.) is een monoclonaal antilichaam gericht tegen de groeifactorreceptor HER-2 (trastuzumab), geconjugeerd aan een microtubulaire inhibitor (DM1). Trastuzumab-emtansine wordt gebruikt bij bepaalde gemetastaseerde of lokaal gevorderde borstcarcinomen met overexpressie van HER-2. De voornaamste ongewenste effecten zijn interstitiële pneumonie, levertoxiciteit, neuropathie en (reversibele) cardiale toxiciteit.

1 La Revue Prescrire 2014 ; 34 :733-6 ; Pharma selecta 2014 ;30 :45-9 ;Worst Pills, Best Pills 2014 ; 20 : 2-8

2 La Revue Prescrire 2014; 34:330-4; Australian Prescriber 1 december 2014; Pharma Selecta mai 2014, 4

### BIJKOMENDE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ HET VOORSCHRIJVEN VAN IVABRADINE

Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft recent de risico-batenverhouding herzien van ivabradine (Procaralan®), een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van stabiele angor en van hartfalen. Er gebeurde een analyse van alle beschikbare klinische gegevens, waaronder ook de recent verschenen SIGNIFY-studie<sup>1</sup>. In deze dubbelblinde studie werden 19.102 patiënten met stabiel coronairlijden en zonder klinisch hartfalen opgenomen; ongeveer twee derden van de patiënten had angorklachten. Patiënten werden gerandomiseerd naar ivabradine in een dosis tot maximum 10 mg tweemaal daags, wat hoger is dan de aanbevolen dosis (dosisaanpassing gebeurde in functie van de hartfrequentie) of naar placebo, bovenop een bestaande behandeling met acetylsalicylzuur, een statine, een ACE-inhibitor en een  $\beta$ -blokker. Na 28 maanden was er geen verschil voor het primaire eindpunt (een combinatie van cardiovasculaire mortaliteit en niet-fataal myocardinfarct) tussen beide groepen; gegevens omtrent een effect op de angorklachten werden niet gerapporteerd. Ongewenste effecten, waaronder symptomatische bradycardie en voorkamerfibrillatie, traden significant vaker op bij patiënten behandeld met ivabradine. De resultaten van een vooraf gedefinieerde subgroepanalyse wezen op een hogere incidentie van cardiovasculaire mortaliteit en myocardinfarct bij behandeling met ivabradine, bij patiënten met angorklachten, maar niet in de groep zonder angorklachten. Op basis van deze en eerdere gegevens formuleert het PRAC volgende voorzorgs-

maatregelen bij het gebruik van ivabradine bij stabiele angor<sup>2</sup>.

- Ivabradine kan enkel gebruikt worden voor de symptoomcontrole van angor.
- Ivabradine mag enkel opgestart worden bij patiënten met een hartfrequentie in rust van  $\geq 70$  slagen/ minuut.
- De onderhoudsdosis mag niet hoger zijn dan 7,5 mg tweemaal daags.
- Als voorkamerfibrillatie optreedt, moet de risico-batenverhouding van de behandeling opnieuw worden bekeken.
- Als de patiënt symptomatische bradycardie ontwikkelt, is dosisaanpassing nodig of moet de behandeling gestopt worden.

#### Commentaar van het BCFI

In eerdere studies is nooit aangetoond dat ivabradine de mortaliteit vermindert. In de recente SIGNIFY-studie werd zelfs een toename van cardiovasculaire mortaliteit en myocardinfarct vastgesteld in een subgroep van patiënten met symptomatische angor. Het BCFI is daarom van mening dat de plaats van ivabradine in de chronische behandeling van stabiele angor zeer beperkt is. Mogelijk is er, mits strikte medische opvolging, een beperkte plaats voor ivabradine bij patiënten die de andere therapeutische opties niet verdragen of er onvoldoende effect van ondervinden, en dit zowel bij stabiele angor als bij hartfalen [zie ook Folia januari 2013]. Het EMA heeft alleen het gebruik van ivabradine bij stabiele angor geëvalueerd, maar ook bij hartfalen is extra voorzichtigheid geboden.

1 N Engl J Med 2014;371:1091-9 (doi: 10.1056/NEJMoa1406430) met editoriaal 1152-3 (doi:10.1056/NEJMe1409369).

2 Enkel de belangrijkste voorzorgsmaatregelen worden hier besproken, voor een volledig overzicht verwijzen we naar [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Search document library > zoekterm: EMA/705247/2014 (document van 21/11/2014)

