

## NIEUWIGHEDEN 2007: 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 gecommmercialiseerd zijn. De gegevens op het ogenblik van commercialisering zijn echter dikwijls onvoldoende om de plaats van deze nieuwe actieve bestanddelen in het therapeutisch arsenaal te bepalen, en hun profiel van ongewenste effecten is dikwijls nog weinig bekend. In dit artikel wordt getracht, 5 jaar na commercialisering, de plaats te situeren van een aantal geneesmiddelen die in 2007 beschikbaar kwamen en die een impact hebben op de algemene praktijk.

### Ivabradine

Het is de laatste jaren niet duidelijk bewezen dat ivabradine de mortaliteit vermindert, noch bij gebruik als onderhoudsbehandeling van stabiele angor, noch bij gebruik ter behandeling van hartfalen, behalve misschien in sommige subgroepen. De plaatsbepaling van ivabradine is dus als volgt: ivabradine neemt niet de plaats in van de standaardbehandelingen met bewezen gunstig effect bij stabiele angor ( $\beta$ -blokkers, calciumantagonisten) en hartfalen ( $\beta$ -blokkers, ACE-inhibitoren, aldosteronantagonisten), maar kan nuttig zijn bij patiënten met een hartfrequentie  $\geq 75$  slagen/minuut ondanks optimale standaardbehandeling, of bij patiënten die  $\beta$ -blokkers niet verdragen.

Ivabradine (Procaralan®) is een stof afgeleid van verapamil, met een bradycardiserend effect door directe inhibitie van de sinusknoop. Ivabradine wordt sinds 2007 voorgesteld voor de chronische behandeling van stabiele angor [zie Folia oktober 2007], en sinds 2011 voor de behandeling van hartfalen.

- In de *Associate*-studie [*Eur Heart J* 2009;30:540-8], een placebogecontroleerde studie uitgevoerd bij 889 patiënten met **stabiele angor** die reeds behandeld werden met een  $\beta$ -blokker, werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen beide groepen voor wat betreft het aantal angoraanvallen of het gebruik van nitraten. De dosis van de  $\beta$ -blokker die in deze studie aan de patiënten werd toegediend, was echter dikwijls lager dan de optimale dosis, o.a. wegens intolerantieproblemen.

- In de *Beautiful*-studie [*Lancet* 2008;372:807-16 (doi: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8)],

een placebogecontroleerde studie bij 10.917 patiënten met **stabiele angor en hartfalen** was er geen statistisch significant verschil tussen beide groepen voor wat betreft het primair eindpunt (een combinatie van cardiovasculaire mortaliteit, hospitalisatie omwille van myocardinfarct en hospitalisatie na het optreden of verergeren van hartfalen). Een post-hocanalyse van de resultaten in een subgroep van patiënten met hartfrequentie  $\geq 70$  slagen/minuut toonde met ivabradine een vermindering van het risico van hospitalisatie omwille van myocardinfarct (secundair eindpunt), maar deze vermindering was laag in absolute waarden (4,9% versus 3,1% onder ivabradine; NNT = 50 over 3 jaar).

- In de *Shift*-studie [*Lancet* 2010;376:875-85 (doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1)], een placebogecontroleerde studie bij 6.558 patiënten met **hartfalen** werd met ivabradine een vermindering gezien van het primair

eindpunt (combinatie van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisatie omwille van verergering van hartfalen) (28,7 % versus 24,5 % onder ivabradine; NNT= 26 over 1 jaar), maar dit verschil was vooral te wijten aan een vermindering van het risico van hospitalisatie omwille van verergering van hartfalen. Er waren geen statistisch significante verschillen in termen van totale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit. Een post-hocanalyse van de bekomen resultaten in een subgroep van patiënten met hartfrequentie  $\geq 75$  slagen/minuut suggereert echter een vermindering van het primair eindpunt (combinatie van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisatie omwille van verergering van hartfalen) en van bepaalde secundaire eindpunten zoals totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, mortaliteit door hartfalen en hospitalisatie omwille van hartfalen. Hoewel 90 % van de patiënten een  $\beta$ -blokker kregen bij de start van de studie, namen de meeste patiënten de  $\beta$ -blokker niet aan de optimale dosis.

De meeste gegevens die pleiten in het voordeel van ivabradine zijn afkomstig van secundaire evaluaties of post-hocanalyses (d.w.z. analyses niet voorzien in het protocol), en definitieve conclusies zijn dus niet mogelijk. Het is niet duidelijk bewezen dat ivabradine de mortaliteit vermindert, en er zijn op dit ogenblik geen vergelijkende studies met behandelingen waarvoor een gunstig effect op de mortaliteit is aangetoond. Ivabradine vervangt dus niet de

standaardbehandelingen met bewezen gunstig effect bij stabiele angor ( $\beta$ -blokkers, calcium-antagonisten) en bij hartfalen ( $\beta$ -blokkers, ACE-inhibitoren, aldosteronantagonisten). Volgens de recente aanbevelingen van het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) kan ivabradine overwogen worden bij patiënten met chronisch stabiel hartfalen (NYHA II tot IV; ejectionfracie  $\leq 35$  %) met hartfrequentie  $\geq 75$  slagen/minuut ondanks een optimale standaardbehandeling ( $\beta$ -blokkers, ACE-inhibitoren, aldosteronantagonisten) of wanneer  $\beta$ -blokkers gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden. Wegens zijn bradycardiserend effect dient ivabradine vermeden te worden bij patiënten met een tweedegraads atrioventriculair blok of een hartfrequentie in rust lager dan 60 slagen/minuut, alsook bij patiënten met congenitale verlenging van het QT-interval of die behandeld worden met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen [zie Inl.6.2.2. in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en Folia november 2012].

[*La Revue Prescrire* 2010;30:555-6; 2011;31:209-10 en 2012;32:729; *Drug Ther Bulletin* 2012;10:117-20 (doi:10.1136/dtb.2012.10.0136); *National Institute for Health and Clinical Excellence*: NICE Clinical guidelines CG126, juli 2011 via [www.nice.org.uk/CG126](http://www.nice.org.uk/CG126); NICE technology appraisal guidance 267, november 2012 via [www.nice.org.uk/TA267](http://www.nice.org.uk/TA267); *Pharma Selecta* 2010;26:112-8]

---

## Lumiracoxib

Lumiracoxib (Prexigem®), een COX-2-selectief niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel dat in juli 2007 gecommercialiseerd werd,

werd enkele maanden nadien van de markt teruggetrokken omwille van het risico van hepatotoxiciteit [zie Folia november 2011].

---

## Nitroglycerine voor anaal gebruik

Een zalf voor anorectaal gebruik op basis van nitroglycerine 0,4 % (Rectogesic®) wordt

voorgesteld voor pijnverlichting bij chronische anale fissuren [zie Folia oktober 2007].

Een zalf op basis van isosorbidedinitraat, een ander nitraat, kan magistraal worden voorgeschreven (isosorbidedinitraat, hydrofobe zalf à 1 % TMF). Volgens een *Cochrane* review [*Cochrane Database Syst Rev* 2012;2 Art. No.:CD003431 (doi:10.1002/14651858.CD003431.pub3.)] over niet-chirurgische behandeling van anale fissuren, leidt een behandeling met zalf op basis van nitroglycerine (0,2 tot 0,4 %) tot een statistisch significante, maar geringe verhoging van het genezingspercentage van anale fissuren in vergelijking met placebo (48,9% versus 35,5%). In vergelijkende studies lijkt de zalf op basis van nitra-

ten even doeltreffend als een lokale behandeling met botulinetoxine (indicatie niet vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product of SKP) of met een calci-umantagonist (bv. diltiazem-gel, in magistrale bereiding à 2 %). Bij de patiënten behandeld met nitraten was er een significant verhoogd risico van soms ernstige hoofdpijn. Het besluit van de auteurs van de *Cochrane* review is dat de doeltreffendheid van medicamenteuze behandelingen bij de aanpak van chronische anale fissuren in het algemeen beperkt is; daarenboven zijn er frequent recidieven bij stopzetting van de behandeling.

### **Darifenacine en transdermaal oxybutynine**

De behandeling van overactieve blaas berust voornamelijk op niet-medicamenteuze maatregelen zoals blaastraining. De doeltreffendheid van anticholinergica bij overactieve blaas met of zonder incontinentie is gering en lijkt vergelijkbaar voor de verschillende anticholinergica. Er is geen evidentie dat darifenacine doeltreffender is dan de andere anticholinergica. Oxybutynine is het meest bestudeerd anticholinergicum maar het risico van ongewenste effecten (vooral monddroogte) lijkt hoger met oxybutynine in comprimés met normale vrijstelling dan met de andere anticholinergica of met oxybutynine onder vorm van transdermale pleisters. Indien bij overactieve blaas een medicamenteuze behandeling overwogen wordt, zal de keuze bepaald worden in functie van de ongewenste effecten en de kostprijs van de behandeling.

Oxybutynine voor transdermale toediening (Kentera®) en darifenacine (Emselex®) zijn anticholinergica voorgesteld voor de behandeling van overactieve blaas met of zonder incontinentie [zie Folia juni 2007, augustus 2007 en april 2008, en de Transparantie-fiche “Aanpak van urine-incontinentie”]. Oxybutynine wordt sedert vele jaren voorgesteld langs orale weg (onder vorm van comprimés met normale vrijstelling) voor de behandeling van overactieve blaas, maar het gebruik van oxybutynine wordt dikwijls beperkt door de anticholinerge ongewenste effecten, vooral monddroogte (zie Inl.6.2.3. in het Gecommentarieerd Geneesmiddelen-repertorium). De meer selectieve M<sub>3</sub>-mus-

carine-receptorantagonisten (ter hoogte van de blaas) zoals darifenacine, evenals andere oxybutynine-formules zoals comprimés met vertraagde vrijstelling (niet beschikbaar in België) en de transdermale pleister werden ontwikkeld in de hoop de anticholinerge ongewenste effecten te verminderen. De doeltreffendheid van de anticholinergica die gebruikt worden voor de behandeling van overactieve blaas lijkt vergelijkbaar maar beperkt, en er is geen evidentie dat darifenacine doeltreffender is dan de andere anticholinergica. De keuze van het geneesmiddel wordt dus vooral bepaald door de ongewenste effecten en de kostprijs van de behandeling. In een meta-analyse werd een vergelijkbaar

profiel van (vooral anticholinerge) ongewenste effecten gezien met darifenacine (7,5 mg p.d.), fesoterodine (4 mg p.d.), oxybutynine transdermaal (3,9 mg p.d.), propiverine (30 mg p.d.), solifenacine (5 mg p.d.) en tolterodine (4 mg p.d.). Het risico van ongewenste effecten (vooral monddroogte) was daarentegen hoger met oxybutynine in comprimés met normale vrijstelling ( $\geq 10$  mg p.d.). Met transdermaal oxybutynine werden ook huidreacties gerapporteerd. Het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) adviseert, bij onvoldoende respons

op niet-medicamenteuze maatregelen, een behandeling met oxybutynine onder vorm van comprimés met normale vrijstelling; alternatieven bij onvoldoende tolerantie zijn een ander anticholinergicum of oxybutynine in een andere vorm.

[*Ann Int Med* 2012;156:861-74; *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 2 Art.No. CD005429 (doi:10.1002/14651858.CD005429.pub2.); *National Institute for Health and Clinical Excellence* : NICE clinical guidance CG40, oktober 2006 via [www.nice.org.uk/CG40](http://www.nice.org.uk/CG40); *Plos-One* 2011; 6:e16718]

## Pegaptanib en ranibizumab

Ranibizumab (zoals ook bevacizumab) lijkt doeltreffender dan pegaptanib bij de behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD).

Pegaptanib (Macugen®) en ranibizumab (Lucentis®) zijn inhibitoren van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) voorgesteld in intravitreale injectie voor de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) [zie Folia juni 2007 en augustus 2007]. Volgens een *Cochrane* review [*Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 42. Art. No.:CD005139. (doi :10.1002/14651858.CD005139.pub2.)] en het *National Institute for Health and Clinical Excellence* [*NICE technology appraisal guidance* TA155, mei 2012 via [www.nice.org.uk/TA155](http://www.nice.org.uk/TA155)], gaan pegaptanib en ranibizumab de deterioratie van de gezichtsscherpte tegen bij patiënten met LMD, maar enkel met ranibizumab werd een statistisch significante verbetering van de gezichtsscherpte gezien. De ongewenste effecten van de verschillende VEGF-inhibitoren (vooral oogstoornissen en cardiovasculaire stoornissen) zijn vergelijkbaar. Er zijn geen vergelijkende studies tussen beide moleculen. Op basis van de

beschikbare gegevens wordt bij de meeste patiënten met LMD ranibizumab aangeraaden, eerder dan pegaptanib. Gezien de soms ernstige ongewenste effecten van ranibizumab wordt vaak verkozen om ranibizumab slechts in tweede instantie te gebruiken bij falen van een fotodynamische behandeling na verteporfine-injectie (Visudyne®) [*La Revue Prescrire* 2011;31:335-40].

Uit recente gegevens is gebleken dat bevacizumab (Avastin®) een VEGF-inhibitor die reeds meerdere jaren geregistreerd is als antitumoraal middel, doeltreffender is in intravitreale injectie dan pegaptanib en even doeltreffend als ranibizumab bij de behandeling van LMD. Bevacizumab heeft als voordeel veel goedkoper te zijn dan de andere VEGF-inhibitoren, maar de verpakking (flacon inf.) is niet geschikt voor gebruik in de oftalmologie, en LMD wordt niet als indicatie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van Avastin® [zie Folia november 2011].

## Sertindol

Gezien het risico van cardiale ongewenste effecten is sertindol geen eerste keuze bij de medicamenteuze behandeling van schizofrenie, en dient het slechts overwogen te worden bij patiënten die andere antipsychotica niet verdragen.

Sertindol (Serdolect®) is een antipsychoticum voorgesteld voor de behandeling van schizofrenie [zie Folia juni 2007]. In de klinische studies was sertindol doeltreffender dan placebo op zowel de positieve symptomen (o.a. hallucinaties, delirium, verwardheid) als de negatieve symptomen (o.a. apathie, minder sociaal contact) van schizofrenie, en even doeltreffend als haloperidol en risperidon op de positieve symptomen. Ten opzichte van de andere antipsychotica lijkt er met sertindol een matige gewichtstoename te zijn, met relatief weinig extrapyramidale symptomen en metabole stoornissen, maar sertindol gaat gepaard met een verhoogd risico van verlenging van het QT-interval, met mogelijkheid van *torsades de pointes* en plotse dood. Vergelijkende studies met andere antipsychotica zijn nodig. Sertindol is dus geen eerste keuze bij de medicamenteuze behandeling van schizofrenie en mag slechts overwogen worden bij patiënten die andere antipsychotica niet verdragen. Sertindol is gecontra-indiceerd bij patiënten met verlengd QT-interval of

met antecedenten van cardiovasculaire aandoeningen of ritmestoornissen. In de SKP wordt aangeraden om een elektrocardiogram (EKG) uit te voeren vóór en tijdens de behandeling (om de 3 maanden en bij elke verhoging van de posologie). In de Folia van november 2012 werd een artikel gepubliceerd over de verlenging van het QT-interval van medicamenteuze oorsprong. Er werd o.a. vermeld dat het systematisch uitvoeren van een EKG bij starten van een geneesmiddel dat het QT-interval kan verlengen, niet altijd realistisch is, maar dat het wel belangrijk is de aanwezigheid van risicofactoren van verlenging van het QT-interval of *torsades de pointes* te controleren (zoals congenitaal verlengd QT-syndroom, hartlijden, hypokaliëmie, farmacokinetische interacties of inname van meerdere geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen) [zie Inl.6.2.2. in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en Folia november 2012]. [BMC Psychiatry 2008; 8:57 (doi:10.1186/1471-244X-8-57)]

---

## Vaccin tegen humaan papillomavirus

Het eerste vaccin tegen humaan papillomavirus (Gardasil®) werd in 2006 gecommercialiseerd, en de vaccinatie tegen humaan papillomavirus werd besproken in de Folia van januari 2012. Cervarix®, een bivalent

vaccin tegen HPV-types 16 en 18, werd in 2007 gecommercialiseerd. Er zijn geen vergelijkende studies die toelaten het ene vaccin te verkiezen boven het andere.

---

## Vaccin tegen rotavirus

Het eerste vaccin tegen rotavirus (Rotarix®) werd in 2006 gecommercialiseerd, en de vaccinatie tegen rotavirus werd besproken in de Folia van januari 2012. Rotatecq®, een vac-

cin bestaande uit 5 serotypes van rotavirus, werd in 2007 gecommercialiseerd. Er zijn geen vergelijkende studies die toelaten het ene vaccin te verkiezen boven het andere.