

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-analyse¹ 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.²

- 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.³

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/LE⁴.

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-analyse⁵ 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 bloedingen⁶. 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.⁷ 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.⁸

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*⁹. 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 methylnaltrexon¹⁰.

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 metaboliët 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.¹¹

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 metaboliët 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 < 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)¹². 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-ergotderivaat), 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]¹³. 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 therapietrouw¹⁴. 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 < Find medicine < zoekterm: "rotigotine"

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

(*disease modifying antirheumatic drugs*), waaronder minstens één TNF-remmer¹⁵ [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.¹⁶

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-remmers¹⁷. 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-remmers¹⁸.

Rupatadine (Rupatal®) (hoofdstuk 12.4.1.)

Rupatadine (Rupatal®), een H₁-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 H₁-antihistaminica waarmee de ervaring groter is.¹⁹ Het is ook duurder dan sommige andere niet-sederende H₁-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 < Find medicine < zoektermen: "abatacept" en "tocilizumab"

17 www.nice.org.uk/guidance/TA280 (abatacept) ; 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)