

---

## NIEUWIGHEDEN 2008: STAND VAN ZAKEN 5 JAAR LATER

Het artikel in dit nummer is een update van de kennis over een aantal geneesmiddelen die in 2008 op de markt kwamen, 5 jaar na hun commercialisering. Zoals in het artikel “Nieuwigheden 2007: stand van zaken 5 jaar later” verschenen in de Folia van januari 2013, bespreken we een selectie van geneesmiddelen, namelijk deze die een impact hebben op de algemene praktijk.

### Aliskiren

Aliskiren, een renine-inhibitor, is geen eerste keuze bij de behandeling van hypertensie. Vijf jaar na commercialisering van aliskiren is er geen evidentie over de meerwaarde ervan ten opzichte van andere antihypertensiva, en gegevens over een eventueel effect op de morbiditeit of mortaliteit ontbreken nog steeds. De associatie van aliskiren met een ander geneesmiddel dat inwerkt op het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitor, sartaan) wordt zeker niet aanbevolen: dit gaat gepaard met een verhoogd risico van ernstige ongewenste effecten.

Aliskiren (Rasilez®) is de eerste vertegenwoordiger van de directe renine-inhibitoren die, zoals de ACE-inhibitoren en de sartanen, inwerken op het renine-angiotensinesysteem. Aliskiren wordt voorgesteld in monotherapie of in associatie met andere antihypertensiva voor de behandeling van arteriële hypertensie [zie Folia mei 2008]. De doeltreffendheid van aliskiren op de bloeddrukwaarden is vergelijkbaar met deze van de ACE-inhibitoren en de sartanen, maar in tegenstelling tot de ACE-inhibitoren en de sartanen zijn er voor aliskiren geen gegevens over de morbiditeit of mortaliteit beschikbaar. Aliskiren is niet aangewezen voor de behandeling van chronisch hartfalen en evenmin van chronische nefropathie. Het profiel van ongewenste effecten van aliskiren en de gebruiksvoorzorgen in verband met het risico van hypotensie, hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie zijn vergelijkbaar met deze van de ACE-inhibitoren en de sartanen. Er werden ook gevallen van angio-

oedeem gerapporteerd met aliskiren, en voorzichtigheid is geboden bij patiënten die reeds angio-oedeem vertoonden na inname van een ACE-inhibitor of een sartaan.

De associatie van aliskiren met een ACE-inhibitor of een sartaan (dubbele inhibitie van het renine-angiotensinesysteem) werd besproken in de Folia van september 2013 en is niet gerechtvaardigd. Een dergelijke associatie heeft geen therapeutisch voordeel in termen van cardio- en nefroprotectie bij risicopatiënten, en heeft evenmin een voordeel wat betreft de mortaliteit. Een dergelijke associatie gaat daarenboven gepaard met een verhoogd risico van cardiovasculaire en renale ongewenste effecten.

[Folia maart 2011, juni 2012 en september 2013; *Australian Prescriber* 2009;32:132-5; *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 9. CD007066 (doi:10.1002/14651858.CD007066.pub2); *Farmacotherapeutisch Kompas* via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl); *La Revue Prescrire* 2012;341:173, 349:820 en 350:85]

## Berendruif

Ook 5 jaar na de introductie van dit bladextract van *Arctostaphylos uva-ursi* (syn. berendruif: Urocystil®) ontbreekt nog steeds bewijs van doeltreffendheid en veiligheid, en er zijn

geen argumenten voor het gebruik van dit product bij de symptomatische aanpak van niet-gecompliceerde cystitis.

## Exenatide en sitagliptine

Exenatide en sitagliptine zijn antidiabetica die het incretine-effect verhogen; ze worden voorgesteld, meestal in associatie met andere antidiabetica, bij onvoldoende doeltreffendheid of bij intolerantie aan metformine, vooral bij patiënten bij wie hypoglykemie of gewichtstoename een grote bezorgdheid is. Met exenatide of sitagliptine zijn er geen studies beschikbaar over de mortaliteit en de langetermijncomplicaties van diabetes. In twee recente studies, uitgevoerd met andere geneesmiddelen die het incretine-effect verhogen (saxagliptine, alogliptine) in het kader van de door de FDA geëiste evaluatie van de cardiovasculaire veiligheid van antidiabetica, werd noch een daling noch een stijging van de incidentie van cardiovasculaire events aangetoond over een periode van 1,5 à 2 jaar [zie Folia november 2013]. De precieze plaats van geneesmiddelen die het incretine-effect verhogen is nog steeds onduidelijk omwille van hun hoge kostprijs en de onzekerheden over hun langetermijneffecten op klinisch relevante eindpunten.

Exenatide (Byetta®) en sitagliptine (Januvia®) zijn de eerste vertegenwoordigers van een nieuwe klasse antidiabetica die inwerken op het incretinehormoon *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); dit is een intestinaal hormoon dat de glykemiecontrole verzekert door vertraging van de maaglediging, vermindering van de glucagonvrijstelling en stimulatie van de glucose-afhankelijke insulinevrijstelling door de pancreas [zie Folia februari 2008]. Men onderscheidt enerzijds de GLP-1-analogen (exenatide, liraglutide, lixisenatide), die via subcutane injectie worden toegediend, en anderzijds de DPP-4-inhibitoren of gliptinen (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), die oraal worden toegediend. De vraag is wat de plaats is van deze klassen van antidiabetica bij de aanpak van type 2-diabetes. Volgens de aanbevelingen van de *American Diabetes Association* (ADA) en de *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), besproken in de Folia

van mei 2013, zijn de GLP-1-analogen en de DPP-4-inhibitoren tweedekeuze-antidiabetica, d.w.z. bij onvoldoende doeltreffendheid van metformine, of bij contra-indicatie voor of intolerantie aan metformine, vooral bij patiënten bij wie hypoglykemie of gewichtstoename een grote bezorgdheid is. Ten opzichte van de andere antidiabetica leiden de geneesmiddelen die inwerken op het incretinehormoon niet tot gewichtstoename en geven ze minder aanleiding tot hypoglykemie, maar vijf jaar na hun commercialisering zijn er nog onvoldoende gegevens over hun effect op de mortaliteit of de langetermijncomplicaties van diabetes. In twee recent verschenen studies, uitgevoerd in het kader van de door de FDA geëiste evaluatie van de cardiovasculaire veiligheid van antidiabetica, werd met de DPP-4-inhibitoren saxagliptine en alogliptine (niet beschikbaar in België) noch een daling, noch een stijging van de incidentie van cardiovascu-

laire events aangetoond over een periode van 1,5 à 2 jaar [zie Folia november 2013]. Langer durende studies zijn lopende. Er dient ook rekening te worden gehouden met de hogere kostprijs van de nieuwe antidiabetica t.o.v. de oudere geneesmiddelen, met hun ongewenste effecten (vooral gastro-intestinale stoornissen; zie 5.1.6. en 5.1.7. in het Repertorium) en met de onzekerheden wat betreft hun veiligheid op lange termijn. Het EMA evalueerde

onlangs het mogelijke risico van pancreatitis en pancreaskanker met geneesmiddelen die het incretine-effect versterken en concludeerde dat een causaal verband niet aangetoond is. Voorzichtigheid blijft echter geboden bij patiënten met antecedenten van pancreatitis of alcoholmisbruik.

[Folia september 2013; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146619.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf)]

## Fesoterodine

**De behandeling van blaasinstabiliteit berust voornamelijk op niet-medicamenteuze maatregelen. De doeltreffendheid van medicamenteuze behandelingen is beperkt, en er is geen bewijs van meerwaarde van fesoterodine t.o.v. de andere anticholinergica.**

Fesoterodine (Toviaz®) is een anticholinerg spasmolyticum voorgesteld volgens de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) voor de behandeling van urge-incontinentie [zie Folia december 2008]. Fesoterodine wordt vlug gehydrolyseerd in een actieve metaboliet die identiek is aan deze van tolterodine. Zoals de andere anticholinergica is de doeltreffendheid van fesoterodine bij de aanpak van urinaire

incontinentie beperkt, en er werd geen meerwaarde aangetoond ten opzichte van tolterodine of andere anticholinergica. De keuze wordt bepaald in functie van de tolerantie van de patiënt voor de ongewenste effecten en de kostprijs van de behandeling. [Transparantiefiche "Urinaire incontinentie"; *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD005429 (doi:10.1002/14651858.CD005429.pub2.; *La Revue Prescrire* 2012;349:812]

## Melatonine

**Melatonine is niet aanbevolen bij de aanpak van slapeloosheid omwille van zijn geringe doeltreffendheid, het risico van interacties, de onzekerheden op lange termijn en zijn tweemaal hogere kostprijs t.o.v. de benzodiazepines en de Z-drugs.**

Melatonine is geregistreerd onder de specialiteitsnaam Circadin® voor de kortetermijnbehandeling van primaire (d.w.z. zonder onderliggende oorzaak) slapeloosheid bij patiënten van 55 jaar of ouder [zie Folia februari 2008]. De doeltreffendheid van melatonine bij slapestoornissen is echter weinig onderbouwd en er zijn geen vergelijkende studies van melatonine met benzodiazepines

of Z-drugs; bij indirecte vergelijking was melatonine minder doeltreffend dan zolpidem. Hoewel melatonine veilig lijkt op korte termijn, zijn er geen gegevens over de doeltreffendheid en veiligheid op lange termijn; een risico van afhankelijkheid op lange termijn is dus niet uitgesloten. Met melatonine is er een risico van farmacodynamische interacties, o.a. met alcohol en geneesmiddelen met

sederend effect, en van farmacokinetische interacties met o.a. verhoging van het melatoninegehalte door CYP1A2-inhibitoren (zoals fluvoxamine, cimetidine, oestroge-

nen en oestroprogestagenen, chinolonen). [Transparantiefiche “Slapeloosheid”; *Farmacotherapeutisch Kompas* via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl); *La Revue Prescrire* 2012;32:413]

### **Nabumeton**

Nabumeton (Gambaran®) is een in België sedert mei 2008 gecommmercialiseerd niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID) dat reeds een 20-tal jaar bestaat in andere landen. Het is een prodrug die vlog omgezet wordt tot een actieve metaboliet verwant aan naproxen. Nabumeton is slechts aangewezen bij de symptomatische behandeling van musculoskeletale aandoeningen. Volgens een Cochrane-review heeft nabumeton geen plaats bij de aanpak

van postoperatieve pijn gezien de doeltreffendheid niet bewezen werd. Er zijn geen bewijzen van meerwaarde van nabumeton qua ongewenste effecten, ten opzichte van andere NSAID's zoals ibuprofen of de COX-2-selectieve NSAID's.

[*Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 12. CD007548 (doi:10.1002/14651858.CD007548.pub2); *Farmacotherapeutisch Kompas* via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl) ]

### **Retapamuline**

**Retapamuline is, zoals fusidinezuur, veilig en doeltreffend bij de kortetermijnbehandeling van oppervlakkige niet-gecompliceerde huidinfecties, maar men dient rekening te houden met de hogere kostprijs. Retapamuline is niet aangewezen bij infecties door meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).**

Retapamuline (Altargo®) is een antibioticum voor lokaal gebruik, dat sedert juni 2008 voorgesteld wordt voor de kortetermijnbehandeling (5 dagen) van oppervlakkige huidinfecties (zoals impetigo, wondinfecties) bij volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 9 maanden. Retapamuline is het eerste pleuromutilinederivaat voor hu- maan gebruik; deze antibioticagroep wordt sinds lang gebruikt in de diergeneeskunde. Volgens de beschikbare gegevens is retapamuline bij oppervlakkige huidinfecties door kiemen zoals *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes* even doeltreffend als de andere antibiotica voor lokaal gebruik (fusidinezuur, mupirocine) en als cefalex-

ne langs orale weg. Retapamuline is niet aanbevolen bij infecties die (mogelijk) veroorzaakt zijn door meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA); mupirocine is daarbij de eerstekeuzebehandeling.

Omwille van zijn werkingsmechanisme is er met retapamuline een gering risico van kruisresistentie met andere antibiotica voor lokaal gebruik. De ongewenste effecten van retapamuline zijn zeldzaam en bestaan vooral uit lokale reacties door de aanwezigheid van de hulpstof butylhydroxytolueen. [*Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 1. CD003261 (doi: 10.1002/14651858.CD003261.pub3); *Martindale The Complete Drug Reference*]

## Rimonabant

Rimonabant (Acomplia®) is een antagonist ter hoogte van de cannabinoïd-1-receptoren, die in januari 2008 geregistreerd en gecommercialiseerd werd voor de behandeling van obesitas, en uit de markt ge-

nomen werd in december 2008 omwille van neurologische en psychiatrische ongewenste effecten (met inbegrip van depressie en zelfmoordneigingen). [Folia februari en december 2008; *Pharma Selecta* 2010;20]

## Natalizumab

Natalizumab (Tysabri®) is een monoclonaal antilichaam voorgesteld, als intraveneuze injectie eenmaal per maand, voor de behandeling van zeer actieve vormen van recidiverende en herstellende multiple sclerose bij falen van andere behandelingen [zie Folia februari 2008]. Er zijn echter geen

bewijzen dat natalizumab doeltreffender is dan  $\beta$ -interferonen, en natalizumab leidt tot soms ernstige ongewenste effecten zoals leuko-encefalitis of overgevoeligheidsreacties.

[Folia maart 2009; *La Revue Prescrire* 2013;352:141]

## Recente informatie december 2013

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

- **Ceftarolinefosamil (Zinforo®▼)**; hoofdstuk 11.1.1.2.5.) is de prodrug van ceftaroline, een nieuw cefalosporine van de zogenaamde vijfde groep, voorgesteld voor de behandeling in hospitaalmilieu van *community acquired pneumonia* (CAP) en van ernstige infecties van de huid en de weke weefsels. De prodrug wordt langs intraveneuze weg toegediend, en wordt snel in het bloed omgezet tot ceftaroline. Het spectrum van ceftaroline is gelijkaardig aan dit van cefotaxim (cefalosporine van de vierde groep), maar ceftaroline is actiever tegenover Gram-positieve kokken waaronder meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*. Ceftaroline is inactief tegenover de meeste enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa* en de zogenaamde

“atypische” bacteriën (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*). De ongewenste effecten van ceftaroline zijn deze van de cefalosporines (vooral allergische reacties, gastro-intestinale stoornissen, hematologische stoornissen, renale stoornissen). Ceftaroline wordt vooral via de nieren uitgescheiden, en het gebruik ervan wordt afgeraden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Ceftaroline geeft farmacodynamische interacties met geneesmiddelen met niertoxiciteit zoals de aminoglycosiden en de lisdiuretica. Er zijn geen bewijzen dat ceftaroline doeltreffender is dan de andere antibiotica waarmee het product vergeleken werd, zowel bij *community acquired pneumonia* als bij infecties van de huid en de weke weefsels. Ceftaroline is dus geen eerstekeuzeantibioticum maar kan gebruikt