

Recente informatie november 2018

Nieuwigheden in de eerste lijn

- insuline glargine + lixisenatide
- lesinurad
- ramipril + amlodipine

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- cladribine
- dimethylfumaraat

Nieuwigheden in de oncologie

- telotristat-ethyl

Schrapingen

- methoxsaleen
- morfinesulfaat in oplossing voor oraal gebruik
- piperonylbutoxide

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

Nieuwigheden in de eerste lijn

insuline glargine + lixisenatide

De associatie **insuline glargine + lixisenatide (Suliqua® ▼, hoofdstuk 5.1.10.)** is een nieuwe associatie van een langwerkende insuline en een incretinomimeticum (GLP1-analoog). Het heeft als indicatie de behandeling van type 2-diabetes bij volwassenen in associatie met metformine wanneer met metformine alleen of met metformine in associatie met een ander oraal antidiabeticum of een basale insuline, geen adequate controle van de glykemie wordt bereikt. Studies toonden een voordeel van de associatie ten opzichte van de aparte bestanddelen in de vermindering van het HbA1c-gehalte (primair eindpunt). In deze studies was er met de associatie een daling van het lichaamsgewicht (-1,4 kg) ten opzichte van insuline glargine alleen, wat klinisch weinig relevant is.



- LixiLan-O-studie: deze gerandomiseerde open studie met 3 armen bij insulinothepapie-naïeve patiënten (n=1170) die onvoldoende gecontroleerd waren met hun gebruikelijke behandeling (metformine alleen of geassocieerd aan een hypoglykemiërend sulfamide, een glinide, een gliptine of een gliflozine), toonde na 30 weken een voordeel van de associatie ten opzichte van lixisenatide alleen en insuline glargine alleen: vermindering van het HbA1c-gehalte met respectievelijk -0,8% (associatie versus lixisenatide alleen) en -0,3% (associatie versus insuline glargine alleen). In de drie groepen werden alle andere behandelingen stopgezet, behalve metformine.

- LixiLan-L-studie: deze studie werd uitgevoerd bij patiënten (n=736) die gedurende minstens 6 maanden met insuline waren behandeld en onvoldoende waren gecontroleerd. Twee groepen kregen, naast metformine als het reeds deel uitmaakte van de behandeling (in 89% van de gevallen), ofwel de associatie insuline glargine + lixisenatide, ofwel insuline glargine alleen. Alle andere eventuele behandelingen werden stopgezet. De associatie verminderde het HbA1c-gehalte met -0,5% ten opzichte van enkel insuline glargine gedurende de evaluatieperiode (30 weken).^{1,2}

Er zijn geen studies over de preventie van complicaties van type 2-diabetes met Suliqua®, maar wel met de twee aparte bestanddelen. Met geen van beide bestanddelen was er een effect op de cardiovasculaire complicaties van diabetes.



- De ORIGIN-studie, een open, gerandomiseerde studie, uitgevoerd bij 12.537 patiënten, vergeleek insuline glargine met de standaardbehandeling. De resultaten toonden geen verschil in de tijd tot het optreden van het samengesteld eindpunt: cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA (primair eindpunt), gedurende een follow-up van 6 jaar (mediaanwaarde).
- De ELIXA-studie, een dubbelblinde, gerandomiseerde studie, uitgevoerd bij 6.068 patiënten die recent een acuut coronair syndroom hadden doorgemaakt, toonde geen verschil tussen lixisenatide en placebo in de tijd tot optreden van het samengesteld eindpunt: cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal infarct, niet-fataal CVA, hospitalisatie voor instabiele angor, gedurende een follow-up van 25 maanden (mediaanwaarde).^{2,3}

De contra-indicaties, voorzorgen, ongewenste effecten en interacties van Suliqua® zijn deze van de twee bestanddelen.



Het meest voorkomend ongewenst effect van deze associatie is hypoglykemie. Allergische reacties en reacties op de plaats van injectie, lipodystrofie, gewichtstoename en perifeer oedeem kunnen ook optreden. De incidentie van gastro-intestinale ongewenste effecten is lager dan met lixisenatide alleen, maar frequenter dan met insuline glargine.⁴

Het BCFI is van oordeel dat de meerwaarde van deze vaste associatie niet duidelijk is. De basis van de behandeling van type 2-diabetes blijft gezonde levensstijl (gezonde voeding, letten op het lichaamsgewicht en voldoende fysieke inspanning) en behandeling met metformine, hypoglykemiërende sulfamiden en insuline, die hun doeltreffendheid hebben bewezen in de preventie van macro- en microvasculaire diabetescomplicaties. Suliqua® wordt eenmaal per dag, binnen het uur voor een maaltijd, als subcutane injectie toegediend. Het is niet mogelijk om de doses van de twee bestanddelen afzonderlijk aan te passen. Bijkomende risicobeperkende activiteiten *Risk Minimization Activities* (RMA ▼) zijn van toepassing voor dit geneesmiddel. De kostprijs voor 5 flacons van 3 ml varieert van € 110 tot

lesinurad

Lesinurad (Zurampic®, hoofdstuk 9.3.3.) is een uricosuricum dat gebruikt wordt in associatie met een xanthine-oxidase-inhibitor wanneer deze onvoldoende doeltreffend is ter preventie van jichtaanvallen. In België is Zurampic® momenteel de enige specialiteit op basis van een uricosuricum; probenecid kan gebruikt worden in een magistraal preparaat en de andere uricosurica werden uit de markt genomen. Lesinurad, in associatie met allopurinol, is doeltreffend gebleken in daling van uricemie (primair eindpunt) maar niet in het verminderen van acute jichtaanvallen of het verdwijnen van de tophi na een follow-upduur van 12 maanden (secundair eindpunt). In de klinische studies waarin de meerwaarde van toevoegen van lesinurad aan een behandeling met febuxostat werd geëvalueerd, werd een significant effect alleen aangetoond voor een dosis van 400 mg lesinurad, maar niet voor de dosis van 200 mg. De dosering van 400 mg is echter niet vergund omwille van renale ongewenste effecten (zie verder). Lesinurad is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie. Een risico van cardiovasculaire events is niet uitgesloten, waardoor lesinurad gecontra-indiceerd wordt in geval van instabiele en recente cardiovasculaire events. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van cardiovasculaire events. De voornaamste ongewenste effecten van lesinurad zijn een reversibele toename van de creatininemie, nefrolithiasis, acute nierinsufficiëntie, hoofdpijn, griepig syndroom en gastro-oesofageale reflux. Lesinurad is betrokken bij vele medicamenteuze interacties; het is een substraat van CYP2C9 en een inductor van CYP3A4. De doeltreffendheid ervan wordt verminderd door acetylsalicylzuur (indien ≥ 325 mg/d) en het inhibeert de tubulaire secretie van vele geneesmiddelen (bv. methotrexaat), waardoor hun toxiciteit kan toenemen.

De gegevens over de doeltreffendheid en veiligheid van lesinurad wijzen erop dat lesinurad enkel in aanmerking komt als tweedelijnsbehandeling, steeds in associatie met een xanthine-oxidase-inhibitor.

Het gebruik van lesinurad in monotherapie is niet ondersteund door studies. Voor meer informatie verwijzen we naar de Folia van juni 2017 en de Transparantiefiche "Jicht". De aanbevolen dosering is 200 mg eenmaal per dag.⁵⁻⁹ De kostprijs bedraagt € 34,44 voor één maand behandeling.

ramipril + amlodipine

Ramipril + amlodipine (Coramlo®, hoofdstuk 1.1.4.) is een nieuwe vaste associatie met als indicatie de behandeling van hypertensie bij volwassenen bij wie de bloeddruk reeds voldoende gecontroleerd wordt met ramipril en amlodipine afzonderlijk genomen. Deze geneesmiddelen hebben hun doeltreffendheid bewezen op morbiditeit en mortaliteit bij hypertensie en stabiel coronairlijden.^{10,11} De ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties zijn deze van de ACE-inhibitoren (hoofdstuk 1.7.1.) en de calciumantagonisten (hoofdstuk 1.6.). Dergelijke vaste associaties kunnen de therapietrouw vergemakkelijken maar de mogelijkheden voor doseringsaanpassing zijn geringer en er bestaat een risico van fouten door verwarring in de beschikbare sterktes. De beschikbare sterktes zijn 5mg/5mg, 5mg/10mg, 10mg/5mg en 10mg/10mg. De kostprijs voor drie maanden behandeling varieert van € 30 tot 57, afhankelijk van de sterkte.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

cladribine

Cladribine (Mavenclad®, hoofdstuk 13.2.2.) in orale vorm is in de markt gezet, met als indicatie de zeer actieve vormen van relapsing multiple sclerose (MS) (cladribine is reeds lang beschikbaar voor parenterale toediening voor de behandeling van bepaalde tumoren). Zijn werkingsmechanisme bij MS lijkt, via B- en T-lymfocyten, te berusten op een onderbreking van de cascade van immuunreacties betrokken bij MS. Cladribine vermindert het aantal recidieven per jaar. Er ontbreken echter vergelijkende studies met andere behandelingen. De praktijkrichtlijnen zijn niet unaniem wat betreft zijn plaats bij de behandeling van multiple sclerose: cladribine wordt als therapeutische optie aanbevolen door het *National Institute for Health and care Excellence (NICE)*, maar niet door *La Revue Prescrire* die stelt dat het bewijs van doeltreffendheid onvoldoende is en niet opweegt tegen het risico van ernstige ongewenste effecten (infecties en kanker).^{12,13}



De doeltreffendheid en veiligheid werden geëvalueerd in een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met 1.326 patiënten (gemiddelde leeftijd 39 jaar) die het afgelopen jaar minstens één recidief hadden. Het primaire eindpunt was het jaarlijks recidiefpercentage (JRP). De behandeling en follow-up werden uitgevoerd gedurende 2 jaar (2 behandelingscycli). Cladribine bij een cumulatieve dosis van 3,5 mg/kg verminderde het JRP ten opzichte van placebo: RR 0,43 (95%-BI, 0,34 tot 0,54, $p < 0,001$). Een hogere dosis cladribine (cumulatieve dosis van 5,25 mg/kg) toonde geen extra winst. De patiënten werden vervolgens gerandomiseerd en gedurende 2 jaar opgevolgd. Van de patiënten die cladribine kregen in de eerste fase, had 75 % geen recidief tijdens deze 2 extra jaren, versus 61% in de placebogroep. De patiënten onder cladribine hadden lymfopenie (22%), herpes, één overlijden (tuberculose) en 3 kankers. Een andere studie evalueerde het effect van cladribine + β -interferon versus β -interferon alleen, bij 26 patiënten met secundair progressieve MS met relapse-activiteit. De associatie toonde een voordeel op het JRP ten opzichte van placebo: 0,03 % versus 0,30 %.

Contra-indicaties zijn bepaalde infecties (HIV, tuberculose, hepatitis), immuundepressie, actieve maligniteit, matige tot ernstige nierinsufficiëntie, zwangerschap en borstvoeding. Het is raadzaam om het lymfocytengehalte, het optreden van infecties en van maligne aandoeningen op te volgen, en te starten met een doeltreffende anticonceptie tot minstens 6 maanden na de laatste inname, zowel bij mannen als bij vrouwen. De meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten zijn labiale herpes, zona, lymfopenie, rash, alopecie. Omwille van het risico van complexvorming met andere geneesmiddelen wordt een minimum van 3 uur tussen de inname van cladribine en van een ander geneesmiddel aanbevolen.^{14,15} De dosering is gericht op een cumulatieve dosis van 3,5 mg/kg over 2 jaar, met een behandeling gedurende 2 weken per jaar. De kostprijs bedraagt € 2.254.

dimethylfumaraat

Dimethylfumaraat (Skilarence®, hoofdstuk 12.3.2.4.3.) is een immunomodulator met als indicatie matige tot ernstige plaque psoriasis die een systemische behandeling vereist (dimethylfumaraat bestaat reeds onder een andere specialiteitsnaam voor de behandeling van MS). Dimethylfumaraat is doeltreffend versus placebo op klinische scores, maar werd niet vergeleken met de andere lokale of systemische behandelingen.



Dimethylfumaraat werd vergeleken met placebo en Fumaderm® (met dezelfde hoeveelheid dimethylfumaraat + 3 monoethylfumaraatzouten; niet gecommmercialiseerd in België), bij 704 patiënten gedurende 13 weken. De primaire eindpunten van deze studie waren de superioriteit van dimethylfumaraat ten opzichte van placebo wat betreft klinische eindpunten: Psoriasis Area Severity Index 75 (PASI 75, PASI-score-reductie van minstens 75%) en Physician's Global Assessment (PGA), en de non-inferioriteit ten opzichte van Fumaderm® op PASI 75. Dimethylfumaraat vertoonde superioriteit ten opzichte van placebo. De PASI 75-score werd bereikt bij 37,5% van de patiënten die dimethylfumaraat kregen en 15,3% van de patiënten die placebo kregen, verschil van 22,2%. Een PGA-score van "clear" of "almost clear" werd bereikt bij 33% van de behandelde patiënten versus 13% van de patiënten die geen behandeling kregen: verschil van 20%. Dimethylfumaraat is niet inferieur aan Fumaderm® met een verschil van -2,8% (non-inferiority marge van -15%).¹⁶⁻¹⁷

De meest gerapporteerde ongewenste effecten zijn warmte-opwellingen en gastro-intestinale stoornissen in het begin van de behandeling, evenals lymfopenie. Ernstige ongewenste effecten zijn zeldzaam en zijn deze van immunomodulatoren: risico van infectie, kankers, progressieve multifocale leuko-encefalopathie, Fanconi-syndroom. Dimethylfumaraat is niet onderzocht bij patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie en is in deze situaties gecontra-indiceerd, evenals tijdens de zwangerschap en borstvoeding, of bij patiënten met ernstige gastro-intestinale stoornissen. Het is aan te raden het bloedbeeld en de lever- en nierfunctie tijdens de behandeling te controleren. Er zijn geen gegevens over interacties tussen dimethylfumaraat en CYP450 of transporteiwitten, wat onwaarschijnlijk lijkt. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van andere psoriasisbehandelingen, nefrotoxische stoffen, alcohol of geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (als de patiënt diarree heeft na inname van dimethylfumaraat). De dosering is progressief te verhogen in functie van wat verdragen wordt, met een maximum van 720 mg p.d.¹⁸⁻¹⁹ De kostprijs voor een gemiddelde dosering van 360 mg p.d. bedraagt € 229/maand.

Nieuwigheden in de oncologie

telotristat-ethyl

Telotristat-ethyl (Xermelo® ▼, hoofdstuk 3.6.5.), is een nieuw geneesmiddel met als indicatie de behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïdsyndroom bij volwassenen, in associatie met een somatostatine-analoog, bij onvoldoende controle met een somatostatine-analoog. Het vermindert de secretie van serotonine dat een rol speelt bij de secretie, motiliteit en ontsteking van het maagdarmstelsel, en verhoogd is bij patiënten met carcinoïdsyndroom.



Telotristat werd getest bij 135 patiënten met goed gedifferentieerde gemetastaseerde neuro-endocriene tumor en carcinoïdsyndroom, die ondanks behandeling met een somatostatine-analoog nog minstens 4 ontlastingen per dag vertoonden. Deze dubbelblinde studie evalueerde de doeltreffendheid van telotristat 250 of 500 mg 3x/d + somatostatine-analoog versus somatostatine-analoog alleen, gedurende 12 weken. De studie werd gevolgd door een open-label follow-up van 36 weken om de gebruiksveiligheid op lange termijn te evalueren bij doses van 500 mg 3x/d. Het maximale effect werd verkregen na 6 weken behandeling, met een vermindering van het aantal ontlastingen per dag na 12 weken (primair eindpunt) van -1,4 onder telotristat 250 en 500 mg, en -0,6 onder placebo (gemiddeld verschil -0,8, 95%-BI, -1,2 tot -0,3, $p < 0,001$). Tijdens de follow-up (36 weken) ontwikkelde 8% van de patiënten obstipatie. De dosis van 500mg 3x/d biedt geen extra voordeel en is geassocieerd met meer ongewenste effecten.²⁰⁻²²

De meest gerapporteerde ongewenste effecten in de studies waren buikpijn, nausea, hoofdpijn, flatulentie, verminderde eetlust, perifeer oedeem, koorts, moeheid en stijging van de yGT-waarden. Het wordt aanbevolen om te controleren op verhoogde leverenzymen, obstipatie of depressieve stoornissen. Het gebruik ervan wordt niet aanbevolen bij ernstige nier- of leverinsufficiëntie. Telotristat is een inductor van CYP2B6 en kan de werkzaamheid van geneesmiddelen die substraat zijn van CYP3A4 verminderen. De aanbevolen dosis is 250 mg 3x p.d. De kostprijs bedraagt € 1.034 voor 1 maand behandeling.

Schrappingen

methoxsaleen

Methoxsaleen (Mopsoralen®, hoofdstuk 15.7.5.) is uit de markt genomen om economische redenen, en er bestaat geen specialiteit meer op basis van psoralenen. Methoxsaleen werd gebruikt in combinatie met blootstelling aan UV-A-stralen (PUVA-therapie) voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis die niet voldoende reageert op lokale behandelingen en bij falen van een behandeling met UV-B-stralen. [zie ook Folia maart 2018] en ook voor de behandeling van vitiligo. Methoxsaleen kan worden ingevoerd uit Frankrijk of Duitsland (Meladinine® 10 mg).

morfinesulfaat in oplossing

Morfinesulfaat in een oplossing met normale afgifte voor oraal gebruik (**Oramorph®**, hoofdstuk 8.3.1.) is uit de markt genomen. Er is geen specialiteit meer op basis van morfineoplossing voor oraal gebruik op de markt, enkel nog tabletten. Morfinesiroop kan wel nog magistraal worden bereid.

piperonylbutoxyde

De associatie malathion + permethrine + piperonylbutoxyde (Para Plus®, hoofdstuk 15.1.5.) is uit de markt genomen. Dit was het laatste geneesmiddel tegen hoofdluizen op de markt. Lotions op basis van pediculiciden, vooral in associatie, kunnen leiden tot resistentie en toxiciteit. Associaties werden afgeraden. Niet-medicamenteuze methodes (mechanische verwijdering door de "nat-kam-methode") en dimeticon zijn doeltreffend voor de behandeling van hoofdluizen. Deze methodes zijn niet toxisch en leiden niet tot resistentie.²³

Specifieke bronnen

- 1 EMA-EPAR assessment report Suliqua®
- 2 Suliqua® SKP
- 3 Med Lett Drugs Ther. 2017 Aug 14;59(1527):136-8
- 4 Med Lett Drugs Ther. 2017 Jan 30;59(1513):19-21
- 5 Martindale, the complete drug reference
- 6 British National Formulary
- 7 EMA. EPAR-assessment report Zurampic®
- 8 Lesinurad (Zurampic) for Gout-Associated Hyperuricemia. The Medical Letter, 2016; 58 :148-150.
- 9 Transparantiefiche Jicht, <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/10/summary>
- 10 La Revue Prescrire 2009, 29 (311)
- 11 La Revue Prescrire 2012, 32 (343)
- 12 Cladribine for multiple sclerosis DTB 2018;56:21-24
- 13 Cladribine et sclérose en plaques, LRP 2018,38(416): 419
- 14 EMA. EPAR-assessment report Mavenclad®
- 15 Mavenclad® SKP
- 16 Skilarence® SKP
- 17 EMA-EPAR-assessment report-Skilarence®
- 18 Newer agents for psoriasis in adults, BMJ 2014;349:g4026
- 19 Supplément interactions médicamenteuses LRP juni 2018
- 20 EMA. EPAR-assessment report Xermelo®
- 21 Xermelo® SKP

22 Telotristat Ethyl (Xermelo®) for Carcinoid Syndrome Diarrhea. Med Lett Drugs Ther. 2017 Jul 17;59(1525):119-20

23 Pédiculose du cuir chevelu" Rev Prescrire 2017 ; 37 (402) : 291-293.

Colofon

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).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.