

## OVER HET GE-BU, VOORJAAR 2019

### GE-BU DIGITAAL VITAAL!

Het Ge-Bu (Geneesmiddelenbulletin) is een echt online tijdschrift geworden. Het is toegankelijk via een fraaie website, de digitale nieuwsbrief 'NU-in-het-Ge-Bu' en een geheel vernieuwde Ge-Bu-app. 'NU-in-het-Ge-Bu' vestigt de aandacht op de meest recente artikelen via een maandelijks mailoverzicht, waarvoor men zich gratis kan aanmelden. 'NU-in-het-Ge-Bu' kent inmiddels zo'n 7000 digitale lezers. Een gedrukte versie van NU-in-het-Ge-Bu wordt verspreid via Medisch Contact en Pharmaceutisch Weekblad, zoals voorheen de papieren versie van het volledige Geneesmiddelenbulletin. De papieren versie van het Ge-Bu is tegen betaling nog per post te krijgen of gratis te downloaden van de website. De gratis te downloaden Ge-Bu-app biedt alles wat de website ook heeft.

Het Ge-Bu is samen met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, het Zorginstituut Nederland, het Bijwerkingencentrum Lareb en het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik één van de vijf partijen die door de Nederlandse overheid gefinancierd wordt om zorgverleners te informeren over zinnig en veilig gebruik van geneesmiddelen (G5). Het Ge-Bu heeft daarbij een aanvullende taak wat betreft medische hulpmiddelen.

Als het gaat om het naar buiten brengen van informatie legt het Ge-Bu zichzelf een strenge wetenschappelijke normering op, overeenkomstig de principes van de evidence based medicine. Dat betekent dat bewijs voor effectiviteit zo veel mogelijk is gebaseerd op gerandomiseerde studies en/of meta-analyse hiervan. Bij de beoordeling en toetsing hiervan is steeds een grote groep deskundigen betrokken ter ondersteuning van auteurs en redactieteam. Bevindingen van wetenschappelijk onderzoek, ook als deze al als veelbelovend gepubliceerd zijn in vooraanstaande medische tijdschriften als de NEJM, JAMA of Lancet, worden dus altijd aanvullend gewogen. Dat geldt ook voor onderzoeksresultaten waarop richtlijnmakers of beleidsmedewerkers hun keuzes baseren.

Het Ge-Bu wil laten zien wat de waarde is van onderzoeken naar geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, afgemeten aan de hoogste wetenschappelijke normen. Het niet maximaal transparant zijn over de feitelijke wetenschappelijke waarde van onderzoeksresultaten die toegepast worden of kunnen worden in de medische

praktijk, kan het vertrouwen in die medische praktijk schaden. Dit geldt nog meer voor onderzoeksresultaten die een plek verwerven in richtlijnen. Daarom meldt het Ge-Bu het ook als er nauwelijks of geen bewijs te vinden is voor een bepaalde interventie. Helaas valt dat niet altijd in goede aarde bij hen die met zo'n interventie commerciële of beleidsmatige doelen voor ogen hebben.

Het Ge-Bu kan niet zonder de leden van Redactiecommissie en Wetenschappelijke Adviesraad en de niet-vaste medewerkers (auteurs en referenten). Aan deze onmisbare en inspirerende mensen is daarom zoals altijd veel dank verschuldigd!

Samengevat. Het Ge-Bu heeft en houdt een belangrijke taak bij het informeren van zorgverleners over rationeel gebruik van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen. Het Ge-Bu koestert de eigen onafhankelijkheid en verantwoordelijkheid, aansluitend bij die van andere door de overheid gesubsidieerde partijen op het terrein van informatievoorziening over goed gebruik van geneesmiddelen in Nederland.

Tot slot een oproep aan u als huidige lezer. Wijs collega's en andere belangstellenden in uw omgeving of netwerk op onze website ([www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)), app ([Google Play Store](#) en [App Store](#)) of maandelijks nieuwsbrief 'NU-in-het-Ge-Bu'. Het zal onze digitale vitaliteit nog verder vergroten!

Mede namens het Redactieteam,  
Hein Janssens, hoofdredacteur

## I · N · H · O · U · D

**Metformine met gereguleerde afgifte** 38

**Nieuw geneesmiddel: dimethylfumaraat bij psoriasis** 44

## **METFORMINE MET GEREGULEERDE AFGIFTE**

### **Verondersteld voordeel niet bewaarheid**

mw D.M. Corbijn, BSc, mw drs M.A.E. Nieuwhof

*Metformine, Glucient® SR (Consilient Health), tabletten met gereguleerde afgifte 500, 750 en 1000 mg*

In theorie zou het diabetesmiddel metformine met gereguleerde afgifte (MGA) minder gastro-intestinale bijwerkingen veroorzaken dan metformine zonder gereguleerde afgifte. Dit komt echter niet overtuigend naar voren uit onderzoek. Eerder stelde de fabrikant van Glucient® SR op de website dat metformine MGA een "gunstig gastro-intestinaal profiel" heeft op basis van onderzoeken van lage kwaliteit. De fabrikant heeft vrij opmerkelijk deze claim inmiddels van de website verwijderd, zich mogelijk realiserend dat het bewijs zeer mager is. Dit blijkt ook in dit Ge-Bu-artikel. Bij de registratie van Glucient® SR is het bijwerkingenprofiel niet als beoordelingscriterium meegenomen. Het overgebleven voordeel van metformine MGA is het gebruiksgemak voor de diabetespatiënt (eenmaal daags gedoseerd). Meer gebruikersgemak kan meer therapietrouw impliceren. De invloed van verbeterde therapietrouw op de HbA<sub>1c</sub>-waarden of op micro- of macrovasculaire eindpunten is echter niet onderzocht. Het Ge-Bu geeft metformine MGA, dat recent op de Nederlandse markt werd toegelaten, een pilwaardering <sup>1</sup>.



## **Ge-Bu Plaatsbepaling**

- **Recent verscheen op de Nederlandse markt het diabetesmiddel metformine in de vorm van een tablet met vertraagde afgifte (MGA) dat minder gastro-intestinale bijwerkingen zou hebben.**
- **Uit onderzoek van matige kwaliteit blijkt dat er geen duidelijke aanwijzingen zijn dat metformine MGA minder gastro-intestinale bijwerkingen geeft dan metformine met gewone afgifte.**
- **Metformine MGA is twee tot drie keer duurder dan het gewone metformine.**
- **Bij gastro-intestinale bijwerkingen kan de dosering van metformine worden verlaagd en gliclazide worden toegevoegd aan de behandeling.**
- **Wanneer metformine helemaal niet wordt verdragen dan kan worden overgestapt op gliclazide.**
- **Vanwege gebrek aan bewijs voor een meerwaarde van Glucient® SR ten opzichte van metformine met gewone afgifte en vanwege de hogere kosten, krijgt het een Ge-Bu-pilwaardering <sup>1</sup>.**

### **Geen bewijs voor minder bijwerkingen**

De leverancier van Glucient® SR, een metformine MGA, heeft geclaimd dat metformine MGA een gunstig gastro-intestinaal profiel heeft ten opzichte van metformine met

gewone afgifte, in dit artikel verder 'gewone metformine' genoemd. Hierbij werd verwezen naar een aantal in dit artikel te bespreken onderzoeken. De onderzoeken bleken van lage kwaliteit en hebben een lage bewijskracht. Zo zijn de bijwerkingen in slechts één van deze onderzoeken een primaire uitkomstmaat. Daarnaast wordt niet in alle onderzoeken vermeld hoe de bijwerkingen werden geregistreerd. In veel van de publicaties ontbreken essentiële onderzoeksgegevens zoals een powerberekening of de kenmerken van de ingesloten patiënten.

### **Website-informatie aangepast**

Zeer recentelijk, ten tijde van de laatste redactionele fase van dit artikel, heeft de producent van Glucient® SR zijn website-informatie aangepast. Alle claims dat metformine MGA minder bijwerkingen veroorzaakt, werden van de website Glucient-sr.nl verwijderd. Vanaf 1 april werd ook de prijs van het middel zodanig verlaagd dat het binnen de vergoedingslimiet kwam. De patiënt hoeft inmiddels niet meer bij te betalen.

### **De NHG-Standaard Diabetes mellitus**

De diagnose- en behandelrichtlijn voor huisartsen, de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2, concludeert dat er bij gastro-intestinale bijwerkingen geen reden is om metformine MGA te verkiezen boven gewone metformine. Het gebrek aan onderzoek van voldoende kwaliteit was hiervoor de reden. Metformine MGA heeft in deze standaard geen plaats gekregen bij de medicamenteuze behandeling. Bij bijwerkingen kan de dosering van metformine worden verlaagd en gliclazide worden toegevoegd. Wanneer gewone metformine helemaal niet wordt verdragen, kan worden overgestapt op gliclazide. Dit laatste is volgens de standaard aan de orde bij ongeveer 5% van de patiënten.<sup>1</sup>

### **Bio-equivalentie Glucient® SR?**

In geen enkele van de onderzoeken werd het specifieke product Glucient® SR onderzocht. Van Glucient® SR is volgens de fabrikant bio-equivalentie aangetoond met Glucophage® XR. Deze bio-equivalentie werd echter alleen aangetoond door de plasmaspiegels van beide producten te vergelijken. De bijwerkingen zouden echter worden veroorzaakt door concentratie van metformine in het darmlumen (zie kader). Het is dan ook onduidelijk of Glucient® SR een vergelijkbare invloed op de gastro-intestinale bijwerkingen zal hebben als Glucophage® XR. Daarnaast wordt in één studie Glumetza® onderzocht, een product waarmee bio-equivalentie met Glucient® SR niet is aangetoond. Alle drie de tabletten hebben bovendien een verschillend systeem voor gereguleerde afgifte (zie kader). Glucophage® XR en Glumetza® zijn in Nederland niet te verkrijgen.

### **Frequentie gastro-intestinale bijwerkingen Glucient® SR?**

Volgens de productinformatie van Glucient® SR komen de volgende gastro-intestinale bijwerkingen bij meer dan 10% van de patiënten voor: diarree, misselijkheid, braken, buikpijn en verlies van eetlust. Deze komen meestal voor

### Hoe veroorzaakt metformine gastro-intestinale bijwerkingen?

De fabrikant geeft aan dat metformine in Glucient® SR geleidelijker vrijkomt, en dit zou minder gastro-intestinale bijwerkingen veroorzaken.<sup>2</sup> Er zijn enkele theorieën over het mechanisme waarmee metformine gastro-intestinale bijwerkingen veroorzaakt. Zo zou metformine zorgen voor stimulatie van de secretie van serotonine in de darmen met als gevolg misselijkheid, braken en diarree. Toename van de hoeveelheid galzuren in de darm door verminderde opname door metformine zou zorgen voor verandering in het microbioom, directe verandering van de consistentie van de ontlasting en toename van de hoeveelheid water in de ontlasting door osmose, met diarree als gevolg. Een hogere concentratie van metformine in het darmlumen zou meer problemen veroorzaken.<sup>14</sup>

### Hoe werkt gereguleerde afgifte?

#### **Glucient® SR**

De tablet is een zogenoemd 'delayed release erosion matrix system'. De buitenlaag van de tablet is een polymeer, die na contact met vloeistof, door erosie langzaam metformine afgeeft.

#### **Glucophage® XR**

De tablet is een zogenoemd 'dual hydrophilic polymer system'. De buitenlaag bestaat uit een gelmatrix. Wanneer deze laag met vloeistof in contact komt, diffundeert metformine langzaam uit de binnenlaag door de gelmatrix naar buiten.

#### **Glumetza®**

Bij dit product wordt gebruik gemaakt van 'gastric-retentive technology' wat wil zeggen dat de tablet in de maag dusdanig opzwellt dat deze niet door kan naar de darmen. Tot de tablet volledig is afgebroken komt metformine langzaam in de maag vrij.

tijdens het begin van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen vanzelf. De gastro-intestinale verdraagbaarheid kan worden verbeterd door de dosering langzaam te verhogen.<sup>2</sup>

### Onderzoek naar bijwerkingen

In tegenstelling tot zeldzame bijwerkingen zijn veelvoorkomende bijwerkingen zoals de gastro-intestinale bijwerkingen bij metformine goed te onderzoeken in gerandomiseerd onderzoek. Zeldzame bijwerkingen komen meestal pas na jaren naar voren in observationeel onderzoek. De claim dat metformine MGA minder gastro-intestinale bijwerkingen veroorzaakt dan metformine zou dan ook goed onderbouwd kunnen worden met bewijs uit gerandomiseerd onderzoek. In een dergelijke

onderzoeksopzet is het verschil in bijwerkingen tussen deze twee geneesmiddelen bij voorkeur een primaire uitkomstmaat. Daarbij hoort een powerberekening die aangeeft hoeveel patiënten moeten worden ingesloten om een vooraf vastgesteld klinisch relevant verschil met voldoende statistische zeggingskracht aan te kunnen tonen.<sup>3</sup>

### Welk bewijs was er volgens de fabrikant?

Om een gunstig bijwerkingenprofiel te onderbouwen verwees de fabrikant in een inmiddels van de website verwijderde folder voor zorgverleners naar vijf gerandomiseerde en drie observationele onderzoeken<sup>4 5 6 7 8 9 10 11</sup>. Het verschil in bijwerkingen ten opzichte van gewone metformine is tijdens de registratieprocedure niet beoordeeld.<sup>2</sup>

### Het onderzoek ter discussie

Vijf gerandomiseerde onderzoeken naar de gastro-intestinale bijwerkingen van metformine MGA ten opzichte van gewone metformine laten wisselende resultaten zien. In drie onderzoeken werden bij gewone metformine meer bijwerkingen gevonden dan bij metformine MGA.<sup>4 6 7</sup> In één van deze onderzoeken werd dit verschil echter niet statistisch getoetst.<sup>4</sup> Eén onderzoek vond geen significant verschil<sup>5</sup> en bij één onderzoek werden bij metformine MGA meer bijwerkingen gevonden, maar was het niet duidelijk of dit verschil statistisch significant was.<sup>8</sup> In geen van deze onderzoeken waren de gastro-intestinale bijwerkingen een primaire of secundaire uitkomstmaat. De gevonden resultaten zijn daarmee slechts aanwijzingen en geen bewijs.

Het enige onderzoek dat gastro-intestinale bijwerkingen als primaire uitkomstmaat had was een retrospectieve cohortstudie.<sup>9</sup> In dit onderzoek werd geen verschil in bijwerkingen gevonden tussen metformine en metformine MGA. Dit onderzoek vond wel een statistisch significant verschil in gastro-intestinale bijwerkingen in het voordeel van metformine MGA bij patiënten die overstapten van gewone metformine naar metformine MGA en bij patiënten die voor het eerst startten met gewone metformine of metformine MGA.<sup>9</sup> De twee overige observationele onderzoeken lieten een gunstig effect van metformine MGA zien. Deze onderzoeken hadden echter dusdanige methodologische beperkingen dat er een hoog risico op bias was en de resultaten niet goed kunnen worden geïnterpreteerd.<sup>10 11</sup>

De hoofdpunten van de onderzoeken worden hieronder besproken.

### Onderzoek 1: verschil niet statistisch getoetst?

Het eerste onderzoek was een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar het effect van de overstap van gewone metformine naar metformine MGA (Glucophage® XR). Er werden meer gastro-intestinale bijwerkingen gevonden bij gewone metformine, maar er werd niet getoetst of dit verschil statistisch significant was.<sup>4</sup>

### Onderzoeksopzet

Alle 217 patiënten werden in een twee weken durende lead-in fase behandeld met gewone metformine (2 maal per dag 500 mg). De patiënten werden vervolgens ingedeeld in drie groepen. De eerste groep bleef

metformine in dezelfde dosering gebruiken. Groep twee en drie kregen metformine MGA (Glucophage® MGA) in twee verschillende doseringen, 1 maal daags 1000 mg of de eerste week 1 maal daags 1000 mg en vervolgens 1 maal daags 1500 mg. De bijwerkingen waren in dit onderzoek geen primaire of secundaire uitkomstmaat. Registratie van de bijwerkingen vond plaats door bij elk bezoek te vragen naar een aantal specifieke gastro-intestinale bijwerkingen. Dit waren buikpijn, anorectale problemen, obstipatie, verminderde eetlust, diarree, uitzetten van de buik, dyspepsie of brandend maagzuur, flatulentie, gastro-enteritis, gastro-oesofageale reflux en misselijkheid of braken. Daarnaast werden de spontaan gemelde bijwerkingen geregistreerd.

### **Resultaten**

Het percentage patiënten met gastro-intestinale bijwerkingen was in de metforminegroep met 39% groter dan de 29% in de metformine MGA-groep die een vergelijkbare dosering kreeg. Het is niet duidelijk of dit verschil statistisch significant is. In de lead-in periode zijn mogelijk al patiënten met de behandeling gestopt in verband met gastro-intestinale bijwerkingen. Dit kan in beide behandelgroepen hebben geleid tot een onderschatting van het aantal gastro-intestinale bijwerkingen.<sup>4</sup>

### **Onderzoek 2: geen significant verschil**

Het tweede onderzoek was een gerandomiseerd dubbelblind fase 3-onderzoek waarin metformine MGA (Glumetza®) werd vergeleken met gewone metformine. In dit onderzoek verschilden de gastro-intestinale bijwerkingen niet significant tussen de groepen.<sup>5</sup>

### **Onderzoeksopzet**

De bijwerkingen waren in dit onderzoek geen primaire of secundaire uitkomstmaat. De 750 ingesloten patiënten waren nog niet eerder met metformine behandeld. De patiënten werden gerandomiseerd over vier groepen:

1. 1 maal daags 1500 mg metformine MGA
2. 500 mg metformine MGA in de ochtend en 1000 mg in de avond
3. 1 maal daags 2000 mg metformine MGA
4. 500 mg gewone metformine in de ochtend en 1000 mg in de avond

De doseringen werden in alle groepen in twee tot drie weken opgebouwd. Het optreden van bijwerkingen werd geregistreerd door navraag en door observatie.

### **Resultaten**

Het aantal gastro-intestinale bijwerkingen gemeten over de gehele studieperiode verschilde niet significant tussen de verschillende groepen. Bij gewone metformine kwam bij 14,4% van de patiënten diarree voor, bij de drie metformine MGA-groepen was dit 14,2, 18,2 en 15,8% van de patiënten. Misselijkheid kwam voor bij respectievelijk 10,9% van de patiënten die metformine met normale afgifte gebruikten en bij 9,7, 7,7 en 8,2% van de patiënten die metformine MGA gebruikten. Eén van de tekortkomingen van dit onderzoek is dat niet duidelijk beschreven wordt, hoe de bijwerkingen exact zijn onderzocht.<sup>5</sup>

### **Onderzoek 3: onderzoeksopzet onduidelijk**

In dit gerandomiseerde onderzoek ondervonden patiënten die gewone metformine kregen meer bijwerkingen dan patiënten die metformine MGA kregen. Er zitten echter nogal wat onduidelijkheden in dit onderzoek. De onderzoeksopzet wordt in het artikel zeer summier beschreven. Zo vermelden de onderzoekers niet hoe de bijwerkingen precies zijn onderzocht. Ook vermelden zij niet of het aantal bijwerkingen een primaire of secundaire uitkomstmaat was. Zij geven niet aan of het onderzoek geblindeerd was uitgevoerd. De aanbevolen dosering van metformine MGA is 1 maal per dag, in dit onderzoek werd metformine MGA 2 maal per dag gebruikt.<sup>6</sup>

### **Onderzoeksopzet**

Er werden 90 patiënten geïncludeerd in het onderzoek en gerandomiseerd over drie groepen. De eerste groep kreeg gewone metformine in een dosering van 2 maal per dag 1000 mg. De twee andere groepen kregen metformine MGA in een dosering van respectievelijk 2 maal per dag 500 mg en 2 maal per dag 1000 mg. De dosering werd in één maand opgebouwd en gedurende 12 weken gecontinueerd. Uit de beschrijving van het afgiftesysteem kan worden geconcludeerd dat hier Glucophage® XR is onderzocht. De bijwerkingen waren in dit onderzoek geen primaire of secundaire uitkomstmaat. Er wordt niet beschreven hoe de bijwerkingen werden geregistreerd.

### **Resultaten**

Diarree kwam voor bij 12 patiënten die metformine met normale afgifte gebruikten en bij 2 en 3 patiënten die metformine MGA gebruikten (resp. 1000 en 2000 mg/dag). Dyspepsie kwam bij 12 patiënten die metformine met normale afgifte gebruikten en bij 3 en 6 patiënten die metformine MGA gebruikten (resp. 1000 en 2000 mg/dag). De verschillen tussen metformine en beide metformine MGA-groepen waren significant volgens de auteurs, maar betrouwbaarheidsintervallen worden niet gegeven.<sup>6</sup>

### **Onderzoek 4: ongelijke dosering**

Ook in dit vierde gerandomiseerde onderzoek kwamen bij gewone metformine meer gastro-intestinale bijwerkingen voor dan bij metformine MGA (Glucophage® XR). De dosering was in de metforminegroep echter twee keer hoger dan in de metformine MGA-groep. Deze dosering werd getitreerd op de maximaal verdraagbare dosis met betrekking tot de gastro-intestinale bijwerkingen. Een goede vergelijking van het verschil in bijwerkingen tussen de groepen is daarom niet mogelijk.<sup>7</sup>

### **Onderzoeksopzet**

In dit dubbelblinde onderzoek werden 253 patiënten met diabetes type 2 gerandomiseerd naar een behandeling met gewone metformine of metformine MGA. De dosis werd getitreerd totdat de eerste gastro-intestinale bijwerkingen optraden. Bij gewone metformine was dit gemiddeld 2000 mg per dag en bij metformine MGA 1000 mg per dag. Deze dosering werd vervolgens gedurende 6 maanden gebruikt. De auteurs vermelden niet hoe de bijwerkingen zijn geregistreerd. Voor de

statistische analyses verwijzen de auteurs naar eerder onderzoek.<sup>12</sup> Dit onderzoek was echter een patiënt-controleonderzoek en had een andere methodologische opzet.

### Resultaten

In beide groepen waren de bijwerkingen na 6 maanden afgenomen ten opzichte van 3 maanden. Opvallend is dat statistische significantie van het verschil in bijwerkingen tussen metformine MGA en gewone metformine alleen is bepaald ten opzichte van de resultaten bij metformine na 3 maanden gebruik. De verschillen tussen gewone metformine en metformine MGA zijn kleiner na 6 maanden, maar het is onduidelijk of deze wel of niet significant zijn. Het aantal gastro-intestinale bijwerkingen is laag, maar dit is niet verwonderlijk gezien het feit dat op gastro-intestinale bijwerkingen werd getitreerd. In onderstaande tabel staan de resultaten voor de gastro-intestinale bijwerkingen gespecificeerd.<sup>7</sup>

### Onderzoek 5: minder bijwerkingen bij dosisverlaging?

In het vijfde gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek werd metformine MGA (Glucophage<sup>®</sup> XR) vergeleken met gewone metformine. Gastro-intestinale bijwerkingen kwamen in dit onderzoek vaker voor bij metformine MGA. Bij gewone metformine was vanwege de bijwerkingen echter drie keer vaker een dosisverlaging nodig dan bij metformine MGA. Uit deze resultaten kan dan ook geen conclusie worden getrokken.<sup>8</sup>

### Onderzoeksopzet

Na een placebo lead-in periode van 4 weken werden de patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met eenmaal daags 2000 mg metformine MGA (Glucophage<sup>®</sup> XR) of tweemaal daags 1000 mg metformine met normale afgifte. Ook in dit onderzoek waren bijwerkingen geen primaire of secundaire uitkomstmaat en werd niet beschreven hoe de bijwerkingen werden geregistreerd.

### Resultaten

Gastro-intestinale bijwerkingen werden gerapporteerd in 10,6% van de patiënten die behandeld werden met metformine MGA en 8,8% van de patiënten die behandeld werden met gewone metformine. De meest voorkomende gastro-intestinale bijwerkingen waren diarree (8,8% bij metformine MGA en 7,7% bij gewone metformine) en misselijkheid (4,6% bij metformine MGA en 2,8% bij gewone metformine). Het aantal patiënten dat stopte met de studie in verband met gastro-intestinale

bijwerkingen was 1,4% in beide groepen. In de beschouwing van het onderzoek geven de onderzoekers aan dat in de metforminegroep drie keer vaker een dosisverlaging nodig was vanwege de bijwerkingen (38 vs. 13%). Waarschijnlijk dankzij deze dosisverlaging komen in dit onderzoek minder gastro-intestinale bijwerkingen voor bij gewone metformine, maar het is niet duidelijk of het verschil met metformine MGA significant is.<sup>8</sup>

### Onderzoek 6: alleen verschil in subcohorten

In dit retrospectieve cohortonderzoek werd geen verschil in bijwerkingen gevonden tussen gewone metformine en metformine MGA. In een subcohort met patiënten die overstapten van gewone metformine naar metformine MGA vanwege bijwerkingen, kwamen echter statistisch significant minder gastro-intestinale bijwerkingen voor na de overstap. Hetzelfde gold voor de bijwerking diarree. Bij de rest van de afzonderlijke gastro-intestinale bijwerkingen werden geen statistisch significante verschillen gevonden. Ook bij patiënten die voor het eerst werden behandeld, kwamen gastro-intestinale bijwerkingen en met name diarree in het eerste jaar vaker voor bij gewone metformine dan bij metformine MGA.<sup>9</sup>

### Onderzoeksopzet

In het onderzoek werd de incidentie van in medische dossiers gerapporteerde gastro-intestinale bijwerkingen van gewone metformine en metformine MGA vergeleken.<sup>9</sup> Dit onderzoek was het enige waarin de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen een primaire uitkomstmaat was. In het onderzoek werden 471 patiënten opgenomen die in de voorgaande twee jaar metformine of metformine MGA (Glucophage<sup>®</sup> XR) hadden gekregen. Er werd alleen gekeken naar de bijwerkingen die in het eerste jaar van de behandeling optraden en die leidden tot het staken van de behandeling. De onderzoekers vermelden niet of in deze studie is gecorrigeerd voor confounders.

Er werden drie verschillende subcohorten onderzocht:

1. gewone metformine versus metformine MGA (158 vs. 310 patiënten)
2. gewone metformine versus metformine MGA bij 205 patiënten die tijdens het onderzoek waren overgestapt van metformine op metformine MGA
3. gewone metformine versus metformine MGA bij patiënten die voor het eerst medicamenteus werden behandeld (363 vs. 65 patiënten).

### Resultaten

In het eerste subcohort werd geen verschil in gastro-intestinale bijwerkingen gevonden. De frequentie van bijwerkingen in de gewone metforminegroep kan mogelijk lager zijn uitgevallen, omdat de bijwerkingen van patiënten die tijdens het onderzoek overstapten van metformine met normale afgifte op metformine MGA niet zijn meegenomen in de metforminegroep.

Uit de resultaten van het tweede subcohort bleek dat gastro-intestinale bijwerkingen significant vaker voorkwamen in het eerste jaar van behandeling met gewone metformine dan na de overstap op metformine MGA (resp. bij

Tabel1. Aantal gastro-intestinale bijwerkingen<sup>7</sup>

	Gewone metformine		Metformine MGA	
	3 mnd	6 mnd	3 mnd	6 mnd
Aantal patiënten	119	124	115	120
Misselijkheid (n)	3	2	2	2
Braken (n)	5	1	3	0
Opgeblazen gevoel (n)	10	1	6	3
Malaise (n)	9	2	2	0

26,3 vs. 11,7% van de patiënten) bij vergelijkbare doseringen. Wanneer werd gekeken naar de afzonderlijke bijwerkingen kwam diarree significant vaker voor bij gewone metformine dan bij metformine MGA (resp. bij 18,1 versus 8,3% van de patiënten). Bij de overige afzonderlijke gastro-intestinale bijwerkingen werden geen statistisch significante verschillen gevonden.

In het derde subcohort bleken de patiënten die voor het eerst startten met gewone metformine in het eerste jaar significant meer gastro-intestinale bijwerkingen te melden dan patiënten die voor het eerst startten met metformine MGA (resp. 19,8 vs. 9,2%). Datzelfde geldt voor de bijwerking diarree (resp. 13,5 vs. 3,1%).<sup>9</sup>

### Onderzoek 7: geen samenhang

De auteurs concluderen dat metformine MGA (Glucophage® XR) beter wordt verdragen dan gewone metformine op basis van vier onafhankelijk van elkaar uitgevoerde observationele onderzoeken. De waarde van de resultaten is beperkt door de kleine opzet (21-28 patiënten) en de vele onduidelijkheden in de opzet en uitvoering. Twee van de onderzoeken hadden een prospectieve opzet, twee een retrospectieve opzet. De resultaten konden door dit verschil niet samen worden geanalyseerd.<sup>10</sup>

### Onderzoeksoopzet en resultaten

De vier studies onderzochten alle de verdraagbaarheid van metformine MGA (Glucophage® XR) na overstap van gewone metformine in verband met gastro-intestinale bijwerkingen.

In het eerste onderzoek werden 22 patiënten 12 weken na de overstap van gewone metformine naar metformine MGA gevolgd. 10 van de patiënten verdroegen metformine MGA in een dosering van 2000 mg per dag. Bij 12 van de patiënten moest de dosering van metformine MGA worden verlaagd naar 1500 of 1000 mg per dag.

Ook het tweede onderzoek had een prospectieve opzet. In dit onderzoek werden patiënten gemiddeld 4,7 maanden na de overstap gevolgd. 15 van de 24 patiënten (62%) verdroegen metformine MGA (dosering niet genoemd).

In het derde onderzoek werden de medische dossiers van patiënten die waren overgestapt van gewone metformine op metformine XR bekeken. 23 van de 28 patiënten (82%) verdroegen metformine MGA. De periode na overstap was gemiddeld 5,9 maanden.

In het vierde onderzoek werd het aantal gastro-intestinale bijwerkingen voor en na de overstap van gewone metformine op metformine MGA bekeken. Tijdens het gebruik van gewone metformine ondervonden 17 van de 22 patiënten (77%) gastro-intestinale bijwerkingen. Na de overstap op metformine MGA waren dit 2 van de 22 patiënten in een periode van 6 maanden.

Er is een aantal onduidelijkheden in deze onderzoeken. De patiëntkenmerken worden niet in de publicatie beschreven. Verder wordt niet vermeld of tijdens het gebruik van gewone metformine dosisaanpassing was geprobeerd om de bijwerkingen te verminderen. De duur van het gebruik van metformine is niet vermeld. Het is onduidelijk op welk moment na starten met metformine de therapie werd gestaakt. In het onderzoek werd niet vermeld welke gastro-intestinale

bijwerkingen voorkwamen. Daarnaast kan het placebo-effect bij metformine MGA groter zijn geweest omdat patiënten dit kregen voorgeschreven in de verwachting dat deze de bijwerkingen zouden verminderen.<sup>10</sup>

### Onderzoek 8: hoge uitval

In dit prospectieve cohortonderzoek werden na overstap van gewone metformine op metformine MGA (Glucophage® XR) weinig gastro-intestinale bijwerkingen gerapporteerd. De uitval was echter hoog (43%). Volgens de onderzoekers stopten deze patiënten vooral om sociale of economische redenen. De bijwerkingen in deze groep werden niet meegenomen in de resultaten. In dit onderzoek werd geen controlegroep meegenomen en het had een open-label-opzet. Het aantal deelnemers was laag (n=61) en was na uitval nog minder (n=35). 27 van deze patiënten had geen last van bijwerkingen na 6 maanden gebruik van metformine MGA. Het risico op bias is echter hoog in dit onderzoek.<sup>11</sup>

### Onderzoeksoopzet

In totaal werden 61 diabetespatiënten vanaf 18 jaar ingesloten. Deze patiënten gebruikten metformine met normale afgifte, al dan niet in combinatie met andere orale diabetesmiddelen. Deze patiënten werden overgezet naar metformine MGA en de dosering werd langzaam opgebouwd van 1 maal per dag 500 mg naar maximaal 2000 mg per dag. In dit onderzoek werd geen controlegroep meegenomen.

### Resultaten

26 patiënten stopten voortijdig met het onderzoek. Volgens de auteurs hadden de meeste van deze patiënten sociale of economische redenen, maar dit wordt niet nader uitgelegd. Het is onduidelijk of in deze groep ook patiënten de behandeling staakten vanwege de bijwerkingen. 27 van de 35 overgebleven deelnemers hadden geen last van bijwerkingen. Diarree kwam voor bij 5 patiënten, misselijkheid bij 2 patiënten en 1 patiënt had last van buikpijn. De waarde van deze resultaten is onduidelijk omdat geen vergelijking met een controlegroep heeft plaatsgevonden en de uitval van patiënten erg groot was. Het onderzoek was niet geblindeerd en het risico op bias is daardoor hoog.<sup>11</sup>

### Andere voor- of nadelen van metformine MGA

Metformine MGA heeft geen voordelen ten opzichte van gewone metformine. De werkzaamheid is gelijk, er is geen duidelijk bewijs voor een hogere therapietrouw en de prijs van metformine MGA is twee tot drie keer hoger dan die van metformine. De enige claim die de fabrikant nog op de website vermeldt, is het verbeterde gebruiksgemak omdat Glucient® SR slechts één maal per dag hoeft te worden ingenomen (glucient-sr.nl).

### Werkzaamheid?

De werkzaamheid van metformine MGA verschilt niet van gewone metformine. Het verschil in effectiviteit tussen metformine en metformine MGA werd onderzocht in drie gerandomiseerde en dubbelblinde studies.<sup>4 5 8</sup> De primaire uitkomstmaat in deze onderzoeken was de HbA<sub>1c</sub>-concentratie. Eén van de onderzoeken vond geen verschil in

**Tabel 2. Prijzen van metformine en metformine MGA**

Geneesmiddel	Merknaam®	DDD (mg)	Vergoedingsprijs/ 30 dagen (€)*
Metformine normale afgifte	Merkloos	2000	1,56 – 2,70
Metformine MGA	Glucient SR	2000	6,62
Gliclazide	Diamicron	60	4,81
	Merkloos	60	1,69-5,83

\*Vergoedingsprijs G-Standaard januari 2019. Er is geen rekening gehouden met couvertafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten.

HbA<sub>1c</sub>-concentratie na behandeling met metformine of metformine MGA.<sup>4</sup> De andere twee onderzoeken toonden aan dat metformine MGA niet-inferieur was aan metformine.<sup>5,8</sup>

### Therapietrouw hoger?

Een mogelijk voordeel van metformine MGA is dat deze tablet slechts één keer per dag ingenomen hoeft te worden in plaats van twee tot drie keer per dag. Dit zou de therapietrouw van patiënten kunnen verbeteren. In één retrospectieve cohortstudie werd een grotere therapietrouw gevonden bij patiënten die behandeld werden met metformine MGA (Glucophage® XR) in vergelijking met gewone metformine (respectievelijk 80% vs. 72%). In een subgroep van patiënten die overstapten van metformine naar metformine MGA verbeterde de therapietrouw van 62% naar 81% na de overstap van metformine naar metformine MGA. Deze verschillen zijn statistisch significant (betrouwbaarheidsintervallen niet vermeld).<sup>13</sup> Er zijn echter veel factoren die de resultaten hebben kunnen beïnvloeden. De dosering van metformine MGA was relatief laag. Dit heeft mogelijk minder bijwerkingen veroorzaakt met een positieve invloed op de therapietrouw. Daarnaast was metformine MGA nog niet geregistreerd in Schotland, waar het onderzoek is uitgevoerd. Het is daarom mogelijk niet aan doorsneepatiënten voorgeschreven (selectiebias) wat opnieuw de therapietrouw kan hebben beïnvloed.<sup>13</sup> Het is onduidelijk of een verbeterde therapietrouw ook invloed heeft gehad op de surrogaat-uitkomstmaat HbA<sub>1c</sub>, of op harde cardiovasculaire of microvasculaire uitkomstmaten omdat dit niet is onderzocht.

### Wat zijn de kosten?

De leverancier van Glucient® SR heeft per 1 april 2019 de prijs van het geneesmiddel verlaagd. Een behandeling met metformine MGA was aanvankelijk vier tot zes keer duurder dan een behandeling met gewone metformine. Vanaf dit moment valt de prijs binnen de vergoedingslimiet en hoeft de patiënt niet meer bij te betalen. Een behandeling met metformine MGA is nog steeds twee tot drie keer duurder dan een behandeling met metformine en anderhalf keer zo duur als gliclazide (stap 2 in het in de NHG-Standaard aangeraden behandelplan).

### Onderzoekskenmerken

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl).

### Literatuurreferenties

1. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. Via: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-diabetes-mellitus-type-2>.
2. Productinformatie Glucient®. CBG-MEB. Glucient SR 1000 mg. Via: [https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=1113::SEARCH:NO::PO\\_DOMAIN,PO\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,121455](https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=1113::SEARCH:NO::PO_DOMAIN,PO_LANG,P3_RVG1:H,NL,121455). Geraadpleegd op: 21-1-2019.
3. Van Deventer K, Janssens HEJM. Klinische relevantie van onderzoeksuitkomsten - Wat schiet de patiënt ermee op? Ge-Bu 2019;53(1):1-11
4. Fujioka K, Pans M, Joyal S. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twice-daily immediate-release metformin to a once-daily extended-release formulation. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515-29.
5. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006 Apr;29(4):759-64.
6. Hameed M1, Khan K1, Salman S1, Mehmood N1 Dose Comparison And Side Effect Profile Of Metformin Extended Release Versus Metformin Immediate Release. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2017 Apr-Jun;29(2):225-229.
7. Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther. 2017 May 16;11:1481-1488.
8. Aggarwal N, Singla A, Mathieu C, Montanya E, Pfeiffer AFH, Johnsson E, Zhao J, Iqbal N, Bailey C. Metformin extended-release versus immediate-release: An international, randomized, double-blind, head-to-head trial in pharmacotherapy-naïve patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2018 Feb;20(2):463-467.
9. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin. 2004 Apr;20(4):565-72.
10. Feher MD, Al-Mrayat M, Brake J, Leong KS. Tolerability of prolonged-release metformin (Glucophage® SR) in individuals intolerant to standard metformin — results from four UK centres. Br J Diabetes Vasc Dis. 2007 Sept/Oct;7(5):225-228
11. Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2010 Mar 18;2:16.
12. Derosa G, Romano D, Bianchi L, D'Angelo A, Maffioli P. Metformin powder formulation compared to metformin tablets on glycemic control and on treatment satisfaction in subjects with type 2 diabetes mellitus. J Clin Pharmacol. 2015;55(4):409-414.
13. Donnelly LA, Morris AD, Pearson ER. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. Diabetes Obes Metab. 2009 Apr;11(4):338-42.
14. Fatima M, Sadeeqa S, Nazir SU. Metformin and its gastrointestinal problems: A review. Biomedical Research. 2018;29(11):2285-9.

*Dit artikel is het resultaat van een wetenschappelijke stage die mw D.M. Corbijn in het kader van haar opleiding tot apotheker heeft gevolgd op het redactiebureau van het Ge-Bu.*

## NIEUW GENEESMIDDEL: DIMETHYLFUMARAAT BIJ PSORIASIS

dr L.M.L. Stolk

Dimethylfumaraat (Skilarence®) is nieuw geregistreerd in 2017 voor de behandeling van psoriasis. Het is geen nieuw geneesmiddel, want het is al decennialang als niet-geregistreerd product verkrijgbaar. Na registratie werd het middel duurder. De werkzaamheid op korte termijn is nu voor psoriasis aangetoond in gerandomiseerd onderzoek. Er is geen onderzoek gedaan naar de werkzaamheid op langere termijn. De frequent voorkomende gastro-intestinale bijwerkingen beperken de toepasbaarheid van dimethylfumaraat.



### Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Dimethylfumaraat (DMF) vermindert de klachten bij psoriasis op korte termijn. Van de vijf behandelde patiënten heeft één extra patiënt een afname van de hoeveelheid laesies van meer dan 75% of heeft vrijwel geen psoriasisklachten meer.**
- **De werkzaamheid op lange termijn is niet onderzocht.**
- **Patiënten ondervinden veel hinder van met name de gastro-intestinale bijwerkingen, de uitval door bijwerkingen is hoog.**
- **Om het risico op ernstige infecties door leukopenie en lymfopenie te voorkomen, moet bij het gebruik van DMF om de drie maanden het bloedbeeld worden gecontroleerd.**
- **Het geregistreerde product is twee keer duurder dan de voorheen beschikbare apotheekbereidingen.**
- **Vanwege het ontbreken van gegevens over het effect op langere termijn en het ontbreken van vergelijkend onderzoek met andere psoriasismiddelen is de pilwaardering van dit geneesmiddel '+/-'.**

### Inleiding

In 2017 is dimethylfumaraat (DMF) geregistreerd voor 'de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die een systemische behandeling met geneesmiddelen moeten krijgen.<sup>1</sup> Dit geneesmiddel wordt echter in de tweede lijn al jarenlang als niet-geregistreerd geneesmiddel bij de behandeling van psoriasis toegepast. Patiënten waren daarbij aangewezen op door centrale bereidingsapotheken geproduceerde tabletten, al dan niet in combinatie met mono-ethylfumaraat (MEF).

Het exacte werkingsmechanisme van DMF en zijn metaboliet monomethylfumaraat (MMF) is niet bekend. Het zijn beide immuunmodulatoren en grijpen in op verschillende punten in het ontstekingsproces waardoor ontsteking wordt geremd en apoptose wordt gestimuleerd. Daarnaast remt DMF ook de proliferatie van keratinocyten.<sup>1 2 3</sup>

Voor registratie voor de behandeling van DMF bij psoriasis is een fase 3-onderzoek uitgevoerd, dat hieronder zal worden besproken.<sup>4</sup> Buiten dit registratieonderzoek zijn eerder al enkele onderzoeken naar de werkzaamheid van fumaraten gepubliceerd. In dit artikel wordt daarom ook een Cochrane systematisch literatuuroverzicht van dit onderwerp besproken.<sup>5</sup>

### Dimethylfumaraat in de Nederlandse psoriasisrichtlijnen

#### Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

In de richtlijn Psoriasis van de NVDV uit 2017 worden fumaraten aanbevolen als aanvangs- en lange-termijnonderhoudsbehandeling voor psoriasis. Volgens de NVDV is het langetermijnveiligheidsprofiel van fumaraten gunstig, maar zijn er relatief weinig gegevens beschikbaar over de effectiviteit en veiligheid van fumaraten op langere termijn.<sup>6</sup>

#### NHG-Standaard Psoriasis

In de NHG-Standaard Psoriasis uit 2014 staan als behandelmogelijkheden in de huisartsenpraktijk alleen middelen voor lokale behandeling van de huid vermeld. Wanneer met lokale behandeling volgens stappenplan onvoldoende resultaat wordt bereikt is verwijzing naar de tweede lijn aangewezen. In de tweede lijn kan worden begonnen met systemische therapie.<sup>7</sup>

### Registratieonderzoek

#### DMF in combinatie met MEF

In het registratieonderzoek werd DMF naast placebo ook vergeleken met DMF in combinatie met MEF om non-inferioriteit van DMF ten opzichte van de combinatie aan te tonen. In Duitsland is DMF/MEF al jarenlang geregistreerd onder de naam Fumaderm®.

De combinatie werd ook voor registratie van Fumaderm® in meerdere landen toegepast. Dit gebeurde niet op grond van gerandomiseerd onderzoek en de dosering van de combinatie werd empirisch bepaald. DMF zou in de combinatie het actieve bestanddeel zijn.<sup>8</sup> In Nederland worden tabletten met DMF en DMF/MEF door centrale bereidingsapotheken geproduceerd, als zogenoemde doorgeleverde bereiding.

In het gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde registratieonderzoek uit 2017 werd DMF vergeleken met het combinatiepreparaat met mono-ethylfumaraat (DMF/MEF) en placebo.<sup>4</sup>

De studiepopulatie bestond uit patiënten vanaf 18 jaar met matig tot ernstige psoriasis vulgaris (of 'plaque psoriasis' in Engelse literatuur). De twee primaire uitkomstmaten waren het percentage patiënten dat in week 16 een 75% afname van de Psoriasis Area and Severity Index (PASI 75)



score bereikte en het percentage patiënten dat in week 16 een score 0 of 1 in de Physician's Global Assessment (PGA) score bereikte. De patiënten werden verdeeld in drie groepen en kregen placebo of DMF of DMF/MEF geleidelijk opgebouwd tot een maximum van 720 mg DMF per dag. Het verschil tussen DMF en placebo werd getoetst op superioriteit. Het verschil tussen DMF en DMF/MEF werd alleen getoetst op non-inferioriteit op het aantal patiënten met een 75% afname van de PASI-score. De non-inferioriteitsmarge werd vastgesteld op een verschil van maximaal 15% (bovenmarge 95%BI) van DMF ten opzichte van DMF/MEF.

**Onderzoeksnaam:** BRIDGE trial (naam niet uitgelegd)

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra

**Financiering:** het onderzoek werd gesponsord door Almirall (producent Skilarence®)

**Belangenverstrengeling:** 8 van de 8 auteurs

**Powerberekening:** de onderzoekers verwachtten een verschil na 16 weken van 40 procentpunten tussen de fumarat-groepen en de placebogroep van het aantal patiënten met een afname van 75% of meer op de PASI-score, en een verschil van 30 procentpunten in de afname van de PGA-score. Op grond van deze verschillen en een  $\alpha$  van 0,05, 15% uitval en 99% power was het totaal aantal benodigde patiënten 690 (278 per actieve groep en 138 in de placebogroep)

**Non-inferioriteitsmarge:** voor de vergelijking van DMF met DMF/MEF ten aanzien van de PASI 75 werd uitgegaan van een maximaal verschil van 15% op de bovenmarge van het 95% betrouwbaarheidsinterval

**Insluitingscriteria:** leeftijd  $\geq$  18 jaar en matige tot ernstige psoriasis (gedefinieerd als PASI  $>$  10, PGA  $>$  3, en psoriasis op meer dan 10% van het lichaamsoppervlak)

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** intolerantie voor fumaraten of te weinig effectiviteit bij eerder gebruik van fumaraten, lage waarden van leukocyten en/of lymfocyten

**Analyse van de resultaten:** 'intention-to-treat' met 'last observation carried forward'

**Onderzoeksduur:** 16 weken waarvan 9 weken voor dosistitratie. Bij intolerantie was na week vier dosisvermindering tot de hoogst verdraagbare dosis toegestaan

**Randomisatie:** via een 'web based response system'

**Aantal patiënten:** in totaal 700, 279 in de DMF-groep, 283 in de DMF/MEF-groep en 137 in de placebogroep. Uitval: 129 in de DMF-groep, 107 in de DMF/MEF-groep en 40 in de placebogroep, waarvan resp. 64, 70 en 6 door bijwerkingen (meest gerapporteerde reden voor uitval)

**Patiëntenkenmerken:** gemiddelde leeftijd 44,3 jaar, 65,2% mannen, basiswaarde PASI-totaalscore was 16,3, basiswaarde percentage aangedane huidoppervlak was 21,7%

**Trialregistratienummer:** NCT01726933/Eudra-CT2012- 000055-13

Na 16 weken werd bij 37,5% van de patiënten in de DMF-groep en bij 15,3% van de patiënten in de placebogroep een afname van 75% of meer op de PASI-score waargenomen. Het verschil van 22,2% (99,24%BI=10,7-33,7) was statistisch significant. DMF was non-inferieur aan DMF/MEF, in de DMF/MEF-groep bereikten 40,3% van de patiënten een 75% verbetering op de PASI-score. Het verschil tussen DMF en DMF/MEF was -2,8% (99,24%BI=-14,0-8,4).

Bij respectievelijk 33,0%, 37,4% en 13,0% van de patiënten in de DMF-, DMF/MEF- en de placebogroep was de PGA-score na 16 weken 0 of 1 (geen of vrijwel geen laesies). Het verschil tussen DMF en placebo was statistisch significant (20,0% [99,24%BI=9,0-31,0]).

De uitval door bijwerkingen was hoog in dit onderzoek, 22,9% (64/279) in de DMF-groep, 24,7% (70/283) in de DMF/MEF-groep ten opzichte van 4,4% (6/137) in de placebogroep. In de DMF-groep werden van alle bijwerkingen maagdarmklachten het meest gemeld, 38,7% diarree, 39,8% buikpijn en 10,8% misselijkheid.<sup>4</sup>

## Eerder onderzoek

In 2015 is een Cochrane systematisch literatuuroverzicht gepubliceerd over fumaarzuuresters bij psoriasis.<sup>5</sup> De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid van DMF was het verschil in PASI-score. Een tweede primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten dat stopte in verband met bijwerkingen. De duur van de studies was 12 tot 16 weken.

**Soort onderzoek:** systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

**Financiering:** The Cochrane Collaboration Skin Group

**Belangenverstrengeling:** geen van de 7 auteurs

**Insluitingscriteria:** gerandomiseerde onderzoeken waarbij fumaarzuuresters (inclusief DMF monotherapie) bij psoriasis patiënten werden vergeleken met placebo of andere systemische psoriasismiddelen

**Primaire uitkomstmaten:** 1. PASI-score en 2. percentage deelnemers dat stopte in verband met bijwerkingen

**Aantal ingesloten publicaties:** 80 gevonden, 11 nader onderzocht, 6 publicaties ingesloten. Twee van de onderzoeken waren alleen als abstract beschikbaar, één onderzoek werd gepubliceerd als 'brief communication' en één als 'letter to the editor'

**Aantal patiënten:** totaal 544 patiënten, variërend van 27 tot 175 patiënten per studie

**Onderzoeksduur:** 12-16 weken

**Kwaliteit bewijs:** laag bij 3 studies en zeer laag bij 1 studie (PASI-score). Laag bij 1 studie en zeer laag bij 1 studie (bijwerkingen die tot stoppen studie leidden)

Tabel 1. Resultaten PASI 75-score na 16 weken<sup>a</sup>

	DMF	DMF/MEF	Placebo
Aantal patiënten	267	273	131
Aantal responders (%)*	37,5	40,3	15,3

\* percentage patiënten met PASI-score  $>$  PASI 75

Van alle onderzoeken en uitkomstmaten met de PASI-score konden alleen de resultaten met betrekking tot het aantal patiënten dat meer dan 50% verbetering op de PASI-score behaalden worden geanalyseerd. Deze meta-analyse werd gedaan met 247 patiënten uit twee onderzoeken. Dit waren ook de enige twee onderzoeken die DMF onderzochten, de overige vier ingesloten studies onderzochten het combinatiepreparaat DMF/MEF. In de groep die 720 mg DMF gebruikten, bereikten 64 per 100 patiënten meer dan 50% verbetering ten opzichte van 14 per 100 patiënten in de placebogroep, met een relatief risico van 4,55 (95%BI=2,8-7,4). De kwaliteit van het bewijs bepaald via de GRADE-methodiek was laag. In het registratieonderzoek van Skilarence® was de PASI 50-score een secundaire uitkomstmaat. Ook hier werd een statistisch significant verschil tussen DMF en placebo gevonden met een relatief risico van 1,84 (betrouwbaarheidsinterval niet vermeld).

Van de tweede primaire uitkomstmaat met betrekking tot de bijwerkingen werden in de twee onderzoeken in het Cochrane systematische literatuuroverzicht geen resultaten vermeld.<sup>5</sup>

Het Cochrane systematische literatuuroverzicht nam ook één onderzoek op waarin een combinatiepreparaat met DMF en MEF werd vergeleken met methotrexaat.<sup>9</sup> In dit onderzoek werd geen significant verschil gevonden tussen DMF/MEF en methotrexaat. Het relatieve risico met betrekking tot de PASI 75-score van DMF/MEF ten opzichte van methotrexaat was 0,80 (0,28-2,29) na 12 weken behandeling. Ook het aantal bijwerkingen dat leidde tot stoppen van de behandeling was niet significant verschillend in beide groepen. Dit onderzoek was met 51 patiënten klein en volgens de auteurs van het systematische literatuuroverzicht van zeer lage kwaliteit.<sup>5</sup>

## Bijwerkingen

Volgens de productinformatie zijn de meest voorkomende bijwerkingen (> 1/10): lymfopenie en leukopenie, flushing (opvliegers), diarree, opgezette buik, buikpijn en misselijkheid. Vaak ( $\geq 1/100$ , < 1/10) treden op: eosinofilie, hoofdpijn, paresthesie, braken, vermoeidheid en verhoogde leverenzymen. Bij andere producten met DMF kwamen ook gevallen van opportunistische infecties voor, vooral van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).<sup>1</sup>

Voor Skilarence® is risicominimalisatie-materiaal beschikbaar. Daarin zijn adviezen opgenomen om het risico op ernstige infecties zoals PML te beperken. Het risico op infecties is groter bij onder meer lymfopenie en leukopenie, en bij aandoeningen zoals MS waarbij het immuunsysteem gecompromitteerd is. Hoe vaak PML voorkomt is niet exact bekend. PML is enkele keren voorgekomen bij onderzoek naar fumaraten bij MS.

Om het risico op ernstige infecties te verkleinen wordt aangeraden vooraf het bloedbeeld van patiënten te controleren. Bij leukopenie (<3,0.10<sup>9</sup>/l) en lymfopenie (<1,0.10<sup>9</sup>/l) of andere pathologische resultaten van bloedonderzoek, mag niet met de behandeling met fumaraten worden begonnen. Bij behandeling wordt aangeraden elke drie maanden een bloedonderzoek te doen en bij

lymfopenie en leukopenie de patiënt te controleren op de symptomen van opportunistische infecties.<sup>10</sup>

## Contra-indicaties, interacties, zwangerschap en borstvoeding

DMF is gecontraïndiceerd bij ernstige gastro-intestinale aandoeningen (niet nader omschreven), bij ernstige lever- of nierfunctiestoornissen en bij zwangerschap en bij borstvoeding.<sup>1</sup> Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Omdat er geen ervaring is met het gebruik van DMF tijdens de zwangerschap wordt in de NVDV-richtlijn aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd aangeraden anticonceptieve maatregelen toe te passen tijdens en tot twee weken na het staken van de behandeling. Ook wordt aangeraden om hen voor aanvang van het gebruik te testen op zwangerschap.<sup>6</sup>

## Beschouwing

Het onderzoek laat zien dat DMF verbetering geeft van de psoriasisklachten. Van de vijf patiënten die met DMF worden behandeld, bereikt er ten opzichte van placebo één meer de PASI 75-score en heeft één patiënt meer vrijwel geen psoriasislaesies meer. Een beperking van alle onderzoeken is de relatief korte duur van 16 weken. Adviezen over langdurig gebruik in richtlijnen zijn vooral gebaseerd op ervaring en zijn daarmee onvoldoende bewezen.

In een editorial bij het registratieonderzoek wordt aangegeven dat fumaraten een langere tijd nodig hebben om hun maximale effect te bereiken en dat er op langere termijn mogelijk een beter effect valt te verwachten dan uit het onderzoek blijkt.<sup>11</sup> Deze opmerking wordt echter niet onderbouwd met resultaten uit onderzoek. Bijwerkingen als leukopenie en lymfopenie kunnen het gebruik op langere termijn juist beperken.

Patiënten die eerder fumaraten hadden gebruikt en daar intolerant voor waren of bij wie het effect te laag was, werden van het registratieonderzoek uitgesloten. Dit kan de resultaten hebben vertekend.

Verbetering van de kwaliteit van leven gemeten met de Dermatology Life Quality Index (DLQI) was één van de secundaire uitkomstmaten in het registratieonderzoek. De resultaten daarvan worden niet in de publicatie van het onderzoek vermeld, maar staan wel in het openbare beoordelingsrapport bij de registratiedocumenten.<sup>1</sup> DMF geeft ten opzichte van placebo een statistisch significante verbetering van 3,23 (95%BI=1,78-4,64) op een schaal van totaal 30 punten. Hoewel de DLQI een gevalideerde vragenlijst is, vormen de resultaten uit dergelijke vragenlijsten in het algemeen geen hard bewijs. Daarnaast is de vraag in hoeverre een verbetering van 3,23 ook klinisch relevant kan worden genoemd.

Opvallend is dat in de DMF-groepen ongeveer een kwart van de deelnemers uitvalt door bijwerkingen, ten opzichte van nog geen 5% bij de placebogebruikers. Ook het totale aantal uitvallers in de DMF en DMF/MEF-groepen is hoog, ongeveer 40%.

De prijs van Skilarence® is ongeveer twee keer hoger dan de apotheekbereidingen (tabel 2). Deze apotheekbereidingen mogen inmiddels niet meer worden verstrekt nu er een geregistreerd product met DMF op de markt is

**Tabel 2. Prijzen DMF**

Stofnaam	Merknaam®	Dosering (DDD)	Kosten per 30 dagen (€)
DMF	Skilarence	480 mg*	290,40
	'Psorinovo' MVA (eigen bereiding)		149,53
	'DMB' (eigen bereiding)		146,88

DDD: 'Defined Daily Dose', MGA: met geregleerde afgifte. Prijzen gebaseerd op de G-standaard van de KNMP van januari 2019. Er is geen rekening gehouden met couvertafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten.

\* DDD nog niet bepaald. Hier is uitgegaan van 480mg per dag (de laagste onderhoudsdosering). De maximale dagdosering is 720 mg per dag.

gekomen. De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) heeft onlangs een zogenoemd standpunt gepubliceerd waarin zij aangeven dat DMF met verlengde afgifte (Psorinovo®) in uitzonderingsgevallen voorgeschreven zou moeten kunnen worden. Dit betreft onder meer patiënten die ernstige bijwerkingen ondervinden of patiënten die al jarenlang naar tevredenheid het niet-geregistreerde product gebruiken. De procedure voor het voorschrijven van het niet-geregistreerde product is te vinden op de website van de NVDV.<sup>12</sup>

Samengevat is DMF wat betreft de werkzaamheid een goede optie bij de behandeling van psoriasis, maar wordt de toepasbaarheid beperkt door de gastro-intestinale bijwerkingen. Vanwege het ontbreken van gegevens over het effect op langere termijn en het ontbreken van vergelijkend onderzoek met ander psoriasismiddelen is de pilwaardering van dit geneesmiddel '+/-'.

#### Literatuurreferenties

1. Productinformatie Skilarence®. Via: [www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/).
2. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2018. Via: <https://www.knmp.nl/producten/knmp-kennisbank>.
3. Goodman&Gilman's The pharmacological basis of therapeutics 13th edition. Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R. New York: Mc Graw Hill Medical, 2018.
4. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, van de Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG, Tebbs VM, Pau-Charles I. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm®- and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol 2017 Mar;176(3):615-23.
5. Atwan A, Ingram JR, Abbott R, Kelson MJ, Pickles T, Bauer A, Piguet V. Oral fumaric acid esters for psoriasis. Cochrane Database of Syst Rev 2015(8): CD010497.
6. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Psoriasis multidisciplinaire evidence based richtlijn (2017). Via: [http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/190325\\_definitieve-versie-richtlijnherziening-psoriasis-2017.pdf](http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/190325_definitieve-versie-richtlijnherziening-psoriasis-2017.pdf)
7. Van Peet PG, Spuls PhI, Ek JW, Lantinga H, Lecluse LLA, Oosting AJ, Visser HS, Burgers JS, Geijer RMM, Kolnaar BGM, Eizenga WH. NHG-Standaard Psoriasis(derde herziening). Huisarts Wet 2014;57(3):128-35.
8. Landeck L, Asadullah K, Amasuno A, Pau-Charles I, Mrowietz U. Dimethyl fumarate (DMF) vs. monoethyl fumarate (MEF) salts for the treatment of plaque psoriasis: a review of clinical data. Arch Dermatol Res. 2018 Aug;310(6):475-483.
9. Fallah Arani S, Neumann H, Hop WC, Thio HB. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. Br J Dermatol. 2011 Apr;164(4):855-61.
10. Risico-minimalisatiemateriaal betreffende dimethylfumaraat voor zorgverleners. Via: [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl)
11. Balak DM. Dimethyl fumarate finally coming of age. Br J Dermatol 2017 Mar; 176(3):563-64.
12. Standpunt geregistreerde en niet-geregistreerde fumaraten. NVDV 2019. Via: <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2015/05/2019-03-18-Standpunt-geregistreerde-en-niet-geregistreerde-fumaraten.pdf>.

## NIEUWE APP



# DOWNLOAD DE GE-BU APP!



Android



iOS



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

### Redactieteam

dr HJEM Janssens, huisarts, hoofdredacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw drs S van der Heijden, apotheker/redacteur

### Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr CA van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist io | T Luchtman, huisarts | mw dr F van Stiphout, internist io | dr HIJ Wildschut, gynaecoloog np

### Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van  
het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht  
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht  
Tel. 030 – 282 33 60  
E-mail: [info@ge-bu.nl](mailto:info@ge-bu.nl)  
Website: [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

### Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629