

ken. Van pioglitazon zijn niet de nadelige cardiovasculaire bijwerkingen zoals van rosiglitazon bekend. Een nadeel is de grote kans op gewichtstoename. Voorts kan het de botdichtheid doen afnemen en zijn de effecten op lange termijn niet onderzocht. Thiazolidinedionen zijn bovendien niet zonder risico: er is kans op vochtretentie, decompensatio cordis en osteoporose.

- Voeg *NPH-insuline* vóór de nacht toe (R. Holman). Hiervoor zijn goede argumenten. De consensus van zowel Amerikaanse als Europese diabetologen is dat gestreefd moet worden naar een geglycosyleerd Hb van maximaal 6,5%. Het is twijfelachtig of toevoeging van nog méér relatief dure orale middelen dat doel kan waar maken. Uit een groot prospectief onderzoek in het Verenigd Koninkrijk, maar ook uit andere onderzoeken, blijkt dat hiermee een gemiddelde absolute daling van het HbA_{1c} van niet meer dan 0,5-1% kan worden gehaald; met insuline is dat al snel 1,5 tot 3,5%. NPH-insuline eenmaal 's avonds is met de moderne hulpmiddelen geen overmatige belasting. Toename van het gewicht is te verwachten, maar is meestal bescheiden, in de orde van 2-3 kg, en een dieet is toch al noodzakelijk. NPH-insuline kan goed met sulfonyleureumderivaten worden gecombineerd; het is zelfs af te raden deze onmiddellijk te staken.
- Voeg *exenatide* 2 x daags s.c. toe (D.J. Drucker): Exenatide is een incretinemimeticum en bindt zich aan de 'glucagon-like peptide'-receptor (glp-receptor) en verhoogt de secretie van insuline door de B-cellen en onderdrukt de afgifte van glucagon. De normale glucagonafgifte en andere hormonale reacties op hypoglycemie blijven gehandhaafd. Exenatide vertraagt de lediging van de maag, remt zodoende de eetlust en bevordert afname van het gewicht. Exenatide verlaagt in combinatie met biguaniden en sulfonyleureumderivaten het HbA_{1c} met 1-1,5%. De effecten op lange termijn zijn nog niet onderzocht. Misselijkheid en een vol gevoel treden bij ca. 20% van de patiënten op – en het is duur. Zelfs is een sporadisch voorkomende pancreatitis post of propter dit middel beschreven.

Reacties

Op deze uitnodiging van de redactie van de NEJM kwamen 6455 reacties uit 123 landen binnen, ongeveer gelijk verdeeld over de beroepsgroepen (diabetologen, generalisten, huisartsen en studenten). De helft zou kiezen voor NPH-insuline voor de nacht, de rest was evenredig verdeeld tussen de twee andere antidiabetica. De inzenders uit Azië en Europa kozen in meerderheid vóór insuline, de Noord Amerikanen kozen meestal voor exenatide 2 x daags. De kans op gewichtstoename door insuline woog daar kennelijk zwaarder, maar ook de patiëntvriendelijkheid speelde een rol. Meer dan 400 inzenders lichtten hun keuze via internet toe. Daaruit bleek ook dat er vrij-

wel algemene consensus bestaat over één ding, namelijk de noodzaak van verandering van "leefstijl": dieet, afvallen en intensief bewegen.

Belangenverstengeling: alle auteurs zijn financieel ondersteund door farmaceutische bedrijven.

H.R. de Vries, Oost-Gelre

- Clinical decisions: management of diabetes type 2. New Engl J Med 2008;358:293-297 (interactieve website).
- Hydrochloorthiazide is in Nederland als zodanig beschikbaar
- Lisinopril is in Nederland als zodanig beschikbaar en onder de merknamen Novatec® en Zestril®
- Simvastatine is in Nederland als zodanig beschikbaar en onder de merknaam Zocor®
- Metformine is in Nederland als zodanig beschikbaar en onder de merknaam Glucophage®
- Exenatide is in Nederland beschikbaar onder de merknaam Byetta®
- Pioglitazon is in Nederland beschikbaar onder de merknaam Actos®
- Glipizide is in Nederland niet meer op de markt

F Gebruik van een combinatie-'inhaler' (budesonide en formoterol) als noodmedicatie verbetert de controle van astma

Deze notitie in het BMJ wijst er nogmaals op dat astmapatiënten die zijn ingesteld op een combinatie-therapie van een inhalatiecorticosteroid en een bèta-2-sympathicomimeticum en die bij een exacerbatie vaak een kortwerkende bèta-2-agonist gebruiken, beter de combinatietherapie kunnen gebruiken omdat deze duidelijk effectiever is. De patiënt gebruikt dan 1 of 2 maal daags zijn onderhoudsmedicatie en mag maximaal 6 extra 'puffen' van dezelfde inhalator als noodmedicatie gebruiken. De vrees voor overmatig corticosteroid-gebruik bleek niet terecht. Het effect van salmeterol als langwerkende bèta-2-agonist treedt te langzaam op. De facto is alleen formoterol hier dus bruikbaar. Zie hiervoor het SMART onderzoek dat is besproken in MFM nr. 04 (2006) en in MFM nr. 06 (2007).

Belangenverstengeling: de auteur is een autoriteit op zijn vakgebied, maar daardoor ook een gevierd adviseur bij vele grote farmaceutische bedrijven.

Dr. P.L.B. Bruijnzeel, Utrecht

- Barnes PJ. Using a combination inhaler (budesonide plus formoterol) as rescue therapy improves asthma control. *BMJ* 2007;335: 513-514

- Budesonide met formoterol is in Nederland op de markt als Symbicort®
- Qvar® heeft een deeltjesgrootte van ca. 1 micrometer, de generieke presentaties ca. 2,5 micrometer. Dit resulteert in een lager doseringsadvies voor Qvar®

F Bewijs voor klinisch relevante verschillen in toxiciteit tussen bioequivalente carbamazepine tabletten

Carbamazepine is zoals bekend het middel van eerste keus bij partiële- en tonisch-clonische vormen van epilepsie. Daarnaast wordt het gebruikt bij de behandeling van trigeminusneuralgie en bipolaire depressie. Aangezien het patent van carbamazepine al ruim 20 jaar geleden is verlopen, zijn er inmiddels verschillende generieke preparaten beschikbaar. Er zijn echter zorgelijke berichten over de verschillen in veiligheid en therapeutische equivalentie van de generieke carbamazepine tabletten. Zo zijn er in het verleden al meerdere gevallen beschreven, waarbij na het switchen tussen generieke carbamazepine preparaten bijwerkingen (m.n. neurologisch) optraden. Volgens de literatuur zou het optreden van neurologische bijwerkingen onafhankelijk zijn van de mate van resorptie; de snelheid van de resorptie is echter wel van belang.

Registratieautoriteiten hebben zich ook met bovenstaande kwestie bezig gehouden. Zo zijn er meerdere bioequivalentieonderzoeken naar de verschillen in generieke carbamazepinepreparaten in samenwerking met registratieautoriteiten uitgevoerd. Een van die onderzoeken, uitgevoerd door Olling et al¹, vergeleken vier generieke carbamazepinepreparaten, waarbij ze wilden vaststellen welke bioequivalentie-maat de meest gevoelige indicator is voor toxiciteit (C-max, T-max, C-max/AUC of area until T-max (partial AUC of AUCP))¹. Uiteindelijk kon men geen statistisch significante verschillen in bijwerkingen tussen de diverse preparaten vaststellen. Ook werd geen duidelijke associatie tussen een bioequivalentie-maat, resorptiesnelheid en/of de frequentie van bijwerkingen aangetoond.

Vandaar dat Tothfalusi et al² een PK-PD (farmacokinetisch-farmacodynamisch) model voor acute carbamazepine toxiciteit wilden maken op basis van de gegevens van het onderzoek van Olling et al¹. De oorspronkelijke onderzoeksvraag bleef gehandhaafd, namelijk welke maat is de meest gevoelige indicator

voor toxiciteit? Daarnaast wilde men meer inzicht krijgen in het mechanisme van de resorptiesnelheidsafhankelijke farmacologische respons. Tot slot werd de relatie onderzocht tussen de PK-metingen voor bioequivalentie en de PD-metingen voor toxiciteit, met hun klinische relevanties.

Uiteindelijk vond men middels een herevaluatie van het bioequivalentieonderzoek van Olling et al en het ontwikkelde PK-PD-model dat neurologische bijwerkingen afhankelijk zijn van de resorptiesnelheid van carbamazepine, aangezien er snel tolerantie voor de meeste neurologische bijwerkingen optrad. Daarnaast heeft men aangetoond dat de zogenaamde partiele AUC ofwel AUCP beter (gevoeliger) het risico van bijwerkingen weergeeft dan de C-max. De onderzoekers concludeerden dan ook dat de registratieautoriteiten de partiele AUC als maat zouden kunnen gebruiken bij bioequivalentieonderzoeken van carbamazepinepreparaten. Twee carbamazepinepreparaten kunnen dus klinisch relevante verschillen in toxiciteit hebben, ondanks het feit dat ze bioequivalent zijn. Tot slot benadrukten de onderzoekers dat in plaats van de huidige ontwikkeling om de bioequivalentiecriteria voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte aan te scherpen, men juist meer gevoeligere PK maten zou moeten hanteren, zoals de AUCP.

Belangenverstrengeling: geen.

T.B.Y. Liem, Utrecht

- 1) Olling M, Mensinga TT, Barends DM, Groen C, Lake OA, Meulenbelt J. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Biopharm Drug Dispos* 1999; 20:19-28.
- 2) Tothfalusi L, Speidl S, Endrenyl L. Exposure-response analysis reveals that clinically important toxicity difference can exist between bioequivalent carbamazepine tablets. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 65:110-22.

- Carbamazepine; op de markt als zodanig en als Tegretol®

F Farmacokinetiek van geïnhaleerd mono-dispers beclometason als functie van de deeltjesgrootte

Gedurende de afgelopen decennia is de toediening van medicatie per inhalatie de belangrijkste toedieningsvorm geworden voor longaandoeningen zoals astma en cystische fibrose. Bij inhalatietherapie is het van belang dat het per inhalatie toegediende geneesmiddel dat deel van de luchtwegen bereikt waar

REDACTIONEEL

FARMACOTHERAPIE

FARMACOLOGIE

BIJWERKINGEN

DIVERSEN

KORTWEG

AANBEVOLEN

OVERZICHT

R

F

F

B

D

K

A