

ENKELE NIEUWE GENEESMIDDELEN 2012

IVACAFTOR - KALYDECO®
MUCOVISCIDOSE

DAPAGLIFOZINE - FORXIGA®
DIABETES TYPE 2

AGOMELATINE - VALDOXAN®
MAJEURE DEPRESSIE



PROF. EM. DR. A. HAEMERS
MEDICINALE CHEMIE
UNIVERSITEIT ANTWERPEN



MUCOVISCIDOSE



IVACAFTOR - KALYDECO®

MUCOVISCIDOSE

Taaisljmziekte – cystische fibrose

In België : 1000 tot 1500 patiënten



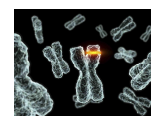
Zout zweet: ongunstige levensverwachting

1939: D.H.Anderson - 1^{ste} volledige beschrijving

1949: fout in één gen

1989: ontdekking CFTR gen

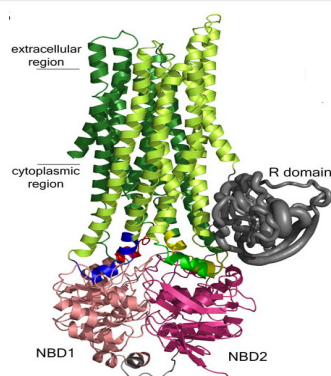
2012: 1^{ste} doelgericht geneesmiddel
IVACAFTOR



3

CFTR:

CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR



Chloride kanaal

ook bicarbonaat

Serohijos A W R et al. PNAS 2008;105:3256-3261

Andere functies:

- Inhibeert natrium kanaal (ENaC: epitheliaal natrium kanaal)
- Inflammatoire respons – cel “signalling” (?)

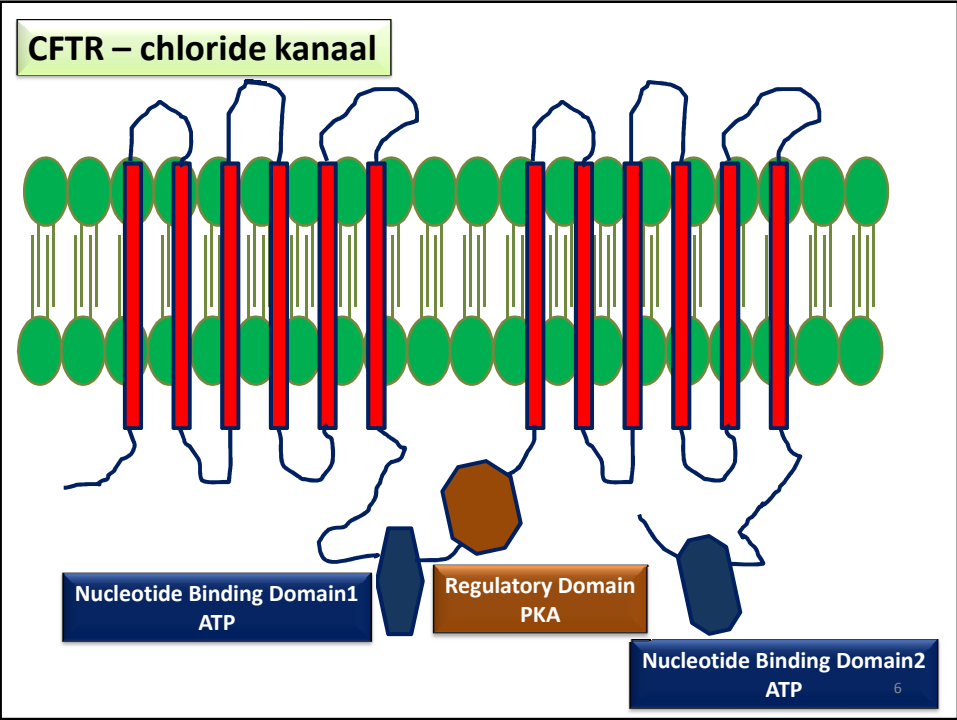
4

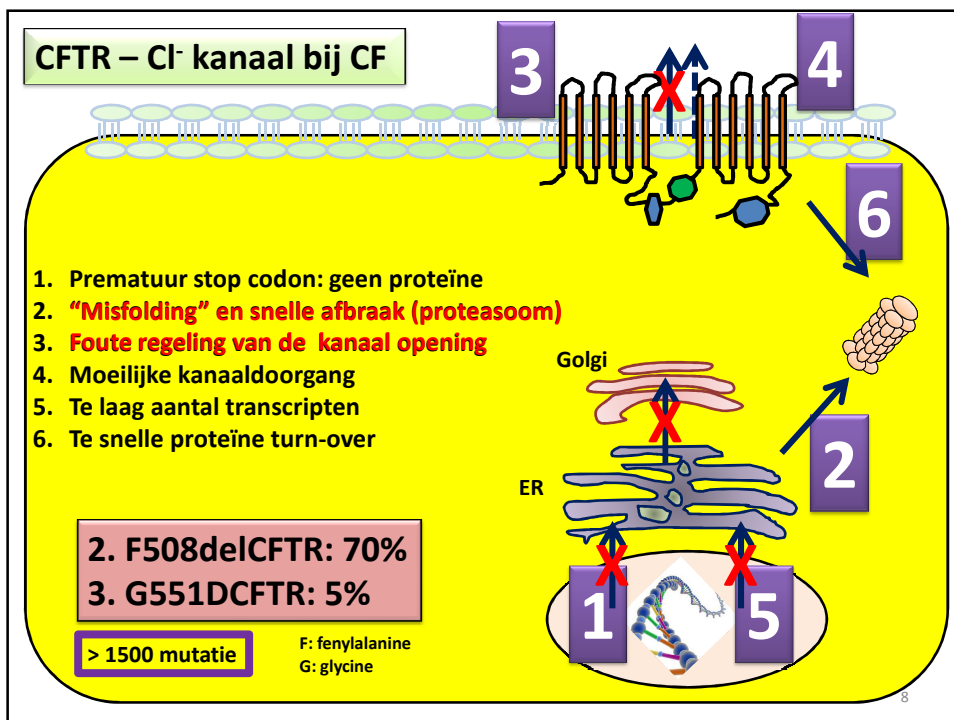
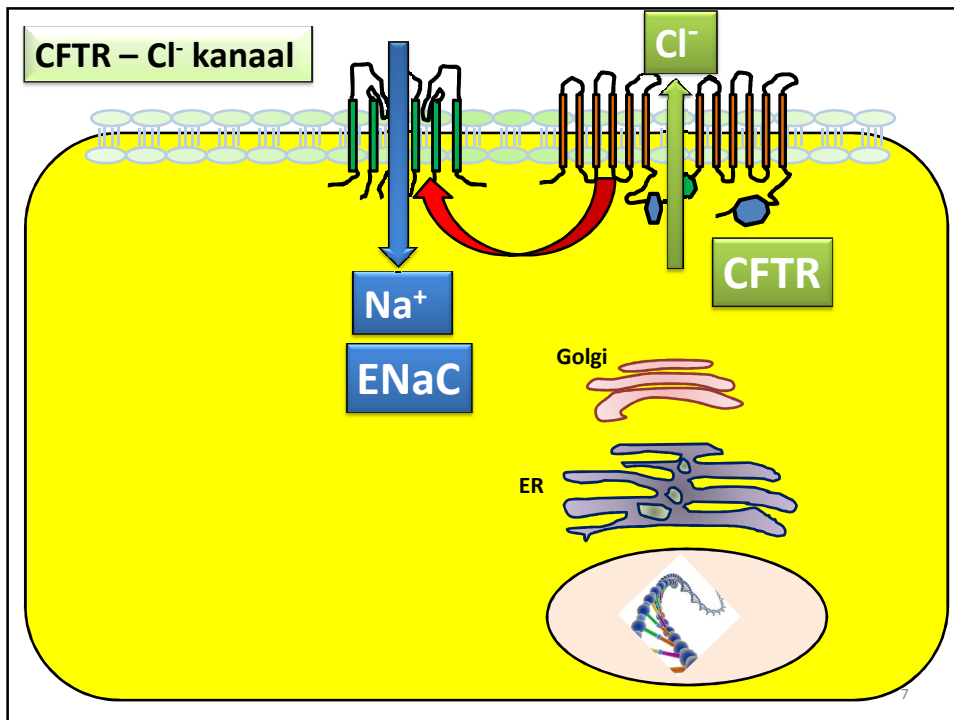
CHLORIDE KANALEN

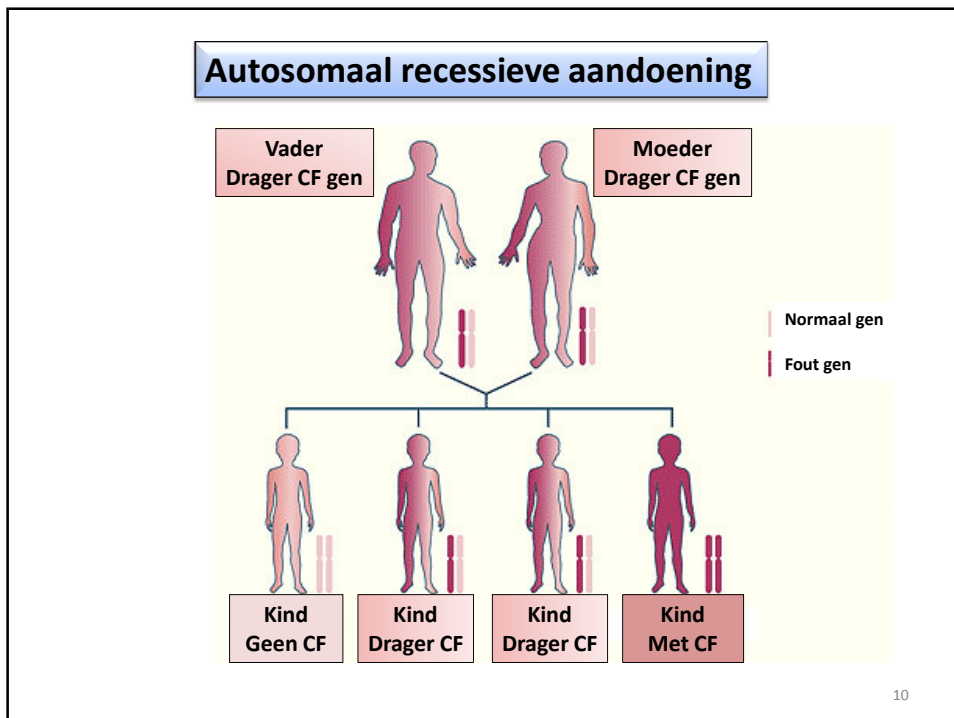
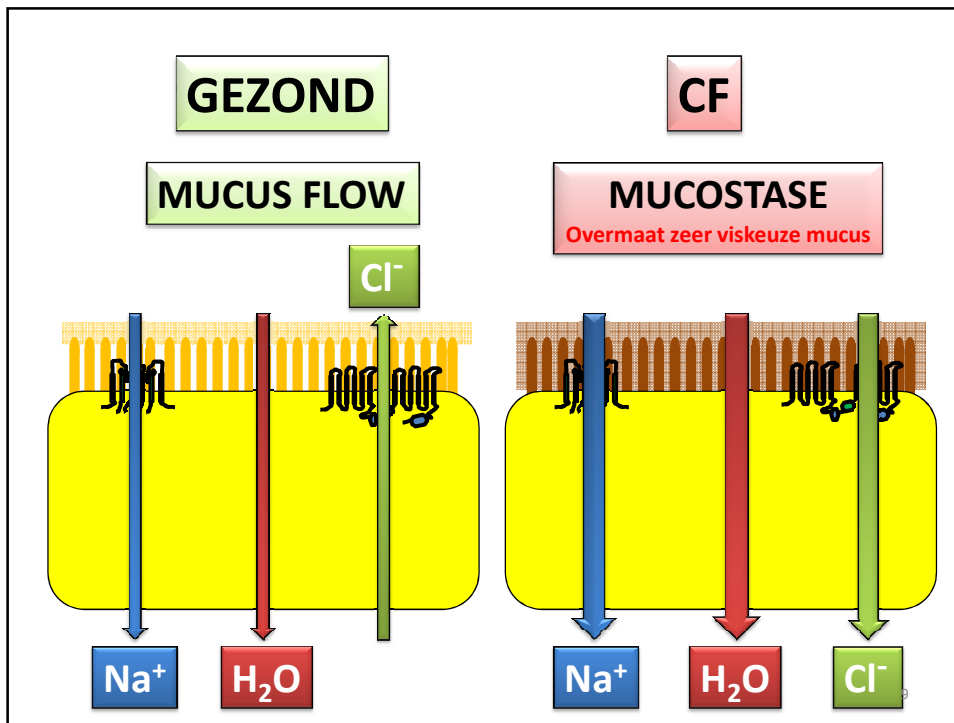
CALCIUM ACTIVATED CHLORIDE CHANNELS
VOLTAGE GATED CHLORIDE CHANNELS
LIGAND GATED CHLORIDE CHANNELS (GABA – GLYCINE)
VOLUME REGULATED CHLORIDE CHANNELS
CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR (CFTR)

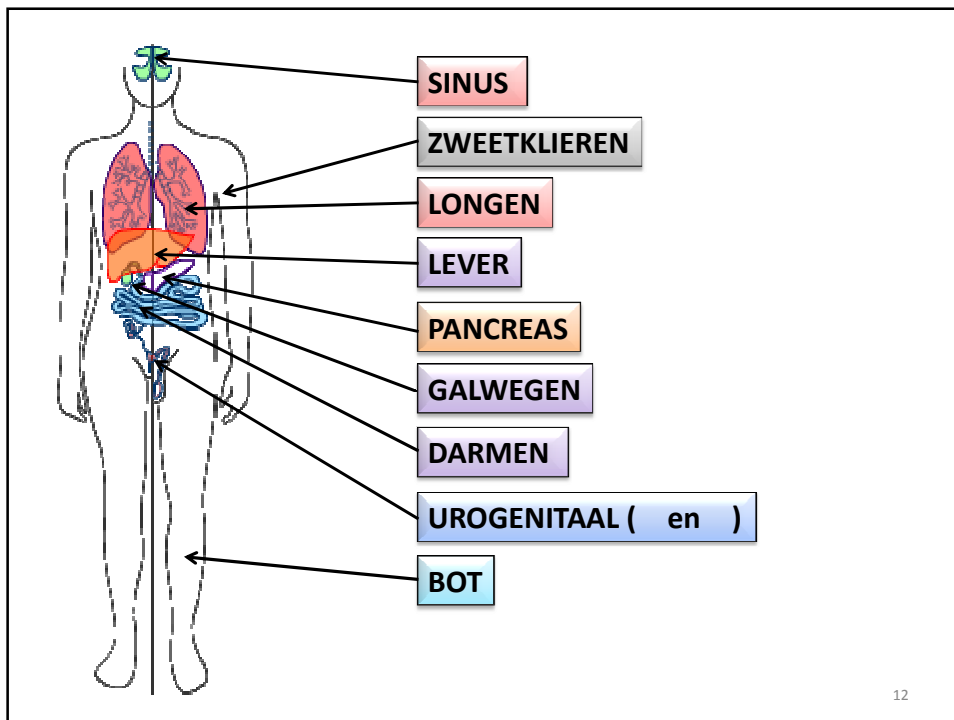
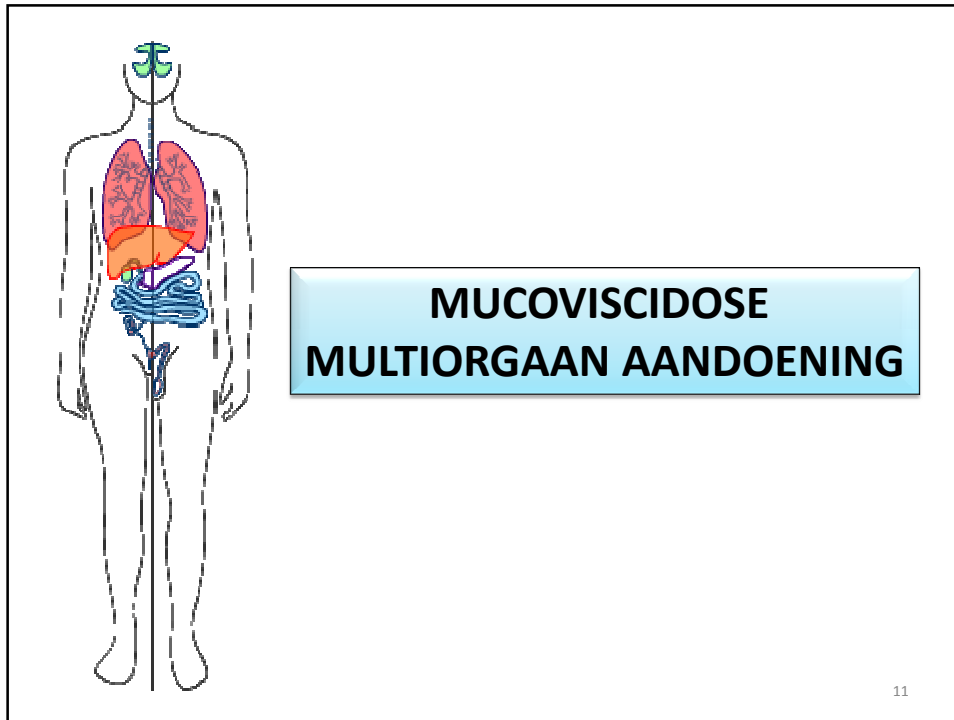
Cel volume
Transepitheliaal vloeistof transport
Spiercontractie
Neuro-excitatie
pH regeling (verzuring)

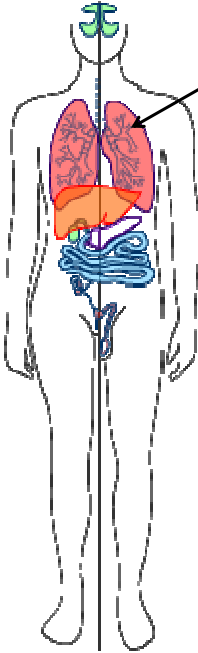
5












LONGEN

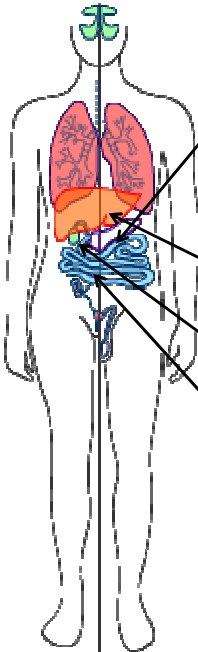
- Verminderde hoeveelheid vocht
- Vertraagde mucociliaire klaring
- Verhoogde mucusadhesie en verstopping
- Bacteriële kolonisatie en infecties
 - *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* (biofilm),
 - *Haemophilus influenzae, Burkholderia, Mycobacteriën*
 - Ook schimmelinfecties: *Aspergillus fumigatus*
- Verhoogde inflammatoire reacties
- Remodelering: bronchiëctasie - bronchioloëctasie

- Persistente hoest, etterig sputum, koorts
- Pneumonie
- Verstoorde longfunctie
 - Residueel volume stijgt
 - FEV1 en FVC daalt – soms irreversiebel
- Pneumothorax
- Hemoptyse
- Respiratoir falen



"Finger Clubbing"

13



PANCREAS

EXOCRIEN: obstructie secretie
Retentie enzymen- pancreasinsufficiëntie
Malabsorptie :vetten-eiwitten-vitamines
Fibrose en vernietiging pancreasweefsel
Abnormale defaecatie
Gewichtsverlies - Groei achterstand

ENDOCRIEN: verminderde β -cel functie:
hyperglykemie met insuline behoefte

LEVER

Cirrhose

GALWEGEN

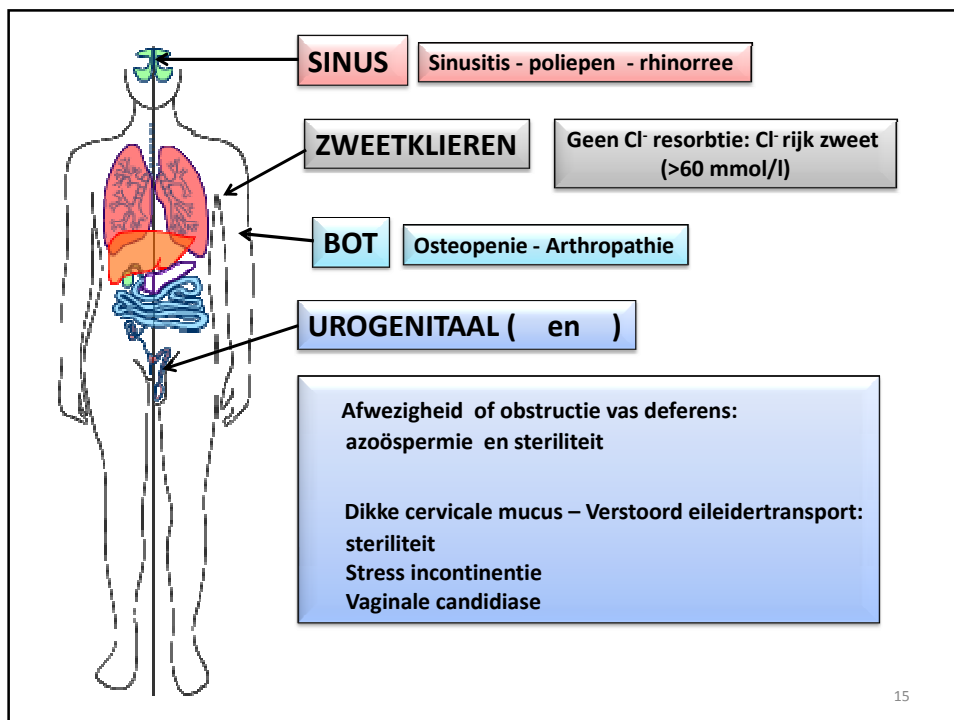
Verdikte secretie
Proliferatie kanalen
Cholecystitis-Cholelithiasis

DARMEN

Uitdroging en Obstructie
Constipatie
Abdominale distentie

Neonataal: meconium ileus
Peritonitis-perforatie

14

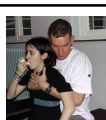


ZEER HETEROGEEN - TYPE MUTATIE

Ook “modifier” genen :
geen relatie tussen gen mutatie en ernst van de symptomen

- ATYPISCHE MUCOVISCIDOSE
- CTFR-OPATHIES (één orgaan) (2%)
- NIET-CTFR MUCOVISCIDOSE

OOK ROL VAN OMGEVINGSFACTOREN



BEHANDELING met GENEESMIDDELEN Symptomatisch - Preventief

- Inhalatie hypertone zoutoplossing (met bronchodilatatie)
- Mucolytica (inhalatie-instillatie): dornase- α , acetylcysteïne
- Antibiotica gericht – hoge dosis
 - Azithromycine
 - Aminoglycosides (pulmonair) : tobramycine - gentamycine
 - Colistine (pulmonair)
 - Ciprofloxacine
 - Penicillines - Cefalosporines
 -
- NSAID's: ibuprofen
- Glucocorticoïden bij *Aspergillus* allergie
- β_2 -mimetica

Ademhalingskinesitherapie – Drainage
Longtransplantatie

17

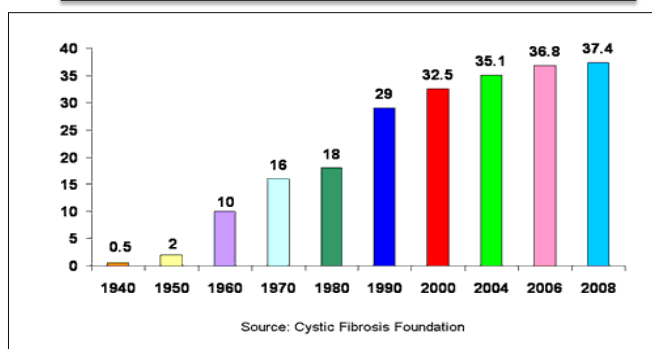
Supplementen enzymen en vitamines

Antiacida – Prokinetica
Laxatie
Zoutsupplementen

18

**Gemiddelde levensverwachting bij optimale therapie:
tot 40 jaar**

Gemiddelde levensverwachting: evolutie



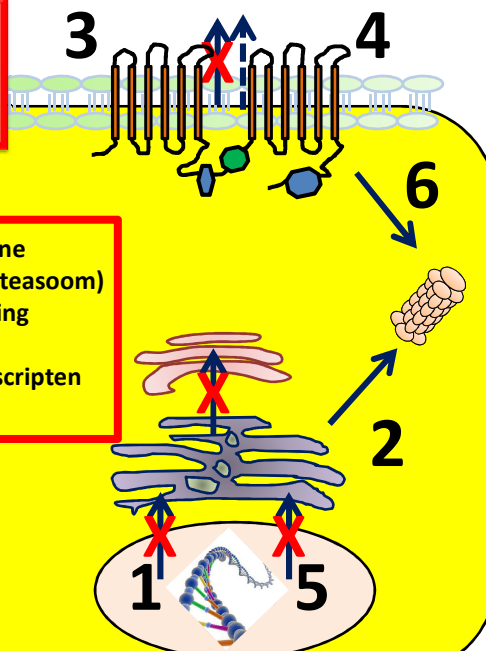
19

**CFTR – Cl⁻ kanaal bij CF
als doelwit
voor geneesmiddelen**

1. Prematuur stop codon: geen proteïne
2. "Misfolding" en snelle afbraak (proteasoom)
3. Foute regeling van de kanaal opening
4. Moeilijke kanaalopening
5. Te laag (maar normale) aantal transcripten
6. Te snelle proteïne turn-over

2. F508delCFTR: 70%
3. G551DCFTR: 5%

F: fenylalanine
G: glycine



20

**CFTR – chloride kanaal bij CF
als doelwit
voor geneesmiddelen**

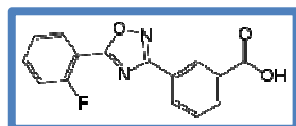
Vertex Pharmaceuticals

Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics

Screening 228.000 verbindingen op chloridekanaal biochemie

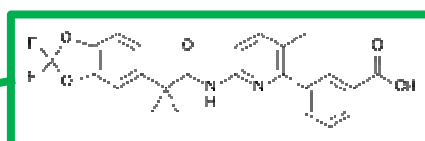
1. Prematuur stop codon: geen proteïne
2. "Misfolding" en snelle afbraak (proteasoom)
3. Foute regeling van de kanaal opening
4. Moeilijke kanaaldoorgang
5. Te laag aantal transcripten
6. Te snelle proteïne turn-over

21



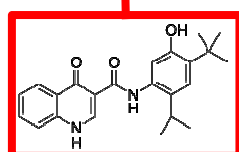
Ataluren (fase 3)

1. Prematuur stop codon: geen proteïne
2. "Misfolding" en snelle afbraak
3. Foute regeling van de kanaal opening



Lumacaftor (VX808) (fase 3)

CFTR Corrector



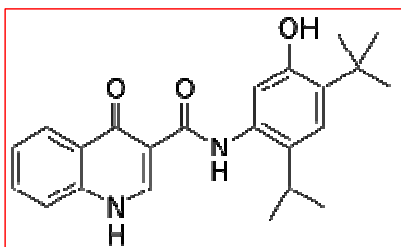
Ivacaftor

CFTR potentiator

22

CFTR POTENTIATOR

Bij foute regeling van de kanaal opening
G551DCFTR mutatie: 5% van de patiënten



IVACAFTOR - KALYDECO®

23

150 mg om de 12h

Leeftijd > 6 jaar met **G551D mutatie**

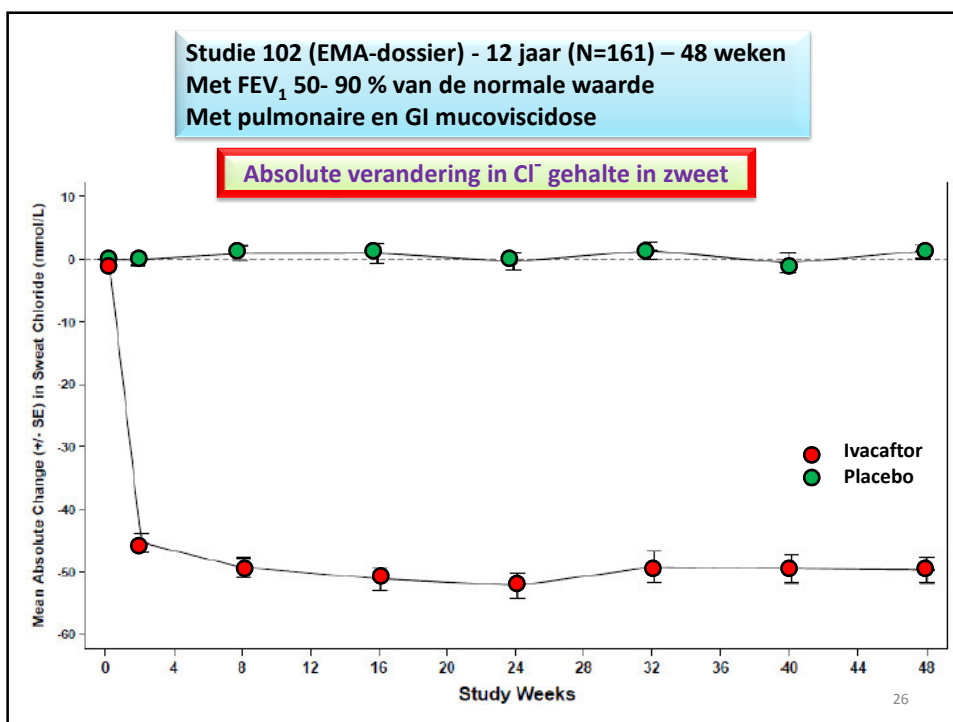
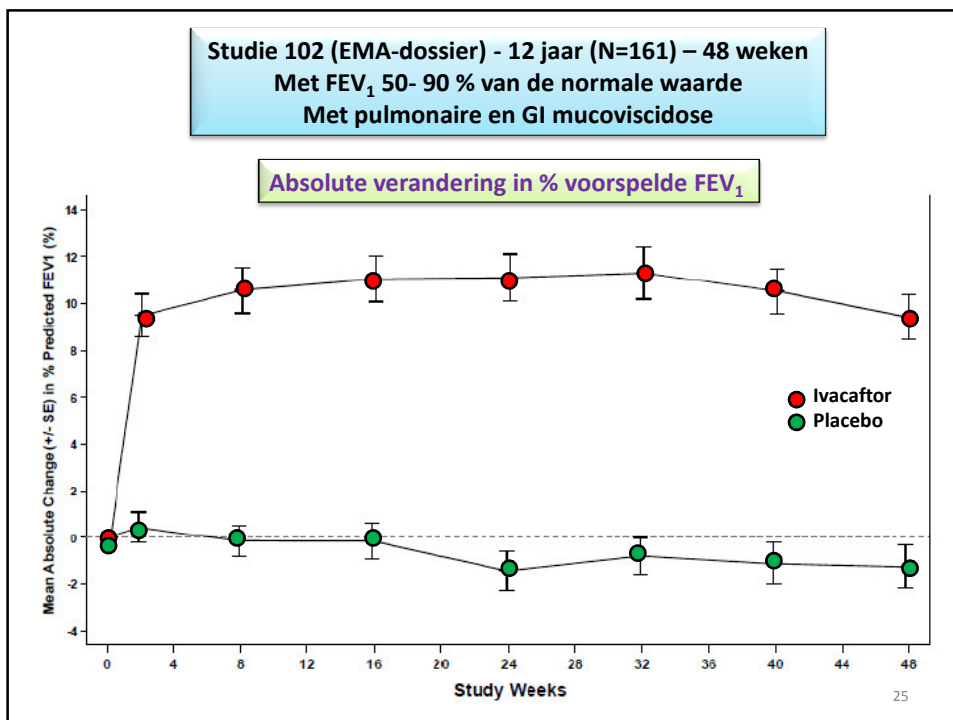
Met standaard CF calorie- en vetrijk voedsel
(2 tot 4 X betere absorptie)

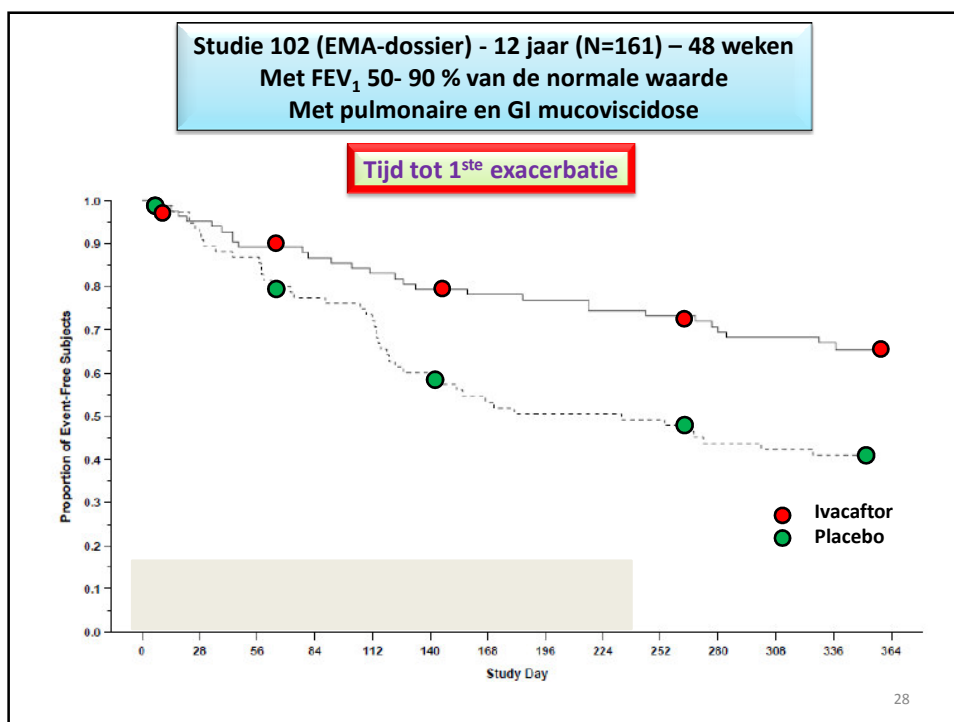
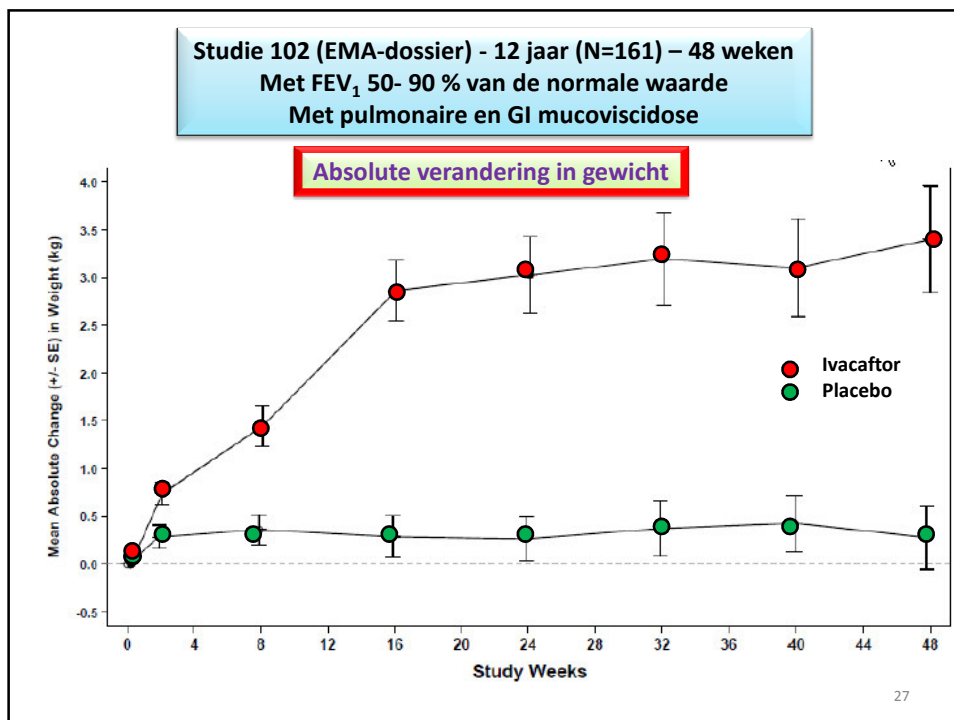
Ernstige nierinsufficiëntie en matige leverinsufficiëntie:
dosisaanpassing

Eliminatie vooral via faeces

$T_{1/2}$: 12h

24





METABOLISATIE DOOR CYP3A4 EN CYP3A5

STERKE CYP3A4 INHIBITOREN: 150 mg 2x/week
 Vb. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol,
 telithromycine, clarithromycine

GEMATIGDE CYP3A4 INHIBITOREN: 150 mg 1x/dag
 Vb. fluconazol, erythromycine,

POMPELMOES vermijden

CYP3A4 INDUCERS vermijden:
 rifampicine, rifabutine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne , St-Janskruid
 sterke glucocorticoiden en hoge dosis prednisolone

Inhibeert zelf CYP3A4 en CYP2C9:
 opletten met sommige benzodiazepines, warfarine, digoxine, cyclosporine

29

NEVENWERKINGEN

- **Infectie bovenste luchtwegen,
nasofaryngitis , rhinitis, neuscongestie, keelpijn**
- **Hoofdpijn en duizeligheid**
 - **Oorpijn , Tinnitus**
 - **Buikpijn , diarree**
 - **Rash**
- **Verhoogd transaminase**

30

TOEKOMST

Patiënten met andere mutaties (10-15 % van de CF patiënten)

Kinderen < 6 jaar

Lange termijn studies

**Andere CFTR geneesmiddelen (correctors, modulators, potentiators)
Combinatie therapie**

**Andere indicaties:
Keratoconjunctivitis sicca - Obstipatie**

31

**Ramsey BW et al. A CFTR potentiator in patients with CF and the *G551D* mutation.
New. Engl. J. Med, 365, pag 1663-1671, 2011**

Rowe S et al. Cystic Fibrosis , New. Engl. J. Med, 352, pag 1992-2001, 2005

Davies JC et al. Cystic Fibrosis , Brit. Med. Journal. 335, pag 1255-1259, 2007

Ivacaftor, Monograph, Drugs of the Future. 37,pag 167-174, 2012

Kalydeco@EMA dossier

Davies PM et al. Ivacaftor. Nature Review Drug Discovery, 11, pag 349-350, 2012

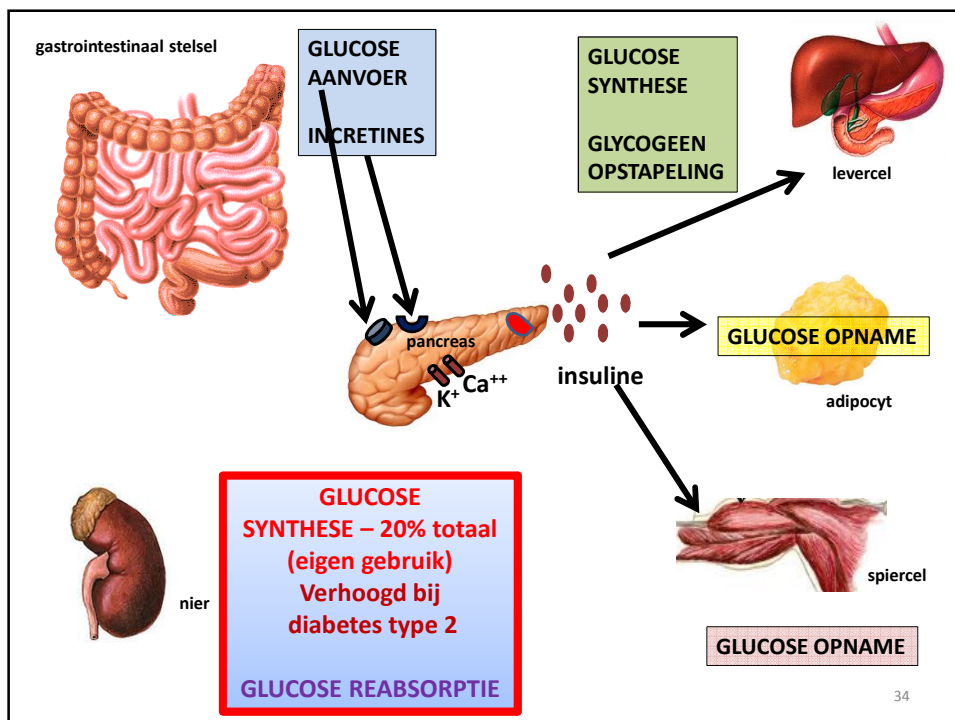
32

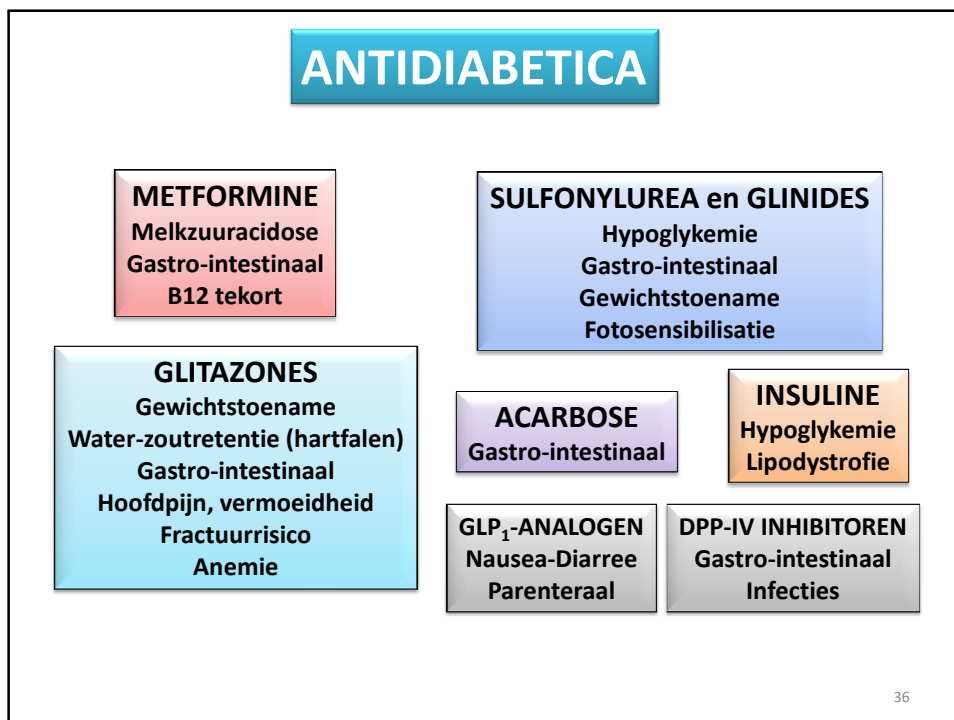
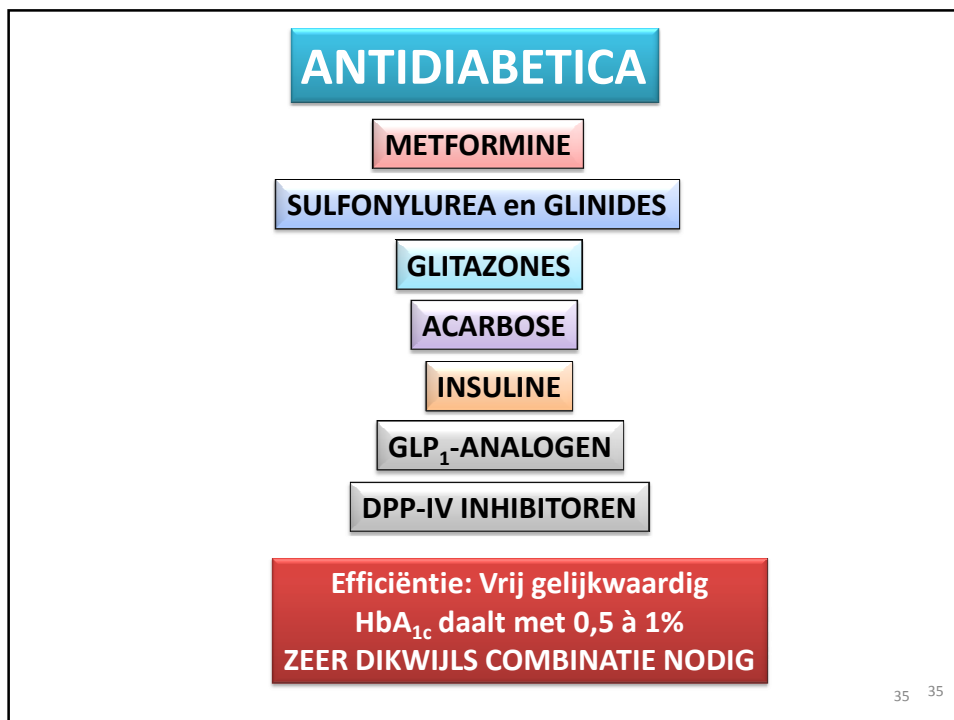
DIABETES TYPE 2



DAPAGLIFOZINE - FORXIGA®

33



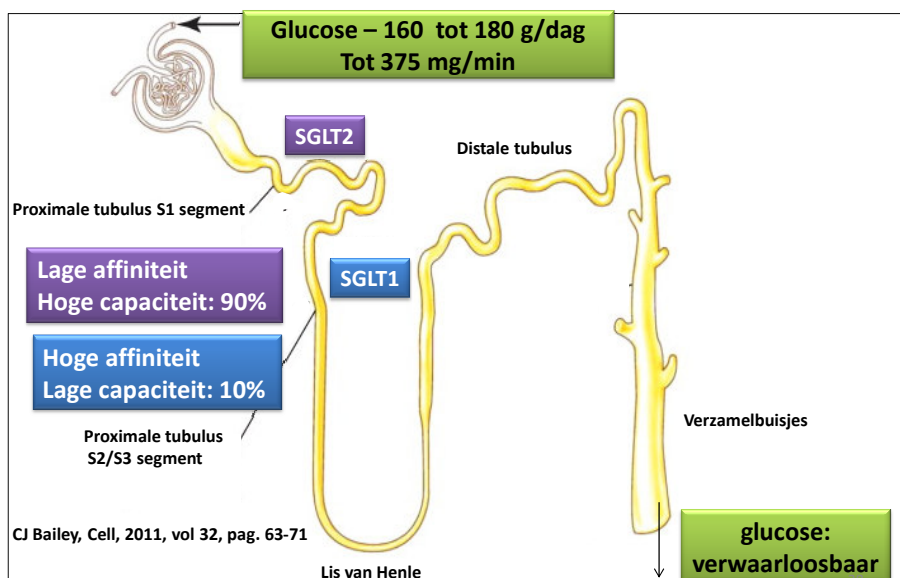


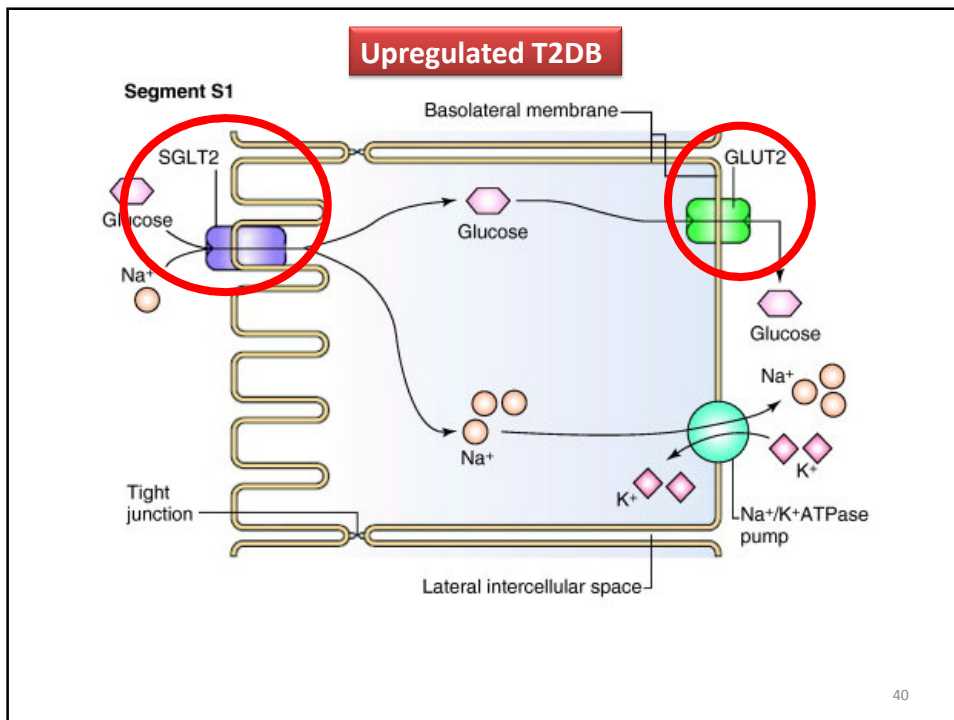
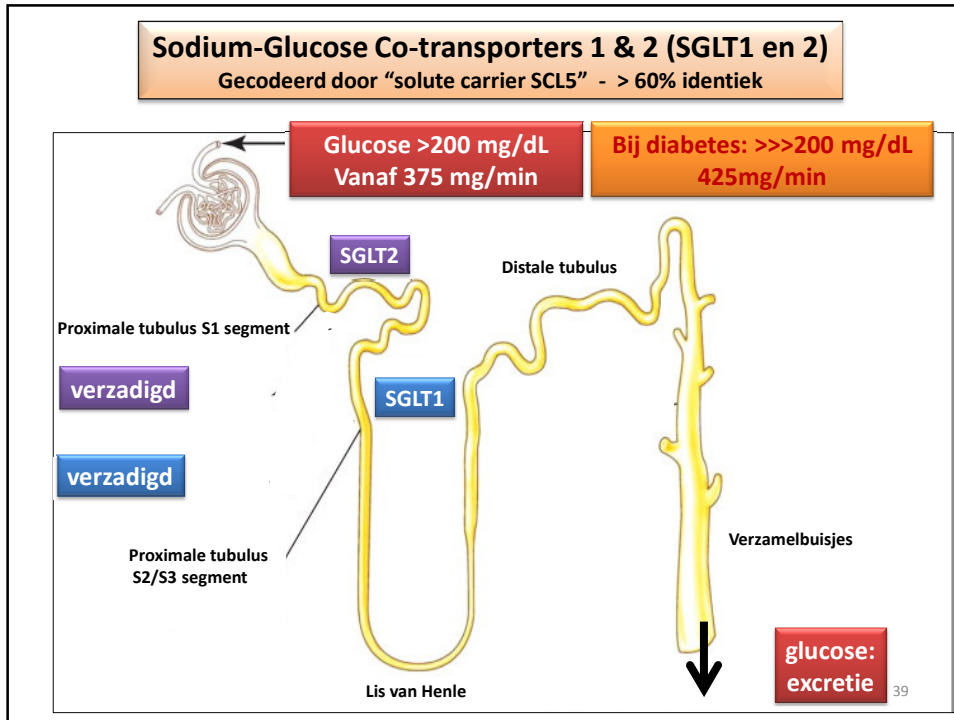
NIEUW: DAPAGLIFOZINE - FORXIGA®

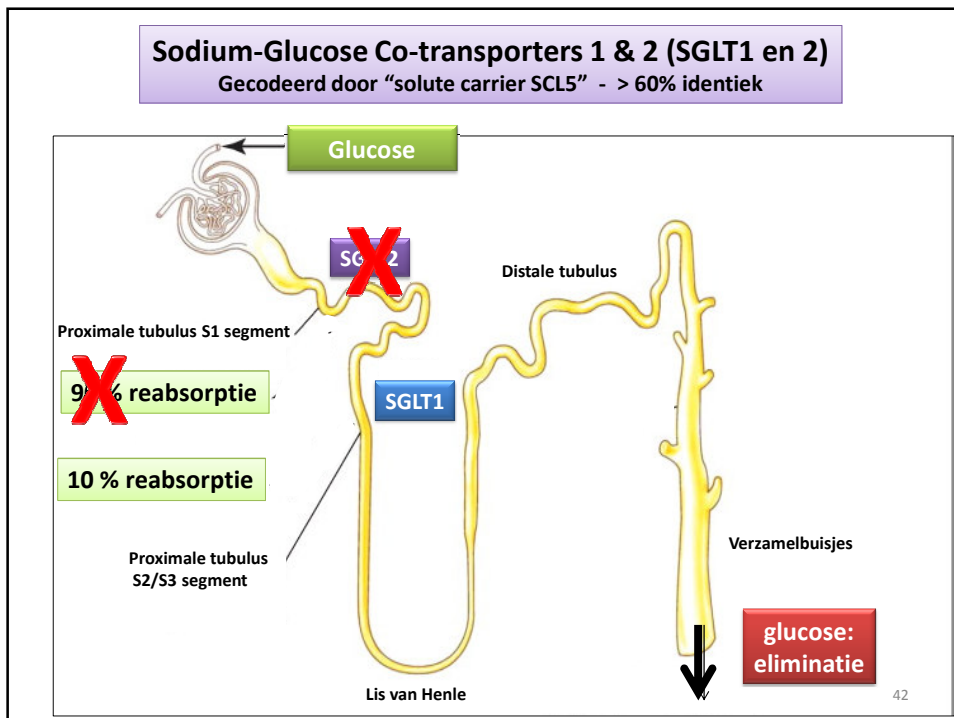
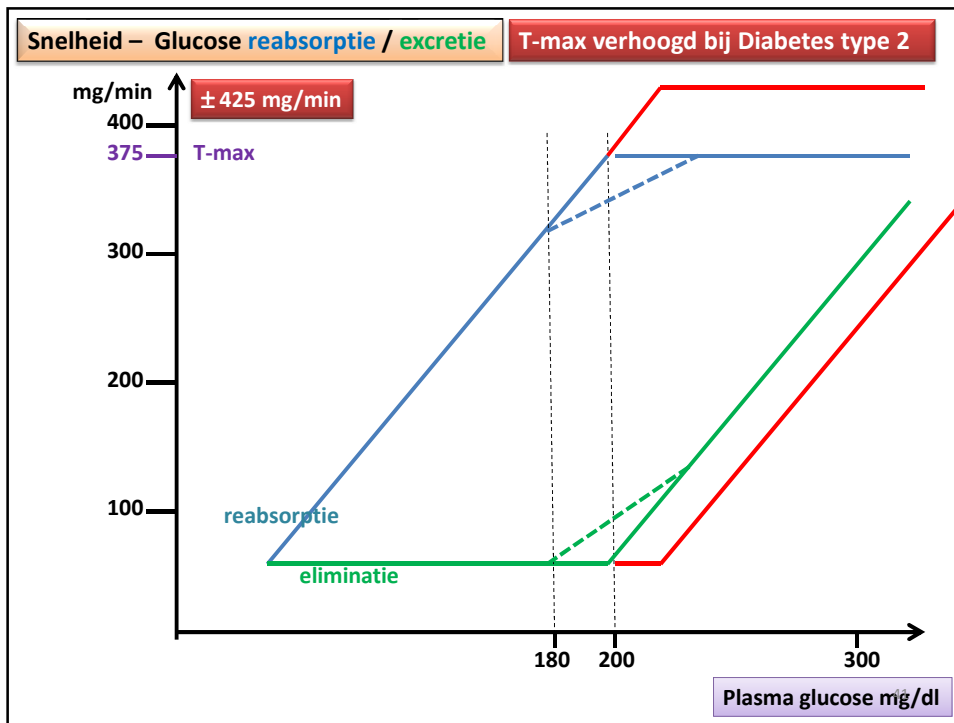
INHIBITOR
VAN DE GLUCOSE REABSORPTIE
IN DE NIER

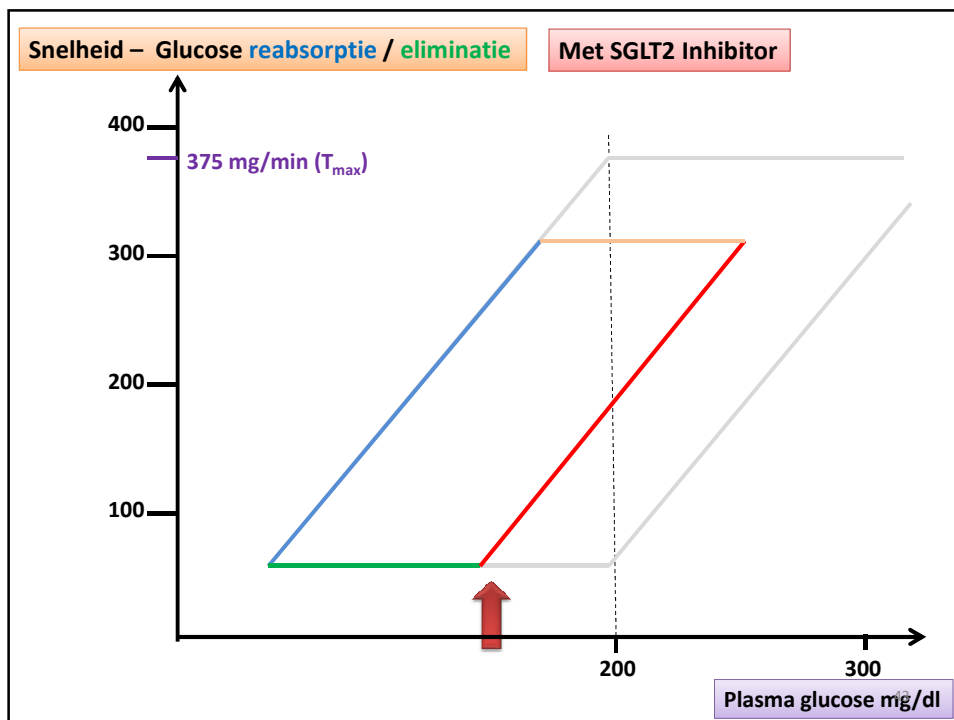
37

Sodium-Glucose Co-transporters 1 & 2 (SGLT1 en 2) Gecodeerd door "solute carrier SCL5" - > 60% identiek









Basisidee

Diabetes met 180 mg/dL: filtratie van ongeveer 325 g glucose/dag.

Blokkade SGLT2 (met verzadiging SGLT1):

- Verlies van 65 tot 80 g glucose: verlaging van de hyperglykemie
- Verlies van 260-320 kcal/dag

Familiale renale glucosurie

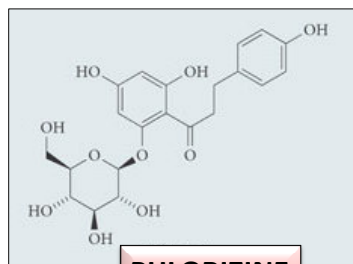
door mutatie SLC5A2 gen (25 verschillende mutaties)

Niet ziek: enkel asymptomatische bacteriurie

Blokkade SGLT2: potentieel atoxisch



INHIBITOREN VAN SGLT2



PHLORIZINE



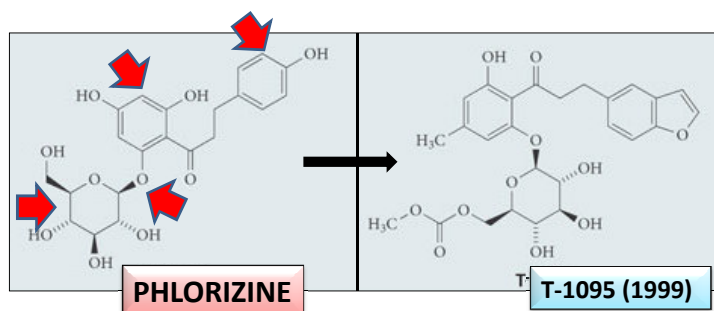
1835: isolatie schors appelboom e.a. fruitbomen
Einde 19^{de} eeuw: glucosurie aangetoond met gewichtsverlies

1960: inhibitie glucose transport in darm

1987: controle hyperglykemie en verbeterde β -celfunctie (minder glucotoxiciteit) – ook na orale toediening (diabetes – rat)

1990's: inhibitie van SGLT1 en SGLT2

45



PHLORIZINE

T-1095 (1999)

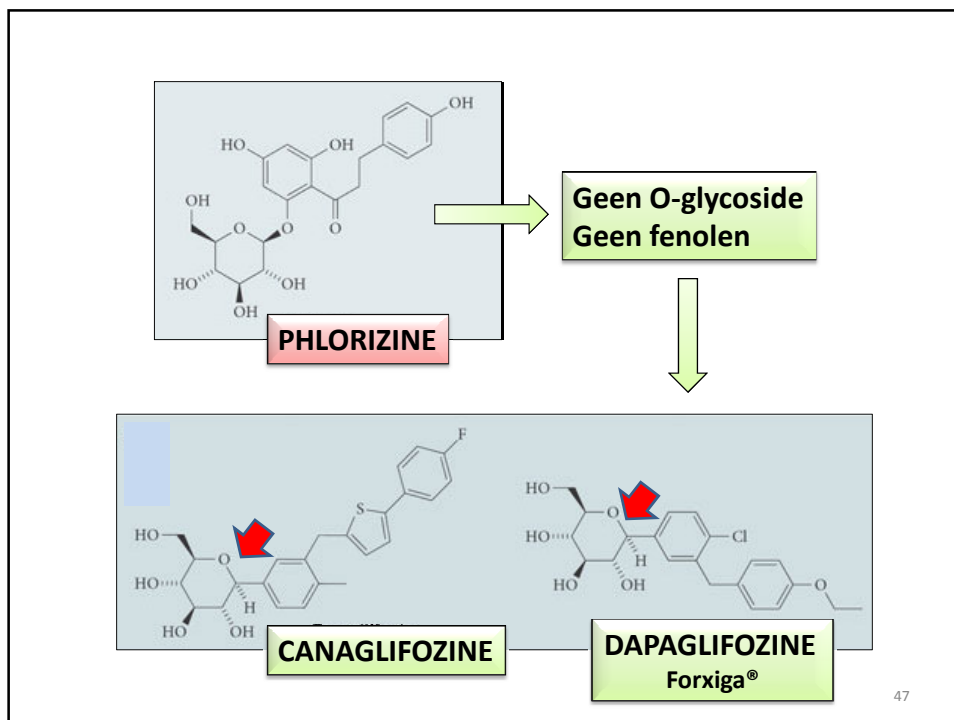
Slechte orale biobeschikbaarheid
Oxydatie- en hydrolysegevoelig
Metabool label
Niet selectief t.o.v. SGLT1

Pro-drug
selectiever

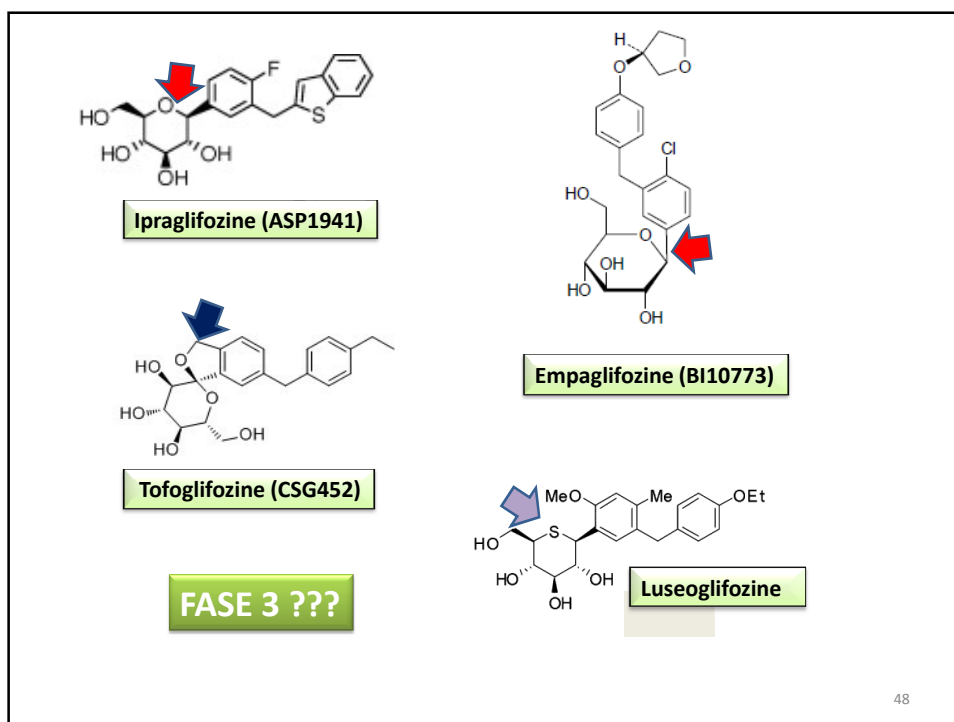
Belangrijk in enterocyten
Te lage absorptie van glucose

EC Ckao & RR Henry,
 Nature Review Drug Discovery
 2010, 9, pag, 551-559

46



47



48

DAPAGLIFOZINE

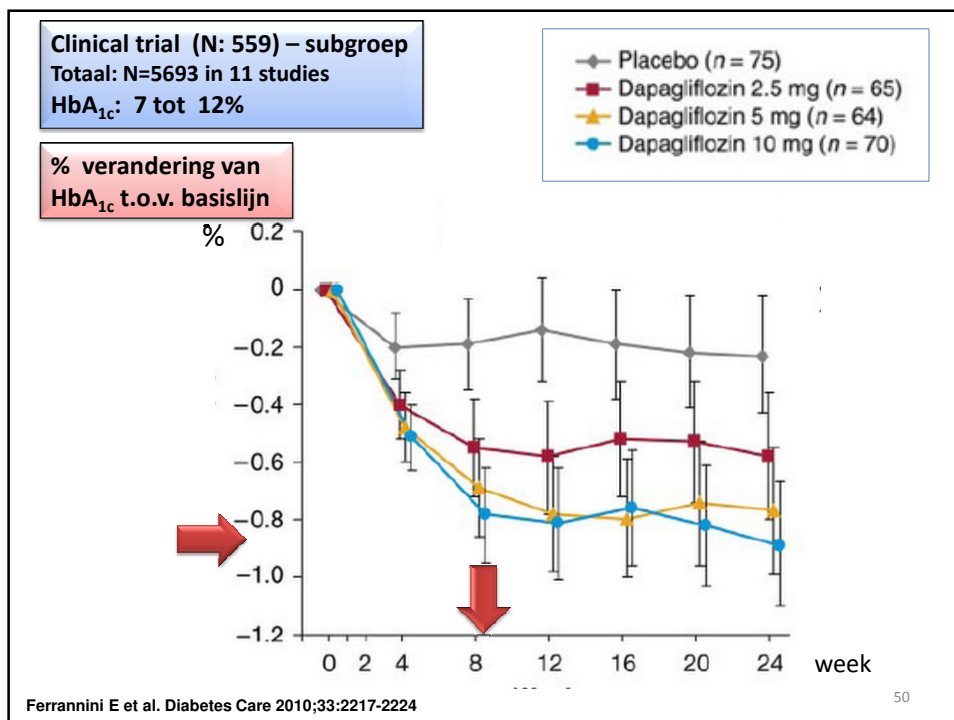
T_{1/2}: 17h – 1 X/dag
Oraal actief
25% inhibitie glucose reabsorptie aan 25mg
(maximaal 50% - ?)

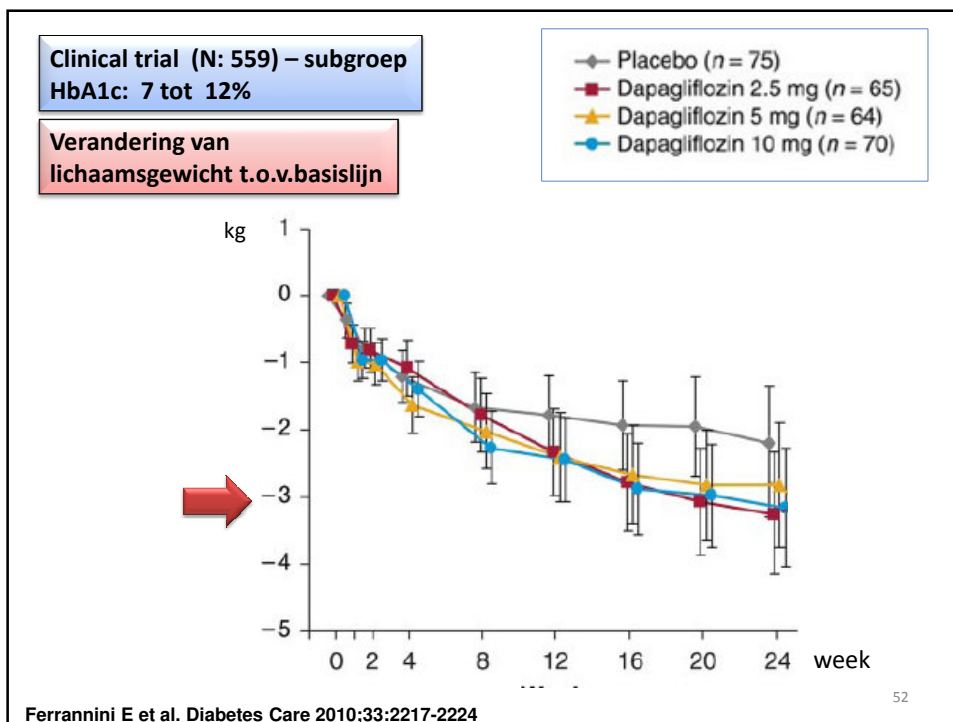
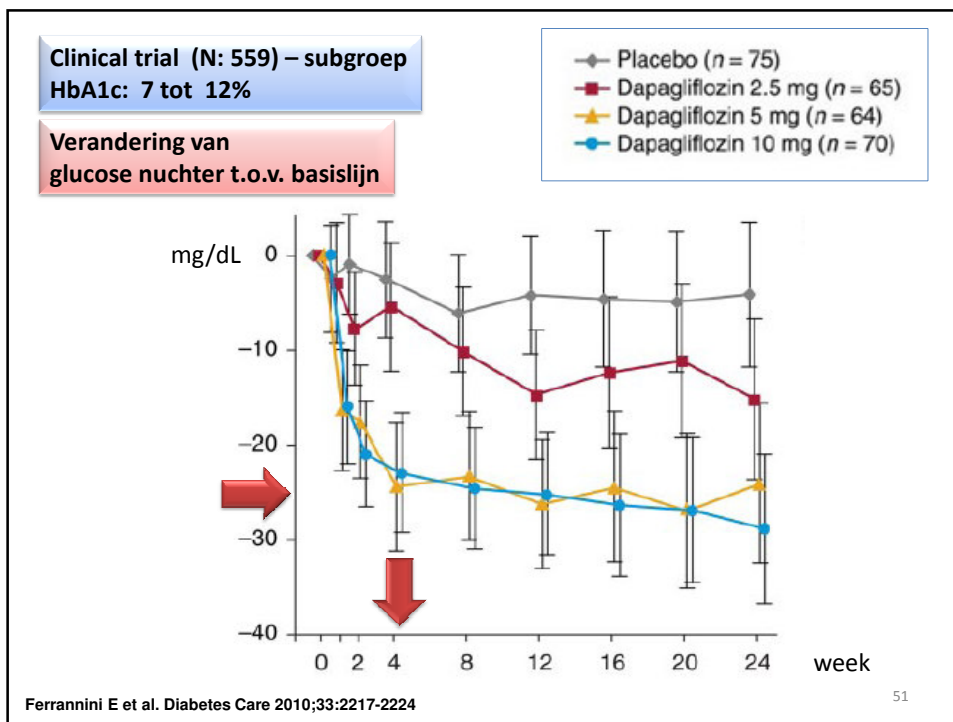
Genitale en urinaire infecties: X 2 (controleerbaar)

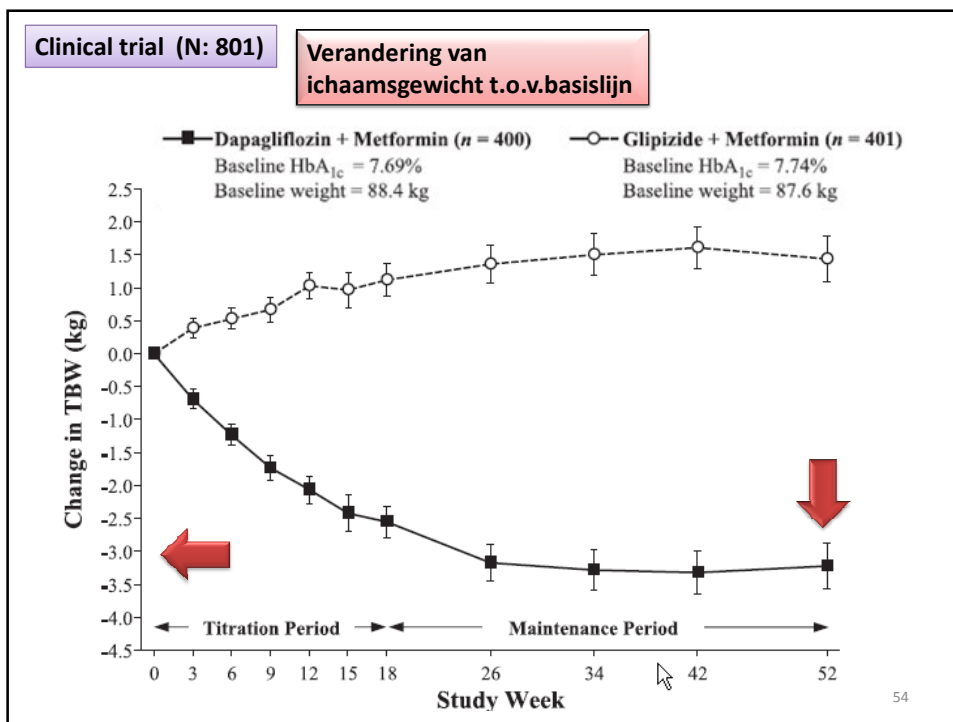
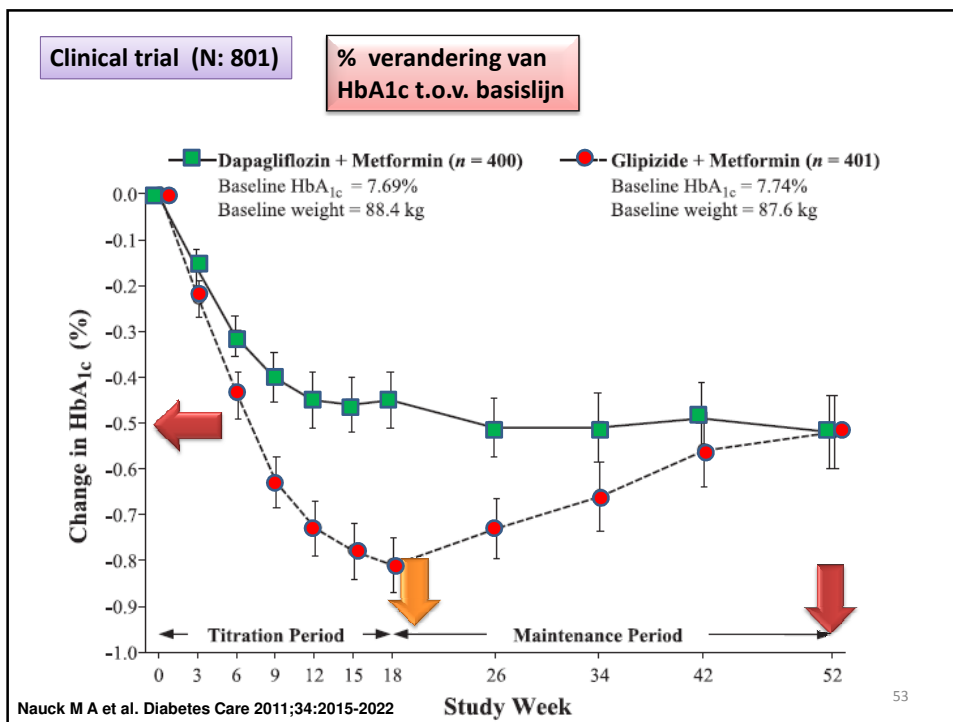
Enkele blaas- en borsttumoren
 ? Door betere opvolging en vermagering?
 (vergevoerde tumoren)

Gewichtsdeling
Lichte bloeddrukdaling
Daling uraatspiegel
Geen nocturie of polyurie, wel hoger totaal urinevolume
Geen ionenverlies
Geen hypoglykemie
Geen impact op nierfunctie

49



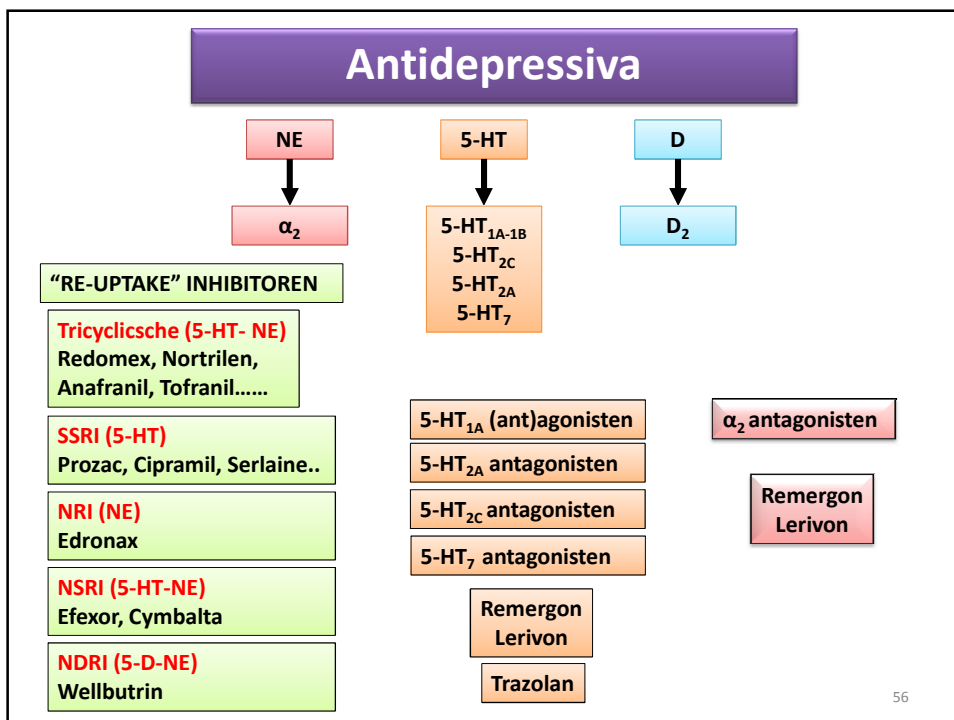


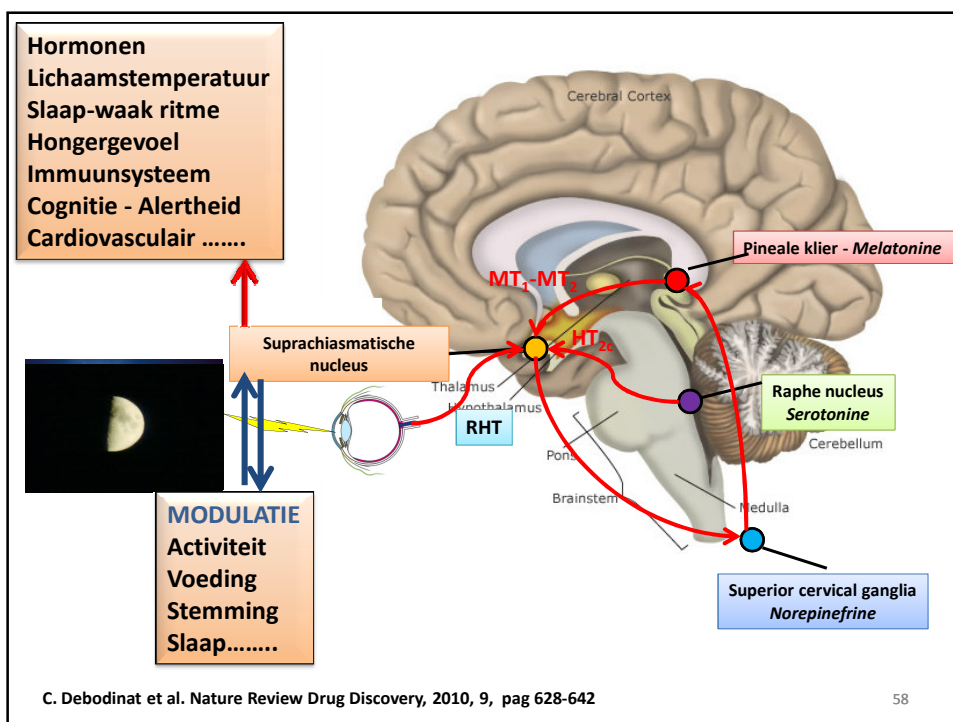
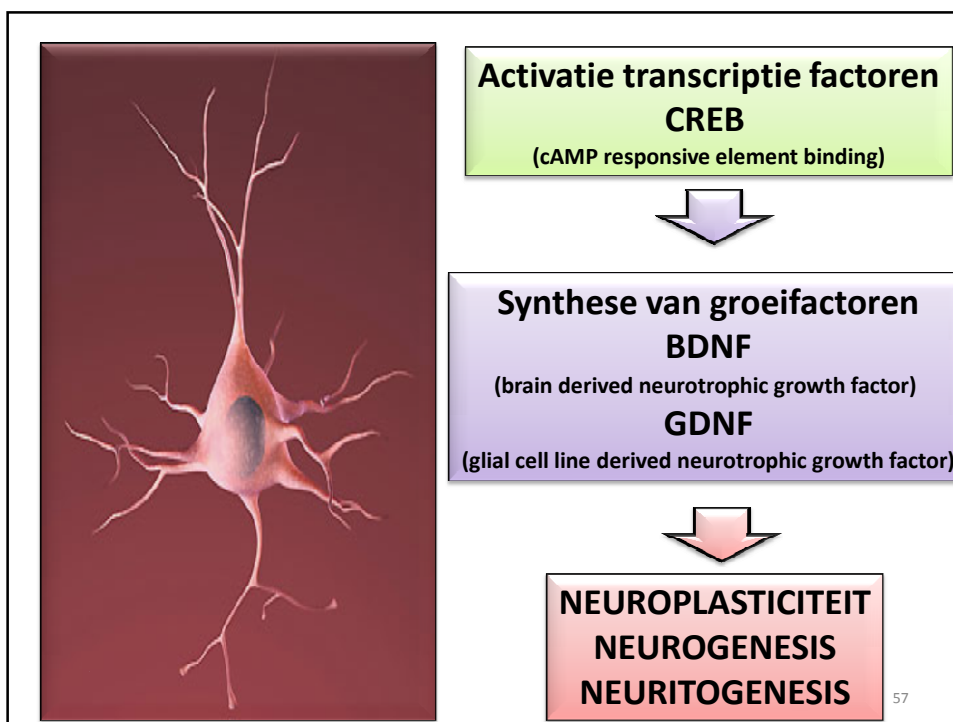


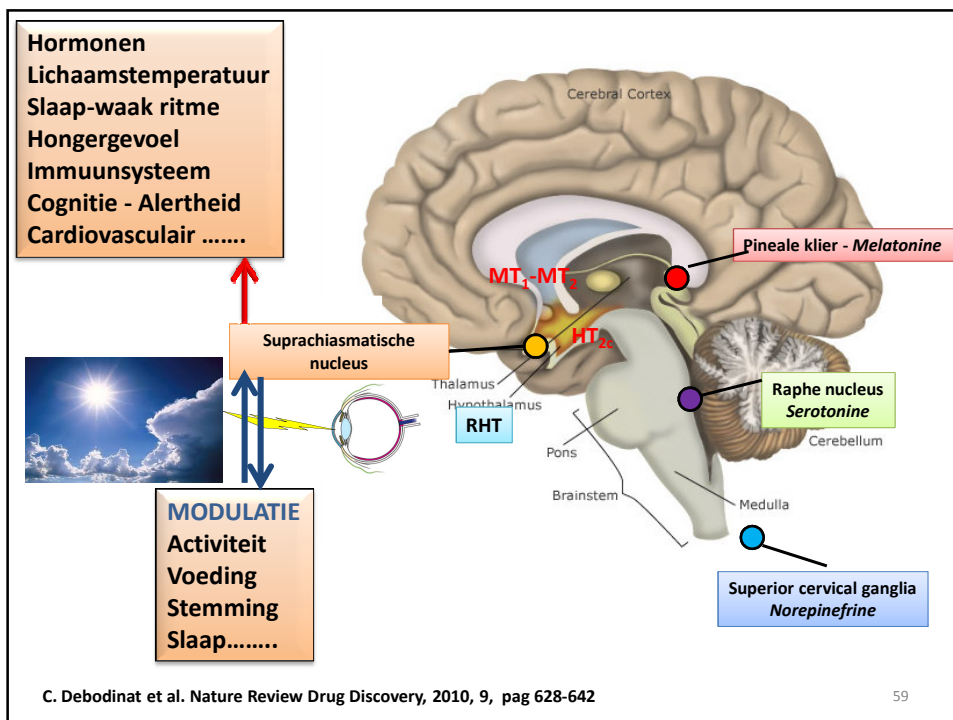
MAJEURE DEPRESSION

AGOMELATINE - VALDOXAN®

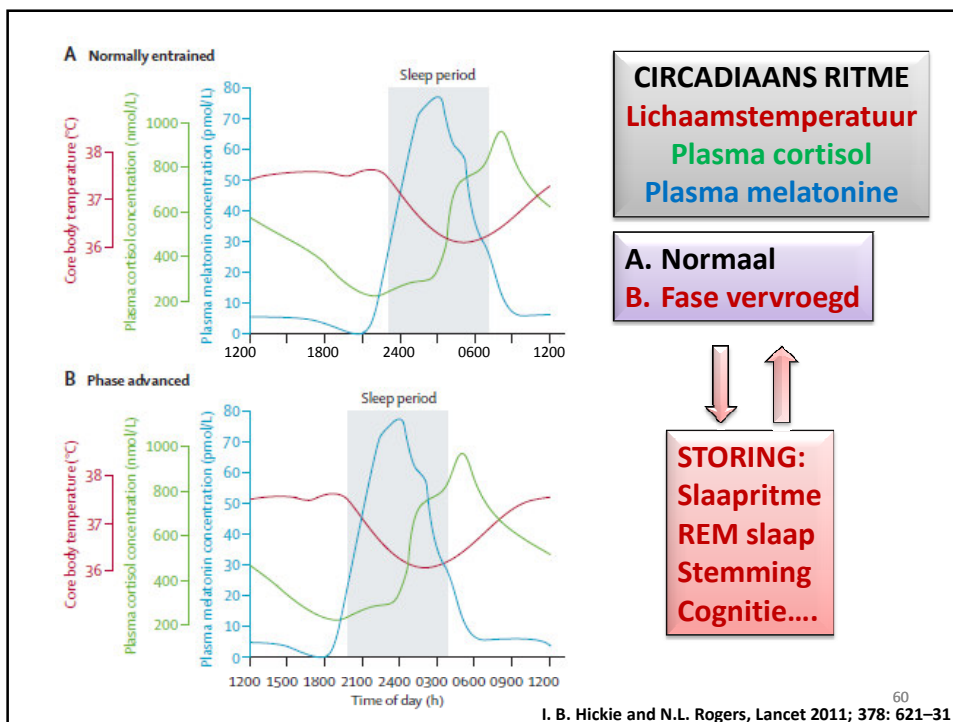
55



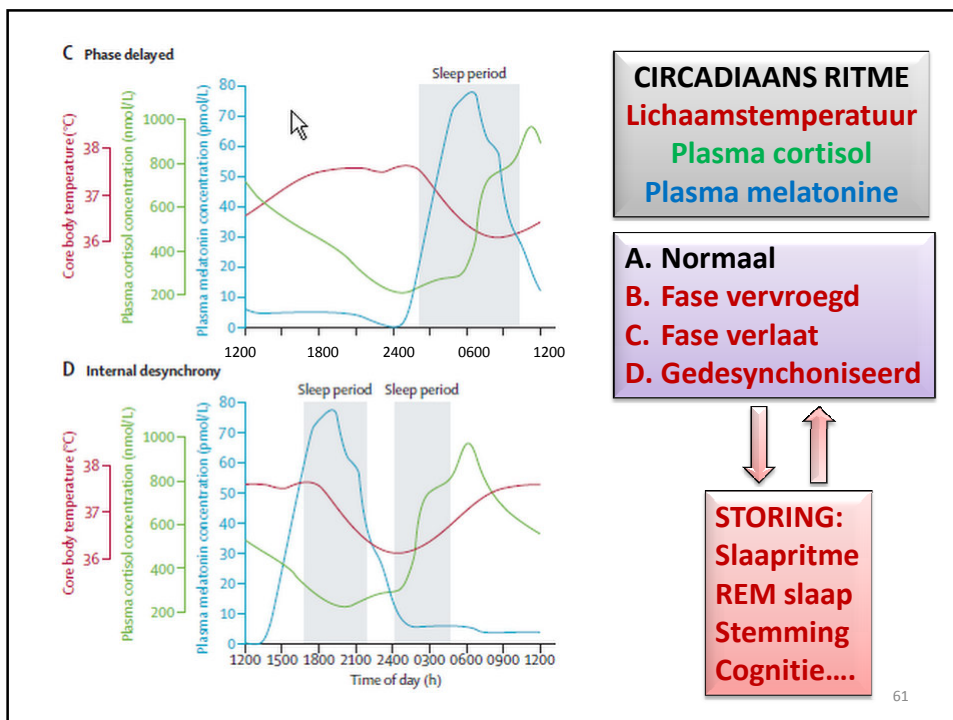




59



60



CIRCADIAANS RITME (CR):
gestoord bij depressie en bipolaire stoornissen

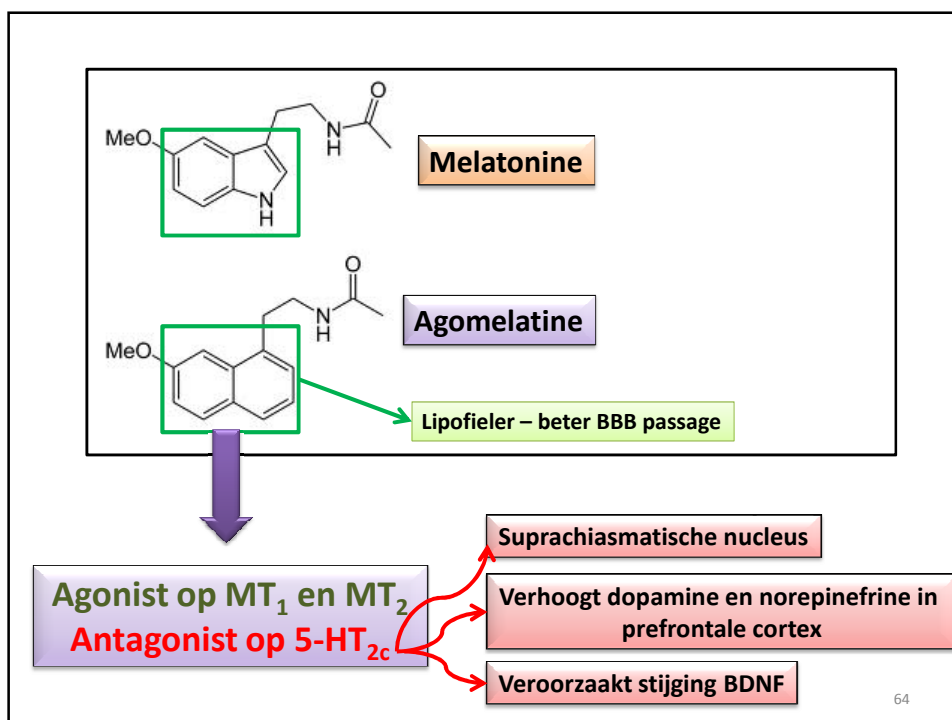
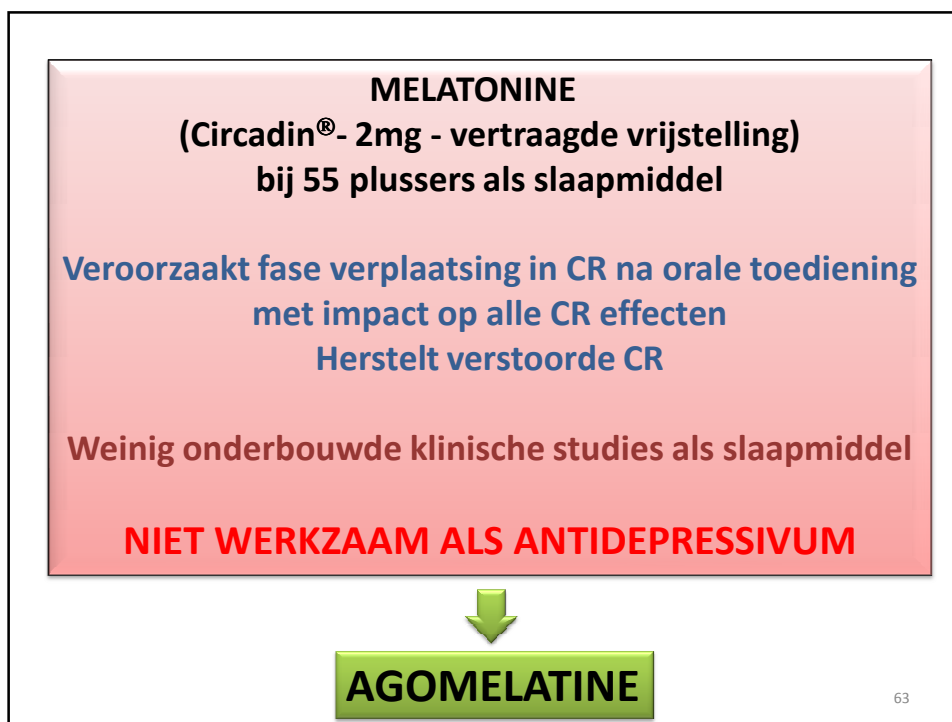
Therapie met antidepressiva herstelt soms het CR
Herstelling van het CR wijst op een geslaagde therapie

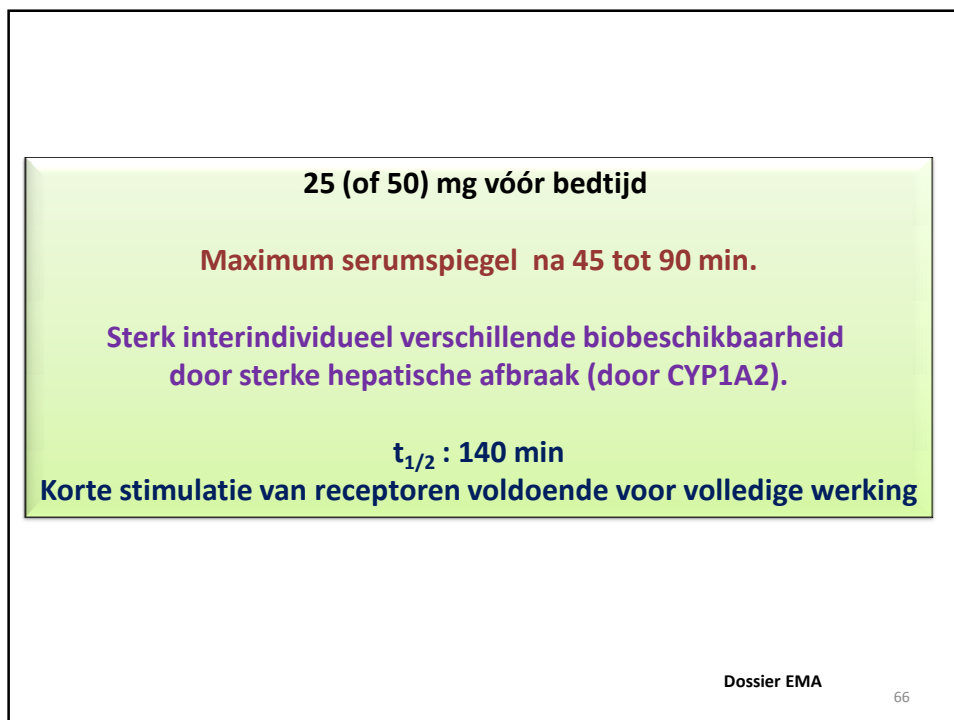
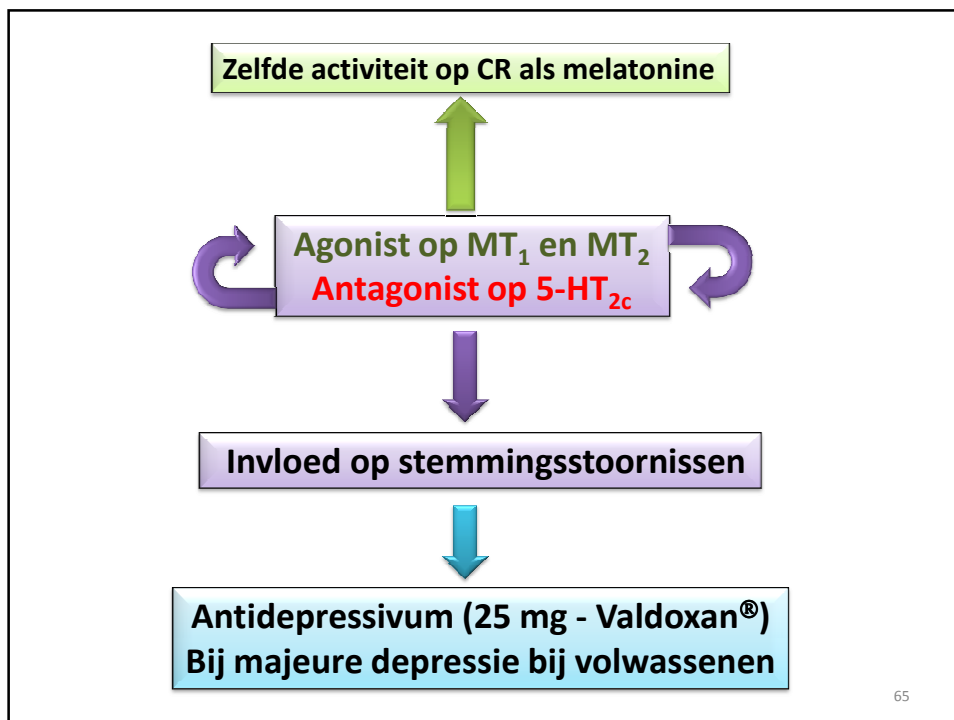
Lithium herstelt het CR

Antidepressie behandelingen gericht op herstelling van het CR:
Licht therapie
Slaapdeprivatie

MELATONINE ????

62





Vlugger actief dan andere antidepressiva

Betere slaapkwaliteit

Minder (maar andere) nevenwerkingen

Minder ontweningsverschijnselen

Suicidaal gedrag: onbekend – niet vermeld

Vermoedelijk geen inductie van (hypo)manie

Geen sexuele dysfunctie

67

Hoofdpijn, slaperigheid, slapeloosheid, vermoeidheid

Angst

Nausea, diarree, constipatie

Overmatig zweten

Verhoogde ALAT en ASAT: regelmatige controle leverfunctie

Weinig informatie over 65 plussers

Geen informatie over jongeren

Geen informatie over zwangerschap

Niet bij borstvoeding

**Opletten met CYP1A2 inhibitoren en inductoren:
niet met sterke inhibitoren (ciprofloxacine-fluvoxamine....) en
inductoren (roken, carbamazepine...)**

68

Agomélatine (Valdoxan).
Des risques, mais pas d'efficacité prouvée.
Rev. Prescr. 2009;29:646-50.

Agomelatine and the brave old world of narrative-based medicine
 Corrado Barbui and Andrea Cipriani
Evid Based Mental Health 2012 15: 2-3

minerva november 2012 volume 11 nummer 9	Agomelatine...
EDITORIAAL	
Hilde Habraken Farmaka	

Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression
 Ian B Hickie, Naomi L Rogers
Lancet 2011; 378: 621–31

OPEN ACCESS Freely available online PLOS MEDICINE

Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration
 Irving Kirsch^{1*}, Brett J. Deacon², Tania B. Huedo-Medina³, Alan Scoboria⁴, Thomas J. Moore⁵, Blair T. Johnson³

Efficacy of antidepressants in adults
 Joanna Moncrieff and Irving Kirsch
BMJ 2005;331:155-157

Publication Bias and the Efficacy of Antidepressants
 SANJAY J. MATHEW, M.D.
 DENNIS S. CHARNEY, M.D.
Am J Psychiatry 166:2, February 2009

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

SPECIAL ARTICLE

Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy
 Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews, M.D., Efthia Linardatos, B.S., Robert A. Tell, L.C.S.W., and Robert Rosenthal, Ph.D.

HAMILTON RATING SCALE FOR DEPRESSION

(to be administered by a health care professional)

Patient's Name _____

Date of Assessment _____

To rate the severity of depression in patients who are already diagnosed as depressed, administer this questionnaire. The higher the score, the more severe the depression.

For each item, write the correct number on the line next to the item. (Only one response per item)

_____ **1. DEPRESSED MOOD** (Sadness, hopeless, helpless, worthless)

0= Absent
 1= These feeling states indicated only on questioning
 2= These feeling states spontaneously reported verbally
 3= Communicates feeling states non-verbally—i.e., through facial expression, posture, voice, and tendency to weep
 4= Patient reports VIRTUALLY ONLY these feeling states in his spontaneous verbal and non-verbal communication

_____ **2. FEELINGS OF GUILT**

0= Absent
 1= Self reproach, feels he has let people down
 2= Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds
 3= Present illness is a punishment. Delusions of guilt
 4= Hears accusatory or denunciatory voices and/or experiences threatening visual hallucinations

_____ **3. SUICIDE**

0= Absent
 1= Feels life is not worth living
 2= Wishes he were dead or any thoughts of possible death to self
 3= Suicidal ideas or gesture
 4= Attempts at suicide (any serious attempt rates 4)

_____ **4. INSOMNIA EARLY**

0= No difficulty falling asleep
 1= Complains of occasional difficulty falling asleep—i.e., more than 1/2 hour
 2= Complains of nightly difficulty falling asleep

_____ **5. INSOMNIA MIDDLE**

0= No difficulty
 1= Patient complains of being restless and disturbed during the night
 2= Waking during the night—any getting out of bed rates 2 (except for purposes of voiding)

17 items → 52 max. score

71

Adapted from Hedlund and Vieweg, The Hamilton rating scale for depression, *Journal of Operational Psychiatry*, 1979;10(2):149-165.

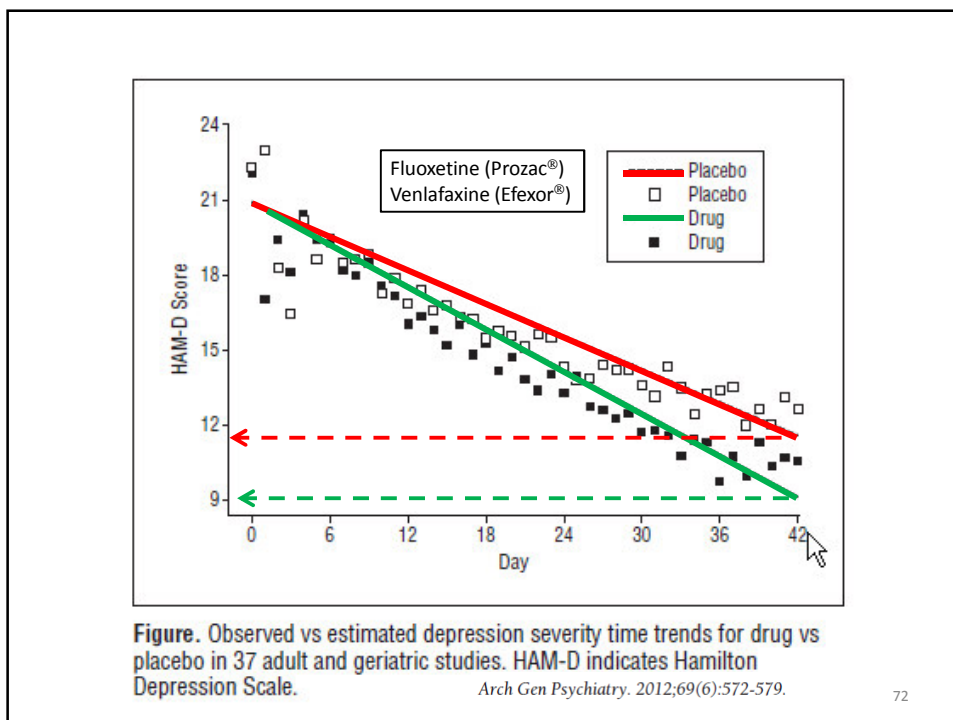
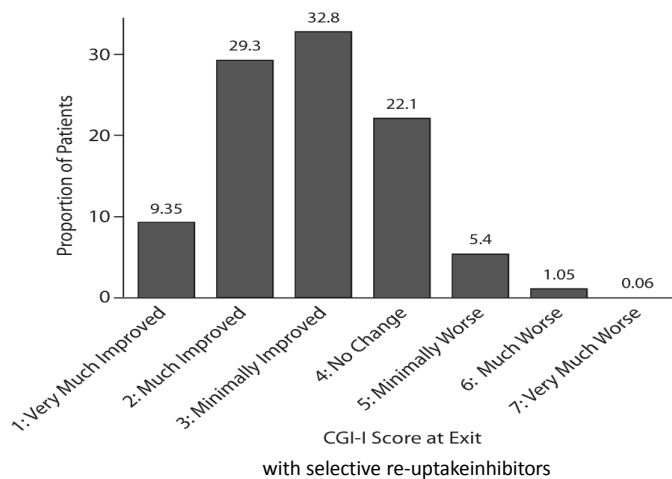


Figure 2. Proportion and Number of Patients by CGI-I and CGI-S Scores (Global Clinical Impression)

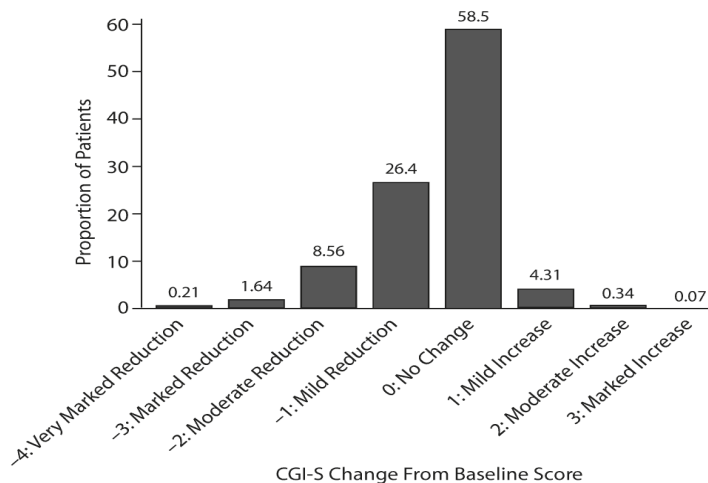
A. CGI-I Score at Exit^a



CGI-I Score at Exit
with selective re-uptakeinhibitors

73

B. CGI-S Change From Baseline Score at Exit^b



CGI-S Change From Baseline Score

^aN = 1,722.

^bN = 1,461.

Abbreviations: CGI-I = Clinical Global Impressions-improvement scale,
CGI-S = Clinical Global Impressions-severity of illness scale.

Prim Care Companion CNS Disord 2012;
14(5):doi:10.4088/PCC.12m01364 ⁷⁴

Placebo and comparator	n*	HAM-D score (baseline)	HAM-D score (at end)	
CL2-014⁹⁷				
Agomelatine 1 mg per day	136	27.9 (3.0)	13.2 (8.2)	
Agomelatine 5 mg per day	146	27.3 (2.6)	14.7 (8.5)	
Agomelatine 25 mg per day	135	27.4 (2.7)	12.8 (8.2)	
Paroxetine 20 mg per day	144	27.3 (3.4)	13.1 (8.4)	
Placebo	136	27.4 (3.1)	15.3 (8.9)	
CL3-022⁹⁵				
Agomelatine 25 mg per day	129	27.6 (2.9)	14.5 (8.2)	
Fluoxetine 20 mg per day	133	27.5 (2.8)	13.3 (7.6)	
Placebo	147	28.0 (3.6)	15.9 (8.6)	
CL3-023⁹⁵				
Agomelatine 25 mg per day	141	25.7 (2.8)	13.0 (8.0)	
Paroxetine 20 mg per day	137	26.1 (2.9)	12.2 (8.1)	
Placebo	137	26.0 (2.7)	13.8 (8.0)	
CL3-024⁹⁵				
Agomelatine 25 mg per day	148	26.4 (3.0)	12.0 (8.2)	
Agomelatine 50 mg per day	147	26.5 (3.4)	13.4 (8.2)	
Fluoxetine 20 mg per day	146	26.5 (3.4)	12.5 (7.4)	*Seroxat®
Placebo	158	26.9 (3.4)	13.4 (8.4)	**Prozac®

75

CL3-026 (in an elderly population >60 years)⁹⁵				
Agomelatine 25 mg per day	109	≥24 (MADRS)	10.6 (9.4) (MADRS)	
Placebo	109	≥24 (MADRS)	9.6 (8.7) (MADRS)	
CL3-042⁹⁸				
Agomelatine 25-50 mg per day	116	27.4 (2.7)	13.9 (7.7)	
Placebo	119	27.2 (2.7)	17.0 (7.9)	
CL3-043⁹⁹				
Agomelatine 25-50 mg per day	106	26.5 (2.8)	14.1 (7.7)	
Placebo	105	26.7 (3.0)	16.5 (7.4)	
CAGO178A2302 (NCT00411242)⁹⁰				
Agomelatine 25 mg per day	158	26.8 (SE 0.3)	15.0 (SE 0.6)	
Agomelatine 50 mg per day	161	26.8 (SE 0.3)	15.9 (SE 0.7)	
Placebo	163	26.4 (SE 0.2)	17.1 (SE 0.6)	
CAGO178A2301 (NCT00411099)⁹¹				
Agomelatine 25 mg per day	156	26.7 (SE 0.3)	15.9 (SE 0.6)	
Agomelatine 50 mg per day	161	27.1 (SE 0.3)	14.1 (SE 0.6)	
Placebo	167	27.1 (SE 0.3)	16.6 (SE 0.7)	

76

Active comparator trials			
CL3-046 (ISRCTN49376288) ³²			
Agomelatine 25–50 mg per day	150	26.1 (2.8)	10.3 (7.0)
Sertraline 50–100 mg per day	157	26.5 (3.0)	12.1 (8.3)
CL3-035 ³³			
Agomelatine 25–50 mg per day	165	25.9 (3.2)	9.9 (6.6)
Venlafaxine 75–150 mg per day	167	26.0 (3.3)	11.0 (7.4)
CL3-036 ³⁴			
Agomelatine 50 mg per day	137	27.9 (4.1) (MADRS)	10.1 (7.8) (MADRS)
Venlafaxine (extended release) 150 mg per day	139	27.9 (4.6) (MADRS)	9.8 (7.9) (MADRS)
CL3-045 (ISRCTN19313268) ³⁵			
Agomelatine 25–50 mg per day	247	28.5 (2.7)	11.1 (7.3)
Fluoxetine 20–40 mg per day	257	28.7 (2.5)	12.7 (8.5)
CL3-056 ³⁶			
Agomelatine 25–50 mg per day	71	26.1 (2.3)	NR
Escitalopram 10–20 mg per day	67	26.0 (2.9)	NR
CL3-030 ³⁷			
Agomelatine 25 mg per day	88	22.6 (2.4) (MADRS)	6.1 (3.5) (MADRS)
Paroxetine 20 mg per day	104	22.9 (2.2) (MADRS)	5.2 (3.2) (MADRS)

*Serlain®
**Efexor®
***Sipralexa®

77

Prevention of relapse or recurrence trials			
CL3-041 (ISRCTN53193024)			
24 weeks ³⁸			
Agomelatine 25–50 mg per day	165	6.1 (2.6)	7.5 (7.0)
Placebo	174	6.0 (2.7)	10.6 (8.4)
44 weeks ³⁹			
Agomelatine 25–50 mg per day	165	6.1 (2.6)	7.8 (7.4)
Placebo	174	6.0 (2.7)	11.5 (8.6)
CL3-021 ³⁵			
Agomelatine 25 mg per day	185	6.0 (2.7)	9.3 (7.4)
Placebo	179	6.2 (2.7)	9.6 (7.5)

(AG0178A3304/MCT00467402: prevention of recurrence)⁴⁰

I. B. Hickie and N.L. Rogers, Lancet 2011; 378: 621–31

78
78

BCFI

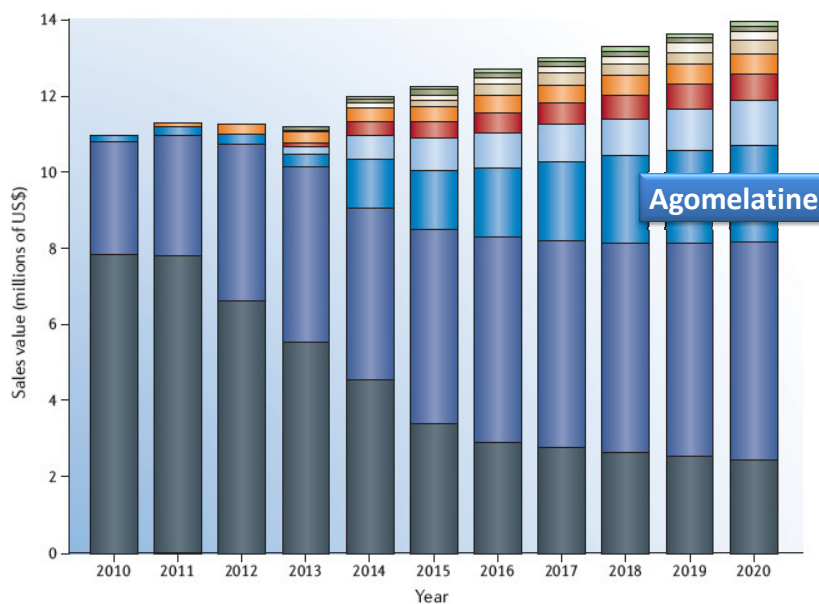
Agomelatine is een antidepressivum met een nieuw werkingsmechanisme: agomelatine inhibeert de heropname van noradrenaline of serotonine niet, maar is een agonist ter hoogte van de melatoninereceptoren en een antagonist ter hoogte van bepaalde serotoninereceptoren. De resultaten van de studies in verband met de doeltreffendheid van agomelatine zijn niet eenduidig, en het is niet duidelijk in welke mate de verschillen in werkingsmechanisme leiden tot klinisch significante voor- of nadelen. Het Comité voor Geneesmiddelen voor Menselijk Gebruik (CHMP, november 2008) van het EMA stelt dat de doeltreffendheid van agomelatine bij depressie mogelijk minder groot is dan deze van andere antidepressiva. Wanneer daarenboven rekening gehouden wordt met de onzekerheden over de veiligheid, is agomelatine geen eerstekeuzemiddel voor de behandeling van depressie.

Farmacotherapeutisch Kompas

CFH-Advies

Bij de behandeling van een depressie geschiedt de keuze van een antidepressivum op basis van de ernst van de aandoening, comorbiditeit, bijwerkingen, de ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de tricyclische antidepressiva. Agomelatine heeft geen aangetoonde voordelen boven andere antidepressiva. Het heeft als nadeel dat de werkzaamheid niet overtuigend is aangetoond. De werkzaamheid lijkt ten opzichte van SSRI's vergelijkbaar tot iets minder. Andere nadelen zijn dat de werkzaamheid bij ouderen niet is vastgesteld en dat tijdens behandeling controle van de leverfuncties is aangewezen.

79



D.Chancellor, Nature Review Drug Discovery, 2011, 10, pag 800-801

80