

ENKELE NIEUWE GENEESMIDDELEN 2013

DE OVERACTIEVE BLAAS
MIRABEGRON
Betmiga[®]

PULMONAIRE HYPERTENSIE
RIOCIGUAT
Adempas[®]

IBS-CONSTIPATIE
LINACLOTIDE
Constella[®]



Prof. Em. Dr. A. Haemers
MEDICINALE CHEMIE
UNIVERSITEIT ANTWERPEN



DE OVERACTIEVE BLAAS

Sterke en plotse urgentiegevoelens
zelfs bij niet gevulde blaas

54%

*

Hoge frequentie (>8 maal/24h)

(normaal 4 tot 5 maal)

Nachtlassen(Nycturie) (>2maal/nacht)

85%

*

Urgentie (aandrangs) incontinentie (" grote
lekken")

36%

VERSTOORDE PSYCHOSOCIAAL- EN EMOTIONEEL GEDRAG

Schaamtegevoel

Isolatie

Onzekerheid

Voortdurende preventie

Permanente schrik

Laag zelfbeeld

Depressie

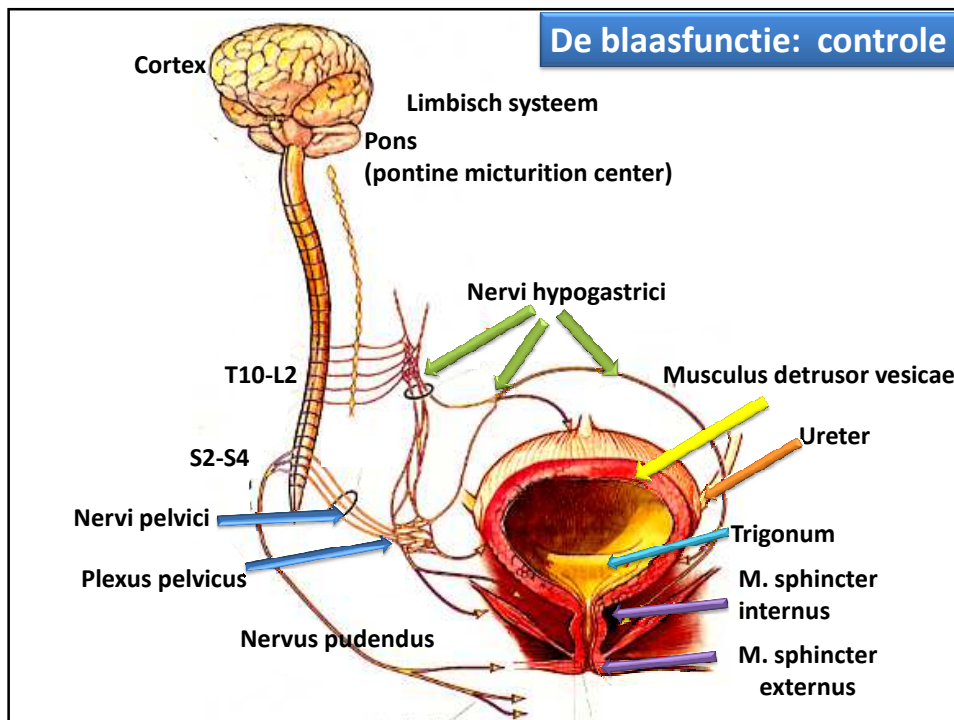
Slaaptekort

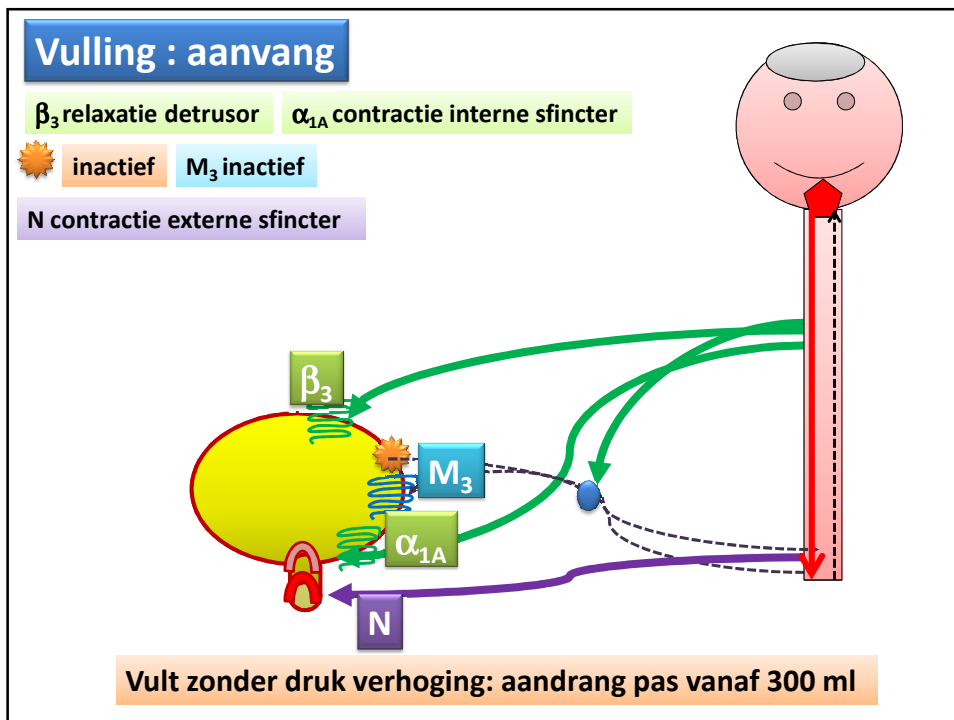
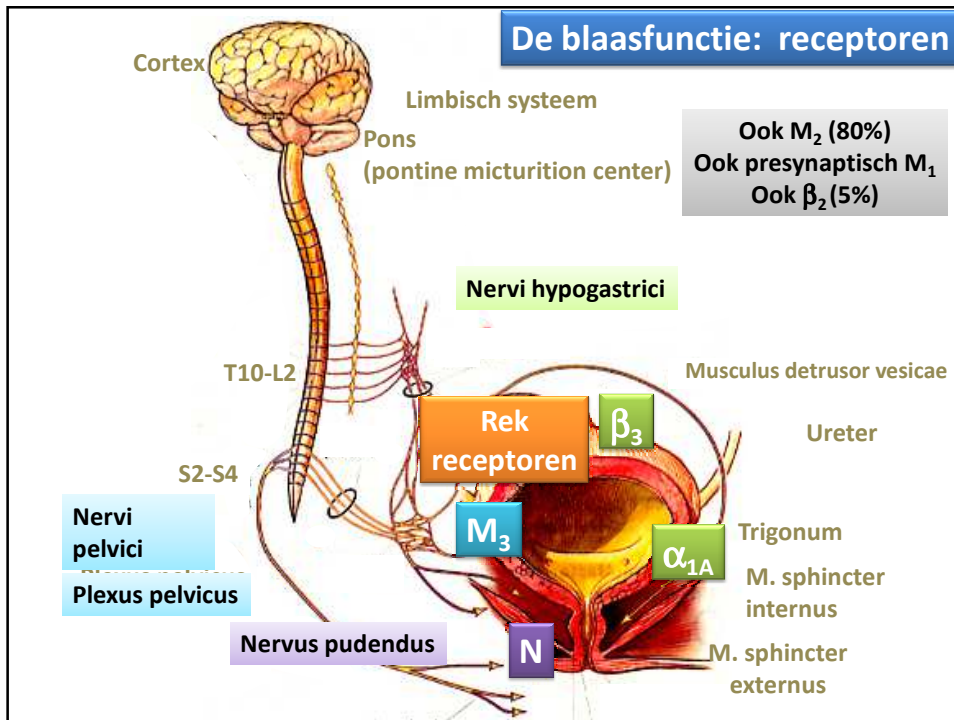
Dagfunctiestoornissen

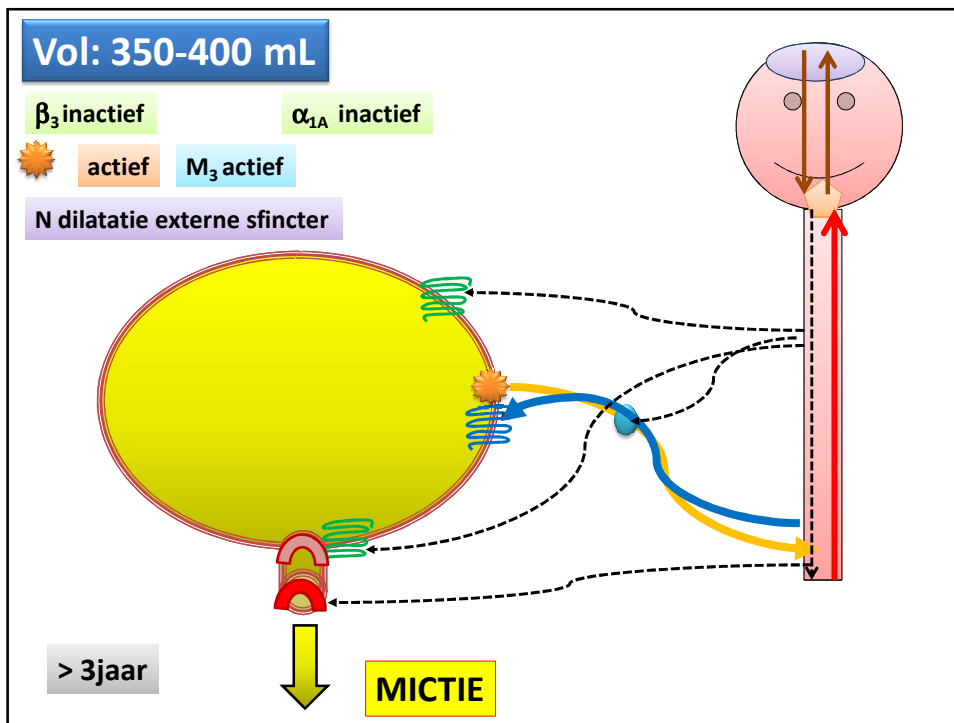
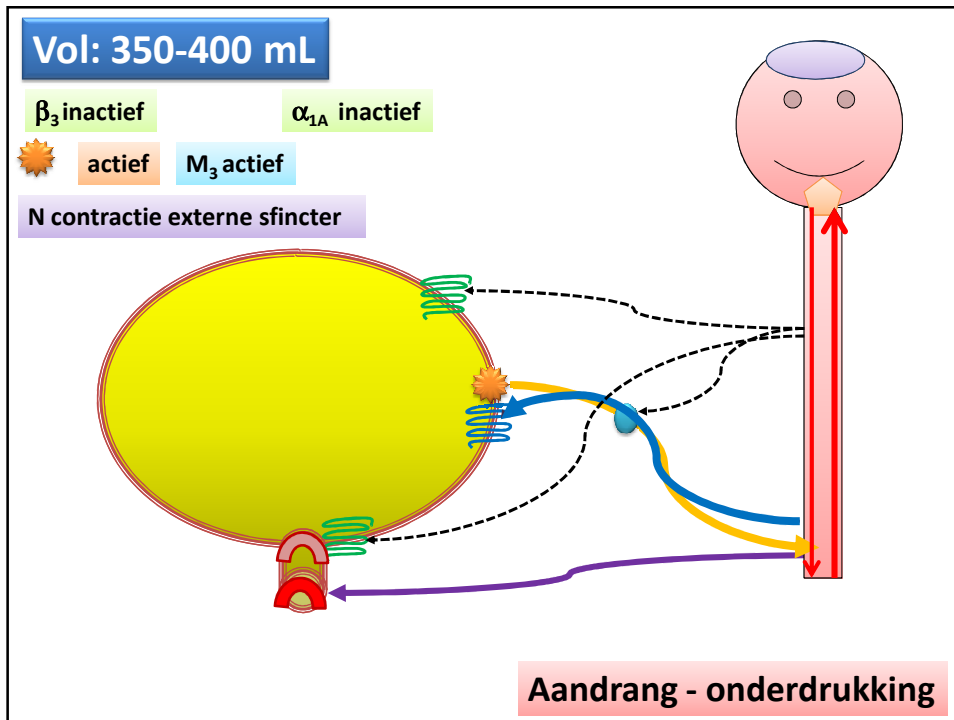
Frequente urinaire infecties

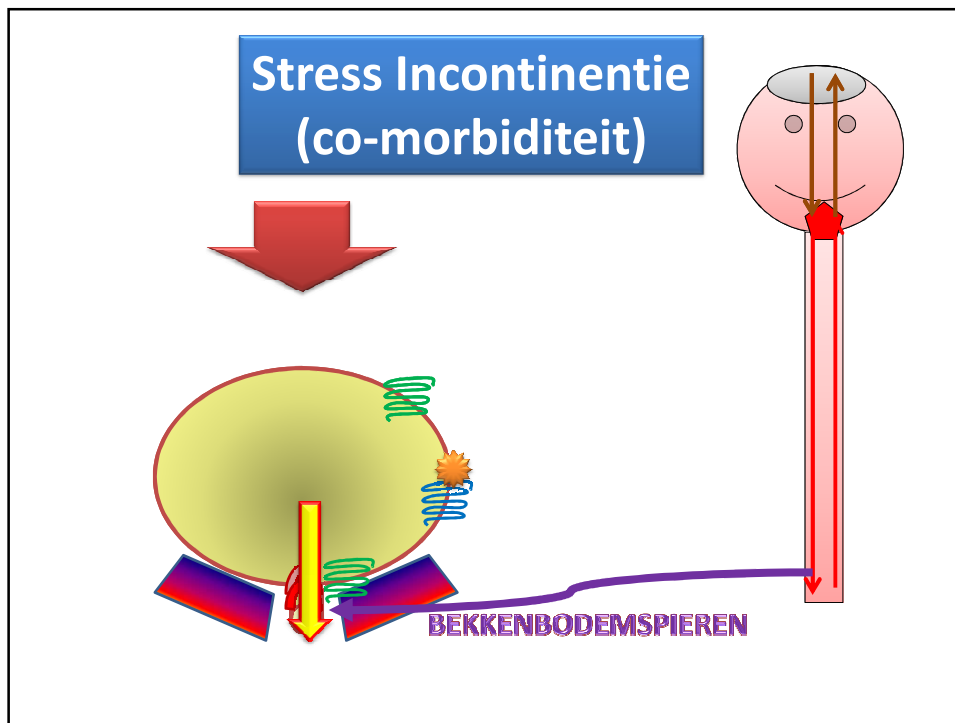
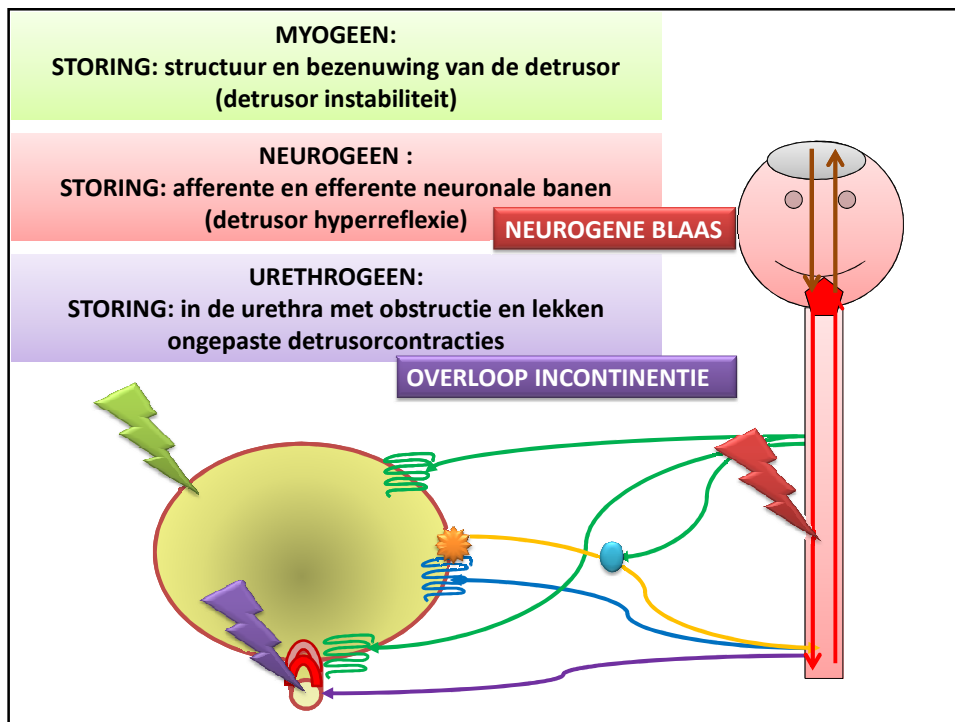
Verminderde fysieke activiteit

NEGATIEVE GEZONDHEIDSPIRAAL









DE OVERACTIEVE BLAAS

CO-MORBIDITEITEN

Ziekte van Parkinson
 Diabetes
 Beroerte
 Dementie
 Multiple Sclerose
 Ruggemerg letsels

DE OVERACTIEVE BLAAS: BEHANDELING

Transparantiefiche BCFI 2011

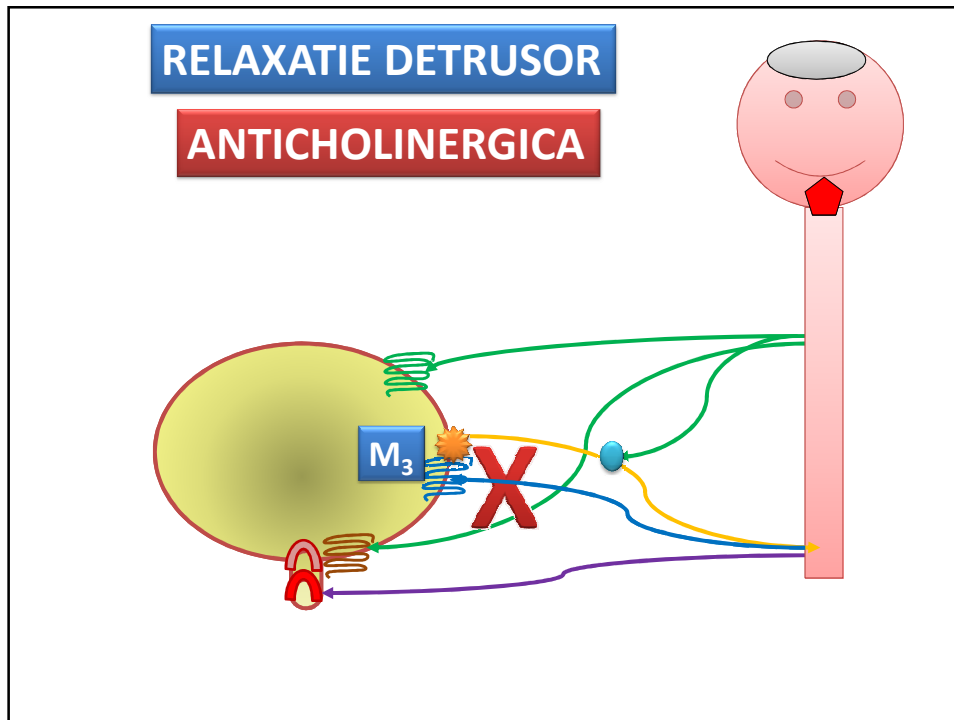
Sociaal gedrag
 Voeding- en drinkgewoontes
 (Frequentie - thee en koffie - alcohol)
 Obesitas bestrijden
 Blaastraining
 Bekkenbodemspiertraining
 Elektrische stimulatie
 Medicatiebeperking

GENEESMIDDELEN

Anticholinergica

β_3 -mimetica

Botuline toxine



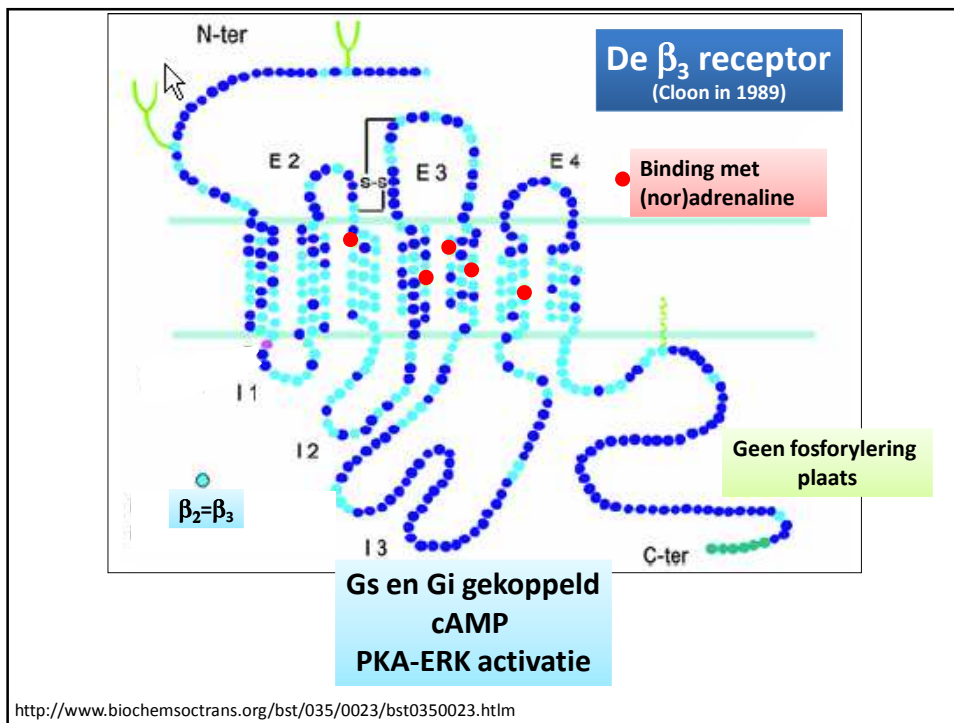
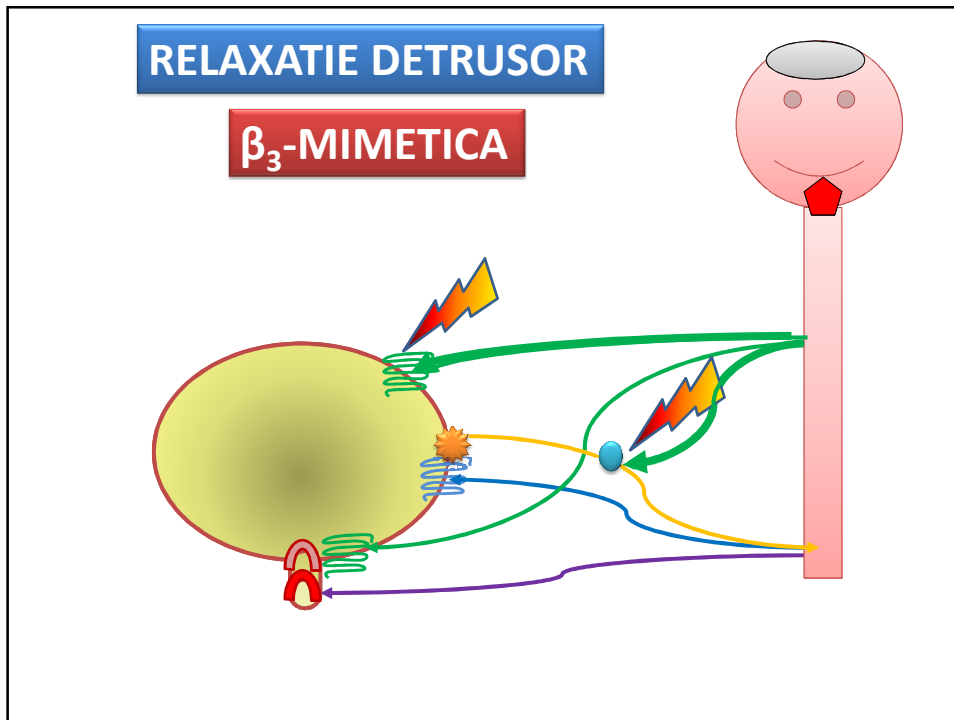
ANTICHOLINERGICA

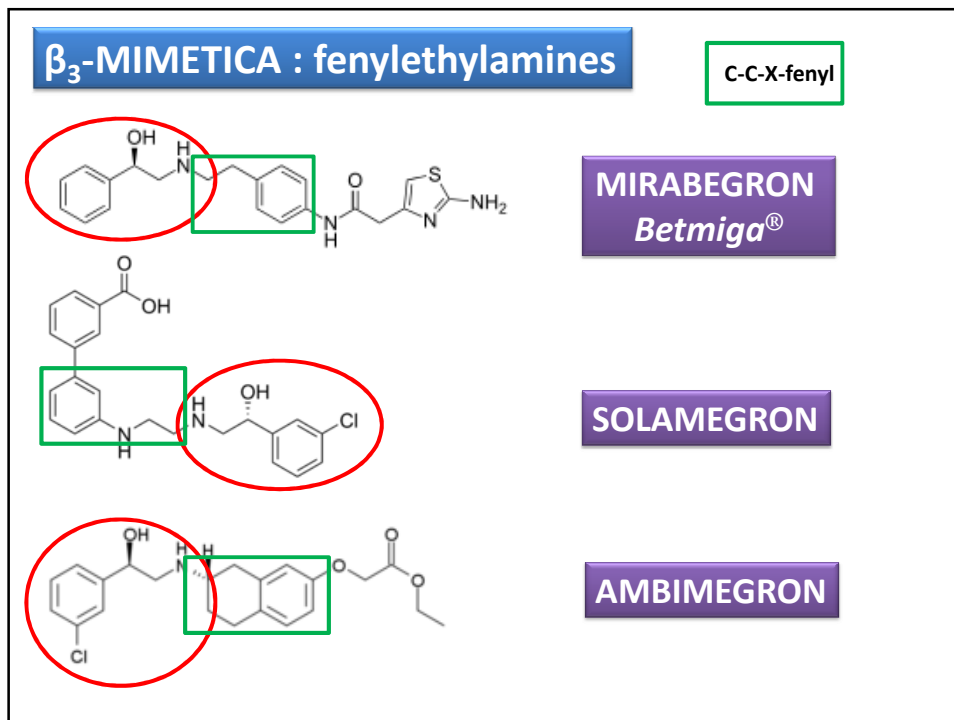
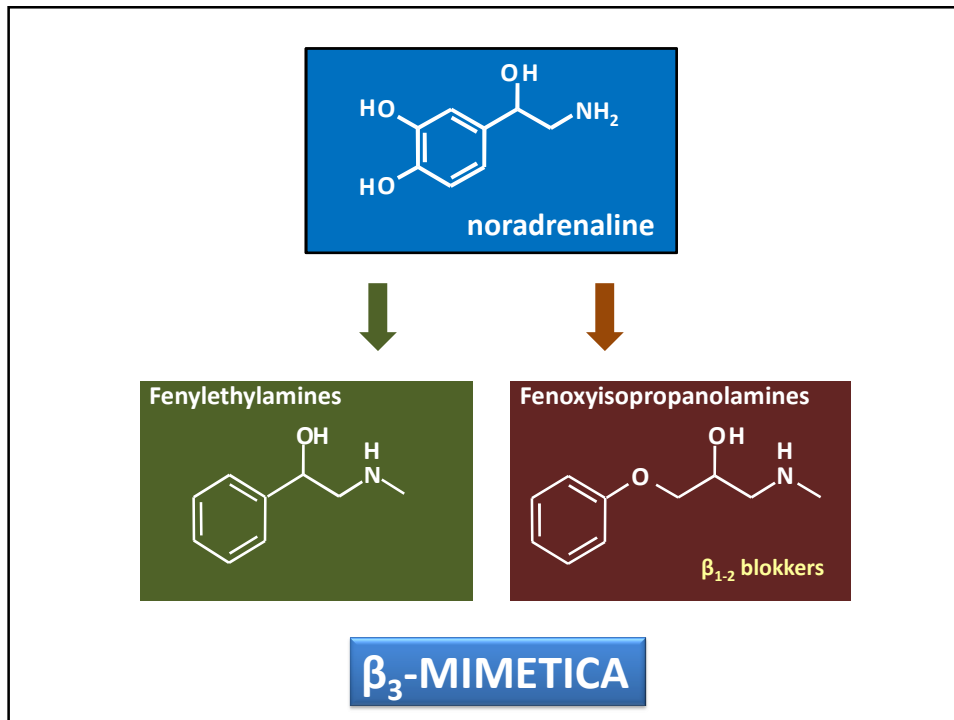
Tricyclische antidepressiva

Darifenacine - Emselex®
Fesoterodine - Toviaz®
Oxybutynine - Ditropan®,....
Propiverine - Mictonorm®
Solifenacine - Vesicare®
Tolterodine - Detrusitol®
(Flavoxaat – Urispas®)

Droge mond (M₁-M₃)
Gastro-intestinale vertraging (M₂-M₃)
Accomodatiestoornissen (M₃)
Cognitiestoornissen (M₁-M₄)
Cardiale activatie (M₂)
Verhoogde oculaire druk

Niet genezend
Slechte therapietrouw





β_3 receptor: waar?

Bruin vetweefsel
Wit vetweefsel
Skeletspieren
Hart
Colon, galblaas, maag
Uterus
Hersenen
Blaas (detrusor – urothelium)
Ureter, corpora cavernosa, prostaat

β_3 receptor: functie

Bruin vetweefsel

Lipolyse

Thermogenese

Stimulatie van UCP1 (uncoupling proteïne 1):
mitochondriaal protontransport zonder ATP-vorming.

Verhoogde insuline gevoeligheid

Mobilisatie van vetten uit wit vetweefsel

Verhoogde vetoxidatie

Bij obesitas? Klinisch: negatief!

β_3 receptor: functie?

Darm: relaxatie (IBS)

Hersenen: anxiolytisch – antidepressief
(via serotonine en noradrenaline)

Myometrium : voortijdige arbeid

β_3 receptor: functie

Blaas: detrusor relaxerend
Ook op urothelium

Verhoogde blaascapaciteit - verhoogd mictie volume

Geen verlaagde blaasdruk - geen resten in blaas

Verlaagde niet-mictie contracties



GEBRUIK BIJ OVERACTIEVE BLAAS

Positieve resultaten met β_2 -agonisten (als terbutaline) in de jaren 80

MIRABEGRON
 25 en 50 mg – vertraagde vrijstelling
 (niet kauwen of verdelen)
BETMIGA[®]

KINETIEK
 Hoog distributie volume 1650L
 Terminale $t_{1/2}$: 19h
 Steady state na 7 dagen

Biobeschikbaar ongeveer 30 %
 Mag ingenomen worden met voedsel
 Absorptie: minder met voedsel – best vet

Ther Adv Urol. 2012;4(6):315-324

MIRABEGRON: NEVENWERKINGEN bij 50 mg/dag

1/10 tot 1/100
 Infectie van de urinewegen
 Tachycardie

1/100 tot 1/1000
 Hartkloppingen – Voorkamerfibrillatie
 Verhoogde bloeddruk
 Cystitis- vaginitis
 Dyspepsie
 Rash
 Gewrichtszwelling
 Verhoogde GGT, AST, ALT

Niet bestudeerd bij patiënten met ernstige bloeddrukproblemen (180-110)
 Ook beperkte gegevens bij patiënten met "stage 2" hypertensie (160-110)
 Niet bestudeerd bij patiënten met verlengd QT-interval (zelf geen effect)

Niet bij zwangerschap - teratogeen bij dieren
Niet bij borstvoeding
Niet bij kinderen

MIRABEGRON: METABOLE OMZETTING

Metabolieten : geen rol in activiteit

Butyrylcholinesterase

**CYP3A4: impact van inhibitoren of inductoren
maar geen dosis aanpassing
(Uitgezonderd bij nier- en leverinsufficiëntie)**

**CYP2D6: beperkte impact van polymorfisme of
(NIET getest met inhibitoren)**

Alcohol dehydrogenase

Uridine difosfoglucuronyltransferase

Dosis aanpassen bij nier- en of lever insufficiëntie:

		Zonder CYP3A4 inhibitor	Met sterke CYP3A4 inhibitor
Nierinsufficiëntie*	mild	50 mg	25 mg
	gematigd	50 mg	25 mg
	ernstig	25 mg	NIET
Leverinsufficiëntie**	mild	50 mg	25 mg
	gematigd	25 mg	NIET

*Op basis van GFR

**Op basis van de Child-Plugh classificatie

Niet bestudeerd bij patiënten met "end stage" renale insufficiëntie en ernstige leverinsufficiëntie

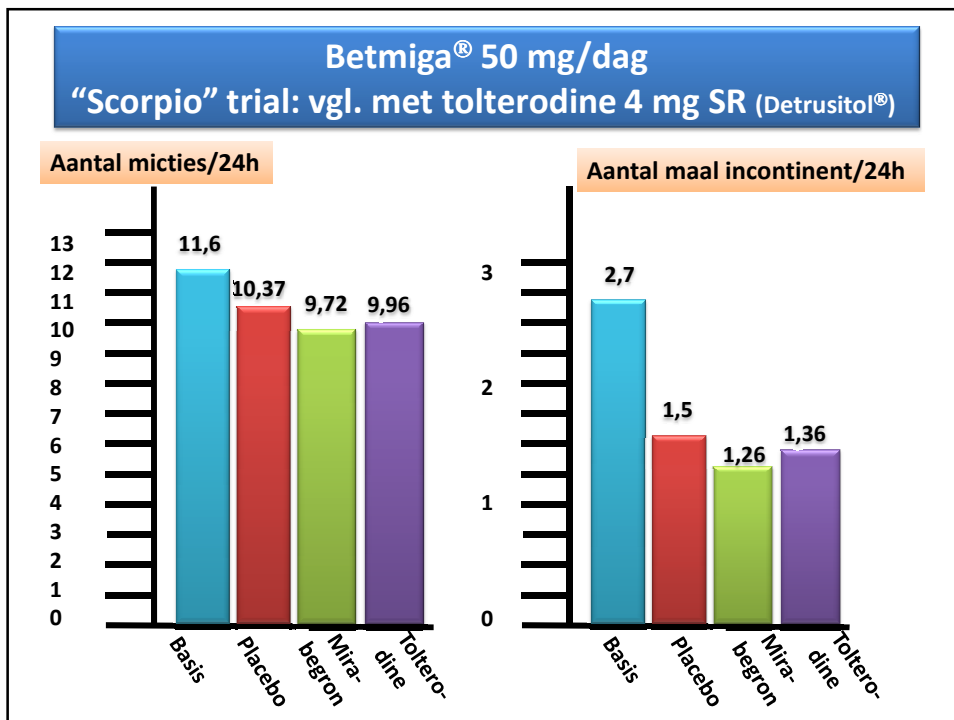
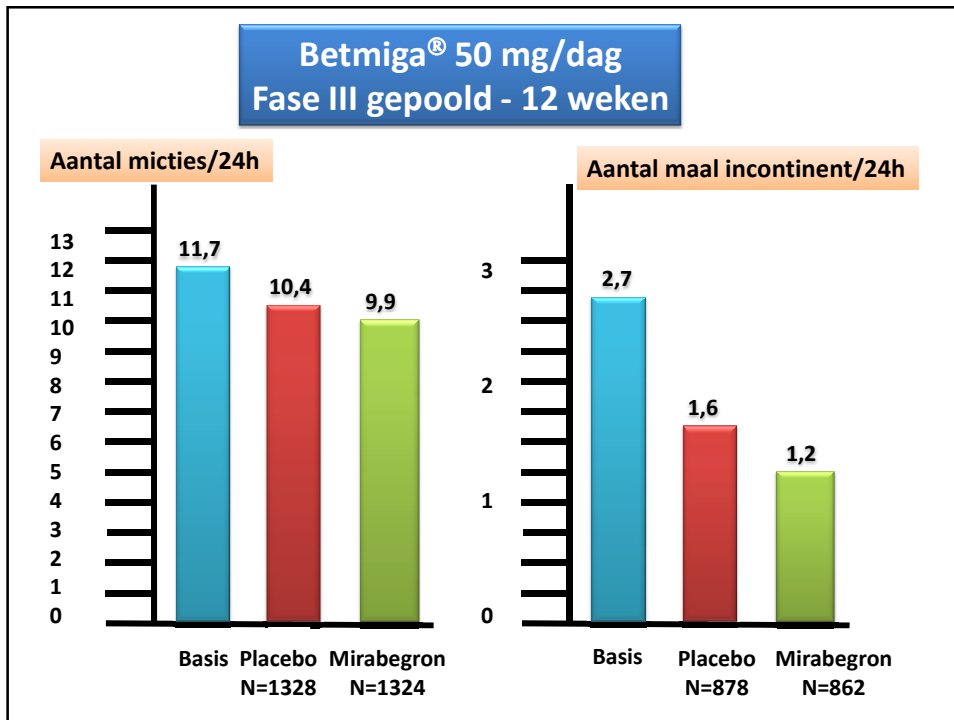
Remt CYP2D6.

Interactie met substraten :
Sommige antidepressiva, antipsychotica, antiaritmica, β -blokkers.

Remt zwakjes CYP3A4

Gebruikt OCT (organic cation transporter 1-3) en P-gp (P-glycoproteine transporter).
(impact maar geen dosis aanpassing)

Remt zwak P-gp (impact op digoxine, dabigatran)



GUANYLAAT CYCLASE STIMULATIE en ACTIVATIE

RICOGUAT

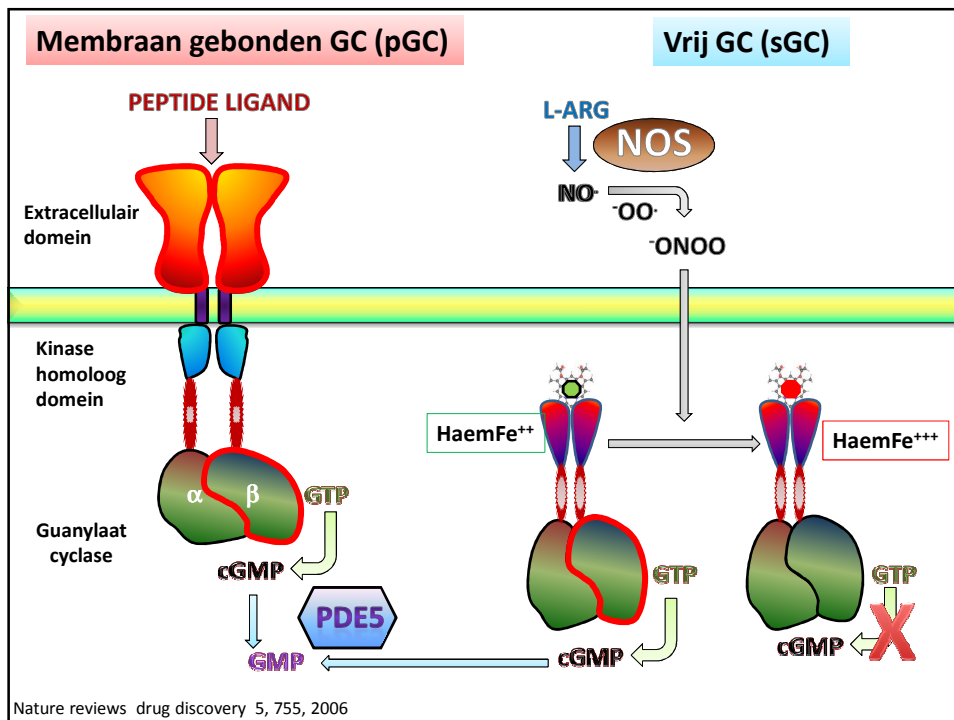
Adempas[®]

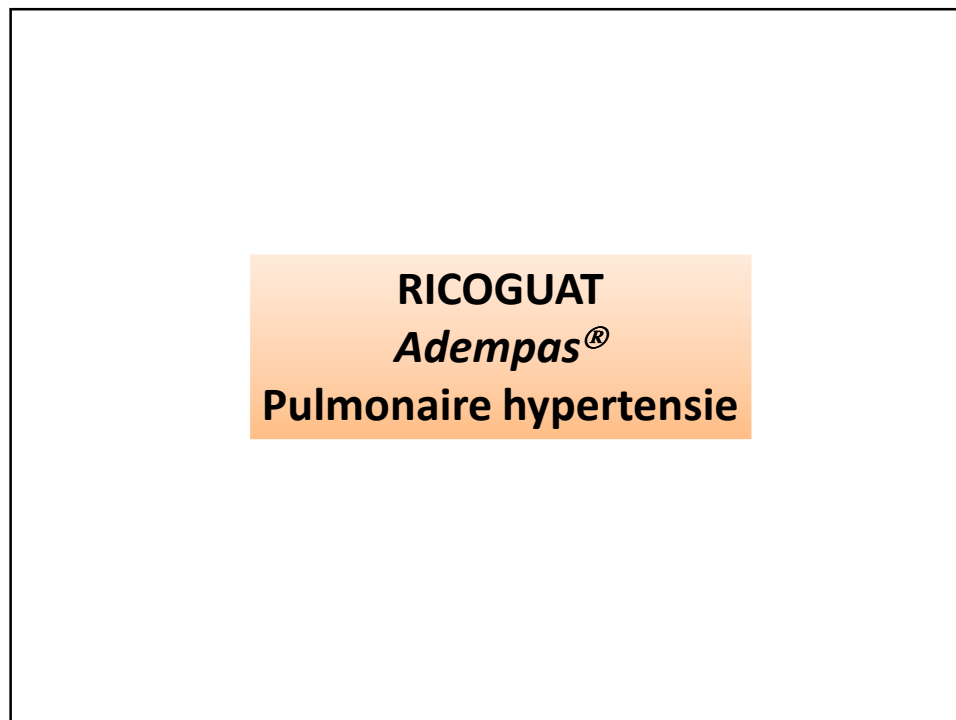
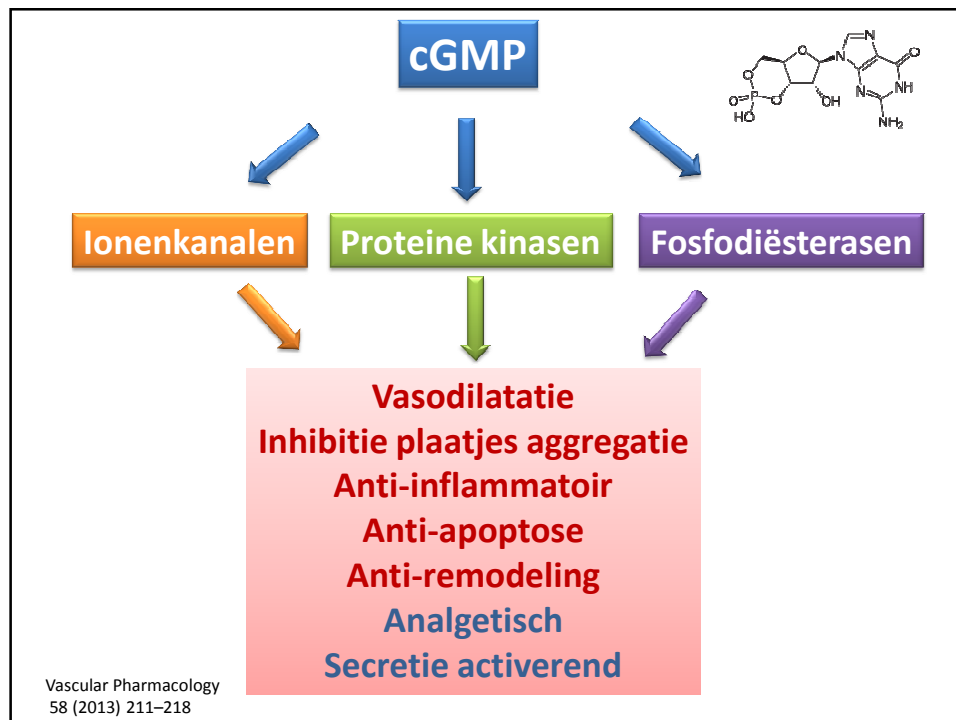
Pulmonaire hypertensie

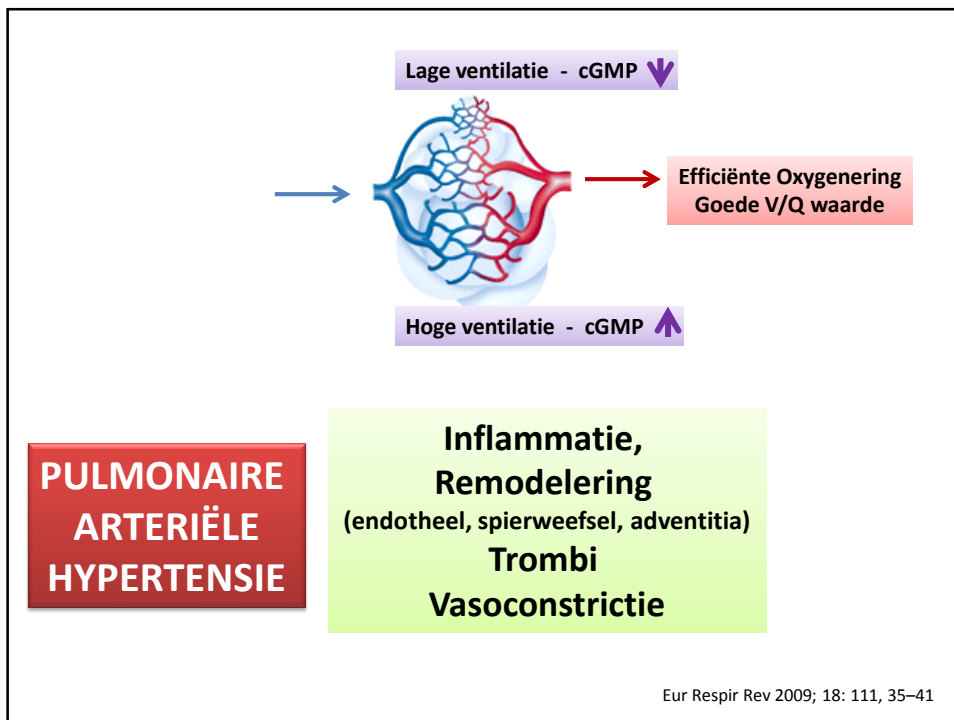
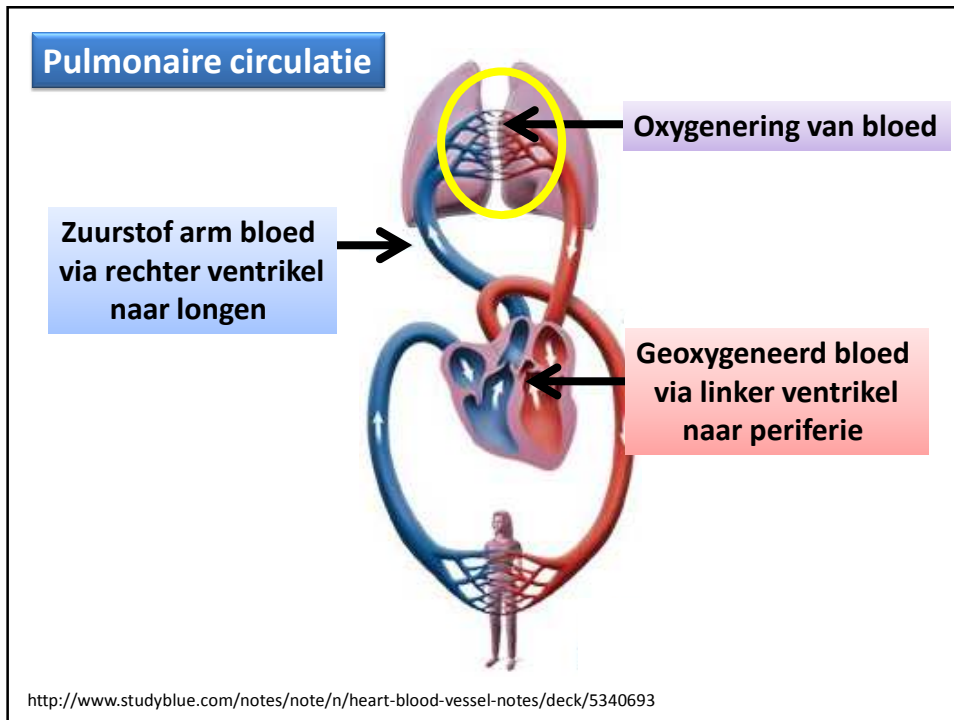
LINACLOTIDE

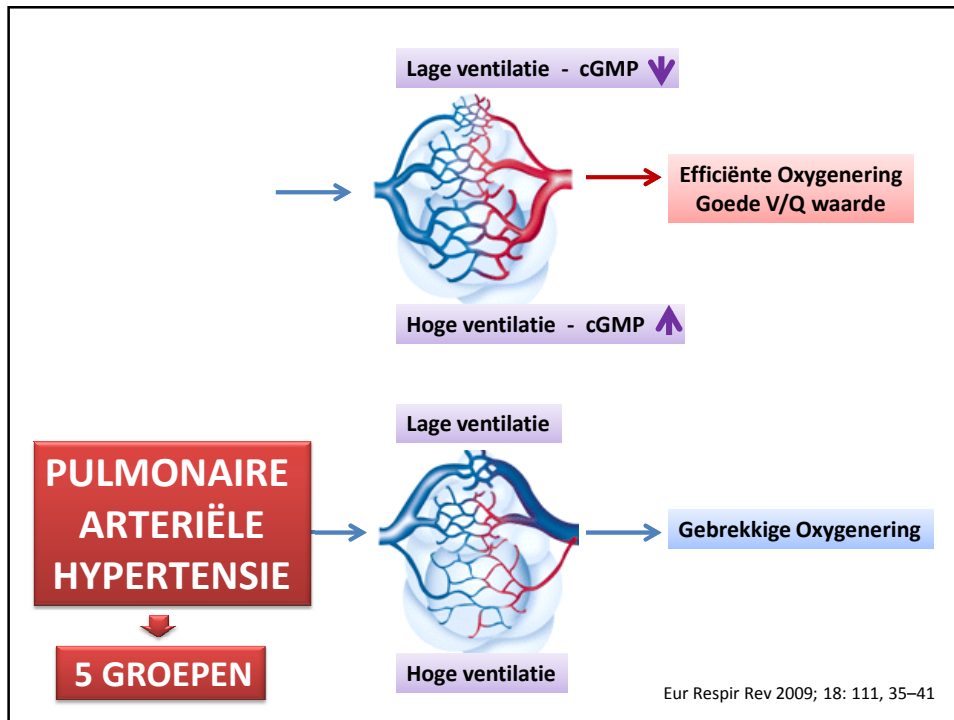
Constella[®]

IBS met constipatie









GROEP 1

A. Idiopathische en familiale PAH
(weesziekte: 15 tot 55/miljoen PAH patiënten)

B. PAH met geassocieerde aandoening

Bindweefsel aandoeningen (systemische sclerose, scleroderma) :10%

Portale hypertensie (2%)

HIV: 0,5%

Chronische haemolytische anemie

Hartafwijkingen

Schistosomiasis

Geneesmiddelen - drugs (amfetamine afgeleide eetlustremmers): 1/10000

.....

GROEP 2

Pulmonaire veneuze hypertensie

Linker hart aandoeningen (voorkamer, kamer, kleppen)
met congestie in de pulmonaire vasculatuur

GROEP 3

**Longaandoeningen of ademhalingsproblemen
met gebrekkige zuurstofaanvoer**

COPD

Interstitiële longaandoeningen

Adem-slaapstoornissen

(grote hoogte)

GROEP 4

**Chronische trombo-embolische aandoening
(CTEPH)**

Meestal gepaard met stollingstoornissen

GROEP 5

Gemengd en multifactorieel

Sarcoïdose

Pulmonaire hypertensie

(> 25 mm Hg - normaal 14 mm Hg)

**Ademnood - dyspnee - hoest
Gedaalde inspanningscapaciteit**

Rechter hartfalen

Aritmiën

Bijna syncope-duizeligheid

Pijn in de borstkas

Koude handen

Oedeem

Opgezette buik

Progressief – slechte prognose

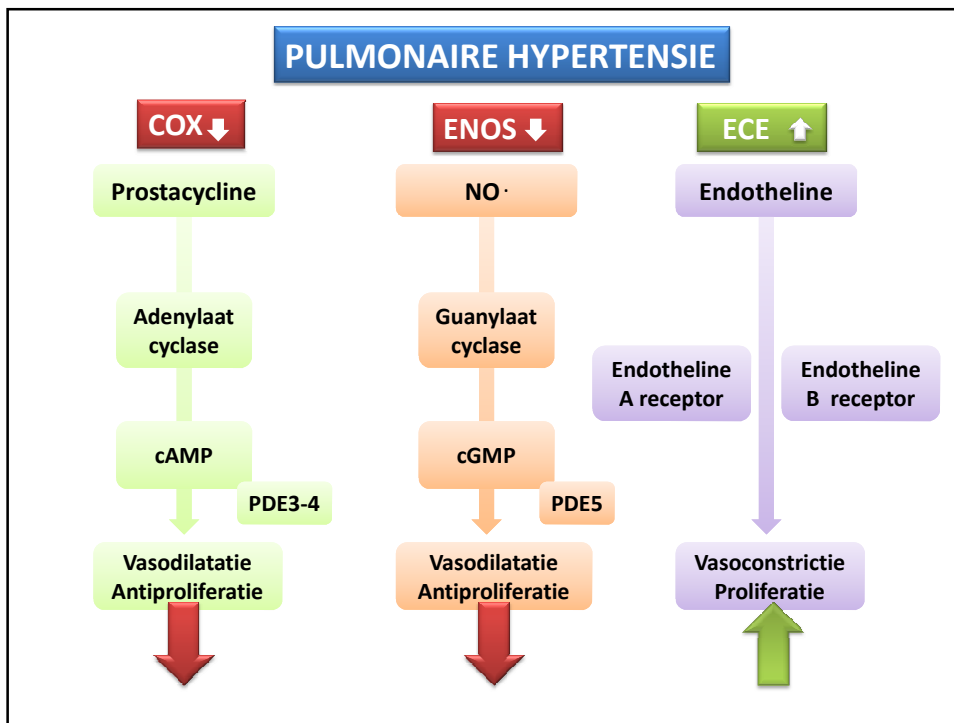
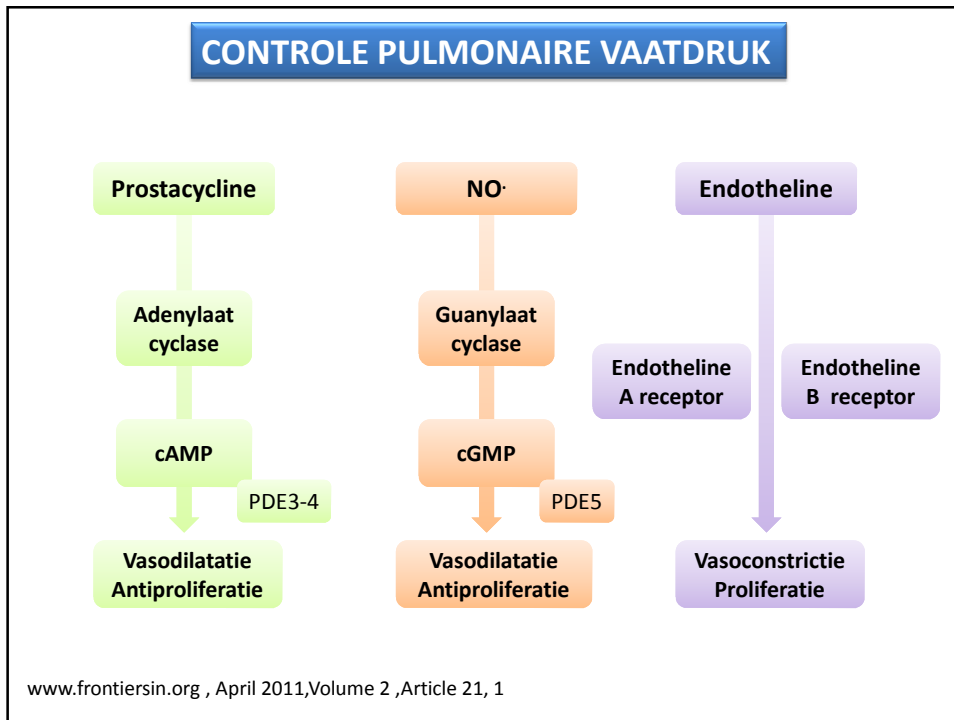
STADIA (volgens NYHA)

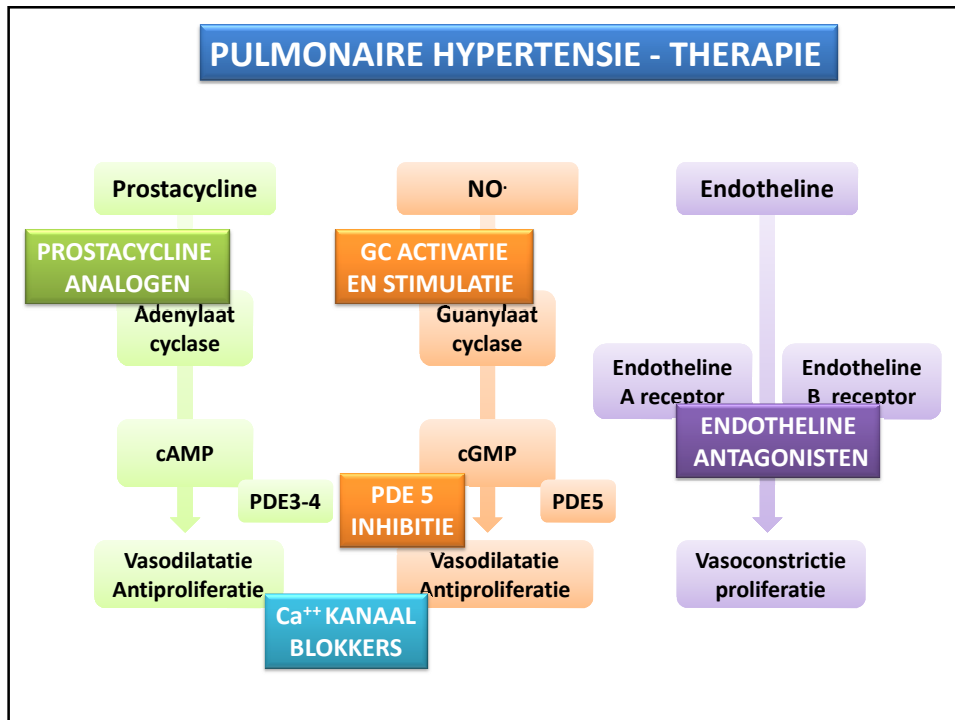
I: geen symptomen bij gewone inspanningen

II: symptomen bij gewone inspanningen

III: symptomen bij gewone activiteit

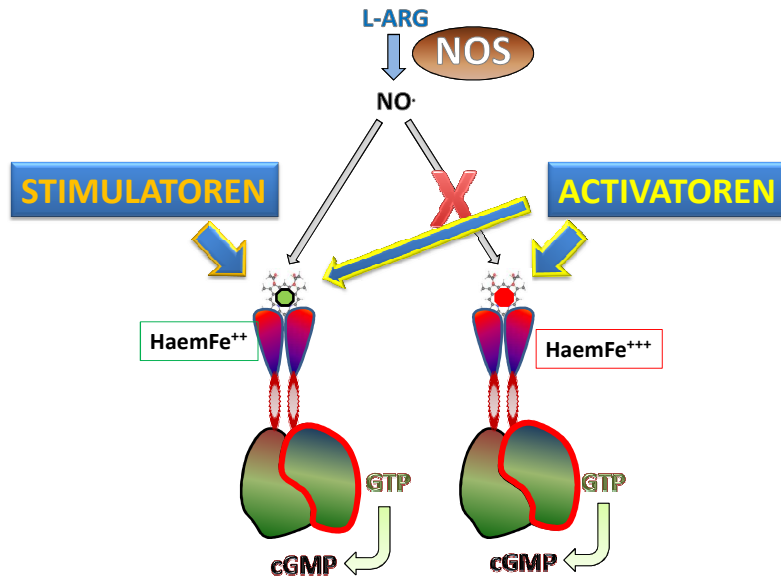
IV: activiteit onmogelijk – rechterhartfalen





Ca⁺⁺ KANAAL BLOKKERS (dihydropyridines – diltiazem) 1 ^{ste} keuze maar weinig patiënten met effect	
PROSTACYCLINE ANALOGEN	Iloprost (verneveling) - Ventavis[®] Stadium III Epoprostenol (IV) - Flolan[®] Stadium IV Bloedingen-hoest-hypotensie-GI-hoofdpijn
ENDOTHELIN ANTAGONISTEN	Ambrisentan (A-selectief) - Volibris[®] Stadium II, III Bosentan - Tracleer[®] Stadium II, III Lever-anemie-oedeem
PDE 5 INHIBITIE	Sildenafil - Revatio[®] Stadium II, III Taladafil - Adcirca[®] (langer t_{1/2}) Stadium II, III Hoofdpijn-warmte opwellingen-duizeligheid
ANTICOAGULANTIA	DIURETICA

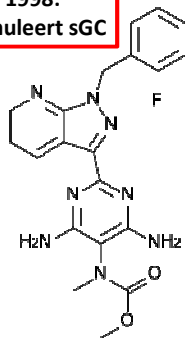
GUANILAAT CYCLASE **ACTIVATOREN** en **STIMULATOREN**



RIOCIGUAT *Adempas®*

1978:
benzylindazol

1998:
Stimuleert sGC



GROEP 1
PULMONAIRE ARTERIËLE HYPERTENSIE

en

GROEP 4
TROMBO-EMBOLISCHE PULMONAIRE HYPERTENSIE

6 MIN. WANDELTEST

Dyspnee score, QoL score, pulmonaire bloeddruk, proBNP bepaling.....

PATENT TRIAL - GROEP 1

Rociguat 3x2,5 mg/dag - 12 w.: **30 m. meer op 361 m. (N=254)**

Placebo **6 m. minder op 368 m. (N=126)**

50% in combinatie met ET antagonisten of prostanoiden

CHEST TRIAL - GROEP 4

Rociguat 3x2,5 mg/dag - 16 w.: **36 m. meer op 342 m. (N=173)**

Placebo **6 m. minder op 356 m. (N=88)**

NEVENWERKINGEN

Hoofdpijn

Duizeligheid

Dyspepsie

Hypotensie

Niet met NO-donoren

N Engl J Med 2013;369:319-29. N Engl J Med 2013;369:330-40.

LINACLOTIDE

Constella[®]

IBS met constipatie

PRIKKELBARE DARM SYNDROOM (IRRITABLE BOWEL SYNDROME-IBS) ROME III criteria

Periodieke abdominale pijn of ongemak
essentieel

(op variërende plaatsen - krampachtig of aanhoudend - zacht of hevig,
soms bij stress, premenstrueel, postprandiaal, dikwijls overdag)

Minstens 3 dagen/maand gedurende de laatste 3 maand
Aanvang symptomen: 6 m eerder

Daarenboven:

- afnemend na defaecatie;
- en/of met verandering in de defaecatie frequentie
- en/of met verandering van de faeces consistentie

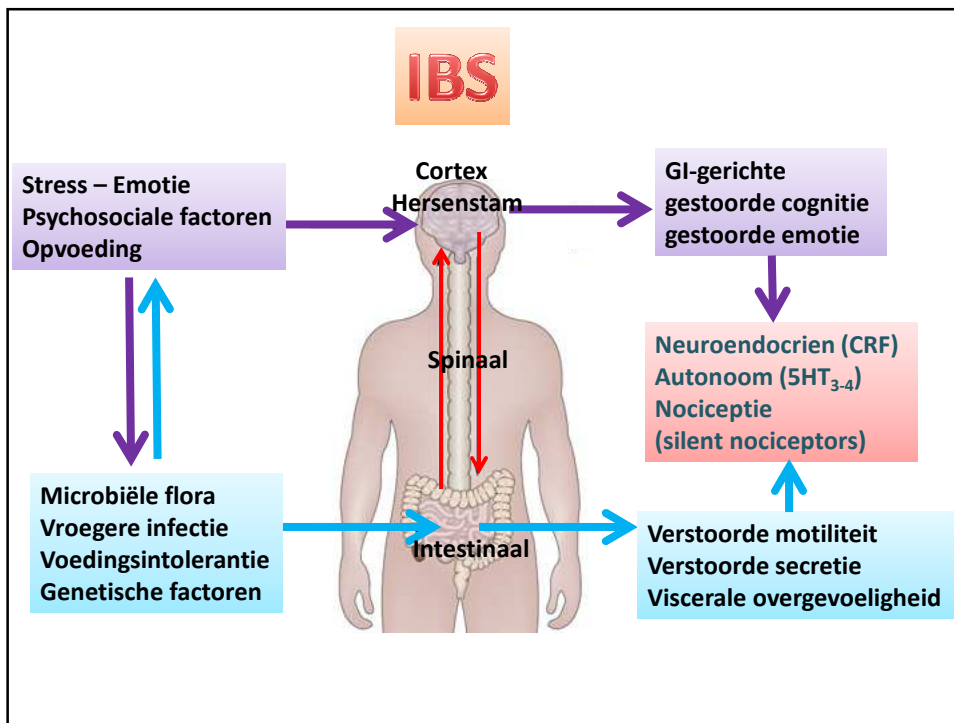
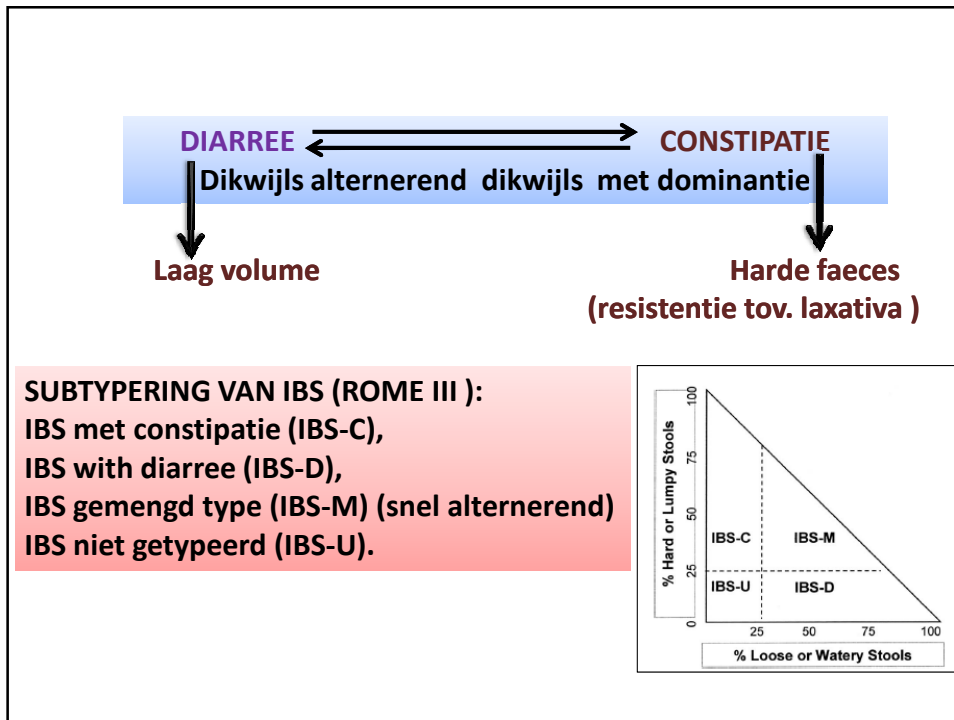
Aanvullende indicaties bij de diagnose van IBS

- abnormale defaecatiefrequentie (>3 x daags of <3 x per week)
- abnormale faecespassage
(abnormaal persen, loze aandrang of gevoel van onvolledige ontleding)
- slijm bij de faeces
- een opgeblazen gevoel

Geen voedingsstoornissen of gewichtsverlies
Geen koorts
Geen bloed in de faeces

Soms gecombineerd met functionele dyspepsie

Differentiaal diagnose: heel wat andere aandoeningen met zelfde patroon!!!
Diagnose door uitsluiting

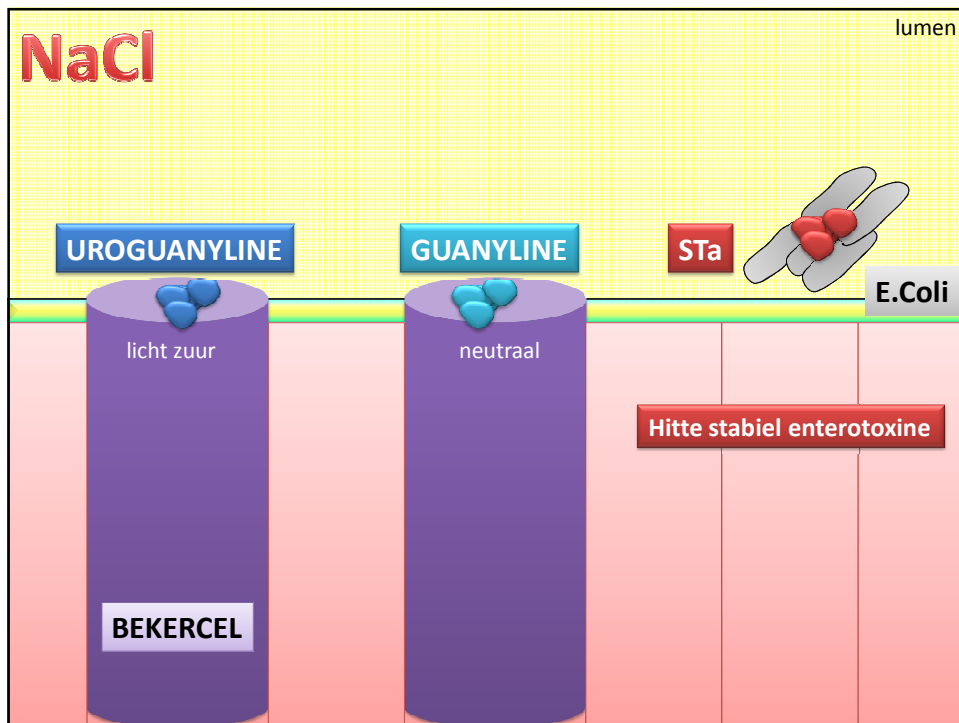


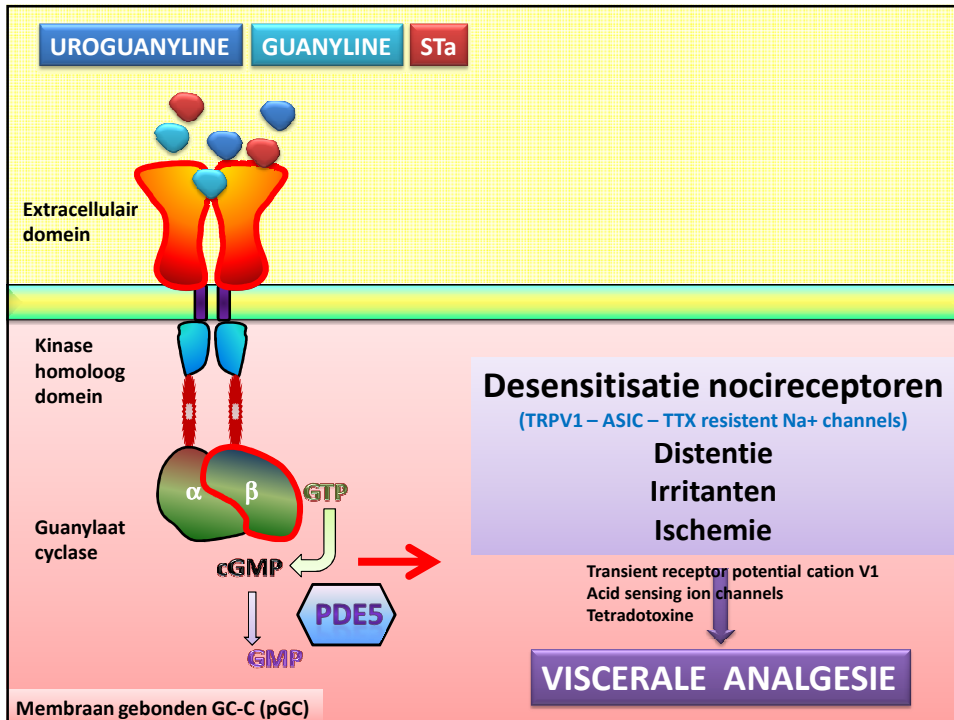
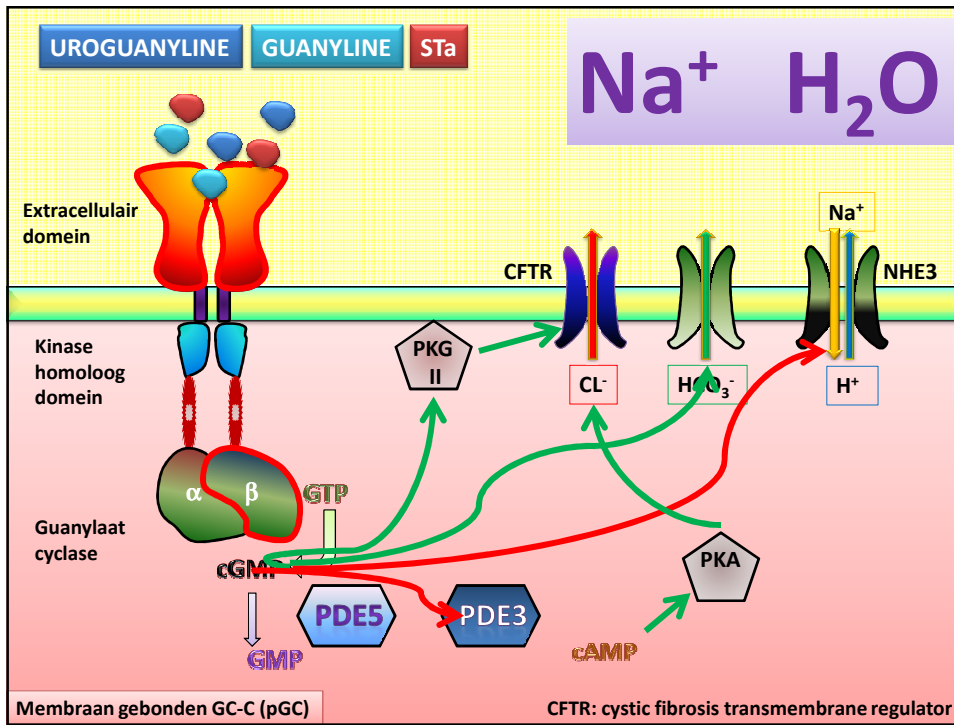
THERAPIE

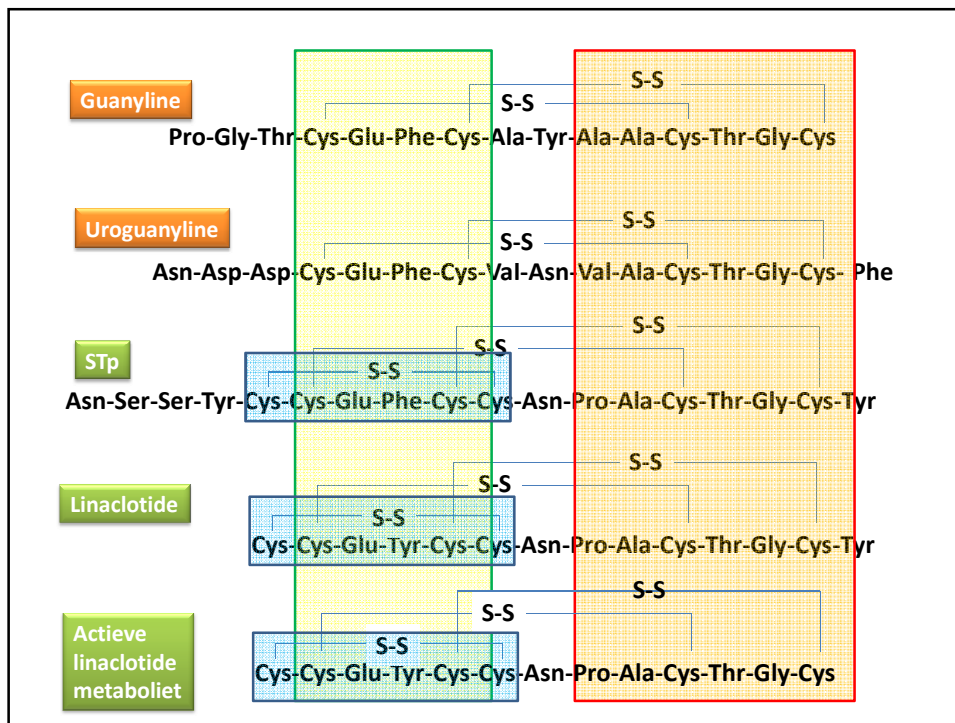
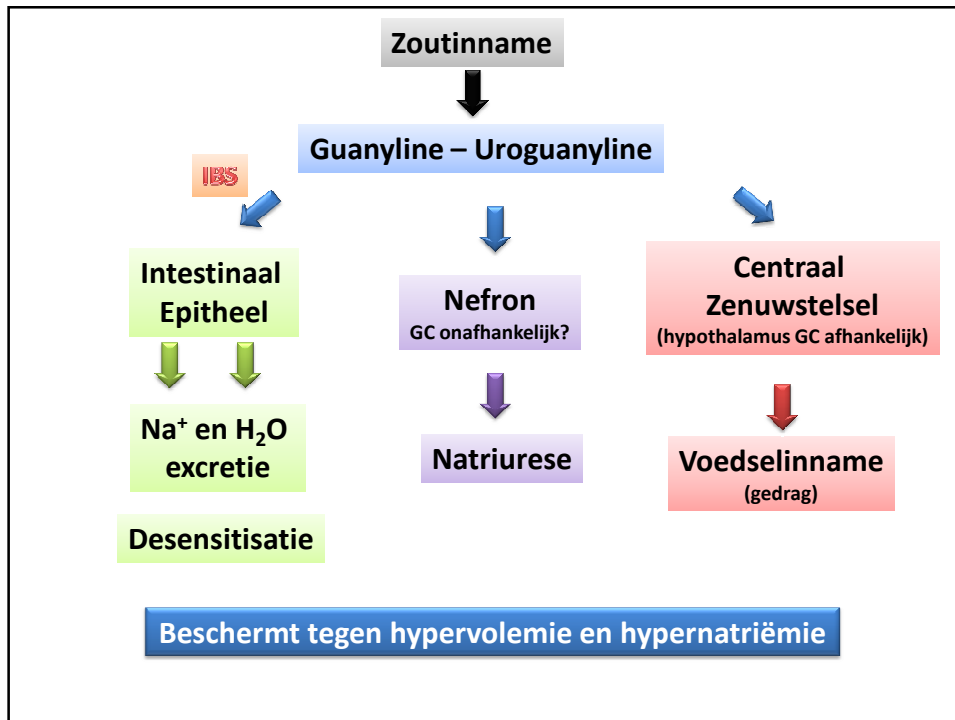
Dieet en eetgewoontes
Vezelpreparaten (Psyllium)
Probiotica
Osmotische laxativa (niet pijnstillend)
Loperamide – Colestyramine
Alosetron
Spasmolytica – Anticholinergica (preventief)
Tricyclische antidepressiva* (anticholinergisch–heropname remming)
SSRI* (heropname remming)
Psychotherapie

* Niet om het antidepressief effect

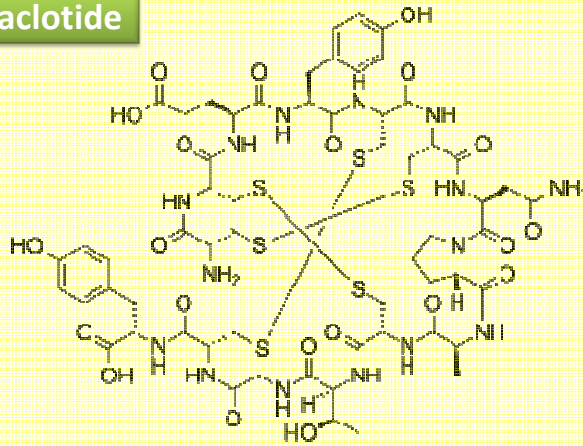
HOOG PLACEBO EFFECT







Linacotide



- Hittestabiel
- Zuurstabiel (3h bij pH1), pepsine resistent (3h),
- Niet geabsorbeerd

LINACLOTIDE - CONSTELLA®

290 µg - 1 x/dag
bij matige tot ernstige IBS-C
en
afwezigheid andere organische aandoeningen

Inname 30 min. vóór maaltijd

Niet geabsorbeerd: geen detecteerbare plasmapijegel

Omgezet tot actieve metaboliet en verder afgebroken in het colon

Geen impact op CYPs of transporters

NEVENWERKINGEN

Matige tot erge diarree ($\geq 1/10$) – soms tijdelijk
 Buikpijn, flatulentie, opgeblazen gevoel ($\geq 1/100$)
 Gastro-enteritis ($\geq 1/100$)



Diarree risico met H⁺-pomp remmers, NSAIDs en laxativa
 Klasseke voorzorgen zout-water huishouding
 Ouderen, diabetici, cardiovasculaire patiënten, andere geneesmiddelen

Duizeligheid, ortostatische hypotensie, hypokaliëmie, eetlustremming

NIET bij kinderen en adolescenten

Verbetering alle IBS klachten
Volledig of grotendeels gedurende 50% van de tijd
 Fase III (gepooled) – 1600 patiënten

■ 290 µg linaclotide
 ○ placebo

Tot 6 maanden

