

- 17 Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA*. 1998 okt 21;280(15):1317-20.
- 18 Kurnik D, Lubetsky A, Loebstein R, Almog S, Halkin H. Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptible patients. *Ann Pharmacother*. 2003 nov;37(11):1603-6.
- 19 Kurnik D, Loebstein R, Rabinovitz H, Austerweil N, Halkin H, Almog S. Over-the-counter vitamin K1-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. A prospective, controlled trial. *Thromb Haemost*. 2004 nov;92(5):1018-24.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2015;9:E1503

Interactie tussen erlotinib en zuurremmers

Ithamar Brinkman

Over sommige in de G-Standaard gemelde interacties is discussie / stoppersWP.opmaak.doc belang van de interactie tussen (es)omeprazol en clopidogrel [1]. Een andere interactie waarvoor geen eenduidige afhandeling voorhanden is, is die tussen zuurremmers en erlotinib. Volgens de Kennisbank heeft deze laatste interactie de classificatie 3A. Oude Munnink en anderen laten in een *Letter to the editor* [2] een interessant licht schijnen op deze interactie.

Omeprazol reduceert de AUC en de C_{max} van erlotinib met respectievelijk 46% en 61%. Op grond van deze resultaten wordt geadviseerd de combinatie te vermijden. De basis van deze resultaten en het advies is echter een studie bij gezonde vrijwilligers. Oude Munnink c.s. rapporteren klinische studies die andere informatie laten zien. Zo toont een retrospectieve analyse van de BR.21 trial database dat 39% van de 485 patiënten in de erlotinibgroep zuurremmers kregen. Er werd geen verschil geconstateerd in de mediane *steady state*-plasma-spiegel van erlotinib. Belangrijker: er was geen effect van zuurremmergebruik op progressievrije overleving en algehele overleving.

Er wordt zelfs bericht over een ogenschijnlijke tegenover-

gestelde waarheid. Erlotinib is geassocieerd met gastro-intestinale perforaties. Uit een studie met 103 NSCLC-patiënten die werden behandeld met erlotinib, blijkt dat 4,9% gastro-intestinale incidenten ondervond. Al deze patiënten gebruikten ook NSAID's en kregen geen protonpompremmer.

De conclusie is dat de interactie geldt bij gezonde vrijwilligers, maar het lijkt erop dat de interactie geen klinische relevantie heeft in de doelgroep. Deze interessante *Letter* laat zien dat het altijd goed is scherp te blijven kijken naar het bewijs achter sommige interacties. Andere inzichten kunnen ons helpen gewogen beslissingen te nemen om de farmacotherapie verder te optimaliseren.

- 1 Gerson LB. Proton pump inhibitors and potential interactions with clopidogrel: an update. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013 jun;15(6):329.
- 2 Oude Munnink TH, Schouwink JH, Colen HB, Movig KL. Erlotinib and gastric acid-reducing agents: a combination to avoid or to support? *Clin Pharmacol Ther*. 2014 dec;96(6):658.

Brinkman I. Interactie tussen erlotinib en zuurremmers. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2015;9:e1503.

Dankbetuiging

Bij de beoordeling van artikelen voor het *PWWetenschappelijk Platform* heeft de Redactieraad zich ook in 2014 weer laten adviseren door vele deskundigen uit het veld. De Redactieraad wil deze adviseurs danken voor hun bijdrage aan de kwaliteit van het *PWWetenschappelijk Platform*. In het afgelopen jaar hebben de volgende personen zich hiervoor ingezet:

dr. P.M.L.A. van den Bemt
dr. A.T.G. Blom
prof. dr. A. de Boer
W.M. van Dinther
dr. F.A.L.M. Eskens
dr. A. Floor-Schreudering
dr. C.T. Gan
prof. dr. J.J. de Gier
dr. R.J.E. Grouls
drs. E. Helfrich

dr. P.G.J. ter Horst
dr. F.G.A. Jansman
dr. M.J.A. Janssen
drs. C.H.M. Kerskes
dr. N. Khorsand
prof. dr. H.J. Metselaar
drs. F.L. Opdam
dr. G.A.M. Pop
drs. A.J.R. Prins
dr. M.K. Rommers

prof. dr. E.N. van Roon
dr. M.H. Rozenbaum
dr. T. Schalekamp
dr. A.G.G. Stuurman-Bieze
prof. dr. D.J. Touw
drs. E.R. van der Valk-Harders
dr. K.M.K. de Vooght
drs. M.F. Warlé-van Herwaarden

Dankbetuiging. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2015;9:e1502.

Dit onderzoek is uitgevoerd binnen het Top Institute Pharma (project T6-301). De leden van het onderzoeksconsortium zijn de Universiteit Utrecht, het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en Nefarma. De meningen in dit artikel zijn uitsluitend die van de auteurs en op geen enkele wijze te interpreteren of te citeren als die van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, andere agentschappen, een van hun comités of werkgroepen.

P.J.K. van Meer heeft geen conflicterende belangen. H. Schellekens heeft deelgenomen aan congressen en publicaties gesponsord door Amgen, Johnson & Johnson, Roche, Sandoz en Hospira. Een deel van zijn onderzoek wordt direct of indirect gesponsord door Roche en Amgen.

Literatuur

- Baldrick P. Safety evaluation of biological drugs: what are toxicology studies in primates telling us? *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011 mrt;59(2):227-36.
- Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 jun;20 Suppl 6:vi3-9.
- Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther*. 2002 nov;24(11):1720-40; discussion 1719.
- Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 okt;21 Suppl 5:v9-12.
- Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 mei;21(3):211-5.
- De Groot AS, Knopp PM, Martin W. De-immunization of therapeutic proteins by T-cell epitope modification. *Dev Biol (Basel)*. 2005;122:171-94.
- Bugelski PJ, Treacy G. Predictive power of preclinical studies in animals for the immunogenicity of recombinant therapeutic proteins in humans. *Curr Opin Mol Ther*. 2004 feb;6(1):10-6.
- Descotes J. Immunotoxicity of monoclonal antibodies. *MAbs*. 2009 mrt-apr;1(2):104-11.
- Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6(r1). Genève: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2011 jun 12. www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf. Geraadpleegd 2014 nov 3.
- Committee for Medicinal products for Human Use. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. London: European Medicines Agency; 2007 dec 13. www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003946. Geraadpleegd 2014 nov 3.
- Brinks V, Jiskoot W, Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: the use of animal models. *Pharm Res*. 2011 okt;28(10):2379-85.
- Wierda D, Smith HW, Zwickl CM. Immunogenicity of biopharmaceuticals in laboratory animals. *Toxicology*. 2001 feb 2;158(1-2):71-4.
- Ponce R, Abad L, Amaravadi L, et al. Immunogenicity of biologically-derived therapeutics: assessment and interpretation of nonclinical safety studies. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009 jul;54(2):164-82.
- Swanson SJ, Bussiere J. Immunogenicity assessment in non-clinical studies. *Curr Opin Microbiol*. 2012 jun;15(3):337-47.
- Gorovits B. Antidrug antibody assay validation: industry survey results. *AAPS J*. 2009 mrt;11(1):133-8.
- Hwang WY, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods*. 2005 mei;36(1):3-10.
- Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011 apr 13;305(14):1460-8.
- de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007 sep;66(9):1252-4.
- Isaacs JD, Manna VK, Rapson N, et al. CAMPATH-1H in rheumatoid arthritis – an intravenous dose-ranging study. *Br J Rheumatol*. 1996 mrt;35(3):231-40.
- Getts DR, Getts MT, McCarthy DP, Chastain EM, Miller SD. Have we overestimated the benefit of human(ized) antibodies? *MAbs*. 2010 nov-dec;2(6):682-94.
- Clark M. Antibody humanization: a case of the 'Emperor's new clothes'? *Immunol Today*. 2000 aug;21(8):397-402.
- Büttel IC, Chamberlain P, Chowder Y, et al. Taking immunogenicity assessment of therapeutic proteins to the next level. *Biologicals*. 2011 mrt;39(2):100-9.
- Koren E, Zuckerman LA, Mire-Sluis AR. Immune responses to therapeutic proteins in humans – clinical significance, assessment and prediction. *Curr Pharm Biotechnol*. 2002 dec;3(4):349-60.
- Shankar G, Pendley C, Stein KE. A risk-based bioanalytical strategy for the assessment of antibody immune responses against biological drugs. *Nat Biotechnol*. 2007 mei;25(5):555-61.
- Wadhwa M, Thorpe R. Strategies and assays for the assessment of unwanted immunogenicity. *J Immunotoxicol*. 2006 sep 1;3(3):115-21.
- Chapman K, Pullen N, Coney L, et al. Preclinical development of monoclonal antibodies: considerations for the use of non-human primates. *MAbs*. 2009 sep-okt;1(5):505-16.
- Schellekens H. The immunogenicity of therapeutic proteins. *Discov Med*. 2010 jun;9(49):560-4.
- Curtis BR, Swyers J, Divgi A, McFarland JG, Aster RH. Thrombocytopenia after second exposure to abciximab is caused by antibodies that recognize abciximab-coated platelets. *Blood*. 2002 mrt 15;99(6):2054-9.

Verbetering

In *PW Wetenschappelijk Platform* van 23 januari 2015 [9(1):8] is in het referaat 'Interactie tussen erlotinib en zuurremmers' de eerste alinea verminkt.

Die had moeten beginnen met:

Over sommige in de G-Standaard gemelde interacties is discussie. Zo is er twijfel over het belang van de interactie tussen (es)omeprazol en clopidogrel [1].