

- 22 Friday BB, Adjei AA. Advances in targeting the Ras/Raf/MEK/Erk mitogen-activated protein kinase cascade with MEK inhibitors for cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2008 jan 15;14(2):342-6.
- 23 Tsai J, Lee JT, Wang W, et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 feb 26;105(8):3041-6.
- 24 Card GL, Blasdel L, England BP, et al. A family of phosphodiesterase inhibitors discovered by cocrystallography and scaffold-based drug design. *Nat Biotechnol.* 2005 feb;23(2):201-7.
- 25 Bollag G, Hirth P, Tsai J, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature.* 2010 sep 30;467(7315):596-9.
- 26 Highlights of prescribing information Zelboraf (vemurafenib) tablet, oral. South San Francisco: Genentech; 2011. www.gene.com/gene/products/information/zelboraf/pdf/pi.pdf. Geraadpleegd 2012 jun 29.
- 27 Khazak V, Astsaturov I, Serebriiskii IG, Golemis EA. Selective Raf inhibition in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2007 dec;11(12):1587-609.
- 28 Joseph EW, Pratilas CA, Poulikakos PI, et al. The RAF inhibitor PLX4032 inhibits ERK signaling and tumor cell proliferation in a V600E BRAF-selective manner. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 aug 17;107(33):14903-8.
- 29 Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell.* 2010 jan 22;140(2):209-21.
- 30 Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature.* 2010 mrt 18;464(7287):427-30.
- 31 Cichowski K, Jänne PA. Drug discovery: inhibitors that activate. *Nature.* 2010 mrt 18;464(7287):358-9.
- 32 Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med.* 2012 jan 19;366(3):207-15.
- 33 Su F, Yang H, Higgin B. PLX4032, a selective beta-raf V600E inhibitor has potent anti-tumor activity in beta-raf V600E-bearing colorectal xenografts and shows additive effect with other chemoagents. *AACR-NCI-EORTC Int Congress (23).* 2007. [Abstract].
- 34 Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 aug 26;363(9):809-19.
- 35 Ribas A, Kim KB, Schuchter LM, et al. BRIM-2: An open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl):abstr 8509. [Abstract].
- 36 Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012 feb 23;366(8):707-14.
- 37 McArthur G, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Lee H. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: Updated survival results from a phase III randomised, open-label, multicentre trial. *Eur J Cancer.* 2011;47(Suppl 2):LBA28. [Abstract].
- 38 Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature.* 2010 dec 16;468(7326):968-72.
- 39 Nazarian R, Shi H, Wang Q, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature.* 2010 dec 16;468(7326):973-7.
- 40 Shi H, Kong X, Ribas A, Lo RS. Combinatorial treatments that overcome PDGFR β -driven resistance of melanoma cells to V600EB-RAF inhibition. *Cancer Res.* 2011 aug 1;71(15):5067-74.
- 41 Solit DB, Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *N Engl J Med.* 2011 feb 24;364(8):772-4.
- 42 Infante JR, Falchook GS, Lawrence DA, et al. Phase I/II study to assess safety, pharmacokinetics, and efficacy of the oral MEK 1/2 inhibitor GSK1120212 (GSK212) dosed in combination with the oral BRAF inhibitor GSK2118436 (GSK436). *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl):abstr CRA8503. [Abstract].
- 43 Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature.* 2010 mrt 18;464(7287):431-5.
- 44 Summary of Product Characteristics Zelboraf. Welwyn Garden City: Roche Registration Limited; 2012.

Verhoogd risico op fracturen bij patiënten met multipele sclerose

André Wieringa

Onderzoek heeft aangetoond dat patiënten met multipele sclerose (MS) meerdere risicofactoren hebben voor het oplopen van fracturen: lage botdichtheid (vitamine D-deficiëntie, immobiliteit, verminderd gezichtsvermogen, gebruik van corticosteroïden) en een verhoogd risico op vallen (verminderde balans, verminderd gezichtsvermogen, invaliditeit, spasticiteit). Als inflammatoire auto-immuunziekte kan MS zelf ook bijdragen aan een verhoogde botafbraak.

Bazelier e.a. hebben het fractuurrisico vergeleken met een controlegroep. Uit de PHARMO-database werden 2.415 patiënten vanaf 18 jaar met MS en ten minste één ziekenhuisopname in de periode 1998-2008 geïnccludeerd. Deze groep werd op geboortedatum en geslacht gekoppeld met 12.641 controles zonder MS. Het *Cox proportional hazards model* werd toegepast om het relatieve risico op fracturen te kwantificeren.

Patiënten met MS hebben een 1,7 keer verhoogde kans op fracturen en een viervoudig verhoogd risico op heupfracturen. Ook comedatie is van invloed: het risico op osteoporotische fracturen was 3,2 keer verhoogd bij gelijktijdig gebruik van antidepressiva en 3,4 keer bij toepassing van hypnotica of anxiolytica. Bij het uitvoeren van een medicatiereview kan de apotheker deze informatie gebruiken om na te gaan of medicatie ter preventie van osteoporose is geïndiceerd bij patiënten met MS, rekening houdende met de genoemde risicofactoren en de comedatie.

Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehaag BM, Cooper C, Leufkens HG, Vestergaard P, Herings RM, de Vries F. Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neurology.* 2012 jun 12;78(24):1967-73.

Wieringa A. Verhoogd risico op fracturen bij patiënten met multipele sclerose. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2012;6:e1224.