

Geneesmiddelengebruik: zijn er verschillen in effectiviteit en bijwerkingen?

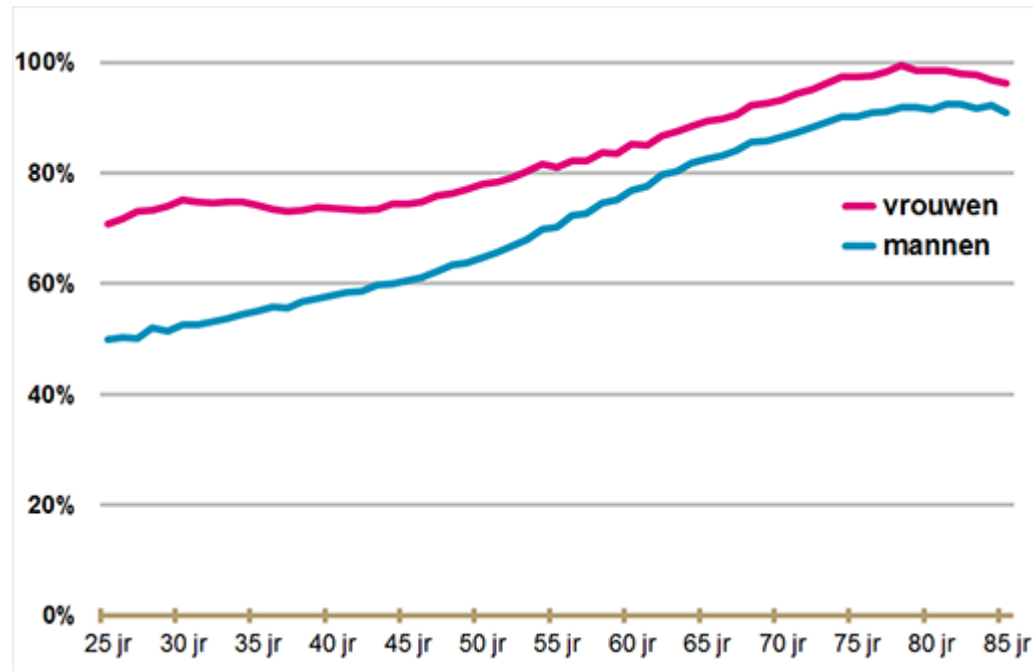
Loes Visser, ziekenhuisapotheker-epidemioloog-klinisch farmacoloog

2 november 2023



Waar gaat het vandaag NIET over?

Aandeel vrouwen en mannen naar leeftijd aan wie in 2019 recept-plichtige geneesmiddelen zijn verstrekt



Bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen



**Vrouwen krijgen andere
behandeling dan mannen**

Inhoud

Inleiding

Regelgeving

Verschillen in
effectiviteit

Verschillen in
bijwerkingen

Verklarende factoren

Samenvatting

Inleiding

Sterfte claritromycine verhoogd bij vrouwen

03-09-2014 *PW Magazine 36, 03-09-2014*

Claritromycine geeft bij vrouwen een ruim tweemaal zo hoog risico op cardiovasculaire sterfte als penicilline V. Dit verband is afwezig bij mannen en bij roxitromycine.

[BMJ 2014;349:g4930]

Inleiding



Bron: website Hartstichting

Regelgeving klinisch onderzoeken

- **Tot jaren '90 werden klinische onderzoeken van nieuwe geneesmiddelen vooral uitgevoerd onder mannen**
 - ✓ Risico's voor mogelijke zwangerschappen
 - ✓ Vooronderstelling dat hormonale cyclus en gebruik hormoonpreparaten de trialresultaten beïnvloeden
- **Vanaf 1993 ICH-richtlijnen:**
 - ✓ Fase 3 populatie moet afspiegeling zijn van gebruikerspopulatie
 - ✓ Kinetiek moet apart beschreven worden voor ♂ en ♀
 - ✓ Kritische beschouwing over geslacht als 'modificerende factor'
- **FDA:** ICH-richtlijnen in wetgeving omgezet, **EMA:** is van mening dat geen aparte wetgeving nodig is.

Vertegenwoordiging vrouwen – FDA dossiers

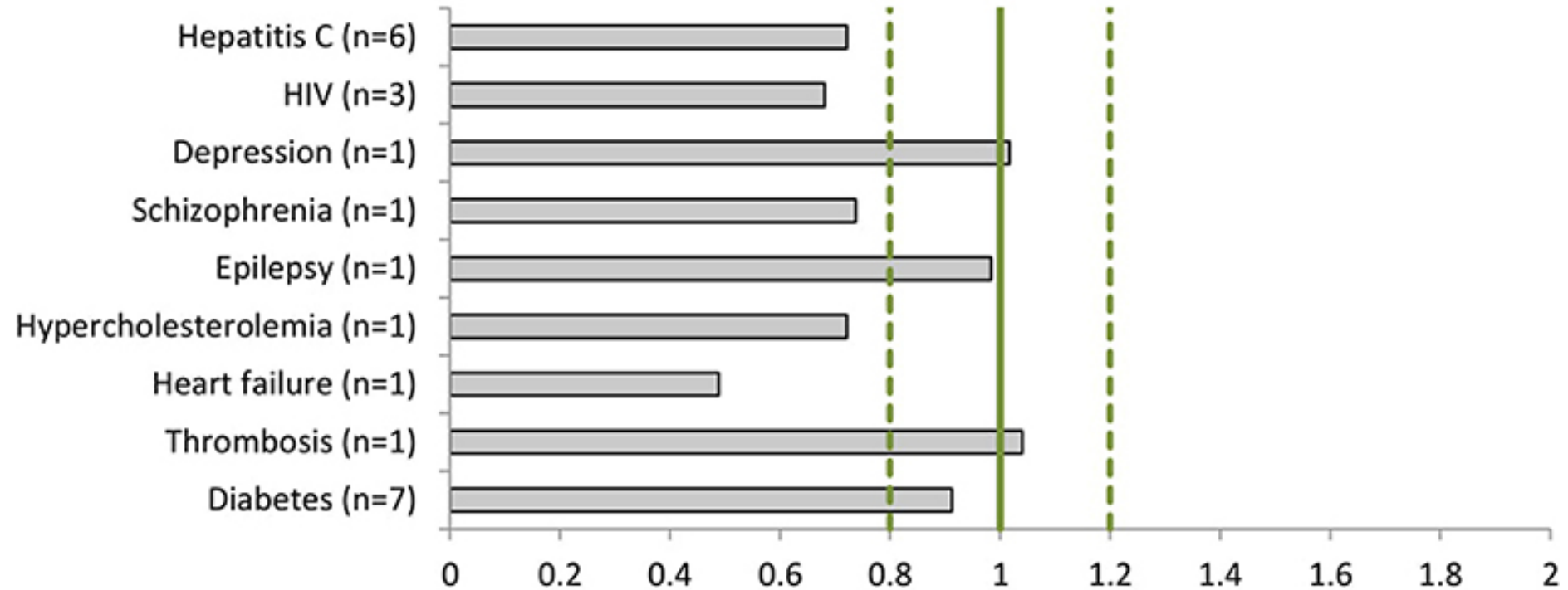
Development phase	Number of drugs	Female participation	Percentage
Phase I	9	788/3600	22%
Phase II	9	3477/7268	48%
Combined phase I/II	29	3024/11 881	25%
Phase III	38	71 049/145 296	49%
Total	38	78 338/168 045	47%

Labots et al, Br J Clin Pharmacol 2018;84:700-707

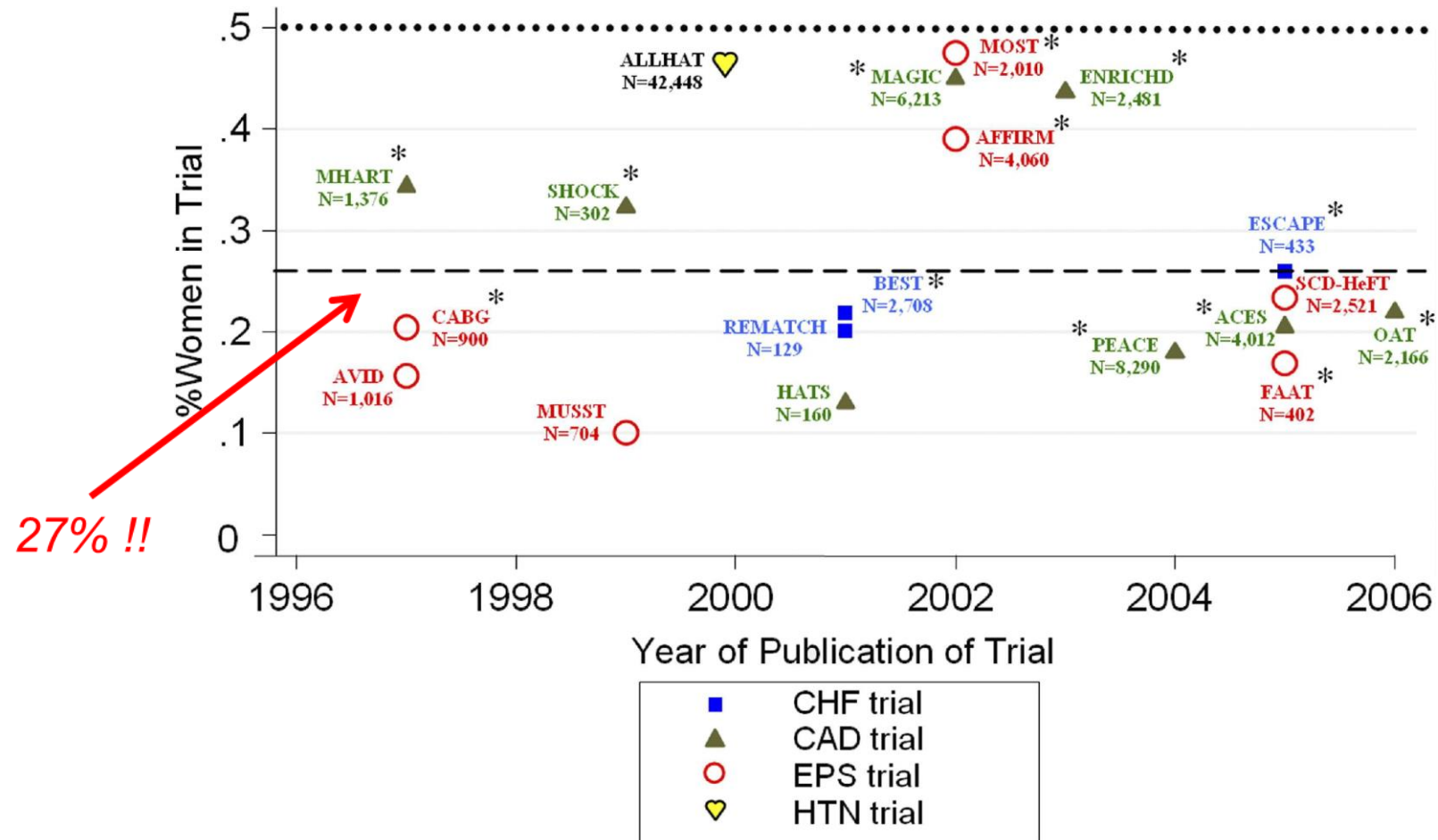
Vertegenwoordiging vrouwen – EMA dossiers

Disease	MAA dossier (N = 22)	Phase I: N studies (women%)	Phase II/III: N studies (women%)	Population PK: N studies (women%)
Hepatitis C	daclatasvir	25 (21)	2 (32)	2 (49)
	dasabuvir	37 (19)	0 (-)	2 (51)
	sofosbuvir	13 (29)	8 (38)	2 (37)
	simeprevir	25 (31)	7 (37)	6 (32)
	telaprevir	26 (17)	6 (40)	1 (38)
	sofosbuvir/ledipasvir	19 (31)	0 (-)	1 (39)
HIV	elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide	38 (30)	2 (30)	1 (16)
	dolutegravir	27 (24)	8 (22)	1 (20)
	dolutegravir/abacavir/lamivudine	21 (51)	7 (21)	2 (16)
Depression	vortioxetine	28 (38)	0 (-)	2 (48)
Schizophrenia	loxapine	5 (47)	0 (-)	0 (-)
Epilepsy	perampanel	27 (31)	2 (43)	2 (40)
Heart failure	sacubitril/valsartan	44 (22)	9 (24)	1 (20)
Thrombosis	apixaban	26 (14)	4 (60)	1 (56)
Hypercholes- terolemia	alirocumab	9 (30)	7 (50)	1 (38)
Diabetes mellitus	albiglutide	10 (33)	9 (45)	11 (49)
	empagliflozin	29 (29)	1 (16)	1 (43)
	dulaglutide	21 (34)	7 (47)	2 (47)
	dapagliflozin	25 (17)	0 (-)	2 (51)
	canagliflozin	35 (27)	5 (55)	1 (52)
	lixisenatide	17 (35)	6 (41)	3 (49)
	alogliptin	23 (26)	4 (16)	1 (50)
Total		556 (29)	120 (36)	60 (40)

Vertegenwoordiging tov ziekteprevalentie



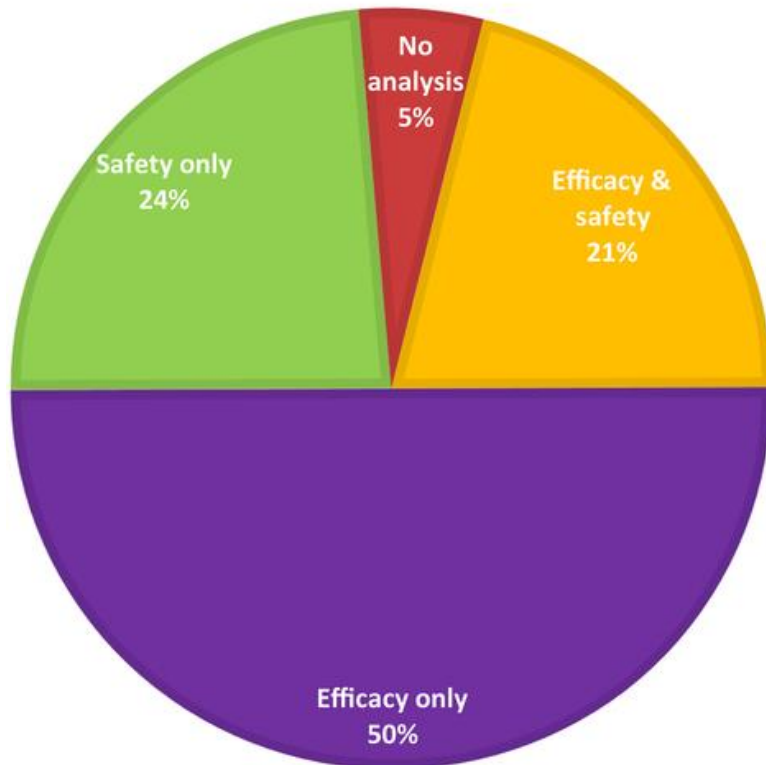
Vertegenwoordiging bij HVZ blijft achter



Subgroep analyses?

FDA dossiers

QUALITATIVE GENDER ANALYSIS



EMA dossiers

[participation to prevalence ratio (PPR) range: 0.91–1.04], but women were considered underrepresented for schizophrenia, hepatitis C, hypercholesterolemia, HIV, and heart failure (PPR range: 0.49-0.74). All dossiers contained sex-specific subgroup analyses of efficacy and safety. There seemed to be higher efficacy for women in one dossier and a trend toward lower efficacy in another dossier. More women had adverse events in both treatment (73.0 vs. 70.6%, $p < 0.001$) and placebo groups

Dekker et al, Front Med 2021.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.643028>

Labots et al, Br J Clin Pharmacol 2018;84:700-707

Subgroep analyses?

Stofnaam	Merknaam	Indicatie	% vrouwen	PK per geslacht	Behandeleffect per geslacht	Bijwerkingen per geslacht
Dupilumab	Dupixent	Atopische dermatitis	40	Nee	Nee	Ja
Benralizumab	Fasenra	Eosinofiele astma	63	Nee	Nee	Ja
Tivozanib	Fotivda	Niercelkanker	28	Ja	Nee	Ja
Sarilumab	Kevzara	Reumatoïde artritis	82	Ja	Ja	Nee
Brodalumab	Kyntheum	Plaque psoriasis	31	Ja	Ja	Nee
Sodium zirconium cyclosilicate	Lokelma	Hyperkaliëmie	42	n.v.t.	Nee	Ja

Effectiviteit: 1/3 van de 'EPARs'

Bijwerkingen: 2/3 van de 'EPARs'

autologe, matrix-geassocieerde chondrocyten						
Nusinersen	Spinraza	Spinale musculaire atrofie	50,7	Ja	Nee	Ja
Atezolizumab	Tecentriq	Urotheelcelcarcinoom of niet-kleincellig long carcinoom	31	Ja	n.v.t.	Ja
Guselkumab	Tremfya	Plaque psoriasis	30	Nee	Nee	Ja
Bivalent vaccin tegen meningokok serogroep B	Trumenba	Meningokokkenziekte	53	n.v.t.	Ja	Ja
Rolapitant	Varuby	Preventie misselijkheid en	58,5	Ja	Ja	Ja

Conclusie

- **Huidige vertegenwoordiging van vrouwen over het algemeen redelijk, vroege fase onderzoeken en aantal indicatiegebieden blijft achter**
- **Onvoldoende subgroep analyses en/of onvoldoende info beschikbaar in publieke domein**
- **Dus relatief weinig bekend over de effectiviteit en de bijwerkingen bij vrouwen als geneesmiddelen op de markt komen**
- **‘Oudere’ geneesmiddelen niet alsnog retrospectief bij vrouwen onderzocht**



Inhoud

Inleiding

Regelgeving

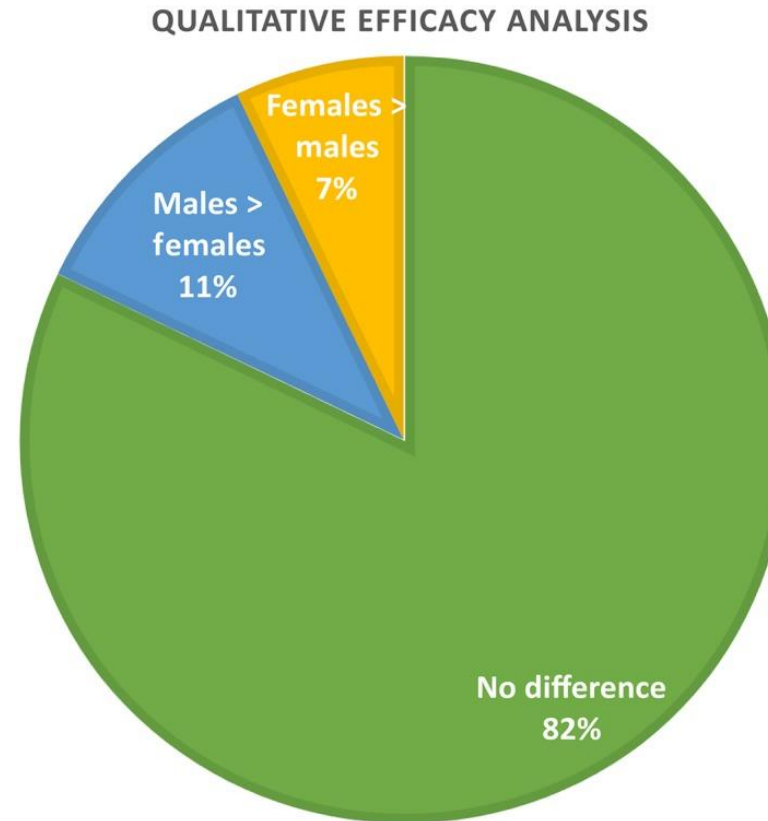
Verschillen in
effectiviteit

Verschillen in
bijwerkingen

Verklarende factoren

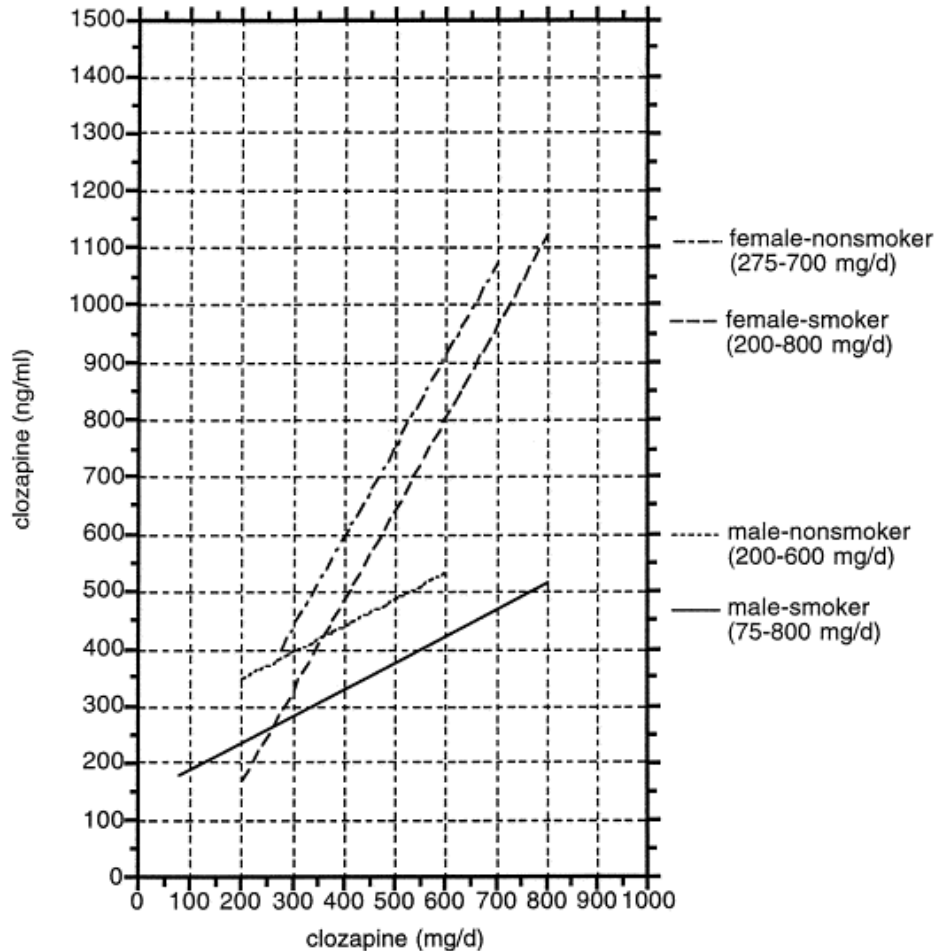
Samenvatting

Verschillen in effectiviteit



Antipsychotica

Clozapine



Productinformatie (SmPC) olanzapine:

Bij vrouwelijke versus mannelijke proefpersonen was de gemiddelde **halfwaardetijd enigszins verlengd** (36,7 versus 32,3 uur) en de klaring was verminderd (18,9 versus 27,3 l/uur).

Speciale patiëntengroepen:

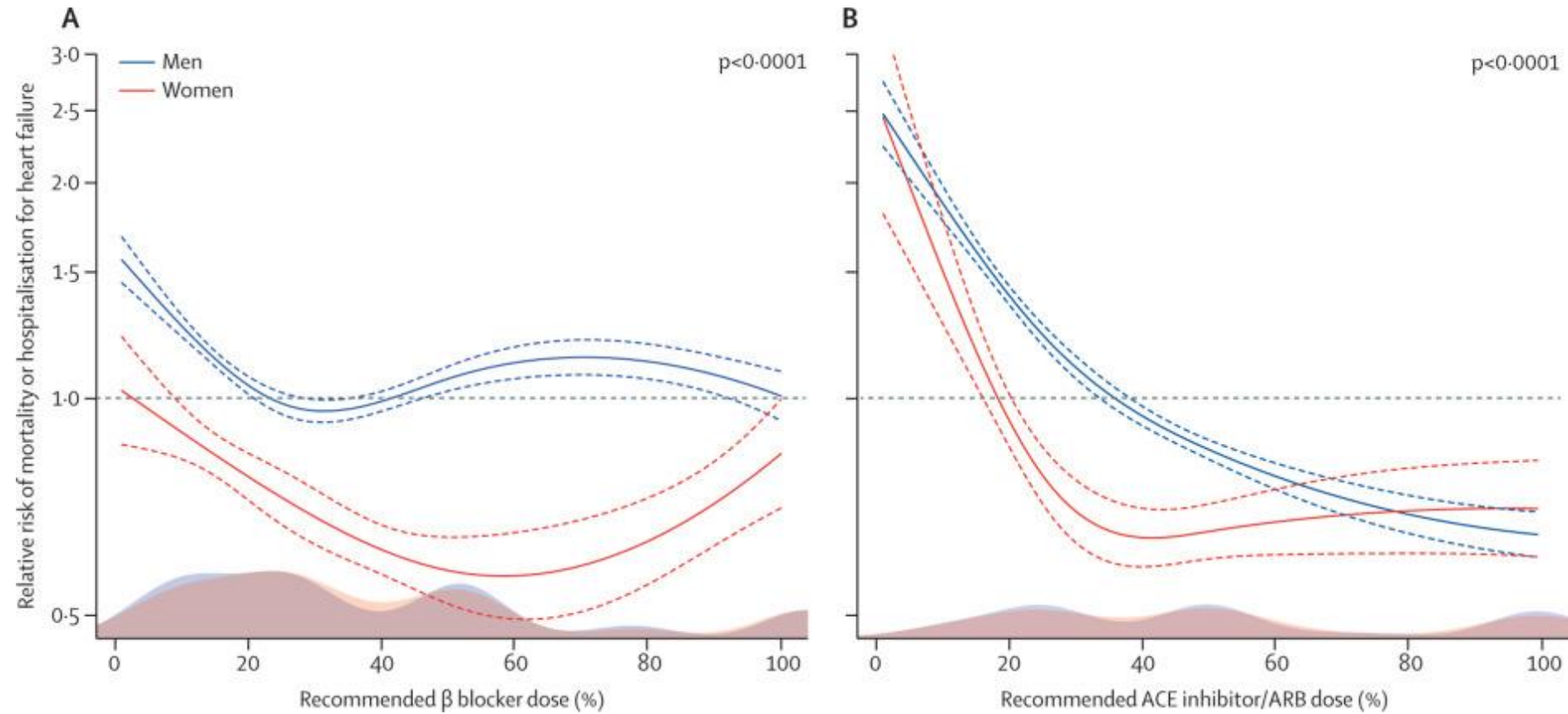
Indien meer dan één factor die een vertraagd metabolisme teweeg kan brengen (**vrouwelijk geslacht, geriatrische leeftijd, niet-roken status**), aanwezig is, moet worden overwogen om de aanvangsdosis te verlagen.

Review > [Curr Opin Psychiatry. 2020 May;33\(3\):192-199. doi: 10.1097/YCO.0000000000000597.](https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000597)

Do we need sex-oriented clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia?

Piyumi Fernando ¹, Iris E C Sommer ², Alkomiet Hasan ^{1 3}

ACE-remmers & β -blokkers

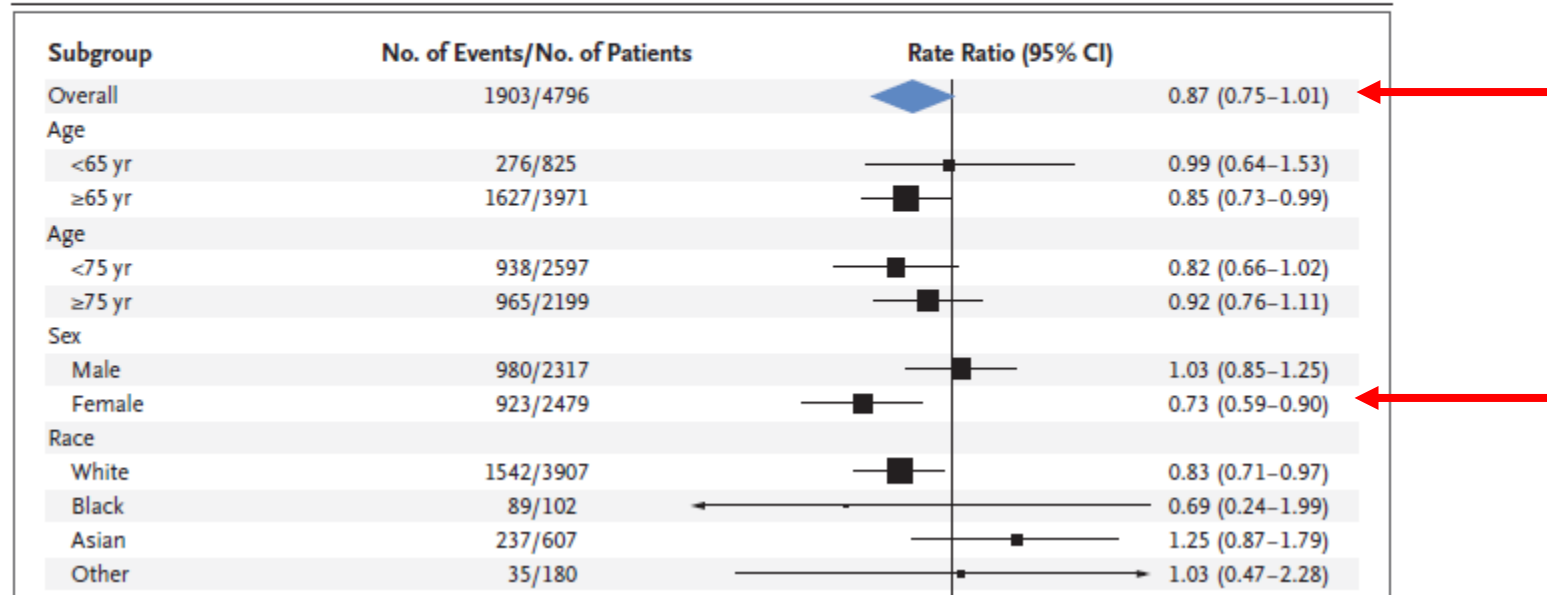


Santema BT, et al. Lancet 2019;394:1254-63

Sacubitril-valsartan

51% V in trial, maar prevalentie 2x zo groot bij hen!!

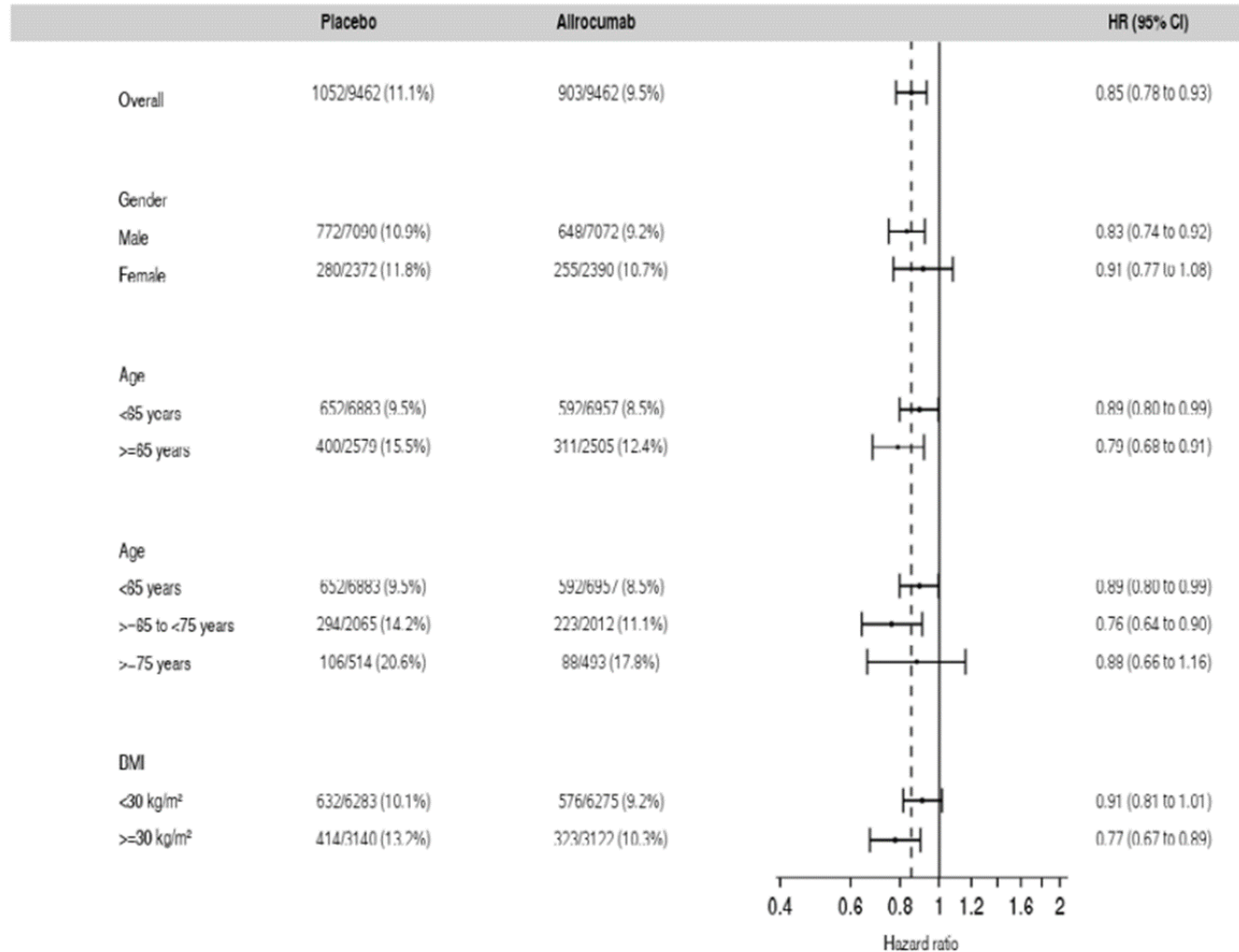
ANGIOTENSIN-NEPRILYSIN INHIBITION IN HEART FAILURE



CONCLUSIONS

Sacubitril-valsartan did not result in a significantly lower rate of total hospitalizations for heart failure and death from cardiovascular causes among patients with heart failure and an ejection fraction of 45% or higher. (Funded by Novartis; PARAGON-HF Clinical-Trials.gov number, NCT01920711.)

Airocumab



0.85 (0.78-0.93)

0.83 (0.74-0.92) M

0.91 (0.77-1.09) V

En maar 25% V !!!!

Alirocumab - RWE

Relatieve LDL-c reductie minder bij vrouwen (50% vs 61%
 $p < 0.01$)

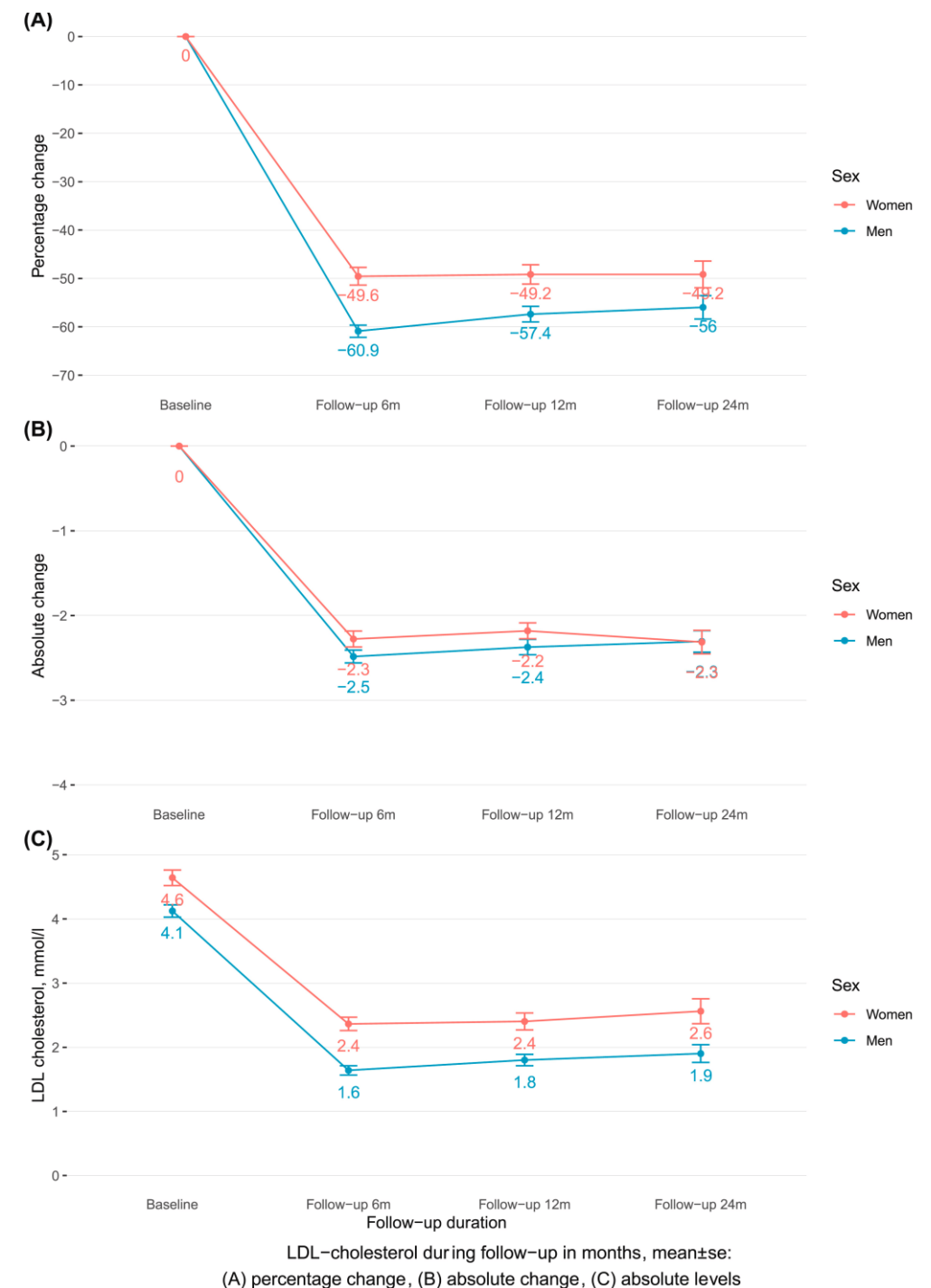
Absolute LDL-c reductie gelijkwaardig (2.3 ± 1.3 mmol/L
vs 2.5 ± 1.1 mmol/L, $p = 0.087$)

Vrouwen bereiken minder vaak de LDL-c target ((50% vs
72%)

Geen verschil in bijwerkingen (V 32% vs M 27% $p = 0.26$)

Geen verschil in staken (V 13% vs men 10%, $p = 0.46$)

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.013>



Inhoud

Inleiding

Regelgeving

Verschillen in
effectiviteit

Verschillen in
bijwerkingen

Verklarende factoren

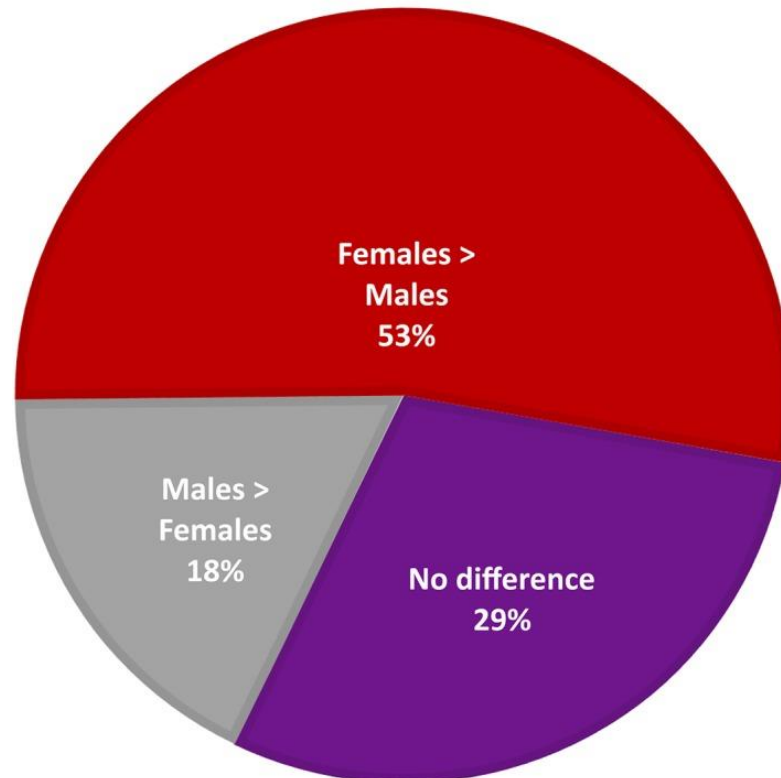
Samenvatting

Seks

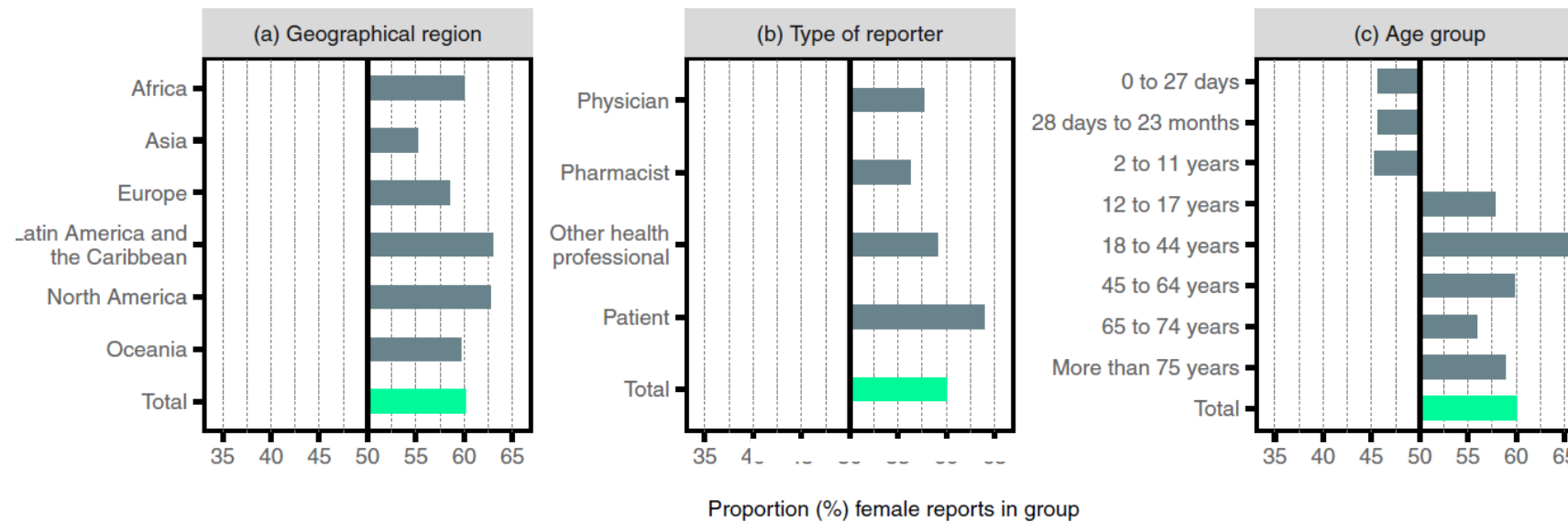
Geneesmiddel	Toepassing	Datum van goedkeuring	Datum van terugtrekking	Primair gezondheidsrisico
Teruggetrokken geneesmiddelen met bewijs voor groter gezondheidsrisico bij vrouwen				
Fenfluramine	Eetlustremmer	14-06-1973	09-15-1997	Hartklepaandoening
Dexfenfluramine	Eetlustremmer	29-04-1996	15-09-1997	Hartklepaandoening
Terfenadine	Antihistaminicum	05-08-1985	27-02-1998	Torsade de Pointes
Mibefradil	Cardiovasculair	20-06-1997	08-06-1998	Bradycardie in oudere vrouwen en interacties met 26 andere geneesmiddelen
Astemizol	Antihistaminicum	19-12-1988	18-06-1999	Torsade de Pointes
Troglitazon	Antidiabeticum	29-01-1997	21-03-2000	Leverfalen
Cisapride	Gastrointestinaal	29-07-1993	14-07-2000	Torsade de Pointes
Alosetron	Gastrointestinaal	09-02-2000	28-11-2000	Ischemische colitis
Teruggetrokken geneesmiddelen zonder bewijs voor groter gezondheidsrisico bij vrouwen				
Grepafloxacin	Antibioticum	06-11-1997	01-11-1999	Torsades de Pointes
Broomfenac	NSAID	15-07-1997	22-06-1998	Leverfalen

Verschillen in bijwerkingen

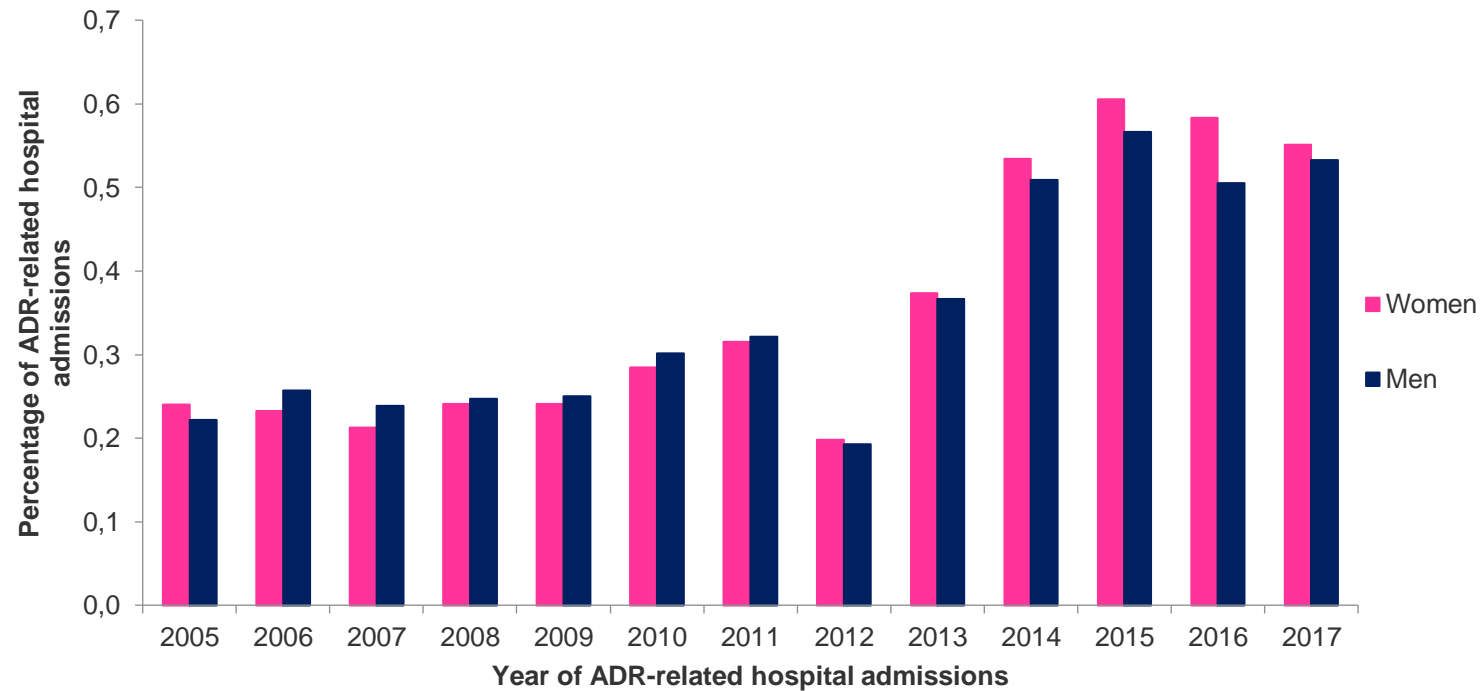
QUALITATIVE SAFETY ANALYSIS



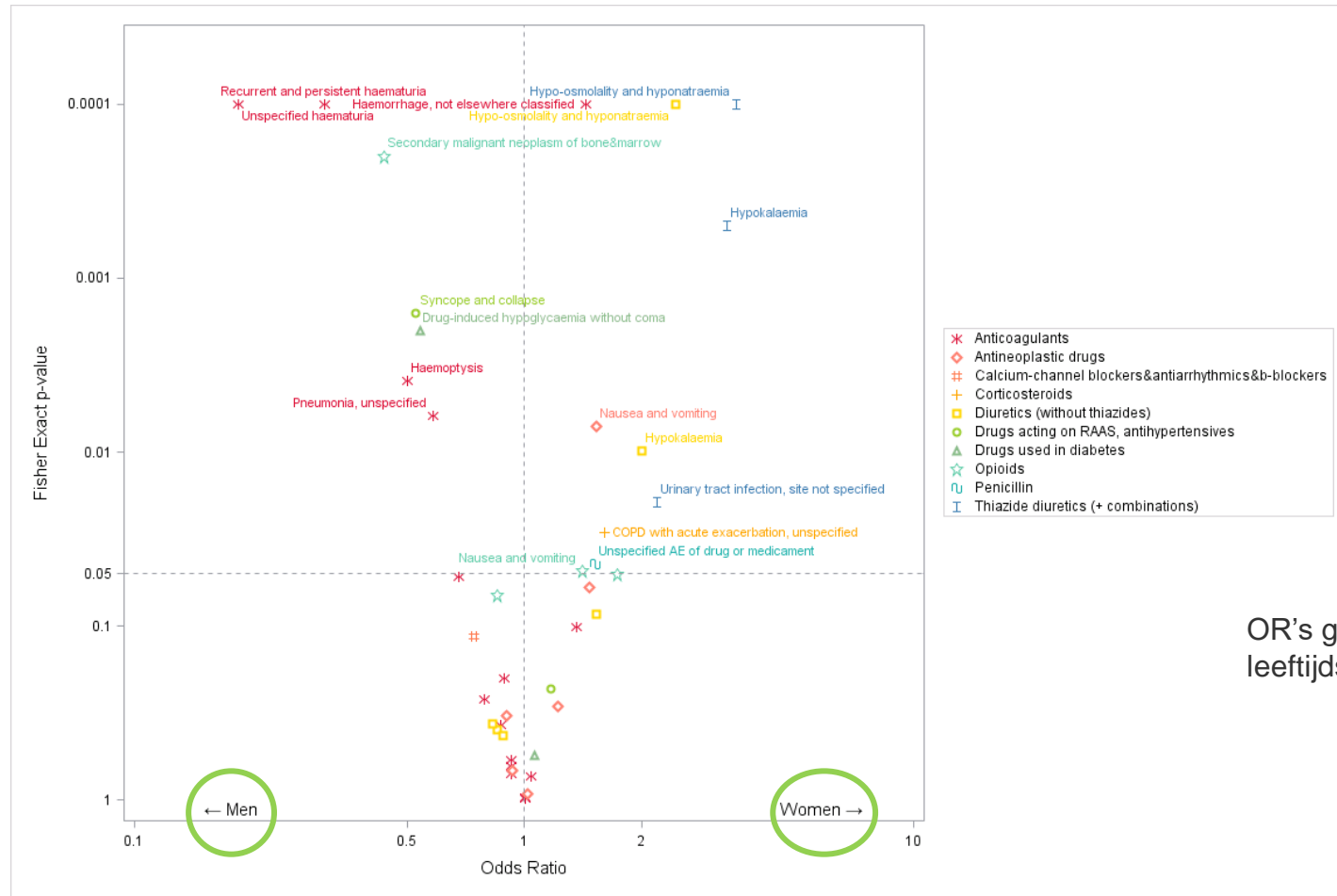
WHO meldingen bijwerkingen



Eigen onderzoek – zkh opname met ADRs



Eigen onderzoek – zkh opname met ADRs



OR's gecorrigeerd voor leeftijdsverschillen

Women on diuretics have a higher risk of hospital admission because of hyponatremia than men

Linda C. Hendriksen^{1,2} | Paul D. van der Linden² | Ron M. C. Herings^{3,4} | Bruno H. Stricker¹ | Loes E. Visser^{1,5,6}

TABLE 2 ORs and adjusted ORs (ORadj) for women versus men

	Cases ^a		Controls ^b		Unadjusted model			Adjusted model		
	Women (n)	Men (n)	Women (n)	Men (n)	OR	95% CI		ORadj	95% CI	
Diuretics	1257	332	10 639	5223	1.86	1.64	2.11	2.65 ^c	2.31	3.04
Thiazide (like) diuretics: hydrochlorothiazide and chlortalidone ^d	742	148	4370	1949	2.24	1.86	2.69	3.06 ^e	2.51	3.73
Loop diuretics: furosemide and bumetanide ^f	467	161	6051	3155	1.51	1.26	1.82	2.30 ^{e,g}	1.86	2.83
Aldosterone antagonists: spironolactone and eplerenone ^h	223	107	1341	771	1.20	0.94	1.53	2.45 ^e	1.81	3.32

^aDiuretic users with a hospital admission with hyponatremia.

^bDiuretic users without a hospital admission with hyponatremia.

^cORs adjusted for age (years), number of prescribed types of diuretics and number of other hyponatremia inducing drugs (ATC code: N06AB, N06AX16, N06AX21, N03AF, M01A, N03AG01, H01BA02, N05, C09A, C09B, C09C, C09D, A02BC, L) and chronic disease score with the corresponding 95% CI.

^dHydrochlorothiazide (ATC: C03AA03, C03EA01) and chlortalidone (ATC: C03BA04) were the only thiazide (like) diuretics that were used.

^eORs adjusted for age (years), daily dose divided by the defined daily dose of the specific diuretic, duration of use (days) of the specific diuretic, number of prescribed types of diuretics and number of other hyponatremia inducing drugs (ATC code: N06AB, N06AX16, N06AX21, N03AF, M01A, N03AG01, H01BA02, N05, C09A, C09B, C09C, C09D, A02BC, L) and chronic disease score with the corresponding 95% CI.

^fFurosemide (ATC: C03CA01) and bumetanide (ATC: C03CA02) were the only loop diuretics that were used.

^g3 missing due to missing dose of furosemide.

^hSpironolactone (ATC: C03DA01) and eplerenone (ATC: C03DA04) were the only aldosterone antagonists that were used.

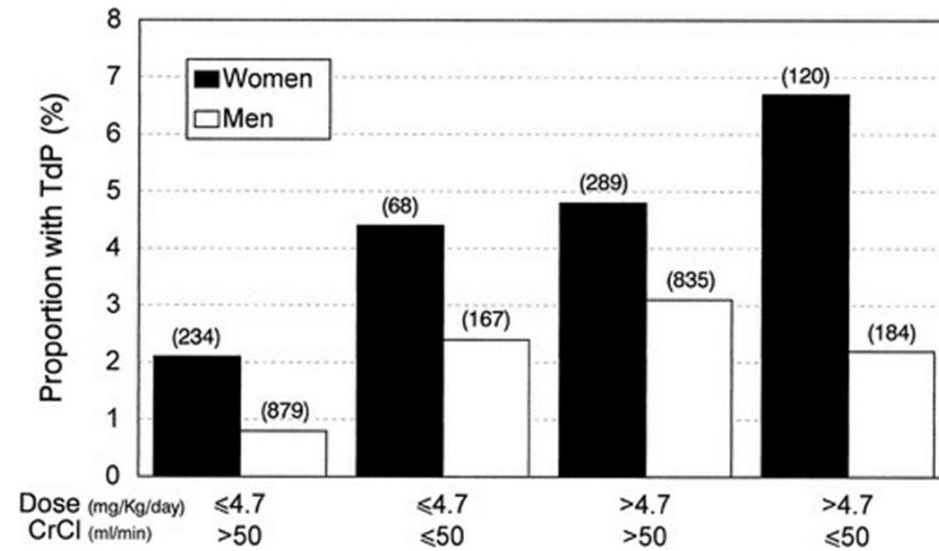
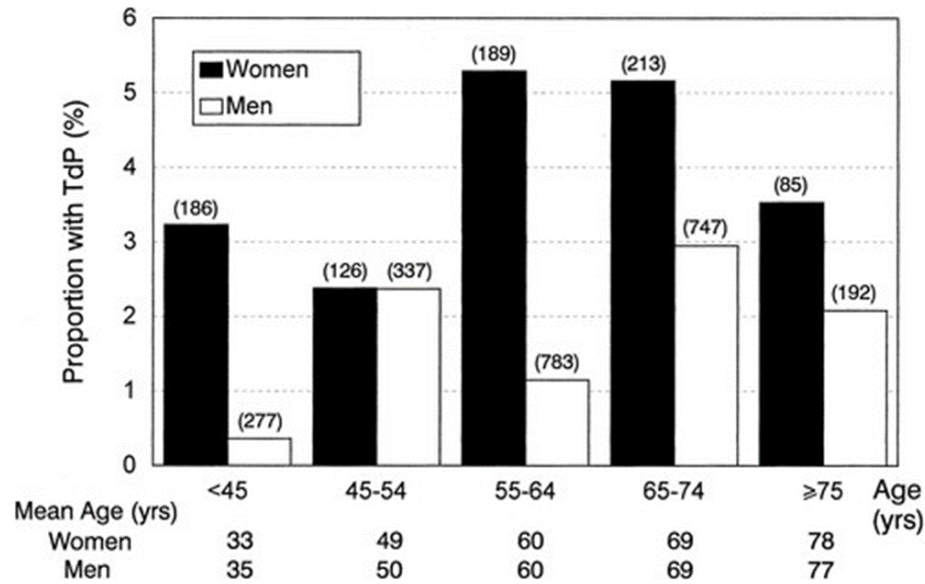
Digoxine

Table II. Gender-specific incidence rates for digoxin intoxication per 100 000 prescriptions, by age category (n = 1286)

Age (y)	Males		Females	
	cases	incidence rate (95% CI)	cases	incidence rate (95% CI)
0–10	10	229.8 (123.6, 427.1)	9	251.3 (114.9, 477.0)
11–20	1	65.0 (1.7, 362.3)	1	76.8 (1.9, 427.6)
21–40	7	110.5 (44.4, 227.7)	6	122.7 (45.0, 267.1)
41–54	7	17.8 (7.2, 36.7)	11	52.8 (29.3, 95.4)
55–64	28	23.0 (15.9, 33.3)	34	55.2 (39.4, 77.2)
65–69	34	30.3 (21.7, 42.4)	43	63.0 (46.7, 85.0)
70–74	68	40.0 (31.6, 50.8)	86	64.8 (52.5, 80.0)
≥75	256	42.1 (37.2, 47.6)	685	53.0 (49.2, 57.1)
Total	411	38.6 (35.0, 42.5)	875	55.2 (51.6, 59.0)

Drug Safety 2007; 30 (5): 431-436
0114-5916/07/0005-0431/\$44.95/0

Sotalol

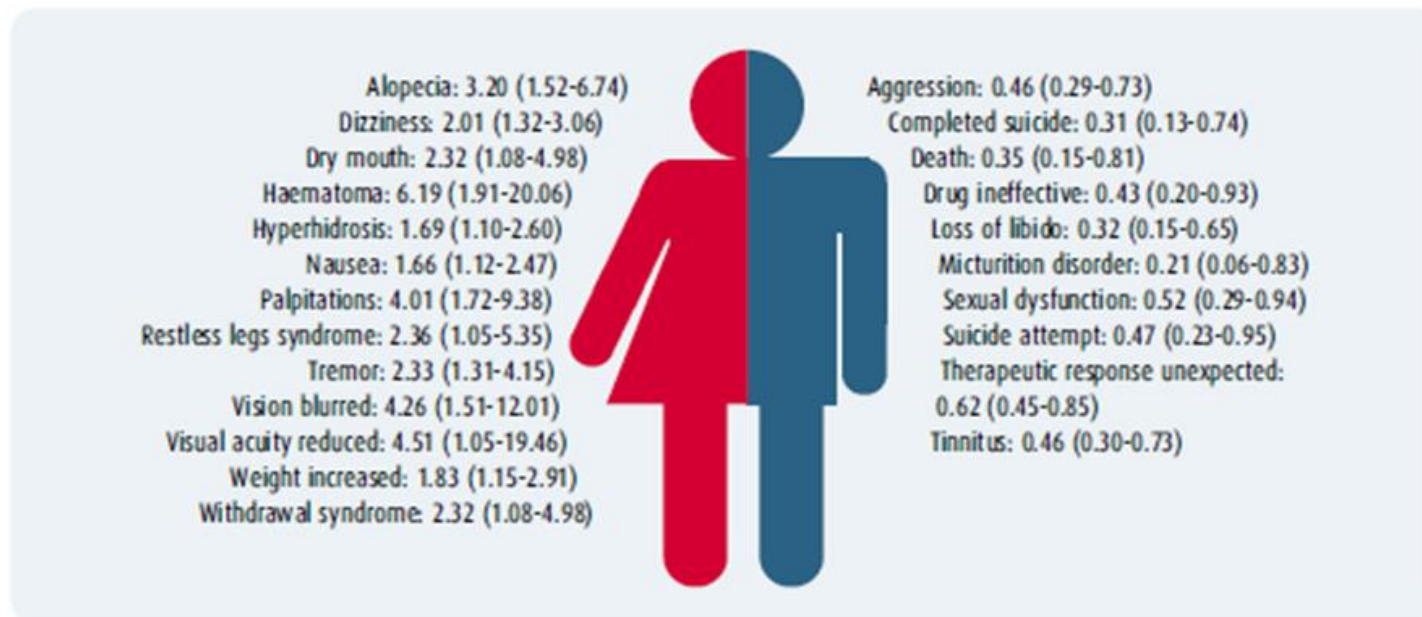


Michael H. Lehmann. Circulation. Sex Difference in Risk of Torsade de Pointes With d,l-Sotalol, Volume: 94, Issue: 10, Pages: 2535-2541, DOI: (10.1161/01.CIR.94.10.2535)

Copyright © 1996 by American Heart Association

Sekseverschil in type bijwerking

Figuur 3 Overzicht van bijwerkingen die door mannen en vrouwen ervaren worden bij gebruik van SSRI's en bijbehorende oddsratio's. Bron: Vries de, et al., 2019



Inhoud

Inleiding

Regelgeving

Verschillen in
effectiviteit

Verschillen in
bijwerkingen

Verklarende factoren

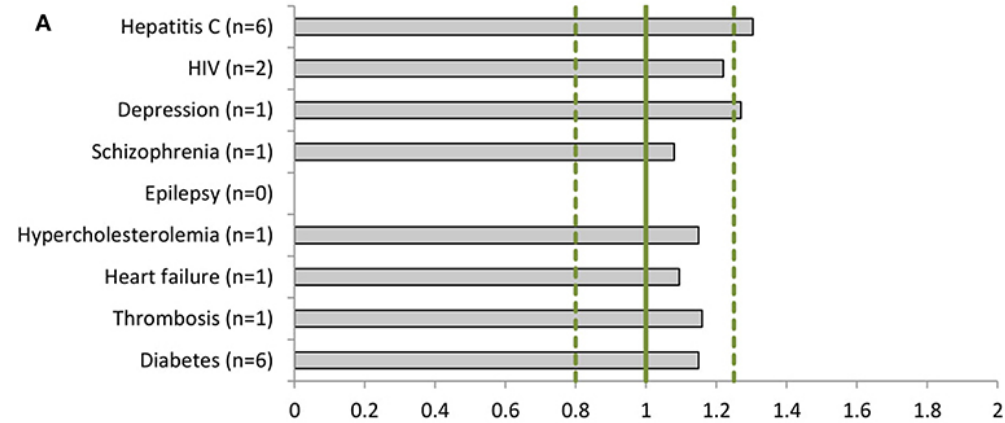
Samenvatting

Verklarende factoren

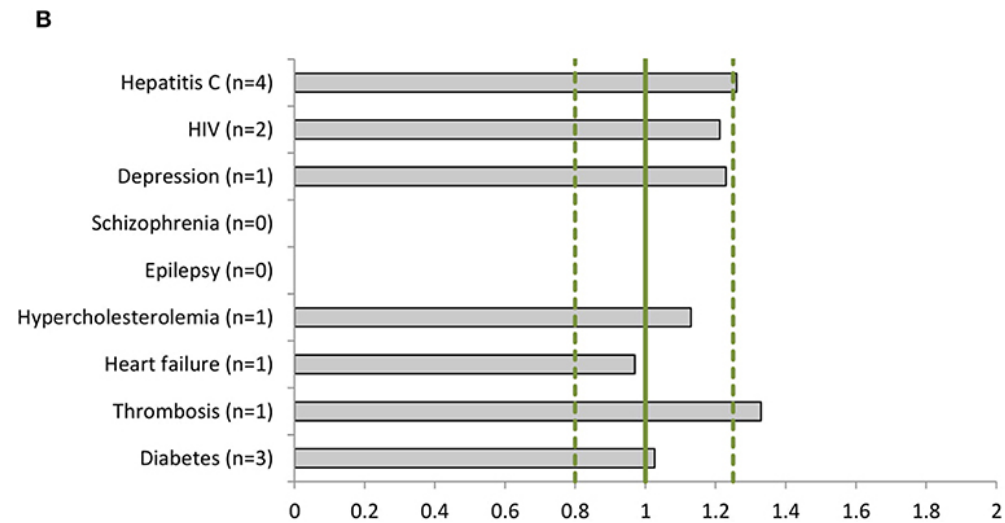
- Verschil in farmacokinetiek
- Verschil in farmacodynamiek
- Verschil in gedrag (*onderscheid sekse-gender*)



Verskil in farmacokinetiek



V/M-ratio AUC



V/M-ratio Cmax

←→
'bioequivalentie'

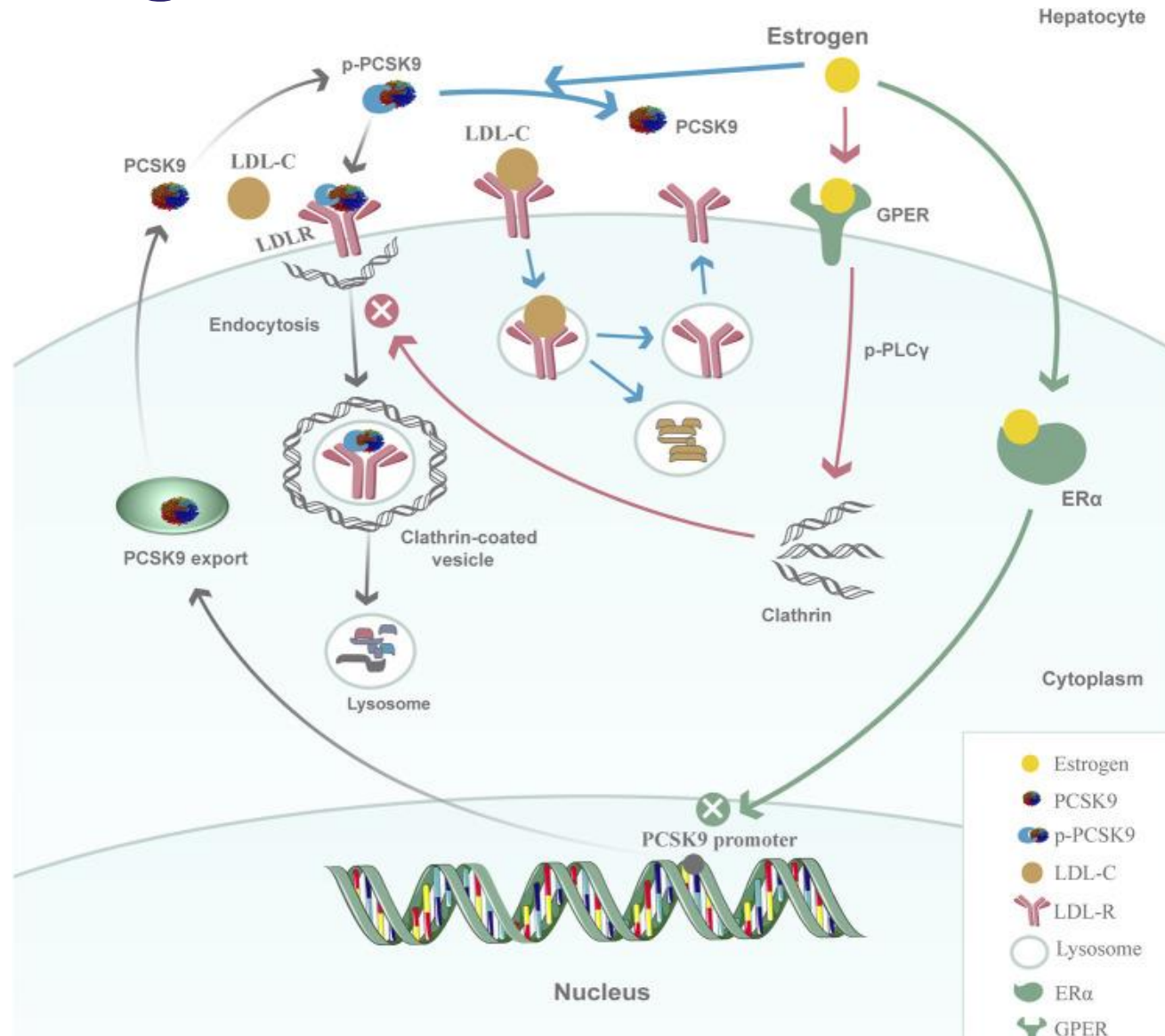
Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women

[Irving Zucker](#)  & [Brian J. Prendergast](#)

[Biology of Sex Differences](#) **11**, Article number: 32 (2020) | [Cite this article](#)

- Meta-analyse naar concordantie **sekseverschil in PK** (C max, AUC, CI) en **sekseverschil in bijwerkingen** ('female-biased', 'male-biased', 'not sex-biased')
- 86 geneesmiddelen geëvalueerd: bij 76 sprake van 'female-biased' PK (hogere Cmax / AUC, tragere CI)
- Bij 59 gnm relevant sekseverschil in ADR gevonden, bij 88% daarvan was de PK concordant met sekseverschil in ADR
 - ✓ 69% van de gnm met 'female-biased' PK: meer bijwerkingen bij vrouwen.
 - ✓ 29% van de gnm met 'male-biased' PK: meer bijwerkingen bij mannen.
- **Conclusies:**
 - ✓ **PK in veel grotere mate voorspellend voor bijwerkingen die meer voorkomen bij vrouwen**
 - ✓ **PK verschillen niet verklaard door verschil in lichaamsgewicht.**

Verskil in farmacodynamiek – bv via regulatie door oestrogenen



Samenvatting en antwoord op de vraag



- **We weten meer dan vroeger over de effectiviteit en bijwerkingen bij vrouwen op het moment dat geneesmiddelen worden geregistreerd**
- **Maar nog veel ruimte voor verbetering!**
- **Bij bestaande gnm aantal voorbeelden bekend van sekse-specifieke verschillen in effectiviteit, maar m.n. sekseverschillen in bijwerkingen**
- **Er bestaan ook geneesmiddelen met meer bijwerkingen bij mannen**
- **PK vooral voorspellend bij ‘female-biased’ bijwerkingen**
- **Lichaamsgewicht niet de enige verklarende factor**
- **Tijd wordt rijp voor onderzoek naar aangepaste dosering voor vrouwen bij geneesmiddelen met ‘female-biased’ bijwerkingen.**