

122016

Gabapentine bij de behandeling van pijn bij kanker

P.J. Lieveise

P.J. Lieveise is als anesthesioloog en pijnarts verbonden aan het Erasmus MC, locatie Daniel den Hoed Oncologisch Centrum te Rotterdam.

Correspondentieadres:
Erasmus MC, locatie Daniel, Groene Hilledijk 301, 3075 EA Rotterdam, tel: 010-4391911, fax: 010-4391011.

Inleiding

Gabapentine is in Nederland geregistreerd als anti-epilepticum, maar zou bij neuropathische pijnsyndromen een gunstige invloed op pijn hebben. In dit artikel wordt eerst het begrip 'neuropathische pijn' belicht. Daarna worden de principes van de behandeling besproken om tot slot tot een soort plaatsbepaling te komen van één van deze medicamenten: gabapentine.

Neuropathische pijn

Bij de verschillende pijnsyndromen is minstens één onderscheid van praktisch belang: nociceptieve pijn versus neuropathische pijn. *Nociceptieve pijn* ('gewone pijn') is pijn veroorzaakt door weefselbeschadiging, met de hele cascade van pijnzenuwen, achterhoorn in het ruggenmerg enzovoort, en wordt omschreven als scherp, dof of drukkend. Maar zelfs 'gewone pijn' is niet zomaar een opeenvolgende reeks van actiepotentialen – een statisch begrip. Pijn is veeleer een verstoring van een delicate balans, waarbij opstijgende en afdalende pijnbanen betrokken zijn en waarbij modulatie en plasticiteit van het zenuwstelsel een rol spelen. Dit laatste geldt in het bijzonder voor chronische pijn – een dynamisch concept dus.

Anders dan bij nociceptieve pijn wordt *neuropathische pijn* veroorzaakt door een beschadiging of disfunctie van het perifere of centrale zenuwstelsel zelf. De oorzaken van neuropathische pijn zijn trouwens zeer uiteenlopend: mechanische beschadiging van zenuwen door trauma of operatie, metabole of toxische oorzaken, infecties, disfunctie van het centrale zenuwstelsel (tabel 1). Bij kankerpijn kunnen overigens nociceptieve pijn en neuropathische pijn tegelijkertijd aanwezig zijn; zo kan weefselschade en druk op zenuwen gepaard gaan met destructie van zenuwweefsel.

Voor het vaststellen van een neuropathische component zijn enkele neurologische hulpmiddelen beschikbaar, maar voor de praktijk van de pijnbehandelaar zijn ze van minder groot belang. Een meer heldere classificatie van neuropathische pijnsyndromen gebaseerd op de symptomen zou in de toekomst misschien een leidraad kunnen zijn bij de therapie.¹ Voor de praktijk bieden bepaalde anamnestiche gegevens veel meer steun voor de diagnose (tabel 2). Voor het stellen van de diagnose 'neuropathische pijncomponent aanwezig' helpen verder ook omschrijvingen van de patiënt als brandend, prikkelend, 'raar', elektrisch. De pijn kan vrijwel continu aanwezig zijn of vooral schietend van karakter zijn.²

Naast de nociceptieve en de neuropathische pijn zijn er nog enkele soorten pijn die zich niet zo makkelijk laten indelen: zenuwcompressiepijn (gedraagt zich veelal toch als nociceptieve pijn), CRPS (sympathische reflexdystrofie) en migraine.

Het mechanisme van neuropathische pijn is grotendeels onbekend. Wel is aangetoond dat er perifere en centrale mechanismen een rol kunnen spelen, in de vorm van spontane ontladingen in perifere zenuwen respectievelijk versterkt vrijkomen van glutamaat, activatie van NMDA-receptoren en zelfs van een zeker automatisme dat deze verstoring gaande houdt. Deze centrale mechanismen staan in de neurofysiologie bekend als centrale sensitatie en 'wind-up'.³

Tabel 1. Oorzaken en voorbeelden van neuropathische pijn.

mechanische beschadiging van zenuwen	- zenuwbeschadiging na halskliedissectie of okselkliedissectie
	- fantoompijn na amputatie
metabole of toxische oorzaken	- diabetische polyneuropathie
	- polyneuropathie na chemotherapie
	- arseenvergiftiging
	- vitamine-B-deficiëntie
infecties	- postherpetische neuralgie
	- aids
dysfunctie van het CZS	- multiple sclerose
	- deafferentiepijn na dwarslaesie
	- centrale pijn na CVA

Tabel 2. Anamnestiche gegevens die de diagnose neuropathisch pijnsyndroom steunen.

<i>anamnestisch gegeven</i>	<i>toelichting</i>
allodynie	pijnlijke sensatie op normaal niet pijnlijke prikkel
paresthesieën	spontane en abnormale sensaties die niet pijnlijk zijn
dysesthesieën	spontane of opgewekte abnormale sensaties die onaangenaam zijn
hyperpathie	versterkte onaangename gewaarwording, eventueel vooral door herhaalde prikkeling

Algemene principes bij de behandeling van neuropathische pijnsyndromen

Medicamenteuze therapie is de belangrijkste optie bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker. Bij nociceptieve pijn is er consensus dat men de 'pijnladder' volgens de WHO moet volgen, ook al zijn er verschillende versies van deze 'pijnladder' in omloop.

De behandeling van neuropathische pijn blijkt over het algemeen veel lastiger. Vanwege de hierboven aangeduide complexiteit van processen die betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van neuropathie en neuropathische pijn, zijn er ook zeer uiteenlopende medicamenten die hierop invloed kunnen uitoefenen. De betreffende medicamenten moeten in verband met hun bijwerkingen gewoonlijk langzaam worden 'ingeslopen', waarna het vaak nog één of twee weken duurt voordat het effect merkbaar is. Belangrijkste vertegenwoordigers zijn bepaalde tricyclische antidepressiva en anti-epileptica (tabel 3).⁴ De effectiviteit van deze middelen is onderling vergelijkbaar – ongeveer 30% van de patiënten ervaart 50% pijnvermindering – zodat het bijwerkingenspectrum veelal de doorslag geeft bij de keuze. Het feit dat deze middelen voor andere aandoeningen geregistreerd zijn – hetgeen ook zo in de bijsluitertekst terug te vinden is – en het feit dat een 'insluittraject' nodig is, zijn aspecten die aan de patiënt verduidelijkt moeten worden. Vooral de onbekendheid

met het fenomeen neuropathische pijn en daardoor het miskennen ervan leidt tot een suboptimale behandeling.⁵

Al deze middelen van zeer uiteenlopend pluimage hebben mogelijk goede toepassingsmogelijkheden, waarbij de 'overige middelen' uit de tabel als derdekeusmiddelen worden gezien, die bovendien vooraf een proefbehandeling bij een individuele patiënt vereisen. Al met al wordt de behandeling van neuropathische pijnsyndromen ervaren als een uitdaging.⁶

De behandeling met ketamine wordt in een volgend artikel besproken. De toepassing van medicamenten via een spinale katheter valt buiten het bestek van dit artikel en werd al eerder in dit tijdschrift besproken.⁷

Gabapentine

Werkingsmechanisme

Gabapentine, een baclofenderivaat, is in de jaren zeventig ontwikkeld als anti-epilepticum en als zodanig is het sinds 1999 ook in Nederland geregistreerd. Het is chemisch verwant aan GABA – vandaar de gekozen naam – maar het werkingsmechanisme blijkt daar niet primair mee te maken te hebben. Gabapentine grijpt aan op bepaalde calciumkanalen in de achterhoorn van het rug-

Tabel 3. Medicamenten die gebruikt worden bij de bestrijding van neuropathische pijnsyndromen.

<i>medicamenten per groep</i>	<i>voorbeelden</i>	<i>commentaar</i>
antidepressiva	amitriptyline nortriptyline fluoxetine paroxetine mianserine	– de beste resultaten zijn gerapporteerd van de 'oude' tricyclische antidepressiva
anti-epileptica	carbamazepine gabapentine lamotrigine	– voor carbamazepine geldt een beperkt indicatiegebied: trigeminusneuralgie en andere 'schieterende' pijnen – de genoemde anti-epileptica hebben verschillende aangrijpingspunten
opioïden	morfine fentanyl methadon tramadol	– opioïden werken bij neuropathische pijn minder goed dan bij nociceptieve pijn – de NMDA-antagonistische werking van methadon en de serotonerg aangrijpende werking van tramadol zouden van belang zijn bij neuropathische pijn maar blijken vooralsnog alleen van theoretisch belang
overige middelen	lidocaine capsaicine mexiletine ketamine clonidine NSAID's	

genmerg (via binding aan een subunit van calciumkanalen van het N-type), maar zou ook andere aangrijpingspunten kunnen hebben.⁸

Pregabalin

Pregabalin is een farmacologisch analoog van gabapentine en wordt op dit moment in een aantal trials getest voor dezelfde indicatiegebieden als die van gabapentine.

Farmacokinetiek

Gabapentine heeft in de gebruikelijke doseringen een biologische beschikbaarheid van circa 60%, met een maximale plasmaconcentratie na ongeveer 3 uur. Bij hogere doseringen is er een minder goede opname bij enterale toediening. Dit is een bescherming tegen mogelijke (opzettelijke) overdosering.

Gabapentine wordt niet gemetaboliseerd, is wateroplosbaar en wordt volledig door de nier geklaard met een halveringstijd van ongeveer 7 uur. Bij nierinsufficiëntie is een dosisreductie aangewezen.

Interacties met andere medicamenten zijn niet bekend; hetgeen mede het gevolg is van het feit dat gabapentine zich niet bindt aan plasma-eiwitten en het geen enzyminductie veroorzaakt.

Effect op pijn

De effectiviteit van gabapentine op het ontstaan van neuropathie is in talloze diermodellen aangetoond.⁹

In 1998 werden in de *JAMA* de resultaten van twee grote onderzoeken gepubliceerd, waarin gabapentine in de spotlights werd gezet als mogelijke behandeling bij neuropathische pijn bij diabetische polyneuropathie¹⁰ en bij postherpetische neuralgie.¹¹ Het betrof 165 respectievelijk 229 patiënten en in beide onderzoeken werd een significante verbetering van de pijnklachten aangetoond.

Andere onderzoeken laten vergelijkbare resultaten zien, waarbij ook patiënten met andere pijnsyndromen geïnccludeerd werden.¹² Kleinere series of 'case reports' betroffen uiteenlopende pijnsyndromen als CRPS type I ('sympathische reflexdystrofie'),¹³ pijn bij multiple sclerose,¹⁴ neuropathische pijn in het hoofd-halsgebied,¹⁵ en de zeldzaam voorkomende 'erythromelalgia'.¹⁶ In een kleiner aantal onderzoeken werd gabapentine vergeleken met andere medicamenten. Bij deze laatste is vastgesteld dat gabapentine gemiddeld minstens even effectief is als de klassieke medicamenten, maar gemiddeld minder bijwerkingen heeft.^{17,18} De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn sufheid (tot soms 30%) en duizeligheid, en in mindere mate verwardheid, misselijkheid en gewichtstoename.

Er zijn slechts weinig onderzoeken waarin de waarde van bepaalde combinaties van medicamenten is bestudeerd, zoals gabapentine versus gabapentine plus carbamazepine. Het is bovendien wachten op duidelijkere resultaten over de behandeling van neuropathische pijn bij kanker, over welke categorie veel minder gegevens gepubliceerd zijn.¹⁹

Doseringsadvies

Omdat er nauwelijks limiterende bijwerkingen optreden, is het vaststellen van de therapeutische breedte moeilijk. Doorgaans wordt uitgegaan van een therapeutische breedte van 2 (of 5) tot 20 µg/ml, waarbij de therapeutische index dus 10 of minimaal 4 is.

In de praktijk van pijnbehandeling blijkt de effectieve dosis tussen 900 en 3600 mg per 24 uur te liggen. In verband met de korte halveringstijd wordt de toediening verdeeld over drie doses per dag. Dit gebeurt met capsules van 100, 300 en 400 mg en tabletten van 600 en 800 mg. Gewoonlijk wordt het medicament 'ingeslopen' met dosisverhogingen van 300 mg per dag. Na een proefbehandeling van twee weken na het bereiken van een voldoende hoge dosering – minimaal 1800 mg per 24 uur – wordt geëvalueerd of de therapie effectief is of weer gestopt kan worden.

Bij het stoppen van de behandeling wordt bij patiënten met epilepsie geadviseerd dit geleidelijk te doen om het risico van 'rebound'-insulten te verminderen.²⁰ Dit lijkt bij neuropathische pijn minder nodig.

Plaatsbepaling van gabapentine

De effectiviteit van gabapentine – niet minder dan van de klassieke medicamenten met deze indicatie – in combinatie met het relatief gunstige bijwerkingenspectrum maakt dit middel voor bepaalde patiënten met neuropathische pijn een eerstekeusmiddel.⁶ Dat geldt ook indien tegelijkertijd nociceptieve pijn optreedt; in die gevallen wordt gabapentine gecombineerd met analgetica volgens de WHO-'pijnladder'.

Of er bij specifieke neuropathische pijnsyndromen bij voorkeur gekozen moet worden voor gabapentine of voor andere medicamenten, is nog niet bekend. Dit geldt ook voor de vraag of en wanneer het zin heeft meerdere middelen die geschikt zijn voor de behandeling van neuropathische pijn, te combineren.

Literatuur

- 1 Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003; 102: 1-8.
- 2 Allen RR. Neuropathic pain: mechanisms and clinical assessment. In: Payne R, Patt RB, Stratton Hill C, editors. *Assessment and treatment of cancer pain*. Seattle: IASP Press; 1998. p. 159-73.
- 3 Yaksh TL. Pharmacology of the pain-processing system. In: Waldman SD, editor. *Interventional pain management*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 21-34.
- 4 Watson CPN. Treatment of neuropathic pain: focus on antidepressants, opioids and gabapentin. *Pain Res Manag* 1999; 4: 168-78.
- 5 Harden N, Cohen M. Unmet needs in the management of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(5): S12-7.
- 6 Mendell JR, Sahenk Z. Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med* 2003; 348(13): 1243-55.
- 7 Vranken JH, Zuurmond WWA, Lange JJ de. Het gebruik van kathetertechnieken bij de behandeling van kankerpijn. *Ned Tijdschr Palliat Zorg* 2001; 1(4): 89-92.
- 8 Beydoun A, Backonja M. Mechanistic stratification of antineuralgic agents. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(5): S18-30.
- 9 Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101(6): 359-71.

- 10 Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280(21): 1831-6.
- 11 Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280(21): 1837-42.
- 12 Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes. *Pain* 2002; 99: 557-66.
- 13 Mellick GA, Mellick LB. Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 98-105.
- 14 Samkoff LM, Daras M, Tuchman AJ, Koppel BS. Amelioration of refractory dysesthetic limb pain in multiple sclerosis by gabapentin. *Neurology* 1997; 49: 304-5.
- 15 Sist TC, Filadora VA, Miner M, Lema MJ. Experience with gabapentin for neuropathic pain in the head and neck. *Reg Anesth* 1997; 22: 473-8.
- 16 McGraw T, Kosek P. Erythromelalgia pain managed with gabapentin. *Anesthesiology* 1997; 86(4): 988-90.
- 17 Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomised double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931-7.
- 18 Dalocchio C, Buffa C, Mazzarello P, Chirolu S. Gabapentin vs amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20(4): 280-5.
- 19 Caraceni A, Zecca E, Martini C, DeConno F. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 441.
- 20 Anoniem. Nieuwe geneesmiddelen: gabapentine (Neurontin). *Gebu* 2000; 34(8).

MEER OVER ZOFRAN® / Verkorte productinformatie

Samenstelling: Zofran Zydys smelttabletten bevatten 4 of 8 mg ondansetron en Zofran zetabletten bevatten 16 mg ondansetron als werkzaam bestanddeel. Zofran injectie, tabletten en strop bevatten als werkzaam bestanddeel ondansetronhydrochloridedihydraat, overeenkomend met 2 mg/ml ondansetron (injectie 2 of 4 ml), of 4 of 8 mg (tablet), of 4 mg/5 ml (strop). **Indicaties:** Het tegengaan van misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie en radiotherapie bij volwassenen en kinderen. Preventie en behandeling van post-operatieve misselijkheid en braken bij volwassenen en bij kinderen van 2 jaar en ouder (m.u.v. intra-abdominale ingrepen). **Dosering:** cytotoxische chemo- of radiotherapie: Volwassenen (afhankelijk van het type emetogene therapie): als startdosis 8-32 mg i.v., 8 mg p.o. of 16 mg rectaal, gevolgd door 2-3 dd 8 mg p.o. of 16 mg rectaal. Kinderen: als startdosis 5 mg/m² i.v., gevolgd door 2-8 mg 3 dd p.o. (afhankelijk van het lichaamsoppervlak). Post operatieve misselijkheid en braken: Volwassenen: preventie: 4 mg i.v. bij inductie of 16 mg p.o. 1 uur voor inductie. Behandeling: 4 mg i.v. Kinderen: preventie en behandeling: 0,1 mg/kg tot max. 4 mg als langzame i.v. injectie zowel voor, tijdens als na inductie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van de preparaten. **Waarschuwingen:** De dagdosis bij leverpatiënten mag niet hoger zijn dan 8 mg. Bij patiënten met subacute darmobstructie moet rekening worden gehouden met verlengde verblijftijd van voedsel in de darm. **Zwangerschap:** Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er wordt aangeraden geen borstvoeding te geven. **Bijwerkingen:** Hoofdpijn, constipatie, opvliegingen of een warm gevoel in het hoofd of rond het epigastrium. Waargenomen zijn: diarree, buikpijn, voorbijaande visusstoornissen en soms kortstondige asymptotische verhoging van de aminotransferasen. Overgevoelighedsreacties van het "immediate type" komen zelden voor. **Verpakking:** Zofran 4, 10 tabletten à 4 mg (RVG 14290); Zofran 8, 10 tabletten à 8 mg (RVG 14291); Zofran 4 injectie, 5 ampullen à 2 ml (2 ml = 4 mg; RVG 14292); Zofran 8 injectie, 2 ampullen à 4 ml (4 ml = 8 mg; RVG 14293); Zofran strop, flacon à 50 ml (4 mg per 5 ml; RVG 19922); Zofran 16, 5 zetabletten à 16 mg (RVG 19252). Zofran 4 Zydys, 10 tabletten à 4 mg (21471); Zofran 8 Zydys, 10 tabletten à 8 mg (RVG 21472). **Aflevering en vergoeding:** U.R. Zofran® wordt volledig vergoed. Voor prijzen zie KNMP Taxe.

Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie.
GlaxoSmithKline BV,
Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Tel. (030) 693 81 00. November 2001.



Zometa® Samenstelling: Zoledroninezuur. Een injectieflacon bevat 4 mg zoledroninezuur in de vorm van een poeder en wordt geleverd samen met een ampul met 5 ml water voor injecties, ter reconstitutie. **Indicaties:** Preventie van 'skeletal related events' (pathologische botfracturen, compressie van het ruggenmerg, radiotherapie of chirurgie van het bot, of tumor-geïnduceerde hypercalciëmie) bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot. Behandeling van tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TH). **Dosering:** De aanbevolen dosis bedraagt 4 mg bereide en verder verdunde Zometa oplossing voor intraveneuze infusie (verdund met 100 ml 0,9% g/v natriumchloride- of 5% g/v glucose-oplossing), toegediend als een minstens 15 minuten durend intraveneus infuus (om de 3 tot 4 weken voor de eerstgenoemde indicatie, eenmalig in geval van TH). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor zoledroninezuur, andere bisfosfonaten of één van de hulpstoffen in de samenstelling van Zometa. **Zwangerschap, lactatie.** **Waarschuwingen en voorzorgen:** Men dient zich er van te verzekeren dat patiënten een voldoende hoeveelheid lichaamsvocht hebben. Standaard aan hypercalciëmie gerelateerde metabole parameters, zoals serumspiegels van calcium, fosfaat en magnesium dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd alsmede serum creatinine. Gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ontbreken; daarom kan het gebruik van Zometa bij deze patiëntenpopulatie niet worden aanbevolen, tenzij de voordelen opwegen tegen het risico. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of predispositie voor ernstig nierfalen dient serumcreatinine te worden bepaald vóór elke dosis. Gezien het feit dat er slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, kunnen geen specifieke aanbevelingen voor deze patiëntengroep worden gegeven. Het toedienen van teveel vocht dient vermeden te worden bij patiënten met risico op hartfalen. De veiligheid en werkzaamheid van Zometa bij pediatrie patiënten zijn niet vastgesteld. **Raadpleeg voor meer informatie de geregistreerde IB1-tekst. Interacties:** Zoledroninezuur vertoont geen meetbare binding aan plasma-eiwitten en remt menselijke P450 enzymen niet in vitro, maar er zijn geen formele klinische interactiestudies uitgevoerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer bisfosfonaten gelijktijdig toegediend worden met aminoglycosiden, aangezien beide stoffen een additief effect kunnen vertonen, resulterend in een lagere serumcalciumspiegel voor langere periodes dan nodig. Eveneens zou aandacht moeten worden besteed aan de mogelijkheid van het ontwikkelen van een hypomagnesiëmie tijdens de behandeling. **Bijwerkingen:** Vergelijkbaar aan die gerapporteerd voor andere bisfosfonaten. Intraveneuze toediening werd regelmatig geassocieerd met een griepachtig syndroom bij ongeveer 5% van de patiënten, met inbegrip van botpijn, koorts, vermoeidheid en spierstijfheid, incidentele gevallen van arthralgie en myalgie werden gerapporteerd bij ongeveer 3%. Frequent gaat de daling van de renale calciumexcretie gepaard met een daling van de serumfosfaatspiegel; de serumcalciumspiegel kan dalen tot asymptomatische hypocalciëmie niveaus. Gastro-intestinale reacties, zoals nausea en braken, werden gemeld na intraveneuze infusie. Locale reacties op de plaats van infusie, zoals roodheid of zwelling en/of pijn, werden eveneens waargenomen evenals rash/pruritus en conjunctivitis (allen minder dan 1%). Bij 1,5% van de patiënten werd anorexie gemeld. Er zijn enkele gevallen van nierinsufficiëntie gerapporteerd (1,2%); andere risicofactoren bij deze ernstig zieke patiëntenpopulatie kunnen hier evenwel ook toe bijgedragen hebben. **Afleverstatus:** U.R. **Verpakking en Prijs:** Zometa 4 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie; zie Z-index. **Datering IB1 tekst:** Juli 2002. **Raadpleeg voor meer informatie de geregistreerde IB1-tekst.** Te verkrijgen bij Novartis Pharma B.V., Postbus 241, 6800 LZ Arnhem, 026-3782111, of via www.novartis.nl

Referenties

1. Volledige IB-1 tekst Novartis Pharma B.V. Juli 2002
2. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S et al. Zometa® significantly increased the median time to first skeletal related event (SRE) in patients with osteolytic bone metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC) and Other Solid Tumors (OST). *Lung Cancer* 2001;34(suppl1): 1-76
3. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J*. 2001;7(5):377-387
4. Saad F, Gleason D, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J National Cancer Institute*. 2002; 94(19):1458-1468

Novartis Pharma B.V.
Postbus 241, 6800 LZ Arnhem
Telefoon 026 - 37 82 100
www.novartisnology.nl

NOVARTIS
ONCOLOGY