

## ENTRESTO: MEERWAARDE BIJ HARTFALEN?

13 oktober 2020

Sander van den Bogert

Sinds 2015 is het combinatiemolecuul sacubitril/valsartan (Entresto®) in Europa geregistreerd bij symptomatisch hartfalen met verminderde ejectiefraction. Omdat Entresto aanmerkelijk duurder is dan generiek verkrijgbare middelen die worden toegepast bij hartfalen, is het wenselijk dat behandeling met Entresto significante voordelen oplevert ten opzichte van de bestaande middelen. Bij de geregistreerde indicatie (chronisch symptomatisch hartfalen met verminderde ejectiefraction) is dit onderzocht in één groot gerandomiseerd onderzoek met een actief behandelde controlegroep. Entresto gaf een overtuigend statistisch significante en klinisch relevante reductie op cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname vanwege hartfalen (samengesteld eindpunt). Kritische vragen over de kwaliteit van de studieopzet blijven echter onbeantwoord.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Entresto in een dosering van maximaal tweemaal daags 200 mg is superieur ten opzichte van enalapril in een dosering van maximaal tweemaal daags 10 mg bij chronisch symptomatisch hartfalen met verminderde ejectiefraction.**
- **Het beschikbare wetenschappelijke bewijs voor de geregistreerde patiëntenpopulatie kent relevante tekortkomingen wat de toepasbaarheid van Entresto beperkt.**
- **Eén van de belangrijkste kritiekpunten is dat de controlegroep in het registratieonderzoek niet behandeld werd met de in de richtlijn geadviseerde maximale dosering enalapril van tweemaal daags 20 mg.**
- **De behandeling met Entresto dient te worden gereserveerd voor patiënten die symptomatisch blijven ondanks een optimaal ingestelde en tot aanbevolen maximumdosering getitreerde standaardbehandeling.**

### Introductie

Eind 2015 werd door de European Medicines Agency (EMA) het combinatiemolecuul sacubitril/valsartan (hierna te noemen met de merknaam Entresto®) goedgekeurd bij volwassen patiënten voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde

ejectiefraction. In de ook in Nederland gevolgde richtlijn van de European Society of Cardiology (ESC) versie 2016, werd Entresto opgenomen als vervanger voor de gangbare behandeling met een angiotensineconvertezend enzym (ACE)-remmer, indien de standaardbehandeling faalt.<sup>1</sup> Het gebruik in Nederland is sinds de introductie ongeveer verviervoudigd waarmee de bijdrage aan de jaarlijkse kosten voor het zorgbudget 12 miljoen euro benadert (tabel 1). Generieke middelen die bij hartfalen kunnen worden ingezet kosten een fractie van dit bedrag.

**Tabel 1. Gebruikscijfers en kosten van Entresto sinds de introductie in Nederland in 2016**

Jaar	Aantal DDD's	Kosten** (in €)
2016	65.665	313.222,05
2017	585.090	2.779.177,50
2018	1.450.900	6.558.068,00
2019	2.720.200	11.996.082,00

\* DDD = 'Defined daily dose' ofwel aantal dagdoseringen. Bron: GIP-databank. Geraadpleegd op 18-07-2020.

\*\* Berekend aan de hand van de kosten per DDD zoals opgenomen in de GIP-databank. Deze kosten waren voor 2016-2019 respectievelijk 4,77, 4,75, 4,52 en 4,41 euro per DDD. Een lagere DDD-prijs kan onder andere worden verklaard doordat er relatief meer gebruikers van lagere doseringen waren.

### Farmacologie

Sacubitril/valsartan is een natriumzoutcomplex dat in de maag direct splitst in de neprilysineremmer sacubitril en de angiotensine II-antagonist (ATII-antagonist) valsartan. Sacubitril is een prodrug die enzymatisch wordt omgezet in de actieve metaboliet LBQ657.<sup>2,3,4</sup>

### Valsartan

Naast valsartan zijn de ATII-antagonisten candesartan en losartan geregistreerd bij hartfalen. ATII-antagonisten voorkomen activatie van het RAAS-systeem door binding van het hormoon angiotensine-II aan AT<sub>1</sub>-receptor. Remming van het RAAS-systeem heeft een gunstig effect in de pathofysiologie van hartfalen, onder andere door vasodilatatie, remming van aldosteronsecretie, natriurese en diurese, tegengaan van hypertrofie en fibrose van hartweefsel, en tegengaan van atherosclerose. Toen bleek dat ATII-antagonisten op klinische eindpunten even effectief waren

I · N · H · O · U · D

Entresto: meerwaarde bij hartfalen?

109

bij hartfalen als ACE-remmers, werden de ATII-antagonisten populair aangezien in de onderzoeken ATII-antagonist-gebruikers minder vaak bijwerkingen (met name prikkelhoest) ontwikkelden dan gebruikers van ACE-remmers.<sup>5,6</sup>

### **Sacubitril**

Sacubitril is de eerste neprilysineremmer die werd geregistreerd voor gebruik in de klinische praktijk. Neprilysine, ook bekend als 'neutral endopeptidase 24.1', is een enzym dat aanwezig is in diverse lichaamsweefsels, waaronder het centrale zenuwstelsel, de nieren en het vasculaire endotheel. In deze weefsels is neprilysine verantwoordelijk voor de hydrolyse van een breed scala aan hormonen en peptiden, waaronder atriaal natriuretisch peptide (ANP) en b-type natriuretisch peptide (BNP). Het netto-effect van neprilysineremming is onder andere toename van ANP, BNP, natriurese, diurese en bloeddrukverlaging, waarmee er een rationale ontstaat voor toepassing bij hartfalen. Remming van neprilysine door sacubitril (eigenlijk dus LBQ657) heeft daarnaast mogelijk een synergistisch effect als dit samengaat met toediening van een ATII-antagonist.<sup>7</sup>

### **(Farmaco-)logica van combinatie**

Sacubitril wordt gecombineerd met de ATII-antagonist valsartan om twee farmacologische redenen. Ten eerste is bekend dat valsartan een minder sterke stijging van de bradykininespiegel geeft dan bijvoorbeeld enalapril. Bradykinine is een lichaamseigen peptide dat onder andere bijdraagt aan de pathofysiologie van angio-oedeem. Daarnaast kan sacubitril bradykinine verder verhogen waardoor er een toename is van angio-oedeem. Optreden van ernstig angio-oedeem was één van de redenen dat de neprilysineremmer omapatrilat, onderzocht als monotherapie, nooit op de markt is gekomen.<sup>8</sup> Ten tweede leidt monotherapie met een neprilysineremmer tot een compensatoire activatie van het RAAS-systeem. Een ATII-antagonist is dus noodzakelijk om deze potentieel ongunstige effecten tegen te gaan.<sup>9,7</sup>

### **Biologische beschikbaarheid**

Farmacokinetisch onderzoek dat door de producent werd gedeeld met de EMA (niet gepubliceerd in de literatuur) heeft aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van de valsartan in Entresto 161% is vergeleken met reguliere valsartan-tabletten.<sup>10</sup> Op basis hiervan wordt 100 mg valsartan-component in Entresto beschouwd als bio-equivalent aan een tablet met 160 mg valsartan. De validiteit van deze niet-gepubliceerde studie wordt in het EMA-rapport in twijfel getrokken, onder andere doordat de tabletten in de niet-gepubliceerde studie volgens een andere tabletcompressiemethode waren bereid dan in de PARADIGM-HF-studie. Tegelijk concludeert de EMA echter dat deze discussie geen effect zal hebben op hun uiteindelijke oordeel over de doseeradviezen voor Entresto.

### **Klinisch bewijs voor effectiviteit en veiligheid**

Om de effectiviteit en veiligheid van Entresto te onderzoeken is een aantal gerandomiseerde studies uitgevoerd binnen het domein van hartfalen, onder andere bij chronisch

symptomatisch hartfalen met verminderde ejectiefraction<sup>11</sup>, chronisch symptomatisch hartfalen met behouden ejectiefraction<sup>12</sup> en acute decompensatie<sup>13</sup>. Omdat Entresto alleen is geregistreerd bij hartfalen met verminderde ejectiefraction zal alleen dit onderzoek verder worden besproken (de 'Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial' ofwel de PARADIGM-HF-studie). Er zijn daarnaast verschillende wetenschappelijke artikelen gepubliceerd over subgroepen en/of exploratieve analyses<sup>14,15,16</sup>, of over gerandomiseerde studies bij andere indicaties<sup>17</sup>. Deze vallen buiten het aandachtsgebied van dit artikel.

### **Standaardbehandeling**

De behandeling van chronisch symptomatisch hartfalen met verminderde ejectiefraction bestaat uit symptoombestrijding met een lisdiureticum (furosemide of bumetanide). Daarnaast wordt standaard een combinatie met een tot maximale tolerantie opgehoogde ACE-remmer of ATII-antagonist en bètablokker voorgeschreven. De volgende stap, bij resterende symptomen, is toevoeging van een aldosteronantagonist (spironolacton). Vervolgens kan er, afhankelijk van een aantal klinische factoren, ivabradine, digoxine, of vaatverwijders (een langwerkend nitraat of hydralazine) worden toegevoegd. Entresto wordt genoemd als vervanger voor een ACE-remmer of ATII-antagonist indien de reguliere behandeling faalt.<sup>1</sup>

### **Registratiestudie**

#### **Inloofphase en randomisatie**

De klinische onderbouwing van de introductie van Entresto is gebaseerd op de PARADIGM-HF-studie.<sup>11</sup> Patiënten met hartfalen met een ejectiefraction < 40% (later verlaagd naar < 35%) werden geïncludeerd indien ze minimaal 4 weken voor de screening een stabiele dosering gebruikten van een bètablokker (tenzij er sprake was van een contra-indicatie of intolerantie) en een ACE-remmer of ATII-antagonist (≥ 10 mg enalapriolequivalent).

Bij alle geïncludeerde patiënten werd vervolgens de ACE-remmer omgezet naar tweemaal daags 10 mg enalapril gedurende 2 weken, gevolgd door tweemaal daags Entresto (aanvankelijk tweemaal daags 100 mg, later verhoogd tot tweemaal daags 200 mg). De ATII-antagonist-component in 200 mg Entresto staat gelijk aan 160 mg valsartan monotherapie. Hier komt het diuretische en natriuretische effect van neprilysineremming dan nog bij.

Na de inloofphase werden patiënten 1:1 gerandomiseerd naar Entresto tweemaal daags 200 mg of enalapril tweemaal daags 10 mg. Het primaire samengestelde eindpunt was cardiovasculaire sterfte of een eerste ziekenhuisopname door hartfalen.

### **Comedicatie**

De behandelgroepen kwamen overeen qua comedicatie bij start van het onderzoek (tabel 2). De dosering van (lis)diuretica kon worden aangepast naar discretie van de geblindeerde onderzoekers. Een later gepubliceerde analyse vond geen invloed van de dosering van de bètablokker, behandeling met een diureticum of andere comedicatie op het primaire eindpunt.<sup>18</sup>

**Tabel 2. Comedicatie bij aanvang van de PARADIGM-HF-studie**

	Entresto-groep	Enalapril-groep
Diureticum	80,3%	80,1%
Digoxine	29,2%	31,2%
Bètablokker	93,1%	92,9%
Aldosteronantagonist	54,2%	57,0%

Een andere post-hoc analyse beschrijft het verloop van het gebruik van lisdiuretica in beide behandelgroepen.<sup>19</sup> Een significant hoger percentage Entresto-gebruikers kreeg een netto dosisverlaging lisdiureticum dan enalaprilgebruikers (respectievelijk 11,5% en 9,2%), terwijl bij een significant hoger percentage enalaprilgebruikers de dosering lisdiureticum juist werd opgehoogd gedurende de studie (respectievelijk 17,5% en 13,9%). Een verminderd gebruik van lisdiuretica kan als een aanvullend voordeel worden gezien omdat het kan duiden op minder overvulling.<sup>20</sup> Entresto heeft een diuretische werking, welke dus werd toegevoegd aan de werking van de lisdiuretica.<sup>7</sup> Een aanvullende verklaring is dat Entresto tot meer hypotensie leidde waardoor lisdiuretica moesten worden beperkt. De incidentie van hypotensie was inderdaad 17,6% in de Entresto-groep en 12,0% in de enalaprilgroep. De redenen voor aanpassing gedurende het onderzoek van de dosering van het lisdiureticum zijn echter niet gerapporteerd.

### Resultaten

De onderzoekers berekenden 2.410 voorvallen van het primaire eindpunt nodig te hebben voor voldoende power. Deze voorvallen zouden binnen 34 maanden moeten zijn opgetreden indien 8.000 patiënten werden geïncludeerd. Na een geprotocolleerde interim-analyse werd echter besloten de trial stop te zetten na 2.031 voorvallen (8.442 geïncludeerd, analysepopulatie 8.399 patiënten, follow-up gemiddeld 27 maanden), omdat de effectiviteit van Entresto reeds overtuigend was aangetoond.

In de Entresto-groep was de incidentie van het primaire eindpunt 914/4.187 (21,8%), in de enalaprilgroep 1.117/4.212 (26,5%). Het relatieve risico (RR) was 0,82 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,76 tot 0,89). Het 'number needed to treat' (NNT) kwam uit op 21. Dit betekent dat 21 patiënten moesten worden behandeld met Entresto om te voorkomen dat één patiënt overleed aan een cardiovasculaire aandoening of werd opgenomen in het ziekenhuis vanwege hartfalen.

In totaal overleden (ongeacht oorzaak) respectievelijk 711 (17%) patiënten in de Entresto-groep en 835 (19,8%) in de enalaprilgroep (RR 0,75 [95% BI 0,68 tot 0,82]). De NNT voor overlijden ongeacht oorzaak was 36.

De beslissing om de studie voortijdig te stoppen werd gemaakt na stemming door een onafhankelijke commissie die toegang kreeg tot de geblindeerde data. De motivatie om te stoppen komt voort uit het ethische principe van niet schaden. Zodra bij een interim-analyse op statistische gronden duidelijk wordt dat een verschil tussen de behandelgroepen statistisch significant en klinisch relevant is en zal blijven, dient het experiment onmiddellijk te worden

gestaakt om te voorkomen dat de controlegroep onnodig een inferieure behandeling ontvangt.

Qua bijwerkingen was er in de Entresto-groep vaker sprake van symptomatische hypotensie. Aan de andere kant trad in de enalaprilgroep vaker prikkelhoest op en hadden meer patiënten een toegenomen serumcreatininegehalte.

### Kritiek op de studieopzet van PARADIGM-HF-studie

Na publicatie van de PARADIGM-HF-studieresultaten waren er kritische geluiden over de keuze van de studieopzet.<sup>11,21</sup> De discussie draaide om de vraag of de enalaprilgroep wel een adequate dosering had gekregen. Enalapril kan volgens de richtlijn namelijk tot 40 mg per dag worden opgebouwd, terwijl de maximale dosering in de PARADIGM-HF-studie slechts 20 mg per dag was. Dus, komt het gevonden verschil in sterfte en ziekenhuisopnames doordat Entresto beter is dan enalapril of door onderdosering van enalapril?

### Dosering enalapril

Een jaar voorafgaand aan de publicatie van de resultaten is de rationale en de studieopzet van PARADIGM-HF gepubliceerd waarin de onderzoekers hun keuze met betrekking tot de controlegroep toelichtten.<sup>22</sup>

Enalapril werd gekozen voor de controlegroep omdat het 'Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)-Treatment' onderzoek (n = 2.569) een effect op mortaliteit (ongeacht oorzaak) van RAAS-remming bij hartfalen heeft aangetoond. Valsartan is ook geregistreerd voor hartfalen. Voor valsartan is echter geen effect aangetoond op mortaliteit (ongeacht de oorzaak) ten opzichte van placebo.<sup>23</sup> Het nadeel van deze keuze is echter dat de toegevoegde waarde van de neprilysineremmer niet werd onderzocht.

In de SOLVD-T-trial werd enalapril getitreerd tot maximaal 2 keer per dag 10 mg. Een kleinere studie (n = 253), de 'Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study' (CONSENSUS), had eerder al een effect op mortaliteit laten zien met enalapril getitreerd tot maximaal 40 mg per dag. CONSENSUS includeerde echter uitsluitend patiënten met ernstig symptomatisch hartfalen, terwijl SOLVD-T alle patiënten met (dus ook mild) symptomatisch linkszijdig hartfalen met verminderde ejectiefractie heeft geïncludeerd. Daarom, zo redeneren de onderzoekers, is op basis van SOLVD-T enalapril 2 maal per dag 10 mg de gouden standaard. Toch valt op deze keuze wat af te dingen. Zowel de Amerikaanse als de Europese richtlijn adviseert een 'target dosering' enalapril van 10 tot 20 mg tweemaal per dag. De geldende consensus was en is dat een deel van de patiënten baat heeft bij een hogere dosering dan tweemaal per dag 10 mg. Dit internationaal gedeelde standpunt gold ten tijde van de start van PARADIGM-HF en is sindsdien niet gewijzigd.<sup>24,25,1,26</sup> Door het maximum te zetten op 10 mg tweemaal per dag kiezen de PARADIGM-onderzoekers dus bewust voor een onderdosering van een deel van de controlegroep.

De PARADIGM-onderzoekers hebben getracht deze kritiek te weerleggen met het argument dat in de studie waar enalapril tot 40 mg werd gegeven<sup>27</sup>, de dosering waar

patiënten na titratie op uitkwamen gemiddeld 18,4 mg was.<sup>22,21</sup> In de PARADIGM-HF-studie was de dosering gemiddeld 18,9 mg, wat gemiddeld de hoogste dosering is die ooit in klinisch onderzoek is gebruikt. Dit sluit echter toch niet uit dat een hogere maximumdosering tot betere resultaten had kunnen leiden in de enalaprilgroep. De richtlijn adviseert namelijk om enalapril in de hoogst getolereerde dosering te gebruiken.<sup>28</sup>

### Lisdiuretica

Het wijzigen van comedicatie tijdens een dubbelblind onderzoek hoeft in het algemeen niet nadelig te zijn voor de validiteit. Het zou echter een probleem kunnen worden als onderzoekers anders omgaan met het wijzigen van comedicatie zoals lisdiuretica in vergelijking met de klinische praktijk. Lisdiuretica hebben geen bewezen effect op de prognose van hartfalen, maar hebben mogelijk wel een effect op de ziektelast bij congestief hartfalen (zie kadertekst).<sup>29</sup> Het studieprotocol vermeldt dat er "alles aan gedaan moet worden om overige hartfalenmedicatie stabiel te houden gedurende het onderzoek".<sup>11</sup> Hiermee kunnen patiënten in het voordeel zijn geweest die vanaf randomisatie een additief middel kregen met een diuretische werking (sacubitril).

### Inlooffase

Patiënten konden uitsluitend worden gerandomiseerd indien ze tijdens de inlooffase zowel enalapril als Entresto gedurende 2 weken konden verdragen. In de inlooffase vielen daarom al 2.079 (20%) van de geïncludeerde patiënten af, waarvan 10% tijdens de behandeling met Entresto. Het voordeel van een dergelijk stringente voorselectie is weinig uitval na randomisatie, wat de validiteit van het onderzoek verhoogt. Het nadeel is echter dat de gerandomiseerde patiënten een slechte afspiegeling zijn van de patiënten in de praktijk. Een ander kritiekpunt dat hierbij aansluit is de ondervertegenwoordiging van patiënten met ernstig symptomatisch hartfalen.<sup>30</sup> De inlooffase doet dus niets af aan de vergelijking binnen de randomisatiefase van PARADIGM-HF. De gemiddelde patiënt in de spreekkamer van de cardioloog heeft echter niet eenzelfde kans op goede resultaten met Entresto als de gerandomiseerde patiënten in PARADIGM-HF.

### Achtergrondinformatie

#### PARADIGM-HF-studie<sup>11</sup>

**Onderzoeksnaam:** Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF)

**Opzet:** aanlooffase met respectievelijk enalapril en Entresto, gevolgd door dubbelblinde 1:1 randomisatie naar Entresto tweemaal daags 200 mg of enalapril tweemaal daags 10 mg

**Insluitingscriteria:** patiënten met chronisch symptomatisch hartfalen (New York Heart Association klasse II-IV) met een ejectiefractie van  $\leq 40\%$ , later verlaagd naar  $\leq 35\%$ , die gedurende minimaal 4 weken voor screening behandeld werden met een

### Hartfalen

Hartfalen wordt veelal geclassificeerd aan de hand van de links-ventriculaire ejectiefractie (LVEF). Onder hartfalen met gepreserveerde ejectiefractie worden patiënten verstaan met een LVEF  $> 50\%$ ; tussen 40% en 50% is een grijs gebied, en hartfalen met verminderde ejectiefractie is gedefinieerd als een LVEF  $< 40\%$ .

Hartfalen met een gepreserveerde of mild gereduceerde ejectiefractie kan ook worden geduid als diastolisch hartfalen. Het probleem bij deze patiënten is niet zozeer een beperkte bloeddrukstoot door systolische disfunctie, maar dat de hartkamers zich tijdens diastole onvoldoende kunnen vullen. Omdat de meeste patiënten met systolische disfunctie echter ook diastolische disfunctie hebben, heeft de beschrijving aan de hand van de LVEF de voorkeur.

Een andere belangrijke dimensie van hartfalen is de ernst van de symptomen. De 'New York Heart Association' (NYHA)-classificatie onderscheid vier stadia, oplopend in ernst en mate van immobiliteit.

Hartfalen kan ook worden verdeeld in acuut versus chronisch. Hartfalen dat enige tijd bestaat wordt aangeduid als chronisch. Chronisch hartfalen kan stabiel zijn of er kan sprake zijn van verslechtering ofwel decompensatie. Decompensatie kan langzaam of snel gaan. Acuut hartfalen duidt op een snelle verslechtering, waarbij meestal met spoed ziekenhuisopname is geïndiceerd. Tot slot wordt de term 'congestief' hartfalen gebruikt ter aanduiding van een ophoping van volume als gevolg van de verminderde hartfunctie.<sup>1</sup>

stabiele dosering ACE-remmer of ATII-antagonist en bètablokker

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** symptomatische hypotensie, systolische bloeddruk  $< 100\text{mmHg}$  bij screening of  $< 90\text{mmHg}$  bij randomisatie, eGFR  $< 30\text{ml/min/1,73m}^2$ , kaliumspiegel  $> 5,2\text{mmol}$  bij screening of  $> 5,4$  bij randomisatie, historie van angio-oedeem of andere onacceptabele bijwerking op ACE-remmers of ATII-antagonisten

**Interventie:** sacubitril/valsartan 2d 200 mg versus enalapril 2d 10 mg

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:**

samengesteld eindpunt van overlijden vanwege cardiovasculaire oorzaak of een eerste ziekenhuisopname vanwege hartfalen. Geschatte benodigde looptijd was 34 maanden, de mediaan van de uiteindelijk gerealiseerde follow-up was 27 maanden

**Beoogd patiëntenaantal en power:** geschat werd dat 8.000 patiënten nodig waren om met 80% power een verschil te kunnen detecteren van 15% in cardiovasculaire sterfte. Hiermee zou met een power van 97% een verschil van 15% in het primaire eindpunt gedetecteerd kunnen worden. Het besluit de studie voortijdig te beëindigen was vanwege een



vooraf gespecificeerde interim-analyse uitgevoerd door een onafhankelijke data monitoring commissie  
**Randomisatie:** computergestuurd randomisatie-systeem ('interactive voice response system') met dubbelblinde groepstoewijzing, geanonimiseerd 2-traps toewijzingssysteem

**Blinding:** dubbelblind

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat

**Aantal ingesloten patiënten:** 8.442 gerandomiseerd, 8.389 geanalyseerd. Exclusie vanwege niet-valide randomisatie en uitgesloten studiecentra

**Trialregistratie:** clinicaltrials.gov NCT01035255

**Financiering:** farmaceutische industrie

#### Literatuurreferenties

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: *Eur Heart J*. 2016 Dec 30; PMID: 27206819.
- Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*. 2010 Apr;50(4):401-14. doi: 10.1177/0091270009343932. Epub 2009 Nov 23. PMID: 19934029.
- Schiering N, D'Arcy A, Villard F, Ramage P, et al. Structure of neprilysin in complex with the active metabolite of sacubitril. *Sci Rep*. 2016 Jun 15;6:27909. doi: 10.1038/srep27909. PMID: 27302413; PMCID: PMC4908401.
- CBG Geneesmiddeleninformatiebank. Summary of Product Characteristics Entresto. Via: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl). Geraadpleegd op 20-07-2020.
- Dunselman PH. Replacement of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (REPLACE) Investigators. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. *Int J Cardiol*. 2001 Feb;77(2-3):131-8; discussion 139-40. doi: 10.1016/s0167-5273(00)00426-5. PMID: 11182175.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997 Mar 15;349(9054):747-52. doi: 10.1016/s0140-6736(97)01187-2. PMID: 9074572.
- Campbell DJ. Long-term neprilysin inhibition - implications for ARNIs. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Mar;14(3):171-186. doi: 10.1038/nrcardio.2016.200. Epub 2016 Dec 15. PMID: 27974807.
- Coats AJ. Omapatrilat--the story of Overture and Octave. *Int J Cardiol*. 2002 Nov;86(1):1-4. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00389-3. PMID: 12243845.
- Campbell DJ. Neprilysin Inhibitors and Bradykinin. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Sep 19;5:257. doi: 10.3389/fmed.2018.00257. PMID: 30283782; PMCID: PMC6157573.
- EMA 2015. CHMP Assessment report Sacubitril/valsartan. EMA/671279/2015. Via: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Geraadpleegd op 20-07-2020
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25176015.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1609-1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31475794.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nepilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7;380(6):539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851. Epub 2018 Nov 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2019 Mar 14;380(11):1090. PMID: 30415601.
- Mogensen UM, Køber L, Kristensen SL, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF. *Am Heart J*. 2017 Jun;188:35-41. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.034. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28577679.
- Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May;5(5):333-340. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28330649; PMCID: PMC5534167.
- Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 26;73(11):1264-1272. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.018. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30846338.
- Haynes R, Judge PK, Staplin N, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018 Oct 9;138(15):1505-1514. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034818. PMID: 30002098.
- Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees\*. Effects of Sacubitril/Valsartan in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) According to Background Therapy. *Circ Heart Fail*. 2016 Sep;9(9):e003212. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003212. PMID: 27618854.
- Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2019 Mar;21(3):337-341. doi: 10.1002/ejhf.1402. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30741494; PMCID: PMC6607492.
- Ter Maaten JM. Unravelling the effect of sacubitril/valsartan on loop diuretic dosing. *Eur J Heart Fail*. 2019 Mar;21(3):342-344. doi: 10.1002/ejhf.1410. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30741487.
- Chen CH. Critical Questions about PARADIGM-HF and the Future. *Acta Cardiol Sin*. 2016 Jul;32(4):387-96. doi: 10.6515/acs20151120a. PMID: 27471351; PMCID: PMC4963414.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Committees and Investigators. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting

- enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2013 Sep;15(9):1062-73. doi: 10.1093/eurjhf/hft052. Epub 2013 Apr 5. PMID: 23563576; PMCID: PMC3746839. Correspondence: Doi 10.1056/NEJMc1412654
23. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001 Dec 6;345(23):1667-75. doi: 10.1056/NEJMoa010713. PMID: 11759645.
  24. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008 Oct;10(10):933-89. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.08.005. Epub 2008 Sep 16. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2009 Jan;11(1):110. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2010 Apr;12(4):416. Dosage error in article text. PMID: 18826876.
  25. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 14;53(15):e1-e90. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.013. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2009 Dec 15;54(25):2464. PMID: 19358937.
  26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017 Aug 8;136(6):e137-e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28455343.
  27. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987 Jun 4;316(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301. PMID: 2883575.
  28. Bernardez-Pereira S, Ramires FJA, de Melo RFT, et al. Was the Enalapril Dose Too Low in the PARADIGM-HF Trial? *Cardiol Rev.* 2018 Jul/Aug;26(4):196-200. doi: 10.1097/CRD.0000000000000193. PMID: 29369824.
  29. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002 Feb;82(2):149-58. doi: 10.1016/s0167-5273(01)00600-3. PMID: 11853901.
  30. Yandrapalli S, Aronow WS, Mondal P, Chabbott DR. Limitations of Sacubitril/Valsartan in the Management of Heart Failure. *Am J Ther.* 2017 Mar/Apr;24(2):e234-e239. doi: 10.1097/MJT.0000000000000473. PMID: 27574931.

## **DE VOLGENDE GEACCREDITEERDE CME-TOETSEN ZIJN BESCHIKBAAR:**

<b>CME-toets</b>	<b>link</b>	<b>editie</b>
Netwerk meta-analyse van geneesmiddelen	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1270498">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1270498</a>	2020;54(8):89-95
Nieuwe wetgeving medische hulpmiddelen	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1269902">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1269902</a>	2020;54(5):45-51
Antidepressiva als slaapmedicatie?	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1269488">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1269488</a>	2019;53(11-12):102-105
Nauwelijks meerwaarde opioïden bij chronische pijn	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268722">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268722</a>	2019;53(8):69-73
Gezondheidsapps voor natuurlijke anticonceptie: oude wijn in nieuwe zakken	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268672">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268672</a>	2019;53(6-7):61-65
Hormonale anticonceptie geen oorzaak van depressie?	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268572">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268572</a>	2019;53(5):54-60
Ribociclib bij borstkanker	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268415">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268415</a>	2019;53(3):25-31
Klinische relevantie van onderzoeksuitkomsten	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268061">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268061</a>	2019;53(1):1-11
Foamverband bij chronisch complexe wonden	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268022">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268022</a>	2018;52(11-12):97-102
Kinkhoestvaccinatie voor zwangere vrouwen	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267809">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267809</a>	2018;52(10):81-88
Recent onderzoek naar Rivaroxaban	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267525">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267525</a>	2018;52(7-8):57-59

Het Geneesmiddelenbulletin biedt geaccrediteerde CME-toetsen bij artikelen in samenwerking met het NTVG.

- Geaccrediteerde toetsvragen bij artikelen
- Voor artsen en apothekers.
- Nascholen wanneer u dat wilt
- Automatische deelnameverwerking (GAIA/PE-online)

Zie <https://www.ge-bu.nl/over-gebu/nascholing>

Het Ge-Bu is op zoek naar een

## REDACTEUR 0,3 FTE

met ingang van 1 december 2020

### Funcctie-inhoud

Je schrijft en redigeert wetenschappelijk onderbouwde artikelen voor het Ge-Bu waarbij je een oordeel vormt op basis van 'evidence based'-gegevens, praktijkgegevens, meningen van deskundigen en claims van marktpartijen.

### Funcctieprofiel

De collega die wij zoeken:

- is arts of apotheker met kennis en ervaring op het gebied van farmacotherapie, medische hulpmiddelen en/of epidemiologie en heeft een kritische en onafhankelijke houding in deze;
- heeft bij voorkeur praktijkervaring in wetenschappelijk onderzoek en het schrijven van publicaties op het gebied van de farmacotherapie/farmacologie en/of over medische hulpmiddelen;
- heeft geen belangen in de farmaceutische industrie noch in de medische hulpmiddelenindustrie;
- beschikt over goede mondelinge en schriftelijke uitdrukkingsvaardigheden.

### Het aanbod

Het gaat om een functie voor 12 uur per week (0,3 fte), salaris overeenkomend met schaal 11-12 van Besluit Bezoldiging Rijksambtenaren, afhankelijk van opleiding en ervaring. Wij bieden flexibele werktijden, 7,5 vakantiedagen bij een 30%-aanstelling, een vaste eindejaarsuitkering (8,33%) en een ABP-pensioenvoorziening. Er wordt een tijdelijk contract aangeboden dat na gebleken geschiktheid wordt omgezet in een vast dienstverband.

### Meer informatie?

Informatie kan worden ingewonnen bij hoofdredacteur a.i. Frans Helmerhorst (info@ge-bu.nl; tel. 030 727 1717).

### De procedure

Je kunt je schriftelijke sollicitatie met een beknopt curriculum vitae sturen naar hoofdredacteur a.i. Frans Helmerhorst (info@ge-bu.nl). Je schriftelijke sollicitatie dient voor 7 november 2020 ontvangen te zijn.

### STICHTING GENEESMIDDELENBULLETIN

De Stichting Geneesmiddelenbulletin (Ge-Bu) bestaat uit de gremia Bestuur, Redactieteam, Redactiecommissie en Wetenschappelijke Adviesraad.

*Het Geneesmiddelenbulletin schrijft al meer dan 50 jaar op kritische en onafhankelijke wijze over actuele thema's in de farmacotherapie en sinds kort ook over medische hulpmiddelen. De primaire doelgroep van het blad zijn allen die geneesmiddelen (gaan) voorschrijven en/of afleveren en medische hulpmiddelen toepassen.*

*Acquisitie naar aanleiding van deze advertentie wordt niet op prijs gesteld.*

**Ge-Bu heeft een  
NIEUW TELEFOONNUMMER  
030 - 727 17 17**



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

#### Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw M Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/redacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager

#### Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | mw dr F van Stiphout, internist io (ouderengeneeskunde)/klinisch farmacoloog i.o.

#### Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht  
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht  
Tel. 030 - 727 17 17  
E-mail: info@ge-bu.nl  
Website: www.ge-bu.nl

#### Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629