

## DIRECT WERKENDE ANTIVIRALE MIDDELEN BIJ CHRONISCHE HEPATITIS C

2 februari 2022

Leo M.L. Stolk

op de lange termijn. In dit artikel worden de effectiviteit en bijwerkingen van de DAA's besproken.

### Samenvatting

De behandeling van chronische hepatitis C heeft de laatste jaren grote vooruitgang geboekt. Vanaf eind 2014 zijn nieuwe direct werkende antivirale middelen (DAA's) beschikbaar in Nederland. Combinaties van direct werkende antivirale middelen (DAA's) tegen hepatitis C, waarvan sommige werkzaam tegen alle genotypen (pangenotypisch), zijn zeer effectief voor het bereiken van 'sustained virological response'. De effectiviteit van DAA's met betrekking tot de vermindering van de morbiditeit en mortaliteit is echter beperkt aangetoond. De bijwerkingen van de DAA's zijn gering. De kosten zijn hoog.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

#### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **De direct werkende antivirale middelen zijn effectief (tot wel > 90%) in het bereiken van een 'sustained virological response' (SVR) bij hepatitis C.**
- **Vermindering van de morbiditeit en mortaliteit door direct werkende antivirale middelen is alleen in observationeel onderzoek aangetoond.**
- **Er zijn aanwijzingen dat SVR door DAA's bij hepatitis C geassocieerd is met vermindering van morbiditeit en mortaliteit.**

### Direct werkende antivirale middelen

Vanaf 2011 is een groot aantal orale direct werkende antivirale middelen (Direct Acting Antivirals, DAA's) ter beschikking gekomen voor de behandeling van hepatitis C. Lange tijd waren het indirect werkende subcutaan toe te dienen peg-interferon  $\alpha$ -2a (Pegasys<sup>®</sup>) en het oraal te gebruiken ribavirine (Rebetol<sup>®</sup>) de enige beschikbare middelen voor de behandeling van hepatitis C. De effectiviteit van deze geneesmiddelen was beperkt, de virologische respons was lager dan 50%. De effectiviteit van de antivirale therapie is met de DAA's sterk toegenomen en een volledige en blijvende virale respons van meer dan 90% na een eenmalige kuur van 8 tot 12 weken is mogelijk.<sup>1</sup> Doel van de behandeling van chronische hepatitis C is naast het tegengaan van verdere transmissie, het voorkomen van levercirrose en leverkanker en dus morbiditeit en mortaliteit

### Hepatitis C

Het hepatitis C-virus (HCV) werd in 1989 geïdentificeerd als een nieuw type hepatitisvirus. Het hepatitis C-virus infecteert de hepatocyten in de lever. De besmettingsweg is direct bloed-bloedcontact (iatrogeen, parenteraal, perinataal, seksueel). Het bloed van een HCV-geïnfecteerde is besmettelijk zolang er HCV-RNA aantoonbaar is. Dit kan 1 week na de besmetting al het geval zijn. Het merendeel van de acute HCV-infecties verloopt zonder of met slechts milde aspecifieke klachten. 70 tot 80% van de gevallen leidt uiteindelijk tot een chronische infectie. Een chronische HCV-infectie wordt gekenmerkt door een jarenlange klachtenvrije periode. Een onbehandelde chronische infectie zal bij ongeveer 20% van de patiënten na 20 tot 30 jaar leiden tot levercirrose, leverfibrose, leverfalen of hepatocellulair carcinoom.<sup>1,2,3</sup> In Nederland sterven ongeveer 500 mensen per jaar aan chronische hepatitis B en C (vergelijkbare aantallen voor B en voor C).<sup>4</sup> Er zijn in Nederland naar schatting van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) 28.000 personen chronisch geïnfecteerd met het hepatitis C-virus.<sup>5</sup> Tegen hepatitis C is, in tegenstelling tot hepatitis A en B, geen vaccin beschikbaar.

### HCV-genotypen

HCV is een 50 nm groot, enkelstrengs RNA-virus met een lipide-envelop. In totaal zijn er zeven HCV-genotypen bekend (1 t/m 7) die, met uitzondering van

## I · N · H · O · U · D

<b>Direct werkende antivirale middelen bij chronische hepatitis C</b>	<b>9</b>
<b>Ondansetron bij kinderen met gastro-enteritis</b>	<b>13</b>
<b>Finerenon bij diabetes type 2 en chronische nierziekte</b>	<b>16</b>

genotypen 5 en 7, verder zijn onderverdeeld in subtypes (a, b, c, etc.). De genotypen zijn niet uniform over de wereld verdeeld. In Nederland wordt 90% van de besmettingen veroorzaakt door subtypes 1a/1b/2a/2b/3a/4a/4d. In een Nederlands onderzoek werd aangetoond dat 49,3% besmet was met genotype 1, 29,3% met genotype 3 en respectievelijk 9,7% en 10,5% met subtypes 2 en 4.<sup>6</sup>

### Werkingsmechanisme DAA's

Er zijn in Nederland drie groepen DAA's beschikbaar.<sup>7</sup> Het virusgenoom codeert voor tien eiwitten, drie zogenoemde structurele eiwitten en zeven niet-structurele eiwitten. Drie van de zeven niet-structurele eiwitten, NS 3/4A, NS 5A en NS 5B zijn van belang voor de virus-replicatie en daarom een doelwit voor virusremming.<sup>1</sup> In verband met het risico op resistentievorming worden twee of drie DAA's uit verschillende groepen met verschillende werkingsmechanismen in één preparaat gecombineerd (tabel 1). Van de combinatiepreparaten zijn Maviret®, Eplclusa® en Vosevi® effectief bij alle genotypen. Dit zijn zogenoemde pangenotypische DAA's.

### NS 5A-remmers

De NS 5A-remmers remmen het eiwit 5A, dat een essentieel onderdeel is bij de hepatitis C-virus (HCV)-replicatie. In Nederland geregistreerde NS 5A-remmers zijn elbasvir, pibrentasvir, ledipasvir en velpatasvir.

### De HCV-proteaseremmers

De HCV-proteaseremmers remmen direct het enzym NS 3-protease en de cofactor NS 4A van het HCV, waardoor replicatie wordt geremd. In Nederland geregistreerde HCV-proteaseremmers zijn grazoprevir, glecaprevir en voxilaprevir.

### De HCV-polymeraseremmers

De HCV-polymeraseremmers remmen het RNA-afhankelijke polymerase van HCV NS 5B, een enzym essentieel voor de replicatie van HCV. De enige in Nederland geregistreerde HCV-polymeraseremmer is sofosbuvir. Sovaldi® (sofosbuvir) is als monotherapie geregistreerd. Gebruik in monotherapie wordt echter ontraden.<sup>7</sup>

### Effectiviteit van DAA's

De effectiviteit van DAA's is in vele studies onderzocht met als eindpunt 'Sustained Virological Response' (SVR). SVR wordt gedefinieerd als de totale afwezigheid van virus-RNA gemeten met een gevoelige moleculaire bepaling. De SVR werd 12 en 24 weken na stoppen met de antivirale geneesmiddelen bepaald (SVR 12 en SVR

24). Deze beide zijn door de FDA en EMA geaccepteerde surrogaatuitkomstmaten voor registratiestudies.<sup>8</sup>

Een belangrijke vraag is in hoeverre de SVR 12 en SVR 24 geassocieerd zijn met verbetering ten aanzien van harde klinische eindpunten zoals HCV-gerelateerde morbiditeit (cirrose, gedecompenseerde lever of levercarcinoom) of mortaliteit.<sup>9</sup> Voor resultaten op harde uitkomstmaten zoals morbiditeit en mortaliteit is echter een veel langere follow-up (jaren) vereist dan de gebruikelijke duur van gerandomiseerde onderzoeken. De duur van een kuur met DAA's is namelijk slechts 2 tot 3 maanden. Er zijn wel enkele observationele onderzoeken naar harde uitkomstmaten gepubliceerd.

### Studies met eindpunt sustained virological response

In een recente systematische review en meta-analyse is de effectiviteit van een aantal pangenotypische combinatiepreparaten van DAA's onderzocht met als uitkomstmaat de SVR 12.<sup>10</sup> De deelnemers waren besmet met de meest voorkomende hepatitis C-genotypen, namelijk genotype 1, 2, 3 en 4. De onderzochte DAA's waren de pangenotypische combinaties van sofosbuvir met velpatasvir, sofosbuvir met daclatasvir, glecaprevir met pibrentasvir en de niet-pangenotypische combinatie van sofosbuvir met ledipasvir. 94% van de deelnemers bereikte de SVR na 12 weken voor de samengevoegde resultaten van genotype 1, 2 en 4. Voor genotype 3 lag de SVR 12 iets onder de 90%. Bijwerkingen en mortaliteit waren kleiner dan 1%.<sup>10</sup>

### Observationele studies met eindpunt morbiditeit en mortaliteit

In een prospectieve cohortstudie in 32 levercentra in Frankrijk werden tussen 2012 en 2015 9.895 patiënten geïncludeerd. De mediane follow-up was 33,4 maanden. 7.344 patiënten werden behandeld met DAA's en 2.551 patiënten bleven onbehandeld. De uitkomsten van de overlevingsanalyse werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, woonplaats, infectieroute, fibroscore, al of niet HCV-behandeling, genotype, alcoholgebruik, diabetes, hoge bloeddruk, biologische variabelen en leverziektescore voor patiënten met cirrose. Behandeling met DAA's was geassocieerd met een vermindering van mortaliteit door alle oorzaken (HR 0,48 [95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,33 tot 0,70]) en met vermindering van het aantal gevallen van leverkanker (HR 0,66 [0,46 tot 0,93]) maar niet met vermindering van gedecompenseerde cirrose (HR 1,15 [0,57 tot 2,27]).<sup>11</sup>

In een Amerikaanse observationele cohortstudie werden 103.346 hepatitis C-patiënten zonder leverziekte

Tabel 1. In Nederland beschikbare combinatiepreparaten van DAA's

Merknaam®	NS 5A-remmer	HCV-proteaseremmer NS 3 protease	HCV- polymeraseremmer NS 5B	Effectief tegen genotype
Zepatier	elbasvir	grazoprevir		1 en 4
Maviret	pibrentasvir	glecaprevir		alle genotypen
Harvoni	ledipasvir		sofosbuvir	1,3,4,5,6
Eplclusa	velpatasvir		sofosbuvir	alle genotypen
Vosevi	velpatasvir	voxilaprevir	sofosbuvir	alle genotypen

geïnccludeerd. 40.664 patiënten werden behandeld met DAA's. 62.682 patiënten vormden het onbehandelde cohort. In dit onderzoek bleek dat de mortaliteit van met DAA's behandelde patiënten die SVR bereikten lager was dan de mortaliteit bij patiënten die geen SVR bereikten (HR 0,44 [0,32 tot 0,59]). De mortaliteit van de

met DAA's behandelde patiënten die SVR bereikten was ook lager in vergelijking met de mortaliteit van onbehandelde patiënten (HR 0,32 [0,29 tot 0,36]). Deze resultaten zijn een aanwijzing dat hepatitis C succesvol kan worden behandeld met DAA's en kan leiden tot reductie van mortaliteit.<sup>12</sup>

## Bijwerkingen

**Tabel 2. Bijwerkingen van DAA's zoals vermeld in het Informatorium Medicamentorum<sup>13</sup>**

DAA	Bijwerkingen > 10%	Bijwerkingen > 1% en < 10%
Elbasvir/grazoprevir (Zepatier®)	hoofdpijn en vermoeidheid	maag-darmstoornissen, duizeligheid, jeuk, alopecia, spier- en gewrichtspijn, angst, depressie, asthenie, prikkelbaarheid en verminderde eetlust
Glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®)	hoofdpijn, vermoeidheid en bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie jeuk	maag-darmstoornissen (diarree, misselijkheid) en asthenie
Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®)	hoofdpijn en vermoeidheid	huiduitslag
Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®)		huiduitslag
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Voseti®)	hoofdpijn en maag-darmstoornissen (diarree, misselijkheid)	buikpijn, verminderde eetlust, braken, huiduitslag, spierpijn en stijging van totaal bilirubine

## Interacties DAA's

Bij de behandeling met DAA's zijn vele interacties mogelijk.<sup>13,14,15,16</sup> DAA's zijn bijvoorbeeld onder meer substraat voor CYP3A4 en P-glycoproteïne (Pgp). Sterke enzyminductoren van CYP450 en/of Pgp zijn daarom gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met DAA's.

Daarnaast verminderen antacida en maagzuursecretieremmende middelen de absorptie van ledipasvir en velpatasvir. Bij gebruik van amiodaron en sofosbuvir (al dan niet in combinatie met andere HCV-middelen) zijn ernstige bradycardie en atrioventriculair blok gemeld.<sup>13</sup>

## Dosering en kosten DAA's

**Tabel 3. Dosering en kosten van de DAA's<sup>13,17</sup>**

DAA	Toedieningsvorm en sterkte	Dosering*	Kosten per eenmalige kuur
Elbasvir/grazoprevir (Zepatier®)	tablet 50/100 mg	1 maal per dag 1 tablet gedurende 12 weken	€ 21.000,-
Glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®)	tablet 100/40 mg	1 maal per dag 3 tabletten gedurende 8 weken	€ 24.000,-
Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®)	tablet 90/400 mg en tablet 45/200 mg	1 maal per dag 90/400 mg gedurende 12 weken	€ 24.750,-
Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®)	tablet 400/100 mg	1 maal per dag 1 tablet gedurende 12 weken	€ 24.750,-
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Voseti®)	tablet 400/100/100 mg	1 maal per dag 1 tablet gedurende 8-12 weken	€ 28.000,-

\* De in de tabel opgenomen doseringen zijn slechts een indicatie. Voor uitgebreide behandel- en doseerrichtlijnen wordt verwezen naar de behandelrichtlijnen<sup>8,18</sup> en de productinformatie van betreffende middelen<sup>16</sup>

## Terugval of falen van de therapie

Een terugval na zes maanden na bereiken van SVR is zeer zeldzaam (< 0,2%).<sup>19</sup> Wanneer patiënten geen SVR bereiken, wordt geadviseerd allereerst te controleren of de patiënt voldoende therapietrouw is en of er geen ongewenste interacties met andere geneesmiddelen zijn. Indien dit niet de verklaring is, kan een laboratoriumonderzoek naar eventueel aanwezige resistentie worden ingezet. Er zijn richtlijnen van de 'European Association for the Study of the Liver' (EASL) voor behandeling van Hepatitis C beschikbaar.<sup>8</sup> Daarnaast is er ook een 'HCV richtsnoer' van de beroepsverenigingen die gebaseerd is op de EASL-richtlijnen.<sup>18</sup>

## Achtergrondinformatie

### Meer over het hepatitis C virus

De laagste HCV-prevalenties worden gevonden in Noordwest-Europa. Hoge HCV-prevalenties worden vooral

gevonden in Azië en Afrika met een gemiddelde prevalentie van meer dan 3,5%. Wereldwijd wordt geschat dat 71,1 miljoen mensen zijn geïnfecteerd met hepatitis C. Ook wordt geschat dat slechts 20% van de geïnfecteerden hun diagnose kent en dat van diegenen met bekende chronische hepatitis C slechts 15% zijn behandeld.<sup>1,2,3</sup>

### WHO wil hepatitis elimineren per 2030

De WHO heeft in 2016 doelen gesteld voor de eliminatie van hepatitis.<sup>20</sup> Per 2030 moet 90% van de chronische hepatitisinfecties zijn gediagnostiseerd, 80% van de geïnfecteerden zijn behandeld en moet een reductie bereikt zijn van 80% van nieuwe virale hepatitis C-infecties en 65% van aan hepatitis C gerelateerde doden door leverziekte. Er is discussie over hoe haalbaar deze doelen zijn.<sup>21</sup> De inmiddels ontstane covid-pandemie is een extra handicap voor het bereiken van de genoemde doelstellingen. Nederland kent sinds 2016 een nationaal hepatitisplan.<sup>5</sup>

## Onderzoeksdetails

### Systematische review en meta-analyse<sup>10</sup>

**Opzet:** systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

**Primair(e) eindpunt(en):** SVR 12

**Insluitingscriteria:** maart 2015- juli 2017 via Medline, Embase en Cochrane register of controlled trials voor Engelse artikelen over sofosbuvir-velpatasvir, sofosbuvir-daclatasvir, glecaprevir-pibrentasvir, sofosbuvir-ledipasvir. Genotype 1-4

**Aantal geanalyseerde artikelen:** 238 publicaties over 142 studies

**Aantal patiënten:** 19.140

**Kwaliteitsnormen toegepast:** PRISMA, Grade, Cochrane risk of bias tool, Risk of Bias in Cohort Studies tool, ontwikkeld door de CLARITY group van McMasterUniversity

**Methoden vaststellen risico op bias:** Cochrane risk of bias tool, Risk of Bias in Cohort Studies tool, ontwikkeld door de CLARITY group van McMasterUniversity

**Beperkingen genoemd door auteurs:** de scoop was beperkt tot de nieuwere pangenotypische DAA's. Niet alle studies waren gerandomiseerde vergelijkende studies

**Registratie protocol:** World Health Organisation. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection July 2018

**Financiering:** World Health Organisation

**Belangenverstrengeling:** voor 5 van de 8 auteurs

### Cohort studie<sup>11</sup>

**Opzet:** cohortstudie en overlevingsanalyse

**Primair(e) eindpunt(en):** incidentie mortaliteit door alle oorzaken, leverkanker, gedecompenseerde cirrose

**Insluitingscriteria:** volwassen patiënten met chronische hepatitis C-infectie van 32 levercentra in Frankrijk

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** patiënten met chronische hepatitis B, historie van gedecompenseerde cirrose, leverkanker, levertransplantatie, behandeling met ribavirine of peginterferon

**Aantal geïncludeerde patiënten:** 9.895 patiënten

**Cohort:** French ANRS CO22 Hepather cohort. Behandeling met DAA's van 7.344 patiënten en 2.551 patiënten bleven onbehandeld. Mediane follow-up was 33,4 maanden

**Statistiek:** overlevingsanalyse met Cox's proportional hazards model

**Beperkingen genoemd door auteurs:** vaststelling fibrose en cirrose was op basis van bestaande patiëntendossier, de follow-up was relatief kort, residual risk of bias

**Financiering:** INSERM-ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites), ANR (Agence Nationale de la Recherche), DGS (Direction

Générale de la Santé), MSD, Janssen, Gilead, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, en Roche

**Behandelingsduur:** mediane follow-up was 33,4 maanden

**Trialregistratie:** NCT01953458

### Cohort studie<sup>12</sup>

**Opzet:** cohortstudie en overlevingsanalyse

**Primair(e) eindpunt(en):** incidentie mortaliteit door alle oorzaken

**Insluitingscriteria:** volwassen patiënten (veteranen) met chronische hepatitis C-infectie genotype 1,2 of 3

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** gevorderde leverziekte, historie van gedecompenseerde cirrose, leverkanker, levertransplantatie

**Aantal geïncludeerde patiënten:** 103.346 patiënten

**Cohort:** behandeling met DAA's van 40.664 (waarvan 96,8% SVR bereikte en 3,2% niet) patiënten en 62.682 patiënten bleven onbehandeld. Mediane follow-up was een jaar

**Statistiek:** overlevingsanalyse met Cox's proportional hazards model

**Beperkingen genoemd door auteurs:** de follow-up was relatief kort. De populatie bestond voornamelijk uit mannen

**Financiering:** dit artikel is werk van de regering van de VS en behoort tot het publieke domein

**Behandelduur:** follow-up was tenminste een jaar

### Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

# ONDANSETRON BIJ KINDEREN MET GASTRO-ENTERITIS

9 februari 2022

Frank A. Verhoog, Tjalling W. de Vries

## Samenvatting

Ondansetron is een serotonine-receptorantagonist en is geregistreerd voor gebruik als anti-emeticum bij chemotherapie (vanaf de leeftijd van zes maanden) en radiotherapie (bij volwassenen). Ook is het geregistreerd voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken. Sedert een aantal jaren wordt de siroop off-label voorgeschreven aan kinderen die braken als gevolg van een acute gastro-enteritis. Uit een systematische review blijkt dat een eenmalige gift in de eerste lijn leidt tot afname van braken, minder vaak noodzaak voor intraveneuze rehydratie en minder ziekenhuisopnamen. Bijwerkingen na een eenmalige gift zijn zeldzaam.

## Ge-Bu Plaatsbepaling

### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Bij kinderen met gastro-enteritis, bij wie braken op de voorgrond staat en het braken de vochtinname bemoeilijkt, kan in de eerste lijn een eenmalige gift ondansetron overwogen worden.**
- **Uit onderzoek blijkt dat het braken afneemt door een eenmalige gift ondansetron, maar de kwaliteit van het bewijs is laag tot matig.**
- **Mogelijk kan in een aantal gevallen een ziekenhuisopname worden voorkomen.**
- **Ondansetron is geen therapie voor dehydratie door gastro-enteritis.**
- **Na een eenmalige gift ondansetron zijn geen relevante bijwerkingen beschreven.**

## Off-label toepassing bij gastro-enteritis

In de afgelopen jaren wordt ondansetron off-label voorgeschreven bij kinderen met gastro-enteritis en braken. Dit is mede het gevolg van het gebrek aan bewijs voor de effectiviteit van domperidon en het optreden van extrapiramidale bijwerkingen door het gebruik van metoclopramide bij kinderen.<sup>1,2</sup> Het Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij kinderen (NKFK) vermeldt acute gastro-enteritis met braken bij kinderen als off-labelindicatie van ondansetron.<sup>3</sup> De dosering van de siroop (0,8 mg/ml) is 0,1 mg per kilogram lichaamsgewicht per keer, maximaal 3 keer per dag met een interval van minimaal 4 uur.<sup>3</sup> Door gebrek aan goed onderzoek was het tot voor kort onduidelijk of de behandeling van misselijkheid en braken bij gastro-enteritis bij kinderen met ondansetron klinisch relevante voordelen heeft. Uit een Nederlands gerandomiseerd onderzoek en een recente meta-analyse naar het gebruik van een eenmalige gift van ondansetron bij acute virale gastro-enteritis blijkt dat ondansetron de kans dat het braken stopt verhoogt. Ondansetron lijkt daardoor de kans op intraveneuze rehydratie en ziekenhuisopname te verlagen.<sup>4,5</sup> De kwaliteit van het bewijs is echter laag tot matig.

## Werkingsmechanisme

Ondansetron is een selectieve 5HT<sub>3</sub>-(serotonine)receptorantagonist. Het blokkeert 5-HT<sub>3</sub>-receptoren in het maag-darmkanaal en in het autonome en centrale zenuwstelsel. Deze combinatie van perifere en centrale effecten leidt vermoedelijk tot een onderdrukking van de braakreflex door serotonine. Serotonine wordt in belangrijke mate afgegeven uit bijvoorbeeld door cytostatica beschadigde darmcellen en dit resulteert via 5-HT<sub>3</sub>-stimulatie in activatie van het braakcentrum. Ondansetron is geregistreerd voor het tegengaan van misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie (vanaf de leeftijd van zes maanden) en radiotherapie (bij volwassenen).<sup>6</sup>

## Effectiviteit van ondansetron

### Uitkomstmaten

Omdat ondansetron effectief is bij de behandeling van braken bij chemotherapie en rond narcose, is onderzocht of het ook werkzaam is bij de behandeling van braken bij gastro-enteritis. Bij narcose en chemotherapie gaat het vooral om het comfort van de patiënt. Bij gastro-enteritis is het voorkomen van dehydratie van belang. De literatuur geeft als uitkomstmaten voor effectiviteit:

- stoppen van braken
- noodzaak tot ziekenhuisopname
- noodzaak tot intraveneuze rehydratie.

### Effectiviteit tegen braken

#### Nederlands gerandomiseerd onderzoek

In dit gerandomiseerde onderzoek dat plaatsvond op huisartsenposten in diensttijd werden 194 van de 1.061 gescreende kinderen (6 maanden tot 6 jaar) geïncludeerd. Hiervan werden er slechts 175 meegenomen in de intention-to-treat-analyse. De meeste kinderen (395) werden uitgesloten omdat de kans op dehydratie gering geacht werd. Ouders leverden dagboekjes of werden telefonisch ondervraagd over het beloop van de gastro-enteritis, waaronder het braken. De gegevens waren compleet voor 77 van de 87 kinderen die eenmalig oraal ondansetron (siroop 0,1 mg/kg) kregen, en voor 77 van de 88 kinderen die standaardzorg kregen. Standaardzorg was de behandeling die wordt aangeraden in de NHG-Behandelrichtlijn Misselijkheid en braken uit 2016.<sup>7</sup> In de ondansetrongroep bleven 15 kinderen braken en in de standaardzorggroep waren dat 33. De odds ratio voor doorgaand braken in de 4 uur na toediening was 0,37 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,20 tot 0,72) voor ondansetron ten opzichte van standaardzorg.<sup>4</sup> Het number needed to treat (NNT) was 4.

### Systematische review en meta-analyse

In deze meta-analyse werden 13 gerandomiseerde onderzoeken, met een totaal van 2.146 patiënten ingesloten. In deze studies werd de effectiviteit onderzocht van ondansetron (oraal of intraveneus) vergeleken met placebo bij

brakende kinderen jonger dan 18 jaar met een klinische verdenking op acute gastro-enteritis. Negen van deze studies rapporteerden het stoppen van braken binnen 8 uur als primaire uitkomstmaat. Van de 873 kinderen die ondansetron kregen, stopten 714 met braken en van de 875 kinderen die placebo kregen, stopten 566 met braken. Het relatieve risico voor stoppen met braken in de 8 uur na toediening was 1,41 (95%BI 1,19 tot 1,68) voor ondansetron, vergeleken met placebo.<sup>5</sup> Op grond hiervan kan een NNT van 4 worden berekend.

### Intraveneuze rehydratie

#### Systematische review en meta-analyse

In de meta-analyse werd intraveneuze rehydratie tijdens het verblijf op de spoedeisende hulp (SEH) door acht studies als eindpunt gerapporteerd. Van de 826 kinderen die ondansetron kregen, hadden 70 intraveneuze rehydratie nodig en van de 836 kinderen die placebo kregen, hadden 163 intraveneuze rehydratie nodig. Het relatieve risico voor intraveneuze rehydratie tijdens verblijf op de SEH was 0,44 (95%BI 0,34 tot 0,57) na ondansetron, vergeleken met placebo.<sup>5</sup> Het NNT is 7.

### Voorkomen van ziekenhuisopname

#### Nederlandse RCT

Voor 59 van de 87 kinderen die ondansetron kregen waren de gegevens compleet, evenals voor 73 van de 88 kinderen die de in de richtlijnen voorgeschreven standaardzorg kregen.<sup>7</sup> In de ondansetrongroep werden negen kinderen in het ziekenhuis opgenomen en in de standaardzorggroep werden tien kinderen in het ziekenhuis opgenomen. De odds ratio voor ziekenhuisopname was 1,80 (95%BI 0,91 tot 3,55) voor ondansetron ten opzichte van standaardzorg, een niet-significant verschil.<sup>4</sup>

#### Systematische review en meta-analyse

In deze meta-analyse werden in vijf studies de ziekenhuisopnamen binnen acht uur na start van behandeling als eindpunt meegenomen. Van de 411 kinderen die eenmalig oraal of intraveneus ondansetron kregen, werden 29 in het ziekenhuis opgenomen en van de 412 kinderen die placebo kregen, werden 59 in het ziekenhuis opgenomen. Het relatieve risico voor ziekenhuisopname binnen acht uur na start van de behandeling was 0,49 (0,32 tot 0,75) voor ondansetron ten opzichte van placebo.<sup>5</sup> Het NNT bedraagt 8.

### Bijwerkingen

Een eenmalige gift ondansetron leidt volgens de besproken studies zelden tot bijwerkingen. Er zijn voor bijwerkingen als hoesten en diarree geen verschillen gevonden tussen de groepen die placebo of ondansetron kregen. Ondansetron kent een (zeldzaam) verhoogd risico op hart-ritmestoornissen met verlenging van de QT-tijd op het ECG. Deze bijwerking is in potentie fataal, omdat het een verhoogd risico geeft op het ontwikkelen van 'torsade de pointes' (ventrikeltachycardie). Het optreden van deze bijwerking is beperkt tot kinderen met een verhoogd risico en is dosisafhankelijk. Een verhoogd risico bestaat bij hartfalen, bradycardie, aangeboren lang-QT-intervalsyndroom of

gebruik van andere QT-verlengende medicatie. Verlenging van de QT-tijd trad op bij ongeveer 30% van de kinderen die op de intensive care ondansetron intraveneus kregen toegediend.<sup>8</sup> In geen van de studies naar ondansetron bij gastro-enteritis was een ECG gemaakt.

Het Kinderformularium vermeldt dat hoofdpijn bij meer dan 10% van de patiënten voorkomt, maar deze bijwerking werd in de besproken studies niet vermeld.<sup>3</sup> Hierbij moet worden aangetekend dat het goed mogelijk is dat hoofdpijn pas na meerdere giften voorkomt. In de meeste studies is overigens niet gericht naar bijwerkingen gekeken. Onderrapportage en onvolledig rapporteren van bijwerkingen bij onderzoeken bij kinderen is een bekend probleem.<sup>9</sup>

### Achtergrondinformatie

#### Acute virale gastro-enteritis

Acute virale gastro-enteritis komt veel voor en wordt gekenmerkt door diarree. Het gaat vaak gepaard met braken, misselijkheid en koorts. Het kent een hoge incidentie (13,6 per 1.000 patiënten op basis van huisartsregistraties). De incidentie kent een piek bij jonge kinderen in de leeftijdscategorie 0 tot 4 jaar (91,2 per 1.000 patiënten in de leeftijd van 0 tot 1 jaar en 45,7 per 1.000 patiënten in de leeftijd van 2 tot 4 jaar).<sup>7</sup> Acute gastro-enteritis komt vaak voor in clusters, bijvoorbeeld bij kinderdagverblijven. De gastro-enteritis gaat meestal vanzelf over maar is ook vaak reden voor bezoek aan de (huis)arts, ook in de diensten. Dehydratie als gevolg van vochtverlies door de diarree is het belangrijkste risico van gastro-enteritis.

Dehydratie kan worden voorkomen door voldoende vochtinname. Daarom is het zinvol vaak vocht aan te bieden en bij tekenen van dehydratie 'oral rehydration solution' (ORS) of verdunde appelsap te geven.<sup>10</sup>

Naast diarree, koorts en buikpijn komt braken ook veel voor. Braken kan de inname van vocht belemmeren en wordt soms beschouwd als de hoofdoorzaak van het falen van orale rehydratietherapie. Dat is meestal niet zo. De hoeveelheid vocht die verloren gaat door het braken is beperkt. De diarree veroorzaakt het meeste vochtverlies.

Ondansetron vermindert het braken maar heeft een beperkte rol bij de preventie van dehydratie. Daarin schuilt het risico. Voor de verzorger kan het lijken dat het met het kind beter gaat omdat het minder braakt, terwijl het vochtverlies via diarree doorgaat. Het is daarom belangrijk vooral te wijzen op tekenen van (ernstige) dehydratie zoals verdere afname van de urineproductie en sufheid. Waarborgen van adequate hydratietoestand is het belangrijkste doel van behandeling van gastro-enteritis.

### Details beschreven onderzoek

#### Bonvanie et al<sup>4</sup>

**Onderzoeksnaam:** KOOKING (Kosteneffectiviteit ondansetron bij kinderen met acute gastro-enteritis)

**Opzet:** gerandomiseerde gecontroleerd onderzoek in meerdere onderzoekcentra in de eerste lijn

**Insluiscriteria:** kinderen met risico op dehydratie, van zes maanden tot zes jaar, met gastro-

enteritis die ten minste vier keer hadden gebraakt in de afgelopen 24 uur en ten minste één keer in het afgelopen uur

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** behandeling met anti-emetica in de eerdere 6 uur, onderliggende aandoening als diabetes, of nierfalen, of bekend met overgevoeligheid voor 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten, verlengde QT-tijd

**Interventie: er werden twee interventies vergeleken:**

1. Standaardzorg, volgens de NHG-richtlijn, toediening van ORS
2. Standaardzorg plus ondansetron oraal (siroop 0,1 mg/kg), bij braken binnen 15 minuten, een tweede dosis

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** aantal kinderen dat in de eerste vier uren na randomisatie braakte

**Beoogd patiëntenaantal en power:** 220 kinderen waren nodig om, bij 10% loss to follow-up, met 90% power, een verschil voor het primaire eindpunt aan te kunnen tonen met een alfa van 5%

**Randomisatie:** 1:1 ratio, via een internetgebaseerd, interactief computersysteem, gestratificeerd voor leeftijd en ernst van dehydratie

**Blinding:** kinderen, ouders en behandelaren waren niet geblindeerd voor de behandeling, de statisticus wel. Kinderen, ouders en behandelaren waren niet op de hoogte van het primaire eindpunt

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat (met missende waarden ingevuld op basis van een voorspelling die tot stand kwam met behulp van een multivariaat imputatiemodel)

**Aantal ingesloten patiënten:** 194 kinderen van de 1.061 gescreende kinderen werden gerandomiseerd, 97 in beide groepen, waarvan in de intention-to-treat populatie 88 standaardzorg en 87 standaardzorg plus ondansetron hebben gekregen

**Trialregistratie:** Dutch Trial Register NL4700 en NL5830 (door samenvoegen van gegevens uit pilot (NL4700) en uiteindelijke trial (NL5830))

**Financiering:** ZonMw

**Belangenverstrengeling:** geen gemeld

### *Fugetto et al<sup>5</sup>*

**Soort onderzoek:** systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

**Uitkomstmaat:** stoppen van braken binnen 8 uur na medicatie

**Insluitingscriteria:** gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken, die toediening van ondansetron (oraal of intraveneus) vergeleken met placebo bij kinderen jonger dan 18 jaar die braken, met een klinische verdenking op acute gastro-enteritis

**Aantal geanalyseerde onderzoeken:** 13

**Aantal patiënten:** 2.146

**Studieregistratie:** PROSPERO

CRD42019134580

**Financiering:** geen

**Belangenverstrengeling:** geen gemeld

### Literatuurreferenties

1. Geneesmiddeleninformatiebank. DHPC Domperidon (Joint Marketing Authorisation Holders), College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Utrecht, 2021. Via: <https://www.cbg-meb.nl/binaries/college-ter-beoordeling-van-geneesmiddelen/documenten/brieven/2019/06/25/dhpc-domperidon/190625+DHPC+Domperidon.pdf>. Geraadpleegd op 23-12-2021
2. Heads of Medicine Agencies. Primperan (and others) Metoclopramide: Rapporteurs Public Paediatric Assessment Report for paediatric studies. Via: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Paediatric\\_Regulation/Assessment\\_Reports/Article\\_45\\_work-sharing/Metoclopramid\\_Art45\\_PdAR\\_Update.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art45_PdAR_Update.pdf). Geraadpleegd op 23-12-2021
3. Kinderformularium. Het Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK), Den Haag, 2021. Via: <https://kinderformularium.nl/geneesmiddel/30/ondansetron>. Geraadpleegd op 23-12-2021
4. Bonvanie IJ, Weghorst AA, Holtman GA, Russchen HA, Fickweiler F, Verkade HJ, et al. Oral ondansetron for paediatric gastroenteritis in primary care: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract*. 2021 Sep 30;71(711):e728-e735. doi: 10.3399/BJGP.2021.0211.
5. Fugetto F, Filice E, Biagi C, Pierantoni L, Gori D, Lanari M. Single-dose of ondansetron for vomiting in children and adolescents with acute gastroenteritis-an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2020 Jul;179(7):1007-1016. doi: 10.1007/s00431-020-03653-0.
6. Geneesmiddeleninformatiebank. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Utrecht, 2021. Via: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h19922\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h19922_smpc.pdf). Geraadpleegd op 23-12-2021
7. NHG-Behandelrichtlijn Misselijkheid en braken. versie augustus 2016. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Utrecht, 2021. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/misselijkheid-en-braken>. Geraadpleegd op 23-12-2021
8. Trivedi S, Schiltz B, Kanipakam R, Bos JM, Ackerman MJ, Ouellette Y. Effect of Ondansetron on QT Interval in Patients Cared for in the PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Jul;17(7):e317-23. doi: 10.1097/PCC.0000000000000776.
9. Prins TJ, Rollema C, van Roon E, de Vries TW. Improved quality of reporting safety data of medication in paediatric randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2021 Oct;106(10):1010-1014. doi: 10.1136/archdischild-2020-321197.
10. Freedman SB, Willan AR, Boutis K, Schuh S. Effect of Dilute Apple Juice and Preferred Fluids vs Electrolyte Maintenance Solution on Treatment Failure Among Children With Mild Gastroenteritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 May 10;315(18):1966-74. doi: 10.1001/jama.2016.5352.

# FINERENON BIJ DIABETES TYPE 2 EN CHRONISCHE NIERZIEKTE

16 februari 2022

Rutger A. Middelburg

## Samenvatting

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronische nier- of hart- en vaatziekten moet de behandeling worden gericht op blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS). Daarnaast kan in specifieke gevallen overwogen worden om (off-label) een competitieve aldosteronreceptorantagonist (MRA - mineralocorticoidereceptorantagonist), zoals spironolacton of eplerenon toe te voegen. Finerenon is een nieuwe, non-steroïde aldosteronreceptorantagonist die in theorie een lager risico op hyperkaliëmie zou geven. Uit de registratiestudies FIDELIO-DKD en de FIGARO-DKD blijkt dat finerenon het optreden van zowel renale als cardiovasculaire complicaties vermindert, vergeleken met placebo. Het risico op hyperkaliëmie lijkt echter niet relevant lager dan met de oudere MRA's. Er lijkt daarom op dit moment geen bewijs te zijn voor de toegevoegde waarde van finerenon in vergelijking met deze oudere MRA's, waarvan goedkopere generieke producten beschikbaar zijn.

## Ge-Bu Plaatsbepaling

### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Finerenon toegevoegd aan een standaardbehandeling bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en een chronische nierziekte geeft, ten opzichte van placebo, een kleine verlaging van het risico op grote renale en cardiovasculaire complicaties.**
- **Hoewel een directe vergelijking ontbreekt, lijken oudere aldosteronreceptorantagonisten zoals spironolacton en eplerenon een vergelijkbare verlaging van het risico op grote renale en cardiovasculaire complicaties te geven.**
- **Het beloofde lagere risico op hyperkaliëmie, in vergelijking met oudere aldosteronreceptorantagonisten zoals spironolacton en eplerenon, lijkt niet aangetoond.**
- **Bij de behandeling met finerenon is controle van de serumkaliumconcentratie noodzakelijk.**
- **Vooralsnog is er geen plaats voor finerenon in de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronische nierziekten.**

### Finerenon (Kerendia®)

Het belangrijkste behandeldoel voor patiënten met diabetes mellitus type 2 is een optimale glykemische instelling. In het geval van bijkomende chronische nierziekten of hart- en vaatziekten wordt in de recent herziene richtlijn van het NHG geadviseerd om behandeling te starten met een 'Sodium-dependent glucose co-transporter 2' (SGLT-2)-remmer, daarna metformine toe te voegen en, indien nodig, daarna een glucagonachtig peptide (GLP)-1-agonist te starten.<sup>1</sup> Daarnaast wordt volgens de richtlijn cardiovasculair risicomanagement onder andere geadviseerd

eventuele verhoogde bloeddruk te behandelen. De behandeling van eerste keuze is gericht op blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS).<sup>2</sup> Deze blokkade kan met een angiotensine converterend enzym (ACE)-remmer of een angiotensine II-antagonist (ARB - angiotensinereceptorblokker) worden ingesteld. Soms wordt ook een competitieve aldosteronreceptorantagonist (MRA - mineralocorticoidereceptorantagonist), zoals spironolacton of eplerenon, voorgeschreven ter vervanging van een ACE-remmer of ARB, bijvoorbeeld wanneer een intolerantie bestaat. Het gebruik van deze kaliumsparende diuretica is in Nederland bij deze toepassing echter off-label en er wordt terughoudendheid aanbevolen bij het voorschrijven.<sup>3</sup>

Sinds 9 juli 2021 is finerenon (20 mg per dag bij een EGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of 10 mg per dag bij een EGFR  $\geq$  25 en < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zo mogelijk verhogen naar 20 mg per dag) in de Verenigde Staten geregistreerd voor het verminderen van de progressie van chronische nierziekten en van cardiovasculaire ziekten bij patiënten met diabetes mellitus type 2 in combinatie met chronische nierziekten. Finerenon is een nieuwe, non-steroïde aldosteronreceptorantagonist, met een hogere selectiviteit voor de aldosteronreceptor dan spironolacton en sterkere affiniteit dan eplerenon.<sup>3</sup>

### Effectiviteit van finerenon

De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) baseerde de goedkeuring van finerenon op de FIDELIO-DKD-studie. Deze studie is een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek waarbij de effectiviteit van finerenon werd onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronische nierziekten. In dit onderzoek verminderde finerenon het optreden van een samengesteld primair eindpunt van verschillende grote aan nierziekte gerelateerde complicaties. Daarnaast werd ook het optreden van een samengesteld secundair eindpunt van verschillende grote cardiovasculaire complicaties voorkomen.

Inmiddels is ook de FIGARO-DKD-studie gepubliceerd. Dit is een vergelijkbare studie, waarin de primaire en secundaire eindpunten zijn omgewisseld en patiënten met minder ernstige nierziekten werden geïncludeerd. De resultaten van beide studies zijn vergelijkbaar.

### Onderzoeksmethode

Beide studies werden, zoals gebruikelijk voor registratiestudies, door de fabrikant gefinancierd en geanalyseerd. In beide studies werd finerenon (20 mg per dag bij een EGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of 10 mg per dag bij een EGFR  $\geq$  25 en < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zo mogelijk na een maand verhogen naar 20 mg per dag) vergeleken met placebo. Er zijn geen studies beschikbaar waarin finerenon rechtstreeks wordt vergeleken met spironolacton of eplerenon op relevante klinische eindpunten. Bij de studies van spironolacton en eplerenon waarbij het optreden van relevante klinische eindpunten werd onderzocht, zijn



de onderzochte populaties dusdanig verschillend dat ook een indirecte vergelijking niet betrouwbaar te maken is. Het is dan ook niet mogelijk om de aan- of afwezigheid van een potentiële meerwaarde ten opzichte van deze langer beschikbare middelen te bepalen. Er lijkt naar aanleiding van de FIDELIO-DKD- en FIGARO-DKD-studies echter weinig reden om aan te nemen dat finerenon wettelijk betere resultaten zou laten zien. Daarnaast zijn de onderzochte populaties in beide studies relatief gezond en is het de vraag of de resultaten zich laten vertalen naar de volledige patiëntenpopulatie met diabetes mellitus type 2. Beide studies zullen hieronder in meer detail besproken worden.

### Eindpunt niercomplicaties (FIDELIO-DKD)

In dit gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoek werden 5.734 patiënten geïncludeerd. De deelnemers hadden diabetes mellitus type 2 met overwegend stadium 3 of 4 chronische nierschade (eGFR  $\geq$  25 en  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, waarvan  $\leq$  10% met een geschiedenis van diabetische retinopathie) en een meestal matig verhoogde albumine-creatinineratio in de urine ( $\geq$  90% 30 tot 300 mg/g,  $\leq$  10%  $>$  300 mg/g). Deelnemers hadden geen klinische diagnose van hartfalen met verminderde ejectiefractie (New York Heart Association class II–IV) en geen serumkaliumconcentratie hoger dan 4,8 mmol/l. Tijdens een inloophase, die 4 tot 16 weken mocht duren, werden de potentiële deelnemers ingesteld op de maximale, door de fabrikant aangeraden, dosering van een ACE-remmer of ARB die niet tot onacceptabele bijwerkingen leidde. Hierna werden bij het screeningsbezoek de in- en uitsluitingscriteria opnieuw gecontroleerd.

#### Resultaten

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van nierfalen, een blijvende daling van de eGFR van 40% of hoger ten opzichte van de uitgangswaarde of dood door een renale oorzaak. Dit primaire eindpunt trad, tijdens een mediane follow-up van 2,6 jaar, op bij 504 van de 2.833 (17,8%) patiënten in de finerenongroep en 600 van de 2.841 (21,1%) patiënten in de placebogroep. De hazard ratio was 0,82 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,73 tot 0,93). Hierbij hoort een number needed to treat (NNT) van 27.

Het belangrijkste secundaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal cerebrovasculair accident, of ziekenhuisopname vanwege hartfalen. Dit secundaire eindpunt trad op bij 367 van de 2.833 (13,0%) patiënten in de finerenongroep en 420 van de 2.841 (14,8%) patiënten in de placebogroep. De hazard ratio was 0,86 (0,75 tot 0,99) en de NNT was 49.

### Eindpunt cardiovasculaire complicaties (FIGARO-DKD)

In dit gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoek werden 7.437 personen geïncludeerd. De deelnemers hadden diabetes mellitus type 2 met

stadium 2 tot 4 chronische nierziekten (eGFR  $\geq$  25 en  $\leq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en een matig verhoogde albumine-creatinineratio in de urine ( $\geq$  30 en  $<$  300 mg/g), of stadium 1 of 2 chronische nierziekten (eGFR  $\geq$  25 en  $\leq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en een ernstig verhoogde albumine-creatinineratio in de urine ( $\geq$  300 mg/g), waarvan  $\leq$  10% met een matig verhoogde albumine-creatinineratio in de urine ( $\geq$  30  $<$  300 mg/g) en stadium 2 chronische nierziekten (eGFR  $\geq$  60  $\leq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Deelnemers hadden geen klinische diagnose van hartfalen met verminderde ejectiefractie (New York Heart Association class II–IV) of serumkaliumconcentratie hoger dan 4,8 mmol/l. Tijdens een run-in-periode, die 4 tot 16 weken mocht duren, werden potentiële deelnemers ingesteld op de maximale door de fabrikant aangeraden dosis RAAS-blokkade die niet tot onacceptabele bijwerkingen leidde. Hierna werden bij het screeningsbezoek de in- en uitsluitingscriteria opnieuw gecontroleerd.

#### Resultaten

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal cerebrovasculair accident, of ziekenhuisopname vanwege hartfalen. Dit primaire eindpunt trad, tijdens een mediane follow-up van 3,4 jaar, op bij 458 van de 3.686 (12,4%) patiënten in de finerenongroep en bij 519 van de 3.666 (14,2%) patiënten in de placebogroep. De hazard ratio was 0,87 (95%BI 0,76 tot 0,98). Hierbij hoort een NNT van 55.

Het belangrijkste secundaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van nierfalen, een blijvende daling van de eGFR van 40% of hoger ten opzichte van de uitgangswaarde of dood door een renale oorzaak. Dit secundaire eindpunt trad op bij 350 van de 3.686 (9,5%) patiënten in de finerenongroep en 395 van de 3.666 (10,8%) patiënten in de placebogroep. De hazard ratio was 0,87 (0,76 tot 1,01), een niet-significant verschil.

### Overstappen tussen FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD

In de bijlagen van zowel de FIDELIO-DKD- als de FIGARO-DKD-studie wordt de mogelijkheid beschreven dat patiënten tijdens de inloophase wisselen van studie. Er zouden volgens de FIDELIO-studie, van de 13.911 gescreende patiënten, 1.552 patiënten naar de FIGARO-studie zijn overgestapt. Daarnaast zouden 1.374 patiënten juist van de FIGARO-studie naar de FIDELIO-studie zijn overgestapt. Volgens de FIGARO-studie zijn er echter, van de 19.381 gescreende patiënten, 1.376 naar de FIDELIO-studie overgestapt en 1.555 juist van de FIDELIO naar de FIGARO-studie overgestapt. Deze aantallen kloppen niet met elkaar. Verder wordt er nergens melding gemaakt van de mogelijkheid om van studie te wisselen, of de mogelijke redenen om dit te doen. Tot slot vond de overstap, volgens het schema in de bijlage, plaats voor de tweede screening en de randomisatie. Hierdoor is het niet duidelijk of de overgestapte patiënten allemaal geïncludeerd zijn of dat ze na de overstap ook nog af konden vallen bij de tweede screening. Dit alles roept extra twijfel op over de precieze gang van

zaken rond de werving en selectie van patiënten voor de beide studies.

### Effectmodificatie

Om in een klinische situatie een adequate inschatting van het te verwachte effect van een geneesmiddel te kunnen maken, dient altijd rekening gehouden te worden met effectmodificatie. De term effectmodificatie verwijst naar het fenomeen dat er altijd verschillen in effectiviteit optreden tussen verschillende patiëntengroepen. Bij de interpretatie van resultaten van een geneesmiddelonderzoek moet daarom altijd gekeken worden of de patiëntengroep waartoe een te behandelen patiënt behoort wel in het onderzoek ingesloten is. Dit staat ook wel bekend als representativiteit of externe validiteit van een onderzoek. Daarnaast kunnen binnen een studie verschillen in effectiviteit bestaan tussen verschillende subgroepen van geïncludeerde patiënten. Hoewel de resultaten van subgroepenanalyses vaak met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden, kunnen deze wel een indicatie geven van verwachte verschillen tussen verschillende patiëntengroepen.

### FIDELIO versus FIGARO op het renale eindpunt

Het eerste dat opvalt bij het vergelijken van de FIDELIO-studie en de FIGARO-studie is dat in de laatste het verschil voor het samengestelde renale eindpunt niet significant is, in tegenstelling tot in de FIGARO-studie, terwijl het aantal ingesloten patiënten groter is. Een groot deel van dit verschil wordt verklaard door de mildere ernst van de nierziekten van patiënten in de FIGARO-DKD. De FIDELIO-studie is dus representatief voor patiënten met ernstigere nierziekten dan die in de FIGARO-studie.

### Subgroepenanalyses

In de bijlagen van beide studies worden ook subgroepenanalyses gepresenteerd. Het effect op renale uitkomsten is minder bij een 'body mass index' (BMI) groter dan 30, gebruik van GLP-1-agonisten of gebruik van SGLT-2-remmers, terwijl het effect op cardiovasculaire eindpunten in deze subgroepen juist groter is. Het effect op zowel de renale als de cardiovasculaire uitkomsten is ook kleiner bij een geschiedenis van cardiovasculaire ziekten.

In het licht van de nieuwe richtlijnen voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 kan vooral de mogelijke effectmodificatie door SGLT-2-remmers en GLP-1-receptoragonisten extra van belang zijn.<sup>1</sup>

### Bijwerkingen

Eén van de belangrijkste bijwerkingen van kaliumsparende diuretica, zoals de competitieve aldosteronreceptorantagonisten spironolacton en eplerenon, is het optreden van hyperkaliëmie (serumkaliumconcentratie > 5,5 mmol/l) bij tot 5,5% van de patiënten.<sup>4</sup> Een van de belangrijkste redenen voor de ontwikkeling van nieuwe, non-steroïde MRA's was de mogelijkheid om de incidentie van deze bijwerking te verminderen. Het risico op hyperkaliëmie leek in eerdere (fase 2-)studies bij finerenon meer dan gehalveerd ten opzichte van spironolacton (5,3% versus 12,7%).<sup>5</sup> Bij lage finerenondoseringen (< 15 mg) was het risico licht

verlaagd en bij hogere doseringen (15-20 mg) licht verhoogd ten opzichte van eplerenon.<sup>5</sup> Hyperkaliëmie werd in de FIDELIO-studie gezien bij 18,3% van de patiënten in de finerenongroep en 9,0% van de patiënten in de placebogroep. In de FIGARO-studie, waarin patiënten met minder ernstige nierziekten werden geïncludeerd, was dit respectievelijk 10,8% en 5,3%.<sup>6,7</sup> Hier moet bij worden opgemerkt dat in beide studies uitsluitend patiënten geïncludeerd werden die na de inloophase de maximale door de fabrikant aangeraden dosis RAAS-blokkade hadden en een serumkaliumconcentratie kleiner of gelijk aan 4,8 mmol/l. Hiermee werden dus specifiek patiënten geselecteerd met een relatief laag risico op het ontwikkelen van een hyperkaliëmie. De resultaten zijn daardoor niet direct te vertalen naar andere patiëntengroepen.

### Achtergrondinformatie

#### Farmacokinetiek, metabolisme en interacties

Oraal toegediende finerenon wordt snel opgenomen met een piekplasmaconcentratie tussen de 30 en 60 minuten na inname en bereikt na twee doseringen een stabiele plasmaconcentratie. Het kent een absolute biologische beschikbaarheid van 44% door het first-passeffect in de lever en heeft een halfwaardetijd van 2 tot 3 uur. Finerenon wordt hoofdzakelijk afgebroken door CYP3A4 (90%) en in mindere mate door CYP2C8 (10%). Het wordt voor 80% geklaard via de urine. De farmacokinetiek wordt niet op klinisch relevante wijze beïnvloed door leeftijd, geslacht, etniciteit, nierfunctie, of milde tot matige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh class A en B).<sup>8</sup>

Vanwege de omzetting via CYP3A4 zal de plasmaconcentratie finerenon toenemen bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers. Gelijktijdig gebruik met sterke tot matige CYP3A4-remmers zoals itraconazol, erythromycine, verapamil en grapefruit of grapefruitsap moet worden vermeden. Bij gelijktijdig gebruik van zwakke CYP3A4-remmers, zoals amiodaron, moeten de serumkaliumconcentratie en plasmaconcentratie van finerenon beide worden gecontroleerd en moet de dosering hier indien nodig op aangepast worden. Gelijktijdig gebruik van sterke tot matige CYP3A4-inducerende middelen, zoals rifampicine en efavirenz dient vermeden te worden.<sup>8</sup>

### Details beschreven onderzoek

#### FIDELIO-DKD<sup>6</sup>

**Onderzoeksnaam:** Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) trial

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek in 48 landen

**Insluitlescriteria:** 18 jaar of ouder, diabetes mellitus type 2 met overwegend stadium 3 of 4 chronische nierziekten (eGFR  $\geq$  25 en < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, waarvan  $\leq$  10% met een geschiedenis van diabetische retinopathie) en een meestal matig verhoogde albumine-creatinineratio in de urine ( $\geq$  90% 30 tot 300 mg/g  $\leq$  10%  $\geq$  300 mg/g)

en ingesteld op de maximale, door de fabrikant aangeraden, dosis RAAS-blokkade

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** hartfalen met een verminderde ejectionfracctie, serumkaliumconcentratie > 4,8 mmol/l

**Interventie:** er werden twee interventies vergeleken met placebo

1. Deelnemers met een eGFR van  $\geq 25$  en < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kregen éénmaal daags 10 mg finerenon, oraal. Na een maand kon, indien de serumkaliumconcentratie nog altijd  $\leq 4,8$  mmol/l was, verhoogd worden naar 20 mg éénmaal daags
2. Deelnemers met een eGFR van  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kregen éénmaal daags 20 mg finerenon, oraal

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** een samengesteld eindpunt van nierfalen, een blijvende daling van de eGFR van  $\geq 40\%$  ten opzichte van baseline, of dood door renale oorzaak. Mediane follow-up was 2,6 jaar

**Beoogd patiëntenaantal en power:** een 'event-driven sample size' berekening liet zien dat er 1.068 patiënten met een primair eindpunt nodig waren om met 90% power een 20% lager risico in de finerenongroep aan te kunnen tonen

**Randomisatie:** 1:1 ratio, gestratificeerd op regio, eGFR-categorie en albuminurie-categorie

**Blinding:** behandelingen waren geblindeerd voor patiënten en onderzoekers

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat (60 gerandomiseerde patiënten uitgesloten wegens 'kritieke' overtredingen van 'good clinical practice', waarvan 33 uit de finerenongroep en 27 uit de placebogroep)

**Aantal ingesloten patiënten:** 5.734 (2.866 finerenongroep + 2.868 placebogroep)

**Trialregistratie:** clinicaltrials.gov: NCT02540993

**Financiering:** Bayer

**Analyses uitgevoerd door:** Bayer

**Belangenverstrengeling:** 10 van de 11 auteurs

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** hartfalen met een verminderde ejectionfracctie, serumkaliumconcentratie > 4,8 mmol/l

**Interventie:** er werden twee interventies vergeleken met placebo

1. Deelnemers met een eGFR van  $\geq 25$  en < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kregen éénmaal daags 10 mg finerenon, oraal. Na een maand kon, indien de serumkaliumconcentratie nog altijd  $\leq 4,8$  mmol/l was, verhoogd worden naar 20 mg éénmaal daags
2. Deelnemers met een eGFR van  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kregen éénmaal daags 20 mg finerenon oraal

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal cerebrovasculair accident, of ziekenhuisopname vanwege hartfalen. Mediane follow-up was 3,4 jaar

**Beoogd patiëntenaantal en power:** een 'event-driven sample size' berekening liet zien dat er 976 patiënten met een primair eindpunt nodig waren om met 90% power een 20% lager risico in de finerenongroep aan te kunnen tonen

**Randomisatie:** 1:1 ratio, gestratificeerd op regio, eGFR-categorie, albuminurie-categorie en geschiedenis van hart- en vaatziekten

**Blinding:** behandelingen waren geblindeerd voor patiënten en onderzoekers

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat (85 gerandomiseerde patiënten uitgesloten wegens 'kritieke' overtredingen van 'good clinical practice', waarvan 37 uit de finerenongroep en 48 uit de placebogroep)

**Aantal ingesloten patiënten:** 7.437 (3.723 finerenongroep + 3.714 placebogroep)

**Trialregistratie:** clinicaltrials.gov: NCT02545049

**Financiering:** Bayer

**Analyses uitgevoerd door:** Bayer

**Belangenverstrengeling:** 11 van de 11 auteurs

## FIGARO-DKD<sup>7</sup>

**Onderzoeksnaam:** Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD) trial

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek in 48 landen

**Insluitingscriteria:** 18 jaar of ouder, diabetes mellitus type 2 met stadium 2 tot 4 chronische nierziekten (eGFR  $\geq 25$  en  $\leq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en een matig verhoogde albumine-creatinineratio in de urine ( $\geq 30 < 300$  mg/g), of stadium 1 of 2 chronische nierziekten (eGFR  $\geq 25$  en  $\leq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en een ernstig verhoogde albumine-creatinineratio in de urine ( $\geq 300$  mg/g), waarvan  $\leq 10\%$  met een matig verhoogde albumine-creatinineratio in de urine ( $\geq 30 < 300$  mg/g) en stadium 2 chronische nierziekten (eGFR  $\geq 60$  en  $\leq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en allemaal ingesteld op de maximale, door de fabrikant aangeraden, dosis RAAS-blokkade

## Literatuurreferenties

1. Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, 2021. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2#volledige-tekst-richtlijnen-beleid>. Geraadpleegd op 14-12-2021.
2. Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, 2021. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/cardiavasculair-risicomanagement#volledige-tekst-richtlijnen-beleid>. Geraadpleegd op 14-12-2021.
3. Horizonscan geneesmiddelen, Zorginstituut Nederland, Diemen, 2021. Via: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/finerenon-stofwisseling-en-endocrinologie-diabetes/versie3>. Geraadpleegd op 16-11-2021.
4. Capelli I, Gasperoni L, Ruggeri M, Donati G, Baraldi O, Sorrenti G, et al. New mineralocorticoid receptor antagonists: update on their use in chronic kidney disease and heart failure. J Nephrol. 2020 Feb;33(1):37-48. doi: 10.1007/s40620-019-00600-7.
5. Ruilope LM, Tamargo J. Renin-angiotensin system blockade: Finerenone. Nephrol Ther. 2017 Apr;13 Suppl 1:S47-S53. doi: 10.1016/j.nephro.2017.02.003.

6. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
7. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.
8. Frampton JE. Finerenone: First Approval. *Drugs.* 2021 Oct;81(15):1787-1794. doi: 10.1007/s40265-021-01599-7.



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 veeleenvoudigd, 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 MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/epidemioloog np/redacteur | dr RA Middelburg, klinisch epidemioloog/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw S Mouton, management ondersteuner

#### Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | dhr CH Marees, huisarts | mw LEJ Peeters, apotheker/klinisch farmacoloog | mw dr F van Stiphout, internist-ouderengeneeskunde/-klinisch farmacoloog

#### Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatoriaan 1200, 3528 BL Utrecht  
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht  
Tel. 030 – 727 17 17  
E-mail: [info@ge-bu.nl](mailto:info@ge-bu.nl)  
Website: [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

#### Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629