

TIRBANIBULINE BIJ ACTINISCHE KERATOSE

13 juli 2022.

Erik P. Schwarz

Samenvatting

Actinische keratose is een veel voorkomende dermatologische aandoening die kan ontaarden in plaveiselcelcarcinoom. Een aantal laesies bij elkaar (actinische veldverandering) wordt op dit moment meestal behandeld met fluorouracilcrème, het middel van eerste keuze. In juli 2021 is een zalf met tirbanibuline geregistreerd voor de behandeling van actinische keratose (Klisyri®). Tirbanibuline is de eerste tyrosinekinaseremmer die cutaan wordt toegepast. In een indirecte vergelijking door middel van een netwerk meta-analyse zijn geen significante verschillen in effectiviteit gevonden tussen tirbanibulinezalf, fluorouracilcrème en imiquimodcrème.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Bij een actinische veldverandering verdwijnen de laesies volledig bij een significant hoger percentage van de patiënten behandeld met tirbanibulinezalf ten opzichte van placebo (49% vs. 9%).**
- **Bij 71% van de behandelde patiënten keren de laesies terug of ontstaan nieuwe laesies in het behandelde gebied. Dit is vergelijkbaar met de bestaande therapieën.**
- **In een indirecte vergelijking door middel van een netwerk meta-analyse kon geen verschil in effectiviteit worden aangetoond tussen tirbanibulinezalf en fluorouracilcrème of imiquimodcrème.**
- **Door ontbreken van direct vergelijkend onderzoek is een plaatsbepaling ten opzichte van de bestaande behandelmethoden niet mogelijk.**
- **Voordelen van de therapie met tirbanibulinezalf zijn de korte behandelingsduur (5 dagen) en de mogelijk milde bijwerkingen, nadelen zijn het gebrek aan ervaring en de hogere prijs.**
- **Op basis van bovenstaande punten is de pilwaardering voor tirbanibulinezalf:**



gekozen voor behandeling van actinische keratose. Volgens de huidige richtlijnen is fluorouracilcrème de eerste-keuzebehandeling van een groep actinische keratose-laesies, de zogenaamde actinische veldverandering.¹ In juli 2021 is een zalf met de cutane tyrosinekinaseremmer tirbanibuline (Klisyri®) geregistreerd. Tirbanibuline verstoort de signaaloverdracht in de cellen en zorgt voor een snellere apoptose van de actinische laesies. Orale tyrosinekinaseremmers zoals imatinib worden al enige tijd ingezet bij verschillende vormen van kanker.

Uit placebogecontroleerd onderzoek blijkt dat bij behandeling met tirbanibulinezalf de actinische keratose-laesies bij 49% van de patiënten binnen 8 weken volledig zijn verdwenen, maar bij 71% van de patiënten komen deze binnen een jaar weer terug of ontstaan nieuwe laesies.² Bij andere therapieën ligt dit recidiefpercentage op 10% tot 72%.¹ Tirbanibuline is niet direct vergeleken met de andere behandelingsmethoden van actinische keratose, maar recent is wel een netwerk meta-analyse gepubliceerd.³ In deze netwerk meta-analyse werd geen significant verschil in effectiviteit tussen tirbanibuline en imiquimod of fluorouracil gevonden. Beperkingen van deze netwerk meta-analyse waren het kleine aantal ingesloten onderzoeken, het ontbreken van onderzoek met directe vergelijkingen met tirbanibuline en de heterogene opzet van de verschillende onderzoeken, zoals verschillen in de soort, plaats en hoeveelheid van de laesies en het tijdstip van de uitkomstmeting.

Bestaande behandeling van actinische keratose

Er is geen absolute medische reden om een solitaire laesie van actinische keratose te behandelen, maar behandeling is vaak wenselijk omdat het onderscheid tussen

I · N · H · O · U · D

Tirbanibuline bij actinische keratose 57

Reverse-transcriptaseremmers bij chronische hepatitis B 61

Nieuw geneesmiddel: rimegepant bij migraineaanvallen 65

Nieuwe behandeling actinische keratose

Actinische keratose is een afwijking in de verhoorning van de huid die wordt veroorzaakt door uv-straling. Deze huid-aandoening kan ontaarden in een maligne vorm, namelijk plaveiselcelcarcinoom. Dat is de reden dat vaak wordt

actinische keratose en beginnend plaveiselcelcarcinoom lastig is vast te stellen. Ook kunnen er patiëntgerelateerde redenen zijn om te behandelen, zoals het cosmetische aspect, irritatie, branderig of pijnlijk gevoel van de laesie of een vorm van huidkanker in de anamnese.

Bij één enkele laesie is cryotherapie met vloeibare stikstof de eerste keuze.¹ In de NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen wordt echter ook fluorouracilcrème als behandeling genoemd.⁴ Bij therapieresistente of hyperkeratotische laesies of bij laesies op het onderbeen is curettage de behandeling van keuze.¹

Bij actinische veldverandering is de kans op maligne ontaarding en daarmee ook de noodzaak tot behandeling groter dan bij een solitaire laesie. Een behandeling met tweemaal per dag fluorouracilcrème gedurende 4 weken is eerste keus. Indien deze crème niet effectief is of als een lagere toedieningsfrequentie gewenst is, kan gedurende 4 weken driemaal per week imiquimodcrème worden toegepast. Als de patiënt de veldverandering niet kan insmeren of niet therapietrouw is, kan fotodynamische therapie worden overwogen.¹

Effectiviteit van tirbanibulinezalf

Er zijn tegelijkertijd twee gerandomiseerde placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken naar de effectiviteit van 1% tirbanibulinezalf uitgevoerd met dezelfde onderzoeksopzet. De resultaten daarvan werden in één artikel gepubliceerd.²

Onderzoeksopzet

In de onderzoeken werden patiënten met actinische keratose geïncludeerd met vier tot acht laesies in een aaneengesloten gebied van 25 cm² in het gezicht of op de hoofdhuid. Zij werden gerandomiseerd naar een groep die werd behandeld met tirbanibulinezalf en een groep die werd behandeld met dezelfde basiszalf zonder tirbanibuline. In de tirbanibulinegroep werden tweemaal zoveel patiënten met gezichtslaesies als hoofdhuidlaesies geïncludeerd. Op de eerste dag werd het in te smeren gebied gemarkeerd en werden de patiënten geïnstrueerd hoe de zalf moest worden toegepast. De patiënten brachten de zalf zelf eenmaal per dag aan gedurende 5 dagen.

De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten bij wie de actinische keratose-laesies binnen 57 dagen (8 weken) volledig was verdwenen. Deze patiënten werden gedurende een jaar gevolgd om te bepalen of de laesies op dezelfde plaats terugkwamen of op nieuwe plaatsen ontstonden. Als secundaire uitkomstmaat werd het percentage patiënten bepaald bij wie tenminste 75% van de laesies was verdwenen. Gegevens van bijwerkingen werden verzameld en zes lokale huidreacties

(erytheem, schilfering, korstvorming, zwelling, blaasjes en zweertjes) werden apart gescoord op een vierpuntsschaal van 0 (afwezig) tot 3 (ernstig), met een maximaal opgetelde score van 18.

Resultaten

In beide onderzoeken werden 351 patiënten geïncludeerd, met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar waarvan 87% mannen. Het betrof hoogrisicopatiënten, de meeste patiënten (79%) werden eerder behandeld voor actinische keratose en 45% had eerder huidkanker.

De resultaten van de primaire uitkomstmaat (volledige verdwijning van de laesies binnen 57 dagen) en de secundaire uitkomstmaat (tenminste 75% afname van de actinische keratose-laesies binnen 57 dagen) zijn weergegeven in tabel 1. Bij 49% van de patiënten in de samengevoegde tirbanibulinegroepen waren de laesies volledig verdwenen ten opzichte van 9% in de samengevoegde placebogroepen, een verschil van 41% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 35 tot 47%), met een NNT van 2,4 (2,1 tot 2,8). Bij 72% van de patiënten in de samengevoegde tirbanibulinegroepen was het aantal laesies met meer dan 75% afgenomen ten opzichte van 18% in de samengevoegde placebogroepen, een verschil van 54% (48 tot 60%), met een NNT van 1,9 (1,7 tot 2,1).

Bij 71% van de patiënten bij wie de laesies volledig waren verdwenen, ontstonden binnen een jaar nieuwe laesies in het behandelde huidgebied of keerden de laesies terug op dezelfde plaats.

Bijwerkingen

De score van de zes apart bijgehouden lokale huidreacties in de samengevoegde tirbanibulinegroepen was maximaal op de achtste dag na de start van de behandeling. In het eerste onderzoek bedroeg de score 4,0 en in het tweede 4,3. Op dag 29 waren deze huidreacties weer op het niveau van de start van de behandeling (score 0,6). Van de zes geobserveerde huidreacties kwamen erytheem (mild 22%, matig 63%, ernstig 6%) en schilfering (mild 26%, matig 47%, ernstig 9%) het meeste voor.

Overige bijwerkingen werden in de twee samengevoegde onderzoeken in gelijke mate gerapporteerd in de tirbanibulinegroep (35%) en placebogroep (36%). De bijwerkingen die meer voorkwamen in de tirbanibulinegroep dan in de placebogroep waren pijn (10% vs. 3%) en jeuk (9% vs. 6%) op de plaats van behandeling. Deze bijwerkingen verdwenen weer spontaan. Plaveiselcelcarcinoom ontwikkelde zich bij 9 van de 702 patiënten (1,3%) buiten het behandelde gebied en bij één patiënt (0,1%) in het met tirbanibuline behandelde gebied.

Tabel 1. Resultaten primaire/secundaire uitkomst tirbanibulinezalf vs. placebo²

Uitkomstmaat	Onderzoek 1		Onderzoek 2		Samengevoegde onderzoeken		
	TBB (%)	placebo (%)	TBB (%)	placebo (%)	TBB (%)	placebo (%)	verschil (%) [95%BI]
Primair: 100% verdwenen laesies	44	5	54	13	49	9	41 [35 tot 47]
Secundair: ≥75% afname laesies	68	16	76	20	72	18	54 [48 tot 60]

TBB: tirbanibulinegroep BI: betrouwbaarheidsinterval

Vergelijking met andere behandelingen

Er zijn tot op heden geen onderzoeken uitgevoerd die de behandeling van actinische keratose met tirbanibulinezalf direct vergelijken met bestaande behandelmethode zoals behandeling met fluorouracilcrème en imiquimodcrème. In het Ge-Bu is eerder beschreven dat fluorouracilcrème het meest effectief is bij een veldbehandeling van actinische keratose in het hoofd-halsgebied in vergelijking met imiquimodcrème of methylaminolevulinaatcrème plus fotodynamische therapie.⁵ Ook de in 2021 herziene richtlijn Actinische Keratose van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie beveelt fluorouracilcrème aan als eerstekeuzebehandeling bij actinische veldverandering.¹ De fluorouracilcrème heeft ook uit oogpunt van kosteneffectiviteit de voorkeur.

Netwerk meta-analyse

In 2022 is een netwerk meta-analyse gepubliceerd, waarin tirbanibulinezalf bij actinische keratose werd vergeleken met onder andere fluorouracilcrème en imiquimodcrème met betrekking tot de effectiviteit van de behandeling en de bijwerkingen.³ Als maat voor de effectiviteit werd de volledige verdwijning van de laesies genomen, uitgedrukt als odds ratio. De onderzochte bijwerkingen waren ernstige huidreacties. In de netwerk meta-analyse werden 35 studies geïnccludeerd, waaronder twee met tirbanibuline, twee met fluorouracil 5% en zes met imiquimod 5%. In tabel 2 zijn de resultaten van deze analyse weergegeven.

Hoewel de puntschatting van de odds ratio van de behandeling met fluorouracilcrème het hoogst is, is het betrouwbaarheidsinterval ervan zeer groot. Gezien de overlap met de betrouwbaarheidsintervallen van de behandelingen met tirbanibulinezalf en imiquimodcrème kan geen betrouwbare uitspraak worden gedaan over verschillen in effectiviteit tussen de drie behandelmethode. Op basis van de uitkomsten van de netwerk meta-analyse kan geen van de drie therapieën als superieur ten opzichte van de

beide andere worden beschouwd. Uit deze netwerk meta-analyse zijn ook geen robuuste conclusies te trekken over de aanwezigheid van bijwerkingen en het voortijdig stoppen van de behandeling door het ontbreken van deze gegevens.

Langetermijneffect behandeling

Actinische keratose wordt steeds meer beschouwd als een chronische ziekte, waarbij het voorkomen van plaveiselcelcarcinoom het behandeldoel is.⁶ Het is daarom belangrijk de 'recurrence rate' (terugkeer van actinische keratose-laesies of nieuwe laesies in het behandelde gebied) en het effect van de behandeling op lange termijn te bepalen. De recurrence rate van tirbanibulinezalf is 71% binnen een jaar, die van fluorouracilcrème 52%, van imiquimodcrème 45% en van andere therapieën 10 tot 72%.^{2,6,1} De Kaplan-Meier-schatting dat de actinische keratose-laesies volledig weg blijven na behandeling met tirbanibulinezalf is 23% na een jaar.²

Achtergrondinformatie

Klisyri®

Tirbanibulinezalf (Klisyri®) is geregistreerd "voor de topische behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of op de hoofdhuid bij volwassenen". De zalf bevat 10mg/g tirbanibuline in een basis van propyleenglycol en glycerolmonostearaat 40-55. Een verpakking bevat 5 zakjes met in elk zakje 250 mg zalf voor de behandeling van een gebied van maximaal 25 cm². De zalf wordt eenmaal per dag dun aangebracht gedurende 5 dagen.⁷

Dosering en kosten

De kosten van de behandelvormen bij actinische keratose verschillen. De fluorouracilcrème is het goedkoopst. In tabel 3 is een vergelijking gemaakt van de kosten. Alle geneesmiddelen worden vergoed.⁸

Tabel 2. Resultaten van de indirecte vergelijking tussen tirbanibulinezalf, fluorouracilcrème en imiquimodcrème³

	100% verdwenen laesies OR (95%BI)	Ernstige huidreacties (%)	Voortijdig stoppen door bijwerking (%)
Tirbanibulinezalf 1%	11,1 (6,2 - 20,9)	0 tot 11%	0
Fluorouracilcrème 5%	35,0 (10,2 - 164,4)	Geen gegevens	0
Imiquimodcrème 5%	17,9 (9,1 - 36,6)	0 tot 31%	0 tot 1,6%

BI: betrouwbaarheidsinterval, OR: odds ratio

Tabel 3. Dosering en kosten van een behandeling van actinische keratose^{9,10}

Geneesmiddel	Toedieningsvorm en sterkte	Dosering van één kuur	Kosten* per kuur (€)
Tirbanibulinezalf (Klisyri®)	10 mg/g, 5 sachets 250 mg	1 x per dag 5 dagen.	70,00
Fluorouracilcrème (Efudix®)	50 mg/g tube 40 gram	2 x daags 4 weken	36,55
Imiquimodcrème (Aldara®)	50 mg/g 12 sachets 250 mg	1 x daags 3 x per week	53,45
Imiquimodcrème (Zyclara®)	37,5 mg/g 28 sachets 250 mg	1 x daags 3 x per week	84,94
Methyl-5-aminolevulinaatcrème (Metvix®)	160 mg/g tube 2 gram	eenmalig	187,21 (exclusief kosten fotodynamische therapie)

*gebaseerd op de in april 2022 in de G-Standaard vermelde inkooprij, berekend met behulp van de 'defined daily dose' (DDD) uitgaande van één handelsverpakking.

Werkingsmechanisme

Bij actinische keratose zijn de Src-tyrosinekinasesignalering en de polymerisatie van tubuline in de cellen sterk geactiveerd. Src-tyrosinekinasesignalering heeft onder meer een functie bij mitose van de keratocyt en tubuline is een van de bouwstenen van het skelet van de cel. Tirbanibuline remt en verstoort het enzym Src-tyrosinekinase, wat bij actinische keratose leidt tot apoptose van de zich snel vermenigvuldigende cellen. Daarnaast bindt tirbanibuline reversibel aan tubuline, waardoor de apoptose eveneens wordt gestimuleerd.¹¹

Wat is actinische keratose?

Actinische keratose is een verhoorningsstoornis van de huid, veroorzaakt door uv-straling. In Europa is de geschatte prevalentie onder de bevolking van 70 jaar en ouder 34% bij mannen en 18% bij vrouwen.¹² De kleine, ruw aanvoelende plekkjes komen het meest voor op chronisch door zonlicht beschadigde huid. De laesies kunnen jeuken, pijnlijk zijn en irritatie of een branderig gevoel geven. Ze komen meestal voor als multipel laesies in een huidgebied, actinische veldverandering genoemd. Het grootste risico op het ontstaan van deze veldverandering lopen (kale) mannen, ouderen, mensen met een lichte huid en mensen met een onderdrukt immuunsysteem.¹³ De actinische veldverandering kan overgaan in plaveiselcelcarcinoom, een maligne vorm van huidkanker. Er is niet te voorspellen bij wie actinische keratose in spontane remissie gaat (15% tot 63% per laesie per jaar), en bij wie actinische keratose wel (0% tot 0,53% per laesie per jaar) of niet tot plaveiselcelcarcinoom overgaat.^{14,15} De kans op een maligne onttaarding is het grootst bij actinische veldverandering, laesies met een diameter groter dan 1 cm, snelgroeiende laesies en bij inflammatie, induratie, ulceratie, bloed of erytheem op of rond de laesies.¹

Onderzoeksdetails

Fase 3-onderzoeken²

Onderzoeksnaam: KX01-AK-003 en KX01-AK-004

Opzet: twee identiek opgezette gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken in de Verenigde Staten

Belangrijkste insluitingscriteria: patiënten met 4 tot 8 actinische keratose laesies in een aaneengesloten gebied van 25 cm² in het gezicht of op de hoofdhuid

Belangrijkste uitsluitingscriteria: onrustige actinische keratose, open wond of huidkanker nabij het in te smeren gebied, behandeling actinische keratose in de afgelopen 2 weken

Interventie: tirbanibuline 1% zalf versus placebozalf

Primair eindpunt en looptijd: percentage patiënten met 100% verdwenen actinische keratose-laesies binnen 57 dagen, looptijd 1 jaar

Belangrijke secundaire eindpunten: percentage patiënten met ten minste 75% verdwenen actinische keratose-laesies binnen 57 dagen, recidief actinische keratose-laesies binnen 1 jaar bij de patiënten met 100% verdwenen laesies

Beoogd patiëntenaantal en power: per onderzoek 300 patiënten, 90% power bij tweezijdige alfa van 0,05

Randomisatie: 1:1 computer gegenereerd

Blinding: tirbanibuline 1% en placebozalf in gelijke verpakking voor eenmalig gebruik

Geanalyseerde populatie: intention-to-treat

Aantal ingesloten patiënten en patiëntkenmerken: per onderzoek 351 patiënten, 87% man, gemiddelde leeftijd 70 jaar

Trialregistratie: ClinicalTrials.gov NTC03285477 en NTC03285490

Financiering: Athenex

Belangenverstrengeling: 11 van de 12 auteurs

Netwerk meta-analyse³

Opzet: systematisch literatuuronderzoek en netwerk meta-analyse

Primair eindpunt: percentage patiënten met 100% verdwenen laesies

Belangrijkste secundaire uitkomstmaten: ernstige huidreacties, voortijdig stoppen van de behandeling

Insluitingscriteria: gerandomiseerd onderzoek met in Europa toegepaste behandeling bij patiënten met actinische keratose (graad I/II/III) in het gezicht of op de hoofdhuid

Uitsluitingscriterium: onderzoek bij patiënten met orgaantransplantatie

Aantal geanalyseerde artikelen: 2.712, waarvan 35 geïncludeerd

Aantal patiënten: 8.758, waarvan 752 in 2 onderzoeken met tirbanibuline, 1.465 in 2 onderzoeken met fluorouracil 5% en 1.244 in 6 onderzoeken met imiquimod 5%

Kwaliteitsnormen toegepast: PRISMA

Methode vaststellen risico op bias: Cochrane risk of bias tool versie 1.0

Beperkingen genoemd door auteurs: 9% van de onderzoeken heeft laag risico op bias, niet-optimale blinding, heterogene opzet van de onderzoeken, verschillende placebo's, verschillend meettijdstip, inconsistente melding van bijwerkingen

Registratie protocol: Prospero:

CRD42020194104

Financiering: Almirall

Belangenverstrengeling: 6 van de 6 auteurs

Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website www.ge-bu.nl

REVERSE-TRANSCRIPTASEREMMERS BIJ CHRONISCHE HEPATITIS B

25 juli 2022

Leo M.L. Stolk

Samenvatting

De antivirale reverse-transcriptaseremmers entecavir, tenofovir alafenamide en tenofovir disoproxil worden aanbevolen als behandeling van eerste keuze bij chronische hepatitis B. Het doel van de behandeling is het voorkomen van hepatocellulair carcinoom. Omdat volledige genezing in tegenstelling tot bij hepatitis C veelal niet mogelijk is, moeten de reverse-transcriptaseremmers soms zeer langdurig of zelfs levenslang worden gebruikt. Uit onderzoek blijkt dat entecavir, tenofovir alafenamide en tenofovir disoproxil wat betreft virologische respons en de effectiviteit ten aanzien van het verminderen van het risico op hepatocellulair carcinoom onderling weinig lijken te verschillen.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Op basis van een meta-analyse van gerandomiseerde en observationele studies kan nog geen duidelijke conclusie worden getrokken over een verschil in virologische respons tussen tenofovir disoproxil en entecavir, en tussen tenofovir disoproxil en tenofovir alafenamide.**
- **Over een verschil in de reductie van het risico op de complicatie hepatocellulair carcinoom bij hepatitis B kunnen slechts beperkt conclusies worden getrokken omdat er alleen cohortonderzoek is gepubliceerd met tenofovir disoproxil, entecavir, en de oudere middelen adefovir en lamivudine.**
- **Tenofovir disoproxil en entecavir lijken het risico op hepatocellulair carcinoom meer te verminderen dan de oudere reverse-transcriptaseremmers adefovir en lamivudine, er lijkt geen verschil te zijn tussen tenofovir disoproxil en entecavir.**

Reverse-transcriptaseremmers

Voor de toepassing bij chronische hepatitis B zijn vijf reverse-transcriptaseremmers geregistreerd, namelijk adefovir, entecavir, lamivudine, tenofovir alafenamide en tenofovir disoproxil. Reverse-transcriptaseremmers remmen de activiteit van het enzym reverse-transcriptase, een DNA-polymerase dat nodig is voor de replicatie van het hiv- of van het hepatitisvirus. Deze geneesmiddelen werden in eerste instantie ontwikkeld voor de behandeling van een hiv-infectie.^{1,2,3} Volgens de richtlijnen zijn entecavir, tenofovir alafenamide en tenofovir disoproxil behandeling van eerste keuze bij chronische hepatitis B vanwege de geringere kans op resistentie ten opzichte van adefovir en lamivudine.^{2,3,1} Tenofovir disoproxil en tenofovir alafenamide zijn prodrugs en worden in het lichaam omgezet naar de farmacologisch actieve component tenofovir. De effectiviteit van entecavir, tenofovir alafenamide en tenofovir disoproxil onderling lijkt weinig te verschillen.

Hepatitis B

Hepatitis B is een besmettelijke ziekte die wordt veroorzaakt door het hepatitis B-virus en wordt overgedragen door onveilig seksueel contact, bloedcontact of bloedproducten, en placentaire overdracht. Wereldwijd hebben meer dan 240 miljoen mensen een chronische hepatitis B-infectie, in Nederland zijn dat er ongeveer 40.000. Er is een vaccin tegen hepatitis B beschikbaar. Kinderen die zijn geboren vanaf 2011 worden met 3, 5 en 11 maanden gevaccineerd via het Rijksvaccinatieprogramma.⁴ Alleen patiënten met een actieve chronische hepatitis B-infectie moeten worden behandeld en het doel van de behandeling is het voorkomen van hepatocellulair carcinoom.⁵ De therapie moet worden ingesteld door artsen met ervaring op het gebied van de behandeling van hepatitis B.^{6,7,8}

Bepaling effectiviteit van antivirale middelen

In onderzoek wordt de effectiviteit van antivirale geneesmiddelen vastgesteld door het bepalen van de complete virologische respons (CVR), serologische respons, biochemische respons en soms histochemische respons. Bij het bepalen van de effectiviteit van antivirale geneesmiddelen bij hepatitis B wordt de virologische respons gedefinieerd als niet-meetbare hepatitis B-virus (HBV)-DNA-spiegels bepaald met een gevoelige PCR-test. Serologische respons is het verdwijnen van het hepatitis B-surface-antigeen (HBsAg-seroconversie) en verschijnen van antistoffen (anti-HBc en anti-HBs). Biochemische respons is het normaliseren van de spiegel van het leverenzym alanine aminotransferase (ALAT). Histologische respons is de mate waarin necroinflammatie en leverfibrose afneemt.²

Onderzoek naar de effectiviteit van reverse-transcriptaseremmers

De virologische, serologische en biochemische respons van de reverse-transcriptaseremmers is onderzocht in diverse gerandomiseerde fase 3-onderzoeken.² Studies op harde eindpunten zoals levercirrose, hepatocellulair carcinoom en mortaliteit zijn niet beschikbaar en vooral op ethische gronden ook moeilijk uitvoerbaar. Over de effectiviteit op harde eindpunten is wel veel informatie beschikbaar uit observationele onderzoeken, waarmee effectiviteit niet kan worden bewezen, maar wel aannemelijk kan worden gemaakt.

Effectiviteit bij de preventie van hepatocellulair carcinoom

In een recente netwerk meta-analyse is bij niet eerder behandelde patiënten met chronische hepatitis B de effectiviteit van tenofovir disoproxil, entecavir en andere reverse-transcriptaseremmers vergeleken met betrekking tot de preventie van hepatocellulair carcinoom.⁹

Er werden 27 studies geïncludeerd. Alle studies waren cohortstudies en het totale aantal patiënten met chronische hepatitis B was 52.373. De uitkomstmaat was de incidentiedichtheid (ofwel incidentiesnelheid), die wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen te delen door het aantal geobserveerde persoonsjaren. De incidentiedichtheid van hepatocellulair carcinoom bij de met entecavir of tenofovir disoproxil behandelde patiënten was respectievelijk 2,78 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 2,21 tot 3,40) en 2,59 (1,51 tot 3,96) per 100 persoonsjaren bij patiënten met pre-existente cirrose en 0,49 (0,32 tot 0,68) en 0,30 (0,06 tot 0,70) per 100 persoonsjaren bij patiënten zonder pre-existente cirrose. Voor de netwerk meta-analyse konden 20 studies worden gebruikt voor het bepalen van het risico op hepatocellulair carcinoom. Het effect op de reductie van het risico op hepatocellulair carcinoom was voor entecavir en tenofovir disoproxil significant groter dan voor de oudere reverse-transcriptaseremmers adefovir en lamivudine. De hazard ratio (HR) voor entecavir ten opzichte van adefovir en lamivudine was 0,60 (0,40 tot 0,90) en voor tenofovir disoproxil ten opzichte van adefovir en lamivudine 0,56 (0,35 tot 0,89). Er werd geen verschil gevonden tussen entecavir en tenofovir disoproxil (HR 0,92 [0,71 tot 1,20]) ongeacht pre-existente cirrose.⁹

Effectiviteit gemeten als virologische respons

In een recente systematische review en meta-analyse is de virologische respons van tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil en entecavir bij chronische hepatitis B vergeleken.¹⁰ De in deze meta-analyse bekeken artikelen bestonden uit 13 gerandomiseerde onderzoeken, 14 cohortstudies en een dwarsdoorsnedeonderzoek. Er konden geen studies worden geïncludeerd waarin de virologische respons van tenofovir alafenamide werd vergeleken met die van entecavir.

Verskil tenofovir disoproxil en entecavir

In 17 studies (4 gerandomiseerde en 13 observationele) is het verschil in virologische respons onderzocht tussen patiënten behandeld met tenofovir disoproxil en patiënten behandeld met entecavir. Bij tenofovir disoproxil werd een grotere complete virologische respons gezien

dan bij entecavir. Dit verschil was echter niet op alle tijdstippen statistisch significant. De odds ratio (OR) na 12 weken was 1,12 (0,89 tot 1,41), na 24 weken 1,33 (1,1 tot 1,61), na 48 weken 1,62 (1,16 tot 2,25), na 72 weken 1,43 (0,78 tot 2,6) en na 96 weken 1,56 (0,87 tot 2,81).

Verskil tenofovir disoproxil en tenofovir alafenamide

In vijf gerandomiseerde onderzoeken werd het verschil in complete virologische respons tussen tenofovir disoproxil en tenofovir alafenamide onderzocht. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden. Na 48 weken was de odds ratio 0,97 (0,83 tot 1,14).

Bijwerkingen

Tenofovir disoproxil kan nierschade veroorzaken door proximale niertubulopathie. In de meeste gevallen is deze reversibel na staken van de behandeling. In de praktijk kan deze bijwerking een reden zijn om over te stappen naar tenofovir alafenamide. Bij patiënten met hepatitis B daalt de nierfunctie bij behandeling met tenofovir disoproxil aanvankelijk met ongeveer 3,9 ml/min/1,73 m² na de eerste 4 weken en vervolgens met 0,74 ml/min/1,73 m² per jaar. De fabrikant adviseert bij patiënten zonder renale risicofactoren controle van de nierfunctie voorafgaand aan de behandeling, na 2 tot 4 weken en na 3 maanden behandeling, en vervolgens elke 3 tot 6 maanden.⁶

Behandelplan bij falen van de therapie

Falen van de therapie wordt gedefinieerd als het onvoldoende dalen of zelfs stijgen van de hepatitis B-virus-DNA-spiegels. Therapieontrouw is een belangrijke oorzaak voor het falen van de therapie met reverse-transcriptaseremmers, daarom moet worden nagegaan of patiënten voldoende therapietrouw zijn. Bij behandeling met tenofovir (disoproxil of alafenamide) kunnen er plasmaspiegels worden bepaald om therapietrouw te bevestigen. De aanwezigheid van resistente varianten van het hepatitis B-virus moet worden uitgesloten met behulp van een resistentiemutatieanalyse. Bij resistentie moet vervolgens worden onderzocht welke reverse-transcriptaseremmer of combinaties wel effectief zouden kunnen zijn.³

Tabel 1. Bijwerkingen van de eerste keuze reverse-transcriptaseremmers zoals vermeld in het Informatorium Medicamentorum^{11,6,7,8}

Reverse-transcriptaseremmer	Bijwerkingen > 10%	Bijwerkingen > 1% en < 10%
Tenofovir disoproxil	hypofosfatemie (als gevolg van proximale niertubulopathie), maag-darmstoornissen (misselijkheid, braken, diarree), duizeligheid, huiduitslag en asthenie	flatulentie, buikpijn, opgezet buik, hoofdpijn, vermoeidheid en verhoogde transaminasewaarden
Tenofovir alafenamide	hoofdpijn	maag-darmstoornissen (misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, buikpijn, opgezet buik), vermoeidheid, duizeligheid, huiduitslag, jeuk, gewrichtspijn en stijging van ALAT-waarden
Entecavir	neutropenie (bij kinderen)	hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid, misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, slapeloosheid, slaperigheid en stijging van ALAT-waarden

ALAT: alanine aminotransferase

Achtergrondinformatie

Reverse-transcriptaseremmers

Reverse-transcriptaseremmers werden oorspronkelijk ontwikkeld om een hiv-infectie te behandelen. Er volgde een uitbreiding van de registratie met de behandeling van chronische hepatitis B in de eerste twee decennia van de 21e eeuw. De laatste jaren hebben reverse-transcriptaseremmers de plek van peginterferon-alfa als eerste keus geneesmiddel bij chronische hepatitis B overgenomen.^{1,2,3}

Tenofovir alafenamide is een prodrug van tenofovir. Het zou een aantal voordelen hebben in vergelijking met tenofovir disoproxil zoals grotere stabiliteit in plasma, hogere spiegels in de lever, en minder bijwerkingen zoals nefrotoxiciteit en vermindering botdichtheid.¹²

Wat is hepatitis B?

Hepatitis B is een leverontsteking die wordt veroorzaakt door het hepatitis B-virus. Hepatitis B wordt overgedragen door onveilig seksueel contact, bloedcontact of bloedproducten. Daarnaast zijn er risico's tijdens de bevalling. De baby loopt het risico door bloedcontact besmet te raken met het hepatitis B-virus en daardoor chronisch drager te worden. De kans op overdracht varieert van 70-90% bij een HBeAg (hepatitis B-envelop-antigeen)-positieve moeder tot 10-15% bij HBeAg-negativiteit.⁵

De meeste mensen krijgen geen ziekteverschijnselen. Van alle volwassenen geneest 90 tot 95% volledig van acute hepatitis B.

Bij acute hepatitis B is behandeling met geneesmiddelen meestal niet nodig. Bij 5 tot 10% van de mensen die besmet zijn geraakt, ontstaat een chronische infectie. Hepatitis B wordt chronisch genoemd als het HBsAg (hepatitis B-surface-antigeen) meer dan 6 maanden in het bloed aanwezig blijft. Er is sprake van een actieve hepatitis als naast HBsAg-positiviteit ook sprake is van een verhoogde hepatitis B-virus-DNA-concentratie (≥ 2000 IU/ml) en een ALAT boven de normaalwaarde.

Bij 70% van de chronisch geïnfecteerde patiënten is er sprake van dragerschap, een inactieve chronische hepatitis B-infectie, en is behandeling niet nodig. Alleen patiënten met een actieve chronische hepatitis B-infectie moeten worden behandeld.^{5,13} Onbehandeld ontstaat na 5 tot 25 jaar bij ongeveer 20% van de volwassen patiënten met een actieve chronische hepatitis B-infectie irreversibele levercirrose. Bij circa 10% van de patiënten met levercirrose ontstaat binnen 5 jaar een hepatocellulair carcinoom.¹³ Wereldwijd zijn meer dan 240 miljoen mensen geïnfecteerd met

chronische hepatitis B. In Nederland dragen circa 40.000 mensen het hepatitis B-virus bij zich. Het betreft veelal immigranten uit een land waar hepatitis B endemisch is.

Behandeling van actieve chronische hepatitis B

De behandeling met reverse-transcriptaseremmers is gericht op klaring van het virus, gedefinieerd als seroconversie van het HBsAg en een niet-detecteerbare virusconcentratie (serum hepatitis B-DNA). Het uiteindelijke doel is het voorkomen van cirrose en levercelcarcinoom. Bij circa 35% van de patiënten wordt genezing bereikt. Bij de overige 65% wordt geprobeerd in elk geval een inactieve chronische fase te induceren, om zo het risico op cirrose en levercelcarcinoom te verkleinen. Dit lukt bij 90% van deze patiëntengroep.¹³ De behandeling met reverse-transcriptaseremmers kan zeer lang tot zelfs levenslang duren.²

Er is ook een vaccin beschikbaar tegen hepatitis B. Kinderen die zijn geboren vanaf 2011 worden met 3, 5 en 11 maanden gevaccineerd via het Rijksvaccinatieprogramma.⁴

Onderzoeksdetails

Netwerk meta-analyse tenofovir disoproxil en entecavir⁹

Opzet: systematische review en netwerk meta-analyse

Primair(e) eindpunt(en): incidentie hepatocellulair carcinoom bij verschillende behandelmethoden en het risico op hepatocellulair carcinoom bij de verschillende behandelmethoden

Insluutingscriteria: gerandomiseerde of cohortonderzoeken met patiënten met de diagnose chronische hepatitis B die niet eerder met antivirale middelen werden behandeld. Vervolgens behandeling met tenofovir disoproxil of entecavir monotherapie en als uitkomst diagnose hepatocellulair carcinoom

Aantal geanalyseerde artikelen: na selectie uit 3.113 artikelen werden 27 studies geïncludeerd

Aantal patiënten: 52.373 patiënten met chronische hepatitis B

Kwaliteitsnormen toegepast: Cochrane Collaboration's tool voor randomized controlled trials en Newcastle-Ottawa Scale voor cohortstudies

Beperkingen genoemd door auteurs: alleen cohortstudies en geen gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar. Onvoldoende studies voor subgroep-analyses. Informatie over therapietrouw afwezig in de

Dosering en kosten

Tabel 2. Dosering en kosten van de reverse-transcriptaseremmers¹¹

Reverse-transcriptaseremmer	Toedieningsvorm en sterkte	Dosering	Kosten* per 30 dagen (€)
Entecavir (Baraclude®, merkloos)	tablet 0,5 of 1 mg	1 dd 1 mg (leverdecompensatie) 1 dd 0,5 mg (geen leverdecompensatie)	8,95 - 244,61 (merkloos) 244,61 (merk)
Tenofovir alafenamide (Vemlidy®)	tablet 25 mg	1 dd 25 mg	322,22
Tenofovir disoproxil (Viread®, merkloos)	tablet 245 mg	1 dd 245 mg	12,89 - 120,00 (merkloos) 160,50 (merk)

*gebaseerd op de in april 2022 in de G-Standaard vermelde inkooprij, berekend met behulp van de 'defined daily dose' (DDD)

meeste studies. Niet alle studies vermelden persoonsjaren

Registratie protocol: PROSPERO No. CRD42019132954

Financiering: deze studie werd gefinancierd door National Natural Science Foundation of China (U1905205 en 81871316) en CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2019RU022)

Belangenverstrengeling: geen van de auteurs

Meta-analyse tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide en entecavir¹⁰

Opzet: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

Primair(e) eindpunt(en): virologische respons

Insluitingscriteria: gerandomiseerd of observatief onderzoek. Patiënten met chronische hepatitis B en gediagnosticeerd met behulp van een hepatitis B-virus-DNA-test. Gegevens over virologische respons en detectielimiet hepatitis B-virus-DNA-test bekend. Behandeling met tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide of entecavir of een combinatie

Belangrijke uitsluitingscriteria: patiënten met co-infecties zoals hiv en andere levervirussen

Aantal geanalyseerde artikelen: 28 van in totaal 8.624 studies, 13 gerandomiseerde onderzoeken, 14 cohortstudies en één dwarsdoorsnedeonderzoek

Aantal patiënten: vergelijking tenofovir disoproxil en entecavir: 3.792 patiënten in 17 studies. Vergelijking tenofovir disoproxil en tenofovir alafenamide: 5.192 patiënten in 5 studies

Kwaliteitsnormen toegepast: PRISMA

Methoden vaststellen risico op bias: Newcastle-Ottawa scale (NOS), Cochrane 'risk of bias tool'

Beperkingen genoemd door auteurs: leeftijd, geslacht, hepatitis B-antigeenstatus, stadium cirrose, hepatitis B-virus-DNA-spiegels voor therapie en duur therapie zijn factoren die de virologische respons kunnen beïnvloeden, maar niet zijn meegenomen in de meta-analyse

Registratie protocol: geen registratie protocol vermeld

Financiering: National Natural Science Foundation of China (No. 31770837)

Belangenverstrengeling: geen van de auteurs

Literatuurreferenties

- Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. HIV nucleoside reverse-transcriptaseremmers en HBV nucleoside reverse-transcriptaseremmers. Via: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/hiv_nucleoside_reverse_transcriptaseremmers. en via: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/hbv_nucleoside_reverse_transcriptaseremmers. Geraadpleegd op 10-04-2022

- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- HBV richtsnoer. Via: <https://www.hbvrichtsnoer.nl/>. Geraadpleegd op 17-04-2022.
- RIVM. Hepatitis B-vaccinatie. Publicatie 08-10-2015. Wijziging 23-07-2021. Via: <https://www.rivm.nl/hepatitis-b/hepatitis-b-vaccinatie-buiten-rijksvaccinatieprogramma>. Geraadpleegd op 09-04-2022.
- RIVM. Hepatitis B. Via: <https://www.rivm.nl/hepatitis-b>. Wijziging 05-01-2022. Geraadpleegd op 09-04-2022.
- EMA. Productinformatie Viread®. Via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/viread>. Geraadpleegd op 20-05-2022.
- EMA. Productinformatie Vemlidy®. Via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vemlidy>. Geraadpleegd op 28-05-2022.
- EMA. Productinformatie Baraclude®. Via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/baraclude>. Geraadpleegd op 28-05-2022.
- Huang ZH, Lu GY, Qiu LX, Zhong GH, Huang Y, Yao XM, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in antiviral treatment-naïve chronic hepatitis B patients treated with entecavir or tenofovir disoproxil fumarate: a network meta-analysis. BMC Cancer. 2022 Mar 17;22(1):287. doi: 10.1186/s12885-022-09413-7.
- Ma X, Liu S, Wang M, Wang Y, Du S, Xin Y, et al. Tenofovir Alafenamide Fumarate, Tenofovir Disoproxil Fumarate and Entecavir: Which is the Most Effective Drug for Chronic Hepatitis B? A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Transl Hepatol. 2021 Jun 28;9(3):335-344. doi: 10.14218/JCTH.2020.00164.
- G-Standaard en Informatorium Medicamentorum. Via: KNMP Kennisbank. Via: <https://kennisbank.knmp.nl/search/results>. Geraadpleegd op 27-04-2022.
- Buti M, Marcos-Fosch C, Esteban R. Nucleos(t)ide analogue therapy: The role of tenofovir alafenamide. Liver Int. 2021 Jun;41 Suppl 1:9-14. doi: 10.1111/liv.14848.
- Numans ME, Perquin MJ, Van Putten AM, Richter C, Vrolijk JM, Sijbom M, et al. NHG-Standaard M22. Virushepatitis en andere leveraandoeningen. Maart 2016, in herziening. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/virushepatitis-en-andere-leveraandoeningen>. Geraadpleegd op 10-04-2022.

NIEUW GENEESMIDDEL: RIMEGEPANT BIJ MIGRAINEAANVALLEN

10 augustus 2022

Erik P. Schwarz

Samenvatting

In Nederland hebben twee miljoen mensen regelmatig last van migraine. Naast preventieve medicatie gebruikt een groot deel van deze patiënten ook geneesmiddelen voor de acute behandeling van een migraineaanval. Daarbij zijn de triptanen, naast paracetamol en NSAID's, de hoeksteen van de therapie. Deze middelen werken echter niet bij iedereen of geven bijwerkingen, en soms zijn ze gecontra-indiceerd. Een nieuw geneesmiddel met een ander werkingsmechanisme kan dan eventueel uitkomst bieden. Rimegepant is de eerste in Nederland geregistreerde 'gepant' behorend tot de groep 'calcitonin gene-related peptide' (CGRP)-antagonisten. De vraag is of rimegepant een aanvulling is op de klassieke, in de richtlijn opgenomen geneesmiddelen voor de acute behandeling van een migraineaanval.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Het percentage patiënten dat bij gebruik van rimegepant 2 uur na een migraineaanval pijnvrij is, ligt significant hoger dan bij placebo. Het 'number needed to treat' is 10 tot 13.**
- **In een netwerk meta-analyse met alleen indirecte vergelijkingen lijkt deze effectiviteit echter lager te zijn dan die van de meeste triptanen.**
- **Bij het gebruik van rimegepant zijn tot op heden geen cardiovasculaire bijwerkingen gerapporteerd. In tegenstelling tot de triptanen is rimegepant niet gecontra-indiceerd bij cardiovasculaire aandoeningen.**
- **Gebruik van rimegepant bij migraineaanvallen is aangewezen als alternatief voor paracetamol, NSAID's of triptanen, als deze middelen onvoldoende effectief zijn, gecontra-indiceerd zijn of hinderlijke of ernstige bijwerkingen hebben.**

Nieuwe geneesmiddelen bij migraineaanvallen

Naast paracetamol en NSAID's wordt een migraineaanval al sinds 1991 behandeld met triptanen. Na bijna 30 jaar zijn twee nieuwe klassen geneesmiddelen toegevoegd aan het therapeutisch arsenaal voor migraineaanvallen, de 5HT_{1F}-receptoragonisten en de laagmoleculaire CGRP (calcitonin gene-related peptide)-agonisten. In de literatuur worden de 5HT_{1F}-agonisten ook wel 'ditans' en de laagmoleculaire CGRP-antagonisten ook wel 'gepants' genoemd vanwege het laatste deel van de geneesmiddelen namen. Er is ook een groep hoogmoleculaire CGRP-antagonisten. Deze monoklonale antilichamen zoals erenumab, zijn geregistreerd als profylacticum bij migraine.

De eerste vertegenwoordiger van de 5HT_{1F}-agonisten is lasmiditan. Lasmiditan is in 2019 geregistreerd in de

Verenigde Staten en heeft op 23 juni 2022 in Europa een positief advies tot registratie ontvangen van de CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) van het EMA.¹ Dit middel blijft in dit artikel echter buiten beschouwing.

Recent is rimegepant (Vydura[®]) als eerste 'gepant' in Europa geregistreerd voor de toepassing bij migraine, maar het middel is nog niet in Nederland op de markt. Het is geregistreerd voor de acute en profylactische behandeling van migraine. De profylactische behandeling wordt hier niet besproken, omdat deze pas later is onderzocht. Vydura[®] is een orodispergeerbare tablet, een tablet die in de mond uiteenvalt en zonder vloeistof kan worden ingenomen.² Rimegepant is significant effectiever in het couperen van een migraineaanval dan placebo, gemeten als het percentage patiënten dat na 2 uur pijnvrij is. Het NNT bedraagt 10 tot 13. Het meest hinderlijke migrainesymptoom (fotofobie, fonofobie of misselijkheid) verdwijnt na 2 uur bij significant meer patiënten in de rimegepantgroep dan in de placebogroep (NNT 8 tot 12). Er zijn nog geen cardiovasculaire of hepatotoxische bijwerkingen gerapporteerd, ook niet na 1 jaar gebruik van rimegepant.

Werkzaamheid ten opzichte van placebo

Onderzoeksopzet

Voor de registratie zijn twee gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken naar de werkzaamheid van rimegepant uitgevoerd.^{3,4} In beide registratieonderzoeken werden patiënten geïncludeerd met twee tot acht matige tot ernstige migraineaanvallen per maand. Het gebruik van preventieve migrainemedicatie was toegestaan als dit ten minste 3 maanden voor het onderzoek was gestart. De patiënten kregen 1 tablet rimegepant of placebo mee, die zij bij een migraineaanval met matige tot ernstige pijn moesten innemen. In het eerste onderzoek werd een gewone tablet gebruikt, in het tweede onderzoek een orodispergeerbare tablet. Er waren twee primaire uitkomstmaten, namelijk pijnvrij na 2 uur en het verdwijnen van het meest hinderlijke migrainesymptoom (most bothersome symptom, MBS) na 2 uur. Ook werden de opgetreden bijwerkingen geregistreerd.

Resultaten

In het eerste onderzoek werden 1.072 patiënten gerandomiseerd naar een rimegepantgroep (n = 537) en een placebogroep (n = 535). De deelnemers hadden een gemiddelde leeftijd van 40,6 jaar en het merendeel was vrouw (88,7%). De deelnemers hadden gemiddeld 4,6 migraineaanvallen per maand, met fotofobie (51,9%), misselijkheid (29,6%) of fonofobie (15,3%) als meest hinderlijk migrainesymptoom.³

Tabel 1. Onderzoeksresultaten voor de primaire uitkomstmaten van rimegepant ten opzichte van placebo

	Onderzoek 1			Onderzoek 2		
	rimegepant 75 mg (%)	placebo (%)	verschil (%) (95%BI)	rimegepant 75 mg ODT (%)	placebo (%)	Verschil (%) (95%BI)
Pijnvrij na 2 uur	19,6	12,0	7,6 (3,3-11,9)	21,2	10,9	10,4 (6,5-14,2)
Geen MBS na 2 uur	37,6	25,2	12,4 (6,9-17,9)	35,1	26,8	8,3 (3,4-13,2)

ODT: orodispergeerbare tablet, MBS: meest hinderlijke migrainesymptoom, BI: betrouwbaarheidsinterval

In het tweede onderzoek waren de patiëntkenmerken vergelijkbaar. Er werden 1.351 patiënten ingesloten, 669 in de rimegepantgroep en 682 in de placebogroep. De gemiddelde leeftijd was 40,2 jaar en 85% was vrouw. Ook zij hadden gemiddeld 4,6 migraineaanvallen per maand met fotofobie (57%), misselijkheid (23%) of fonofobie (15%) als meest hinderlijk migrainesymptoom.⁴

In tabel 1 zijn de resultaten voor de primaire uitkomstmaten weergegeven.

In beide onderzoeken zijn in de rimegepantgroep ten opzichte van de placebogroep significant meer patiënten pijnvrij na 2 uur (NNT 10 tot 13) of vrij van het meest hinderlijke migrainesymptoom (NNT 8 tot 12).

Werkzaamheid ten opzichte van de triptanen

In een netwerk meta-analyse werd rimegepant vergeleken met de triptanen (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan en zolmitriptan).⁵

In de literatuur werd gezocht naar gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken met geneesmiddelen die specifiek bij een migraineaanval worden toegepast. De primaire uitkomstmaat was pijnvrij na 2 uur.

Resultaten

Er werden 64 gerandomiseerde onderzoeken bestudeerd, waaronder twee met rimegepant en drie met ubrogepant (geregistreerd in de VS). Het totaal aantal patiënten bedroeg 46.442, het aantal vrouwen varieerde van 74% tot 87% en de leeftijd van 36 tot 43 jaar.

In tabel 2 staan de odds ratio's voor de primaire uitkomstmaat, pijnvrij na 2 uur, van alle onderzochte triptanen en CGRP-antagonisten in hun geregistreerde dosering. De middelen worden vergeleken met placebo en met rimegepant.

De odds ratio van alle onderzochte geneesmiddelen vergeleken met placebo is groter dan 1 voor de primaire uitkomstmaat pijnvrij na 2 uur. De kans dat een patiënt na 2 uur geen migrainepijn meer ervaart, is statistisch significant groter bij het gebruik van een triptaan of een CGRP-antagonist dan bij het gebruik van een placebo. Ook de odds ratio van de meeste triptanen (uitgezonderd frovatriptan en naratriptan) vergeleken met rimegepant is statistisch significant groter dan 1. De kans op werkzaamheid van deze triptanen is dus significant groter dan bij het gebruik van rimegepant. De odds ratio's van rimegepant en ubrogepant verschillen niet significant.

Beschouwing

De meeste van de in de netwerk meta-analyse besproken onderzoeken hebben de effecten van een eenmalige toe-

Tabel 2. Onderzoeksresultaten voor de primaire uitkomstmaat pijnvrij na 2 uur

	Pijnvrij na 2 uur OR (95%BI) t.o.v. placebo	Pijnvrij na 2 uur OR (95%BI) t.o.v. rimegepant
Almotriptan 12,5 mg	2,80 (2,23-3,52)	1,58 (1,07-2,33)
Eletriptan 40 mg	5,68 (4,66-6,91)	3,13 (2,16-4,52)
Frovatriptan 2,5 mg	4,55 (1,73-11,95)	2,55 (0,90-7,18) ns
Naratriptan 2,5 mg	1,74 (1,17-2,58)	0,97 (0,58-1,63) ns
Rizatriptan 10 mg	4,78 (3,79-6,01)	2,73 (1,85-4,02)
Sumatriptan 50 mg	3,46 (2,83-4,23)	1,93 (1,33-2,80)
Sumatriptan 100 mg	4,37 (3,57-5,36)	2,48 (1,71-3,59)
Zolmitriptan 2,5 mg	3,37 (2,78-4,09)	1,90 (1,31-2,74)
Rimegepant 75 mg	1,79 (1,37-2,33)	-
Ubrogepant 50 mg	1,81 (1,32-2,50)	1,04 (0,79-1,37) ns
Ubrogepant 100 mg	2,18 (1,48-3,20)	1,02 (0,74-1,40) ns

OR: odds ratio, BI: betrouwbaarheidsinterval, ns: niet significant.

diening van het middel na een migraineaanval bestudeerd. Het blijft onduidelijk of de waargenomen effecten ook na meerdere behandelingen aanhouden. Daarnaast zijn er geen gerandomiseerde onderzoeken uitgevoerd die de CGRP-antagonisten vergelijken met triptanen, zodat het bewijs uit de netwerk-meta-analyse uitsluitend op indirecte vergelijkingen berust.

Bijwerkingen

Registratieonderzoeken

Misselijkheid wordt in de registratieonderzoeken als bijwerking gerapporteerd in zowel de rimegepantgroep (1,8 tot 2%) als in de placebogroep (0 tot 1,1%), evenals urineweginfectie (resp. 1,5% en 0,6 tot 1,1%). Uit laboratoriumonderzoek zijn geen aanwijzingen voor hepatotoxiciteit gevonden.^{3,4}

De veiligheid op lange termijn (6 tot 12 maanden) is beoordeeld in twee studies met in totaal 2.402 patiënten. Daar zijn geen ernstige bijwerkingen uit naar voren gekomen.²

Netwerk meta-analyse

In de netwerk meta-analyse waarin rimegepant werd vergeleken met de triptanen, werd het aantal opgetreden bijwerkingen onderzocht als secundaire uitkomstmaat. De resultaten voor deze secundaire uitkomstmaat staan in tabel 3.

Tabel 3. Odds ratio's van de in onderzoek gevonden bijwerkingen bij de triptanen en de CGRP-antagonisten ten opzichte van placebo

	Bijwerkingen OR (95%BI) t.o.v. placebo
Almotriptan 12,5 mg	1,16 (0,78-1,72) ns
Eletriptan 40 mg	1,31 (0,97-1,78) ns
Frovatriptan 2,5 mg	1,51 (0,74-3,05) ns
Naratriptan 2,5 mg	1,06 (0,75-1,50) ns
Rizatriptan 10 mg	1,89 (1,36-2,45)
Sumatriptan 50 mg	1,77 (1,39-2,36)
Sumatriptan 100 mg	1,71 (1,32-2,22)
Zolmitriptan 2,5 mg	2,26 (1,76-2,90)
Rimegepant 75 mg	1,25 (0,85-1,84) ns
Ubrogepant 50 mg	0,93 (0,60-1,43) ns
Ubrogepant 100 mg	1,42 (0,86-2,35) ns

OR: odds ratio, BI: betrouwbaarheidsinterval, ns: niet significant.

De odds ratio's voor rimegepant of ubrogepant laten geen significant verschil zien ten opzichte van placebo. Bij enkele triptanen (rizatriptan 10 mg, sumatriptan 50 mg en 100 mg en zolmitriptan 2,5 mg) is de odds ratio significant hoger dan 1 door bijwerkingen op de borst, zoals pijn en drukkend, zwaar of strak gevoel op de borst (6,7% tot 9,0%).

Achtergrondinformatie

Meer informatie over prevalentie, symptomen en pathofysiologie van migraine is terug te vinden in het recent in het Ge-Bu gepubliceerde artikel 'Nieuwe geneesmiddelen voor migraineprofyaxe'.⁶

Behandeling migraineaanval

De geneesmiddelen van keuze bij de acute behandeling van een migraineaanval zijn paracetamol, NSAID's en triptanen.^{7,8} Bij het gebruik van NSAID's zijn 9% tot 20% (NNT 5 tot 11) meer patiënten pijnvrij binnen 2 uur ten opzichte van placebo. Voor diclofenac 50 mg en ibuprofen 400 mg is dit 14% (NNT 7). Bij de verschillende triptanen ligt dit percentage tussen de 16% en 32%, voor sumatriptan 50 mg is dit 16,9% (NNT 6) en voor sumatriptan 100 mg 21,4% (NNT 5).^{9,10,11} Bij 30% van de patiënten zijn triptanen niet effectief en bij 25% van de patiënten ontstaan bijwerkingen zoals klemmend gevoel (op de borst of andere plaats), sedatie, flushing en tintelingen. Triptanen zijn bovendien gecontra-indiceerd bij ischemische hartaandoeningen, coronaire vaatspasmen, perifere vaat-aandoeningen, hypertensie en doorgemaakt myocardinfarct, cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischemic attack (TIA).⁹

Bij een belangrijk deel van de patiënten is de acute behandeling met paracetamol, NSAID's en triptanen niet effectief. Daarnaast kan het langdurig gebruik van deze middelen leiden tot medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH). Deze hoofdpijn die gedurende 15 dagen of meer per maand optreedt, kan ontstaan na het gebruik van analgetica gedurende 15 dagen of meer, of 10 dagen of meer bij het gebruik van triptanen. Het is nog onduidelijk

of langdurig gebruik van rimegepant ook is geassocieerd met het optreden van MOH.

Werkingsmechanisme migrainespecifieke aanvalsmedicatie

De triptanen werken als agonist op de 5HT_{1B/1D}-receptor. Deze middelen geven vasoconstrictie in de craniële vaten en remming van de geactiveerde nociceptieve neuronen, wat leidt tot pijnvermindering.¹² Rimegepant is een antagonist op de 'calcitonin gene-related peptide' (CGRP)-receptor. Het blokkeert de werking van het bij een migraineaanval vrijkomende CGRP, waardoor neurogene inflammatie (dilatatatie van intracranieële arteriën en extravasatie) en activering van nociceptoren op de trigeminuszenuw (verantwoordelijk voor de perceptie van de migrainepijn) worden geantagoneerd.¹² Onder normale fysiologische omstandigheden heeft de potente vaatverwijder CGRP een belangrijke rol bij de cardiovasculaire homeostase in het lichaam.

Uitvoering migraine-onderzoek

De Clinical Trials Subcommittee van de International Headache Society (IHS) heeft richtlijnen geformuleerd voor het uitvoeren van onderzoek naar de acute behandeling van migraine.¹³ In klinische onderzoeken naar de acute behandeling van migraine zijn de volgende primaire, klinische uitkomstmaten gedefinieerd:

- Pijnvrij binnen 2 uur na start van de behandeling uitgedrukt als het percentage patiënten dat van matige of ernstige pijn naar geen pijn gaat. Het bepalen van de hoofdpijnintensiteit wordt op een vierpuntsschaal vastgelegd: 0 = geen pijn, 1 = milde pijn, 2 = matige pijn, 3 = ernstige pijn.
- Afwezigheid van het meest hinderlijke migrainesymptoom, 'most bothersome symptom' (MBS) (misselijkheid, braken, fotofobie of fonofobie) binnen 2 uur na start van de behandeling uitgedrukt als percentage van het totaal aantal patiënten.

Rimegepant

Rimegepant is een laagmoleculaire CGRP-antagonist. Het is geregistreerd voor de "acute behandeling van migraine met of zonder aura bij volwassenen". Daarnaast is het geregistreerd voor de "preventieve behandeling van episodische migraine bij volwassenen die tenminste vier migraineaanvallen per maand hebben".^{14,2}

Rimegepant (Vydura[®]) is een orodispergeerbare tablet van 75 mg, die onder of op de tong onder invloed van speeksel uiteenvalt en wordt geabsorbeerd met een t_{max} van 1,48 uur. De maximale dosering is 75 mg per 24 uur. Onder invloed van vetrijk voedsel in de maag wordt de t_{max} met 1 uur verlengd en de maximale concentratie met 36 tot 53% verlaagd. De verlengde absorptiesnelheid na het eten van vet voedsel wijst niet op een belangrijke rol van oromucosale absorptie. Rimegepant wordt voornamelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd en in mindere mate door CYP2C9. Gelijktijdig gebruik van rimegepant met sterke CYP3A4-remmers en matig tot sterke CYP3A4-inductoren wordt niet aanbevolen. De halfwaardetijd bedraagt 10 tot 12 uur. Rimegepant wordt ook onderzocht bij trigemi-

nusneuralgie.^{15,14} Rimegepant is nog niet in Nederland op de markt en de prijs is nog niet bekend.

Overige CGRP-antagonisten bij migraine

In Europa is op dit moment alleen rimegepant geregistreerd, maar er zijn inmiddels al meer CGRP-antagonisten bekend. De eerst onderzochte CGRP-antagonist is olcegepant, maar de ontwikkeling van dit middel werd gestaakt, omdat het na orale toediening in onvoldoende mate in het lichaam werd opgenomen voor een afdoende therapeutisch effect.¹⁶ Ook telcagepant is niet verder ontwikkeld omdat dit middel hepatotoxisch bleek na chronisch gebruik.¹⁶ Eind 2019 is ubrogepant in de

Verenigde Staten geregistreerd voor de behandeling van migraineaanvallen. Naast rimegepant is ook atogepant in 2021 door de FDA goedgekeurd als migraineprofyaxe. Zavegepant wordt op dit moment onderzocht als migraineprofyaxe.¹⁷

Onderzoeksdetails

Onderzoeksdetails zijn te vinden op de website www.ge-bu.nl

Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website www.ge-bu.nl



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 JJ Baalbergen, specialist medische hulpmiddelen | 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
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629