

## DOSISVERHOOGING VAN ANTIHISTAMINICA BIJ CHRONISCHE SPONTANE URTICARIA

Dit is de laatste papieren uitgave van Ge-Bu. We gaan online door: [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

1 november 2022

Sander van den Bogert

### Samenvatting

De laatste jaren is het bij chronische spontane urticaria (CSU) gemeengoed geworden om antihistaminica van de tweede generatie in hogere doseringen voor te schrijven dan de geregistreerde dosering. De effectiviteit van deze off-label dosisverhoging is alleen aangetoond bij patiënten die onvoldoende reageren op de gebruikelijke doseringen. Het beschikbare bewijs is echter van lage kwaliteit en er kleven ook nadelen aan deze dosisverhoging. Is het zonder meer aan te raden om de dosis van antihistaminica te verhogen bij patiënten met CSU die onvoldoende reageren op de gebruikelijke dosering?

### Ge-Bu Plaatsbepaling

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

- **Het off-label verhogen van de dosering van antihistaminica geeft een beperkte verbetering bij chronische spontane urticaria in geval van onvoldoende respons op de geregistreerde dosering. Dosisverhoging bij andere indicaties is niet onderzocht.**
- **Alleen bij patiënten die onvoldoende respons hebben op de geregistreerde dosering kan ophoging worden overwogen.**
- **Vanwege het gebrek aan kennis over de bijwerkingen bij dosisverhoging is voorzichtigheid geboden, in het bijzonder bij kwetsbare patiëntengroepen en bij patiënten die moeten deelnemen aan het verkeer.**

### Antihistaminica bij chronische spontane urticaria

Antihistaminica behoren tot de meest gebruikte geneesmiddelen bij allergieën. In Nederland krijgen jaarlijks tussen de 1,2 en 1,4 miljoen mensen een oraal antihistaminicum voorgeschreven.<sup>1</sup> Daarnaast worden orale antihistaminica veelvuldig verkocht als zelfzorgmiddel in drogist of apotheek.<sup>2</sup> Antihistaminica werken bij chronische spontane urticaria (CSU) vermoedelijk door stabilisatie van mestcellen en remming van de effecten van histamine.<sup>3</sup>

#### Eerste en tweede generatie antihistaminica

Op basis van het beschikbare bewijs voor effectiviteit kan geen voorkeur voor een specifiek antihistaminicum

worden uitgesproken.<sup>4</sup> Antihistaminica van de tweede generatie (onder andere (des)loratadine, (levo)cetirizine, fexofenadine) verdienen echter de voorkeur boven antihistaminica van de eerste generatie, omdat de tweede generatie antihistaminica in de geregistreerde dosering niet of nauwelijks doordringen in het centrale zenuwstelsel. De bijwerkingen bij geregistreerde doseringen zijn daardoor relatief licht.<sup>4</sup>

Antihistaminica van de eerste generatie (waaronder promethazine en hydroxyzine) worden over het algemeen niet meer geadviseerd bij CSU vanwege de sederende en anticholinerge bijwerkingen en daarmee geassocieerde cognitieve achteruitgang.<sup>5,6</sup> De NHG-richtlijn noemt eerste generatie antihistaminica nog wel als behandeloptie bij nachtelijke jeuk, als aanvulling op gebruik van een tweede generatie antihistaminicum. Dit advies is niet onderbouwd met onderzoek naar de effectiviteit en de bijwerkingen.<sup>7</sup>

#### Verhoging van de dosering bij onvoldoende effectiviteit

In de praktijk wordt de dosering van de tweede generatie antihistaminica veelvuldig off-label verhoogd tot viermaal de geregistreerde dosering. De basis hiervoor is gelegd eind jaren '90 door een klein cross-over onderzoek met 13 CSU-patiënten.<sup>8</sup> Vervolgens is de mogelijkheid om de dosering te verhogen ook in de richtlijnen opgenomen, indien de geregistreerde dosering onvoldoende effect heeft.<sup>9,10</sup> De onderbouwing daarvoor is echter mager gebleven. Zowel de opstellers van de Europese richtlijn als Cochrane bestempelen dosisverhoging als een relevant onderwerp

## I · N · H · O · U · D

**Dosisverhoging van antihistaminica bij chronische spontane urticaria** 85

**SGLT2-remmers bij hartfalen** 90

**Nieuw geneesmiddel: lasmiditan bij migraineaanvallen** 96

**Uitwisselbaarheid van biosimilars** 101

voor vervolgonderzoek.<sup>4,10</sup> Dergelijk onderzoek zal met publiek geld moeten worden gefinancierd aangezien het gaat om goedkope, generiek verkrijgbare geneesmiddelen en er dus voor de farmaceutische industrie geen verdienmodel is om hierin te investeren.

**Epidemiologie en pathofysiologie chronische spontane urticaria**

**Klinische presentatie en pathofysiologie**

Urticaria, netelroos of galbulten in de volksmond is een aandoening waarbij op de huid angio-oedeem en erythematuze zwellingen (kwaddels) met centrale bleekheid ontstaan die vaak hevig jeuken. De klachten worden veroorzaakt door degranulatie van mestcellen en basofiele granulocyten waarbij histamine vrijkomt. Ook andere ontstekingsmediatoren komen vrij waardoor vasodilatatie optreedt en plasma vanuit het vasculaire systeem in het huidweefsel lekt.<sup>11</sup>

**Epidemiologie en classificatie**

Er wordt gesproken van chronische urticaria als de klachten langer dan 6 weken aanhouden. Schattingen wijzen uit dat 1,8% van alle mensen op enig moment chronische urticaria krijgt. Bij 66 tot 93% van de patiënten met chronische urticaria wordt geen uitlokkende factor gevonden. Er is dan sprake van chronische spontane urticaria (CSU). De klachten verlopen veelal in fases van exacerbatie en remissie. Het doel van farmacotherapeutische interventie bij CSU is om een patiënt in remissie te brengen, dan wel een remissie in stand te houden.<sup>7,9,12,13</sup>

**Effectiviteit ophogen dosering**

Een meta-analyse en een systematische review hebben het bewijs onderzocht van het verhogen van de dosering van antihistaminica van de tweede generatie bij CSU.<sup>14,15</sup>

**Meta-analyse Guillen-Aguinaga 2016**

In totaal 15 onderzoeken voldeden aan de inclusiecriteria. Zes studies onderzochten dosisverhoging ten opzichte van placebo en negen studies onderzochten dosisverhoging bij geen respons op de geregistreerde dosering. Vanuit de diverse categorische effectmaten van de afzonderlijke onderzoeken berekenden de auteurs een gestandaardiseerde effectmaat voor responders versus niet-responders aan de hand van een equivalentietabel. Continue effectmaten met betrekking op jeuk werden afzonderlijk geanalyseerd.

Patiënten die een hogere dosering kregen, hadden geen verbetering van symptomen (gemeten met de gestandaardiseerde effectmaat) ten opzichte van placebo vergeleken met patiënten die de normale dosering kregen (RR 1,00, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,96 tot 1,05). De jeuk verbeterde wel statistisch significant, namelijk 0,13 punten op een schaal van 0-3. Het is onduidelijk of deze verbetering ook klinisch relevant is. Een verbetering van het aantal bulten was niet statistisch significant (gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) 0,05 [-0,11 tot 0,22]).

Patiënten die geen respons hadden op de standaarddosering en vervolgens een hogere dosering ontvingen, hadden wel een statistisch significante verbetering van de

gestandaardiseerde effectmaat (RR 2,27 [1,68 tot 2,69]), met een number needed to treat (NNT) van 2,3 [2,1 tot 2,5].

De onderzoekers merken op dat de sterke heterogeniteit van de studies een belangrijke beperking is van bovenstaande bevindingen. De kwaliteit van een aantal studies werd als zwak aangemerkt. Ook varieerde de mate van dosisverhoging per onderzoek, van twee- tot viermaal de standaarddosering.

**Systematische review Sotes 2021**

De systematische review van Sotes et al. bevat een afzonderlijke bespreking van de 14 geïncludeerde onderzoeken naar de effectiviteit van tweede generatie antihistaminica. Deze onderzoeken includeerden deelnemers vanaf een leeftijd van 12 jaar. Van deze onderzoeken waren er slechts vijf placebogecontroleerd. De onderzoekers vonden bewijs op basis van zes onderzoeken dat bij hoger doseren van fexofenadine de klachten beter onder controle te krijgen waren. De grootte van dit effect was dosisafhankelijk. Ook was er enig wetenschappelijk bewijs van effectiviteit bij cetirizine, levocetirizine, desloratadine en rupatadine. De heterogeniteit tussen de onderzoeken was echter dermate groot dat de auteurs geen conclusie konden formuleren die verder strekte dan de individuele onderzoeken.

**Bijwerkingen**

Gerapporteerde bijwerkingen van tweede generatie H1-antihistaminica zijn onder andere een droge mond, sufheid, duizeligheid, hoofdpijn en gewichtstoename.<sup>16</sup> Over het algemeen worden deze bijwerkingen als licht beschouwd. Dit is gebaseerd op het lage percentage uitvallers in de klinische onderzoeken.<sup>4</sup> Echter, met name bij kwetsbare patiënten in aanwezigheid van andere risicofactoren kunnen deze bijwerkingen anders worden ervaren en leiden tot acute situaties zoals vallen, botbreuken en delier.<sup>17,18</sup>

De heterogeniteit van het beschikbare bewijs maakt dat er beperkt zicht is op de bijwerkingen die optreden bij hogere doseringen. Het is plausibel dat bij hogere doseringen de tweede generatie antihistaminica in sterkere mate de bloed-hersenbarrière passeren en daardoor meer bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel geven, zoals sufheid en duizeligheid. Nier- of leveraandoeningen, zwangerschap, lactatie of verkeersdeelname zijn aspecten die niet zijn onderzocht bij dosisverhoging. Bij deze patiënten zijn dus extra risico's verbonden aan het ophogen van de dosering.

**Tabel 1. Standaarddoseringen en onderzochte ophogingen <sup>15</sup>**

Antihistaminicum	Geregistreerde dagdosering bij volwassenen	Onderzochte maximale dosering
Fexofenadine	180 mg	720 mg
Desloratadine	5 mg	20 mg
Cetirizine	10 mg	30 mg
Levocetirizine	5 mg	20 mg
Rupatadine	10 mg	20 mg

## Achtergrondinformatie

### Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van antihistaminica bij (al dan niet allergische) ontstekingsreacties van huid en slijmvliezen is tweeledig. Aan de ene kant wordt de vrijgifte van histamine door onder andere mestcellen verhinderd. Aan de andere kant worden de effecten van histamine geremd door blokkade van de histamine 1 (H1)-receptor.

Antihistaminica blokkeren de biologische activiteit van histamine dat wordt gevormd uit het aminozuur L-histidine. Histamine induceert een variëteit aan acties in het menselijk lichaam, waaronder vasodilatatie, contractie van glad spierweefsel in de darmen, maagzuursecretie en de samentrekkingskracht van cardiaal spierweefsel. Histamine bevindt zich onder andere in mestcellen in de huid. Het activeren van mestcellen, bijvoorbeeld door binding van een door IgE-gebonden allergeen, zorgt voor vrijgifte van histamine. Histamine medieert vervolgens een ontstekingsreactie die onder normale omstandigheden zorgt voor het opruimen van ongewenste stoffen. Bij allergie of urticaria is de prikkelrempel van mestcellen ontregeld waardoor histamine 'onterecht' vrijkomt.<sup>19,20</sup>

### Ontwikkeling

Gedurende de 20ste eeuw werd een reeks aan chemische verbindingen ontwikkeld die in dierexperimenteel onderzoek één of meerdere acties van histamine blokkeerden. Op basis van de bevinding dat specifieke moleculen van deze antihistaminica alleen specifieke acties van histamine blokkeerden, werden histaminereceptoren H1 tot en met H4 geïdentificeerd. Zo werd bijvoorbeeld de H2-receptor ontdekt als aangrijpingspunt voor remming van de maagzuurproductie.<sup>19,21</sup>

Oudere ('eerste generatie') antihistaminica zoals hydroxyzine, promethazine en cyclizine passeren de bloed-hersenbarrière. Deze middelen werden, behalve bij allergie, ook (veelal off-label) toegepast als anxiolyticum, slaapmiddel en anti-emeticum. Nadelige bijwerkingen van de eerste generatie antihistaminica zijn sedatie, slaperigheid, droge mond, urineretentie en obstipatie.

Levocetirizine en desloratadine zijn in Nederland uitsluitend op recept verkrijgbaar, cetirizine en loratadine mogen ook in drogisterijen worden verkocht. De geregistreerde dosering voor levocetirizine en desloratadine is 1 maal per dag 5 mg, voor cetirizine en loratadine is dit 1 maal per dag 10 mg.

## Absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie

De farmacokinetische eigenschappen van de drie meest voorgeschreven antihistaminica zijn weergegeven in tabel 2. Het is echter niet bekend of deze eigenschappen intact blijven als de dosering wordt verhoogd. Bij hogere doseringen kan het metabolisme en eliminatie van een stof zich anders en onvoorspelbaar voordoen, bijvoorbeeld door verzadiging van enzymen.

Vanwege de gewenste snelheid van werking, beïnvloeding van de rijvaardigheid en andere patiëntgebonden factoren kan op basis van de farmacokinetiek het optimale antihistaminicum worden gekozen. De piekplasmaconcentratie wordt bij levocetirizine sneller bereikt. Het effect van levocetirizine treedt daardoor mogelijk sneller in dan bij desloratadine en fexofenadine. Levocetirizine en desloratadine worden grotendeels door de lever gemetaboliseerd. Fexofenadine verlaat het lichaam voor het grootste deel onveranderd. Dit maakt op theoretische gronden fexofenadine geschikt voor patiënten met een leverfunctiestoornis. Uitscheiding van tweede generatie antihistaminica gaat deels via de feces en deels via de urine.<sup>22,23,24,16</sup>

## Gevolgen bij zwangerschap en verkeersdeelname

Antihistaminica passeren de placenta. Op basis van ervaring wordt bij zwangerschap bij voorkeur gekozen voor cetirizine of loratadine. Eerste generatie antihistaminica zijn eigenlijk nooit eerste keus vanwege de sederende eigenschappen. Patiënten die een eerste generatie antihistaminicum gebruiken, mogen geen autorijden tot minimaal 24 uur na inname.<sup>22,23,24,16</sup>

## Onderzoeksdetails

### Meta-analyse<sup>14</sup>

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

**Primair eindpunt:** algemene responspercentages, scores voor jeuk en bulten

**Insluitingscriteria:** studies met patiënten met chronische spontane urticaria of chronische idiopathische urticaria die behandeld werden met antihistaminica in verschillende doseringen, Engelse of Spaanse taal

**Uitsluitingscriteria:** reviews of commentaarartikelen, studies die uitsluitend één dosering onderzochten, studies die een combinatie van aandoeningen of geneesmiddelen onderzochten. Studies met

**Tabel 2. Farmacokinetische aspecten van desloratadine, levocetirizine en fexofenadine** <sup>22,23,24,16</sup>

	Tmax *	T ½	Bij verminderde nierfunctie	Bij verminderde leverfunctie en/of leveraandoeningen
Desloratadine	3 uur	27 uur	met voorzichtigheid gebruiken. Dosisaanpassing echter niet nodig. Verschillen in farmacokinetiek klinisch niet relevant	bij lichte, matige en ernstige
Levocetirizine	ca. 1 uur	8 uur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bij eGFR 30 – 50 ml/min: 50% van de standaarddosering of 1 tablet per 2 dagen</li> <li>• bij eGFR 10 – 30 ml/min: 25% van de standaarddosering of 1 tablet per 3 dagen</li> </ul>	levercirrose: dosering halveren bij lichte, matige en ernstige
Fexofenadine	1-3 uur	11 – 15 uur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bij eGFR 10 – 50 ml/min: 50% van de standaarddosering</li> </ul>	levercirrose: dosering halveren geen nadelige effecten bekend

\* de tijdsduur tot maximale plasmaconcentratie, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate

follow-up van korter dan 2 weken. Ontbrekende data over responspercentages op de standaarddosering, ontbreken van kwantitatieve vergelijking tussen standaarddosering en hogere dosering, ontbreken van differentiatie tussen chronische en niet-chronische urticaria, ontbreken van gegevens over studie-uitval

**Aantal geanalyseerde artikelen:** 15

**Aantal patiënten:** 2.212

**Kwaliteitsnormen toegepast:** PRISMA

**Methode vaststellen risico op bias:** Jadad-score<sup>25</sup>

**Beperkingen genoemd door auteurs:** lage kwaliteit van de beschikbare onderzoeken, aanzienlijke heterogeniteit

**Registratie protocol:** Prospero database CRD42015015747

**Financiering:** geen

**Belangenverstrengeling:** 2 van de 5 auteurs

### Systematische review<sup>15</sup>

**Opzet:** systematisch literatuuronderzoek

**Primair eindpunt:** niet gedefinieerd

**Belangrijkste secundaire uitkomstmaten:** niet gedefinieerd

**Insluitingscriteria:** Engelse of Spaanse taal, patiënten geïncludeerd van 12 jaar of ouder met chronische spontane urticaria die chronisch antihistaminica gebruikten, studies moesten placebo- of actief gecontroleerd zijn. Zowel gerandomiseerde studies als retrospectieve observationele studies kwamen in aanmerking voor inclusie

**Uitsluitingscriterium:** studies die andere soorten urticaria onderzochten

**Aantal geanalyseerde artikelen:** 14

**Aantal patiënten:** 2.175

**Kwaliteitsnormen toegepast:** PRISMA, 2011

Oxford CEbm Evidence Levels of Evidence

**Methode vaststellen risico op bias:** Jadad-score

**Beperkingen genoemd door auteurs:** heterogeniteit, korte follow-up, laag patiëntenaantal

**Registratie protocol:** niet geregistreerd

**Financiering:** geen

**Belangenverstrengeling:** 2 van de 8 auteurs

### Literatuurreferenties

- Zorginstituut Nederland. GIPdatabank. Meerjarentabel gebruikers antihistaminica. Via: <https://www.gipdatabank.nl/>. Geraadpleegd op 18-02-2022.
- Biospace 2021. Via: <https://www.biospace.com/article/over-1-3rd-of-otc-cough-cold-and-allergy-medicines-sold-are-antihistamines/>. Geraadpleegd op 18-02-2022.
- Weller K, Maurer M. Desloratadine inhibits human skin mast cell activation and histamine release. *J Invest Dermatol*. 2009 Nov;129(11):2723-6. doi: 10.1038/jid.2009.134. Epub 2009 Jun 11. PMID: 19516262.
- Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 14;2014(11):CD006137. doi: 10.1002/14651858.CD006137.pub2. PMID: 25397904; PMCID: PMC6481497.
- Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, Holgate ST, Zuberbier T; Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010 Apr;65(4):459-66. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x. Epub 2010 Feb 8. PMID: 20146728.
- Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, Yu O, Crane PK, Larson EB. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015 Mar;175(3):401-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7663. PMID: 25621434; PMCID: PMC4358759.
- Nederlands Huisartsen Genootschap. Verburg AFE, Wiersma Tj NHG-Behandelrichtlijn Urticaria en angio-oedeem. Oktober 2019. Laatste aanpassing juni 2022. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/urticaria-en-angio-oedeem#volledige-tekst>.
- Zuberbier 1996. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. Doi 10.1159/000246281.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie 2015. Chronische spontane urticaria. Multidisciplinaire evidence based richtlijn. Via: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische\\_spontane\\_urticaria/chronische\\_spontane\\_urticaria\\_-\\_korte\\_beschrijving.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische_spontane_urticaria/chronische_spontane_urticaria_-_korte_beschrijving.html)
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-1414. doi: 10.1111/all.13397. PMID: 29336054.
- Saini S, Shams M, Bernstein JA, Maurer M. Urticaria and Angioedema Across the Ages. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):1866-1874. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.030. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32298850.
- Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Dec;35(8):869-73. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03840.x. PMID: 20456386.
- Lang DM. Chronic Urticaria. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387(9):824-831. doi: 10.1056/NEJMr2120166. PMID: 36053507.
- Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016 Dec;175(6):1153-1165. doi: 10.1111/bjd.14768. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27237730.
- Iriarte Sotés P, Armisén M, Usero-Bárcena T, Rodríguez Fernández A, Otero Rivas MM, Gonzalez MT, Meijide Calderón A, Veleiro B; Urtigal, the Galician Group of Interest in Urticaria. Efficacy and Safety of Up-dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review of the Literature. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2021 Jul 26;31(4):282-291. doi: 10.18176/jiaci.0649. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33030434.
- KNMP Kennisbank. Antihistaminica. Via: <https://kennisbank.knmp.nl>. Geraadpleegd op 27-7-2022.
- Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*. 2011 Jan;40(1):23-9. doi: 10.1093/ageing/afq140. Epub 2010 Nov 9. PMID: 21068014.
- American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria®

for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Apr;67(4):674-694. doi: 10.1111/jgs.15767. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30693946.

19. Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol.* 2006 Jan;147 Suppl 1(Suppl 1):S127-35. doi: 10.1038/sj.bjp.0706440. PMID: 16402096; PMCID: PMC1760721.
20. Simons FE. The antiallergic effects of antihistamines (H1-receptor antagonists). *J Allergy Clin Immunol.* 1992 Oct;90(4 Pt 2):705-15. doi: 10.1016/0091-6749(92)90156-v. PMID: 1383310.
21. Smuda C, Bryce PJ. New developments in the use of histamine and histamine receptors. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011 Apr;11(2):94-100. doi: 10.1007/s11882-010-0163-6. PMID: 21104347; PMCID: PMC3068859.
22. CBG-MEB. Productinformatie Aeries. Via: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl>. Geraadpleegd op 16-05-2022.
23. CBG-MEB. Productinformatie Xyzal. Via: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl>. Geraadpleegd op 16-5-2022.
24. CBG-MEB. Productinformatie Telfast. Via: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl>. Geraadpleegd op 16-05-2022.
25. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17(1):1-12. doi: 10.1016/0197-2456(95)00134-4. PMID: 8721797.

## SGLT2-REMMERS BIJ HARTFALEN

23 november 2022 Rutger A. Middelburg, Sander van den Bogert

### Samenvatting

De natrium-glucose-cotransporter (SGLT)2-remmers dapagliflozine en empagliflozine zijn recent geregistreerd voor toepassing bij patiënten met chronisch symptomatisch hartfalen. Na de sterke groei aan voorschriften van SGLT2-remmers bij patiënten met diabetes mellitus type 2 in combinatie met een zeer hoog cardiovasculair risico, komt met deze registraties een nieuwe, grote patiëntengroep in aanmerking voor behandeling met een SGLT2-remmer. De effectiviteit in vergelijking met placebo is in gerandomiseerd onderzoek aangetoond voor een primair samengesteld eindpunt van reductie van ziekenhuisopnames vanwege hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit. Er is geen afname van mortaliteit aangetoond bij patiënten zonder diabetes of met hartfalen met behoud van ejectionfracctie. Bij deze patiëntengroepen is dus de vraag of een afname van ziekenhuisopnames een behandeling met een SGLT2-remmer voldoende rechtvaardigt, aangezien er substantiële bijwerkingen en kosten tegenover staan.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

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

- **De effectiviteit van SGLT2-remmers bij de preventie van mortaliteit bij hartfalen is slechts bewezen voor dapagliflozine bij patiënten met een verminderde ejectionfracctie.**
- **Ook bij patiënten met een verminderde ejectionfracctie dient de geringe te verwachten effectgrootte zorgvuldig afgewogen te worden tegen de mogelijke bijwerkingen en kosten.**
- **Bij patiënten zonder diabetes en met een verminderde ejectionfracctie moet ook rekening worden gehouden met een nog geringere effectgrootte.**
- **Het Ge-Bu beschouwt een risicoreductie van ziekenhuisopnames door hartfalen, zonder ondersteuning met gegevens over de mortaliteit als een slechts beperkt relevant eindpunt.**

### Werkingsmechanisme en bijwerkingen van SGLT2-remmers

In Nederland zijn de natrium-glucose-cotransporter (SGLT)2-remmers canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine en ertugliflozine geregistreerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2.<sup>1</sup> Dapagliflozine en empagliflozine zijn ook geregistreerd voor patiënten zonder diabetes mellitus type 2, met chronisch symptomatisch hartfalen (New York Heart Association (NYHA) klasse II-IV; hierna aangeduid als 'hartfalen') met verminderde ejectionfracctie (linkerventriculaire ejectionfracctie (LVEF) <40%). Deze beide middelen worden ook voor deze toepassing vergoed. Alleen empagliflozine is ook geregistreerd voor patiënten met hartfalen met behoud van ejectionfracctie. Voor deze indicatie is er op dit moment echter geen vergoeding. Alleen dapagliflozine is ook geregistreerd voor patiënten met chronische

nierschade.<sup>2</sup> In 2021 was dapagliflozine goed voor 57% van de voorgeschreven 'defined daily doses' (DDD) van de SGLT2-remmers, empagliflozine voor 38%, canagliflozine voor 5% en ertugliflozine voor minder dan 1%.<sup>3</sup>

### Werkingsmechanisme

SGLT2-remmers blokkeren selectief en reversibel de SGLT2 in het tubulussysteem van de nieren. Dit remt de renale glucosereabsorptie, wat leidt tot uitscheiding van glucose met de urine. Daarnaast wordt door remming van de cotransporter ook meer natrium uitgescheiden in de urine. Hierdoor wordt niet alleen de bloedglucosespiegel verlaagd maar ook de bloeddruk en het gewicht.<sup>1</sup> Van sommige SGLT2-remmers wordt ook aangenomen dat ze de pre- en afterload verminderen (dapagliflozine, empagliflozine) of progressie van nierschade vertragen (dapagliflozine).<sup>1</sup>

### Werkzaamheid

Ge-Bu besteedde eerder aandacht aan de rol van SGLT2-remmers bij de behandeling van diabetes mellitus type 2<sup>4</sup> en van empagliflozine bij cardiovasculaire aandoeningen<sup>5</sup>. De conclusie in beide artikelen was dat de werkzaamheid slechts voor zeer beperkte subgroepen werd aangetoond en dat de kleine geobserveerde effectgroottes mogelijk niet opwegen tegen de verwachte bijwerkingen. Daarom werd terughoudendheid met voorschrijven geadviseerd.

### Bijwerkingen

Ook aan de bijwerkingen van SGLT2-remmers besteedde Ge-Bu eerder in meer detail aandacht.<sup>4</sup> Onder de meest voorkomende bijwerkingen zijn huiduitslag, urogenitale infecties, en (tijdelijke) afname van de nierfunctie. Twee zeldzamere, maar wel zeer ernstige potentiële bijwerkingen zijn diabetische ketoacidose en necrotiserende fasciitis van het perineum (gangreen van Fournier).

### Onderzoeken naar de effectiviteit

In Nederland zijn alleen dapagliflozine en empagliflozine geregistreerd bij hartfalen. Er zijn vier registratiestudies van deze twee SGLT2-remmers beschikbaar en een in 2022 gepubliceerde meta-analyse. Hoewel er in het verleden meerdere meta-analyses zijn gepubliceerd, wordt alleen deze recente en complete meta-analyse in detail besproken<sup>6</sup> evenals de resultaten van vier registratieonderzoeken<sup>7,8,9,10</sup>.

### Meta-analyses effectiviteit bij hartfalen

De auteurs van de in 2022 gepubliceerde meta-analyse doorzochten PubMed, Web of Science en de Cochrane Library op gerandomiseerde studies die SGLT2-remmers vergeleken met placebo bij patiënten met hartfalen.<sup>6</sup> Ze includeerden tien studies met in totaal 23.852 patiënten met hartfalen met en zonder behoud van ejectionfracctie, en met en zonder diabetes. De geïncludeerde studies hadden een mediane follow-up variërend van 0,75 tot 4,2 jaar. Onder de geïncludeerde studies waren ook drie van vier registratiestudies. De vierde registratiestudie, de DELIVER-studie, werd pas na deze meta-analyse gepubliceerd.<sup>8</sup>

Een recentere meta-analyse werd gepubliceerd op dezelfde dag als de DELIVER-studie en includeerde de resultaten van deze studie wel in de analyses.<sup>14</sup> Deze meta-analyse includeerde daarnaast ook de drie andere registratiestudies en de SOLOIST-WHF-studie.<sup>15</sup> De data die in deze meta-analyse gebruikt zijn bevatten echter een fout. Het aantal sterfgevallen door cardiovasculaire oorzaken dat door de EMPEROR-preserved-studie gerapporteerd werd, is niet correct uit de publicatie overgenomen.<sup>10</sup> Hierdoor bestaat er in het resultaat van de analyse van cardiovasculaire sterfte, bij patiënten met behoud van ejection fractie, bias in het voordeel van empagliflozine en dus ook voor SGLT2-remmers in het algemeen. Dit resultaat is het enige dat wezenlijk afwijkt van de resultaten van de meta-analyse die hieronder in meer detail besproken wordt. Deze meta-analyse voegt dan ook, ondanks de inclusie van de DELIVER-studie, geen relevante nieuwe informatie toe aan de eerdere en completere meta-analyse van Cao et al. en zal daarom verder niet in detail besproken worden. Het is wel relevant om op te merken dat alle 14 auteurs van deze meta-analyse belangenverstrengelingen rapporteerden.<sup>14</sup> Dit in tegenstelling tot de hieronder in detail besproken meta-analyse van Cao et al., waarbij geen enkele auteur belangenverstrengeling rapporteerde.<sup>5</sup> Verder is het onduidelijk welke invloed het heeft gehad dat 13 van de 14 auteurs betrokken waren bij de DELIVER-studie en negen bij de DAHA-HF-studie. Deze beide studies worden hieronder in meer detail besproken en beide werden volledig door AstraZeneca gefinancierd.<sup>9,7</sup>

### Mortaliteit bij patiënten met en zonder behoud van ejection fractie

Het eindpunt totale mortaliteit werd gerapporteerd in alle tien de geïncludeerde studies. De hazard ratio (HR) voor totale mortaliteit in de SGLT2-remmersgroep ten opzichte van de placebogroep was 0,90 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,83 tot 0,97). Het eindpunt cardiovasculaire mortaliteit werd gerapporteerd in negen van de tien geïncludeerde studies. De HR voor cardiovasculaire mortaliteit in de SGLT2-remmersgroep ten opzichte van de placebogroep was 0,88 (0,80 tot 0,96).

### Urogenitale infecties

Het eindpunt urogenitale infecties werd gerapporteerd in vier van de tien geïncludeerde studies. De HR voor urogenitale infecties in de SGLT2-remmersgroep ten opzichte van de placebogroep was 1,17 (1,03 tot 1,33).

### Mortaliteit bij patiënten met behoud van ejection fractie

De werking van SGLT2-remmers bij patiënten met hartfalen met behoud van ejection fractie is in het bijzonder relevant, aangezien empagliflozine specifiek ook voor deze groep geregistreerd is. Een vergelijkbare registratieaanvraag voor dapagliflozine ligt voor de hand nu ook de DELIVER-studie is gepubliceerd.<sup>8</sup> Resultaten voor de subgroep patiënten met behoud van ejection fractie werden gerapporteerd in drie van de tien geïncludeerde studies. In deze subgroep was de HR voor cardiovasculaire mortaliteit in de SGLT2-remmersgroep ten opzichte van de placebogroep 0,99 (0,84 tot 1,15). De HR voor totale mortaliteit was 1,00 (0,89 tot 1,13).

### Samengesteld eindpunt

Negen van de tien geïncludeerde studies rapporteerden een samengesteld primair eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en eerste ziekenhuisopname voor hartfalen. De HR voor het optreden van dit samengestelde eindpunt in de SGLT2-remmersgroep ten opzichte van de placebogroep was 0,76 (0,71 tot 0,81).

### Gerandomiseerde onderzoeken effectiviteit bij hartfalen

De eerste studie vergeleek dapagliflozine met placebo bij patiënten met hartfalen met verminderde ejection fractie (LVEF < 40%)<sup>7</sup> en de tweede bij patiënten met hartfalen met behoud van ejection fractie (LVEF > 40%)<sup>8</sup>. De derde vergeleek empagliflozine met placebo bij patiënten met hartfalen met verminderde ejection fractie (LVEF < 40%)<sup>9</sup> en de vierde bij patiënten met hartfalen met behoud van ejection fractie (LVEF > 40%)<sup>10</sup>.

In alle vier de onderzoeken was het primaire eindpunt samengesteld uit opnames en ingrepen voor hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit. Omdat de klinische relevantie van dit samengestelde eindpunt ter discussie staat, (zie Achtergrondinformatie voor een uitgebreide uitleg) richt dit artikel zich verder hoofdzakelijk op effecten op totale en cardiovasculaire mortaliteit. Het is belangrijk om deze beide eindpunten in beschouwing te nemen, omdat een verlaging van de cardiovasculaire mortaliteit irrelevant is als deze niet leidt tot een verlaging van de totale mortaliteit. Daarnaast geeft een verschil in effect tussen deze twee eindpunten een indicatie van de specificiteit van het effect voor de verbetering van het cardiovasculair functioneren. Een overzicht van de resultaten staat in tabel 1.

**Tabel 1. De belangrijkste resultaten m.b.t. cardiovasculaire mortaliteit en totale mortaliteit uit vier gerandomiseerde studies**

Onderzoek	SGLT2-remmers	LVEF	Hazard ratio cardiovasculaire mortaliteit (95% BI)	Incidentieverschil cardiovasculaire mortaliteit per 100 persoonsjaar	Hazard ratio totale mortaliteit (95% BI)	Incidentieverschil totale mortaliteit per 100 persoonsjaar
DAPA-HF <sup>7</sup>	Dapagliflozine	≤40%	0,82 (0,69 - 0,98)	1,4	0,83 (0,71 - 0,97)	1,6
DELIVER <sup>8</sup>	Dapagliflozine	>40%	0,88 (0,74 - 1,05)	0,5	0,94 (0,83 - 1,07)	0,4
EMPEROR-Reduced <sup>9</sup>	Empagliflozine	≤40%	0,92 (0,75 - 1,12)	0,5	0,92 (0,77 - 1,10)	0,6
EMPEROR-Preserved <sup>10</sup>	Empagliflozine	>40%	0,91 (0,76 - 1,09)	0,4	1,00 (0,87 - 1,15)	0,1

LVEF: linkerventrikel ejection fractie

### Dapagliflozine DAPA-HF-studie

In dit gerandomiseerde dubbelblinde fase 3-onderzoek werden 4.744 patiënten met hartfalen (New York Heart Association (NYHA) klasse II, III of IV) met een ejectiefractie kleiner dan 40% geïncludeerd.<sup>7</sup> Randomisatie vond plaats naar 10 mg per dag dapagliflozine oraal of placebo, beide in aanvulling op de aanbevolen standaardtherapie voor symptomatisch hartfalen. De leeftijd in de dapagliflozinegroep was gemiddeld 66,2 jaar en 41,8% had diabetes, voor de placebogroep was dit 66,5 jaar en 41,8%. Tijdens een mediane follow-up van 18,2 maanden trad dood door cardiovasculaire oorzaken op bij 227 van de 2.373 (9,6%) patiënten in de dapagliflozinegroep en bij 273 van de 2.371 (11,5%) patiënten in de placebogroep. De bijbehorende HR was 0,82 (0,69 tot 0,98), overeenkomend met een incidentieverschil van 1,4 uitkomsten/100 persoonsjaar en een 'number needed to treat' (NNT) van 72 voor één jaar. Dood door alle oorzaken trad op bij 276 (11,6%) patiënten in de dapagliflozinegroep en bij 329 (13,9%) patiënten in de placebogroep, HR 0,83 (0,71 tot 0,97), overeenkomend met een incidentieverschil van 1,6 uitkomsten/100 persoonsjaar en een NNT van 63 voor één jaar.

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van (tijd tot) ongeplande ziekenhuisopname of spoedbezoek voor intraveneuze therapie voor hartfalen, of cardiovasculaire mortaliteit. Dit eindpunt trad op bij 386 patiënten (16,3%) in de dapagliflozinegroep en 502 patiënten (21,2%) in de placebogroep, HR 0,74 (0,65 tot 0,85).

### DELIVER-studie

In dit gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek werden 6.263 patiënten met hartfalen (NYHA klasse II, III of IV) en een ejectiefractie groter dan 40% geïncludeerd.<sup>8</sup> Randomisatie vond plaats naar 10 mg per dag dapagliflozine oraal of placebo, beide in aanvulling op de aanbevolen standaardtherapie voor symptomatisch hartfalen. De leeftijd in de dapagliflozinegroep was gemiddeld 71,8 jaar en 44,7% had diabetes, voor de placebogroep was dit 71,5 jaar en 44,9%. Tijdens een mediane follow-up van 2,3 jaar trad dood door cardiovasculaire oorzaken op bij 231 van de 3.131 (7,4%) patiënten in de dapagliflozinegroep en bij 261 van de 3.132 (8,3%) patiënten in de placebogroep, HR 0,88 (0,74 tot 1,05), een niet-significant verschil. Dood door alle oorzaken trad op bij 497 (15,9%) patiënten in de dapagliflozinegroep en bij 526 (16,8%) patiënten in de placebogroep, HR 0,94 (0,83 tot 1,07), eveneens een niet-significant verschil.

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van (tijd tot) ongeplande ziekenhuisopname of spoedbezoek voor intraveneuze therapie voor hartfalen, of cardiovasculaire mortaliteit. Dit eindpunt trad op bij 512 patiënten (16,4%) in de dapagliflozinegroep en 610 patiënten (19,5%) in de placebogroep, HR 0,82 (0,73 tot 0,92).

### Empagliflozine EMPEROR-Reduced-studie

In dit gerandomiseerde dubbelblinde fase 3-onderzoek werden 3.730 patiënten met hartfalen (NYHA klasse II, III

of IV) en een ejectiefractie kleiner dan 40% geïncludeerd.<sup>9</sup> Randomisatie vond plaats naar 10 mg per dag empagliflozine oraal of placebo, beide in aanvulling op de aanbevolen standaardtherapie voor symptomatisch hartfalen. De leeftijd in de empagliflozinegroep was gemiddeld 67,2 jaar en 49,8% had diabetes, voor de placebogroep was dit 66,5 jaar en 49,8%. Tijdens een mediane follow-up van 16 maanden trad dood door cardiovasculaire oorzaken op bij 187 van de 1.863 (10,0%) patiënten in de empagliflozinegroep en bij 202 van de 1.867 (10,8%) patiënten in de placebogroep, HR 0,92 (0,75 tot 1,12), een niet-significant verschil. Dood door alle oorzaken trad op bij 249 (10,1%) patiënten in de empagliflozinegroep en bij 266 (10,7%) patiënten in de placebogroep, HR 0,92 (0,77 tot 1,10), eveneens een niet-significant verschil.

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van (tijd tot) ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit. Dit eindpunt trad op bij 361 patiënten (19,4%) in de empagliflozinegroep en 462 patiënten (24,7%) in de placebogroep, HR 0,75 (0,65 tot 0,86).

### EMPEROR-Preserved-studie

In dit gerandomiseerde dubbelblinde fase 3-onderzoek werden 5.988 patiënten met hartfalen (NYHA klasse II, III of IV) en een ejectiefractie groter dan 40% geïncludeerd.<sup>10</sup> Randomisatie vond plaats naar 10 mg per dag empagliflozine oraal of placebo, beide in aanvulling op de aanbevolen standaardtherapie voor symptomatisch hartfalen. De leeftijd in de empagliflozinegroep was gemiddeld 71,8 jaar en 48,9% had diabetes, voor de placebogroep was dit 71,9 jaar en 49,2%. Tijdens een mediane follow-up van 26,2 maanden trad dood door cardiovasculaire oorzaken op bij 219 van de 2.997 (7,3%) patiënten in de empagliflozinegroep en bij 244 van de 2.991 (8,2%) patiënten in de placebogroep, HR 0,91 (0,76 tot 1,09), een niet-significant verschil. Dood door alle oorzaken trad op bij 422 (14,1%) patiënten in de empagliflozinegroep en bij 427 (14,3%) patiënten in de placebogroep, HR 1,00 (0,87 tot 1,15). Er werd dus geen verschil gevonden tussen beide groepen.

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van (tijd tot) ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit. Dit eindpunt trad op bij 415 patiënten (13,8%) in de empagliflozinegroep en 511 patiënten (17,1%) in de placebogroep, HR 0,79 (0,69 tot 0,90).

### Subgroepanalyses

In de vier registratiestudies werden de geplande subgroepanalyses alleen gedaan voor het primaire, samengestelde eindpunt inclusief ziekenhuisopnames voor hartfalen. Er werden verschillende subgroepen onderzocht:

- patiënten met NYHA klasse III of IV vergeleken met klasse II
- patiënten met een grotere ejectiefractie vergeleken met een kleinere (boven de mediaan<sup>7</sup>, boven de 30%<sup>9</sup>, of boven de 60%<sup>10</sup>)
- patiënten met atriumfibrilleren (dapagliflozine<sup>7</sup>)
- patiënten met een BMI  $\geq 30$  (empagliflozine<sup>9,10</sup>).

Er werden geen statistisch significante verschillen tussen deze subgroepen aangetoond.



## Diabetes mellitus

Voor het primaire eindpunt werd geen verschil gerapporteerd tussen patiënten met of zonder diabetes. Exploratieve analyses van de DAPA-HF-studie werden apart gepubliceerd.<sup>11</sup> In deze analyses werden de resultaten voor alle eindpunten vergeleken tussen patiënten met en zonder diabetes. In de groep met diabetes trad dood door cardiovasculaire oorzaken op bij 121 van de 1.075 (11,3%) patiënten in de dapagliflozinegroep en bij 148 van de 1.064 (13,9%) patiënten in de placebogroep, HR 0,79 (0,63 tot 1,01), een niet-significant verschil. In de groep zonder diabetes ging het om 106 van de 1.298 (8,2%) patiënten in de dapagliflozinegroep en 125 van de 1.307 (9,6%) patiënten in de placebogroep, HR 0,85 (0,66 tot 1,10), eveneens een niet-significant verschil. Dood door alle oorzaken kwam in de groep met diabetes voor bij 143 van de 1.075 (13,3%) patiënten in de dapagliflozinegroep en bij 178 van de 1.064 (16,7%) patiënten in de placebogroep, HR 0,78 (0,63 tot 0,97), overeenkomend met een incidentieverschil van 2,6 uitkomsten/100 persoonsjaar en een NNT van 39 voor één jaar. In de groep zonder diabetes ging het om 133 van de 1.298 (10,2%) patiënten in de dapagliflozinegroep en bij 151 van de 1.307 (11,6%) patiënten in de placebogroep, HR 0,88 (0,70 tot 1,12), een niet-significant verschil.

## Achtergrondinformatie

### Samengestelde eindpunten

De besproken gerandomiseerde studies met empagliflozine gebruiken alle twee een samengesteld primair eindpunt van ziekenhuisopnames voor hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit.<sup>9,10</sup> De studies met dapagliflozine voegen hier nog de uitkomst "spoedbezoek (resultierend in intraveneuze therapie) voor hartfalen" aan toe.<sup>7,8</sup>

### Passen de componenten bij elkaar?

Het is bij het gebruik van samengestelde eindpunten altijd van belang om na te gaan of alle componenten van het eindpunt even belangrijk zijn, een even groot effect laten zien en even vaak voorkomen.<sup>12,13</sup> In de vier besproken studies valt de component van opnames of ingreep voor hartfalen direct op. Deze component wordt in richtlijnen als behandeldoel gezien en kan inderdaad heel relevant zijn. Dit is vooral het geval als de opname veroorzaakt wordt door een blijvende chronische verslechtering van hartfunctie. In de besproken studies is dit echter zeer de vraag. Het is namelijk niet duidelijk of de patiënten opgenomen worden vanwege een tijdelijke verslechtering van symptomen of voor structurele progressie van ziekte. In het eerste geval levert de preventie van een opname waarschijnlijk weinig relevante gezondheidswinst op voor de patiënt. Het is dan ook belangrijk om op te merken dat het samengestelde eindpunt zeer vergelijkbare resultaten liet zien in alle vier de besproken gerandomiseerde studies, bij patiënten met en zonder gereduceerde ejectiefractie en met of zonder diabetes mellitus type 2. De cardiovasculaire mortaliteit was echter wel verschillend tussen deze groepen. Dit laat zien dat de ene component van het samengestelde eindpunt (ziekenhuisopname) niet goed correleert met de andere (cardiovasculaire mortaliteit). Dit is een onwenselijke situatie voor een samengesteld eindpunt.

## Cardiovasculaire versus totale mortaliteit

Daarnaast kan zelfs een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit van beperkte waarde zijn, als deze zich niet vertaalt in een vermindering van de totale mortaliteit. Het is in de besproken studies daarom belangrijk om zowel naar cardiovasculaire mortaliteit als naar totale mortaliteit te kijken. Ziekenhuisopnames vanwege hartfalen en het samengestelde eindpunt waar deze opnames deel van uitmaken zijn niet aantoonbaar gerelateerd aan relevante gezondheidswinst voor de patiënt.

### Verbetering bij suboptimale behandeling?

Tot slot zou beargumenteerd kunnen worden dat het aantonen van een verschil in mortaliteit te moeilijk is bij patiënten die al optimale standaardtherapie ontvangen en daardoor al een lage mortaliteit hebben. Patiënten die, om diverse redenen, niet op optimale standaardtherapie ingesteld kunnen worden, zouden wellicht een grotere mortaliteitsreductie kunnen hebben. Dit is echter niet aangetoond. Hiervoor zouden specifieke studies in deze subgroep van patiënten gedaan moeten worden. Het is niet wenselijk om SGLT2-remmers puur op basis van deze speculatie over een mogelijk groter effect aan deze subgroep voor te schrijven.

## Power en verschillende eindpunten

Voor alle vier de besproken studies is de benodigde studiegrootte berekend op grond van het samengestelde primaire eindpunt. Nadeel hiervan is dat de studie daardoor dus onvoldoende power heeft om betrouwbare uitspraken te kunnen doen voor de afzonderlijke componenten van dit samengestelde eindpunt. Het is dan ook op zich niet verwonderlijk dat gevonden verschillen voor totale en cardiovasculaire mortaliteit meestal niet statistisch significant blijken te zijn. Het feit dat deze uitkomst vooraf te verwachten was doet echter niets af aan het feit dat, ondanks de aanzienlijke omvang van deze studies, geen statistisch significant resultaat voor deze klinisch relevante eindpunten gevonden werd. Hieruit kan derhalve toch geconcludeerd worden dat, als er een effect is, dit zeer klein zal zijn.

Daarnaast is het uitvoeren van een meta-analyse doorgaans de aangewezen manier om betrouwbare uitspraken te kunnen doen over eindpunten waarvoor in de originele studies onvoldoende power was. In dit geval blijkt ook uit de besproken meta-analyse enkel een beperkt verschil in mortaliteit voor patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefractie en geen verschil in mortaliteit voor patiënten met hartfalen met behoud van ejectiefractie die behandeld werden met een SGLT2-remitter.

## Onderzoeksdetails

### Meta-analyse<sup>6</sup>

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

**Primair(e) eindpunt(en):** voor werkzaamheid een samengesteld eindpunt van eerste ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit en voor veiligheid ernstige bijwerkingen

**Belangrijke secundaire uitkomstmaten:** eerste ziekenhuisopname voor hartfalen, cardiovasculaire

mortaliteit, totale mortaliteit, ernstige cardiovasculaire complicaties, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, acute nierschade, urineweginfecties, hypoglykemie, ondervulling, amputatie en botbreuken

**Insluitingscriteria:** gerandomiseerde onderzoeken waarin SGLT2-remmers vergeleken werden met placebo bij patiënten met hartfalen (of een subgroep-analyse van patiënten met hartfalen)

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** niet alle benodigde gegevens gerapporteerd

**Aantal geanalyseerde artikelen:** 10

**Aantal patiënten:** 23.825

**Follow-up:** mediane follow-up varieerde van 0,75 tot 4,2 jaar

**Financiering:** geen

**Belangenverstrengeling:** geen

### DAPA-HF

**Onderzoeksnaam:** DAPA-HF

**Opzet:** gerandomiseerd, multi-center, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek

**Insluitingscriteria:** >18 jaar, hartfalen (New York Heart Association functional klasse II–IV), ejectiefractie (EF) van  $\leq 40\%$ , N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) >600 pg/ml of >400 pg/ml en ziekenhuisopname voor hartfalen in afgelopen 12 maanden

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** diabetes mellitus type 1, hypotensie, of eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA

**Interventie:** dapagliflozine (10 mg dd)

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** samengesteld eindpunt van (tijd tot) ongeplande ziekenhuisopname of spoedbezoek voor intraveneuze therapie voor hartfalen, of cardiovasculaire mortaliteit

**Beoogd patiëntenaantal en power:** 844 primaire eindpunten beoogd, verwacht benodigd aantal patiënten 4.500

**Randomisatie:** blokrandomisatie, gestratificeerd naar diabetes

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

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

**Aantal ingesloten patiënten:** 4.744

**Trialregistratie:** clinicaltrials.gov: NCT03036124

**Financiering:** AstraZeneca

**Belangenverstrengeling:** 32 van de 38 auteurs

### DELIVER<sup>8</sup>

**Onderzoeksnaam:** DELIVER

**Opzet:** gerandomiseerd, multi-center, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek

**Insluitingscriteria:**  $\geq 40$  jaar, hartfalen (New York Heart Association functional klasse II–IV), ejectiefractie (EF) van  $> 40\%$ , structurele hartafwijkingen, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) >300 pg/ml of >600 pg/ml en atriumfibrilleren

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** SGLT2-remmer in 4 weken voor inclusie, diabetes mellitus type 1, of eGFR <25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA

**Interventie:** dapagliflozine (10 mg dd)

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** samengesteld eindpunt van (tijd tot) ongeplande ziekenhuisopname of spoedbezoek voor hartfalen, of cardiovasculaire mortaliteit. Vervolgd voor minimaal 13,5 en maximaal 39 maanden

**Beoogd patiëntenaantal en power:** 6.100 patiënten leveren naar verwachting 1.117 primaire eindpunten, om met 93% power een hazard ratio van 0,80 aan te kunnen tonen

**Randomisatie:** blokrandomisatie, gestratificeerd naar diabetes

**Blinding:** geblindeerd voor patiënten en onderzoekers

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

**Aantal ingesloten patiënten:** 6.263

**Trialregistratie:** clinicaltrials.gov: NCT03619213

**Financiering:** AstraZeneca

**Belangenverstrengeling:** 35 van de 42 auteurs

### EMPEROR-Reduced<sup>9</sup>

**Onderzoeksnaam:** EMPEROR-Reduced

**Opzet:** gerandomiseerd, multi-center, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek

**Insluitingscriteria:** >18 jaar, >3 maanden chronisch hartfalen (New York Heart Association functional klasse II–IV), ejectiefractie (EF) van  $\leq 40\%$ , N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) >600 pg/ml tot >5000 pg/ml afhankelijk van ejectiefractie en aanwezigheid van atriumfibrilleren, BMI <45

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** myocard- of herseninfarct, of cardiovasculaire chirurgie in de afgelopen 90 dagen

**Interventie:** empagliflozine (10 mg dd)

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** samengesteld eindpunt van (tijd tot) ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit

**Beoogd patiëntenaantal en power:** 841 primaire eindpunten beoogd, verwacht benodigd aantal patiënten 2.850, met optie om tot 4.000 te includeren, tijdens studie aangepast naar 3.600

**Randomisatie:** blokrandomisatie, gestratificeerd naar regio, diabetes en eGFR

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

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

**Aantal ingesloten patiënten:** 3.730

**Trialregistratie:** clinicaltrials.gov: NCT03057977

**Financiering:** Boehringer Ingelheim en Eli Lilly

**Belangenverstrengeling:** 38 van de 39 auteurs

### EMPEROR-Preserved<sup>10</sup>

**Onderzoeksnaam:** EMPEROR-Preserved

**Opzet:** gerandomiseerd, multi-center, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek

**Insluitingscriteria:** >18 jaar, >3 maanden chronisch hartfalen (New York Heart Association functional klasse II–IV), ejectiefractie van  $> 40\%$ , N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) >300 pg/ml en atriumfibrilleren, of NT-proBNP >900 pg/ml, BMI <45

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** myocard- of herseninfarct, of cardiovasculaire chirurgie in de afgelopen 90 dagen

**Interventie:** empagliflozine (10 mg dd)

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** samengesteld eindpunt van (tijd tot) ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit

**Beoogd patiëntenaantal en power:** 841 primaire eindpunten beoogd, verwacht benodigd aantal patiënten 4.126, met optie om tot 6.000 te includeren

**Randomisatie:** blokrandomisatie, gestratificeerd naar regio, diabetes, eGFR, BSA en LVEF

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

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

**Aantal ingesloten patiënten:** 5.988

**Trialregistratie:** clinicaltrials.gov: NCT03057951

**Financiering:** Boehringer Ingelheim en Eli Lilly

**Belangenverstrengeling:** 34 van de 41 auteurs

#### Literatuurreferenties

- Zorginstituut Nederland. Diemen: Farmacotherapeutisch Kompas, 2021. Via: [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/sglt2\\_remmers](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/sglt2_remmers). Geraadpleegd op 01-11-2022.
- Zorginstituut Nederland. Diemen: Farmacotherapeutisch Kompas, 2021. Via: [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/regeling-zorgverzekering?anchor=B\\_130](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/regeling-zorgverzekering?anchor=B_130) en [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/regeling-zorgverzekering?anchor=B\\_86](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/regeling-zorgverzekering?anchor=B_86) en [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/regeling-zorgverzekering?anchor=B\\_93](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/regeling-zorgverzekering?anchor=B_93) en [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/regeling-zorgverzekering?anchor=B\\_117](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/regeling-zorgverzekering?anchor=B_117). Geraadpleegd op 01-11-2022.
- Zorginstituut Nederland, GIPdatabank [https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B\\_01-basis&geg=ddd&item=A10BK](https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=ddd&item=A10BK). Geraadpleegd op 01-11-2022.
- Van den Bogert S. SGLT-2-remmers bij diabetes mellitus type 2. Slikken voor zoete koek? *Gebu*. 2021;55(5):41-46.
- Anoniem. Werkzaamheid empagliflozine op cardiovasculaire aandoeningen. *Gebu*. 2015;49(11):131-132.
- Cao Y, Li P, Li Y, Han Y. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure: an updated meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2022 Jun;9(3):1942-1953. doi: 10.1002/ehf2.13905. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35338608; PMCID: PMC9065870.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bøhlhávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlávek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36027570.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449189.
- Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett J, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD, Johanson P, Greasley PJ, Boulton D, Bengtsson O, Jhund PS, McMurray JJV. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1353-1368. doi: 10.1001/jama.2020.1906. Erratum in: *JAMA*. 2021 Apr 6;325(13):1335. PMID: 32219386; PMCID: PMC7157181.
- Anoniem. Keuze en interpretatie van uitkomstmaten in gerandomiseerd onderzoek. *Gebu*. 2014;48(7):71-78.
- Van Deventer KR, Janssens HJ. Klinische relevantie van onderzoeksuitkomsten. Wat schiet de patiënt ermee op? *Gebu*. 2019;53(1):1-11.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):757-767. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36041474.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Komajda M, Testani JM, Wilcox CS, Ponikowski P, Lopes RD, Verma S, Lapuerta P, Pitt B; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):117-128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33200892.

# NIEUW GENEESMIDDEL: LASMIDITAN BIJ MIGRAINEAANVALLEN

5 december 2022

Erik P. Schwarz

bij placebo. Bij indirecte vergelijking met de triptanen lijkt lasmiditan minder effectief te zijn. De centrale bijwerkingen, zoals duizeligheid en sedatie, kunnen hinderlijk zijn.

## Samenvatting

Voor de acute behandeling van een migraineaanval zijn in 2022 twee nieuwe geneesmiddelen geregistreerd. Het gaat om de eerder in het Ge-Bu beschreven 'calcitonin gene-related peptide' (CGRP)-antagonist rimegepant en de 5HT<sub>1F</sub>-agonist lasmiditan. Nieuwe middelen kunnen een welkome aanvulling zijn, omdat de huidige behandeling met triptanen niet bij iedereen werkt, bijwerkingen geeft of gecontra-indiceerd is bij cardiovasculaire aandoeningen. Uit onderzoek blijkt dat lasmiditan de migrainepijn en het meest hinderlijke migrainesymptoom binnen 2 uur effectief kan couperen. Onderzoek toont ook aan dat het zeer vaak centrale bijwerkingen geeft. De vraag is of het effectiviteits- en bijwerkingenprofiel van lasmiditan voordelen biedt ten opzichte van het profiel van de nu toegepaste triptanen.

## Ge-Bu Plaatsbepaling

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

- **Het percentage patiënten dat bij gebruik van lasmiditan 2 uur na een migraineaanval pijnvrij is, ligt 10% tot 21% hoger dan bij gebruik van placebo. Het 'number needed to treat' is 5 tot 10.**
- **In een netwerk meta-analyse met alleen indirecte vergelijkingen lijkt de effectiviteit van lasmiditan vergelijkbaar met rimegepant, maar minder dan die van sumatriptan.**
- **Lasmiditan heeft centrale bijwerkingen zoals duizeligheid (14% tot 24%) en sedatie (5,5% tot 8,5%). Het geeft geen coronaire vasoconstrictie en is daarom in tegenstelling tot de triptanen, niet gecontra-indiceerd bij cardiovasculaire aandoeningen.**
- **Indien de toegepaste migrainemedicatie niet effectief is, niet wordt verdragen of gecontra-indiceerd is, kan lasmiditan worden overwogen. De relatief veel voorkomende centrale bijwerkingen kunnen hinderlijk zijn.**

## Nieuwe geneesmiddelen bij migraineaanvallen

In 2022 heeft de acute behandeling van een migraineaanval een sterke impuls gekregen door de registratie van twee nieuwe geneesmiddelen. Het Ge-Bu publiceerde eerder al een artikel over rimegepant, een 'calcitonine gene-related peptide' (CGRP)-antagonist bij migraineaanvallen.<sup>1</sup> Daar is inmiddels de 5HT<sub>1F</sub>-agonist lasmiditan bij gekomen. In tegenstelling tot de triptanen, die behalve 5HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonisten matige 5HT<sub>1F</sub>-receptoragonisten zijn, is lasmiditan een zeer selectieve 5HT<sub>1F</sub>-receptoragonist. Dit leidt tot een verminderde CGRP-afgifte zonder directe vasoconstrictie, waardoor de migrainepijn afneemt. Na inname van lasmiditan zijn significant meer migrainepatiënten pijnvrij na 2 uur dan na inname van placebo, met een 'number needed to treat' (NNT) van 5 tot 10. Ook het percentage patiënten bij wie het meest hinderlijke migrainesymptoom na 2 uur is verdwenen, is significant hoger bij lasmiditan dan

## Werkzaamheid ten opzichte van placebo

Lasmiditan is tot op heden de enige in fase 3-studies onderzochte 5HT<sub>1F</sub>-agonist. De werkzaamheid is onderzocht in drie gerandomiseerde placebogecontroleerde registratiestudies bij patiënten met drie tot acht migraineaanvallen per maand.<sup>2,3,4</sup> In deze zogenoemde SAMURAI-, SPARTAN-, en CENTURION-onderzoeken was het merendeel vrouw (84%) met een gemiddelde leeftijd van 42 jaar. Zij hadden gemiddeld vijf migraineaanvallen per maand. De meest hinderlijke migrainesymptomen waren fotofobie, misselijkheid of fonofobie.

## SAMURAI-onderzoek

### Onderzoeksopzet

In de SAMURAI-studie werden patiënten gerandomiseerd naar drie groepen en behandeld met 100 mg of 200 mg lasmiditan of placebo. Patiënten met een coronaire hartziekte, klinisch relevante aritmie of onbehandelde hypertensie werden uitgesloten. De primaire uitkomstmaat was pijnvrij na 2 uur na het innemen van 200 mg lasmiditan. De belangrijkste secundaire uitkomstmaten waren pijnvrij na 2 uur na gebruik van 100 mg lasmiditan en verdwijnen van het meest hinderlijke migrainesymptoom ('most bothersome symptom', MBS) na 2 uur.<sup>2</sup>

### Resultaten

In totaal werden 2.231 patiënten gerandomiseerd, van wie 1.856 patiënten het middel daadwerkelijk innamen. Zij werden verdeeld over een lasmiditan 100 mg-groep (630 pat.), lasmiditan 200 mg-groep (609 pat.) en de placebogroep (617 pat.). Van deze patiënten had 77,9% naast migraine ten minste één cardiovasculaire risicofactor. De uitkomsten werden in de gemodificeerde intention-to-treat (mITT)-populatie (1.545 pat.) bepaald. De mITT is de populatie die de medicatie had ingenomen binnen 4 uur na aanvang van een migraineaanval van matig tot ernstige intensiteit en één effectiviteitsgegeven in het elektronisch dagboek had genoteerd. In de lasmiditan 200 mg-groep waren 167 van de 518 patiënten (32,2%) 2 uur na inname pijnvrij (de primaire uitkomstmaat) ten opzichte van 80 van de 524 patiënten (15,3%) in de placebogroep (odds ratio (OR) 2,6 [95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 2,0 tot 3,6], NNT 6). Een overzicht van alle resultaten staat in tabel 1 en tabel 2.

## SPARTAN-onderzoek

In het SPARTAN-onderzoek werden de patiënten in vier groepen behandeld met 50 mg, 100 mg of 200 mg lasmiditan of met placebo. In tegenstelling tot het SAMURAI-onderzoek werden patiënten met een coronaire hartziekte, klinisch relevante aritmie of onbehandelde hypertensie en patiënten met een cardiovasculaire risicofactor (leeftijd, cholesterol, systolische bloeddruk, diabetes of roken) toegelaten tot het onderzoek. De primaire uitkomstmaten

waren pijnvrij na 2 uur en het verdwijnen van het meest hinderlijke migrainesymptoom na 2 uur.<sup>3</sup>

### Resultaten

In totaal werden 2.869 patiënten gerandomiseerd, van wie 2.583 patiënten een tablet hadden ingenomen. Zij werden behandeld met lasmiditan 50 mg (654 pat.), lasmiditan 100 mg (635 pat.), lasmiditan 200 mg (649 pat.) of placebo (645 pat.). Bijna 80% had een cardiovasculaire risicofactor en 6% een cardiovasculaire ziekte. De resultaten werden bepaald in de mITT-populatie (2.156 pat.). In de lasmiditan 50 mg-groep waren 159 van de 556 patiënten (28,6%) 2 uur na inname pijnvrij ten opzichte van 115 van de 540 patiënten (21,3%) in de placebogroep (OR 1,5 [95%BI 1,1 tot 1,9], NNT 14), in de lasmiditan 100 mg-groep waren dit 167 van de 532 patiënten (31,4%, OR 1,7 [1,3 tot 2,2], NNT 10) en in de lasmiditan 200 mg-groep 205 van de 528 patiënten (38,8%, OR 2,3 [1,8 tot 3,1], NNT 6).

### CENTURION-onderzoek

#### Onderzoeksopzet

De CENTURION-studie werd opgezet om de effectiviteit van lasmiditan bij vier migraineaanvallen te onderzoeken in plaats van één, in tegenstelling tot de SAMURAI- en de SPARTAN-studie. Migrainepatiënten, inclusief die met een cardiovasculaire risicofactor of ziekte, werden gerandomiseerd naar een groep die werd behandeld met 100 mg lasmiditan of 200 mg lasmiditan of een controlegroep. Deze controlegroep kreeg een placebo en bij de derde of vierde aanval ook lasmiditan 50 mg. De twee primaire uitkomstmaten waren pijnvrij na 2 uur na de eerste migraineaanval en pijnvrij na 2 uur bij tenminste twee van de drie migraineaanvallen. Een van de secundaire uitkomstmaten was het verdwijnen van het meest hinderlijke migrainesymptoom na 2 uur.<sup>4</sup>

### Resultaten

In totaal werden 1.613 patiënten gerandomiseerd, waarvan 1.296 een eerste migraineaanval volgens protocol behandelden. 419 patiënten kregen 100 mg lasmiditan, 434 patiënten 200 mg lasmiditan en 443 werden toegewezen aan de controlegroep. Van deze patiënten had 59% een cardiovasculaire ziekte of risicofactor. Pijnvrij na 2 uur waren 108 van de 419 patiënten (25,8%) in de lasmiditan 100 mg-groep (OR 3,8 [95%BI 2,6 tot 5,7], NNT 6) en 127 van de 434 patiënten (29,3%) in de lasmiditan 200 mg-groep (OR 4,6 [3,1 tot 6,8], NNT 5) ten opzichte van 37 van de 443 patiënten (8,4%) in de placebogroep. Uit het CENTURION-onderzoek bleek verder dat het percentage patiënten dat bij twee van de drie migraineaanvallen na 2 uur pijnvrij was, significant hoger lag in de lasmiditan 100 mg-groep (49 van de 340 patiënten, 14,4%, OR 3,8 [2,1 tot 6,8]) en de lasmiditan 200 mg-groep (82 van de 336 patiënten, 24,4%, OR 7,2 [4,1 tot 12,7]) dan in de placebogroep (16 van de 373 patiënten, 4,3%).

### Odds ratio of relatieve risico?

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek is het gebruikelijk het relatieve risico (RR) van de interventie te berekenen.<sup>5</sup> In de onderzoeken met lasmiditan is er voor gekozen om de odds ratio (OR) te bepalen. Omdat het effect van lasmiditan relatief hoog is (ongeveer 30%), geeft de berekening van de OR een hogere waarde dan de RR. Daarmee ontstaat een positiever beeld van het effect van lasmiditan. De auteurs geven geen reden voor het gebruik van de OR in plaats van het RR.

### Werkzaamheid ten opzichte van andere migrainemiddelen

In een eerder in Ge-Bu besproken netwerk meta-analyse werd lasmiditan vergeleken met de triptanen, zoals het

**Tabel 1. Percentage patiënten pijnvrij na 2 uur in de SAMURAI-, SPARTAN- en CENTURION-onderzoeken**

Pijnvrij na 2 uur	Lasmiditan 50mg OR(95%BI)	Lasmiditan 100mg OR(95%BI)	Lasmiditan 200mg OR(95%BI)	Placebo	NNT Lasmiditan 100 mg	NNT Lasmiditan 200 mg
SAMURAI	-	28,2% 2,2 (1,6-3,0)	32,2% 2,6 (2,0-3,6)	15,3%	8	6
SPARTAN	28,6% 1,5 (1,1-1,9)	31,4% 1,7 (1,3-2,2)	38,8% 2,3 (1,8-3,1)	21,3%	10	6
CENTURION	-	25,8% 3,8 (2,6-5,7)	29,3% 4,6 (3,1-6,8)	8,4%	6	5

BI: betrouwbaarheidsinterval, NNT: number needed to treat, OR: odds ratio

**Tabel 2. Percentage patiënten vrij van het meest hinderlijke migrainesymptoom (MBS) na 2 uur in de SAMURAI-, SPARTAN- en CENTURION-onderzoeken**

MBS-vrij na 2 uur	Lasmiditan 50mg OR(95%BI)	Lasmiditan 100mg OR(95%BI)	Lasmiditan 200mg OR(95%BI)	Placebo
SAMURAI	-	40,9% 1,7 (1,3-2,2)	40,7% 1,6 (1,3-2,1)	29,5%
SPARTAN	40,8% 1,4 (1,1-1,8)	44,2% 1,6 (1,2-2,0)	48,7% 1,9 (1,4-2,4)	33,5%
CENTURION	-	40,4% 1,7 (1,3-2,4)	39,0% 1,6 (1,2-2,2)	28,0%

BI: betrouwbaarheidsinterval, OR: odds ratio

meest voorgeschreven sumatriptan en rizatriptan, en de laagmoleculaire CGRP-antagonisten, zoals rimegepant.<sup>6,1</sup> Er werden in deze netwerk meta-analyse ook vier onderzoeken met lasmiditan geïnccludeerd, een 'proof of concept trial', een fase 2-onderzoek, het SAMURAI- en het SPARTAN-onderzoek.

### Resultaten

In tabel 3 staan de odds ratio's voor de primaire uitkomstmaat, pijnvrij na 2 uur, van lasmiditan, sumatriptan, rizatriptan en rimegepant ten opzichte van placebo en ten opzichte van lasmiditan 100 mg.

Voor de primaire uitkomstmaat pijnvrij na 2 uur ten opzichte van placebo liggen de odds ratio's statistisch significant boven de 1. Dat betekent dat de kans dat een patiënt na 2 uur geen pijn meer ervaart na gebruik van een migraine-middel significant groter is dan na het gebruik van een placebo. Uit de indirecte vergelijking met lasmiditan 100 mg blijkt dat er geen significant verschil is met de kans op pijnvrij na 2 uur van lasmiditan 50 mg of rimegepant 75 mg. De kans op werkzaamheid van sumatriptan en rizatriptan is significant groter dan bij het gebruik van lasmiditan, maar ook deze conclusie berust op een indirecte vergelijking.

### Bijwerkingen

#### Onderzoeksoepzet

In de SAMURAI-, SPARTAN- en CENTURION-onderzoeken was het optreden van bijwerkingen geen uitkomstmaat, maar werden deze bijwerkingen wel vastgelegd. In de open-label GLADIATOR-vervolgstudie werden de langetermijnbijwerkingen van lasmiditan onderzocht.<sup>7,8,9</sup> Daarnaast is in de netwerk meta-analyse het aantal opgetreden bijwerkingen als secundaire uitkomstmaat bestudeerd.<sup>6</sup>

In het open-label onderzoek GLADIATOR zijn patiënten uit de SAMURAI- en SPARTAN-studies in twee groepen

behandeld met 100 mg of 200 mg lasmiditan en gedurende een jaar gevolgd. Het primaire doel was de veiligheid van lasmiditan te onderzoeken en te kijken welke bijwerkingen ontstaan na gebruik gedurende langere tijd.<sup>7,8,9</sup>

### Resultaten

In het GLADIATOR-onderzoek werden 2.171 patiënten gerandomiseerd. Van dit cohort hadden 2.030 patiënten tenminste één migraineaanval behandeld met 100 mg lasmiditan (991 pat.) of 200 mg (1.039 pat.). In totaal werden 19.879 migraineaanvallen behandeld. Het merendeel van de patiënten was vrouw (85%) met een gemiddelde leeftijd van 43 jaar. In 82% van deze patiënten kwam tenminste één cardiovasculaire risicofactor voor. De uitval in dit onderzoek was hoog (52%). De belangrijkste redenen om het onderzoek te staken waren de dagelijkse last voor de patiënt om een e-dagboek bij te houden (22%) en de opgetreden bijwerkingen (13%). Het aantal gevonden bijwerkingen in de lasmiditan 100 mg- en 200 mg-groepen werd gecombineerd. De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen waren duizeligheid en sedatie (tabel 4). Daarnaast zijn ook de cardiovasculaire bijwerkingen weergegeven in tabel 4. Van de cardiovasculaire bijwerkingen kwamen palpaties het meest voor.<sup>7,8,9</sup>

#### Netwerk meta-analyse

De resultaten van het aantal gevonden bijwerkingen in de netwerk meta-analyse zijn in tabel 5 weergegeven.

De odds ratio's van het aantal bijwerkingen van lasmiditan laten een dosisafhankelijk significant verschil zien ten opzichte van placebo. Duizeligheid (14% tot 24%) is de meest gerapporteerde bijwerking. Meestal begint deze na 30 tot 40 minuten en houdt 1,5 tot 2 uur aan. Daarnaast wordt sedatie (5,5% tot 8,5%) frequent gemeld, en daarom mag gedurende 8 uur na inname geen voertuig worden

Tabel 3. Onderzoekresultaten voor de primaire uitkomstmaat pijnvrij na 2 uur

Migrainemiddel	Pijnvrij na 2 uur OR (95%BI) t.o.v. placebo	Pijnvrij na 2 uur OR (95%BI) t.o.v. lasmiditan 100 mg
Lasmiditan 50 mg	1,62 (1,13-2,34)	0,86 (0,57-1,30) ns
Lasmiditan 100 mg	1,91 (1,42-2,57)	-
Lasmiditan 200 mg	2,52 (1,87-3,38)	geen gegevens
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)
Rizatriptan 10 mg	4,78 (3,79-6,01)	2,55 (1,68-3,87)
Rimegepant 75 mg	1,79 (1,37-2,33)	1,25 (0,95-1,64) ns

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

Tabel 4. Meest voorkomende en cardiovasculaire bijwerkingen bij het gebruik van lasmiditan 100 of 200 mg

Bijwerkingen	Duizeligheid (placebo) %	Sedatie (placebo) %	Cardiovasculair (placebo) %
SAMURAI	14,4 (3,4)	5,5 (2,3)	0,7 (0,3)
SPARTAN	18,1 (2,5)	5,5 (2,0)	0,6 (0,2)
CENTURION	24,4 (4,6)	5,9 (1,4)	0
GLADIATOR	18,5	8,5	0

**Tabel 5. Odds ratio's van het aantal bijwerkingen van de meest voorgeschreven triptanen en de nieuwe migrainemiddelen ten opzichte van placebo**

Migrainemiddel	OR (95%BI) bijwerkingen vs. placebo
Lasmiditan 50 mg	2,95 (1,81-4,81)
Lasmiditan 100 mg	4,27 (2,84-6,44)
Lasmiditan 200 mg	5,66 (3,71-8,63)
Sumatriptan 50 mg	1,77 (1,39-2,36)
Sumatriptan 100 mg	1,71 (1,32-2,22)
Rizatriptan 10 mg	1,89 (1,36-2,45)
Rimegepant 75 mg	1,25 (0,85-1,84) ns

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

bestuurd. Verreweg het grootste deel van de bijwerkingen is mild tot matig en van voorbijgaande aard. Daarnaast lijkt de incidentie van bijwerkingen in onderzoek af te nemen bij langdurig gebruik. Dit komt mogelijk doordat patiënten die een bijwerking ervaren, stoppen met het onderzoek. Bij patiënten die lasmiditan 100 mg gebruikten bij vijf of meer migraineaanvallen, namen deze af van 20,5% bij de eerste aanval naar 10,9% bij de vijfde aanval. Bij lasmiditan 200 mg was dit respectievelijk 27,5% en 14,5%.<sup>8</sup> Van alle in de netwerk meta-analyse onderzochte behandelingen, is het optreden van bijwerkingen het meest waarschijnlijk bij lasmiditan. Er zijn nauwelijks tot geen cardiovasculaire problemen gemeld.<sup>10,11,6</sup>

## Achtergrondinformatie

Informatie over prevalentie, symptomen en pathofysiologie van migraine is terug te vinden in het Ge-Bu-artikel 'Nieuwe geneesmiddelen voor migraineprofylaxe'.<sup>12</sup> Verdere achtergrondinformatie over de huidige behandeling van een migraineaanval en de uitvoering van migraine-onderzoek is gepubliceerd in het Ge-Bu-artikel 'Nieuw geneesmiddel: rimegepant bij migraineaanvallen'.<sup>1</sup>

## Werkingsmechanisme

Het is tot op heden nog altijd onduidelijk waarom een migraineaanval ontstaat. Wel is inmiddels bekend dat de 'calcitonin gene-related peptide' (CGRP)-spiegel tijdens een migraineaanval is verhoogd. CGRP veroorzaakt neurogene inflammatie (dilatatatie van intracraniale arteriën en extravasatie) en activeert nociceptoren op de trigemijnuszenuw. Via prikkeloverdracht in centrale en perifere neuronen leidt dit tot gewaarwording van de migrainepijn. Op het presynaptisch membraan in de synapsen van deze neuronen bevinden zich 5HT<sub>1F</sub>-receptoren. Wanneer deze receptoren geactiveerd worden door serotonine of een 5HT<sub>1F</sub>-agonist zoals lasmiditan, wordt de afgifte van CGRP geremd.<sup>13</sup>

De triptanen zijn 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonisten, maar ze zijn ook niet-selectief agonistisch voor de 5HT<sub>1F</sub>-receptor. Naast remming van de CGRP-afgifte, komt de werking tegen migraine tot stand door activering van de 5HT<sub>1B</sub>-receptor in de intracraniale bloedvaten, leidend tot vasoconstrictie. Op de gladde spieren van de coronaire vaten bevinden zich ook 5HT<sub>1B</sub>-receptoren. Triptanen hebben een agonistische werking op deze receptoren

en dit leidt eveneens tot vasoconstrictie. Bij patiënten met cardiovasculaire ziekten zoals een doorgemaakt myocardinfarct, zijn de triptanen om die reden gecontra-indiceerd. Door de hoge selectiviteit van lasmiditan voor de 5HT<sub>1F</sub>-receptor, is er voor dit geneesmiddel geen contra-indicatie bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.<sup>13,10</sup>

## Lasmiditan

Lasmiditan is een lipofiele, selectieve 5HT<sub>1F</sub>-receptor-agonist met een meer dan 440 maal hogere affiniteit voor de 5HT<sub>1F</sub>-receptor dan voor de 5HT<sub>1B</sub>- en 5HT<sub>1D</sub>-receptor.<sup>10,13</sup> Het is geregistreerd voor de "acute behandeling van de hoofdpijnfase van een migraineaanval met of zonder aura bij volwassenen".<sup>14</sup> De aanbevolen startdosering bedraagt 100 mg, die zo nodig kan worden verlaagd tot 50 mg of verhoogd tot 200 mg. De maximale dosering bedraagt 200 mg per 24 uur. Tot 8 uur na inname mag geen voertuig worden bestuurd.<sup>14</sup>

Lasmiditan (Rayvow®) is een filmomhulde tablet, beschikbaar in de sterktes 50 mg, 100 mg en 200 mg. Na orale toediening wordt het snel geabsorbeerd en passeert het de bloed-hersenbarrière. De piekplasmaconcentratie wordt na 1,8 uur bereikt. Het wordt voornamelijk door ketonreductie gemetaboliseerd tot farmacologisch inactieve metabolieten. Lasmiditan wordt niet gemetaboliseerd via cytochroom P450. De halfwaardetijd is 5,7 uur.<sup>14</sup> De prijs is nog onbekend. Lasmiditan is nog niet in migrainerichtlijnen opgenomen.

## Onderzoeksdetails

### SAMURAI<sup>2</sup>

**Onderzoeksnaam:** SAMURAI (A Study of two doses of IAsMiditan (100 mg and 200 mg) compared to placebo in the acUte treatment of migRAIne)

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek in meerdere onderzoekscentra in de Verenigde Staten

**Insluitingscriteria:** patiënten ouder dan 18 jaar met langer dan 1 jaar migraine, drie tot acht migraineaanvallen van matige tot ernstige intensiteit per maand, stabiele migraineprofylaxe toegestaan

**Belangrijkste uitsluitingscriterium:** bekende cardiovasculaire aandoening (risicofactoren hiervoor waren geen uitsluitingscriterium)

**Interventie:** lasmiditan 200 mg of 100 mg tablet versus placebo bij één migraineaanval

**Primaire eindpunt en looptijd:** pijnvrij na 2 uur bij gebruik van lasmiditan 200 mg, 8 weken

**Beoogd patiëntenaantal en power:** 1.710 patiënten, meer dan 90% power bij eenzijdige significantie van 2,5%

**Randomisatie:** 1:1:1, met gebruik van interactieve responstechnologie en gestratificeerd op wel of geen preventieve comedicaatie

**Blinding:** dubbelblind

**Geanalyseerde populatie:** gemodificeerde intention-to-treat (mITT, patiënten die de medicatie na een migraineaanval binnen 4 uur hadden ingenomen en daarna tenminste één effectiviteitsgegeven hadden genoteerd in het elektronisch dagboek)

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** 2.231 gerandomiseerd, van wie 1.856 een dosis hadden ingenomen, 83,6% vrouw, gemiddeld 42,0 jaar, gemiddeld 5,1 migraineaanvallen per maand, mITT 1.545 patiënten

**Trialregistratie:** NCT02439320

**Financiering:** CoLucid Pharmaceuticals (Eli Lilly)

**Belangenverstrengeling:** 6 van de 6 auteurs

### **SPARTAN**<sup>3</sup>

**Onderzoeksnaam:** SPARTAN (A Study of three doses of lasmiditan (50 mg, 100 mg and 200 mg) compared to Placebo in the Acute tReaTment of migrAiNe)

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek in meerdere onderzoekscentra in de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk en Duitsland

**Insluitingscriteria:** patiënten ouder dan 18 jaar met langer dan 1 jaar migraine, drie tot acht migraineaanvallen van matige tot ernstige intensiteit per maand, stabiele migraineprofylaxe toegestaan, coronaire hartziekte, klinisch relevante aritmie of onbehandelde hypertensie of cardiovasculaire risicofactor toegestaan

**Interventie:** lasmiditan 200 mg, 100 mg of 50 mg tablet versus placebo bij één migraineaanval

**Primaire eindpunten en looptijd:** pijnvrij na 2 uur en vrij van meest hinderlijke migrainesymptoom na 2 uur, 8 weken

**Beoogd patiëntenaantal en power:** 2.280 patiënten, meer dan 90% power bij een eenzijdige significantie van 2,5%

**Randomisatie:** 1:1:1:1, met gebruik van interactieve responstechnologie en gestratificeerd op wel of geen preventieve comedicatie

**Blinding:** dubbelblind

**Geanalyseerde populatie:** gemodificeerde intention-to-treat (patiënten die de medicatie na een migraineaanval binnen 4 uur hadden ingenomen en daarna tenminste één effectiviteitsgegeven hadden genoteerd in het elektronisch dagboek)

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** 2.869 gerandomiseerd, van wie 2.583 een dosis hadden ingenomen, 84,2% vrouw, gemiddeld 42,7 jaar, gemiddeld 5,3 migraineaanvallen per maand, mITT 2.156 patiënten

**Trialregistratie:** NCT02605174

**Financiering:** CoLucid Pharmaceuticals (Eli Lilly)

**Belangenverstrengeling:** 7 van de 7 auteurs

### **CENTURION**<sup>4</sup>

**Onderzoeksnaam:** CENTURION (acroniem niet uitgelegd)

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek in meerdere onderzoekscentra in Europa, Noord-Amerika en Azië

**Insluitingscriteria:** patiënten ouder dan 18 jaar met langer dan 1 jaar migraine, drie tot acht migraineaanvallen van matige tot ernstige intensiteit per maand, stabiele migraineprofylaxe toegestaan, coronaire hartziekte, klinisch relevante aritmie of onbehandelde hypertensie of cardiovasculaire risicofactor toegestaan

**Interventie:** bij vier migraineaanvallen: lasmiditan 200 mg of 100 mg tablet versus placebo (bij drie aanvallen, en 50 mg lasmiditan bij de derde of vierde aanval, 1:1)

**Primaire eindpunten en looptijd:** pijnvrij na 2 uur na de eerste migraineaanval en pijnvrij na 2 uur in tenminste twee van drie migraineaanvallen, 4 maanden

**Beoogd patiëntenaantal en power:** niet vermeld, meer dan 90% power

**Randomisatie:** 1:1:1, met gebruik van interactieve responstechnologie en stratificatie per land

**Blinding:** dubbelblind

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat (patiënten die tenminste één dosis na een migraineaanval met tenminste milde pijn hadden ingenomen en daarna tenminste één effectiviteitsgegeven binnen 2 uur hadden genoteerd in het elektronisch dagboek)

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** 1.613 gerandomiseerd, van wie 1.471 een dosis hadden ingenomen, 84% vrouw, gemiddeld 42 jaar, gemiddeld 4,9 migraineaanvallen per maand

**Trialregistratie:** NCT03670810

**Financiering:** Eli Lilly

**Belangenverstrengeling:** 10 van de 10 auteurs

### **GLADIATOR**<sup>7,8</sup>

**Onderzoeksnaam:** GLADIATOR (an open-label, long-term, safety study of LASmiDitan (100 mg and 200 mg) in the Acute Treatment Of migRaine)

**Opzet:** gerandomiseerd open-label fase 3-onderzoek in meerdere onderzoekscentra in de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk en Duitsland

**Insluitingscriteria:** patiënten uit het SAMURAI- of SPARTAN-onderzoek

**Interventie:** behandeling met lasmiditan 100 mg of 200 mg tablet bij elke migraineaanval met matige tot ernstige pijn gedurende 1 jaar

**Primaire eindpunt en looptijd:** aantal en aard van de langetermijnbijwerkingen, 1 jaar

**Beoogd patiëntenaantal en power:** tenminste 300 patiënten met tenminste 2 migraineaanvallen per maand gedurende 6 maanden en tenminste 100 patiënten met tenminste 2 migraineaanvallen per maand gedurende 12 maanden, geen powerberekening

**Randomisatie:** 1:1, gestratificeerd naar gebruik van migraineprofylaxe

**Blinding:** open-label

**Geanalyseerde populatie:** veiligheidspopulatie (patiënten die tenminste één dosis lasmiditan hadden gebruikt)

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** in totaal 2.171 (2.030 in de veiligheidspopulatie), 85,3% vrouw, gemiddeld 43,3 jaar, gemiddeld 5,2 migraineaanvallen per maand

**Trialregistratie:** NCT02565186

**Financiering:** Eli Lilly

**Belangenverstrengeling:** 8 van de 8 auteurs

### **Literatuurreferenties**

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



# UITWISSELBAARHEID VAN BIOSIMILARS

6 december 2022

Leo M.L. Stolk

## Samenvatting

De laatste 15 jaar is een groot aantal zogenoemde 'biosimilars' op de markt gekomen. Biosimilars zijn biologische geneesmiddelen die na het verstrijken van de periode van marktbescherming zijn nagemaakt van het biologische referentiegeneesmiddel. Ze zijn vergelijkbaar met de oorspronkelijke biologische geneesmiddelen, maar niet identiek. Er bestaan twijfels bij zorgverleners en patiënten over effectiviteit en veiligheid van biosimilars in vergelijking met het oorspronkelijke biologische geneesmiddel. Kunnen de oorspronkelijk biologische geneesmiddelen zonder problemen worden uitgewisseld door de vergelijkbare biosimilars? En zijn de verschillende biosimilars ook onderling uitwisselbaar?

## Ge-Bu Plaatsbepaling

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

- **Biosimilars zijn over het algemeen goedkoper dan de oorspronkelijke biologische geneesmiddelen.**
- **Bij registratie is de fabrikant verplicht om in direct vergelijkend onderzoek met het referentiegeneesmiddel aan te tonen dat de biosimilar gelijkwaardig is. Uitwisseling van biosimilar en referentiegeneesmiddel levert dan gelijke effectiviteit en veiligheid op.**
- **Wanneer er meerdere biosimilars zijn van hetzelfde referentiegeneesmiddel, worden deze onderling niet vergeleken. Bewijs voor uitwisselbaarheid wordt dan verkregen door analyse van de diverse directe vergelijkingen met het referentiegeneesmiddel.**
- **Omdat direct vergelijkend onderzoek tussen biosimilars ontbreekt, valt niet volledig uit te sluiten dat bij onderlinge uitwisseling van biosimilars ongewenste immunogeniciteit optreedt. Het risico hierop lijkt klein, maar waakzaamheid is geboden.**

### Biologische geneesmiddelen en biosimilars

Biologische geneesmiddelen bevatten werkzame stoffen die zijn geproduceerd door, of geëxtraheerd uit een biologische bron zoals levende cellen of organismen. Het zijn meestal eiwitten. Biosimilars zijn 'generieke' biologische geneesmiddelen die na het verlopen van het patent zijn nagemaakt van het oorspronkelijke biologische geneesmiddel. Biosimilars zijn wel vergelijkbaar, maar niet identiek aan dit referentiegeneesmiddel. De prijs van biosimilars ligt in Europa gemiddeld ongeveer 10% lager dan die van de oorspronkelijke middelen.<sup>1</sup> De werkelijke invloed op de kosten is hoger, omdat met het ter beschikking komen van de biosimilars ook de referentiegeneesmiddelen in prijs zijn gedaald.<sup>2</sup>

### Extra eisen aan registratie van biosimilars

Het EMA stelt ten opzichte van de klassieke generieke geneesmiddelen extra eisen aan de toelating van biosimi-

lars. De effectiviteit en de veiligheid moeten in gerandomiseerd onderzoek worden vergeleken met het referentiegeneesmiddel om de gelijkwaardigheid aan te tonen.<sup>3</sup> Deze vergelijkende studies zijn terug te vinden in de openbare beoordelingsrapporten van het EMA.

Sinds de goedkeuring van de eerste biosimilar in Europa in 2006, zijn meer dan 70 biosimilars geregistreerd. Een overzicht daarvan is terug te vinden in de EMA-lijst met geautoriseerde biosimilars of de lijst van Biosimilars Nederland.<sup>4,5</sup> Deze middelen zijn veelal geregistreerd bij chronische ziekten zoals diabetes, auto-immuunziekten en kanker. Het gaat onder meer om hormonen en groeifactoren voor substitutietherapie, eiwitten met een farmacologische werking, zoals TNF- $\alpha$ -blokkers bij reumatoïde artritis en colitis ulcerosa, en om antilichamen die in de oncologie worden gebruikt, zoals trastuzumab, bevacizumab en rituximab. Biosimilars van insuline zijn inmiddels gangbaar in de Nederlandse eerste lijn.<sup>6,7</sup>

### Centrale Europese regels uitwisselbaarheid

De regels rondom de goedkeuring van biosimilars en de uitwisselbaarheid met het referentiegeneesmiddel werden in Europa tot voor kort aan iedere lidstaat zelf overgelaten.<sup>3</sup> Echter vanaf 19 september 2022, heeft het EMA een expliciete verklaring doen uitgaan dat biosimilars die zijn goedgekeurd in de EU, uitwisselbaar zijn met zowel het referentieproduct als met andere biosimilars van hetzelfde referentieproduct.<sup>8</sup>

### Angst voor uitwisselen

Bij zorgverleners en patiënten bestaat soms onzekerheid over de effectiviteit en veiligheid van het wisselen van referentiegeneesmiddel naar biosimilar of biosimilars onderling.<sup>9,1</sup> De effectiviteit en veiligheid is onderzocht in een systematische review van 178 studies.<sup>10</sup> Ook zijn de postmarketing surveillancerapporten van biosimilars en referentiegeneesmiddelen van monoklonale antilichamen en fusie-eiwitten onderzocht.<sup>11</sup> Er zijn in deze onderzoeken geen aanwijzingen gevonden voor problemen rondom effectiviteit en veiligheid bij uitwisseling van referentiegeneesmiddel en biosimilar.

De biosimilars lijken onderling eveneens probleemloos uitgewisseld te kunnen worden, hoewel dit niet ondersteund wordt door bewijs uit directe vergelijkingen van biosimilars onderling. Er is wel bewijs beschikbaar uit netwerk meta-analyses van indirecte vergelijkingen via de referentiegeneesmiddelen.<sup>12</sup> Vanwege het ontbreken van bewijs uit direct vergelijkend onderzoek is het belangrijk de veiligheid en effectiviteit van de biosimilars in de praktijk te blijven monitoren door middel van farmacovigilantie.<sup>13</sup>

### Uitwisselbaarheid van referentiegeneesmiddelen en biosimilars

Uitwisselen van referentiegeneesmiddel naar biosimilars of omgekeerd, is effectief en veilig. Deze conclusie wordt ondersteund door het verplichte registratieonderzoek naar uitwisselbaarheid, postmarketing surveillance

en postmarketing onderzoek. Het beschikbare onderzoek wordt besproken in een systematische review over de uitwisselbaarheid, en in een onderzoek naar de recente gegevens in registratiedossiers en van postmarketing surveillance.<sup>10,11</sup>

### **Systematische review naar de uitwisselbaarheid**

In een systematische review zijn studies over effectiviteit, veiligheid en immunogeniciteit bij uitwisseling van referentiegeneesmiddelen en biosimilars onderzocht.<sup>10</sup> Tot juni 2018 werden in totaal 178 studies naar uitwisselbaarheid geïncludeerd. De gegevens in de systematische review zijn afkomstig van zowel gerandomiseerde onderzoeken als open-label studies en retrospectieve cohortstudies. De meeste studies betroffen eenmalige wissel of overstap van referentieproduct naar biosimilar. Slechts zes studies onderzochten meervoudige wisselingen van referentieproduct naar biosimilar en omgekeerd. Er werden geen studies ingesloten over onderlinge uitwisselbaarheid van biosimilars. Veel van de studies waren beschrijvend van aard of hadden onvoldoende power om een verschil in effectiviteit op te sporen. In 71 studies werden de verschillen in dalspiegels onderzocht of het verschil in hoeveelheid 'anti-drug antibodies', antilichamen tegen het biologische geneesmiddel.

### **Nocebo-effect?**

De conclusie van de auteurs was dat in de studies geen harde bewijzen zijn gevonden, dat uitwisselen leidt tot grote verschillen in effectiviteit, veiligheid en immunogeniciteit. In enkele studies stakten een aantal patiënten het gebruik van de biosimilar en wisselde terug naar het referentiepreparaat vanwege bijwerkingen of verminderde effectiviteit. De auteurs van deze studies vonden echter geen verband met objectieve veiligheidssignalen. Hun conclusie was dat mogelijk ook een zogenoemd nocebo-effect bij de uitwisseling naar biosimilars een rol speelde.<sup>14</sup> Het nocebo-effect is een negatief verwachtingseffect en de tegenhanger van het placebo-effect.<sup>15</sup> Omdat het vertrouwde middel is vervangen, kan men wantrouwer en negatiever zijn ten opzichte van de biosimilar.

### **Gegevens uit recente registratiedossiers en postmarketing surveillance**

In een ander onderzoek zijn, tot juli 2020, specifiek veiligheid en immunogeniciteit van biosimilars en referentiegeneesmiddelen van monoklonale antilichamen en fusie-eiwitten onderzocht.<sup>11</sup> Monoklonale antilichamen en fusie-eiwitten zijn de duurste groepen onder de biosimilars. Voor het onderzoek werden de meest recente versies van de registratiedossiers en alle postmarketing surveillance rapporten van het EMA bestudeerd.

Uit de actuele registratiedossiers bleek de frequentie van ernstige bijwerkingen en immunogene problemen bij biosimilars niet significant te verschillen van die bij referentiegeneesmiddelen. De analyse van 7 jaar postmarketing surveillancegegevens van de onderzochte biosimilars liet geen specifieke bijwerkingen zien.

### **Uitwisselbaarheid van biosimilars onderling**

Omdat er per referentiegeneesmiddel steeds meer biosimilars komen, wordt ook het wisselen van biosimilars onderling een steeds reëlere mogelijkheid. Deze onderlinge uitwisseling van biosimilars wordt ook wel 'cross-switching' genoemd. In tegenstelling tot het wisselen tussen referentiegeneesmiddelen en biosimilars zijn er over het algemeen geen vergelijkende studies beschikbaar bij cross-switching. Fabrikanten zijn dit voor registratie niet verplicht en hebben er geen commercieel belang bij.<sup>12</sup>

Er zijn dus over het algemeen alleen indirecte vergelijkingen tussen biosimilars mogelijk. Iedere biosimilar is vóór toelating immers verplicht vergeleken met hetzelfde referentiegeneesmiddel in gerandomiseerd onderzoek. Netwerk meta-analyses met indirecte vergelijkingen worden echter bemoeilijkt door de heterogeniteit tussen de verschillende onderzoeken. Er wordt daarom al langer gepleit om de onderzoeken van biosimilars meer te standaardiseren.<sup>16</sup>

### **Risico op immunogeniciteit**

Een mogelijk risico van onderling wisselen van biosimilars is ongewenste immunogeniciteit. Studies over onderlinge uitwisseling van biosimilars zijn zeer beperkt en in een review werden slechts zeven wisselstudies gevonden waarin immunogeniciteit werd onderzocht.<sup>12</sup> Deze studies waren alle naar biosimilars van infliximab. Twee biosimilars van infliximab werden in een van deze studies als volledig uitwisselbaar beoordeeld. Bij een patiënt met de ziekte van Crohn en psoriasis werd na overstap van de ene biosimilar naar de ander toch een exacerbatie van psoriasis waargenomen ondanks dat de psoriasis met corticosteroiden onder controle werd gehouden.<sup>17,18</sup> Robuuste immunologische gegevens over wisselen van biosimilars onderling ontbreken grotendeels.<sup>12</sup>

Met name bij recent toegelaten biosimilars is waakzaamheid geboden. Het wachten is bij deze middelen mede op de resultaten over veiligheid op lange termijn en immunogeniciteit uit grote observationele studies, postmarketing surveillance en longitudinale follow-up via nationale databestanden.

### **Achtergrondinformatie**

#### **Biosimilars en generieke geneesmiddelen verschillen**

Een generiek geneesmiddel wordt meestal geproduceerd door chemische synthese. Het zijn kleinere gemakkelijk te karakteriseren moleculen en bij de productie is het mogelijk precies hetzelfde molecuul te verkrijgen als het oorspronkelijke geneesmiddel. Biosimilars worden echter verkregen uit een biologische grondstof. Het is mogelijk om de moleculen van het referentiegeneesmiddel te reproduceren tot een hoog niveau van vergelijkbaarheid. Ze zijn echter niet volledig identiek vanwege de unieke biologische productiemethoden en de natuurlijke biologische variabiliteit. Het zijn grotere, structureel complexere moleculen die bij de productie meerdere technologieën vereisen. Een biosimilar wordt niet beschouwd als een generiek van een biologisch geneesmiddel. De eisen voor toelating van biosimilars zijn daarom uitgebreider dan die voor een

klassiek generiek geneesmiddel. In de registratiedossiers van de verschillende biosimilars staat meer informatie over de specifieke onderzoeken.<sup>19</sup>

### Immunogeniciteit

Immunogeniciteit wordt bij biologische geneesmiddelen altijd onderzocht. Dit is noodzakelijk vanwege het intrinsieke vermogen van eiwitten en andere biologische geneesmiddelen om een ongewenste immuunrespons te veroorzaken. Voor registratie zijn verschillende parameters van de immunogeniciteit nodig. Deze omvatten de incidentie, titer en persistentie van antilichamen tegen het biologische geneesmiddel, en analyses om te bepalen in hoeverre deze antilichamen de werking van het geneesmiddel kunnen verminderen. Verder moeten de klinische gevolgen en maatregelen voor het beheersen van het potentiële risico van immunogeniciteit worden beoordeeld.<sup>20</sup>

### Verskil in regels uitwisselbaarheid tussen EMA en FDA Europese Unie

In de Europese Unie (EU) stelt het EMA extra eisen aan de registratie van biosimilars in vergelijking met generieke 'klassieke' geneesmiddelen. Een direct vergelijkend onderzoek met het referentiegeneesmiddel is verplicht. In de EU is de SmPC (Summary of Product Characteristics) van een biosimilar afgestemd op die van het referentiegeneesmiddel. In de SmPC van de biosimilar wordt de naam van de werkzame stof (de zogenoemde International Nonproprietary Name - INN) vermeld en niet de handelsnaam van het referentiegeneesmiddel. Het besluit of het biologische referentiegeneesmiddel uitwisselbaar is met de biosimilar wordt op nationaal niveau genomen.<sup>3</sup> Vanaf 19 september 2022 echter heeft het EMA een expliciete verklaring doen uitgaan dat biosimilars die zijn goedgekeurd in de EU uitwisselbaar zijn met zowel het referentieproduct als met een andere biosimilar van hetzelfde referentieproduct<sup>8</sup>. Het EMA zegt deze beslissing te hebben genomen op wetenschappelijke gronden en de ervaring met biosimilars in de afgelopen 15 jaar. De beslissing welke biosimilars beschikbaar zijn en in hoeverre uitwisseling op apotheekniveau mogelijk is, blijft voorbehouden aan de afzonderlijke lidstaten.<sup>8</sup>

### Verenigde Staten

In de Verenigde Staten kan een fabrikant gelijktijdig of na goedkeuring van de registratie van een biosimilar een aanvraag indienen voor de status uitwisselbaarheid (interchangeability). De FDA eist gerandomiseerd onderzoek en wisselstudies om te bewijzen dat meervoudig wisselen tussen de biosimilar en het referentiegeneesmiddel geen risico's voor de patiënt oplevert. Wanneer deze status is verkregen is uitwisselbaarheid met zowel het referentiegeneesmiddel als met andere biosimilars toegestaan.<sup>21,22</sup>

### Nederland

In Nederland kunnen artsen goedgekeurde biosimilars voorschrijven voor nieuwe patiënten. Het overstappen van referentiegeneesmiddel naar biosimilar of van biosimilar naar een ander biosimilar is eveneens mogelijk. Van belang

is dat de patiënt adequaat wordt gemonitord en duidelijke instructies krijgt. Product en batchinformatie moeten in een patiëntendossier worden vastgelegd. Het is tevens van belang dat de behandelend arts en de (ziekenhuis)apotheker betrokken zijn bij de overgang van het ene naar het andere biologische geneesmiddel.<sup>23</sup> Samenwerking op gebied van geneesmiddelbewaking is essentieel en omzetting moet gebeuren in samenspraak met de patiënt.

### Literatuurreferenties

1. Barbier L, Vulto AG. Interchangeability of Biosimilars: Overcoming the Final Hurdles. *Drugs*. 2021 Nov;81(16):1897-1903. doi: 10.1007/s40265-021-01629-4. Erratum in: *Drugs*. 2022 Apr;82(6):717. PMID: 34727332; PMCID: PMC8578114.
2. Vulto AG, de Vos Burchart H. Worden de biosimilar-beloften in Nederland waargemaakt? Een gedetailleerde 5-jaar analyse van de Nederlandse markt van een selectie van biologische geneesmiddelen (2014-2018). Via: [www.medicijngebruik.nl](http://www.medicijngebruik.nl). Geraadpleegd op 26-10-2022
3. Information guide for healthcare professionals: Biosimilars in the EU. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview#regulatory-guidance-section>. Geraadpleegd op 11-09-2022
4. EMA list centrally authorized biosimilars. Via: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine/field\\_ema\\_med\\_status/authorised-36/ema\\_medicine\\_types/field\\_ema\\_med\\_biosimilar/search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_medicine\\_types/field\\_ema\\_med\\_biosimilar](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar/search_api_aggregation_ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar). Geraadpleegd op 21-11-2022
5. Biosimilar medicines authorised via the EMA Table last updated on 17/09/2022 based on last CHMP meeting highlights: 12-15 September 2022. Via: <https://www.biosimilars-nederland.nl/beoordeling-biosimilars-door-de-ema/>. Geraadpleegd op 26-10-2022
6. KNMP. Biosimilars in de eerste lijn. Via: <https://www.knmp.nl/dossiers/biosimilars/biosimilars-de-eerste-lijn>. Laatste wijziging 10 februari 2022. Geraadpleegd op 11-09-2022.
7. de Vink X, Adhien P. Onderzoeken tonen equivalentie insuline en biosimilar Insuline. *Pharmaceutisch Weekblad*. 2022;157:22-4
8. EMA. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU. 19-09-2022 Via: <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>. Geraadpleegd op 29-09-2022.
9. Sarnola K, Merikoski M, Jyrkkä J, Hämeen-Anttila K. Physicians' perceptions of the uptake of biosimilars: a systematic review. *BMJ Open*. 2020 May 5;10(5):e034183. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034183. PMID: 32371511; PMCID: PMC7228507.
10. Barbier L, Ebbers HC, Declerck P, Simoens S, Vulto AG, Huys I. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Oct;108(4):734-755. doi: 10.1002/cpt.1836. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32236956; PMCID: PMC7540323.
11. Kurki P, Barry S, Bourges I, Tsantili P, Wolff-Holz E. Safety, Immunogenicity and Interchangeability of Biosimilar Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins: A Regulatory Perspective. *Drugs*. 2021 Nov;81(16):1881-1896. doi: 10.1007/s40265-021-01601-2. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34596876; PMCID: PMC8578115.

12. Mysler E, Azevedo VF, Danese S, Alvarez D, Iikuni N, Ingram B, Mueller M, Peyrin-Biroulet L. Biosimilar-to-Biosimilar Switching: What is the Rationale and Current Experience? *Drugs*. 2021 Nov;81(16):1859-1879. doi: 10.1007/s40265-021-01610-1. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34705255; PMCID: PMC8578069.
13. van Puijenbroek EP. Geneesmiddelen en bijwerkingen. *Gebe*. 2017;51(7):59-64
14. Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ, Duijsens L, Houwen C, van der Kuy PHM, Janknegt R, Peeters R, Landewé RBM, Winkens B, van Bodegraven AA. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 May;74(5):655-661. doi: 10.1007/s00228-018-2418-4. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29368188; PMCID: PMC5893662.
15. Zaal J, Bogaard L. Placebo's en placebo-effecten – II. *Gebu*. 2017;51(2):13-20.
16. Kay J, Isaacs JD. Clinical trials of biosimilars should become more similar. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):4-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208113. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27566795.
17. Pagnini C, Di Paolo MC, De Angelis G, Torcolacci F, Milano M, Trinca D, Porciello R, Graziani MG. Similar But Not Identical: Plaque Psoriasis Exacerbation in a Patient With Crohn's Disease After Switching From CT-P13 to SB2 Infliximab Biosimilar. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Jul 17;26(8):e83-e84. doi: 10.1093/ibd/izaa128. PMID: 32458993.
18. Fiorino G, Ruiz-Argüello MB, Maguregui A, Nagore D, Correale C, Radice S, Gilardi D, Allocca M, Furfaro F, Martínez A, Danese S. Full Interchangeability in Regard to Immunogenicity Between the Infliximab Reference Biologic and Biosimilars CT-P13 and SB2 in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Feb 15;24(3):601-606. doi: 10.1093/ibd/izx086. PMID: 29462398.
19. EMA. European public assessment reports: background and context. Via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context> . Geraadpleegd op 11-09-2022.
20. EMA. Scientific Guideline: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Via: <https://www.ema.europa.eu/en/immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic-proteins>. Geraadpleegd op 01-10-2022.
21. Druedahl LC, Källemark Sporrang S, Minssen T, Hoogland H, De Bruin ML, van de Weert M, Almarsdóttir AB. Interchangeability of biosimilars: A study of expert views and visions regarding the science and substitution. *PLoS One*. 2022 Jan 11;17(1):e0262537. doi: 10.1371/journal.pone.0262537. PMID: 35015783; PMCID: PMC8751983.
22. FDA. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry. FDA-2017-D-0154, mei 2019. Via: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-demonstrating-interchangeability-reference-product-guidance-industry>. Geraadpleegd op 01-10-2022.
23. CBG. Via: <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-originele-biologische-medicijnen-en-biosimilars/extra-medische-informatie-voor-zorgverleners#:~:text=Kan%20uw%20pati%C3%ABnt%20wisselen%20tussen,betreff%20kwaliteit%2C%20veiligheid%20en%20effectiviteit>. Geraadpleegd op 30-11-2022.

### Correctie

In Nieuw geneesmiddel: daridorexant bij slapeloosheid (*Gebu*. 2022;56(10):75-78) is onder Beïnvloeding van de rijvaardigheid 'zolpidem' vervangen door 'zopiclon'. De voorlaatste zin van de tweede alinea luidde: 'Voor de controle zolpidem werd zowel op de eerste als op de vierde dag een statistisch significant verschil van de SDLP gevonden.' Dit is gewijzigd in: 'Voor de controle zopiclon werd zowel op de tweede als op de vijfde dag een statistisch significant verschil van de SDLP gevonden.'  
Onder de beide tabellen stond WASO 'wake after sleep offset'. Dit is gewijzigd in 'wake after sleep onset'.



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/klinisch farmacoloog | 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**

Mercatorlaan 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