

# Empagliflozine: ook effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes?

## Referentie

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2.

## Duiding

Johan Wens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

## Klinische vraag

Wat is bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico het effect van empagliflozine toegevoegd aan de gewone zorg op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit?

## Achtergrond

De gliflozinen (natrium-glucose-cotransporter 2-remmers of SGLT2-remmers) zijn een nieuwe klasse van hypoglykemiërende middelen die door een daling van de renale reabsorptie van glucose de HbA1c doen dalen. Daarnaast zouden deze middelen een gunstig effect hebben op gewicht en bloeddruk (1,2). Ook voor empagliflozine is een gunstig effect op deze intermediaire uitkomstmaten aangetoond (3-5). Of hierdoor tegelijk de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zal dalen, is nog niet onderzocht.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 7 028 patiënten, gerekruteerd uit 590 sites in 42 landen, ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 63 jaar), 71% mannen, met type 2-diabetes en bevestigde cardiovasculaire ziekte, BMI  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup>, eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en HbA1c tussen 7,0% en 10,0% onder stabiele hypoglykemiërende behandeling of tussen 7,0% en 9,0% zonder hypoglykemiërende behandeling sinds minstens 12 weken vóór randomisatie.

### Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter non-inferioriteitsstudie

- na een twee weken durende open-label placebo-inlooperperiode zonder wijziging van de bestaande diabetesbehandeling randomiseerde men de onderzoekspopulatie in drie groepen: dagelijkse inname van 10 mg (n=2 345) of 25 mg (n=2 342) empagliflozine of placebo (n=2 333)
- stratificatie volgens HbA1c (< of >8,5%), BMI (< of >30 kg/m<sup>2</sup>), eGFR (30 tot 59 ml, 60 tot 89 ml,  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), geografie (Noord-Amerika + Australia + Nieuw-Zeeland versus Latijns-Amerika, Europa, Afrika of Azië)
- vanaf 12 weken na randomisatie mocht de glucoseverlagende behandeling aangepast worden om glykemiecontrole te bekomen en tijdens de volledige studieduur werd de aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren (zoals hypertensie en dyslipidemie) volgens de lokaal geldende richtlijnen aangemoedigd
- mediane behandelingsduur was 2,6 jaar en mediane follow-up was 3,1 jaar.

## **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA
- secundaire uitkomstmaten: primaire uitkomstmaat plus hospitalisatie voor onstabiele angor, globale mortaliteit, ongewenste effecten
- **modified-intention- to-treat-analyse.**

## **Resultaten**

- primaire uitkomstmaat kwam voor bij 10,5% van de patiënten in de empagliflozine- versus bij 12,1% in de placebogroep (HR 0,86 met 95% BI van 0,74 tot 0,99;  $p < 0,001$  voor non-inferioriteit en  $p = 0,04$  voor superioriteit); geen statistisch significant verschil in HR tussen 10 mg empagliflozine versus placebo en 25 mg empagliflozine versus placebo
- primaire uitkomstmaat + hospitalisatie voor onstabiele angor kwam voor bij 12,8% van de patiënten in de empagliflozine- versus bij 14,3% in de placebogroep (HR 0,89 met 95% BI van 0,78 tot 1,01;  $p < 0,001$  voor non-inferioriteit en  $p = 0,08$  voor superioriteit)
- in vergelijking met placebo hadden de patiënten onder empagliflozine statistisch significant minder risico op cardiovasculaire mortaliteit (HR 0,62 met 95% BI van 0,49 tot 0,77), op globale mortaliteit (HR 0,68 met 95% BI van 0,57 tot 0,82) en op hospitalisatie door hartfalen (HR 0,65 met 95% BI van 0,50 tot 0,85)
- geen statistisch significant verschil in voorkomen van myocardinfarct en CVA
- het verschil in HbA1c versus placebo was -0,54 (95% BI van -0,58 tot -0,49) voor 10 mg empagliflozine en -0,60 (95% BI van -0,64 tot -0,55) voor 25 mg empagliflozine na 12 weken en was -0,24 (95% BI van -0,40 tot -0,08) voor 10 mg empagliflozine en -0,36 (95% BI van -0,51 tot -0,20) voor 25 mg empagliflozine na 206 weken
- geen verschil in het aantal patiënten met ongewenste effecten, ernstige ongewenste effecten en ongewenste effecten die leidden tot een stopzetting van de studie tussen empagliflozine en placebo; meer genitale infecties (zowel bij mannen als bij vrouwen) met empagliflozine.

## **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat het toevoegen van empagliflozine versus placebo aan de standaardbehandeling bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico leidt tot een daling van de primaire samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat en van de globale mortaliteit.

## **Financiering van de studie**

Boehringer Ingelheim, Eli Lilly.

## **Belangenconflicten van de auteurs**

De studie werd opgezet en begeleid door een stuurgroep van academici en werknemers van Boehringer Ingelheim.

# **Bespreking**

## **Methodologische beschouwingen**

Deze **fase III**, internationale, multicenter, gerandomiseerde parallelgroepen, dubbelblinde gecontroleerde studie is van goede methodologische kwaliteit. De gerandomiseerde en gestratificeerde toewijzing aan de studiegroepen gebeurde door een computergestuurd systeem. Het feit dat bij aanvang van de studie de demografische en klinische kenmerken van de placebo- en de behandelgroepen goed waren uitgebalanceerd, bewijst dat de randomisatie correct is uitgevoerd. Hoe de blinding na randomisatie precies verliep, staat nergens expliciet vermeld, noch in het oorspronkelijke protocol (6), noch in de supplementaire appendix bij het artikel. De studie werd opgezet vanuit de industrie, maar de relatie met de sponsor was transparant. Zo verliep de analyse van de studiegegevens door één van de sponsors, maar werd er daarnaast ook een onafhankelijke

statistische analyse van de cardiovasculaire uitkomsten uitgevoerd door onderzoekers van de Universiteit van Freiburg. Men gebruikte een modified-intention-to-treat-analyse waarbij patiënten minstens één dosis van de studiemedicatie hadden ingenomen, wat neerkwam op 99,2% van de totale studipopulatie. In eerste instantie wilden de onderzoekers non-inferioriteit in de primaire uitkomstmaat tussen empagliflozine en placebo aantonen. In tweede instantie wilden ze ook de superioriteit onderzoeken, wat duidelijk vermeld staat in het oorspronkelijke protocol (6).

### **Interpretatie van de resultaten:**

De primaire uitkomstmaat kwam 14% minder vaak voor in de empagliflozine- versus de placebogroep. De non-inferioriteit is duidelijk aangetoond maar voor superioriteit is de p-waarde maar net significant. Strikt genomen had men ook een intention-to-treat-analyse moeten uitvoeren om de superioriteit aan te tonen (7). Daarnaast is het moeilijk om dit resultaat te interpreteren. Van de samengestelde uitkomstmaat is alleen de cardiovasculaire sterfte statistisch significant lager in de empagliflozine-groep en geldt dit niet voor het aantal niet-fatale myocardinfarcten, noch voor het aantal niet-fatale beroertes. Omdat men met beide dosissen apart geen effect zag (vermoedelijk door een tekort aan power), kunnen we evenmin bepalen welke dosis de voorkeur geniet. Ook is het niet mogelijk om deze resultaten te extrapoleren naar alle patiënten met type 2-diabetes omdat het gaat om een hoog-risico populatie die reeds goed behandeld werd met RAAS-inhibitoren, statines en acetylsalicylzuur. Een RRR van 32% in algemene sterfte voor de gepoolde empagliflozine- versus de placebogroep betekent dat 39 patiënten (41 in de 10 mg groep, 38 in de 25 mg groep) gedurende 3 jaar behandeld moet worden om 1 overlijden te voorkomen. Daling van sterfte (cardiovasculair en algemeen) vatte reeds aan 3 tot 6 maanden na opstart van de studie, wat erg kort is en doet vermoeden dat het effect niets te maken heeft met een invloed op atherosclerose in cardiale en cerebrale bloedvaten. Tevens is er slechts een ‘matige’ daling in HbA1c wat de rol van glykemiecontrole in vraag stelt. Wellicht is het mechanisme achter het cardiovasculair voordeel dan ook eerder multi-dimensioneel. Zo heeft empagliflozin mogelijk een gunstig effect op hartfalen via het diuretische effect van de molecule. Het feit dat er een statistisch significante daling van 35% bestond in hospitalisatie door hartfalen ondersteunt deze hypothese (8).

### **Ongewenste effecten**

Genitale infecties kwamen vaker voor in de behandelde groep. Hoewel uitzonderlijk kwam urosepsis ook vaker voor in de behandelde groep (0,4% versus 0,1%). Er was echter geen verschil in het aantal urineweginfecties, gecompliceerde urineweginfecties of pyelonefritis. In deze studie kan de bezorgdheid voor renale schade en voor diabetische ketoacidose niet weerhouden worden.

## **Besluit van Minerva**

Deze RCT van goede methodologisch kwaliteit besluit dat er na mediaan 3 jaar opvolging met empagliflozine versus placebo een statistisch significante reductie optreedt van een samengesteld cardiovasculair eindpunt bestaande uit cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA bij patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico. Een vergelijking van empagliflozine met andere antidiabetica bij een minder geselecteerde groep patiënten met type 2-diabetes is echter nodig om de plaats van deze molecule te kunnen bepalen.

## **Voor de praktijk**

De huidige aanbeveling (9) raadt aan om te starten met metformine wanneer de HbA1c-streefwaarde niet bereikt is (na een periode van drie maanden) door aanpassingen in de levensstijl (GRADE 1A). Een tweede peroraal antidiabeticum (sulfonylureum/glinide, DPP4-inhibitor, glitazone of SGLT2-inhibitor) wordt toegevoegd wanneer onder monotherapie met metformine, de individuele

streefwaarden niet bereikt zijn na een periode van drie maanden (GRADE 1C). Bij de keuze voor een bepaalde klasse dienen we rekening te houden met het profiel van de patiënt en de eigenschappen van het antidiabeticum (comorbiditeit, financiële overwegingen, aanwezigheid van overgewicht of obesitas, contra-indicaties, bijwerkingen en onderbouwde evidentie) (GRADE 1C). Sulfonylurea zijn goedkoop, kunnen rekenen op een lange en uitgebreide ervaring maar hebben een groter risico van hypoglycemie en gewichtstoename. SGLT2-inhibitoren (= inhibitoren van de natrium-glucose-transporter 2) hebben het voordeel geen hypoglycemie te veroorzaken en geven een bijkomende gewichts-daling en bloeddrukdaling. Belangrijkste bijwerking is een verhoogd risico van genitale schimmelinfecties. De hoger beschreven studie toont bij diabetes type 2-patiënten met hoog cardiovasculair risico aan dat empagliflozine na een mediane observatie van drie jaar, ook een betere cardiovasculaire uitkomst en een lagere mortaliteit geeft dan placebo. Het is niet duidelijk of dit gunstige resultaat ook verwacht kan worden bij diabetes type 2-patiënten met een minder hoog cardiovasculair risico. Ook is het momenteel nog niet duidelijk wat de precieze plaats is van deze klasse binnen het arsenaal van hypoglykemiërende middelen. SGLT2-inhibitoren zijn bovendien duur (in België afgerond € 600/jaar of € 70.000 om in een periode van 3 jaar 1 overlijden te voorkomen) in vergelijking met metformine en sulfonylurea. Ook de veiligheid op lange termijn is nog niet bekend.

### Referenties

1. Vanhaeverbeek M. Werkzaamheid en veiligheid van gliflozinen bij patiënten met type 2-diabetes. *Minerva* 2015;14(5):53-4.
2. Vanhaeverbeek M. Type 2-diabetes: dapagliflozine versus andere moleculen. *Minerva bondig* 15/02/2016.
3. Merker L, Häring HU, Christiansen AV, et al; EMPA-REG EXTEND™ MET investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2015;32:1555-67.
4. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al; EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:1650-9.
5. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al; EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:3396-404.
6. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:102.
7. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
8. Prescrire rédaction. Empagliflozine (Jardiance®). *Diabète de type 2 : pas d'emballément. Rev Prescrire* 2016;36:168-73.
9. Koeck PH, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica* 2015.