

Naar een precisering van de indicatie hartfalen voor dapagliflozine

Referentie

Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is bovenop de gebruikelijke behandeling bij patiënten met hartfalen en een linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) >40% het effect van dapagliflozine versus placebo op een samengestelde uitkomstmaat van verergering van hartfalen (gedefinieerd als hetzij een niet geplande ziekenhuisopname voor hartfalen, hetzij een bezoek aan de spoed voor hartfalen) en cardiovasculair overlijden?

Achtergrond

Dapagliflozine behoort tot de glijflozinen (inhibitoren van de natriumglucose-cotransporter 2 of SGLT2-inhibitoren), een geneesmiddelenklasse die men gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes mellitus. Deze geneesmiddelen bleken echter ook een rol te spelen bij de behandeling van hartfalen. In 2021 analyseerde Minerva een wiskundig model dat wees op een mogelijk voordeel (zonder dit echt aan te tonen) van de toevoeging van drie geneesmiddelen uit andere geneesmiddelenklassen, waaronder sacubitril-valsartan en dapagliflozine (een SGLT2-remmer), aan de basisbehandeling (een combinatie van een ACE-remmer of een sartaan en een β -blokker) van hartfalen met verminderde systolische ejectiefractie (1,2). Dankzij deze studie konden een paar hypothesen naar voor geschoven worden om te toetsen met nauwgezet uitgevoerde gerandomiseerde klinische studies. In 2019 toonde een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie aan dat het risico op verergering van hartfalen of cardiovasculair overlijden lager was bij patiënten met hartfalen en verminderde ejectiefractie die dapagliflozine kregen, en dit onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van diabetes mellitus (3). Voor deze studie bij patiënten (met een systolische ejectiefractie <40%) die hinder ondervonden in hun fysieke activiteiten ondanks een 'geoptimaliseerde' behandeling (slechts bij 1 patiënt op 10 was de combinatie sacubitril + valsartan toegevoegd) berekende het tijdschrift *Prescrire* dat een complicatie en een sterfgeval vermeden kon worden bij respectievelijk ongeveer 1 op de 20 en 1 op de 40 patiënten (4). Onlangs werd een nieuwe gerandomiseerde studie, de DELIVER-studie, gepubliceerd, waarin het geneesmiddel onderzocht werd bij patiënten met hartfalen en een linkerventrikel-ejectiefractie >40% (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 6 263 patiënten geïncludeerd op basis van de volgende inclusiecriteria:
 - leeftijd ten minste 40 jaar
 - gestabiliseerd hartfalen, met of zonder type 2-diabetes mellitus
 - LVEF >40% (patiënten met een LVEF \leq 40% kwamen in aanmerking op voorwaarde dat ze een LVEF >40% hadden bij inclusie)
 - aanwijzingen voor structurele cardiopathie
 - hoge concentratie natriuretisch peptide in het bloed
 - zowel ambulante rekrutering als tijdens een ziekenhuisopname voor hartfalen
- werden uitgesloten: patiënten die een glijflozine minder dan 4 weken hadden gekregen, met een GFR <25 ml/min/1,73m², systolische bloeddruk <95 mmHg of >160 mmHg met

≥3 geneesmiddelen of ≥180 mmHg ongeacht de ingestelde behandeling, niet gestabiliseerde cardiovasculaire aandoening sinds >12 weken

- kenmerken van de geïncludeerde patiënten: mediane leeftijd 72 jaar, 44% vrouwen, internationale rekrutering in verschillende continenten, 30% met LVEF ≥60%, 18% met voorgeschiedenis van LVEF <40%, 45% diabetici.

Studieopzet

Gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde fase III-studie, met 2 armen:

- gebruikelijke behandeling + dapagliflozine per os 10 mg/dag
- gebruikelijke behandeling + placebo
- evaluatie na een mediane termijn van 2,3 jaar.

Uitkomstmeting

- primair eindpunt: samengesteld uit verergering van hartfalen (gedefinieerd als hetzij een niet geplande ziekenhuisopname voor hartfalen, hetzij een bezoek aan de spoeddienst voor hartfalen) en cardiovasculair overlijden
- secundaire eindpunten:
 - het totale aantal gevallen van verergering van hartfalen en cardiovasculair overlijden
 - verandering na 8 maanden ten opzichte van de beginscore van symptomen op de vragenlijst voor cardiomyopathie van Kansas City (KCCQ)
 - cardiovasculair overlijden.

Resultaten

- primair eindpunt: opgetreden bij 512 patiënten (16,4%) in de groep met dapagliflozine en bij 610 patiënten (19,5%) in de placebogroep (HR 0,82 met 95% BI van 0,73 tot 0,92; $p < 0,001$); vergelijkbare resultaten als LVEF < 60% (RR 0,83 met 95% BI van 0,73 tot 0,95; $p < 0,009$)
- secundaire eindpunten:
 - aantal cardiovasculaire sterfgevallen en episodes van verergering van hartfalen: lager in de groep met dapagliflozine dan in de volledige studiepopulatie (rate ratio 0,77 met 95% BI van 0,67 tot 0,89; $p < 0,001$)
 - verandering in score van de symptomen volgens KCCQ was in het voordeel van dapagliflozine
 - cardiovasculair overlijden: niet significant verschillend (RR 0,88 met 95% BI van 0,74 tot 1,05)).

Besluit van de auteurs

Dapagliflozine verminderde het gecombineerde risico van verergering van hartfalen en cardiovasculair overlijden bij patiënten met hartfalen en een licht gedaalde of bewaarde ejectionfracctie.

Financiering van de studie

Onderzoek gefinancierd door AstraZeneca.

Belangenconflicten van de auteurs

De meeste auteurs hadden een belangenband met de farmaceutische industrie, met name AstraZeneca.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat om een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met 2 armen gebaseerd op een methodologisch degelijk protocol. De analyse gebeurde volgens intention to treat en de statistische verwerking werd op vooraf goed gedefinieerd. Men berekende een studiegrootte van 6 100 patiënten die ten minste 13,5 maanden (en tot 39 maanden) opgevolgd moesten worden. Met minstens 1 117 voorspelde gebeurtenissen leidde dit tot een power van 93% om een relatief risicoverschil van

0,80 tussen dapagliflozine en placebo op vlak van de primaire uitkomstmaat aan te tonen met een tweezijdige alfawaarde van 0,024. Aan deze voorwaarden werd voldaan na afsluiting van de studie met een rekrutering van 6 263 patiënten en 1 122 gebeurtenissen. Wat de basisbehandeling betreft waaraan men dapagliflozine of placebo toevoegde, wordt in het protocol vermeld dat alle patiënten behandeld moesten worden volgens de regionale richtlijnen voor de behandeling van hartfalen en comorbiditeiten (inclusief hypertensie, ischemische hartaandoeningen, atriumfibrillatie, diabetes, hyperlipidemie) zonder deze behandelingen duidelijk te definiëren.

Bespreking van de resultaten

Om een beter zicht te krijgen op de indicaties van het geneesmiddel in de medische praktijk hadden de inclusiecriteria preciezer omschreven moeten worden. De basisbehandeling wordt slechts zeer oppervlakkig beschreven en bovendien alleen in een online supplement. De gebruikte geneesmiddelklassen worden wel vermeld (diuretica, ACE-inhibitoren, enzovoort) maar nooit in welke combinatie ze toegediend werden. Het is dus moeilijk om te achterhalen in hoeverre een bepaalde patiënt in de studie voldoende behandeld werd. Er valt hierbij op te merken dat minder dan 5% van de patiënten de combinatie sacubitril–valsartan kregen. Het was beter geweest om deze laatste combinatie rechtstreeks te vergelijken met dapagliflozine (1). Ook de definitie van linkerventrieklejectiefractie is problematisch. Deze moest hoger zijn dan 40% op het moment van inclusie, maar we weten niet hoeveel patiënten vóór inclusie nog een lagere waarde hadden. De studie includeert ook patiënten met een LVEF $\geq 60\%$, zonder onderscheid te maken tussen systolisch en diastolisch hartfalen, waarvan we weten dat de behandeling verschillend is. Tenslotte werd er gerekruteerd in alle continenten wat tot bedenkelijke combinaties leidde (zoals de toevoeging van Saoedi-Arabië aan Europa) en waarbij de medische praktijken niet noodzakelijk vergelijkbaar zijn wegens een verschillend gezondheidszorgsysteem en toegang tot geneesmiddelen. Bovendien heeft de studie onvoldoende power om het effect op cardiovasculaire mortaliteit te bepalen. Ook de opvolging heeft niet lang genoeg geduurd. We merken tevens op dat voor alle subgroepen de studie te weinig power had. Vandaar dat we de resultaten binnen deze subgroepen voorzichtig moeten interpreteren. Een ander groot probleem is de zeer oppervlakkige analyse van de veiligheid. De auteurs stellen dat er geen significant verschil is tussen beide armen maar publiceren geen gedetailleerde gegevens, ook niet in het online supplement. We wijzen hierbij nogmaals op de ongewenste effecten van gliflozinen, zoals urineweginfecties, genitale infecties, necrotiserende fasciitis van het perineum, dehydratie, arteriële hypotensie, nierinsufficiëntie (6). Deze problemen hadden explicieter behandeld moeten worden. We bedenken hierbij dat meer dan de helft van de geïncludeerde patiënten in de studie diabetici waren.

Wat zeggen de huidige richtlijnen voor de praktijk?

In de laatste update beveelt de Europese vereniging voor cardiologie dapagliflozine of empagliflozine aan voor alle patiënten met hartfalen en een verminderde linkerventrieklejectiefractie die reeds in behandeling zijn met een ACE-inhibitor of het complex sacubitril/valsartan, een bètablokker en een mineralocorticoïd-receptorantagonist, en dit ongeacht of ze wel of geen diabetes hebben (7). Ook de Amerikaanse verenigingen bevelen deze geneesmiddelen aan om het risico van ziekenhuisopname voor hartdecompensatie en cardiovasculaire mortaliteit te verminderen, ongeacht de aanwezigheid van type 2-diabetes (8). Het Britse NICE vermeldt deze geneesmiddelen niet in 2018 (9). Volgens het tijdschrift *Prescrire* lijkt de toevoeging van dapagliflozine de complicaties te verminderen en de levensduur te verlengen bij patiënten met hartfalen waarvan de ejectiefractie duidelijk verlaagd is en hinder ondervinden bij hun fysieke activiteiten ondanks een 'geoptimaliseerde' behandeling waarin vooral een ACE-remmer of sartaan wordt gecombineerd met een aldosteronantagonist (10). Voor deze indicatie moet echter nog bevestiging komen.

Besluit van Minerva

Volgens de auteurs van dit onderzoek verminderde dapagliflozine bij patiënten met hartfalen en een licht gedaalde of bewaarde ejectiefraction het risico op een samengestelde uitkomstmaat (verergering van hartfalen of cardiovasculair overlijden), leidde dapagliflozine tot minder gevallen van verergering van hartfalen en cardiovasculair overlijden, minder symptomen, zonder toename van ongewenste effecten. Deze gegevens ondersteunen het gebruik van SGLT2-inhibitoren als essentiële behandeling bij patiënten met hartfalen, ongeacht de aan- of afwezigheid van type 2-diabetes mellitus en onafhankelijk van de linkerventrikel-ejectiefraction. De grote heterogeniteit van de geïncludeerde studiepopulatie maakt het niet mogelijk om zeer precieze aanwijzingen te formuleren voor het moment waarop men dit geneesmiddel kan introduceren bij patiënten met hartfalen. Tevens moet het duidelijker worden wat de ongewenste effecten zijn voor deze specifieke indicatie.

Referenties

1. Sculier JP. Positieve effecten van een uitgebreide medicamenteuze behandeling van chronisch hartfalen met verminderde ejectiefraction: hypothese voor verder onderzoek, maar geen reden tot verandering van de klinische praktijk. *Minerva* 2021;20(3):33-6.
2. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:121-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0
3. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, K, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
4. Rédaction Prescrire. Dapagliflozine (forxiga[®]) et insuffisance cardiaque chronique. Une alternative à l'association sacubitril + valsartan, avec les effets indésirables graves communs aux gliflozines. *Revue Prescrire* 2021;41:725-7.
5. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286
6. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Gliflozinen (SGLT2-inhibitoren). BCFI mei 2023.
7. Authors/Task Force Members, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022;24:4-131. DOI: 10.1002/ejhf.2333
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:e263-e421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
9. Taylor CJ, Moore J, O'Flynn N. Diagnosis and management of chronic heart failure: NICE guideline update 2018. *Br J Gen Pract* 2019;69:265-6. DOI: 10.3399/bjgp19X702665
10. Rédaction Prescrire. Insuffisance cardiaque chronique. L'essentiel sur les soins de premier choix. *Revue Prescrire actualisation octobre* 2021;42:73.