

SGLT2-inhibitoren: balans tussen werkzaamheid en veiligheid in gepubliceerde grootschalige studies?

Referentie

Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788-801. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, Université Libre de Bruxelles
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en de veiligheid van SGLT2-inhibitoren bij patiënten met of zonder diabetes en chronische nierinsufficiëntie, hartinsufficiëntie en type 2-diabetes met hoog cardiovasculair risico op vlak van progressie van nierfunctie, ontstaan van acute nierinsufficiëntie en andere belangrijke uitkomsten?

Achtergrond

In 2015 oordeelden we in *Minerva* dat de verhouding tussen de voordelen en de risico's van type 2-natrium-glucose-cotransporter (SGLT2)-inhibitoren ongunstig is voor de behandeling van type 2-diabetes (1,2). In 2016 legden we de nadruk op een significante (onverwachte!) daling van de frequentie van cardiale gebeurtenissen bij type 2-diabetici die worden behandeld met gliflozines, en vooral wanneer er ook hartfalen aanwezig was (3,4). Op basis van een analyse van de secundaire eindpunten van hetzelfde onderzoek wezen we tevens in 2016 op een potentiële gunstige invloed op nierinsufficiëntie bij diabetici (5,6). Deze effecten zijn waarschijnlijk onafhankelijk van de langetermijnresultaten op de glykemie. De cardiale voordelen worden eerder toegeschreven aan het diuretische effect (osmotische diurese en natriurese (7); de natriurese houdt biologisch verband met het glycosurisch effect (8)). De natriurese zorgt ook voor een overmaat aan natrium ter hoogte van de proximale tubulus contortus en is mogelijk het onderliggende mechanisme van de waargenomen gunstige renale effecten (9). Een meta-analyse in 2021 (11 studies), waarin men diabetici en niet-diabetici afzonderlijk bestudeerde, toonde in beide groepen eenzelfde verbetering van het relatieve risico (RR) voor de samengestelde eindpunten van ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculair overlijden (10). De hier besproken studie evalueert de resultaten op vlak van progressie van nierlijden in de reeds gepubliceerde grootschalige studies bij diabetici en niet-diabetici behandeld met SGLT2-inhibitoren.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse gebaseerd op individuele patiëntgegevens (11)

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Embase, tot 5 september 2022
- raadplegen van onderzoekers van geselecteerde studies in geval van ontbrekende gegevens.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - dubbelblinde RCT's die de werkzaamheid van SGLT2-inhibitoren vergelijken met placebo bij volwassenen ≥ 18 jaar
 - minstens 500 deelnemers per onderzoeksarm
 - follow-up van minstens 6 maanden
 - vooraf gespecificeerde uitkomstmaten voor effectiviteit en veiligheid

- exclusiecriteria:
 - cross-overstudies
- uiteindelijke selectie van 13 grootschalige studies waarvan:
 - 4 studies met diabetici met hoog cardiovasculair risico
 - 5 studies met patiënten met hartfalen
 - 4 studies met patiënten met chronische nierinsufficiëntie
 - de mediane opvolging was het langst voor de studies bij diabetici met hoog cardiovasculair risico (2,4 tot 4,2 jaar), intermediair voor de studies bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (1,3 tot 2,6 jaar) en het kortst voor de studies bij patiënten met hartfalen (0,8-2,2 jaar).

Bestudeerde populatie

- in totaal 90 409 deelnemers waarvan 74 804 diabetici (>99% type 2-diabetes)
- het aandeel patiënten met hartfalen varieerde naargelang de doelstellingen van de geïncludeerde studies: 100% voor studies over hartfalen, 10 tot 31% voor studies over nierinsufficiëntie, 10 tot 24% voor studies over diabetici met hoog cardiovasculair risico
- het percentage diabetici bedroeg 100% in studies over diabetes met hoog cardiovasculair risico, 45 tot 100% in studies over hartfalen, 46 tot 100% in studies over nierinsufficiëntie
- de gemiddelde eGFR bij aanvang bedroeg 74 tot 85 ml/min/1,73 m² in studies over type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico, 51 tot 66 ml/min/1,73 m² in studies over hartfalen en 37 tot 56 ml/min/1,73 m² in studies over chronische nierinsufficiëntie.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten:
 - progressie van nierinsufficiëntie (= samengesteld eindpunt bestaande uit: daling van eGFR met meer dan 50% ten opzichte van de initiële waarde, start van dialyse of transplantatie, eGFR <15 of <10 ml/min/1,73 m² (naargelang de studie), overlijden door nierfalen)
 - episode van acute nierinsufficiëntie, gedefinieerd volgens de criteria van MedDRA.
 - samengesteld cardiovasculair eindpunt: cardiovasculair overlijden en ziekenhuisopname wegens hartfalen
- ongewenste effecten
- voorstelling van de resultaten met RR; de RR's worden met elkaar vergeleken zonder specifiek protocol
- analyse van de progressie van nierinsufficiëntie volgens oorzaak van nierlijden.

Resultaten

- toewijzing aan de studiearm met SGLT2-inhibitoren geeft in vergelijking met placebo de volgende resultaten voor nierinsufficiëntie:
 - progressie van nierinsufficiëntie (NI)

	aantal studies	gemiddelde initiële eGFR	aantal gebeurtenissen /aantal deelnemers in indexgroep	aantal gebeurtenissen /aantal deelnemers in placebogroep	RR	95% BI
diabetici	12	67	739/40 041	1 020/33 489	0,62	0,56 tot 0,68
niet-diabetici	6	56	202/7 792	387/7 812	0,69	0,57 tot 0,82

RR: relatief risico

- acute nierinsufficiëntie (ANI)

	aantal studies	aantal gebeurtenissen /aantal deelnemers in indexgroep	aantal gebeurtenissen /aantal deelnemers in placebogroep	RR	95% BI
diabetici	13	766/40 664	856/34 087	0,79	0,72 tot 0,88
niet-diabetici	6	155/7789	233/7811	0,66	0,54 tot 0,81

RR: relatief risico

- progressie van nierinsufficiëntie volgens oorzaak van nierlijden

Oorzaak van nierlijden	aantal studies	gemiddelde initiële eGFR	aantal gebeurtenissen /aantal deelnemers in indexgroep	aantal gebeurtenissen /aantal deelnemers in placebogroep	RR	95% BI
diabetische nefropatie	4	46	368/9 797	572/9 755	0,60	0,53 tot 0,69
vasculaire nieraandoening	2	38	55/1 030	78/1 102	0,70	0,50 tot 1,00
glomerulaire aandoening	2	42	90/1 196	141/1 168	0,60	0,46 tot 0,78
andere nieraandoeningen	2	38	45/927	66/923	0,74	0,51 tot 1,08

RR: relatief risico

- heterogeniteit werd globaal geëvalueerd naar aan- of afwezigheid van diabetes en uiteenlopende nieraandoeningen; ook evalueerde men de invloed van de initiële nierfunctie met of zonder diabetes; een sensitiviteitsanalyse sloot de invloed van de initiële albumine/creatinine-verhouding uit
- ten opzichte van placebo verminderde toewijzing aan de groep met SGLT2-inhibitoren:
 - het risico van het samengestelde eindpunt cardiovasculair overlijden en ziekenhuisopname wegens hartfalen met 23% (RR 0,77 met 95% BI 95% van 0,74 tot 0,81); ongeacht de aanwezigheid van diabetes: 0,77 (0,73-0,81) bij diabetici en 0,79 (0,72-0,87) bij niet-diabetici; p=0,67 voor heterogeniteit
 - het risico van cardiovasculair overlijden met 14% (RR 0,86 met 95% BI van 0,81 tot 0,92) ongeacht de aanwezigheid van diabetes: 0,86 (0,80-0,92) bij diabetici en 0,88 (0,78-1,01) bij niet-diabetici; p=0,68 voor heterogeniteit
- de toewijzing aan de groep met SGLT2-inhibitoren leidde niet tot een verlaging van het risico van niet-cardiovasculaire sterfgevallen (0,94 (0,88-1,02)), ongeacht de aanwezigheid van diabetes
- de effecten op hartfalen of overlijden lijken niet te variëren naargelang de gemiddelde eGFR bij inclusie
- ongewenste effecten: één keto-acidose bij niet-diabetici behandeld met SGLT2-inhibitoren (op 30 000 patiëntjaren); het absolute risico van amputaties was laag bij niet-diabetici; urineweginfecties (RR 1,08 met 95% BI van 1,02 tot 1,15) en schimmelinfecties in de genitale regio (RR 3,57 met 95% BI van 3,14 tot 4,06) werden niet afzonderlijk bestudeerd in de groepen met en zonder diabetes.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat naast de gunstige cardiovasculaire effecten, die men reeds had waargenomen bij sommige niet-diabetici na behandeling met SGLT2-inhibitoren (10), deze meta-analyse ook argumenten aanbrengt dat SGLT2-inhibitoren het natuurlijke beloop van nierlijden beïnvloeden, niet alleen bij diabetici met hoog cardiovasculair risico, maar ook bij niet-diabetici, hetzij met een chronische nieraandoening, hetzij met hartfalen, en dit ongeacht de aard van het nierlijden of de glomerulaire functie.

Financiering van de studie

We merken op dat dit werk gefinancierd werd door de overheid of het mecenaat, maar alle geïncludeerde studies werden gefinancierd door de farmaceutische industrie.

Belangenconflicten van de auteurs

Sommige leden van de Collaboratieve Groep zijn werknemer in de farmaceutische industrie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Vanuit methodologisch standpunt onthouden we dat deze systematische review als doel had het beschikbare bewijs voor SGLT2-inhibitoren van reeds beschikbare grootschalige studies samen te brengen. Dat impliceert dat de bestudeerde populaties heterogeen zijn en de eindpunten alleen coherent zijn voor de oorspronkelijke studies. De huidige analyse is een aanvulling op de meta-analyse van 2021 die de cardiovasculaire effecten onderzocht (10). Deze meta-analyse gebaseerd op individuele patiëntgegevens (of collaboratieve meta-analyse) vertoont enkele methodologische zwaktes. De auteurs hebben de PRISMA-aanbevelingen niet strikt opgevolgd. Slechts één onderzoeker selecteerde de geïncludeerde studies. Er werden slechts 2 databases geraadpleegd. De in- en exclusiecriteria zijn wel coherent, maar sluiten kleinschalige studies uit. De grijze literatuur is niet geraadpleegd. Taalrestrictie is niet gepreciseerd, maar we veronderstellen dat de auteurs zich hebben beperkt tot Engelstalige publicaties. Het risico van bias is laag in de geselecteerde studies. Twee onderzoekers evalueerden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit met de RoB-2 tool van de Cochrane Collaboration. Bij meningsverschillen streefde men naar een consensus. De bestudeerde moleculen zijn canagliflozine (N=2), dapagliflozine (N=4), empagliflozine (N=4), sotagliflozine (N=2) en ertugliflozine (N=1). Er moet zeker onderlijnd worden dat de onderzoekers opmerkelijk werk hebben verricht door individuele gegevens van originele studies te verzamelen teneinde correct te kunnen antwoorden op de onderzoeksvraag.

Bespreking van de resultaten

Door de selectie van 3 studiegroepen met patiënten die verschillen op vlak van renaal lijden, sommige met 100% diabetici, andere zonder verdeling op vlak van diabetes, wissen de auteurs de randomisatie voor dit eindpunt uit. Zelfs als is de heterogeniteit op vlak van diabetes niet significant, blijft het risicovol om de relatieve risico's (RR's) van de meta-analyse te vergelijken. Ook de veralgemening van de resultaten naar alle vormen van nierinsufficiëntie, ongeacht de oorzaak, is riskant. De RR's zijn immers alleen significant voor diabetische nefropathie en voor niet-diabetische glomerulaire aandoeningen. Bovendien dragen slechts twee studies bij aan de analyse van niet-diabetische nierziekten (12,13). Voor één van deze studies (dapagliflozine) werden alleen patiënten met albuminurie gerekruteerd (albumine/creatinine-ratio tussen 200 en 5 000) (12). Voor de tweede studie is het effect van empagliflozine niet significant in één subgroepanalyse bij patiënten zonder albuminurie (13,14).

Tot slot gebruiken de meeste patiënten in de studies ACE-remmers of sartanen (12,13). Een subgroepanalyse (13) toont aan dat empagliflozine niet doeltreffend is in afwezigheid van ACE-remmers/sartanen. Deze argumenten verzwakken de veralgemening die de auteurs maken in hun conclusie. Bij niet-diabetici met nierinsufficiëntie schatte men de gemiddelde winst voor 1 000 patiënten die een jaar lang werden behandeld in op 15 patiënten zonder toename van de

nierinsufficiëntie en het vermijden van 5 acute episodes van nierinsufficiëntie, zonder risico van keto-acidose of amputatie. Het risico op urineweginfectie of schimmelinfectie moet als identiek worden geïnterpreteerd bij diabetici en niet-diabetici. Alle geïncludeerde studies werden gepubliceerd in slechts één tijdschrift (NEJM). Een nauwkeurige analyse van de gegevens laat toe om te besluiten dat alleen dapagliflozine en empagliflozine doeltreffend zijn met voldoende bewijskracht bij patiënten met chronisch nierlijden en albuminurie, waarvan de GFR zich tussen 25 en 75 ml/min/1,73 m² bevindt, en behandeld worden met ACE-inhibitoren of sartanen. Dat gaat gepaard met een gunstige risico-batenverhouding. Wat de resultaten voor de cardiovasculaire eindpunten betreft, is alleen het samengestelde eindpunt (cardiovasculair overlijden of ziekenhuisopname wegens hartfalen) significant bij diabetici en niet-diabetici. De onafhankelijkheid van dit resultaat ten opzichte van de initiële nierfunctie is niet getest.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De tot op heden gepubliceerde richtlijnen voor de praktijk voor niet-diabetici met chronische nierinsufficiëntie zijn restrictief:

- AP-HP beveelt dapagliflozine aan als behandeling van chronische nierinsufficiëntie tussen 25 en 75 ml/min/1,73 m² en een verhouding albumine/creatinine-verhouding tussen 200 en 5 000 (15)
- hetzelfde geldt voor NICE (16)
- BCFI beveelt dapagliflozine en empagliflozine aan bij een eGFR <60 ml met een verhouding albumine/creatinine >200 (17).

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse met individuele patiëntgegevens brengt geen nieuwe elementen aan over het effect van SGLT2-inhibitoren op vlak van cardiovasculaire uitkomstmaten. Ze brengt daarentegen wel argumenten aan voor een verandering (i.e. een verbetering) in het natuurlijke beloop van de nierinsufficiëntie met SGLT2-inhibitoren (vooral dapagliflozine en empagliflozine) versus placebo bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, albuminurie en GFR tussen 25 en 75 ml/min/1,73 m², en bovendien onder behandeling met ACE-inhibitoren of sartanen, zowel bij diabetici met hoog cardiovasculair risico, als bij patiënten zonder diabetes hetzij met een chronische nieraandoening, hetzij met hartfalen. Dat effect is onafhankelijk van de aard van de nieraandoening of de glomerulaire functie. Vanwege de methodologische beperkingen is de vergelijking van de relatieve risico's niet betrouwbaar en is het gevaarlijk om te veralgemenen naar alle vormen van nierinsufficiëntie.

Referenties zie website.