



Voorkomt empagliflozine nierziekte bij type 2-diabetespatiënten?

Referentie

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
DOI: 10.1056/NEJMoa1515920

Duiding

Johan Wens, Eerstelijns en Interdisciplinaire Zorg,
Universiteit Antwerpen

Recent verscheen in Minerva de bespreking van een studie over het effect van empagliflozine bij type 2-diabetespatiënten met een hoog risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en met een glomerulaire filtratie van minstens 30 ml/min/1,73m² lichaamsoppervlakte (berekend via MDRD) (1,2). Men includeerde 7 028 patiënten uit 590 sites in 42 landen, ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 63 jaar), 71% mannen, met type 2-diabetes en bevestigde cardiovasculaire ziekte, een BMI \leq 45 kg/m² en een HbA1c tussen 7,0% en 10,0% onder stabiele hypoglykemiërende behandeling of tussen 7,0% en 9,0% zonder hypoglykemiërende behandeling. Uit deze goed opgezette RCT konden we besluiten dat er na mediaan 3 jaar opvolging met 10 of 25 mg empagliflozine versus placebo een statistisch significante reductie optrad van een samengesteld cardiovasculair eindpunt bestaande uit cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA. Naast deze primaire uitkomstmaat onderzocht men ook verschillende secundaire uitkomstmaten waaronder een samengesteld microvasculair eindpunt bestaande uit retinopathie, glasvochtbloeding, diabetes-gerelateerde blindheid, ontstaan of verslechteren van nefropathie.

In de hier besproken publicatie van dezelfde studie (3) wordt gefocust op de renale uitkomsten van deze secundaire uitkomstmaat. Het verslechteren van nefropathie werd gedefinieerd als progressie naar macro-albuminurie (>300 mg/g creatinine), een verdubbeling van serumcreatinine gepaard gaand met een GFR \leq 45 ml/min/1,73m², het opstarten van niervervangende therapie of sterfte door nierziekte. Nefropathie ontstond of verslechterde bij 12,7% van de patiënten in de empagliflozine-groep (n=4 124) en bij 18,8% van de patiënten in de placebogroep (n=2 061) (HR 0,61 met 95% BI van 0,53 tot 0,70 en p<0,001). Het voordeel was aanwezig in alle vooraf bepaalde subgroepen en voor beide dosissen van empagliflozine. Bias is echter mogelijk omdat alleen patiënten die minstens eenmaal de studiemedicatie innamen en die daarnaast geen macro-albuminurie bij de start van de studie hadden en voor wie gegevens over serumcreatinine en albuminurie bij de start van de studie en na follow-up bekend waren, in de analyse opgenomen waren. Een sensitiviteitsanalyse met alle patiënten die minstens één behandeling innamen, kwam echter tot dezelfde resultaten.

Voor de verschillende componenten van het ontstaan of verslechteren van nefropathie was er een statistisch significant voordeel voor de empagliflozine-groep. Zo werd niervervangende therapie opgestart bij 0,3% van de empagliflozine-groep versus bij 0,6% van de placebogroep (HR 0,45 met 95% BI van 0,21 tot 0,97; p<0,04). Ook voor een samengesteld eindpunt bestaande uit het ontstaan of verslechteren van nefropathie + cardiovasculair overlijden was er een voordeel voor de empagliflozine-groep (HR 0,61 met 95% BI van 0,55 tot 0,69 en p<0,001). Tussen beide groepen was er echter geen verschil in het ontwikkelen van albuminurie (\geq 30 mg/g creatinine) voor patiënten zonder albuminurie (<30 mg/g creatinine) bij de start van de studie (n=4 153 patiënten).

Er was geen verschil in ernstige ongewenste effecten tussen empagliflozine en placebo, zowel bij patiënten met (GFR<60 ml/min/1,73m²) als zonder verminderde nierfunctie.

De auteurs vermoeden dat de gunstige invloed van empagliflozine op de nierfunctie eerder specifiek is omdat in eerdere studies geen effect van een strikte diabetesbehandeling op de evolutie van de nierfunctie aangetoond kon worden (4,5). Het is echter niet zeker of we de gunstige resultaten van deze studie zomaar kunnen extrapoleren naar alle type 2-diabetespatiënten. Het gaat hier immers om een populatie met hoog cardiovasculair risico en goed behandelde bloeddruk bij wie veel gebruik gemaakt werd van renine-angiotensine-systeem (RAS)-blokkers. Zowat 80% van alle patiënten kreeg een ACE-inhibitor of een sartaan. Bovendien spoot meer dan 45% van hen insuline in.

Besluit

Op basis van deze analyse van vooraf bepaalde secundaire renale eindpunten van de EMPA-REG-studie kunnen we besluiten dat het gebruik van empagliflozine versus placebo bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico een gunstig effect heeft op de progressie van nefropathie. Of deze behandeling ook nefropathie kan voorkomen en of de gunstige resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar alle type 2-diabetespatiënten moet verder onderzocht worden.

Productnamen

- Empagliflozine=Jardiance®

Referenties

1. Wens J. Empagliflozine: ook effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva* 2016;15(4):98-101.
2. Zinman B, Warner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG outcome Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
3. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920
4. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, et al. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012;172:761-9. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.2230
5. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013;83: 517-23. DOI: 10.1038/ki.2012.401