



SGLT2-inhibitoren voor de behandeling van hartfalen geassocieerd met een betere functionele capaciteit en kwaliteit van leven?

Referentie

Gao M, Bhatia K, Kapoor A, et al. SGLT2 inhibitors, functional capacity, and quality of life in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2024;7:e245135. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.5135

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet;
LabMeF, Université Libre de Bruxelles
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Is een behandeling met een SGLT2-inhibitor in vergelijking met placebo bij patiënten met hartfalen geassocieerd met een verbetering van de kwaliteit van leven en van de objectief gemeten functionele capaciteit?

Achtergrond

Minerva besprak een systematische review die concludeerde dat SGLT2-inhibitoren (SGLT2-i of gliflozinen) en GLP-1-analogen, die bij aanvang zonder metformine worden toegediend, het risico van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen kunnen verlagen in vergelijking met placebo bij patiënten met type 2-diabetes en een verhoogd cardiovasculair risico (1,2). Minerva nam ook een crossover-analyse van 3 pivotal gerandomiseerde studies onder de loep (3,4). Deze studies rapporteren positieve effecten van een globale behandeling, onder andere met SGLT2-i, van chronisch hartfalen met gedaalde systolische ejectiefractie (HFrEF). Deze conclusie genereert hypothesen voor verder onderzoek. Daarnaast werd een studie besproken bij patiënten met hartfalen met een licht verminderde of behouden ejectiefractie (HFpEF). In deze studie leidde een behandeling met dapagliflozine tot een verlaging van het risico van de belangrijkste samengestelde uitkomstmaat (verergering van hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit) (5,6). Men stelde in deze studie bovendien minder ernstige gebeurtenissen van hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit vast, evenals een vermindering van de symptoomlast, en dat zonder overmatige toename van ongewenste gebeurtenissen. Al deze gegevens leveren verder bewijs voor het gebruik van SGLT2-i als essentiële behandeling bij patiënten met hartfalen, ongeacht de aan- of afwezigheid van type 2-diabetes mellitus of linkerventrikelectiefractie (LVEF). Een meta-analyse onderzocht of SGLT2-i ook de functionele capaciteit en kwaliteit van leven verbeteren bij patiënten met hartfalen (7).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane/CENTRAAL
- MEDLINE via PubMed
- EMBASE.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde placebogecontroleerde studies die het effect rapporteerden van een SGLT2-i op functionele uitkomsten van inspanningsvermogen (maximale zuurstofopname (VO₂-max) of afstand op de 6 minuten wandeltest (6MWT)) en/of kwaliteit van leven met behulp van gevalideerde vragenlijsten voor patiënten met hartfalen
- in totaal werden 17 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) geïncludeerd; 9 studies hadden betrekking op empagliflozine, 6 op dapagliflozine en 2 op canagliflozine; als uitkomstmaat includeerden vier studies VO₂-max, zeven studies de afstand op de 6MWT en tien KCCQ-scores.

Bestudeerde populatie

- patiënten met hartfalen met ofwel verminderde linkerventrieklejectiefractie (HFrEF) of behouden linkerventrieklejectiefractie (HFpEF), >18 jaar oud, niet zwanger
- in totaal 23 523 patiënten (gemiddelde leeftijd 69 (60-75) jaar) met chronisch hartfalen (NYHA II-IV); 10 RCT's includeerden patiënten met HFrEF, 4 patiënten met HFpEF en 3 patiënten met beide typen hartfalen; 36% was vrouw en 46% had type 2-diabetes; de patiënten werden opgevolgd gedurende een periode variërend van 12 tot 52 weken; de gemiddelde (standaarddeviatie) linkerventrieklejectiefractie was 43,5% (12,4%).

Uitkomstmeting

- functionele capaciteit:
 - veranderingen in VO₂-max
 - veranderingen in afstand op de 6MWT
- kwaliteit van leven:
 - **Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score (KCCQ-TSS)**
 - **KCCQ Clinical Summary Score (KCCQ-CSS)**
 - **KCCQ Overall Summary Score (KCCQ-OSS)**
- de auteurs gebruikten een random-effects-meta-analyse om gemiddelde verschillen en gecorrigeerde odds ratio's samen te voegen, met beoordeling van heterogeniteit (I^2 , Q) en publicatiebias (Egger's test).

Resultaten

- de behandeling met SGLT2-i gaf de volgende statistisch significante resultaten:
 - VO₂-max: MD van 1,61 ml/kg/min met 95% BI van 0,59 tot 2,63 ml/kg/min; $p=0,002$
 - 6MWT: MD van 13,09 m met 95% BI van 1,20 tot 24,97 m; $p=0,03$
 - KCCQ-TSS-score: MD 2,28 punten met 95% BI van 1,74 tot 2,81 punten; $p<0,001$
 - KCCQ-CSS-score: MD 2,14 punten met 95% BI 1,53 tot 2,74 punten; $p<0,001$
 - KCCQ-OSS-score: MD van 1,90 punten met 95% BI van 1,41 tot 2,39 punten; $p<0,001$
- uit de subgroepanalyse en meta-regressieanalyse blijkt dat bijna alle verbeteringen consistent waren wat betreft ejectiefractie, gender en aanwezigheid van diabetes.

Besluit van de auteurs

Deze resultaten suggereren dat naast de bekende klinische associaties met uitkomsten zoals mortaliteit en ziekenhuisopnames, het gebruik van een SGLT2-inhibitor geassocieerd is met betere uitkomsten die relevant zijn voor het dagelijkse leven van patiënten, gemeten met objectieve inschattingen van de maximale inspanningscapaciteit en met gevalideerde vragenlijsten over kwaliteit van leven, en dat ongeacht geslacht of linkerventrieklejectiefractie.

Financiering van de studie

Er werd geen specifieke financiering gerapporteerd voor deze studie.

Belangenconflicten van de auteurs

Voor drie van de auteurs werden talrijke banden met de industrie gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De methodologie is voortreffelijk. Voor hun systematische review gebruikten de auteurs de Cochrane-methodologie en volgden de PRISMA-aanbevelingen (Preferred Reporting Items or Systematic Reviews and Meta-Analyses). Het protocol werd geregistreerd in PROSPERO. De Covidence-systematic-reviewtool werd gebruikt om studies uit alle databanken te extraheren en dubbele automatisch te verwijderen. Er werden geen taalbeperkingen toegepast. Twee auteurs selecteerden de artikels onafhankelijk van elkaar. Meningsverschillen tijdens de selectie werden opgelost via groepsconsensus of met de tussenkomst van een derde beoordelaar. Twee auteurs verzamelden en compileerden onafhankelijk van elkaar variabelen en uitkomsten uit de geselecteerde studies. De Risk-of-Bias2-(RoB2)-tool werd gebruikt om de kwaliteit van de studies te beoordelen die in aanmerking kwamen voor de uiteindelijke analyse. Naargelang het risico van bias op vijf domeinen (randomisatie en toewijzing, afwijking van de interventie, ontbrekende gegevens van de deelnemers, meting en selectieve rapportage), kenden twee auteurs onafhankelijk van elkaar aan elke geïncludeerde studie een score van bias toe: laag risico, gemiddeld risico of hoog risico. Alle publicaties werden beoordeeld als laag of gemiddeld risico van bias. De heterogeniteit van de studies werd beoordeeld met behulp van de Higgins I²-test. Voor belangrijke uitkomstmaten waarvoor men ten minste 10 studies includeerde, werd publicatiebias beoordeeld met behulp van de Egger's-regressietest en met visuele inspectie van de funnel plots om eventuele asymmetrie te identificeren. De KCCQ-TSS was de enige belangrijke uitkomstmaat waarvoor er minstens 10 studies waren geïncludeerd en waarvoor er dus een analyse van de funnel plot mogelijk was. De auteurs stelden geen publicatiebias vast. De betrouwbaarheid van de resultaten werd beoordeeld met behulp van de GRADE-methode (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation). Voor alle publicaties kwamen de auteurs tot een hoge of matige zekerheid van bewijs.

Beoordeling van de resultaten

De informatie uit deze meta-analyse is belangrijk voor de zorgverlener: de toevoeging van een SGLT2-i aan de basisbehandeling van chronisch hartfalen is geassocieerd met een functionele verbetering en een verbetering van de kwaliteit van leven. We moeten er wel rekening mee houden dat er een zekere mate van klinische heterogeniteit tussen de studies aanwezig was, zowel wat betreft de keuze van SGLT2-i (empagliflozine in 9 studies, dapagliflozine in 6 studies en canagliflozine in 2 studies) als wat betreft de basisbehandeling van hartfalen. De auteurs vonden echter geen significante interactie tussen de subgroepen wat betreft de gebruikte SGLT2-i (p voor interactie = 0,70), noch in de analyses van het inspanningsvermogen, noch in de analyses van kwaliteit van leven. De duur van de geïncludeerde studies bedroeg 12 tot 52 weken. Dat is onvoldoende om de voordelen of risico's op langere termijn (meerdere jaren) bij patiënten met hartfalen te kunnen beoordelen. De auteurs beschouwen de resultaten als klinisch relevant. Een winst van 13 meter op de 6 minutenwandertest lijkt misschien minimaal, maar voor een patiënt die zware beperkingen ervaart, kan dat het verschil betekenen tussen de hele dag in een rolstoel zitten en in staat zijn om alleen naar de voordeur te lopen of naar het toilet te gaan. Een specifieke analyse per NYHA-klasse was wenselijk geweest. Tot slot wordt onvoldoende nauwkeurig beschreven in welke context de behandeling plaatsvond. Zo is het onduidelijk in hoeverre huisartsen betrokken waren. De implementatie in de eerstelijnszorg vereist coördinatie met de cardioloog voor opstart en opvolging, eveneens rekening houdend met de uitdagingen van langdurige opvolging in de huisartspraktijk. Een pragmatische studie, waarbij de eerste lijn betrokken is, zou dus wenselijk zijn.

Wat zeggen richtlijnen voor de klinische praktijk?

Eind 2024 werd een RIZIV-consensusconferentie gehouden over de aanpak van hartfalen (8). Het panel adviseerde om voor patiënten met HFrEF (<40%) de 4 verschillende medicatieklassen (ACE-inhibitoren, bèta-blokkers, SGLT2-inhibitoren en diuretica) snel op te starten met een lage dosis met

en snelle optitratie. Met betrekking tot het starten en opvolgen van SGLT2-inhibitoren bij patiënten met chronisch hartfalen met gedaalde systolische ejectiefractie is het de rol van de eerste lijn om patiënten met symptomen van hartfalen te identificeren, een eerste beoordeling uit te voeren en SGLT2-inhibitoren te starten bij sterk klinisch vermoeden. De cardioloog bevestigt de diagnose hartfalen door middel van echocardiografie en beoordeelt de gepastheid van een behandeling met SGLT2-inhibitoren. De huidige terugbetalingscriteria voor deze geneesmiddelen verschillen voor hartfalen en diabetes. De criteria voor diabetes zijn gebaseerd op glucoseregulatie. Europese richtlijnen suggereren dat deze geneesmiddelen moeten worden gebruikt als eerste behandeloptie bij patiënten met diabetes én hartfalen (8). Volgens de jury moeten de terugbetalingscriteria worden aangepast om terugbetaling mogelijk te maken voor alle patiënten met hartfalen en diabetes, ongeacht de ejectiefractie, het HbA1C-gehalte of eerdere behandelingen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat ongeacht geslacht, aan-of afwezigheid van diabetes en linkerventrikel-ejectiefractie, een behandeling met SGLT2-inhibitoren bij patiënten met hartfalen een statistisch significante verbetering geeft van patiëntgerichte uitkomsten, met name functionele capaciteit en kwaliteit van leven gemeten aan de hand van de VO₂-max, de 6MWT en KCCQ-12-scores. Deze resultaten suggereren dat een behandeling met SGLT2-inhibitoren overwogen moet worden bij patiënten met hartfalen om de functionele capaciteit en de kwaliteit van leven te verbeteren, naast een vermindering van het risico van ziekenhuisopname en sterfte.

Referenties

1. Vanhaeverbeek M. Vergelijking van gliflozinen, incretinemimetica en metformine in de preventie van cardiovasculaire complicaties bij patiënten met type 2-diabetes. *Minerva* 2022;21(1):12-7.
2. Escobar C, Barrios V, Cosin J, et al. SGLT2 inhibitors and GLP1 agonists administered without metformin compared to other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus to prevent cardiovascular events: a systematic review. *Diabet Med* 2021;38:e14502. DOI: 10.1111/dme.14502
3. Sculier JP. Positieve effecten van een uitgebreide medicamenteuze behandeling van chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie: hypothese voor verder onderzoek, maar geen reden tot verandering van de klinische praktijk. *Minerva* 2021;20(3):33-6.
4. 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
5. Sculier JP. Naar een precisering van de indicatie hartfalen voor dapagliflozine. *Minerva* 2023;22(5):100-3.
6. 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
7. Gao M, Bhatia K, Kapoor A, et al. SGLT2 inhibitors, functional capacity, and quality of life in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2024;7:e245135. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.5135
8. RIZIV. Aanpak van hartfalen. Consensusvergadering 28/11/2024. Lange tekst. Url: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20241128.pdf