

Folia Pharmacotherapeutica februari 2021

Goed om te weten

Gebruik van gliflozinen bij hartfalen of nierlijden buiten de indicatie diabetes

In cardiovasculaire veiligheidsstudies bij patiënten met diabetes, waren er voor bepaalde gliflozinen aanwijzingen voor cardiovasculaire en renale voordelen. De vraag rijst of deze geneesmiddelen ook een gunstig effect kunnen hebben bij patiënten met hartfalen of chronische nierinsufficiëntie zonder diabetes.

Cardiovasculaire voordelen werden onderzocht in twee studies bij patiënten met symptomatisch **hartfalen met gedaalde ejectiefraction** ondanks een basistherapie volgens de richtlijnen, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes mellitus type 2. Deze studies toonden ten opzichte van placebo een voordeel van het toevoegen van respectievelijk **dapagliflozine** en **empagliflozine** op een samengesteld eindpunt van hospitalisaties wegens hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit. De Amerikaanse en Europese Geneesmiddelenautoriteiten keurden de indicatie "hartfalen met gedaalde ejectiefraction" reeds goed voor dapagliflozine. De plaats van de gliflozinen in de behandeling van hartfalen moet nog verder bepaald worden, ook ten opzichte van de andere tweedelijnsbehandelingen.

Renale voordelen werden onderzocht in één studie bij patiënten met **chronische nierinsufficiëntie** en belangrijke albuminurie, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes mellitus type 2. Deze studie toont een voordeel ten opzichte van placebo van het toevoegen van **dapagliflozine** aan een behandeling met ACE-inhibitoren of sartanen op een samengesteld eindpunt van ernstige achteruitgang van de nierfunctie of cardiovasculaire of renale mortaliteit. De vroegtijdige stopzetting van de studie en het feit dat patiënten zonder diabetes slechts een derde van de studiestudiepopulatie uitmaakten, bemoeilijken de interpretatie van de studieresultaten, zeker voor de subgroep zonder diabetes.

Bij het uitbreiden van de indicaties van de gliflozinen naar patiënten zonder diabetes, moet zeker rekening gehouden worden met de zeldzame doch ernstige ongewenste effecten die eerder werden waargenomen bij de behandeling van diabetes met deze moleculen (amputaties, diabetische ketoacidose, gangreen van Fournier).

De cardiovasculaire veiligheidsstudies met de gliflozinen (SGLT2-inhibitoren) bij patiënten met diabetes wezen op een mogelijk cardiovasculair voordeel van deze geneesmiddelen, dat vooral veroorzaakt werd door een gunstig effect op het aantal hospitalisaties ten gevolge van hartfalen, maar niet door een afname van het aantal ischemische events (zie Folia mei 2019). Deze cardiovasculaire veiligheidsstudies wezen ook op een mogelijk renaal voordeel van de gliflozinen (zie Folia mei 2019), wat later in één studie met specifieke renale eindpunten werd bevestigd voor canagliflozine (zie Folia oktober 2019). De vraag wordt gesteld of dit gunstige effect op hartfalen en de nierfunctie zich eveneens voordoet bij patiënten zonder diabetes. Het voorbije jaar werden verschillende studies gepubliceerd die de plaats van de gliflozinen onderzochten bij patiënten met hartfalen en patiënten met chronische nierinsufficiëntie, al dan niet met diabetes.

Gliflozinen bij hartfalen

De werkzaamheid van de gliflozinen bij patiënten met hartfalen (al dan niet in aanwezigheid van diabetes) werd onderzocht in 2 studies: de DAPA-HF-studie¹ met dapagliflozine (2019) en de EMPEROR-Reduced-studie² met empagliflozine (2020). Deze studies onderzochten de meerwaarde ten opzichte van placebo van het toevoegen van een gliflozine aan de klassieke behandeling van patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefraction ($\leq 40\%$) en met hartfalensymptomen NYHA-klasse II tot IV. De vooraf bestaande behandeling volgde de richtlijnen en bestond uit een medicamenteuze behandeling (met een β -blokker en een ACE-inhibitor of sartaan, een diureticum en in de meeste gevallen ook een aldosteronantagonist) en zo nodig de implantatie van een defibrillator of pacemaker. Beide studies

includeerden zowel patiënten met als zonder diabetes; in beide studies had ongeveer de helft van de patiënten diabetes.

Beide studies tonen ten opzichte van placebo een significant voordeel van het toevoegen van een gliflozine op een samengesteld primair eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisaties ten gevolge van hartfalen. De absolute winst bedraagt ongeveer 5% na een studieduur van ongeveer anderhalf jaar, wat over deze studieduur een number needed to treat (NNT) van rond de 20 geeft. In vooraf gespecificeerde subgroepanalyses werden deze effecten zowel aangetoond bij de patiënten met diabetes als bij de patiënten zonder diabetes. In de DAPA-HF-studie was er ook op beide componenten van het primaire eindpunt en op de globale mortaliteit een voordeel voor dapagliflozine ten opzichte van placebo. In de EMPEROR-Reduced-studie was er enkel een voordeel voor empagliflozine op het aantal hospitalisaties ten gevolge van hartfalen, maar niet op de cardiovasculaire of globale mortaliteit. In de EMPEROR-Reduced-studie waren er ook op renaal vlak voordelen voor empagliflozine ten opzichte van placebo.

Met uitzondering van een hogere incidentie van ongecompliceerde (schimmel)infecties ter hoogte van de genitale tractus met empagliflozine in de EMPEROR-Reduced-studie, werd er in geen van beide studies een toename vastgesteld van ongewenste effecten vergeleken met placebo (dus ook niet van hypoglykemie of volumedepletie of van eerder beschreven ongewenste effecten van de gliflozinen zoals fractures en amputaties). Er waren 3 gevallen van diabetische ketoacidose (alle met dapagliflozine) en geen gevallen van gangreen van Fournier in de gliflozinegroepen; in de placebogroepen waren er geen gevallen van diabetische ketoacidose, maar in de placebogroep in de DAPA-HF-trial was er wel 1 geval van gangreen van Fournier.

	DAPA-HF ¹	EMPEROR-Reduced ²
Opzet	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT Industrie-gesponsord	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT Industrie-gesponsord
Interventie	Dapagliflozine 10 mg 1/d vs placebo	Empagliflozine 10 mg 1/d vs placebo
Patiënten	4.744 patiënten <ul style="list-style-type: none"> Hartfalen met gedaalde ejectionfracctie (≤ 40%) Gemiddeld 66j oud 23% vrouwen 42% DM type 2 Gemiddelde LVEF: 31% 67% NYHA II, 32% NYHA III, 1% NYHA IV 	3.730 patiënten <ul style="list-style-type: none"> Hartfalen met gedaalde ejectionfracctie (≤ 40%) Gemiddeld 67j oud 24% vrouwen 50% DM type 2 Gemiddelde LVEF: 27% 75% NYHA II, 24% NYHA III, 0,5% NYHA IV
Mediane follow up	18,2 maanden	16 maanden
Primair eindpunt	Verslechtering hartfalen (hospitalisatie of ongepland spoedbezoek voor hartfalen) of cardiovasculaire mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> 16,3% met dapagliflozine vs 21,2% met placebo HR 0,74 (95%-BI: 0,65 tot 0,85) NNT (over studieduur): 21 	Hospitalisatie voor achteruitgang hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> 19,4% met empagliflozine vs 24,7% met placebo HR 0,75 (95%-BI: 0,65 tot 0,86) NNT (over studieduur): 19
Secundaire eindpunten	Hospitalisaties voor hartfalen: <ul style="list-style-type: none"> 9,7% met dapagliflozine vs 13,4% met placebo HR 0,70 (95%-BI: 0,59 tot 0,83) Cardiovasculaire mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> 9,6% met dapagliflozine vs 11,5% met placebo HR 0,82 (95%-BI: 0,69 tot 0,98) Globale mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> 11,6% met dapagliflozine vs 13,9% met placebo HR 0,83 (95%-BI: 0,71 tot 0,97) Samengesteld renaal eindpunt (aangehouden belangrijke reductie van de GFR, terminaal nierfalen, renale mortaliteit): <ul style="list-style-type: none"> 1,2% met dapagliflozine vs 1,6% met placebo HR 0,71 (95%-BI: 0,44 tot 1,16) 	Hospitalisaties voor hartfalen: <ul style="list-style-type: none"> 13,2% met empagliflozine vs 18,3% met placebo HR 0,69 (95%-BI: 0,59 tot 0,81) Cardiovasculaire mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> 10,0% met empagliflozine vs 10,8% met placebo HR 0,92 (95%-BI: 0,75 tot 1,12) Globale mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> 13,4% met empagliflozine vs 14,2% met placebo HR 0,92 (95%-BI: 0,77 tot 1,10) Samengesteld renaal eindpunt (dialyse, niertransplantatie of aangehouden belangrijke reductie van de GFR): <ul style="list-style-type: none"> 1,6% met empagliflozine vs 3,4% met placebo HR 0,50 (95%-BI: 0,32 tot 0,77)

Op basis van de resultaten van de DAPA-HF-studie keurden de Amerikaanse en Europese Geneesmiddelenautoriteiten het gebruik van dapagliflozine bij patiënten met hartfalen met gedaalde ejectionfracctie goed³. Voor empagliflozine is dit nog niet het geval.

Commentaar van het BCFI

- De studiepopulatie bestond vooral uit relatief jonge patiënten (gemiddeld 67 jaar) met NYHA-klasse II-symptomen. Ouderen en patiënten met NYHA-klasse IV-symptomen waren ondervertegenwoordigd.

- De studieduur van 1,5 jaar was vrij kort, waardoor er onzekerheid blijft bestaan over de werkzaamheid en vooral veiligheid van de gliflozinen in deze indicatie op lange termijn. Voor de detectie van zeldzame maar ernstige ongewenste effecten was de studieduur te kort en het aantal geïncludeerde patiënten te klein.
- Sommige commentatoren wijzen erop dat er bij een aantal patiënten in de studies wellicht nog ruimte was om de basisbehandeling verder op te titreren, zich baserend op de gerapporteerde gemiddelde klinische parameters (bloeddruk, hartritme) bij aanvang van de studie^{4,5}. In de praktijk is het echter niet steeds haalbaar deze strikte streefwaarden uit de richtlijnen te bereiken. Het gebruik van geneesmiddelen voor hartfalen was hoog (zowel RAAS-inhibitoren als β -blokkers werden gebruikt door meer dan 95% van de patiënten en aldosteronantagonisten door 71%) en ook het gebruik van defibrillatoren (26-31%) en pacemakers (7-12%) was hoog. Men kan dus wel spreken van een volgens de huidige richtlijnen adequaat behandelde studiepopulatie.
- Voor het feit dat er met dapagliflozine wél en met empagliflozine geen voordeel op cardiovasculaire en globale mortaliteit gezien wordt, is er geen duidelijke verklaring. De auteurs van de EMPEROR-Reduced-studie wijzen erop dat in de cardiovasculaire veiligheidsstudies het voordeel met empagliflozine immers minstens even groot was als met dapagliflozine, zo niet groter (indirecte vergelijkingen). Een mogelijke verklaring kan zijn dat de patiënten in de EMPEROR-Reduced-studie gemiddeld ernstiger hartfalen hadden.
- Het gebruik van het complex sacubitril/valsartan, een andere therapeutische optie bij patiënten met symptomatisch hartfalen ondanks adequate basistherapie, was laag in beide studies (10% in DAPA-HF en 20% in EMPEROR-Reduced). Volgens vooraf gespecificeerde subgroepanalyses bleef het gunstige effect van de gliflozinen ten opzichte van placebo behouden bij patiënten die ook met sacubitril/valsartan behandeld werden. Deze groep is echter te klein omgefundeerde uitspraken te doen over de werkzaamheid en veiligheid van co-administratie van deze beide geneesmiddelen. De vraag welke van beide therapeutische opties (vervangen van ACE-inhibitor of sartaan door het complex sacubitril/valsartan of toevoegen van een gliflozine aan de behandeling) de voorkeur verdient bij patiënten met symptomatisch hartfalen ondanks adequate basistherapie, kan in afwezigheid van direct vergelijkende studies niet beantwoord worden.
- Er zijn geen gegevens over patiënten met hartfalen met bewaarde ejectionfracatie.

Samenvattend kunnen we stellen dat dapagliflozine en empagliflozine bij patiënten met hartfalen met gedaalde ejectionfracatie, al dan niet met diabetes, die ondanks optimale basisbehandeling volgens de richtlijnen symptomatisch blijven, een aanvulling kunnen betekenen voor het therapeutisch arsenaal in de tweede lijn. Meer en vooral langere studies, die meer ouderen en patiënten met ernstig hartfalen includeren, eventueel louter bij patiënten zonder diabetes, zijn nodig om een duidelijk beeld te krijgen van de plaats van de gliflozines bij hartfalen. De grote internationale cardiologische verenigingen hebben zich nog niet uitgesproken over de plaats van de gliflozinen in de behandeling van hartfalen.

Gliflozinen bij chronische nierinsufficiëntie

De DAPA-CKD-studie is de eerste studie met dapagliflozine met renale eindpunten als primaire eindpunten. Het is ook de eerste studie met een gliflozine bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die naast patiënten met diabetes ook patiënten zonder diabetes includeerde⁶. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (eGFR tussen 25 en 75 ml/min/1,73 m² lichaamsoppervlakte) en belangrijke albuminurie (urinaire albumine/creatinine ratio \geq 200 mg/g), die reeds behandeld worden met een ACE-inhibitor of een sartaan, werd het effect van het toevoegen van dapagliflozine 10 mg aan de behandeling onderzocht ten opzichte van placebo.

De studie werd na een mediane follow-up van 2,4 jaar vroegtijdig stopgezet wegens een duidelijk gunstig effect voor dapagliflozine ten opzichte van placebo op het primaire eindpunt (een samengesteld eindpunt van ernstige achteruitgang van de nierfunctie of cardiovasculaire of renale mortaliteit). Een absolute winst van iets meer dan 5% werd vastgesteld (NNT = 19 over 2,4 jaar). In vooraf gespecificeerde subgroepanalyses bleek dit gunstige effect zowel aanwezig bij patiënten met als zonder diabetes. Hoewel het verschil op vlak van cardiovasculaire mortaliteit tussen beide groepen niet significant was en er te weinig events waren om een verschil op vlak van renale mortaliteit te beoordelen, werd toch een verschil op vlak van globale mortaliteit (secundair eindpunt) aangetoond in het voordeel van dapagliflozine.

Globaal werd er in de studie geen verschil in ongewenste effecten tussen beide groepen gezien. Er waren significant meer gevallen van volumedepletie in de dapagliflozine-groep en significant meer gevallen van hypoglykemie en renale ongewenste effecten in de placebogroep. Er waren geen gevallen van diabetische ketoacidose of Fournier-gangreen in de dapagliflozine-groep, maar wel in de placebogroep (respectievelijk 2 en 1).

DAPA-CKD ⁶	
Opzet	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT Industrie-gesponsord
Interventie	Dapagliflozine 10 mg 1/d vs placebo
Patiënten	4.304 patiënten <ul style="list-style-type: none"> eGFR tussen 25 en 75 ml/min/1,73 m² (10% met eGFR > 60 ml/min/1,73 m², 31% met eGFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m², 44% met eGFR tussen 30 en 45 ml/min/1,73 m² en 15% met eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) urinaire albumine/creatinine ratio tussen 200 en 5.000 mg/g Gemiddeld 62 j oud 33% vrouwen 67% DM type 2 98% gebruikt reeds een ACE-inhibitor of sartaan
Mediane follow up	2,4 jaar (vroegtijdig stopgezet)
Primair eindpunt	Ernstige achteruitgang nierfalen (vermindering met minstens 50% van de eGFR of diagnose van eindstadium nierlijden (dialysenoodzaak, niertransplantatie of eGFR < 15 ml/min/1,73 m ² lichaamsoppervlak) of cardiovasculaire of renale mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> 9,2% met dapagliflozine vs 14,5% met placebo HR 0,61 (95%BI: 0,51 tot 0,72) NNT (over studieduur): 19
Secundaire eindpunten	Vermindering met minstens 50% van de eGFR of diagnose van eindstadium nierlijden of renale mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> 6,6% met dapagliflozine vs 11,3% met placebo HR 0,56 (95%-BI: 0,45 tot 0,68) Hospitalisaties wegens hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> 4,6% met dapagliflozine vs 6,4% met placebo HR 0,71 (95%-BI: 0,55 tot 0,92) Cardiovasculaire mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> 3,0% met dapagliflozine vs 3,7% met placebo HR 0,81 (95%-BI: 0,58 tot 1,12) Globale mortaliteit: <ul style="list-style-type: none"> 4,7% met dapagliflozine vs 6,8% met placebo HR 0,69 (95%-BI: 0,53 tot 0,88)

Commentaar van het BCFI

- De vroegtijdige stopzetting van de studie bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten. Vroegtijdig stopzetten leidt vaak tot een overschatting van de resultaten.
- De subgroep van patiënten met diabetes was niet zo groot; slechts een derde van de geïncludeerde patiënten had geen diabetes.
- Reeds in het abstract wijzen de auteurs op een significante afname van de globale mortaliteit (secundair eindpunt) in de dapagliflozine-groep. Dit is vreemd, aangezien er geen significant verschil werd vastgesteld op vlak van cardiovasculaire mortaliteit en er te weinig events waren om een verschil op vlak van renale mortaliteit te beoordelen. Dit doet vermoeden dat de niet-cardiale, niet-renale mortaliteit hoger was in de placebogroep dan in de dapagliflozine-groep. De auteurs maken hier geen melding van en ondernemen dus geen poging om hiervoor een verklaring te zoeken.

Deze studie lijkt het voordeel van de gliflozinen op renaal vlak bij patiënten met diabetische nefropathie te bevestigen. De resultaten lijken ook te wijzen op een voordeel op renaal vlak bij patiënten met

chronische nierinsufficiëntie (en belangrijke albuminurie) zonder diabetes. Dit wordt best bevestigd in studies met enkel patiënten zonder diabetes. Het gebruik van gliflozinen bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie zonder diabetes is *off-label* (situatie 1/1/2021). Ook hier wensen we te wijzen op de zeldzame doch ernstige ongewenste effecten die eerder werden waargenomen bij de behandeling van diabetes met de gliflozinen (diabetische ketoacidose, fracturen, amputaties, gangreen van Fournier). Deze moeten zeker in overweging genomen worden bij het afwegen van de voor- en nadelen van het toevoegen van gliflozinen aan de behandeling van patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

Bronnen

- 1 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Koeber L, Kosiborod MN et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
- 2 Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock S et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
- 3 European Medicines Agency. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Forxiga. 16/10/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-forxiga-ws-1737_en.pdf
- 4 Fang JC. Heart failure therapy – New drugs but old habits. *N Engl J Med.* 2019;381:2063-4. doi:10.1056/NEJMe1912180
- 5 Sullivan K, Van Spall HGC. Dapagliflozin reduced worsening HF or CV death in HF with reduced ejection fraction. *Ann Intern Med.* 2020;172:JC16.
- 6 Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Green T et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.