

sies van “Study 329” in 2001 en het oordeel van anderen over deze studie een belangrijk element in de veroordeling was.

Een editoriaal “Liberating the data from clinical trials”⁴ beklemtoont het belang maar ook de moeilijkheid van dergelijke heranalyses op basis van individuele data.

4 *BMJ* 2015; 351:h4601 (doi:10.1136/bmj.h4601)

Goed om te weten

DE EMPA-REG-STUDIE: VERMINDERING VAN DE CARDIOVASCULAIRE MORTALITEIT DOOR EMPAGLIFLOZINE BIJ TYPE 2-DIABETES

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 25/09/15]

De EMPA-REG-studie¹ is een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie waarvan het doel was de cardiovasculaire effecten van empagliflozine (Jardiance®▼), een anti-diabeticum van de klasse van de gliflozinen (syn. SGLT-2-inhibitoren), te evalueren. De gliflozinen (canagliflozine, empagliflozine) vormen een nieuwe klasse orale antidiabetica waarvan het hypoglykemiërende effect gebaseerd is op vermindering van de reabsorptie van glucose in de nieren, wat resulteert in glucosurie en osmotische diurese [zie Folia januari 2015 en september 2015]. De EMPA-REG-studie includeerde 7.020 diabetici met hoog cardiovasculair risico [d.w.z. met minstens één van de volgende risicofactoren: antecedenten van myocardinfarct of cerebrovasculair accident (CVA) meer dan 2 maanden vóór de inclusie; bevozen coronairlijden; instabiele angor; perifere arterieel vaatlijden]. De patiënten werden gerandomiseerd naar drie groepen, en kregen bovenop een standaardbehandeling (antidiabeticum, hypolipemiërend middel, antihypertensivum, antitromboticum) ofwel empagliflozine (10 mg of 25 mg p.d.), ofwel placebo. De *follow-up* periode bedroeg gemiddeld 3,1 jaar. Het primaire eindpunt was een combinatie van

cardiovasculaire mortaliteit, en niet-fatale myocardinfarcten en CVA's. De resultaten bekomen met de twee doses empagliflozine waren vergelijkbaar en werden gepoold. De resultaten tonen een statistisch significante vermindering van het primaire eindpunt: empagliflozine (10,5%), placebo (12,1%). Deze resultaten worden vooral verklaard door een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit, en er waren geen statistisch significante verschillen tussen de groepen wat betreft het aantal myocardinfarcten en CVA's. De resultaten over de secundaire eindpunten wijzen eveneens op een vermindering van de totale mortaliteit en van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen; er was geen verschil tussen de groepen wat betreft de ziekenhuisopnames voor instabiele angor. Er werd berekend dat 39 patiënten gedurende 3 jaar moesten behandeld worden met empagliflozine om één bijkomend overlijden te voorkomen (NNT = 39).

Wat betreft de ongewenste effecten traden urogenitale infecties, een reeds gekend ongewenst effect, frequenter op bij de patiënten behandeld met empagliflozine; er was geen verschil tussen de groepen wat betreft het risico van acute nierinsufficiëntie, diabetische

1 *NEJM* September 17, 2015 (doi : 10.1056/NEJMoa1504720)

ketoacidose [zie ook Folia september 2015], botbreuken, trombo-embolische accidenten of andere events door volumedepletie.

Commentaar van het BCFI

Het effect van de antidiabetica op de macrovasculaire complicaties is niet duidelijk, en er is tot op heden alleen met metformine een gunstig voordeel aangetoond, en dit bij obese patiënten (UKPDS 34-studie). Het is dus de eerste maal sinds 1998 dat in een grote klinische studie de doeltreffendheid van een antidiabeticum in termen van daling van cardiovasculaire events werd aangetoond. De cardiovasculaire mortaliteit is de voornaamste oorzaak van mortaliteit bij type 2-diabetes, en tot nu toe werd met geen enkel antidiabeticum, behalve metformine, een vermindering van de mortaliteit aangetoond. Deze positieve resultaten zijn dan ook bemoedigend maar doen een aantal vragen en commentaren rijzen.

- Deze studie werd uitgevoerd in verschillende fasen, en het eerste doel was om de cardiovasculaire veiligheid van empagliflozine (*non-inferiority*) te evalueren. Hoewel met empagliflozine superioriteit op het primaire eindpunt werd aangetoond, was het verschil met placebo maar nipt statistisch significant ($p=0,04$).
- In de studie werden enkel patiënten met hoog cardiovasculair risico opgenomen en deze resultaten kunnen dus niet worden geëxtrapoleerd tot de ganse populatie van diabetici.
- De mechanismen achter het optreden van de gunstige effecten van empagliflozine zijn nog niet duidelijk te verklaren. Het is verwonderlijk dat het effect op het primaire eindpunt en op de secundaire eindpunten zoals cardiovasculaire mortaliteit, totale mortaliteit en ziekenhuisopnames voor hartfalen zo vlug optrad, binnen de 3

maanden na opstarten van de behandeling. Er was echter geen vermindering van het aantal myocardinfarcten en CVA's. Het is dan ook onwaarschijnlijk dat de gunstige effecten van empagliflozine kunnen verklaard worden door een effect op de atherosclerose, de controle van de glykemie of de bloeddruk, of door gewichtsverlies. De daling van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen doet vermoeden dat de verhoging van de diurese als gevolg van de inname van een SGLT-2-inhibitor een rol zou kunnen spelen. Men weet niet in hoeverre het gaat om een klasse-effect van de SGLT-2-inhibitoren.

- Hoewel in deze studie geen ernstige ongewenste effecten gezien werden na een opvolgingsduur van ongeveer 3 jaar, is de veiligheid van SGLT-2-inhibitoren op langere termijn, vooral op de nierfunctie, nog niet bekend. Onlangs werd gewaarschuwd voor een risico van diabetische ketoacidose met gliflozinen [zie Folia september 2015] en botbreuken met canagliflozine [www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM461790.pdf].

Als besluit kan gesteld worden dat de resultaten van de EMPA-REG-studie niet enkel de cardiovasculaire veiligheid van empagliflozine tonen, maar ook de superioriteit ten opzichte van placebo in termen van daling van de cardiovasculaire mortaliteit bij type 2-diabetes. Deze resultaten zijn veelbelovend aangezien de cardiovasculaire mortaliteit de belangrijkste doodsoorzaak blijft bij patiënten met type 2-diabetes. Een aantal vragen blijven echter onbeantwoord, vooral wat betreft de mechanismen van dit effect. De resultaten van andere studies moeten afgewacht worden om het effect van de SGLT-2-inhibitoren op de cardiovasculaire events bij type 2-diabetes beter te evalueren.