

Focus

## Empagliflozine bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie: gunstig effect op hospitalisaties, maar niet op mortaliteit

### • Kernboodschap

- In de EMPEROR-Preserved-studie reduceerde een behandeling met empagliflozine bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisaties wegens hartfalen ten opzichte van placebo. Dit gunstige resultaat werd vooral veroorzaakt door een significante afname van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen; op vlak van cardiovasculaire mortaliteit was er geen significant verschil tussen beide groepen<sup>1</sup>.
- Op basis van deze ene studie, is het nog moeilijk de plaats van empagliflozine in de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie te bepalen (basisbehandeling of *add on*-behandeling) alsook welke patiënten het meest gebaat zouden zijn met een behandeling met empagliflozine. Ook mogen enkele zeldzame ernstige ongewenste effecten, gezien met de gliflozines in de behandeling van diabetes, niet uit het oog verloren worden.

### • Waarom is deze studie belangrijk?

- Voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie zijn er weinig geneesmiddelen met bewezen werkzaamheid (zie Folia december 2020)<sup>2</sup>. Voor geen enkele geneesmiddelenklasse zijn er duidelijke aanwijzingen voor een gunstig effect op de overleving. Een update van de Cochrane-review over dit onderwerp in 2021 bevestigt dit en toont voor sommige klassen (de aldosteronantagonisten en het complex sacubitril/valsartan) een bescheiden gunstig effect op het aantal hospitalisaties wegens hartfalen<sup>3</sup>.
- De gliflozinen dapagliflozine en empagliflozine werden recent toegevoegd aan het behandelarsenaal voor hartfalen met gedaalde ejectiefractie, al is hun exacte plaats in de behandeling nog onduidelijk (zie Folia februari 2021). In de EMPEROR-Preserved-studie werd onderzocht of empagliflozine ook werkzaam is voor patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie.

### • Opzet van de studie

- Dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie bij 5 988 patiënten met hartfalen (NYHA-klasse II-IV) en een ejectiefractie van meer dan 40%. De patiënten werden gerandomiseerd naar empagliflozine 10 mg eenmaal daags of placebo, bovenop de “gebruikelijke behandeling” van hartfalen met bewaarde ejectiefractie (dus *add-on* behandeling). De fabrikant van empagliflozine sponsorde het onderzoek en was nauw betrokken bij de opzet, de uitvoering en de analyse van de studie.
- De deelnemers waren gemiddeld 72 jaar oud. 80% van de patiënten had NYHA klasse II-hartfalen. De helft van de patiënten had diabetes mellitus. Eveneens de helft van de patiënten had matige of ernstige nierinsufficiëntie. Een derde van de patiënten had een ejectiefractie tussen 40 en 50%. 85% van de patiënten nam bij aanvang reeds een bètablokker, 80% een remmer van het RAS-systeem (ACE-inhibitor, sartaan of, een kleine minderheid van 2%, het complex sacubitril/valsartan) en 40% een aldosteronantagonist.
- Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van hospitalisaties wegens hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit. Secundaire eindpunten waren onder andere de individuele componenten van het samengestelde eindpunt en globale mortaliteit.

### • Resultaten in het kort

- Na een mediane follow up van 26 maanden was de incidentie van het primaire eindpunt significant lager in de empagliflozine-groep dan in de placebogroep (13,8% vs 17,1%; HR 0,79; 95% BI 0,69 tot 0,90; NNT = 31 over de mediane duur van follow up). Dit gunstige effect werd vooral veroorzaakt door een duidelijke daling van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen (8,6% vs 11,8%; HR 0,71; 95% BI 0,60 tot 0,83). Er was geen verschil tussen beide groepen voor wat betreft de cardiovasculaire mortaliteit (7,3 vs 8,2%; HR 0,91; 95% BI 0,76 tot 1,09) en globale mortaliteit (14,1 vs 14,3%; HR 1,00; 95%BI 0,87 tot 1,15).

- De gunstige resultaten werden zowel gezien bij patiënten met als zonder diabetes.
- Het effect leek het grootst bij patiënten met een ejectiefractie tussen 40 en 50%. Er was geen statistisch significant verschil meer bij patiënten met een ejectiefractie van 60% of meer.
- Ongecompliceerde genitale en urinaire infecties en hypotensie deden zich frequenter voor in de empagliflozine-groep dan in de placebogroep. De rapportering van ernstige ongewenste effecten in het hoofdartikel is heel summier; volgens de tabel in de supplementaire appendix deden hypoglykemie, ketoacidose en gecompliceerde genitale infecties zich even frequent voor in beide groepen.

#### • Commentaar van het BCFI

- De EMPEROR-Preserved-studie wordt aangekondigd als de eerste studie bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie die zijn primaire eindpunt bereikt. Er zijn echter **nog maar weinig grote studies uitgevoerd bij patiënten met hartfalen met een bewaarde ejectiefractie**. Enkel candesartan en irbesartan, spironolacton en het complex sacubitril/valsartan werden in studies van vergelijkbare grootte en met vergelijkbare eindpunten onderzocht. In geen van deze studies werd een voordeel aangetoond op een primair samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisaties wegens hartfalen<sup>4-7</sup>. Oudere geneesmiddelen zoals de bètablokkers en de ACE-inhibitoren werden voor deze indicatie nooit in dergelijke grote studies onderzocht.
- Het gunstige effect op het primaire samengestelde eindpunt **wordt gedreven door een reductie van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen**; op de cardiovasculaire mortaliteit wordt geen effect gezien. Ook sommige andere geneesmiddelengroepen tonen een bescheiden gunstig effect op het aantal hospitalisaties wegens hartfalen, maar niet op de cardiovasculaire mortaliteit<sup>3-7</sup>. Het gunstig effect op het aantal hospitalisaties wegens hartfalen lijkt meer uitgesproken met empagliflozine dan met de andere geneesmiddelenklassen, maar dit zijn indirecte vergelijkingen; er zijn geen studies die empagliflozine rechtstreeks met andere geneesmiddelenklassen vergelijken in deze indicatie.
- Sinds 2016 worden in de richtlijnen **hartfalenpatiënten met mid-range of mildly reduced ejectiefractie (tussen 40 en 50%) gezien als een aparte groep**, waarvoor een specifieke behandelstrategie aangewezen kan zijn<sup>8</sup>. Deze studie includeert deze patiënten echter nog bij de patiënten met bewaard hartfalen. Gezien net deze patiënten het meest leken te profiteren van een behandeling met empagliflozine, lijkt het waarschijnlijk dat de resultaten veel minder positief zouden uitvallen als enkel patiënten met een bewaarde ejectiefractie volgens de actuele criteria (ejectiefractie van meer dan 50%) waren geïncludeerd. Ter vergelijking: de meeste andere grote studies bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie legden de ondergrens voor inclusie op een ejectiefractie van 45%<sup>4-7</sup>.
- **Meer dan 80% van de patiënten in de EMPEROR-Preserved-studie had milde hartfalenklachten (NYHA-klasse I en II)**. Doordat er zo weinig patiënten met ernstigere hartfalenklachten (NYHA-klasse III en IV) geïncludeerd werden, is er onvoldoende evidentie voor een gunstig effect van empagliflozine bij deze patiënten.
- De studie vergelijkt empagliflozine met placebo als *add on*-behandeling bovenop “gebruikelijke behandeling”. Er zijn echter **nauwelijks richtlijnen over de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie** en deze “gebruikelijke behandeling” kan dus verschillen van patiënt tot patiënt. We kunnen op basis van deze studie moeilijk de plaats van empagliflozine ten opzichte van de andere hartfalenbehandelingen bepalen, noch bepalen in welke fase van de behandeling (basisbehandeling of *add on*-behandeling) empagliflozine best wordt ingezet.
- Bij het gebruik van gliflozines voor de behandeling van diabetes werden enkele zeldzame maar ernstige **ongewenste effecten** waargenomen (ketoacidose, amputaties, gangreen van Fournier). Net als in de studies bij patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefractie, werden deze ernstige ongewenste effecten in de EMPEROR-Preserved-studie in de interventiegroep niet frequenter waargenomen dan in de placebogroep, maar deze studies zijn te klein en te kort om dergelijke zeldzame ongewenste effecten te detecteren. Waakzaamheid voor deze zeldzame ernstige ongewenste effecten blijft dus vereist.
- **Conclusie:** het lijkt erop dat empagliflozine zich voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie schaaft bij de andere geneesmiddelen die een gunstig effect hebben op het aantal hospitalisaties wegens hartfalen, maar niet op cardiovasculaire mortaliteit (bètablokkers, ACE-inhibitoren, sartanen, kaliumsparende diuretica, het complex sacubitril/valsartan). Het effect van empagliflozine lijkt, op basis van indirecte vergelijkingen, substantiëler dan dat van de andere geneesmiddelen, zeker bij patiënten met *mildly reduced* hartfalen. Of empagliflozine werkelijk een gamechanger wordt voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie en welke patiënten het meest baat ervan zullen ondervinden, moet nog blijken uit verder onderzoek. Bij het afwegen van de voor- en nadelen van empagliflozine voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie moeten ook de zeldzame ernstige ongewenste effecten, die eerder aan het licht kwamen bij de behandeling van diabetes met gliflozinen, in overweging genomen worden (ketoacidose, amputaties, gangreen van Fournier).
- Het Europese Geneesmiddelenagentschap keurde in maart 2022 de uitbreiding van de indicatie van empagliflozine naar hartfalen met bewaarde ejectiefractie goed. Of ook de andere gliflozinen kunnen ingeschakeld worden bij de

behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie, moet nog onderzocht worden. De recente ESC-richtlijn, die ongeveer gelijktijdig met de EMPEROR-Preserved-studie gepubliceerd werd, vermeldt de gliflozinen nog niet als behandelingsoptie voor patiënten met hartfalen met *mildly reduced* ejectiefractie of bewaarde ejectiefractie<sup>8</sup>.

## Bronnen

- 1 Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction *N Engl J Med* 2021;385:1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
- 2 Gard E, Nanayakkara S, Kaye D, Gibbs H. Management of heart failure with preserved ejection fraction *Aus Prescr*. 2020;43:12-7. doi: 10.18773/austprescr.2020.006
- 3 Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021, Issue 5. Art. No.: CD012721. doi: 10.1002/14651858.CD012721.pub3
- 4 Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and a preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet*. 2003; 362:777-81. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7
- 5 Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie M et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction *N Engl J Med*. 2008;359:2456-67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450
- 6 Pitt B, Pfeffer MA, Asmann SF, Boineau R, Anand IS et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction *N Engl J Med*. 2014;370:1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731
- 7 Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction *N Engl J Med*. 2019; 381:1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
- 8 European Society of Cardiology. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

## 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.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.