

Autor(id): Pille Meinson

Küsimus: Kas kõigil südame-veresoonkonna haiguse riskiga või olemasoleva südame-veresoonkonna haigusega 2. tüüpi diabeeti põdevatel inimestel kasutada raviskeemis SGLT2 inhibiitorit võrreldes selle mittekasutamisega, parema kardiovaskulaarse ravitulemuse saamiseks?

Kontekst:

Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raviskeemis SGLT2 inhibiitorit	teist SGLT2 inhibiitorit või mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

3 punkti MACE (surm KV põhjustest, MI, insult) empaglifloosiin vs. platseebo EMPAREG (järelkontroll: keskmine 3.1 aastat)

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b</sup>	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	490/4687 (10.5%)	282/2333 (12.1%)	suhteline risk (RR) 0.86 (0.74 kuni 0.99) <sup>d</sup>	17 vähem / 1,000 (31 vähem kuni 1 vähem) <sup>e</sup>	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	-------	--------	------------------	------------------	--	---	------------------	------------

4 punkti MACE (surm KV põhjustest, MI, insult, hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardiaga) empaglifloosiin vs. platseebo EMPAREG (järelkontroll: keskmine 3.1 aastat)

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b</sup>	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	599/4687 (12.8%)	333/2333 (14.3%)	suhteline risk (RR) 0.89 (0.78 kuni 1.01)	16 vähem / 1,000 (31 vähem kuni 1 rohkem) <sup>f</sup>	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	-------	--------	------------------	------------------	---	--	------------------	------------

Suremus (kõik põhjused) empaglifloosiin vs. platseebo EMPAREG (järelkontroll: keskmine 3.1 aastat)

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b</sup>	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	269/4687 (5.7%)	194/2333 (8.3%)	suhteline risk (RR) 0.69 (0.57 kuni 0.83)	26 vähem / 1,000 (36 vähem kuni 14 vähem) <sup>g</sup>	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	--	------------------	------------

Suremus (KV põhjused) empaglifloosiin vs. platseebo EMPAREG (järelkontroll: keskmine 3.1 aastat)


1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b</sup>	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	172/4687 (3.7%)	137/2333 (5.9%)	suhteline risk (RR) 0.62 (0.50 kuni 0.78)	22 vähem / 1,000 (29 vähem kuni 13 vähem) <sup>h</sup>	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	--	------------------	------------

MI (nii surmaga lõppev kui ka surmaga mitte lõppev, v.a väikne MI) empaglifloosiin vs. platseebo EMPAREG (järelkontroll: keskmine 3.1 aastat)


1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>a,b</sup>	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	223/4687 (4.8%)	126/2333 (5.4%)	suhteline risk (RR) 0.87 (0.70 kuni 1.09)	7 vähem / 1,000 (16 vähem kuni 5 rohkem) <sup>i</sup>	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	---	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	---	------------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raviskeemis SGLT2 inhibiitorit	teist SGLT2 inhibiitorit või mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		


MI (surмага mitte lõppev, v.a väikne MI) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG (järelkontroll: keskmine 3.1 aastat)

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>ab</sup>	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	213/4687 (4.5%)	121/2333 (5.2%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.87 (0.70 kuni 1.09)	7 vähem / 1,000 (15 vähem kuni 5 rohkem) <sup>j</sup>	 KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	--	---	--	------------


Väikne MI empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG (järelkontroll: keskmine 3.1 aastat)

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>ab</sup>	suur <sup>c</sup>	väike	väike	suur <sup>k</sup>	puudub	38/2378 (1.6%)	15/1211 (1.2%)	riskitiheduste suhe (HR) 1.28 (0.70 kuni 2.33)	3 rohkem / 1,000 (4 vähem kuni 16 rohkem) <sup>l</sup>	 MADAL	KRIITILINE
------------------	--	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	----------------	----------------	--	--	---	------------


Insult (nii surмага lõppev kui ka surмага mitte lõppev) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG (järelkontroll: keskmine 3.1 aastat)

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>ab</sup>	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	164/4687 (3.5%)	69/2333 (3.0%)	suhteline risk (RR) 1.18 (0.89 kuni 1.56)	5 rohkem / 1,000 (3 vähem kuni 17 rohkem) <sup>m</sup>	 KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	----------------	---	--	--	------------


Insult (surмага mitte lõppev) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG (järelkontroll: keskmine 3.1 aastat)

1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>ab</sup>	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	150/4687 (3.2%)	60/2333 (2.6%)	riskitiheduste suhe (HR) 1.24 (0.92 kuni 1.67)	6 rohkem / 1,000 (2 vähem kuni 17 rohkem) <sup>n</sup>	 KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	----------------	--	--	--	------------

Südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimine empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG (järelkontroll: keskmine 3.1 aastat)


1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>ab</sup>	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	126/4687 (2.7%)	95/2333 (4.1%)	suhteline risk (RR) 0.65 (0.50 kuni 0.85)	14 vähem / 1,000 (20 vähem kuni 6 vähem) <sup>o</sup>	 KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	----------------	---	---	--	------------

Südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimine VÕI suurem KV põhjustesse (v.a insult) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG (järelkontroll: keskmine 3.1 aastat)


1 <sup>1,2</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>ab</sup>	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	265/4687 (5.7%)	198/2333 (8.5%)	suhteline risk (RR) 0.66 (0.55 kuni 0.79)	29 vähem / 1,000 (38 vähem kuni 18 vähem) <sup>p</sup>	 KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	--	--	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raviskeemis SGLT2 inhibiitorit	teist SGLT2 inhibiitorit või mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Peamine koronaarne tulem (komposiit MI või koronaarne revaskularisatsioon) empaglifosiin vs. platseebo EMPAREG (järelkontroll: keskmine 3.1 aastat)

1 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	424/4687 (9.0%)	242/2333 (10.4%)	suhteline risk (RR) <b>0.86</b> (0.73 kuni 1.00)	<b>15 vähem / 1,000</b> (28 vähem kuni 0 vähem) <sup>q</sup>	 KESKMINE	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	------------------	--	--	---	------------

Laiendatud koronaarne tulem (komposiit MI, koronaarne revaskularisatsioon või hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardiaga) empaglifosiin va. platseebo EMPAREG (järelkontroll: keskmine 3.1 aastat)

1 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	477/4687 (10.2%)	266/2333 (11.4%)	suhteline risk (RR) <b>0.88</b> (0.76 kuni 1.02)	<b>14 vähem / 1,000</b> (27 vähem kuni 2 rohkem) <sup>r</sup>	 KESKMINE	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	------------------	------------------	--	---	---	------------

CI: usaldusintervall; RR: riskimäär; HR: ohumäär

## Selgitused

a. EMPAREG oli mitmekesuselise randomiseeritud, topeltpime, platseebo kontrollitud katse

b. Esialgelt valitud patsiendid läbisid kahe nädala pikkuse avatud (ingl open-label), platseebo põhise kaasamisperioodi, mille ajal teisi taustaks olevaid diabeediravimeid ei muudetud. Pärast kaasamisperioodi randomiseeriti patsiendid, kes vastasid sisseeavamiskriteeriumitele, 1:1:1 suhtega empaglifosiin 10mg, empaglifosiin 25mg või platseebo üks kord päevas.

c. Cox regressioonanalüüs põhineb uuritavatel kes said vähemalt ühe doosi ravimit (modifitseeritud ravikavatsusanalüüs)

d. HR = 0,86 (0,74–0,99)

e. platseebo 43,9 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, empaglifosiin 37,4 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, ära hoitud sündmused 1000 patsiendi-aasta kohta (ingl estimated events prevented per 1000 patient-years) 6,46 (95% 0,37;12,59)

f. platseebo 51,8 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, empaglifosiin 46,0 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, ära hoitud sündmused 1000 patsiendi-aasta kohta (ingl estimated events prevented per 1000 patient-years) 6,08 (95% –0,68; 12,83)

g. platseebo 28,5 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, empaglifosiin 19,6 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, ära hoitud sündmused 1000 patsiendi-aasta kohta (ingl estimated events prevented per 1000 patient-years) 9,11 (95% 4,47;13,75)

h. platseebo 19,1 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, empaglifosiin 11,9 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, ära hoitud sündmused 1000 patsiendi-aasta kohta (ingl estimated events prevented per 1000 patient-years) 7,73 (95% 3,88;11,58)

i. platseebo 19,0 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, empaglifosiin 16,6 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, ära hoitud sündmused 1000 patsiendi-aasta kohta (ingl estimated events prevented per 1000 patient-years) 2,55 (95% –1,48;6,57)

j. platseebo 18,5 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, empaglifosiin 16,0 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta (p = 0,22)

k. Väike juhtude arv

l. platseebo 5,4/1000 patsiendi-aasta kohta, empaglifosiin 7,0 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta (p = 0,42)

m. platseebo 9,0 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, empaglifosiin 10,6 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, ära hoitud sündmused 1000 patsiendi-aasta kohta (ingl estimated events prevented per 1000 patient-years) –1,77 (95% –4,88; 1,33)

n. platseebo 9,1 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, empaglifosiin 11,2 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta (p = 0,16)

o. platseebo 13,9 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, empaglifosiin 9,1 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, ära hoitud sündmused 1000 patsiendi-aasta kohta (ingl estimated events prevented per 1000 patient-years) 5,10 (95% 1,77; 8,44)

p. platseebo 29,0 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, empaglifosiin 19,1 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, ära hoitud sündmused 1000 patsiendi-aasta kohta (ingl estimated events prevented per 1000 patient-years) 10,46 (95% 5,63; 15,28)

q. platseebo 36,8 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, empaglifosiin 31,5 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, ära hoitud sündmused 1000 patsiendi-aasta kohta (ingl estimated events prevented per 1000 patient-years) 5,60 (95% -0,14;11,34)

r. platseebo 40,9 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, empaglifosiin 35,9 sündmust/1000 patsiendi-aasta kohta, ära hoitud sündmused 1000 patsiendi-aasta kohta (ingl estimated events prevented per 1000 patient-years) 5,29 (95% -0,80; 11,38)

## Viited

1. Zinman, Bernard, Wanner, Christoph, Lachin, John M., Fitchett, David, Bluhmki, Erich, Hantel, Stefan, Mattheus, Michaela, Devins, Theresa, Johansen, Odd Erik, Woerle, Hans J., Broedl, Uli C., Inzucchi, Silvio E., Investigators, EMPA-REG,OUTCOME. Empaglifozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine; 11 26, 2015.

2. Zinman, Bernard, Inzucchi, Silvio E., Lachin, John M., Wanner, Christoph, Ferrari, Roberto, Fitchett, David, Bluhmki, Erich, Hantel, Stefan, Kempthorne-Rawson, Joan, Newman, Jennifer, Johansen, Odd Erik, Woerle, Hans-Juergen, Broedl, Uli C.. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empaglifozin (EMPA-REG OUTCOME™). Cardiovascular Diabetology; Jun 19, 2014.

3. McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Fitchett D, Anker SD, Pocock S, Kaspers S, George JT, von Eynatten M, Johansen OE, Jamal W, Mattheus M, Elsassner U, Hantel S, Lund SS. Effects of empaglifozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Lancet Diabetes Endocrinol; 2020.