

# Empagliflozine

A10BK03, juli 2024

## Indicatie

Diabetes mellitus type 2 (DM2)

Empagliflozine is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende geregleerde diabetes mellitus type 2 als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging

- als monotherapie als metformine niet geschikt geacht wordt (alleen bij zeer hoog risico op hart-en vaatziekten wordt dit vergoed)
- als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes

Hartfalen

Empagliflozine is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met symptomatisch chronisch hartfalen.

Chronische nierschade

Empagliflozine is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met chronische nierschade.

(1,2)

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Empagliflozine** wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2, chronisch hartfalen of chronische nierschade wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen, relatief gunstig bijwerkingenprofiel, klein interactiepotentieel en goed gebruiksgemak. Wees alert op het risico op volumedepletie en genitale (schimmel)infecties bij oudere patiënten.

### Dosering:

Diabetes mellitus type 2

De aanbevolen aanvangsdosering is 10 mg empagliflozine eenmaal daags voor monotherapie en aanvullende combinatietherapie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes. De maximale dagelijkse dosis is 25 mg.

Hartfalen

De aanbevolen dosering is 10 mg empagliflozine eenmaal daags.

### Gebruiksgemak:

1x per dag tablet van 10 of 25 mg met of zonder voedsel. In zijn geheel doorslikken met water. (1,2) De tabletten kunnen vermalen worden. (3)

### Stoppen van de medicatie:

De tabletten kunnen óf afgebouwd óf in 1 keer gestopt worden(4) Staak het middel tijdelijk bij risico op dehydratie (bv bij koorts, braken, diarree) en onvermogen tot extra drinken.

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is in totaal 7.638 patiënten > 65 jaar, daarvan >1.150 patiënten ouder dan 75 jaar.

## **Effectiviteit:**

### *Systematische reviews, meta-analyse*

In een systematisch review werden 11 cardiovasculaire uitkomst studies geïncludeerd met data van vijf SGLT-2 remmers waaronder empagliflozine vs. placebo met 77.541 patiënten met of zonder diabetes mellitus type 2 (DM2). Er werd een significante vermindering gezien van cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname met 23% (HR 0.77, 95%CI 0.73-0.82,  $p < 0.001$ ) voor de SGLT2-remmers t.o.v. placebo. Het effect was niet leeftijdsafhankelijk of afhankelijk van aanwezigheid diabetes.(5)

### *Placebo gecontroleerde studies*

#### Diabetes mellitus type 2

In drie placebo-gecontroleerde studies met DM2 patiënten werd behandeld met empagliflozine (10mg of 25mg per dag) of placebo. Alle drie studies is er gekeken naar cardiovasculaire uitkomsten en in één studie ook naar HbA1c. De laatste liet een significante vermindering zien met empagliflozine t.o.v. placebo (6) In de empagliflozine groep werd een significante vermindering van linker ventrikel eind-systolisch volume index, de linker ventrikel eind-diastolisch volume index en natriuretisch peptide gezien.(7) Empagliflozine verminderde significant de systolisch bloeddruk (6) en er werd in de empagliflozine groep een significant lager risico op cardiovasculaire mortaliteit en ziekenhuisopname voor hartfalen gezien. Bij patiënten  $\geq 65$  jaar werd een lager risico op cardiovasculaire morbiditeit en cardiovasculaire sterfte gezien voor empagliflozine. (8)

#### Hartfalen

In een gerandomiseerde studie (EMPEROR-Preserved) werden oudere patiënten met hartfalen met behouden ejectiefractie uit verschillende leeftijdsgroepen behandeld met empagliflozine of placebo. Het effect van empagliflozine op cardiovasculaire mortaliteit en ziekenhuisopname door hartfalen samen was niet significant verschillend tussen de leeftijdsgroepen. (9)

In een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie (EMPA-RESPONSE-AHF) werden patiënten met hartfalen behandeld met empagliflozine (10mg/dag) of placebo. De primaire uitkomsten waren niet significant verlaagd in de empagliflozine groep vs. placebo: dyspnoe, diuretisch respons natriuretisch peptide en lengte ziekenhuisopname.(10)

In een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie (EMPEROR-reduced) waarin patiënten met hartfalen met een verminderde ejectie fractie (HFrEF) werden behandeld met empagliflozine was er een significant lager risico op cardiovasculaire mortaliteit en ziekenhuisopname door hartfalen, dit risicoverschil werd kleiner in de hogere leeftijdsgroepen en was voor de patiënten  $> 75$  jaar niet significant (11,12).

In een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie (EMPA-REG OUTCOME) werden patiënten met hartfalen behandeld met empagliflozine (10mg of 25mg per dag) of placebo. Vergelijken met placebo verlaagde empagliflozine de systolische bloeddruk in patiënten met hartfalen en nam het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen en risico op cardiovasculaire sterfte af. (13)

Verschillende cohortstudies onder oudere patienten met hartfalen lieten positieve effecten zien van empagliflozine op linker ventrikelfunctie, MACE, cardiovasculaire

ziekenhuisopnames, ziekenhuisopnames gerelateerd aan hartfalen en diuretische respons/NTproBNP bij acuut hartfalen,

#### Chronische nierschade

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met empagliflozine 10 mg eenmaal daags (EMPA-KIDNEY) werd uitgevoerd bij 6.609 patiënten met chronische nierschade. Empagliflozine was superieur in het verminderen van het risico op het progressie van de nierziekte of cardiovasculaire dood in vergelijking met placebo [HR 0,72 (95% CI 0,59; 0,89)]. Voor patiënten  $\geq 75$  jaar, HR 0,72 (95% CI 0,54; 0,96). Bovendien verminderde empagliflozine significant het risico op ziekenhuisopname ongeacht de oorzaak [HR 0,86 (95% CI 0,75; 0,98)]. (14)

#### **Bijwerkingen:**

Volumedepletie wordt vaker gezien bij patiënten van 75 jaar en ouder behandeld met empagliflozine 10 mg (2,3%, NNH 500) of empagliflozine 25 mg (4,3%, NNH 45) vergeleken met placebo (2,1%).(1)

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (EMPA-REG OUTCOME trial) hadden patiënten behandeld met empagliflozine (10 en 25 mg/dag) vs. placebo 3-6 keer vaker een genitale infectie . Volume depletie werd frequenter in de empagliflozinegroep in de leeftijdsgroep  $\geq 75$  jaar (1,2 keer vaker). (15)

In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie werden patiënten behandeld met empagliflozine (10mg/dag) vs. placebo. Geen ernstige bijwerkingen zijn in beide leeftijdsgroepen gemeld.(6)

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (EMPEROR-reduced) werden patiënten met hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFrEF) behandeld met empagliflozine (10mg/dag) of placebo. In de empagliflozine groep werden vaker ongecompliceerde urineweginfecties gerapporteerd vergeleken met de placebo groep, respectievelijk 1,7% vs. 0,6% ( $p=0.0054$ ). (11)

In een gerandomiseerde non-inferioriteit studie (EMPA REG OUTCOME) werden patiënten met DM2 en een hoog cardiovasculair risico of behandeld met empagliflozine (1dd 10mg of 25mg) of placebo. Genitale infecties werden vaker gemeld in de gepoolde empagliflozine groep (6.4%) versus placebo (1.8%)( $p<0.001$ ). (8)

#### **Interactiepotentieel:**

Het interactiepotentieel is klein bij < 5 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen. (16)

#### **Farmacokinetiek:**

De C<sub>max</sub> wordt na ong. 1.5 uur bereikt. Het verdelingsvolume is ong. 73.8 l. De plasma-eiwitbinding bedraagt ong. 86%. Snelle absorptie, effect van voedsel niet klinisch relevant. Metabolisering gedeeltelijk, in de lever vnl. via glucuronidering. Eliminatie met de feces ca. 41% (vnl. onveranderd), met de urine ca. 54% (ca. de helft onveranderd). In een open-label, parallel-groep studie kregen patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) en normale, milde, matige of ernstig verminderde nierfunctie een enkele dosering empagliflozine 25 mg. De piekconcentratie (C<sub>max</sub>) en T<sub>max</sub> was gelijk in alle nierfunctiegroepen. De halfwaardetijd was enigszins verlengd bij de patiënten met matig verminderde nierfunctie (maar niet bij de ernstig verminderde nierfunctie). De

blootstelling ( $AUC_{0-\infty}$ ) nam toe en renale klaring nam af bij een slechtere nierfunctie.  
(17)

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

Diabetes mellitus type 2

De aanbevolen aanvangsdosering is 10 mg empagliflozine eenmaal daags voor monotherapie en aanvullende combinatietherapie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes. Bij patiënten die empagliflozine 10 mg eenmaal daags verdragen en die een eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hebben en bij wie een strakkere bloedglucoseregulatie nodig is, kan de dosis worden verhoogd naar 25 mg eenmaal daags. De maximale dagelijkse dosis is 25 mg.

Bij combinatietherapie met sulfonylureumderivaat of insuline en HbA1c <64 mmol/ml moet bij ouderen de insuline of het sulfonylureumderivaat gestaakt worden of verlaagd worden in dosering in verband met het verhoogde risico op hypoglycemie (1,2,16)

Hartfalen en chronische nierschade: 10 mg empagliflozine eenmaal daags.

#### **Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?**

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen op basis van leeftijd. (1,2)

#### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?**

Nee

#### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Diabetes: creatinineklaring kleiner dan 30 ml/min:

- Empagliflozine niet starten;
- Empagliflozine al in gebruik: staak behandeling bij starten dialyse.

Hartfalen en chronische nierschade: creatinineklaring kleiner dan 20 ml/min: empagliflozine vermijden. (16)

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een leverinsufficiëntie. Blootstelling aan empagliflozine is verhoogd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Therapeutische ervaring bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis is beperkt en daarom wordt gebruik in deze populatie niet aanbevolen. (1,2)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

1x per dag een tablet van 10 of 25 mg met of zonder voedsel. In zijn geheel doorslikken met water. (1,2) De tabletten kunnen vermalen worden. (3)

#### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Overweeg dosisverlaging of stoppen van bloedglucose verlagende middelen bij:

- gering geschatte resterende levensverwachting
- kwetsbare ouderen met HbA1c  $\leq$  58 mmol/mol
- ouderen met HbA1c  $\leq$  53 mmol/mol
- ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid, bijwerkingen

Wijze van afbouw: afbouwen of in 1 keer staken (4), bij ouderen vanaf 70 jaar voorkeur geleidelijk afbouwen met dosisverlaging eens per 2 weken onder monitoring van hyperglykemische symptomen en bloedglucosewaarden. (16)

Staak SGLT-2 remmers tijdelijk bij: elke situatie waarin de vocht- en/of voedselinname fors verminderd is (koortsende ziekte, misselijkheid en braken, extreme dorst, diarree, voorafgaand aan chirurgische ingreep) in verband met het hoge risico op volumedepletie bij ouderen. (1)

Tijdelijke onderbreking van empagliflozine moet worden overwogen bij patiënten met gecompliceerde urineweginfecties i.v.m. het verhoogd risico op genitale infecties bij ouderen.(1)

## Ervaring

### Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

In totaal 7.638 patiënten > 65 jaar, daarvan >1.150 patiënten ouder dan 75 jaar.

### Praktijkervaring

#### Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2022)

65-70 jaar: 3.180 mannen en 1.583 vrouwen.

$\geq$ 75 jaar: 1.563 mannen en 948 vrouwen.

Empagliflozine is sinds 2014 internationaal in de handel.(1)

## Effectiviteit

### Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

#### Diabetes mellitus type 2

##### *Systematische reviews, meta-analyse*

In een systematisch review werden 11 cardiovasculaire uitkomst studies geïncludeerd met data van vijf SGLT-2 remmers waaronder empagliflozine vs. placebo met 77.541 patiënten met of zonder diabetes mellitus type 2 (DM2). Er werd een significante vermindering gezien van het gecombineerde eindpunt cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname, met 23% (HR 0.77, 95%CI 0.73-0.82,  $p < 0.001$ ) voor de SGLT-2-remmers t.o.v. placebo. Dit gunstige effect bleek niet afhankelijk van de leeftijd (ouder of jonger dan 65 jaar) of van de aanwezigheid van diabetes mellitus (p-waarde voor interactie 0.81 en 0.78 respectievelijk). (5)

##### *Placebogecontroleerde studies*

#### Diabetes mellitus type 2

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (SUGAR-DM-HF) werden 108 patiënten (gemiddelde leeftijd 69 jaar, 28% vrouwen) met DM2 of pre-diabetes én hartfalen met een verminderde linker ventrikel ejectiefractie behandeld met empagliflozine 10 mg/dag vs. placebo. In vergelijking met placebo, werd in de

empagliflozine groep een significante vermindering van de linker ventrikel eind-systolisch volume index gezien van 6.0 (95% CI -10.8 tot -1.2) mL/m<sup>2</sup> (p=0.015), een significante vermindering van de linker ventrikel eind-diastolisch volume index met 8.2 (95%CI -13.7 tot -2.6) mL/m<sup>2</sup> (p=0.0042) en vermindering van het natriuretisch peptide met 28% (2-47%; p=0.038). Er waren geen verschillen gezien in cardiovasculaire magnetisch resonantie metingen (waaronder linker ventrikel ejectiefraction [0.3% (-1.7 tot 2.3; p=0.75)], diurese (p=1.0), Kansas City cardiomyopathie vragenlijst totale symptoom score (p=0.19), 6-minuut looptest (p=0.43) en Kerley B-lijnen op long echografie (p=0.86). (7)

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie werden 131 DM2 patiënten (groep <75 jaar, gemiddelde leeftijd 66 jaar; groep ≥75 jaar, gemiddelde leeftijd 78 jaar; 51% vrouwen) behandeld met empagliflozine (10mg/dag) vs. placebo. Empagliflozine verminderde t.o.v. placebo in beide groepen significant de systolisch bloeddruk en de 24-uurs bloeddruk (≥75 jaar: -8,7 ±2,6 mmHg; p<0.01 vs. <75 jaar: -11,0 ±1,0 mmHg; p<0.05). Het systolische bloeddrukverschil t.o.v. de uitgangswaarde (overdag gemeten) nam significant af t.o.v. placebo in beide groepen (≥75 jaar: -10,8 ± 2,8 mmHg; p<0.01 vs. <75 jaar: -12,3 ± 2,4 mmHg; p<0.05). Er was een significante vermindering van de HbA1c met empagliflozine t.o.v. placebo in beide groepen (≥75 jaar: -0,28 ± 0,08% (=ongeveer 2-3 mmol/mol); p<0.01 vs. <75 jaar -0,24 (=ongeveer 2-3 mmol/mol)± 0,07%; p<0.01). (6)

In een gerandomiseerde non-inferioriteit studie (EMPA REG OUTCOME) werden 7.020 DM2 patiënten (gemiddelde leeftijd 63 jaar; 3.127 patiënten ≥65 jaar, 29% vrouwen) met een hoog cardiovasculair risico behandeld met empagliflozine (1dd 10mg of 25mg) of placebo. Gedurende mediaan 2,6 jaar is de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit onderzocht. In de empagliflozine groep werd een significant lager risico op cardiovasculaire mortaliteit gezien (HR 0.62; 95%CI 0.49-0.77; p<0.001), alsmede ook een significant lager risico op hartfalen gerelateerde ziekenhuisopname (HR 0.65; 95% CI 0.50-0.85; p=0.002). Bij patiënten ≥65 jaar in de empagliflozine groep werd een significant lager risico op cardiovasculaire morbiditeit gezien vergeleken met patiënten in de placebogroep (HR 0.71; 95% CI 0.59-0.87). Ook de cardiovasculaire sterfte was significant lager (HR 0.54, 95%CI 0.40-0.73). De resultaten in de verschillende leeftijdsgroepen verschilden niet significant (p=0.81) (8)

### Hartfalen

In een gerandomiseerde studie (EMPEROR-Preserved) werden 5.988 patiënten met hartfalen met behouden ejectiefraction en behandeling met empagliflozine (1dd10 mg) of placebo uit verschillende leeftijdsgroepen met elkaar vergeleken (1.199 patiënten <65 jaar; 2.214 patiënten tussen 66-74 jaar; 1.276 patiënten tussen 75-79 jaar; 1.299 patiënten ≥80 jaar; 45% vrouw). De primaire samengestelde uitkomst was cardiovasculaire mortaliteit of ziekenhuisopname vanwege hartfalen. Het risico op de primaire samengestelde uitkomst en cardiovasculaire mortaliteit was (binnen de placebogroep) hoger in de hogere leeftijdsgroepen (p=0.003). Het aangetoonde positieve effect van empagliflozine op het samengestelde eindpunt was vergelijkbaar voor alle leeftijdsgroepen (p voor trend =0.33). Ook voor de groep ≥75 jaar en >80 jaar was er geen significant verschil in effect. (p=0.22 voor ≥75 jaar en p=0.51 voor >80 jaar). (9)

In een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie (EMPA-RESPONSE-AHF) werden 80 patiënten (gemiddelde leeftijd 76 jaar; 33% vrouw) met acuut hartfalen behandeld met empagliflozine (10mg/dag) of placebo bestudeerd. De primaire uitkomsten waren dyspnoe VAS score (0-100), diuretische respons, verandering in natriuretisch peptide en lengte van de ziekenhuisopname. De primaire uitkomsten waren niet significant verschillend in de empagliflozine groep vs. placebo: dyspnoe VAS (p=0.18), diuretische respons (p=0.37), natriuretisch peptide (p=0.63) en ziekenhuisopname ligduur (p=0.58). De combinatie van z-scores van de vier eindpunten gaf geen significant verschillen tussen de empagliflozine en placebo groep (gemiddeld verschil -0.019, 95%CI -0.306 tot 0.269; p=0.90). (10)

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie in patiënten met hartfalen met verminderde ejectie fractie (HFrEF) (EMPEROR-reduced) werden 3730 patiënten (gemiddelde leeftijd 67 jaar waarvan 38% <65 jaar; 35% 65-74 jaar; 27% ≥75 jaar, 24% vrouwen) behandeld met empagliflozine (10 mg/dag) of placebo. In de empagliflozine groep was er een significant lager risico op de primaire uitkomst van cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname voor hartfalen (HR 0.75, 95% CI 0.65–0.86; p<0.001). Het risico was voor alle leeftijdsgroepen lager in de empagliflozine groep vs. de placebo groep, risico was het laagst voor de leeftijdsgroep <65 jaar (HR 0.71 [95%CI 0.57-0.89]). Voor de middelste leeftijdsgroep was het risico (HR 0.72 [95%CI 0.57-0.93]) en voor ≥75 jaar (HR 0.86 [95%CI 0.67-1.10]). (11, 12)

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (EMPA-REG OUTCOME) werden 706 patiënten met hartfalen (gemiddelde leeftijd 65 jaar; 30% vrouwen) behandeld met empagliflozine (10mg of 25mg per dag) of placebo. Vergeleken met placebo, verlaagde empagliflozine de systolische bloeddruk in patiënten met hartfalen na 12 weken, 6 maanden en 1 jaar respectievelijk met -2.43 (-4.53, -0.33) (P = 0.023), -2.32 (-4.50, -0.14) (P = 0.037), en -2.51 (-4.76, -0.26) (P = 0.029) mmHg en in patiënten zonder hartfalen met -4.03 (-4.74, -3.32), -4.58 (-5.31, -3.84), en -3.48 (-4.23, -2.72) mmHg (allen p<0.001). Na 12 weken was het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen in de empagliflozine groep significant lager dan in de placebo groep voor de patiënten met hartfalen, [0 (0%) vs. 7 (2.9%)], voor cardiovasculaire sterfte [1 (0.2%) vs. 10 (4.1%)] en sterfte in het algemeen [1 (0.2%) vs. 10 (4.1%)]. (13)

### Chronische nierschade

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met empagliflozine 10 mg eenmaal daags (EMPA-KIDNEY) werd uitgevoerd bij 6.609 patiënten (33,2% vrouw, gem. leeftijd 63,3 (18-94), 23% ≥75 jaar) met chronische nierschade (eGFR ≥ 20 - < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; of eGFR ≥ 45 - < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> met een albumine-creatinineratio in urine [UACR] van ≥ 200 mg/g) om de cardiorenale resultaten te beoordelen als aanvulling op de standaardzorg. Het primaire eindpunt was de tijd tot het eerste optreden van progressie van de nierziekte (aanhoudende eGFR-afname van ≥ 40% vanaf randomisatie, aanhoudende eGFR van < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eindstadium nierfalen of dood door nierfalen) of cardiovasculaire dood. In totaal werden 3.304 patiënten gerandomiseerd naar empagliflozine 10 mg (placebo: 3.305) en gevolgd gedurende een mediaan van 24,3 maanden. Empagliflozine was superieur in het verminderen van het risico op het primaire samengestelde eindpunt van progressie van de nierziekte of cardiovasculaire dood in vergelijking met placebo [Hazard ratio (HR) vs. placebo (99,83% BI) was 0,72 (0,59; 0,89); p < 0,0001]. Subgroepanalyse voor oudere



patiënten toonde ook superioriteit van empagliflozine aan op het samengestelde eindpunt: 65-75 jaar HR 0.68 (0,53-0,86),  $\geq 75$  jaar HR 0,72 (0,54-0,96), voor de subgroep 75-85 jaar HR 0.67 (0,49-0,92), alleen voor de patienten  $\geq 85$  jaar was het verschil niet significant: HR 0.91 (0,41-2,03) door de kleine patientengroep (n=74 vs n=59). In de totale populatie verminderde empagliflozine significant het risico op ziekenhuisopname ongeacht de oorzaak (eerste keer en recidief) [HR (99,03% BI) 0,86 (0,75; 0,98); p 0,0025]. (14)

#### *Cohortstudies, case-control studies*

In een observationele studie in patiënten met DM2 (gemiddelde leeftijd 85 jaar; 50% vrouwen) die vóór de ziekenhuis opname voor acute decompensatio cordis minimaal 3 maanden met empagliflozine waren behandeld in aanvulling op insuline, werd empagliflozine gecontinueerd of gestaakt De VAS dyspnoe score (0-10) en de NT-pro BNP waarde verbeterden tijdens de opname. Bij ontslag hadden de empagliflozine patiënten een lagere, hoewel niet significant, VAS dyspnoe score ( $3.9 \pm 0.7$  vs.  $3.5 \pm 0.6$ ; p=0.101). De NT-pro BNP daalde significant meer in de empagliflozine groep ( $1.699 \pm 522$  vs.  $2.303 \pm 598$  pg/ml; p=0.021). Ook was bij ontslag de diuretische respons en de cumulatieve urineproductie significant hoger in de groep die empagliflozine doorgebruikte vergeleken met de groep die empagliflozine stopte (respectievelijk  $-0.14 \pm 0.06$  vs.  $-0.24 \pm 0.10$ ; p=0.44 en  $16.100 \pm 1.510$  vs.  $13.900 \pm 1.220$  ml; p=0.037). (18)

In een prospectieve, observationele studie werden patiënten met DM2 en een linker ventrikel ejectiefractie (LVEF)  $>40\%$  behandeld met empagliflozine (gemiddelde leeftijd 66 jaar; 74% vrouwen) vergeleken met een vergelijkbare controlegroep. De empagliflozine groep werd verder verdeeld in een groep met beginnende diabetes mellitus gerelateerde cardiomyopathie (DMCMP) of gevorderd DMCMP. Na 12 maanden liet de empagliflozine groep significant meer verbetering zien ten aanzien van de linker ventrikel functie vergeleken met de controle groep ( $2.9 \pm 3.0\%$  vs.  $0.6 \pm 2.2\%$ ; p=0.005). In de empagliflozine groep met beginnende DMCMP werd meer verbetering gezien dan in de gevorderde DMCMP groep ( $4.6 \pm 1.5\%$  vs.  $1.6 \pm 3.3\%$ ; p=0.003). Ook werd een significant verschil gezien tussen de twee empagliflozine groepen, met het meeste effect bij de beginnende DMCMP groep in de linker ventrikel functie ( $-3.4 \pm 5.5$  vs.  $-0.1 \pm 3.5$ ; p=0.043). (19)

In een cohortstudie werden patiënten met DM2 (gemiddelde leeftijd 72 jaar, 48% vrouwen) behandeld empagliflozine vergeleken met patiënten behandeld met sitagliptine of met GLP-1 receptor agonisten. In de studie werd het effect op het totale aantal cardiovasculair gerelateerde ziekenhuisopnames in de verschillende groepen vergeleken. Een totaal van 11.429 vergelijkbare patiënten kregen empagliflozine of sitagliptine en 17.502 vergelijkbare patiënten kregen empagliflozine of GLP-1 receptor agonisten. Hierbij werd een lager relatief risico op cardiovasculaire ziekenhuisopnames gezien voor empagliflozine (RR 0.80 [95%CI 0.69-0.93]) t.o.v. zowel sitagliptine (RR 0.88 [95%CI 0.77-1.00]) als GLP-1 receptor agonisten (RR 0.88 [95%CI 0.77-1.00]) over een periode van 6 maanden. Ook voor het ziekenhuisopnames gerelateerd met hartfalen werd een later relatief risico gezien met empagliflozine (RR 0.70 [95%CI 0.51-0.98]) t.o.v. sitagliptine (RR 0.76 [95%CI 0.56-1.03]) en GLP-1 receptor agonisten (RR 0.76 [95%CI 0.56-1.03]). (20)

In een cohortstudie werden patiënten met DM2 (n=91.412, gemiddelde leeftijd 72 jaar, 49% vrouwen) behandeld empagliflozine vergeleken met patiënten behandeld met liraglutide of met sitagliptine. In de studie werd het effect op majeure cardiovasculaire voorvallen (MACE) in de verschillende groepen vergeleken. Een totaal van 45.788 vergelijkbare patiënten kregen empagliflozine of liraglutide en 45.624 vergelijkbare patiënten kregen empagliflozine of sitagliptine. Hierbij werd een lager risico op MACE in patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (ASCVD) en patiënten met hartfalen gezien voor empagliflozine vs liraglutide (HR 0.83 [95%CI 0.71-0.9398]/ HR 0.77 [95%CI 0.60-1.00]). Ook voor het ziekenhuisopnames gerelateerd aan hartfalen werd een lager risico gezien met empagliflozine vs. liraglutide (HR 0.66 [95%CI 0.51-0.85]). Ook vs. sitagliptine werd een lager risico gezien voor MACE (HR 0.68 [95%CI 0.60-0.77]) en ziekenhuisopnames gerelateerd aan hartfalen (HR 0.45 [95%CI 0.36-0.56]). (21)

### **Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (EMPEROR-reduced) werden 3.730 patiënten (gemiddelde leeftijd 67 jaar, 24% vrouwen) met hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFrEF) behandeld met empagliflozine (10mg/dag) of placebo. Op basis van deze studie is de NNT voor hartfalen 19 (er moeten 19 patiënten behandeld worden met empagliflozine om in één patiënt verergering van hartfalen te voorkomen) (23)

Empagliflozine had op basis van een systematische review (niet specifiek bij ouderen) een NNT van 39 bij patiënten met diabetes mellitus (om één overlijden te voorkomen moeten 39 patiënten met empagliflozine behandeld worden). (24)

### **Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

De tijd tot effect van empagliflozine voor cardiovasculaire sterfte was statistisch significant vanaf dag 59. Voor het samengestelde eindpunt cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname trad het effect op vanaf dag 27. (25)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

De vermindering van het relatieve risico op de cardiovasculaire mortaliteit of ziekenhuisopnamen voor hartfalen door empagliflozine was vergelijkbaar over de leeftijdsgroepen (<65 jaar; 65-74 jaar; 75-79 jaar en ≥80 jaar; p voor trend =0.33). (9)

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Volumedepletie wordt vaker gezien bij patiënten van 75 jaar en ouder behandeld met empagliflozine 10 mg (2,3%) of empagliflozine 25 mg (4,3%) vergeleken met placebo (2,1%).(1) Voor empagliflozine 25 mg is de NNH voor volumedepletie 45 en voor 10 mg 500.

### *Placebo gecontroleerde studies*

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (EMPA-REG OUTCOME trial) werden 7.020 patiënten (3.893 patiënten <65 jaar; 2.475 patiënten 65-75 jaar; 652 patiënten ≥ 75 jaar; 29% vrouwen) behandeld met empagliflozine (10 en 25 mg/dag) vs. placebo. Patiënten uit alle leeftijdsgroepen behandeld met empagliflozine hadden 3-6 keer vaker een genitale infectie dan patiënten die placebo kregen, bij patiënten ≥ 75 jaar was dit verschil het grootst (5,4% vs. 0,9%, p-waarde onbekend). Gecompliceerde urineweginfecties werden meer gerapporteerd door patiënten ≥ 75 jaar (1,5 keer vaker), terwijl bij de andere groepen dit gelijk was bij empagliflozine vs. placebo. Volume depletie werd frequenter gerapporteerd voor patiënten die met empagliflozine werden behandeld dan voor placebo in de leeftijdsgroep ≥ 75 jaar (1,2 keer vaker), in de andere groepen was het min of meer gelijk. Botfracturen werden in alle groepen min of meer met dezelfde frequentie gerapporteerd. (15)

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie werden 131 DM2 patiënten (groep <75 jaar, gemiddelde leeftijd 66 jaar; groep ≥75 jaar, gemiddelde leeftijd 78 jaar; 51% vrouwen) behandeld met empagliflozine (10mg/dag) vs. placebo gedurende 12 weken. In deze studie waren er in beide leeftijdsgroepen geen ernstige bijwerkingen gemeld. (6)

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (EMPEROR-reduced) werden 3730 patiënten (gemiddelde leeftijd 67 jaar, 24% vrouwen) met hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFrEF) behandeld met empagliflozine (10mg/dag) of placebo. In de empagliflozine groep werden significant vaker ongecompliceerde urineweg infecties gezien vergeleken met de placebo groep, respectievelijk 1,7% vs. 0,6% (p=0.0054).(11)

In een gerandomiseerde non-inferioriteit studie (EMPA REG OUTCOME) werden 7.020 DM2 patiënten (gemiddelde leeftijd 63 jaar; 3.127 patiënten ≥65 jaar, 29% vrouwen) met een hoog cardiovasculair risico behandeld met empagliflozine (1dd 10mg of 25mg) of placebo, cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit waren uitkomsten. Genitale infecties werden significant vaker gemeld in de empagliflozine groep (beide doseringen samen), namelijk 6.4% vs placebo 1.8% (p<0.001). De percentages patiënten met hypoglycemieën, acute nierinsufficiëntie, diabetische ketoacidose, tromboembolieën, bot fracturen en voorvallen van volume depletie waren vergelijkbaar in beide groepen. Urosepsis werd met empagliflozine in 0.4% van de patiënten gerapporteerd vs 0.1% in de placebogroep (p<0.05).(8)

*Vaak (1-10%) en zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen: (1)*

*Zeer vaak:* Hypoglykemie bij combinatie met sulfonylureumderivaat of insuline, volumedepletie (mn bij patiënten >75 jaar)

*Vaak:* Vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties, Urineweginfectie (waaronder pyelonefritis en urosepsis), dorst, obstipatie, pruritus, huiduitslag, vaker plassen, serum lipiden verhoging.

*Bijwerkingen Eudravigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency)):*

Gemelde bijwerkingen door ouderen >75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) >1,5 versus mensen <75 (ondergrens betrouwbaarheidsinterval >1): droge mond, dorst, hypovolemie, acuut nierletsel, perifeer vaatlijden en gangreen.

### **Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Voor empagliflozine 25 mg is de NNH 45 vergeleken met placebo voor patiënten ≥75 jaar voor het optreden van volumedepletie (NNH 500 voor de dosering 10 mg). (1) Voor het optreden van ongecompliceerde urineweginfecties is dit 91. (11) Voor genitale infecties 22 (8,15).

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

De prevalentie van volumedepletie voor empagliflozine 10 mg in de gehele populatie was 0.6% vergeleken met 2.3% bij patiënten ≥75 jaar. Bij behandeling met empagliflozine 25 mg was de prevalentie over alle leeftijden 0.4% vergeleken met 4.3% bij patiënten ≥75 jaar. Volumedepletie bij patiënten ≥75 jaar werd ook in de placebo groep frequenter gezien nl. 2.1% vergeleken met 0.3% in de gehele populatie.(1)

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Ja. (26)

**Anticholinerge effecten:** Niet gemeld

**Delier:** Niet gemeld

**Duizeligheid:** Bijwerking inbegrepen bij volumedepletie

**Valneiging en/of motorische functie:** Door volumedepletie kan er een verhoogde valneiging zijn.

**Sedatieve effecten:** Niet gemeld

**Orthostatische effecten:**

Bijwerkingen inbegrepen bij volumedepletie zijn ook (orthostatische) hypotensie.

**Invloed op voedselinname:** Vaak (1-10%): constipatie (1)

**Hemostase:** Niet gemeld

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** Bijwerkingen inbegrepen bij volumedepletie zijn ook (orthostatische) hypotensie.

**Cognitie:**

Niet gemeld

**Invloed op rijvaardigheid:**

Patiënten moet worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te nemen om hypoglykemie tijdens het rijden en tijdens het bedienen van machines te voorkomen, vooral wanneer empagliflozine gelijktijdig wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureum derivaat en/of insuline.(1,2)

#### **Intoleranties en/of allergieën:**

geen

### **Interactiepotentieel**

#### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Empagliflozine is substraat voor de transporters OAT3, OATP1B1 en OATP1B3.

Empagliflozine verlaagt de lithiumspiegel. Geen klinisch relevante effecten (AUC en Cmax) door interactie met o.a. probenecide, rifampicine of verapamil werden gezien. (1)

In de literatuur in onvoldoende onderbouwing voor interactie met digoxine.

Niet beoordeeld: Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met bloeddrukverlagende middelen vanwege het hypotensieve effect.

Empagliflozine kan het diuretische effect van thiazidediuretica en lisdiuretica versterken. (20) Theoretisch kan dit ook bij andere diuretica het geval zijn.

#### **Het interactiepotentieel**

Het interactiepotentieel is klein bij < 5 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen. (16)

#### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Remming van SGLT2 bij patiënten met diabetes type 2 en hyperglykemie leidt tot overmatige glucose-excretie in de urine. Het gebruik van empagliflozine verhoogt daarnaast de excretie van natrium wat leidt tot osmotische diurese en vermindert intravasculair volume (1)

Staak SGLT-2 remmers tijdelijk bij: elke situatie waarin de vocht- en/of voedselinname fors verminderd is (koortsende ziekte, misselijkheid en braken, extreme dorst, diarree, voorafgaand aan chirurgische ingreep) in verband met het hoge risico op volumedepletie bij ouderen.

### **Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek**

#### *Farmacodynamiek:*

Oraal bloedglucoseverlagend middel. Remt reversibel en selectief de natrium/glucose-cotransporter 2 (SGLT2) in de nier. Vermindert de renale glucosereabsorptie, wat leidt tot uitscheiding van glucose via de urine en osmotische diurese. De mate van bloedglucosedaling is afhankelijk van de bloedglucoseconcentratie en de glomerulaire filtratiesnelheid. Werkt onafhankelijk van insuline.

Empagliflozine verhoogt de afgifte van natrium aan de distale tubulus, zodat de tubuloglomerulaire terugkoppeling toeneemt en de intraglomerulaire druk afneemt. Dit in combinatie met osmotische diurese leidt tot een afname van intravasculair volume, verlaagde bloeddruk en lagere voor- en nabelasting ('pre- en afterload') van het hart.

### *Farmacokinetiek:*

De C<sub>max</sub> wordt na ong. 1.5 uur bereikt. Het verdeelvolumen is ong. 73.8 l. De plasma-eiwitbinding bedraagt ong. 86%. Snelle absorptie, effect van voedsel niet klinisch relevant. Metabolisering gedeeltelijk, in de lever vnl. via glucuronidering. Eliminatie met de feces ca. 41% (vnl. onveranderd), met de urine ca. 54% (ca. de helft onveranderd).

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

In een open-label, parallel-groep studie kregen patiënten met DM2 (gemiddelde leeftijd 66 jaar; 28% vrouwen) een enkele dosering empagliflozine 25 mg. De patiënten werden onderverdeeld in normale nierfunctie (n=8; GFR ≥90mL/min/1.73m<sup>2</sup>), nierfunctie vermindering mild (n=8; GFR 60- <90mL/min/1.73m<sup>2</sup>), matig (n=8 GFR 30- <60mL/min/1.73m<sup>2</sup>) en ernstig (n=8; GFR 15- <30mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Na de absorptie, nam de plasmaconcentratie (bifasisch) af met een snelle distributie fase en een langzamere eliminatie fase in alle groepen. De piekconcentraties (C<sub>max</sub>) was gelijk in alle groepen [gemiddeld 1.070 nmol/L (normaal), 1.030 nmol/L (mild), 1.000 nmol/L (matig) en 1.070nmol/L (ernstig)], als ook de T<sub>max</sub> [mediaan 2,50 uur (normaal, mild en matig), 3,25 uur (ernstig)]. De halfwaardetijd was enigszins verlengd bij de patiënten met de matige nierfunctie vermindering [gemiddeld 19,1 uur (normaal), 18,4 uur (mild), 24,3 uur (matig), 19,4 uur (ernstig)]. De blootstelling nam toe met de mate van nierfunctie vermindering [gemiddeld 7.560 nmol.uur/L (normaal), 9.730 nmol.uur/L (mild), 10.800 nmol.uur/L (matig), 12.200 nmol.uur/L (ernstig)]. De renale klaring (CL<sub>r</sub>) verminderde met de toename van de nierfunctie vermindering [gemiddeld 24,1 mL/min (normaal), 16,4 mL/min (mild), 13,2 mL/min (matig), 4,45 mL/min (ernstig)]. (17)

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

In overeenstemming met de halfwaardetijd werd met betrekking tot de plasma-oppervlakte onder de curve (AUC) tijdens de plateau fase tot 22% accumulatie waargenomen.(1)

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Nee, empagliflozine wordt slechts gedeeltelijk gemetaboliseerd in de lever, het grootste deel wordt onveranderd uitgescheiden. (1)

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?**

Nee

## **Patiënten informatie in de bijsluiters**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiters?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt en tijdens de behandeling als u het risico loopt op uitdroging, bijvoorbeeld als u 75 jaar of ouder bent (1)

## **Referenties**

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter empagliflozine. [Internet] Available from: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,114607](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,114607) [Accessed 14 maart 2023]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst empagliflozine. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/empagliflozine> [Accessed 14 maart 2023]
3. Pletfiches empagliflozine [Internet] Available from: [Pletfiches | VZA](#) [accessed 1 februari 2023].
4. NHG standaard: Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen [internet] Available from: [Polyfarmacie bij ouderen | NHG-Richtlijnen](#) [accessed 9 maart 2023].
5. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Dec 16;20(1):236
6. Okada K, Hoshida S, Kato M, et al. Safety and efficacy of empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A post hoc analysis of data from the SACRA study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 Apr;23(4):860-869.
7. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*. 2021 Feb 9;143(6):516-525
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
9. Böhm M, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin Improves Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul 5;80(1):1-18.
10. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020 Apr;22(4):713-722.
11. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
12. Filippatos G, Anker SD, Butler J, et al. Effects of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in heart failure with reduced ejection fraction according to age: a secondary analysis of EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail*. 2022 Dec;24(12):2297-2304.
13. Pellicori P, Ofstad AP, Fitchett D, et al. Early benefits of empagliflozin in patients with or without heart failure: findings from EMPA-REG OUTCOME. *ESC Heart Fail*. 2020 Dec;7(6):3401-3407.
14. Jardiance EPAR [internet] Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-0074-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-0074-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [accessed 28 maart 2024]
15. Monteiro P, Bergenstal RM, Toural E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Age Ageing*. 2019 Nov 1;48(6):859-866

16. KNMP.Kennisbank. Empagliflozin. [Internet] Available from: [www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl) [Accessed 8 februari 2023]. Notabene: deze bron is niet vrij beschikbaar
17. Sarashina A, Ueki K, Sasaki T, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2014 Nov 1;36(11):1606-15.
18. Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J, Millán-Gómez M, et al. Clinical benefits of empagliflozin in very old patients with type 2 diabetes hospitalized for acute heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 2022 Mar;70(3):862-871.
19. Oka S, Kai T, Hoshino K, et al. Effects of empagliflozin in different phases of diabetes mellitus-related cardiomyopathy: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Apr 29;21(1):217.
20. Desai RJ, Glynn RJ, Everett BM, et al. Comparative effectiveness of Empagliflozin in reducing the burden of recurrent cardiovascular hospitalizations among older adults with diabetes in routine clinical care. *Am Heart J*. 2022 Dec;254:203-215.
21. Htoo PT, Tesfaye H, Schneeweiss S, et al. Comparative Effectiveness of Empagliflozin vs Liraglutide or Sitagliptin in Older Adults With Diverse Patient Characteristics. *JAMA Netw Open*. 2022 Oct 3;5(10):e2237606.
22. Azharuddin M, Adil M, Ghosh P, Sharma M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review and Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Dec;146:180-190.
23. Verma S, Dhingra NK, Butler J, et al. Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Jan;10(1):35-45.
24. Aronow WS, Shamliyan TA. Comparative effectiveness and safety of empagliflozin on cardiovascular mortality and morbidity in adults with type 2 diabetes. *Ann Transl Med*. 2017 Dec;5(23):455.
25. Verma S, Leiter LA, Zinman B, et al. Time to cardiovascular benefits of empagliflozin: a post hoc observation from the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Fail*. 2021 Aug;8(4):2603-2607
26. Yabe D, Shiki K, Suzuki K, et al. Rationale and design of the EMPA-ELDERLY trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial of the efficacy and safety of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2021 Apr 7;11(4):e045844