

# Výsledky štúdie EMPEROR-Reduced: efekt empagliflozínu na srdcové zlyhávanie u pacientov so zníženou ejekčnou frakciou

## Results of EMPEROR-Reduced study: effect of empagliflozin on heart failure in patients with reduced ejection fraction

Ivan Tkáč

Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY), IV. interná klinika LF UPJŠ a UN LP Košice

✉ **prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.** | ivan.tkac@upjs.sk | www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim

Doručené do redakcie 30. 10. 2020

Prijaté po recenzii 24. 11. 2020

### Abstrakt

Štúdie kardiovaskulárnej (KV) bezpečnosti s inhibítormi SGLT2 opakovane ukázali, že tieto preparáty znižujú počet hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (SZ), ktoré bolo v uvedených štúdiách definované ako sekundárny výsledok. Štúdia EMPEROR-Reduced sa snažila odpovedať na otázku, či inhibítor SGLT2 empagliflozín zníži primárny výsledok (mortalita z KV-príčin alebo hospitalizácia pre SZ) u diabetikov aj nediabetikov so SZ a zníženou ejekčnou frakciou (SZrEF). Prídavná liečba empagliflozínom k predchádzajúcej štandardnej liečbe SZ viedla k signifikantnému zníženiu primárneho výsledku o 25 %. Incidencia hospitalizácií pre SZ bola signifikantne znížená o 30 %. Výsledky štúdie EMPEROR-Reduced replikovali predtým publikované výsledky podobne dizajnovanej štúdie s dapagliflozínom (DAPA-HF). Metaanalýza týchto štúdií ukázala, že inhibítory SGLT2 u pacientov so SZrEF signifikantne znižujú aj kardiovaskulárnu a celkovú mortalitu. Preto by mali byť štandardnou súčasťou liečby SZrEF spolu s betablokátormi, antagonistami mineralokortikoidných receptorov a inhibítormi angiotenzínového receptora/neprilyzínu.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu – empagliflozín – inhibítory SGLT2 – srdcové zlyhávanie

### Abstract

The studies of cardiovascular safety with SGLT2 inhibitors have repeatedly shown that these drugs reduce the number of hospitalizations for heart failure (HF) which was defined as a secondary outcome in the above-mentioned studies. The EMPEROR-Reduced study sought to answer the question whether SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces the primary outcome (cardiovascular mortality or hospitalization for HF) in both diabetic and non-diabetic patients with HF and reduced ejection fraction (HF<sub>r</sub>EF). Add-on treatment with empagliflozin to previous standard HF treatment resulted in a significant 25 % reduction in the primary outcome. The incidence of hospitalizations for HF was significantly reduced by 30 %. The results of the EMPEROR-Reduced study replicated the previously published results of a similarly designed study with dapagliflozin (DAPA-HF). A meta-analysis of these studies showed that SGLT2 inhibitors also significantly reduced cardiovascular and total mortality in patients with HF<sub>r</sub>EF. Therefore, SGLT2 inhibitors should be a standard part of HF<sub>r</sub>EF treatment together with beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and angiotensin receptor-neprilysin inhibitors.

**Key words:** heart failure – type 2 diabetes mellitus – SGLT2 inhibitors – empagliflozin

### Úvod

Výsledky štúdií kardiovaskulárnej (KV) bezpečnosti a efektivity s inhibítormi sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) opakovane ukázali, že tieto preparáty ako prídavná liečba k iným liekom používaným v liečbe srdcového zlyhá-

vania (SZ) znižujú počet hospitalizácií pre SZ [1–4]. V uvedených štúdiách boli hospitalizácie pre SZ sekundárnym výsledkom štúdie, ktorý nebýva podkladom pre tvorbu terapeutických odporúčaní. Preto boli vykonané štúdie, ktoré sa zameriavali priamo na pacientov s preexistujúcim SZ.

V prvej takejto ukončenej štúdií s dapagliflozínom (DAPA-HF), do ktorej boli zaradení diabetici aj pacienti bez diabetu so srdcovým zlyhávaním a redukovanou ejekčnou frakciou (SZrEF) boli replikované výsledky vo vzťahu k hospitalizáciám pre SZ z predchádzajúcich štúdií KV-bezpečnosti [5]. Výsledky podobne dizajnovanej štúdie Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) boli prezentované na virtuálnom kongrese Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) koncom augusta tohto roku a súčasne publikované v časopise New England Journal of Medicine (tab. 1) [6].

### Štúdia EMPEROR-Reduced: dizajn a výsledky

Do štúdie bolo zaradených 3 730 chorých so SZ funkčnej triedy NYHA II-IV a ejekčnou frakciou < 40 %. Polovica pacientov trpela diabetom. Priemerný vek na začiatku štúdie bol 67 rokov a ženy predstavovali 24 % študijnej populácie. 75 % zaradených pacientov malo funkčnú skupinu II (NYHA), 24 % funkčnú skupinu III, zatiaľ čo pacienti s funkčnou skupinou IV reprezentovali menej ako 1 % študijnej populácie. Priemerná ejekčná frakcia bola 27,5 %. Predchádzajúca liečba sledovaných pacientov zodpovedala štandardnej liečbe SZrEF. 85 % chorých užívalo diuretiká, 70 % inhibítory systému renín angiotenzín (RAS), 95 % betablokátory, 70 % antagonisty mineralokortikoidových receptorov (MKA), 20 % inhibítory angiotenzínového receptora a neprilyzínu (ARNI) a 12 % pacientov malo resynchronizačnú liečbu. Pacienti boli randomizovaní na prídavnú liečbu empagliflozínom v dávke 10 mg denne alebo placebom. Primárny výsledok bol kompozit úmrtia z KV-príčin alebo hospitalizácie pre SZ. Medián sledovania bol 16 mesiacov.

Primárny výsledok bol pozorovaný u 19,4 % pacientov v empagliflozínovej skupine a u 24,7 % pacientov v placebovej skupine, čo sa premietlo do pomeru rizík (hazard ratio) 0,75 s 95% intervalom spoľahlivosti (IS) 0,65–0,86 ( $p < 0,001$ ). Efekt bol podobný u diabetikov a pacientov bez diabetu bez ohľadu na konkomitantnú liečbu SZ. Incidencia hospitalizácií pre SZ bola nižšia v empagliflozínovej skupine o 30 % (pomer rizík 0,70; 95% IS 0,58–0,85;  $p < 0,001$ ). Mortalita z KV-príčin bola

numericky nižšia v empagliflozínovej skupine, ale rozdiel nebol štatisticky významný (pomer rizík 0,92; 95% IS 0,75–1,12).

Z ďalších prešpecifikovaných výsledkov boli sledované renálne funkcie a závažné renálne výsledky. Pokles eGFR za 1 rok bol významne nižší v skupine, ktorá užívala empagliflozín v porovnaní s placebom: -0,55 vs -2,28/ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Pacienti užívajúcí empagliflozín mali tiež signifikantne zníženú incidenciu kompozitného renálneho výsledku (reflektujúceho progresiu do terminálnych štádií chronického ochorenia obličiek) na polovicu (pomer rizík 0,50; 95% IS 0,32–0,77). Z nežiadúcich účinkov liečby sa v empagliflozínovej skupine signifikantne častejšie vyskytovali genitálne mykotické infekcie. Výskyt hypotenzie, hypovolémie a hypoglykémie bol porovnateľný s placebom a nevyskytol sa žiadny prípad diabetickej ketoacidózy [6].

### Štúdia EMPEROR-Reduced: výsledky v kontexte predchádzajúcich štúdií s inhibítormi SGLT2

Výsledky štúdií KV-bezpečnosti a efektivity ukázali signifikantný a veľmi konzistentný efekt všetkých štyroch doteraz sledovaných inhibítorov SGLT2 na zníženie počtu hospitalizácií pre SZ. V štúdií s empagliflozínom (EMPA-REG OUTCOME) bolo pozorované zníženie hospitalizácií pre SZ o 35 % [1], v štúdií s kanagliflozínom (CANVAS) o 33 % [2], v štúdií s dapagliflozínom (DECLARE-TIMI 58) o 27 % [3] a v štúdií s ertugliflozínom (VERTIS-CV) o 30 % [4].

Nakoľko signifikantný sekundárny výsledok štúdie sa považuje iba za výsledok vedúci ku generovaniu novej hypotézy, bolo potrebné vykonať cieľené štúdie u pacientov s preexistujúcim SZ. V štúdií s dapagliflozínom (DAPA-HF) viedla liečba dapagliflozínom k signifikantnému zníženiu incidencie primárneho výsledku (hospitalizácia pre SZ, urgentná návšteva ambulancie vyžadujúca intravenóznú liečbu pre SZ alebo úmrtie z KV-príčin) o 26 %. Progresia SZ bola nižšia o 30 % a tiež bolo pozorované signifikantné zníženie mortality KV-príčin o 18 %. Do štúdie bolo zaradených 42 % diabetikov a výsledky v podskupinách diabetikov a nediabetikov boli podobné [5].

Tab. 1 | Najdôležitejšie výsledky štúdie EMPEROR-Reduced

	empagliflozín príhody/1 000 PR	placebo príhody/1 000 PR	pomer rizík (95 % IS)	p
primárny výsledok*	158	210	0,75 (0,65–0,86)	< 0,001
hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie	107	155	0,69 (0,59–0,81)	–
mortalita z KV-príčin	76	81	0,92 (0,75–1,12)	–
celková mortalita	101	107	0,92 (0,77–1,10)	–
kompozitný renálny výsledok#	16	31	0,50 (0,32–0,77)	–

IS – interval spoľahlivosti eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia PR – pacient-roky

\* úmrtie z KV-príčin alebo hospitalizácie pre zlyhávanie srdca

# chronická dialýza alebo transplantácia obličiek, pretrvávajúce zníženie eGFR > 40 %, pretrvávajúce hodnoty eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u jedincov z bazálnymi hodnotami eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, alebo pretrvávajúce hodnoty eGFR < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u jedincov s bazálnymi hodnotami eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

I keď študijné populácie v štúdiách DAPA-HF a EMPEROR-Reduced boli podobné, pacienti zaradení do štúdie EMPEROR-Reduced boli o niečo rizikovejší, o čom svedčia nasledovné charakteristiky: Kým priemerná hodnota ejekčnej frakcie v štúdiu DAPA-HF bola 31 %, v štúdiu EMPEROR-Reduced bola iba 27 %. Podobne, medián NT-proBNP v EMPEROR-Reduced bol 1 900 pg/ml, zatiaľ čo v DAPA-HF 1 400 pg/ml. Takíto rizikovejší pacienti sú častejšie hospitalizovaní, a to sa odrazilo na incidencii primárneho výsledku v placebovej skupine, ktorá bola v EMPEROR-Reduced 210/1 000 paciento-rokov, kým v DAPA-HF 156/1 000 paciento-rokov.

Súčasne s publikovaním výsledkov štúdie EMPEROR-Reduced bola publikovaná aj vopred definovaná metaanalýza štúdií DAPA-HF a EMPEROR-Reduced (tab. 2). Metaanalýza ukázala, že liečba inhibítormi SGLT2 signifikantne znížila u pacientov so SZrEF celkovú mortalitu o 13 %, mortalitu KV-príčin o 14 %, hospitalizáciu pre SZ o 31 % a kombinovaný výsledok hospitalizácie pre SZ alebo úmrtia z KV-príčin o 26 %. Efekt sa nelíšil u pacientov s diabetom a bez diabetu [7].

Je potrebné si uvedomiť, že celkové riziko mortality v týchto dvoch štúdiách bolo oveľa vyššie ako v predchádzajúcich štúdiách KV-bezpečnosti. Pre porovnanie, celková mortalita v placebovej skupine v štúdiu EMPA-REG OUTCOME bola 29/1 000 paciento-rokov, zatiaľ čo v štúdiu EMPEROR-Reduced bola skoro 4-násobne vyššia – 107/1 000 paciento-rokov.

## Inhibítory SGLT2 v kontexte liečby srdcového zlyhávania s redukovanou ejekčnou frakciou

Ešte pred 10 rokmi bolo SZrEF prakticky výlučne liečené kombináciou inhibítora RAS v kombinácii s betablokátorom, prípadne aj s diuretikom. Posledné desaťročie prinieslo dôkazy o prospešnosti troch skupín liekov v liečbe SZrEF. V roku 2011 boli publikované výsledky štúdie EMPHASIS-HF, ktoré ukázali zníženie KV-mortality alebo hospitalizácie pre ChZS o 37 % pri prídavnej liečbe MKA (epleronón) v porovnaní s placebom [8].

Ďalší prelom v liečbe SZrEF znamenala štúdia PARADIGM-HF, ktorej výsledky boli publikované v roku 2014. V nej bola porovnávaná prídavná liečba ARNI (sakubitril/valsartan) s liečbou enalaprilom. Sakubitril/valsartan znížil riziko hospitalizácie pre SZ alebo KV-mortalitu o 20 % [9].

Najnovším potvrdeným prínosom v liečbe SZrEF sú inhibítory SGLT2, ktoré v spomínaných štúdiách DAPA-HF a EMPEROR-Reduced zhodne znížili riziko KV-mortality alebo hospitalizácie pre SZ o 25 % ako prídavná liečba k štandardnej liečbe SZrEF [5,6].

Vaduganathan et al publikovali tohto roku komparatívnu analýzu štúdií EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF a DAPA-HF za účelom modelovania odhadu, aký bude spoločný prínos komplexnej liečby betablokátorom, MKA, ARNI a inhibítormi SGLT2 v porovnaní s konvenčnou liečbou kombináciou betablokátoru s inhibítormi ACE alebo ARB.

Komplexná liečba by mala podľa matematického modelu viesť k signifikantnému zníženiu celkovej mortality o 47 %, KV-mortality o 50 % a hospitalizácií pre SZ o 68 %. Tomu by zodpovedalo predĺženie života o 6,3 roka u 55-ročných chorých a o 1,4 roka u 80-ročných [9]. Na základe vyššie uvedených faktov sa inhibítory SGLT2 zrejme stanú štandardnou liečbou SZrEF ako u diabetikov, tak aj u pacientov bez diabetu (tab. 3).

## Vyhlásenie o konflikte záujmov

IT obdržal v posledných troch rokoch honoráre za prednášky alebo konzultácie od spoločností Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Mundipharma, NovoNordisk a Sanofi.

## Literatúra

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.

Tab. 3 | Odhad efektu komplexnej\* liečby srdcového zlyhávania v porovnaní s konvenčnou# liečbou srdcového zlyhávania

	pomer rizík	95% IS
celková mortalita	0,53	0,40–0,70
KV-mortalita	0,50	0,37–0,67
hospitalizácia pre SZ alebo KV-mortalita	0,38	0,30–0,47
hospitalizácia pre SZ	0,32	0,24–0,43

IS interval spoľahlivosti SZ srdcové zlyhávanie

\*kombinácia betablokátoru, antagonistu neprilyzínu a angiotenzínu, antagonistu mineralokortikoidných receptorov a inhibítora SGLT2

#kombinácia betablokátoru s inhibítormi ACE alebo s blokátorom receptorov pre angiotenzín II

Tab. 2 | Metaanalýza štúdií DAPA-HF a EMPEROR-Reduced

	pomer rizík	95% IS	P (efekt)	P (heterogenita)
celková mortalita	0,87	0,77–0,98	0,018	0,39
KV-mortalita	0,86	0,76–0,98	0,027	0,40
hospitalizácia pre SZ alebo KV-mortalita	0,74	0,68–0,82	< 0,0001	0,89
hospitalizácia pre SZ	0,69	0,62–0,78	< 0,0001	0,90
kompozitný renálny výsledok	0,62	0,43–0,90	0,013	0,42

IS interval spoľahlivosti P (efekt) štatistická významnosť pre kombinovaný efekt štúdií P (heterogenita) štatistická významnosť pre heterogenitu výsledkov štúdií SZ srdcové zlyhávanie

2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
4. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425–1435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>>.
5. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.
6. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.
7. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396(10254): 819–829. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)>.
8. Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1): 11–21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>>.
9. McMurray JJV, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 993–1004. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>>.
10. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020; 396(10244): 121–128. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)>.