

Novità dall'ESC 2021: EMPEROR-preserved ed EMPEROR-pooled

A cura di Mauro Gori

Al congresso ESC 2021 sono stati presentati i risultati dello studio EMPEROR-Preserved. L'obiettivo dello studio era quello di valutare se in pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF), con o senza diabete, un trattamento con empagliflozin, un farmaco uricosurico inibitore di SGLT2, è in grado di ridurre il rischio di andare incontro a un endpoint composito di morte cardiovascolare e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco rispetto al gruppo placebo (1).

Lo studio, per la prima volta in una popolazione di pazienti affetti da HFpEF, ha dimostrato che un farmaco è in grado di migliorare l'outcome di tali pazienti. Il trial EMPEROR-Preserved ha reclutato 5.988 pazienti sintomatici con HFpEF (FE>40%), in II-IV classe NYHA, con o senza diabete di tipo 2, provenienti da 622 centri distribuiti in 23 Paesi. Tra i criteri di inclusione vi erano elevate concentrazioni di NT-proBNP (superiori a 300 pg/mL nei soggetti senza fibrillazione atriale e superiori a 900 pg/mL in quelli con fibrillazione atriale), evidenza di un danno cardiaco strutturale (ipertrofia del ventricolo sinistro o dilatazione atriale sinistra) o di una precedente ospedalizzazione per scompenso cardiaco negli ultimi 12 mesi. I partecipanti sono stati divisi, mediante procedura di randomizzazione e con un rapporto 1:1, in due gruppi: uno sottoposto a una terapia con 10 mg giornalieri di empagliflozin e uno sottoposto a placebo, in entrambi i casi in aggiunta ai trattamenti impiegati nell'ambito dello scompenso cardiaco HFpEF. L'endpoint primario era costituito da una misura composita di morte cardiovascolare o ospedalizzazioni per scompenso cardiaco mentre quelli secondari dalle sole ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e dal tasso di riduzione del filtrato glomerulare (eGFR).

I soggetti reclutati avevano età media di 72 anni, 45% erano donne, con una frazione di eiezione media pari al 54%. Al follow up medio di 26 mesi l'endpoint primario è occorso in 415 dei 2.997 (13%) pazienti in trattamento con empagliflozin e in 511 dei 2.991 (17,1%) pazienti sottoposti al placebo (6.9 vs 8.7 eventi l'anno ogni 100 pazienti; HR 0.79; p = 0.0003), con un number-needed-to-treat di 31. Il risultato favorevole è stato prevalentemente dovuto alla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, mentre la riduzione della mortalità cardiovascolare non ha raggiunto la significatività.

La superiorità di empagliflozin è stata dimostrata in tutti i sottogruppi pre-specificati, inclusi i soggetti con o senza diabete mellito, nei maschi e nelle femmine. Non vi è stata nemmeno una significativa interazione tra FE al basale e outcome, con effetto benefico del farmaco in tutte le varie categorie di FE (<50%, tra il 50% e il 60% e > 60%), anche se nel sottogruppo con FE>60% la superiorità non è risultata statisticamente significativa (HR 0.87, CI 0.69-1.10). Per quanto riguarda gli endpoint secondari, invece, il numero totale di ospedalizzazioni è risultato significativamente inferiore nel gruppo in trattamento con empagliflozin (HR 0,73; p<0,001), così come il tasso di riduzione di eGFR (-1,25 vs -2,62 ml/min/1,73m²/anno; p<0,0001).

In termini di sicurezza, infine, si sono registrati eventi avversi gravi in 1.436 pazienti trattati con empagliflozin (47,9%) e in 1.543 pazienti sottoposti al placebo (51,6%). Tali eventi hanno portato all'interruzione della somministrazione in 571 pazienti del gruppo sperimentale (19,1%) e 551 pazienti del gruppo di controllo (18,4%). Infezioni non complicate genitali o del tratto urinario e ipotensione sono risultate più frequenti nel gruppo trattato con empagliflozin.

Un'altra analisi presentata all'ESC ha considerato i pazienti arruolati nei 2 trial EMPEROR, il Reduced (FE<=40%) ed il Preserved (FE>40%), denominata EMPEROR-Pooled (2). I due trial erano

stati infatti condotti in parallelo con protocolli, centri coinvolti e comitati amministrativi praticamente identici. Tale pooled analysis (EMPEROR-Pooled), basata su un totale di 9.718 pazienti, ha messo in evidenza l'efficacia dell'inibitore di SGLT2 in tutti i pazienti con una frazione di eiezione inferiore al 65%. In termini di outcome renali maggiori, invece, empagliflozin è risultato protettivo nel trial EMPEROR-Reduced ma tale beneficio non ha avuto una superiorità statistica nei confronti del placebo nell'EMPEROR-Preserved. Infine, una research letter pubblicata su European Journal of Heart Failure suggerisce che empagliflozin possa avere un effetto benefico su outcome renali anche in pazienti con FE preservata in base alla definizione di outcome renale usata (3).

Bibliografia

1. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Aug 27.

[doi: 10.1056/NEJMoa2107038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038) Epub ahead of print

2. Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Wanner C, Anker SD; EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Aug 27.

[doi: 10.1056/NEJMc2112411](https://doi.org/10.1056/NEJMc2112411) Epub ahead of print

3. Packer M, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Zeller C, Hauske S, Anker SD; EMPEROR-Preserved Trial Study Group. Influence of endpoint definitions on the effect of empagliflozin on major renal outcomes in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail*. 2021 Aug 30.

[doi: 10.1002/ejhf.2334](https://doi.org/10.1002/ejhf.2334) Epub ahead of print