

“EMPEROR-Preserved”, la frazione di eiezione è ancora necessaria per guidare il trattamento con SGLT2 inibitori nello scompenso cardiaco?

Alessandra **Dei Cas**

Professore Associato di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo,
Università degli Studi di Parma

I farmaci inibitori dei trasportatori sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) sono stati identificati nelle ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) (1) come uno dei quattro pilastri della gestione dello scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione (HF_rEF), sulla base degli importanti risultati di studi di fase 3 che ne hanno mostrato un beneficio clinico in termini di riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e della mortalità cardiovascolare, indipendentemente dalla presenza di diabete mellito (DM) (2,3) (tabella 1). A oggi rimaneva non nota la possibile efficacia terapeutica degli SGLT2i in pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HF_pEF).

L'HF_pEF è definito come la presenza di segni e sintomi di scompenso cardiaco associati all'evidenza di alterazioni strutturali e/o funzionali cardiache e/o aumento dei livelli circolanti di Brain Natriuretic Peptide (BNP) e con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $\geq 50\%$. A differenza dello HF_rEF, nessun trattamento si è mostrato in grado di ridurre in modo convincente la morbilità e la mortalità in questi pazienti, se non i diuretici utilizzati al fine di alleviare i segni e i sintomi di congestione (classe 1 livello C). Fino a oggi tutti i farmaci risultati efficaci nello HF_rEF quali ACE inibitori (4), sartani (5), spironolattone (6), sacubitril-valsartan (7), hanno dato risultati neutri per l'endpoint primario nello HF_pEF.

Recentemente, i risultati dello studio Empagliflozin in *Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction* (EMPEROR-Preserved), un trial randomizzato, multicentrico in doppio cieco, controllato, hanno suggerito l'efficacia dell'SGLT2i empagliflozin sui principali outcome cardiovascolari in pazienti con HF_pEF (8). Lo studio ha coinvolto 11.583 pazienti in classe funzionale New York Heart Association (NYHA) II-IV con FE $\geq 40\%$ randomizzati a empagliflozin 10 mg/die (n = 2,997) o placebo (n = 2.991) (tabella 1). Il 33% dei pazienti arruolati aveva una LVEF compresa tra il 40-50%, ricadendo in quella fascia definibile con scompenso cardiaco a frazione di eiezione moderatamente ridotta (HF_{mr}EF). Empagliflozin, risultava efficace nella riduzione dell'outcome composito primario (morte per cause cardiovascolari ed ospedalizzazioni per scompenso cardiaco) rispetto a placebo (415 pazienti (13,8%) vs 511 (17,1%) (*hazard ratio*, 0,79; 95% CI [0,69 - 0,90]; p < 0,001) (Figura 1). Il numero necessario di pazienti da trattare (NNT) con empagliflozin per prevenire un evento composito primario è risultato di 31. I benefici sull'endpoint primario erano sostanzialmente imputabili all'effetto sulla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (4,3 nel gruppo di intervento vs 6% 100 pazienti/anno nel gruppo placebo) piuttosto che sulla mortalità cardiovascolare (3,4% vs 3,8% 100 pazienti/

Panoramica delle caratteristiche degli studi randomizzati controllati con SGLT2i in pazienti con scompenso cardiaco

Nome dello studio	Farmaco	Terapia	N pazienti	Classe NYHA	FE	Outcome primario	FU mediano	Clinicaltrials.gov ID
DAPA-HF	Dapagliflozin	Dapagliflozin 10 mg vs placebo	4.744	II-IV	$\leq 40\%$	Composito di morte CV o HF	18,2	NCT030364
EMPEROR-Reduced	Empagliflozin	Empagliflozin 10 mg vs placebo	3.730	II-IV	$\leq 40\%$	Composito di morte CV o HF	16	NCT035797
EMPEROR-Preserved	Empagliflozin	Empagliflozin 10 mg vs placebo	5.988	II-IV	$> 40\%$	Composito di morte CV o HF	26,2	NCT03057951

CV = Cardiovascolare; FE = Frazione di Eiezione; FU = Follow-Up; HF = (Ospedalizzazione da) Scompenso Cardiaco; NYHA = New York Heart Association

Tab. 1

anno). Empagliflozin risultava efficace rispetto a placebo anche negli outcome secondari quali la riduzione del declino della funzionalità renale e del numero totale di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. L'analisi per sottogruppi ha mostrato un coerente beneficio di empagliflozin sull'endpoint primario dello studio, indipendentemente dalle comorbidità associate tra cui il diabete mellito.

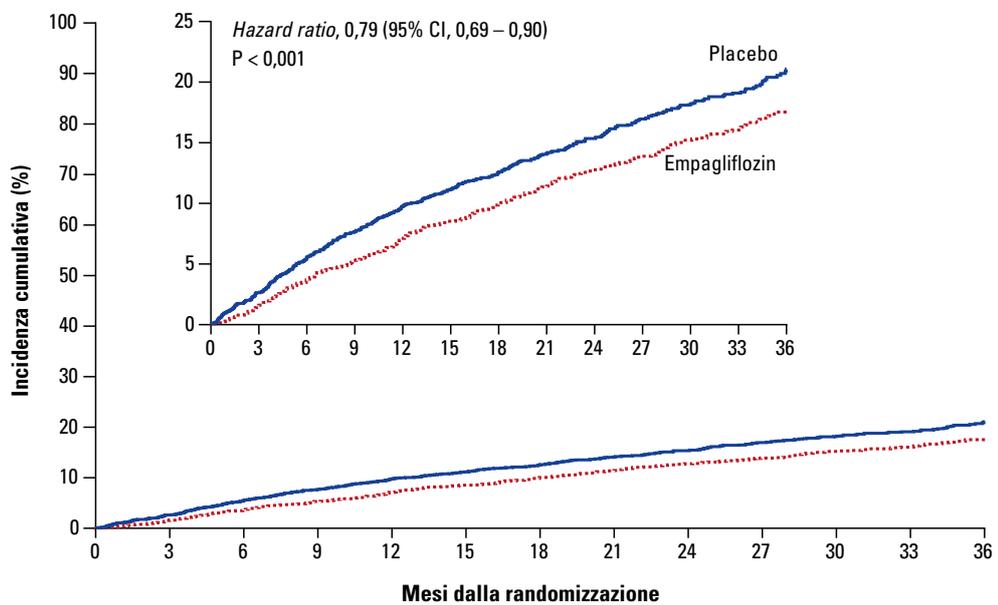
L'EMPEROR-Preserved è quindi il primo trial per la classe di farmaci SGLT2i a dimostrare che l'efficacia di empagliflozin si estende a tutto lo spettro fenotipico nell'ambito dello scompenso cardiaco, ponendo il quesito se sia ancora necessario valutare la frazione d'eiezione nell'indicazione clinica all'utilizzo di questi farmaci. La valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), anche in base alle linee guida ESC, rappresenta il principale parametro alla base della classificazione, stratificazione del rischio e gestione terapeutica della patologia.

Nonostante ne venga sottolineato il limite di essere un parametro operatore-dipendente, la frazione di eiezione è anche il principale criterio di inclusione nei trial clinici come nel caso degli studi di fase 3 degli SGLT2i nello scompenso cardiaco. Questo tipo di approccio categorico non tiene in considerazione, tutta-

via, l'ampio spettro di complessità dei meccanismi fisiopatologici alla base dello scompenso cardiaco, *in primis* della possibile eziologia ischemica e del ruolo delle comorbidità che, come sappiamo, spesso sono presenti particolarmente nello HFpEF; nello studio EMPEROR-Preserved nel 36% dei casi si riconosceva una causa ischemica, il 49% dei pazienti aveva il DM, il 90% ipertensione arteriosa, ed il 50% fibrillazione atriale in linea con i dati epidemiologici.

A fronte di processi fisiopatologici parzialmente diversi tra soggetti con HFpEF e HFrEF, empagliflozin ha mostrato benefici indipendenti dalla LVEF. I possibili meccanismi alla base degli effetti clinici sono quindi comuni ai vari fenotipi e verosimilmente, in questo contesto, assumono grande rilevanza gli effetti sulla riduzione del pre- e post-carico ventricolare e sul rallentamento del declino della funzionalità renale (sindrome cardio-renale). Il rallentamento del declino del filtrato glomerulare (eGFR) nel gruppo di pazienti trattati con empagliflozin si osservava sia nei pazienti con HFrEF (-0,55 vs -2,28 ml/min/1,73 m²/anno; p < 0,001) sia nei pazienti con HFpEF (-1,25 vs. -2,62 ml/min/1,73 m²/anno; p < 0,001) vs gruppo di controllo e si confermava indipendentemente dai valori di eGFR al baseline (\geq / $<$ 60 ml/min).

Outcome primario, composito di morte cardiovascolare o ospedalizzazione da scompenso cardiaco



No. a rischio													
Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

La figura mostra l'incidenza cumulativa stimata (in %) dell'outcome primario nei due gruppi. Il riquadro mostra gli stessi dati in maggiore dettaglio.

Adattato da Ref (8)

Fig. 1

Al di là delle categorizzazioni è quindi necessario, come oggi viene da più parti proposto, valutare più attentamente i pazienti con scompenso cardiaco da un punto di vista clinico attraverso una corretta anamnesi ed un esame obiettivo accurato che comprenda non solo il quadro cardiologico ma anche la valutazione di tutte quelle patologie che possono in qualche modo incidere sulla funzione cardiaca e sulla mortalità.

Lo studio EMPEROR-Preserved ha mostrato come empagliflozin sia da considerarsi una terapia *disease modifying* in corso di HFmEF e HFpEF. Questo risultato assume grande rilevanza clinica se

si considera che questo tipo di scompenso rappresenta circa il 40% di tutti i casi di HF, che la mortalità dei pazienti con HFpEF è altrettanto gravosa di quella dello HFrEF e che, talvolta, l'HFpEF può evolvere a HFmEF/HFrEF. Le prossime linee guida dovranno includere i risultati di questo studio nelle raccomandazioni di un fenotipo di pazienti con scompenso nel quale, ad oggi, nessun farmaco aveva mostrato effetti favorevoli di outcome. Sono attesi i risultati di ulteriori studi con SGLT2i in corso di HFpEF al fine di confermare, come atteso, un effetto di classe.

BIBLIOGRAFIA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4-131.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F, EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, O'Mahony D, Polonski L, Taylor J. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *The PEP investigators. Eur J Heart Fail.* 1999;1(3):211-7.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
- Pitt B, Pfeffer MA, Asmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1383-92.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Düngen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-1620.
- 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. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.