Sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltırken, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda etkileri net bilinmemektedir..

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu olan Kalp Yetmezliğinde Empagliflozin- EMPEROR-Preserved

Dr. Duygu İnan

Yorumlayan: Dr. Duygu İnan

Çalışmanın adı: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu olan Kalp Yetmezliğinde Empagliflozin- EMPEROR-Preserved

Yayınlandığı Kongre : ESC/EAST 2021

Fulltext linki: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038

Giriş:

Sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltırken, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda etkileri net bilinmemektedir.

Amaç:

Araştırmanın amacı, diyabet durumundan bağımsız olarak semptomatik kalp yetmezliği ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (KEF-KY) olan hastalarda bir SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozinin güvenliliğini ve etkinliğini değerlendirmektir.

Method:

23 ülkede 622 merkezde yürütülen bu çift-kör çalışmada, Newyork Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf II ila IV kalp yetmezliği olan ve ejeksiyon fraksiyonu %40'ın üzerinde 5,988 hasta (ortalama yaş 72; %45'i kadın; ortalama LVEF %54), standart tedaviye ek olarak günde bir kez empagliflozin veya pasebo alacak şekilde randomize edildi. Hastaların tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥20 mL/dk/1.73 m2' dir ve yapısal kalp hastalığı veya son bir yıl içinde kalp yetmezliği ile hastaneye yatış öyküsü mevcuttur. Ayrıca, hastaların yaklaşık yarısı da (%49) diyabetiktir. Birincil sonlanım noktası, kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışın toplamı olarak belirlenmiştir. İlk ikincil sonuç, ilk ve tekrarlayan olaylar dahil olmak üzere kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış olarak belirlenmiştir. İkinci ikincil sonuç ise, tedavisi süresince glomerüler filtrasyon hızındaki (eGFR) düşüş oranı alınmıştır.

Bulgular ve istatistik yorumu:

26 aylık medyan takip sürecinde, empagliflozin için birincil sonlanım %13.8 iken plasebo ile %17.1 tespit edildi (hazard oranı [HR] 0.79, %95 güven aralığı [GA] 0.69-0.90, p < 0.001). Bu etki esas olarak empagliflozin grubunda kalp yetmezliği nedeniyle daha düşük hastaneye yatış riskiyle ilişkiliydi. 26 aylık medyan çalışma süresi boyunca bir birincil sonlanım olayını önlemek için empagliflozin ile tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (NNT) 31 olarak saptanmıştır (%95 GA 20-69). Empagliflozinin birincil sonuç üzerindeki etkileri, diyabeti olan veya olmayan hastalarda ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'den az, %50 ile %60 arasında veya %60 veya daha fazla olan hastalarda tutarlı tespit edilmiştir. Kalp yetmezliği nedeniyle toplam hastaneye yatış sayısı, empagliflozin grubunda plasebo grubuna göre daha düşük saptanmıştır (empagliflozin ile 407 hasta ve 541 plasebo ile 541 hasta; hazard oranı, 0.73; %95 GA [0.61 - 0.88], P<0.001). eGFR'deki düşüş oranın, plasebo grubuna kıyasla empagliflozin grubunda daha yavaş olduğu görülmüştür (–1,25'e karşı –2,62 ml/dk/1,73 m2/yıl; p<0,0001). Komplike olmayan genital ve idrar yolu enfeksiyonları ve hipotansiyonun empagliflozin tedavisi ile daha sık olduğu görülmüştür.

Yorum:

Empagliflozin, diyabetik veya diyabetik olamayan, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan birleşik primer sonlanım noktasında belirgin azalma sağlamıştır. Bu fayda, esas olarak mortaliteden değil, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışlardaki azalmadan kaynaklanmıştır. Kardiyovasküler ölüm insidansında anlamlı olmayan %9 nispi risk azalması gözlenirken ve herhangi bir nedenden ölüm üzerinde fark edilebilir bir etki saptanmamıştır. eGFR değerlerinde de olumlu etki saptamasına rağmen, tek başına renal sonlanımlar açısından anlamlı değildir. Bununla birlikte, sistem veya hasta açısından, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak KEF-KY hastalarında önemli bir sorundur. Empagliflozin, KEF-KY hastalarında tam da bu noktada önemli fayda göstermektedir. Düşük ejeksiyon frakisyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) için rutin olarak kullanılan ilaçların çoğunun KEF-KY hastalarında etkili olduğu gösterilememiştir ve kandesartan, spironolakton ve sakubitril/valsartan gibi bazı ilaçların gerçek KEF-KY'den ziyade EF' si %40-49 arasında olan hastalarda daha çok yarar sağladığı görülmektedir. Empagliflozin, bu hastalar için yeni bir standart tedavi olma potansiyeline sahiptir. Bu çalışmanın sonuçları,

korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmeziği olan hastalarda herhangi bir ilacın majör kalp yetmezliği sonuçları üzerindeki kesin yararını ilk kez göstermiştir. Empagliflozin, ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak tüm kalp yetmezliği hastaları için sonuçları iyileştiren klinik olarak kanıtlanmış ilk ve tek tedavi olacak gibi görünmektedir.

EMPEROR-Reduced ve EMPEROR-Preserved'ın birleşik analizinde, bu iki çalışmanın sonuçları bireysel hasta düzeyinde birleştirilmiştir. Her iki çalışmanın neredeyse aynı protokoller, olgu sunum formları, araştırma alanları ve idari kurullarla paralel olarak yürütülmesi sayesinde bu birleşik analiz oluşturulabilmiştir. Bu iki çalışmada toplam 9.718 hasta incelenmiştir. Empagliflozinin, EMPEROR-Reduced ve EMPEROR-Preserved'da kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskini yaklaşık %30 azalttığı gösterilmiştir. Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışlar üzerindeki etkinin gücü, daha yüksek ejeksiyon fraksiyonlarında (EF >%65) ilaç etkisinin zayıflamasıyla birlikte, EF < %65'lik geniş bir ejeksiyon fraksiyonu aralığında benzer tespit edilmiştir. %40-60'lık bir ejeksiyon fraksiyonu aralığında, empagliflozin ile tedavinin etki büyüklüğünün, sakubitril/valsartan ile valsartanı karşılaştıran PARAGON-HF çalışmasından daha fazla olduğu görülmüştür. EMPEROR-Pooled, ayrıca renal yararın öncelikle düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda olduğunu ve eGFR eğim analizinin KY'li hastalarda renal sonuçları öngörmeyebileceğini göstermektedir.