

## LO STUDIO *EMPEROR-PRESERVED*: IL TASSELLO MANCANTE NEL TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA?

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

I due principali fenotipi di insufficienza cardiaca cronica (HF) sono l'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) e l'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione conservata (HFpEF). I vari processi biologici che caratterizzano l'HFpEF (infiammazione sistemica, accumulo di tessuto adiposo epicardico, rarefazione del microcircolo coronarico, fibrosi dei miocardiociti, rigidità vascolare) causano rimodellamento del ventricolo sinistro senza riduzione della frazione di eiezione (LVEF) e rigidità aortica, con conseguente comparsa di dispnea da sforzo (1). Il trattamento ottimale dell'HFpEF rappresenta ad oggi uno dei maggiori bisogni insoddisfatti in medicina.

Gli antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi e gli inibitori della neprilina hanno mostrato un potenziale effetto favorevole sulla funzione cardiaca, ma le evidenze non sono del tutto esaustive (2,3). Diversamente, gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT2-i), sia in modelli sperimentali (4) che in studi randomizzati (5-7), hanno dimostrato di ridurre il rischio di insufficienza cardiaca in pazienti predisposti allo sviluppo di HFpEF.

### LO STUDIO *EMPEROR-Preserved* (8)

**Disegno:** studio internazionale di fase III, **randomizzato controllato** in doppio cieco, per valutare gli effetti di **empagliflozin 10 mg vs placebo** su mortalità e morbilità in pazienti con HFpEF.

**Popolazione:** **5988 pazienti** (sia con diabete di tipo 2 — DM2 — che non diabetici), età > 18 anni, classe NYHA II-IV ed HFpEF (LVEF > 40%), elevati livelli di NT-proBNP, alterazioni strutturali cardiache (aumento del volume dell'atrio sinistro o della massa del ventricolo sinistro) e documentata storia di ospedalizzazione per scompenso cardiaco entro un anno dallo *screening*.

#### **Outcome dello studio:**

- primario composito: ospedalizzazione per HF e morte per cause cardio-vascolari (CV);
- secondari pre-specificati: numero totale di ospedalizzazioni per HF; riduzione eGFR.

#### **Risultati**

- Le caratteristiche dei pazienti al basale erano simili nei due gruppi (empagliflozin vs placebo): ~45% donne; ~50% con DM2 ed eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; ~80% in classe NYHA II; ~66% con LVEF > 50%.
- Durata mediana di *follow-up*: 26.2 mesi.
- **Outcome primario: riduzione significativa di ospedalizzazione per HF e morte per cause CV nei pazienti trattati con empagliflozin** (HR 0.79, IC 95% 0.69-0.90, P < 0.001), guidata in particolar modo da una significativa diminuzione dei ricoveri per HF (HR 0.71, IC 95% 0.60-0.83, P < 0.001). La morte CV – quando considerata singolarmente – non era infatti differente tra i due gruppi. Il risultato è stato **indipendente dalla presenza di DM2**.
- **Outcome secondari:** il totale dei ricoveri per HF era inferiore con empagliflozin rispetto a placebo (HR 0.73, IC 95% 0.61-0.88, P < 0.001). Il tasso di riduzione di eGFR era più lento nel gruppo empagliflozin rispetto al gruppo placebo (-1.25 vs -2.62 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> all'anno, P < 0.001).
- La mortalità per tutte le cause risultava simile per il gruppo trattato con empagliflozin (14.1%) o placebo (14.3%).
- L'ospedalizzazione per tutte le cause non veniva ridotta da empagliflozin.
- Il numero di eventi avversi risultava simile nei due gruppi. Come atteso, nel gruppo trattato con empagliflozin erano più comuni le infezioni non complicate del tratto genito-urinario.

#### **COMMENTO**

*EMPEROR-preserved* è stato il primo studio randomizzato placebo-controllato che ha valutato l'impatto di un SGLT2-i (empagliflozin) nel trattamento di pazienti con HFpEF. Vista la mancanza ad oggi di trattamenti farmacologici specifici per questo tipo di pazienti, i risultati di questo studio potrebbero avere un impatto importante nella pratica clinica.



I dati sulla riduzione del rischio di ospedalizzazione per HF in tutti i pazienti (diabetici e non) confermano e completano quanto già visto negli altri studi in cui sono stati valutati *outcome* cardiaci nella HFrEF: *EMPEROR-reduced* (9) e DAPA-HF (10). Da sottolineare anche i confortanti effetti evidenziati sul versante renale e che vanno a confermare quanto già evidenziato negli studi CREDENCE e DAPA-CKD condotti con altre molecole della classe SGLT2-i (11,12).

Alla luce di tutto questo, ci troviamo di fronte probabilmente ad una **svolta epocale nella gestione del continuum cardio-renale nel DM2** con una classe farmacologica che potremmo definire “pluri-potente” per la dimostrata efficacia sul compenso glico-metabolico e la protezione cardio-nefro-vascolare.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Abudiab MM, et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [2013, 15: 776–85](#).
2. Pfeffer MA, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function in Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* [2015, 131: 34–42](#).
3. Solomon SD, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* [2012, 380: 1387–95](#).
4. Habibi J, et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol* [2017, 16: 9](#).
5. Fitchett D, et al. EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* [2016, 37: 1526–34](#).
6. Radholm K, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. Results from the CANVAS program. *Circulation* [2018, 138: 458–68](#).
7. Wiviott SD, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2019, 380: 347–57](#).
8. Anker SD, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* [2021, 385: 1451–61](#).
9. Packer M, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* [2020, 383: 1413–24](#).
10. McMurray JJV, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* [2019, 381: 1995–2008](#).
11. Perkovic V, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* [2019, 380: 2295–306](#).
12. Heerspink HJL, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* [2020, 383: 1436–46](#).