

Empaglifozin ve Kalp

Dr.Ertuğrul Okuyan

Diyabet KV hastalık riskini arttırır¹⁻⁴

Diyabet; MI, inme ve Periferik Arter Hastalığı riskini arttırır¹⁻³

Diyabetin kalp yetmezliği için bir neden mi yoksa komorbid bir durum mu olduğu açığa kavuşmuş değildir³

- Diyabet, diğer sorunların (örneğin MI) eşlik ettiği hastalarda kalp yetmezliği riskini arttırır ve diyastolik disfonksiyona neden olur
- Diyabet, KV risklerde ve tüm nedenlere bağlı mortalitede 2 – 3 kat artışla ilişkilidir⁴

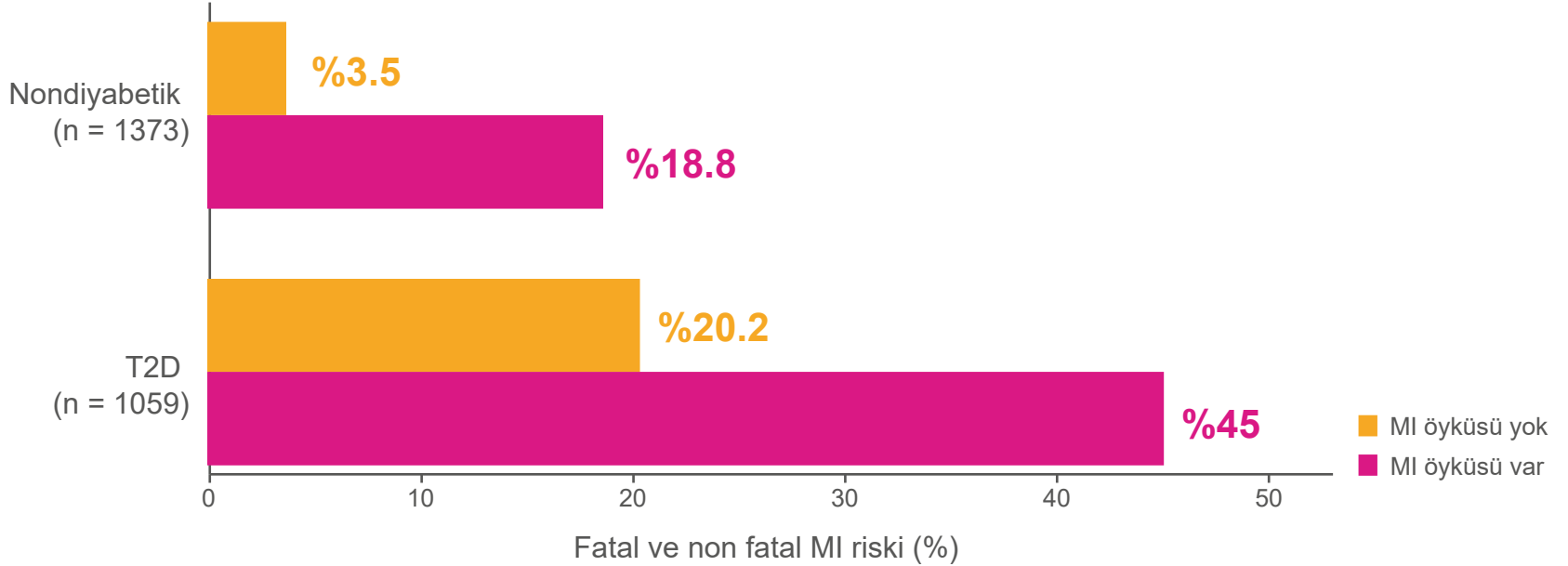
T2D ve KVH ilişkisi



KVH: Kardiyovasküler hastalık, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, MI: Miyokard infarktüsü

1. Haffner SM. New Engl J Med 1998; 339:229–234. 2. Nichols G et al. Diabetes Care. 2004;27:1879–84.

T2D ve miyokard enfarktüsü



Grafik 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır

1. Haffner SM. New Engl J Med 1998; 339:229-234.

EMPA-REG OUTCOME

Makrovasküler komplikasyonlarda etkililiği değerlendiren g¼c¼l¼ bir alıřma¹

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H.,
Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D.,
and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators



EMPA-REG
OUTCOME®

1. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117.

EMPA-REG OUTCOME

Makrovasküler komplikasyonlarda etkililiği değerlendiren güçlü bir çalışma¹

EMPA-REG OUTCOME® randomize, çift kör, plasebo kontrollü, KV sonlanım çalışması¹

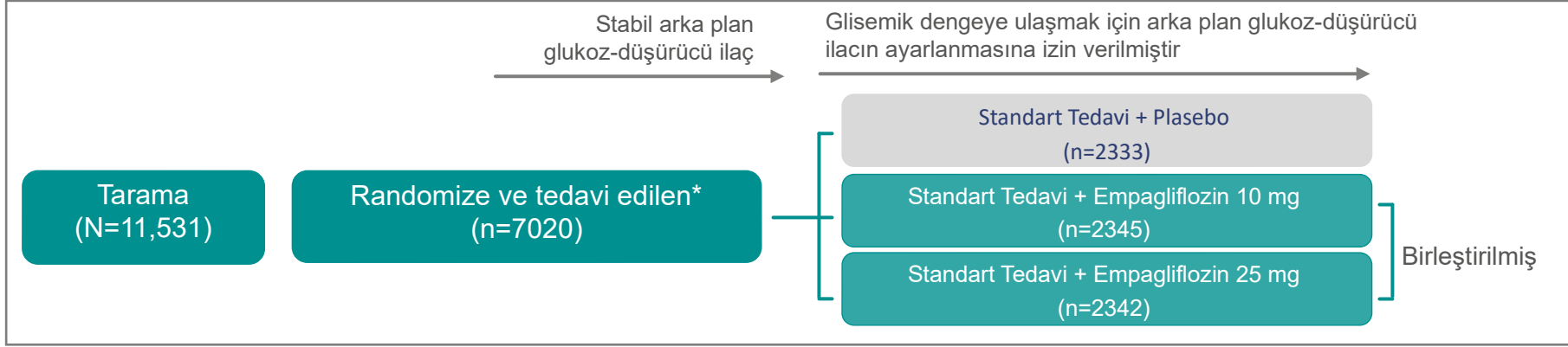
 7020 hasta	Başlıca dahil etme kriterleri <ul style="list-style-type: none">● Tip 2 diyabetli yetişkinler (≥18 yaş)● VKİ ≤45 kg/m²● HbA1c ≥%7 ve ≤%10*● Yerleşik kardiyovasküler hastalık● Geçirilmiş miyokart enfarktüsü, koroner arter hastalığı, inme, kararsız anjina veya oklüzif periferik arter hastalığı	Başlıca hariç bırakma kriterleri <ul style="list-style-type: none">● eGFR <30 ml/dak/1.73 m² (MDRD)
 42 ülke		Birincil sonuç <ul style="list-style-type: none">● 3P MACE<ul style="list-style-type: none">● KV ölüm● Ölümcül olmayan MI● Ölümcül olmayan inme
 3.1 yıl takip		

*Çalışmanın başlangıcında birincil sonlanım için değerlendirilen hastalar, hastaların %99'unda kanıtlanmış KV hastalık vardır.

1. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117. 2. Zinman B et al. Cardiovasc Diabetol 2014;13:102. 3. EMPA-REG OUTCOME Supplementary Appendix. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1504720/suppl_file/nejmoa1504720_appendix.pdf, erişim tarihi: 19.02.2020.

EMPA-REG OUTCOME

Makrovasküler komplikasyonlarda etkililiği değerlendiren güçlü bir çalışma¹



Empagliflozin standart tedavinin üzerine eklenmiştir
KV risk faktörleri hem plasebo hem de empagliflozin kollarında aktif olarak kontrol edilmiştir

%95 Antihipertansif tedavi

%81 Lipid düşürücü tedavi

%89 Antiplatelet/Antikoagülan tedavi

%98 Glukoz düşürücü tedavi

*Çalışmanın başlangıcında birincil sonlanım için değerlendirilen hastalar, hastaların %99'unda kanıtlanmış KV hastalık vardır.

1. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117. 2. Zinman B et al. Cardiovasc Diabetol 2014;13:102. 3. EMPA-REG OUTCOME Supplementary Appendix. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1504720/suppl_file/nejmoa1504720_appendix.pdf, erişim tarihi: 19.02.2020.

EMPA-REG OUTCOME

Makrovasküler komplikasyonlarda etkililiği değerlendiren güçlü bir çalışma¹

Standart tedaviye ek olarak verilen **Empagliflozin**, mevcut KV hastalığı olan T2D'li yetişkinlerde **KV riski azaltmış ve toplam sağkalımı uzatmıştır***

%14



↓ 3P MACE

%38



↓ KV ölüm

%32



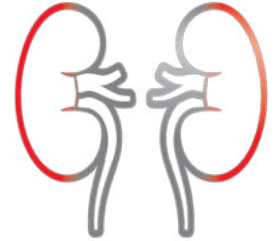
↓ Tüm nedenlere
bağlı ölüm

%35



↓ KY için
hospitalizasyonlar

%39



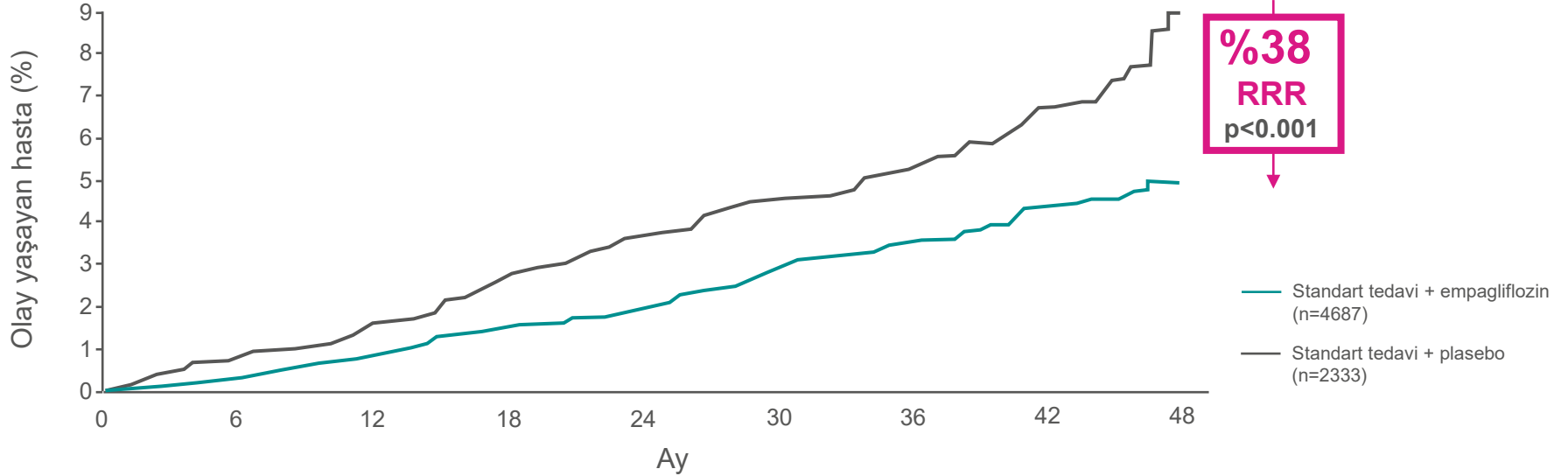
↓ Ani ortaya çıkan veya
kötüleşen nefropati

*Çalışmanın başlangıcında birincil sonlanım için değerlendirilen hastalar, hastaların %99'unda kanıtlanmış KV hastalığı vardır.

1. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117. 2. Wanner C et al. N Engl J Med 2016;375:323-34.

EMPA-REG OUTCOME

Kardiyovasküler ölüm riskinde azalma^{1*}

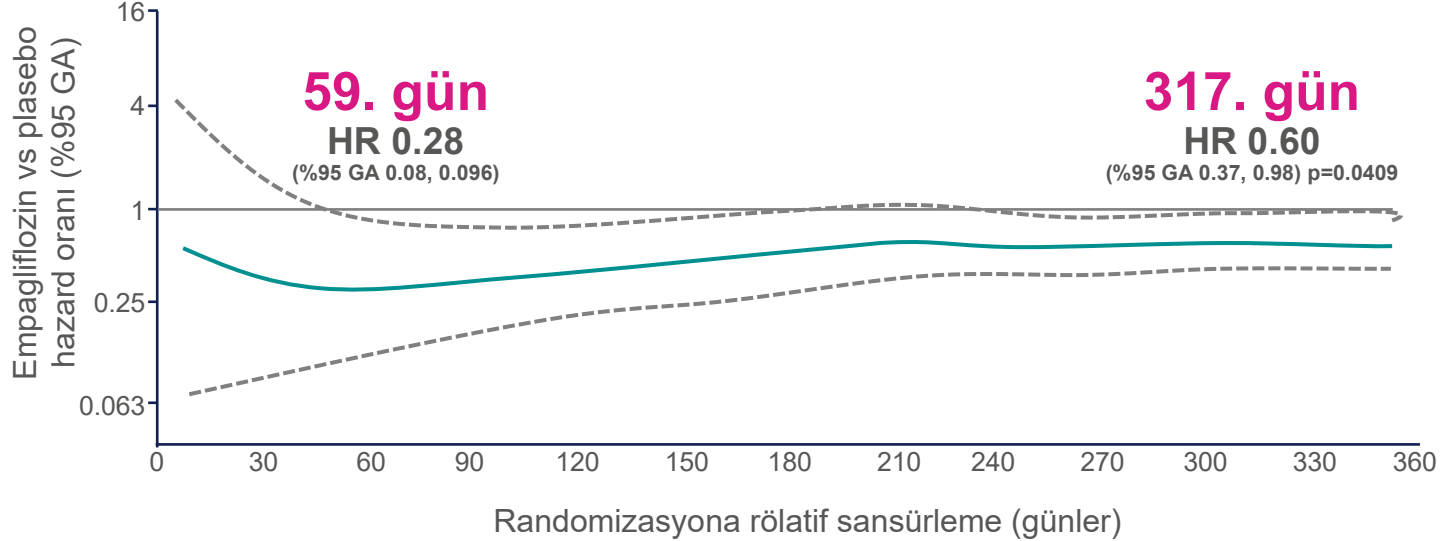


Grafik 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır
RRR: Rölatif riskte azalma, *KV olay geçirmiş T2D hastalarında

1. Zinman B et al. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.

EMPA-REG OUTCOME

Kardiyovasküler ölüme azalmaya kadar geçen zaman^{1*}



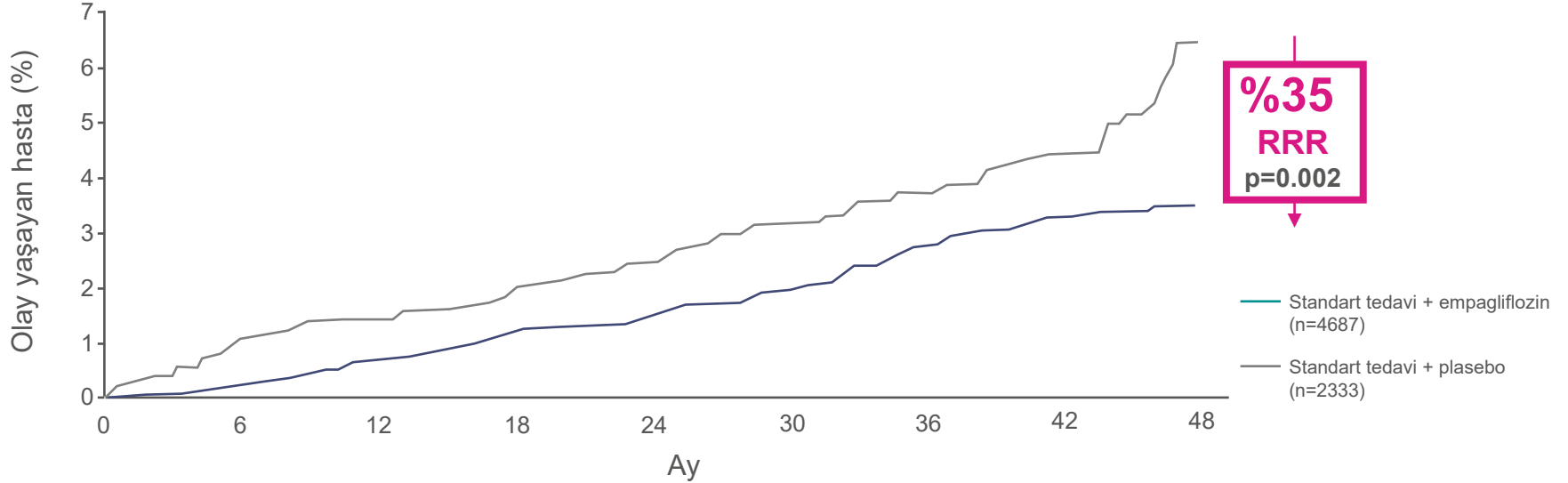
Grafik 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır

Ölüme kadar geçen zaman açısından havuzlanmış empagliflozin ve plasebonun cox regresyon analizi. Hazard oranları ve %95 güven aralıkları sansürleme noktasına göre hesaplanmıştır *KV olay geçirmiş T2D hastalarında

1. https://diabetes.diabetesjournals.org/content/69/Supplement_1/28-OR Erisim tarihi: Eylül 2020

EMPA-REG OUTCOME

Kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışta azalma^{1*}

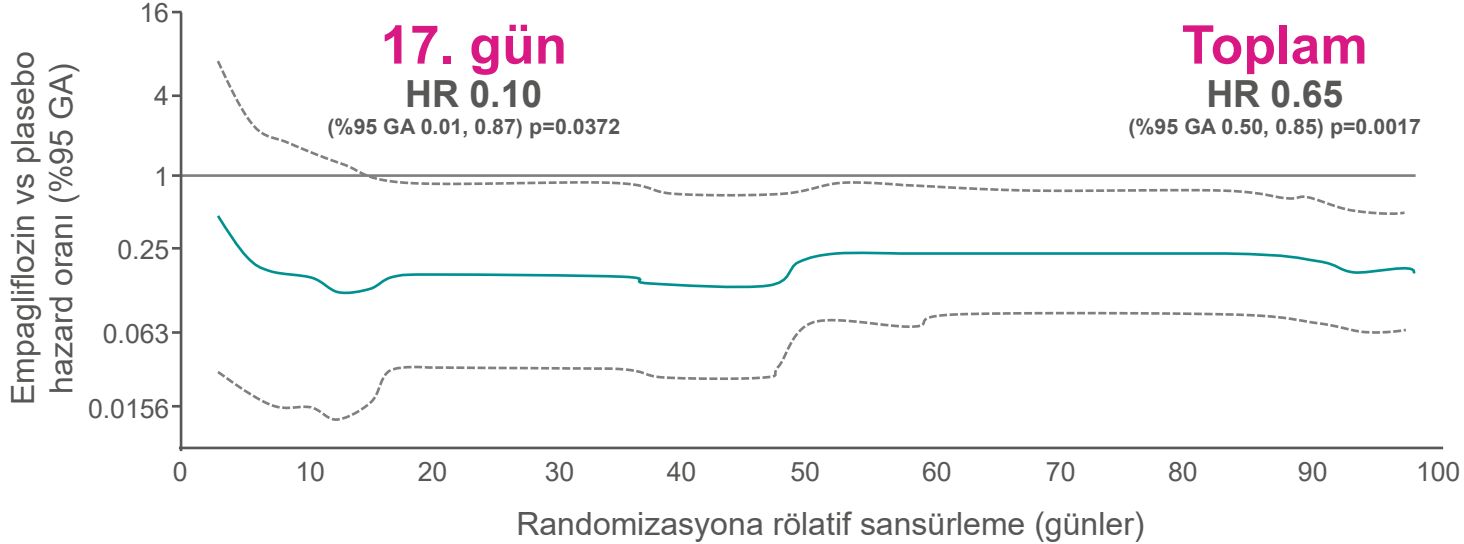


Grafik 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır
RRR: Rölatif riskte azalma *KV olay geçirmiş T2D hastalarında

1 Zinman B et al. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.

EMPA-REG OUTCOME

Kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışta azalmaya kadar geçen zaman^{1*}



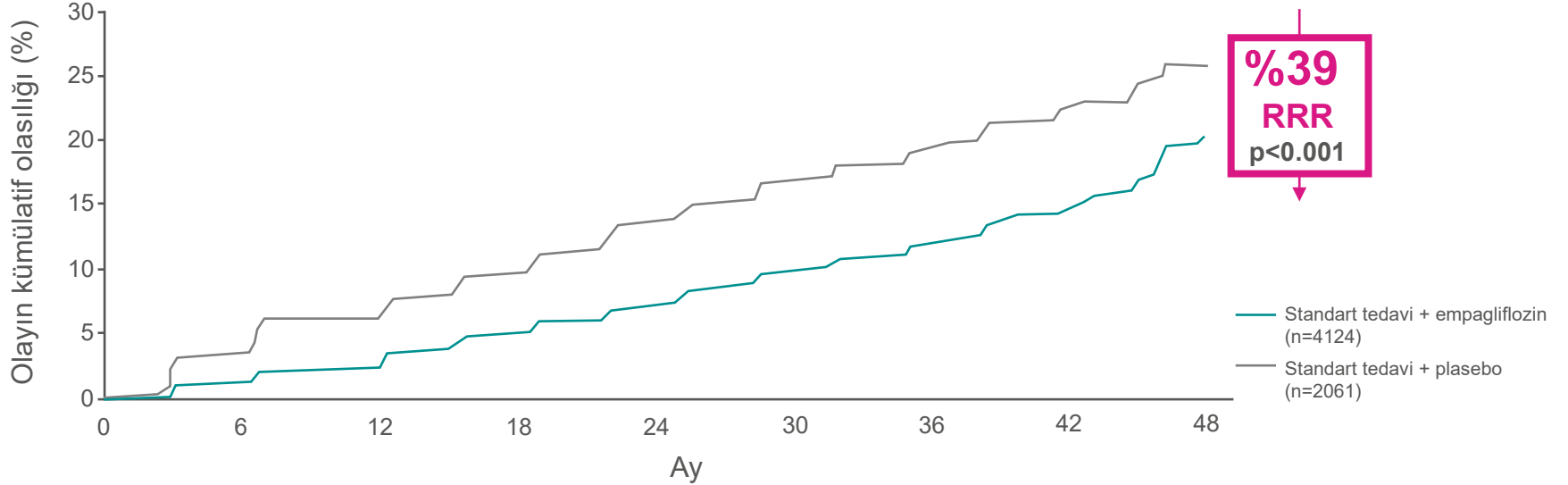
Grafik 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır

Kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışa kadar geçen zaman açısından havuzlanmış empagliflozin ve plasebonun cox regresyon analizi. Hazard oranları ve %95 güven aralıkları sansürleme noktasına göre hesaplanmıştır *KV olay geçirmiş T2D hastalarında

1 https://diabetes.diabetesjournals.org/content/69/Supplement_1/28-OR Erisim tarihi: Eylül 2020

EMPA-REG OUTCOME

Ani ortaya çıkan veya kötüleşen nefropati riskinde azalma^{1*}



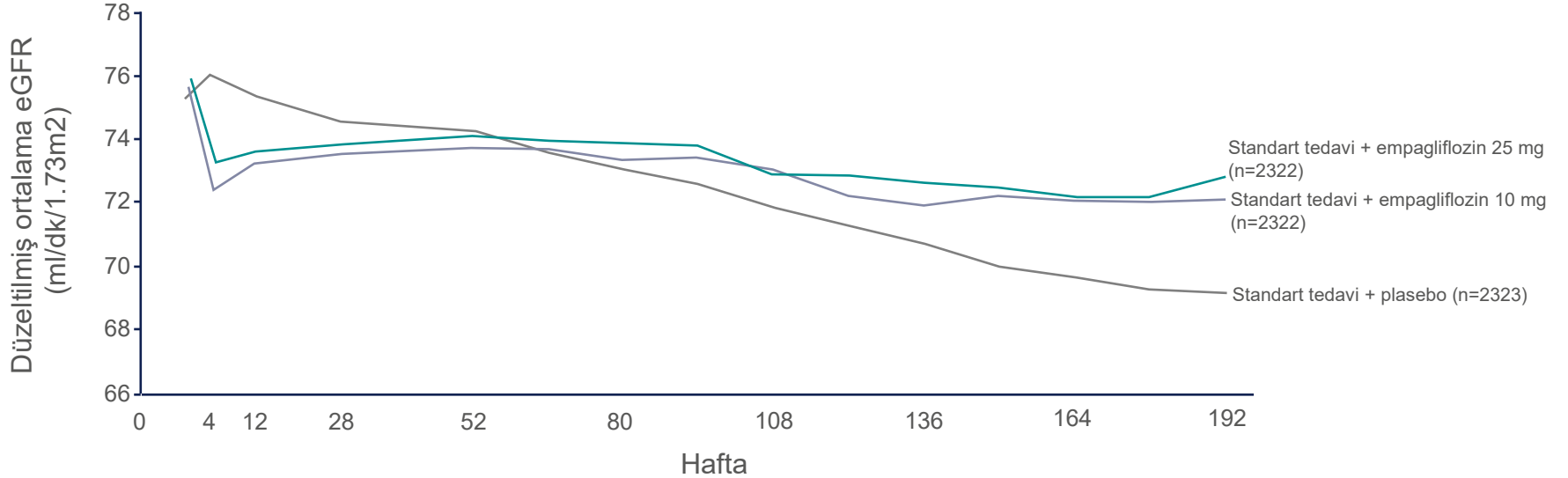
Grafik 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır

RRR: Rölatif riskte azalma. ≥ 1 doz çalışma ilacı ile tedavi edilmiş hastalarda Kaplan-Meier analizi. Hazard oranları Cox regresyon analizlerine dayanmaktadır. *KV olay geçirmiş T2D hastalarında

1. Wanner C et al. N Engl J Med. 2016;375(4):323-34.

EMPA-REG OUTCOME

192 hafta boyunca eGFR değişimi^{1*}



Grafik 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı. ≥ 1 doz çalışma ilacı ile tedavi edilmiş olup bir başlangıç ve bir başlangıç-sonrası ölçümü bulunan tüm hastalarda. *KV olay geçirmiş T2D hastalarında

1. Wanner C et al. N Engl J Med. 2016;375(4):323-34.



EMPEROR-Reduced



ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure

M. Packer, S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, S.J. Pocock, P. Carson, J. Januzzi, S. Verma, H. Tsutsui, M. Brueckmann, W. Jamal, K. Kimura, J. Schnee, C. Zeller, D. Cotton, E. Bocchi, M. Böhm, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure, N. Giannetti, S. Janssens, J. Zhang, J.R. Gonzalez Juanatey, S. Kaul, H.-P. Brunner-La Rocca, B. Merkely, S.J. Nicholls, S. Perrone, I. Pina, P. Ponikowski, N. Sattar, M. Senni, M.-F. Seronde, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, C. Wanner, and F. Zannad, for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators

EMPEROR-Reduced: Çalışma Tasarımı

Çalışma Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonu olan **kronik KY** hastalarını almıştır

Önemli dahil edilme kriterleri:



HFrEF
(SVEF <%40)



Yüksek NT-proBNP
AF'li veya AF'siz değişken, önceden tanımlanmış seviyelerin aşılması



Kronik KY, alımda **NYHA sınıf II-IV**

EMPEROR-Reduced: Çalışma Tasarımı



EMPEROR-Reduced

3730 hasta

Standart bakım:
ACEi
ARB
Beta bloker
MRA
ARNI
Diüretik



Standart bakım

Randomizasyon:



1X1

Empagliflozin 10 mg

Çalışma
841 onaylı birincil sonlanım noktası olayı
ortaya çıkana kadar devam etmiştir

Ortalama takip ~16 ay



1X1

Plasebo

Uluslararası,
büyük çaplı
çalışmalar



Sonlanım noktaları

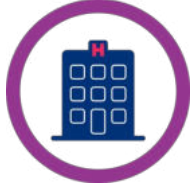
Birincil sonlanım:

İlk olay



KV ölüm

veya



**Kalp yetersizliğine
bağlı hastaneye yatış**

Önemli ikincil sonlanımlar:

Doğrulayıcı sonlanımlar:



**Onaylı kalp yetersizliğine
bağlı hastaneye yatış** olayı
(ilk ve tekrarlayan)



Başlangıca göre **eGFR**
değişim eğimi

Keşifsel sonlanımlar:



Renal sonlanım



52 haftada **KCCQ-CSS**
değişimi



Onaylı KV ölüme
kadar geçen
zaman

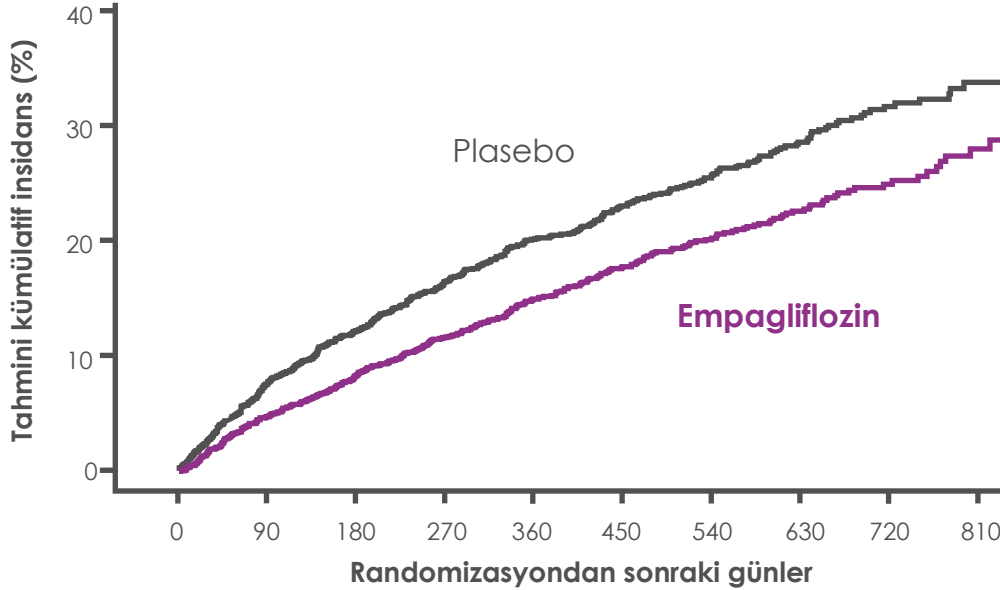
EMPEROR-Reduced: Demografik Özellikler

	EMPEROR-Reduced ¹	
	Empagliflozin	Plasebo
Hasta sayısı	1863	1867
Yaş, ortalama ± SS, yıl	67.2±10.8	66.5±11.2
Kadın	437 (%23.5)	456 (%24.4)
NYHA II	1399 (%75.1)	1401 (%75.0)
NYHA III	455 (%24.4)	455 (%24.4)
NYHA IV	9 (%0.5)	11 (%0.6)
SVEF (%), ortalama ± SS	27.7 ± 6.0	27.2 ± 6.1
NT-proBNP, pg/ml, medyan (IQR)	1887.0 (1077.0–3429.0)	1926.0 (1153.0–3525.0)
KY'ye bağlı hastaneye yatış	577 (%31.0)*	574 (%30.7)*
Diyabet	927 (%49.8)	929 (%49.8)
eGFR, ml/dk/1.73 m² (CKD-EPI)	61.8±21.7	62.2 ±21.5
KY tedavileri		
ACE inhibitörü	867 (%46.5)	836 (%44.8)
ARB	451 (%24.2)	457 (%24.5)
MRA	1306 (%70.1)	1355 (%72.6)
ARNI	340 (%18.3)	387 (%20.7)
ICD veya CRT-D	578 (%31)	593 (%31.8)
CRT-D veya CRT-P	220 (%11.8)	222 (%11.9)

ACE, anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB, anjiyotensin reseptör blokör; CRT-D, kardiyak resenkronizasyon tedavisi defibrilatör; CRT-P, kardiyak resenkronizasyon tedavisi pacemaker, eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; ICD, implante edilebilir kardiyoverter pacemaker

1. Packer M et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424.

Birincil sonlanım: İlk onaylı KV ölüm veya kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış



RRR
25%

ARR
5.2%

NNT = 19

HR 0.75
(%95 GA 0.65, 0.86)
p<0.001

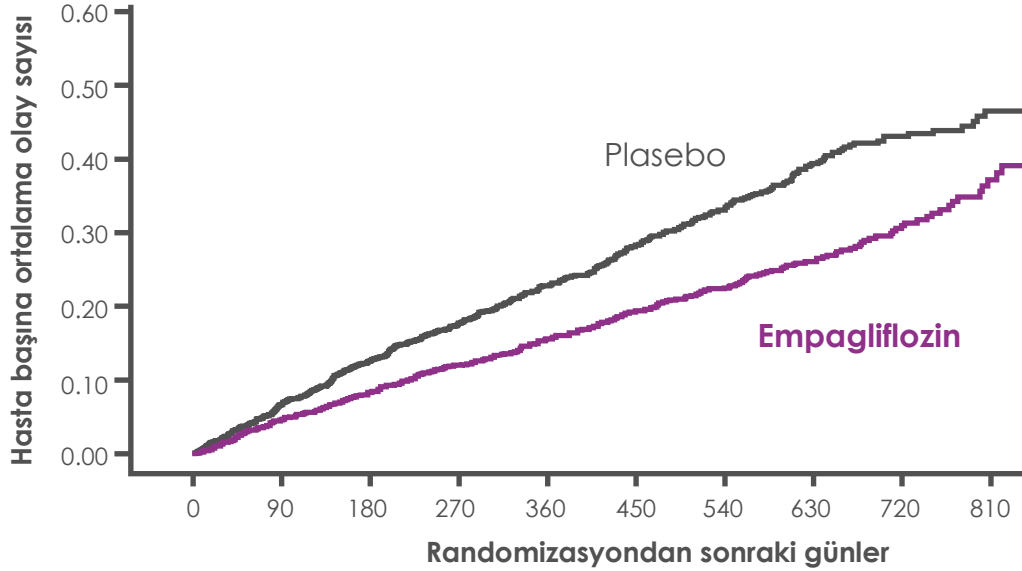
Risk altındaki hastalar

	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810
Plasebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

Empagliflozin:
Olay yaşayan 361 hasta
Hız: 15.8/100 hasta-yıl
Plasebo:
Olay yaşayan 462 hasta
Hız: 21.0/100 hasta-yıl

Eş değişkenler yaş, başlangıç eGFR, coğrafi bölge, başlangıç diyabet durumu, cinsiyet, LVEF ve tedaviyi içeren Cox regresyon modeli
KV: Kardiyovasküler ARR, mutlak risk azalması; RRR, rölatif risk azalması. NNT: Tedavi için gerekli sayı eGFR: Hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı
1. Packer M et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424.

Önemli ikincil sonlanım: Onaylı, kalp yetersizliğine bağlı toplam hastaneye yatış (ilk ve tekrarlayan)



RRR
%30

HR 0.70

(%95 GA 0.58, 0.85)
p<0.001

Empagliflozin: 388 olay
Plasebo: 553 olay

Risk altındaki hastalar

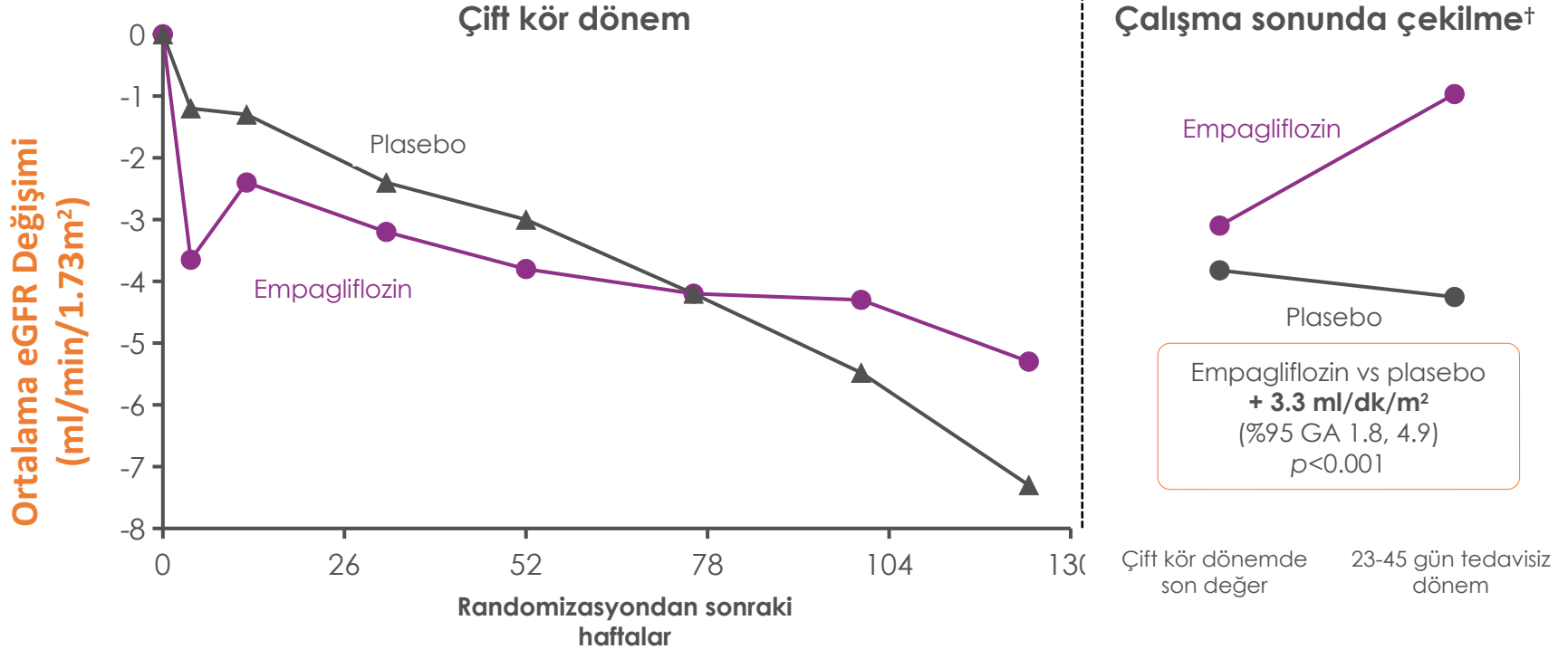
Plasebo	1867	1820	1762	1526	1285	1017	732	497	275	135
Empagliflozin	1863	1826	1768	1532	1283	1008	732	495	272	118

İlk ve tekrarlayan kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış analizi, ortak bir kılınlanlık modeli kullanarak KV ölümü terminal olay olarak ele alarak yapılmıştır. Model, ortak değişkenler olarak yaş, başlangıç eGFR, tedavi, bölge, başlangıç diyabet durumu, cinsiyet ve başlangıç SVEF'i ve onaylı kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ile onaylı KV ölüm arasındaki tahmini bağımlılık ve kılınlanlık varyansını içerir.

HR: Risk oranı RRR, rölatif risk azalması. SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

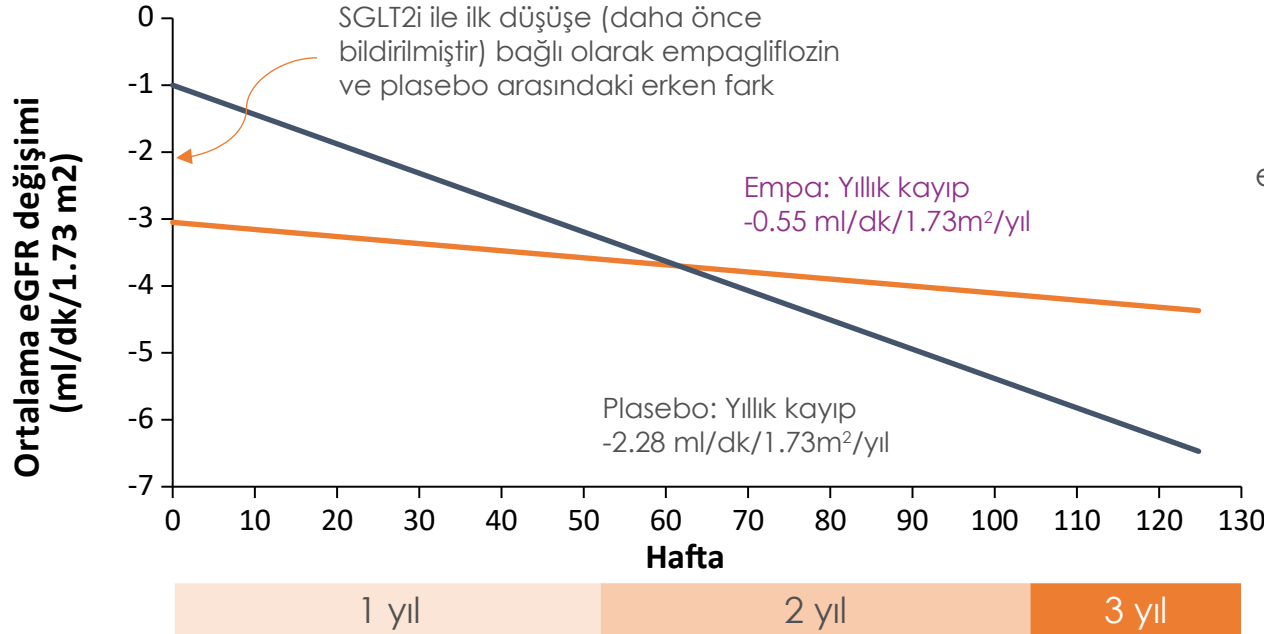
1. Packer M et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424.

eGFR* eğiminde değişim



Önemli ikincil sonlanım: eGFR eğimi

Empagliflozin, böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatarak böbreği korumuştur



eGFR eğimi = **Kayıp hızı**

eGFR eğimi **uzun dönem renal fonksiyonu gösterir**

+1.73
eGFR eğim farkı
ml/dk/1.73 m²/yıl
p<0.001

Grafik 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

eGFR eğimi, doğrusal eş değişkenler olarak yaş ve başlangıç eGFR'yi; cinsiyet, bölge, temel LVEF, temel diyabet durumu ve zamana göre taban çizgisi ve sabit etkiler olarak zaman etkileşimlerine göre tedaviyi içeren rastsal katsayı modeli kullanılarak tedavi üzerine verilere dayalı olarak analiz edilir. Model, hastalar arasında rastsal değişen eğim ve kesişme sağlar.

eGFR: Hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı SGLT2i: Sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörü



EMPEROR-Reduced çalışmasında, güvenlik sonuçları empagliflozinin bilinen güvenlik profiline benzerdi

Güvenlilik

Gruplar arasında **anlamli fark yoktu:**



Hipotansiyon



Hipovolemi



Hipoglisemi

Vaka yoktu:



Ketoasidoz

*Farkli güvenlik sonuçları değerlendirilmiştir

EMPEROR-Reduced

Birincil sonlanım

İlk olaya kadar geçen zaman



KV ölüm



KY'ye bağlı hastaneye yatış

%25 RRR



Tüm katılımcılardaki güvenlilik sonuçları, empagliflozinin iyi bilinen güvenlik profiline benzerdi.

İkincil sonlanımlar

Tamamlayıcı sonlanımlar



İlk ve tekrarlayan kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış olayı

%30 RRR



eGFR eğim değişimi

iyileşme: **1.73** ml/dk

Keşifsel sonlanımlar



Bileşik renal sonlanım

%50 RRR



Onaylı KV ölüme kadar geçen zaman

%8 RRR (anlamli değil)



KCCQ-CSS değişimi

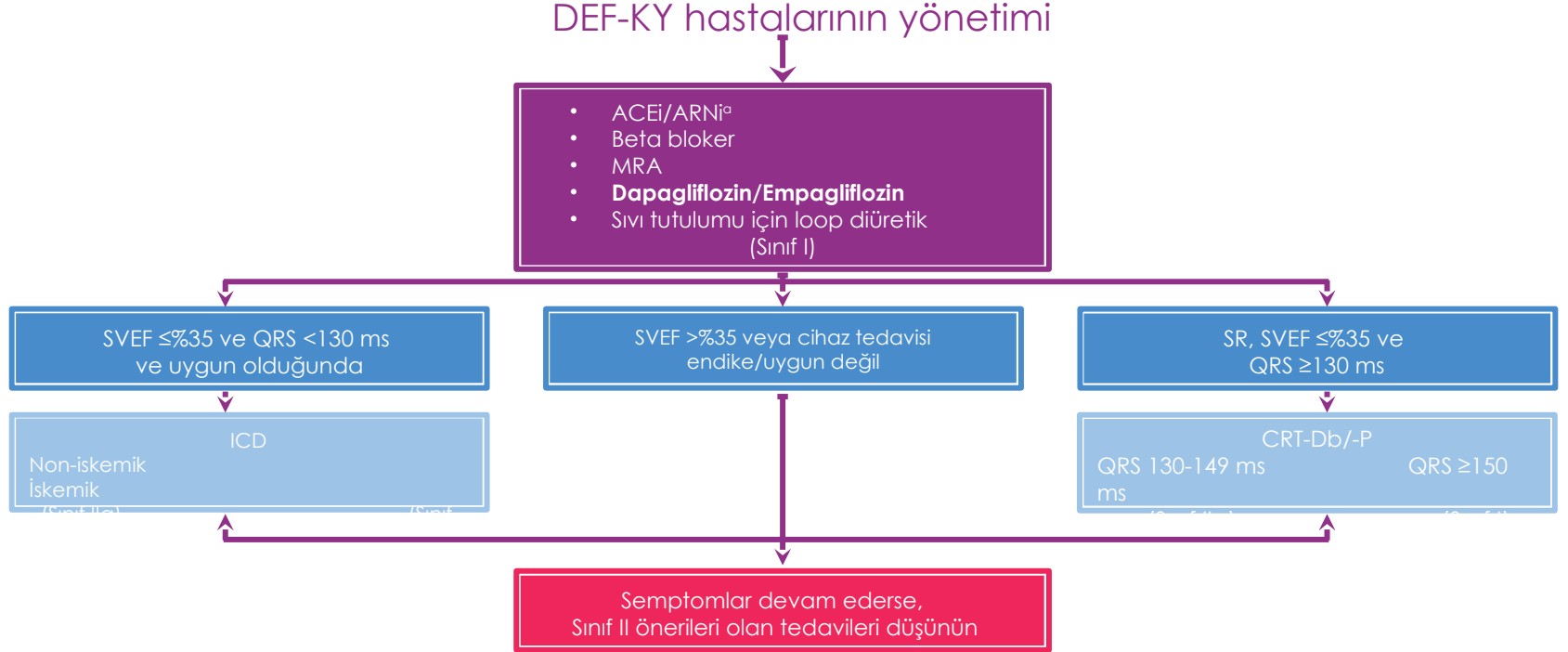
iyileşme: **1.7**

Akut ve kronik kalp yetersizliğinin tanı ve tedavisi için 2021 ESC Kılavuzları

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) akut ve kronik kalp yetersizliği tanı ve tedavisi çalışma grubu tarafından geliştirilmiştir.

ESC Kalp Yetersizliği Derneği'nin (HFA) özel katkılarıyla

DEF-KY'de tedavi algoritması



Şekil 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARNi: Anjiyotensin reseptörü-nepriisin inhibitörü; CRT-D: Defibrilatör ile kardiyak resenkrizasyon tedavisi; CRT-P: Kalp pili ile kardiyak resenkrizasyon tedavisi; ICD: İmplant edilebilir kardiyoverter-defibrilatör; MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti; QRS: Q, R ve S dalgaları (elektrokardiyogramda); SR: Sinüs ritmi. aACEi yerine.

1. McDonagh TA et al. Eur Heart J. 2021;00:1-128.

Tüm DEF-KY hastalarında önerilen ilaçlar

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu (SVEF \leq %40) kalp yetersizliği (NYHA sınıf II-IV) hastalarında farmakolojik tedaviler

Öneri	Sınıf	Seviye
KY hastalarında, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için, ACEi tedavisi önerilmektedir.	I	A
Stabil DEF-KY hastalarında, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için, beta bloker tedavisi önerilmektedir.	I	A
DEF-KY hastalarında, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için, MRA tedavisi önerilmektedir.	I	A
DEF-KY hastalarında, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için, dapagliflozin veya empagliflozin önerilmektedir.	I	A
DEF-KY hastalarında , kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için, sacubitril/valsartan kullanımı önerilmektedir.	I	B

Tablo 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; KY: Kalp yetersizliği; MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti; NYHA: New York Kalp Derneği.

1. McDonagh TA et al. Eur Heart J. 2021;00:1-128.

DM ve KY

Öneri	Sınıf	Seviye
KV olay riski taşıyan T2D hastalarında, KY'ye bağlı hastaneye yatış, majör KV olay, son dönem böbrek fonksiyon bozukluğu ve KV ölümü azaltmak için, SGLT2 inhibitörleri (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) önerilmektedir.	I	A
T2D ve DEF-KY hastalarında, KY'ye bağlı hastaneye yatış ve KV ölümü azaltmak için, SGLT2 inhibitörleri (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) önerilmektedir.	I	A

Tablo 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır.
KY: Kalp yetersizliği; SGLT2i: Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörü.
1. McDonagh TA et al. Eur Heart J. 2021;00:1-128.

Tüm DEF-KY hastalarında önerilen ilaçlar

DEF-KY yönetimi

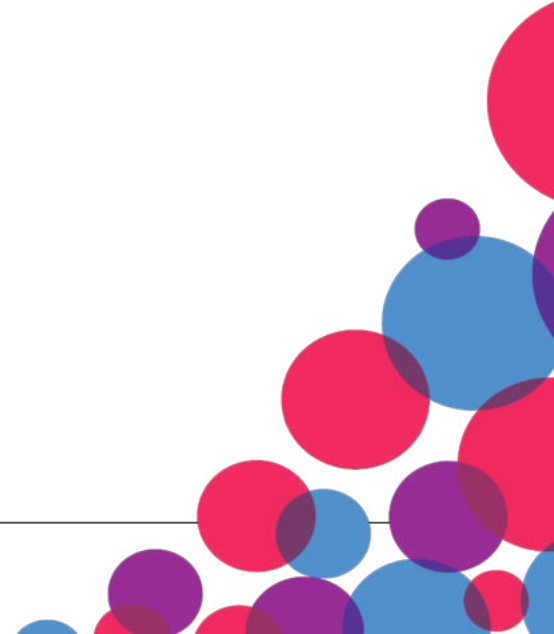
Mortaliteyi azaltmak için – Tüm hastalarda			
ACEi/ARNi	BB	MRA	SGLT2i

Tablo 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

ACEi: Anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARNi: Anjyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü; BB: Beta bloker; MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti; SGLT2i: Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörü.

1. McDonagh TA et al. Eur Heart J. 2021;00:1-128.

KEF-KY'de Empagliflozin



Kalp yetersizliğinin yeni genel tanımında farklı fenotipler SVEF'ye göre sınıflandırılmaktadır



KEF-KY hastaları kötü sonuçlanan sorunlar yaşamaktadır ve bugüne kadar klinik olarak kanıtlanmış tedaviler mevcut değildir¹



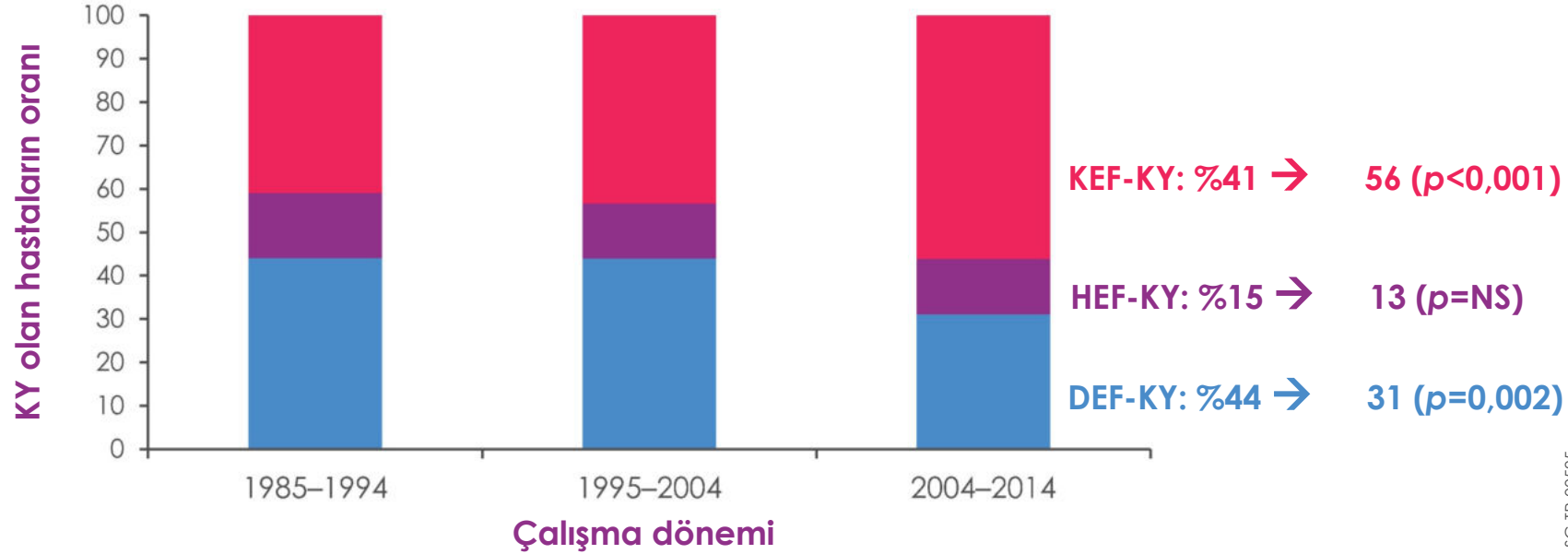
- KY nedeniyle hospitalizasyon (KYh), >65 yaşındaki hastalarda 1 numaralı hospitalizasyon nedenidir²
- KY olan hastaların %50'sinden fazlasında KEF-KY şikayeti vardır ve bu oran anlamlı ölçüde artmaktadır³
- KEF-KY olan hastaların yaklaşık olarak %30'u KYh'den itibaren 1 yıl içinde ölmektedir⁴



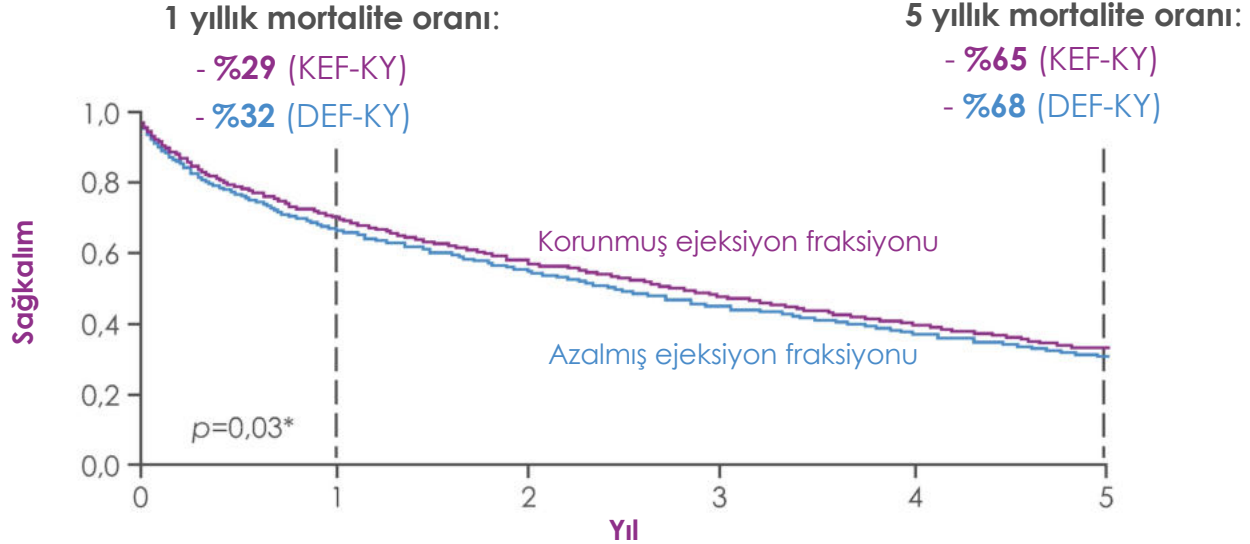
- kalp yetersizliği sonuçlarını azalttığı klinik olarak kanıtlanmış tedaviler mevcut değildir¹
- Tedavi seçenekleri semptom kontrolüyle ve komorbiditelerin tedavisiyle sınırlıdır¹

KEF-KY olan KY hastalarının oranı zaman içinde anlamlı ölçüde artmıştır

Otuz yılda yeni başlayan KY saptanan Framingham çalışması katılımcıları (n=894)



KEF-KY veya DEF-KY hastaları için sağkalım oranları benzerdir



Risk altındaki hasta sayısı

Azalmış ejeksiyon fraksiyonu	2424	1637	1350	1049	813	604
Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu	2166	1539	1270	1001	758	574

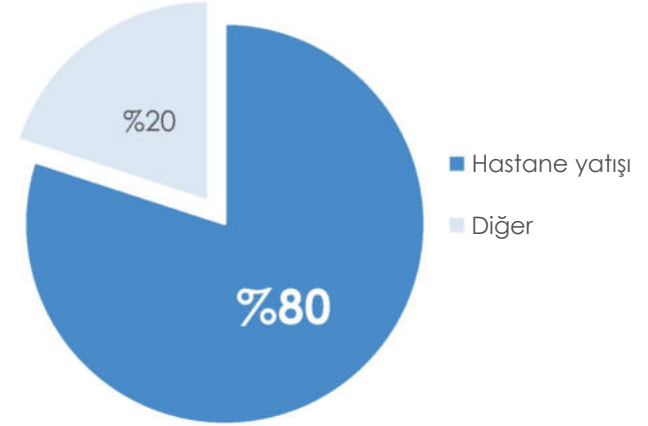
*DEF-KY'ye kıyasla KEF-KY olan hastalarda ölüm için ayarlanmamış tehlike oranı: 0,96 (%95 GA: 0,93, 1,00)
KEF-KY, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; DEF-KY, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği. Owan T et al. *N Engl J Med.* 2006;355:3.

Hastaneye yatış, toplam KEF-KY tedavi maliyetlerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır

2001-2020 arasında KEF-KY hastaları için hastaneye yatış maliyetlerinin bildirildiği çalışmaları kapsayan sistematik literatür taraması;*

- Hastane yatışı ile tedavi maliyetleri, hastaneye kabul başına ortalama **8340 ile 11.366 ABD doları** arasında değişmiştir
- **KEF-KY ve komorbiditeleri** olan hastalar için maliyet, yalnızca KEF-KY olan hastalara kıyasla anlamlı ölçüde artmaktadır
- Bildirildikleri iki çalışmada **1 yıllık** maliyetler **27.174 ile 26.343 ABD doları** arasında değişmiştir

KEF-KY tedavisinin maliyeti



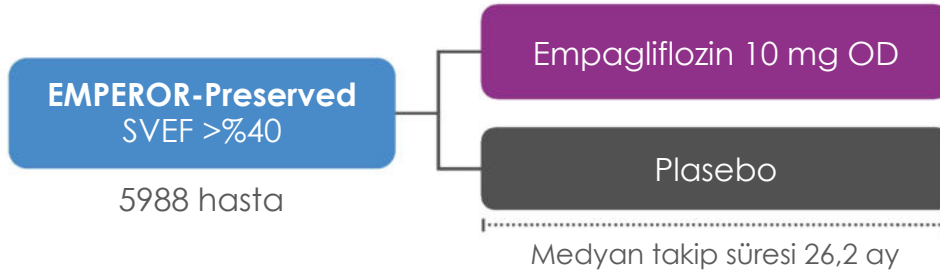
*Hong Kong, İrlanda ve İsveç'te yapılan birer çalışmayı ve ABD'de yapılan 6 çalışmayı içermektedir. (Toplam 9 çalışma)
KEF-KY, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği.
Clark H et al. *Heart Fail Rev.* 2021; doi:10.1007/s 10741-021-10097-7.

EMPEROR-Preserved çalışmasının tasarımı

KEF-KY olan hastalarda yapılan faz III araştırma*

Amaç: Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olan hastalarda empagliflozinin güvenliliği ve etkililiğinin plaseboyla karşılaştırmalı olarak araştırılması

Popülasyon T2D olan ve T2D olmayan, ≥ 18 yaş, kronik KY (NYHA sınıf II-IV)



KOMPOZİT PRİMER SONLANIM NOKTASI

- İlk karara bağlanmış KV ölüm veya karara bağlanmış KYh olayına kadar geçen süre

DOĞRULAYICI ÖNEMLİ SEKONDER SONLANIM NOKTALARI

- İlk ve rekürren karara bağlanmış KYh
- eGFR'de (CKD-EPI) başlangıca göre kaydedilen değişikliği gösteren eğim

*Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü araştırma.

CKD-EPI, Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İş Birliği; KV, kardiyovasküler; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; KY, kalp yetersizliği; KEF-KY, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KYh, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış; SVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA, New York Kalp Cemiyeti; OD, günde bir kez; T2D, tip 2 diyabet.

Anker S et al. *N Engl J Med.* 2021 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

EMPEROR-Preserved: Dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterleri

Dahil edilme kriterleri	Çalışma dışı bırakılma kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• ≥ 18 yaş• Kronik KY NYHA sınıf II-IV• SVEF $> \%40$• NT-proBNP:<ul style="list-style-type: none">• AF olmayan hastalarda > 300 pg/mL• AF olan hastalarda > 900 pg/mL• Taramadan önceki 12 ay içinde KYh veya yapısal kardiyak değişiklikler (sol atriyum büyüklüğünde veya sol ventrikül kütlelerinde artışlar)	<ul style="list-style-type: none">• Vizitten ≤ 90 gün önce Mİ, koroner arter bypass greft cerrahisi veya bir başka majör KV cerrahi, inme ya da GiA• Kalp transplantı alıcısı veya kalp nakli listesine alınmış olma• Akut dekompanse KY• Randomizasyonda SKB ≥ 180 mmHg• Semptomatik hipotansiyon ve/veya SKB < 100 mmHg• eGFR < 20 mL/dk/1,73 m² veya diyaliz ihtiyacı

Ek kriterler uygulanmaktadır

EMPEROR-Preserved

Başlangıç özellikleri



EMPEROR-Preserved: Hastaların başlangıçtaki özellikleri

	Empagliflozin (n=2997)	Plasebo (n=2991)
NYHA fonksiyonel sınıfı, n (%)		
Sınıf I	3 (0,1)	1 (<0,1)
Sınıf II	2432 (81,1)	2451 (81,9)
Sınıf III	552 (18,4)	531 (17,8)
Sınıf IV	10 (0,3)	8 (0,3)
VKİ, kg/m ²	29,77±5,8	29,90±5,9
Kalp atım hızı, bpm	70,4±12,0	70,3±11,8
Sistolik KB, mmHg	131,8±15,6	131,9±15,7
SVEF, %	54,3±8,8	54,3±8,8
>%40 ila <50, n (%)	995 (33,2)	988 (33,0)
≥%50 ila <60, n (%)	1028 (34,3)	1030 (34,4)
≥%60, n (%)	974 (32,5)	973 (32,5)

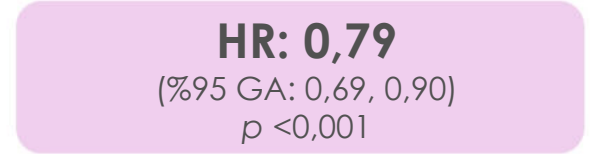
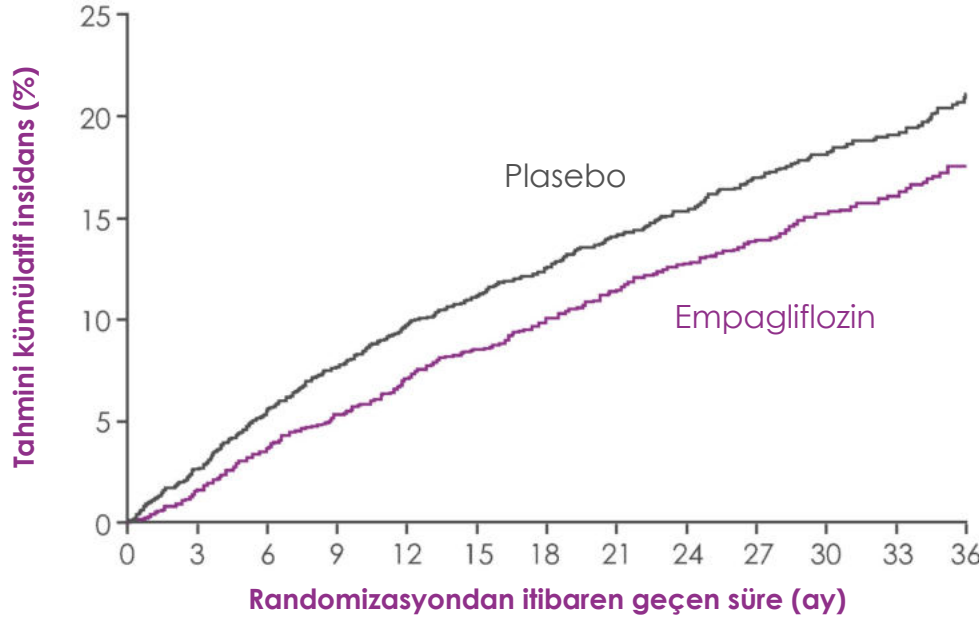
Başka şekilde belirtilmediği takdirde veriler, ortalama ± standart sapma olarak sunulmaktadır.
VKİ, vücut kütle indeksi; KB, kan basıncı; bpm, bir dakikadaki vuru; SVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA, New York Kalp Cemiyeti.
Anker S et al. *N Engl J Med.* 2021 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

EMPEROR-Preserved

Etkililik sonuçları



Empagliflozin ile, KV ölüm veya KYh'den oluşan kompozit primer sonlanım noktasında %21 oranında klinik olarak anlamlı bir RRR olduğu gösterilmiştir

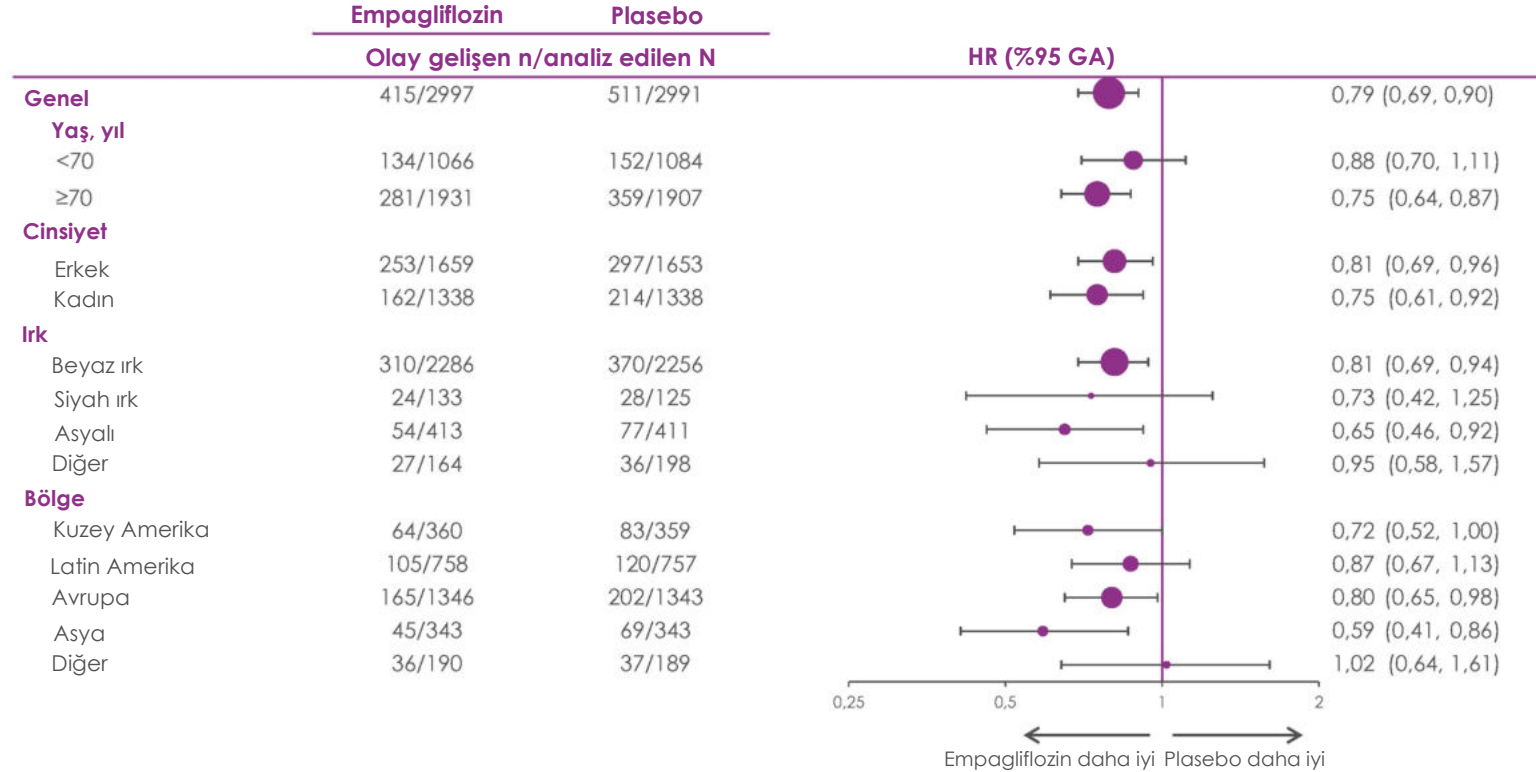


Risk altındaki hastalar

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

Empagliflozin:
Olay gelişen 415 (%13,8) hasta
Oran: 6,9/100 hasta yılı
Placebo:
Olay gelişen 511 (%17,1) hasta
Oran: 8,7/100 hasta yılı

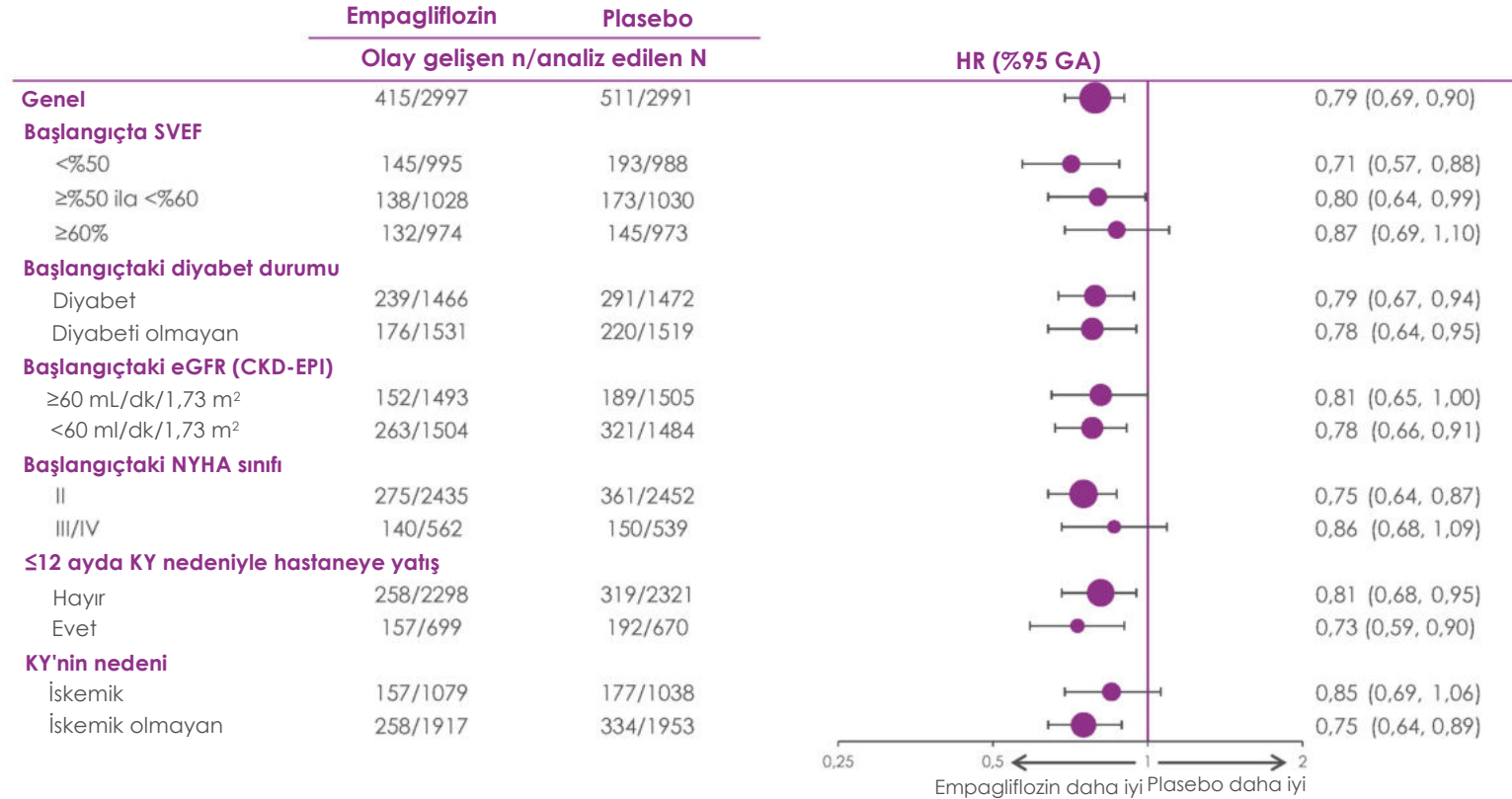
EMPEROR-Preserved: Primer sonlanım noktası alt-grup analizi (1/3)¹



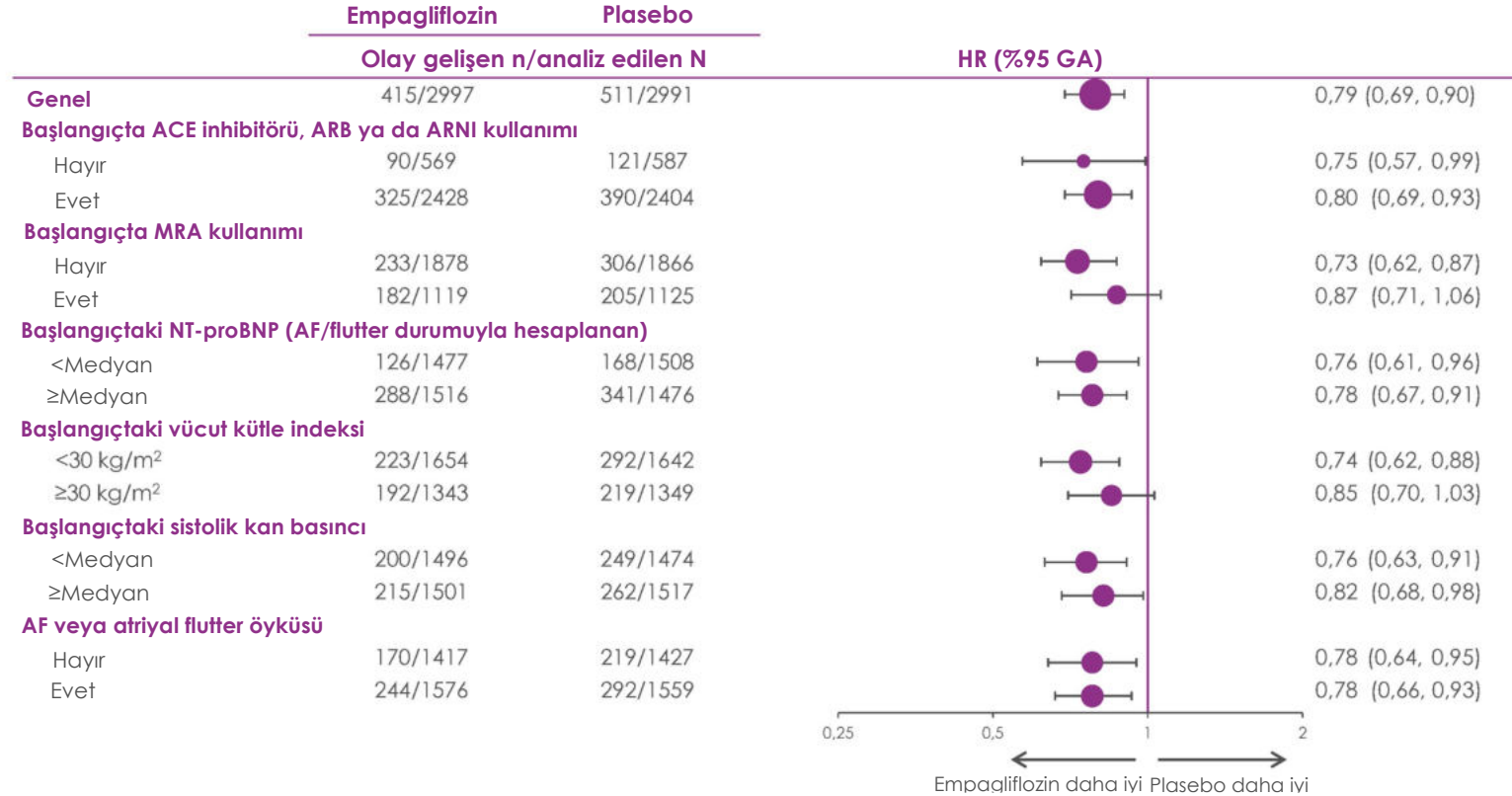
GA, güven aralığı; HR, tehlike oranı.

1. Anker S et al. *N Engl J Med*. 2021 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

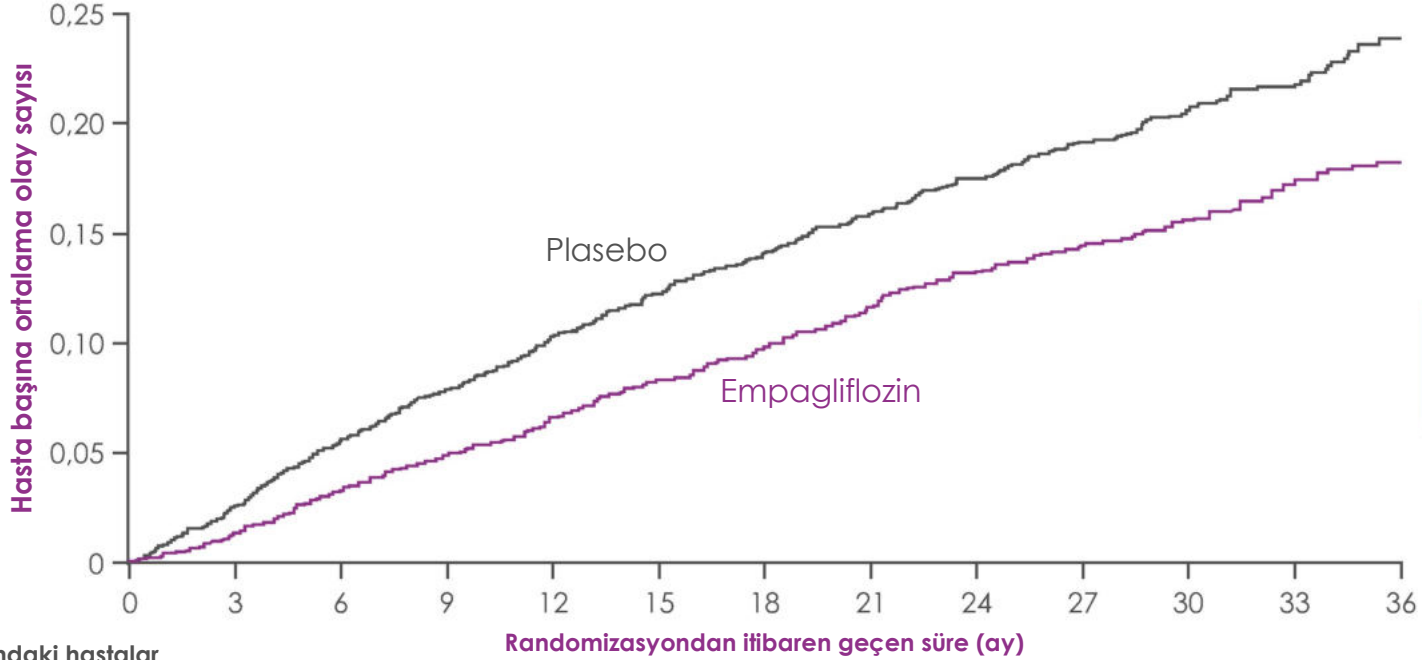
EMPEROR-Preserved: Primer sonlanım noktası alt-grup analizi (2/3)¹



EMPEROR-Preserved: Primer sonlanım noktası alt-grup analizi (3/3)¹



EMPEROR-Preserved: Önemli sekonder sonlanım noktası - karara bağlanmış toplam KYh (ilk ve rekürren)



Risk altındaki hastalar

Plasebo	2991	2945	2901	2855	2816	2618	2258	1998	1695	1414	1061	747	448
Empagliflozin	2997	2962	2913	2869	2817	2604	2247	1977	1684	1429	1081	765	446

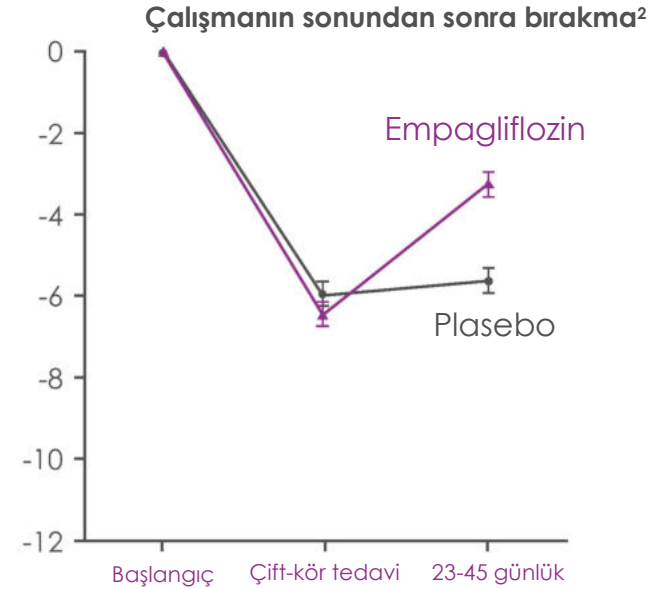
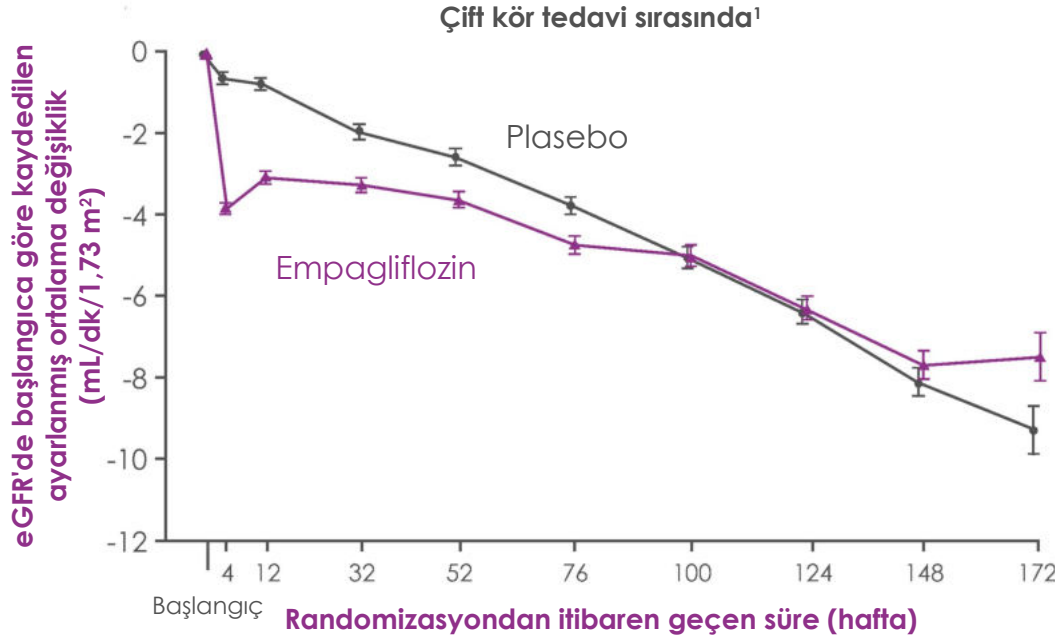
RRR
%27

HR: 0,73

(%95 GA: 0,61, 0,88)
p <0,001

Empagliflozin:
Olay gelişen
407 hasta
Plasebo: Olay
gelişen 541
hasta

EMPEROR-Preserved: Önemli sekonder sonlanım noktası - eGFR'de başlangıca göre kaydedilen değişiklik

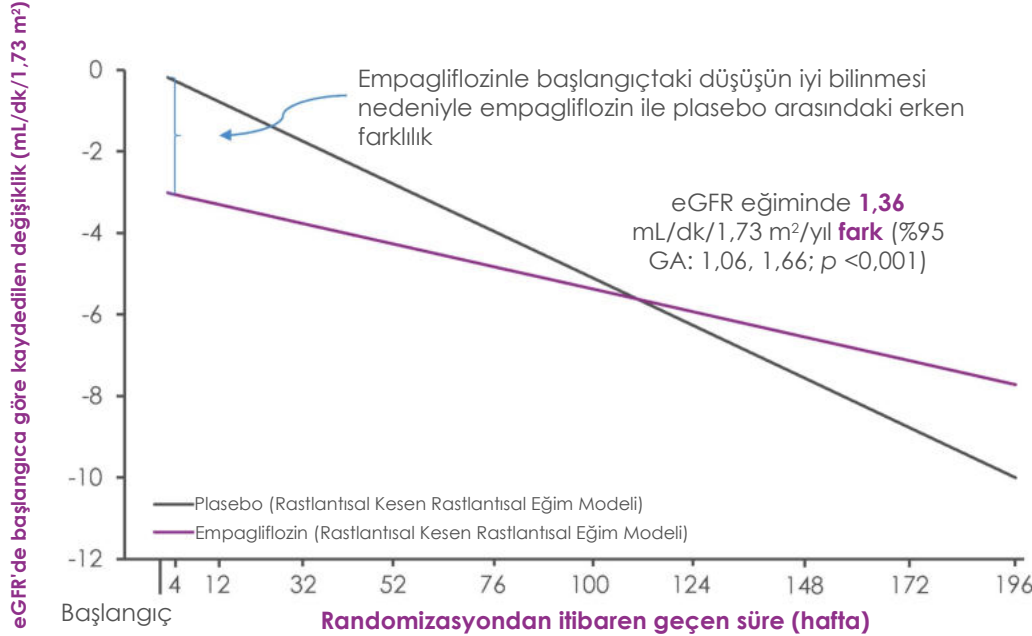


Vizit sırasında verileri olan hasta sayısı

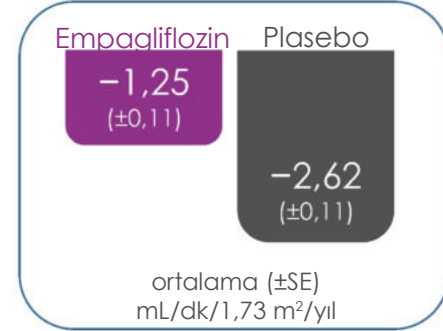
Plasebo	2911	2887	2759	2488	2333	1996	1443	1014	637	209
Empagliflozin	2925	2893	2785	2521	2343	1970	1431	1039	620	212

3176 hastada, çift-kör tedavinin bırakılmasından 23-42 gün sonra eGFR tekrar değerlendirilmiştir. Bu, karışıklık olmayan tedavi etkisi değerlendirmesini ifade etmektedir.

Empagliflozin, böbrek fonksiyonundaki azalmayı anlamlı ölçüde yavaşlatarak böbreği korumuştur



Empagliflozinle tedavi edilen hastalarda eGFR'deki azalma hızının plaseboyla tedavi edilen hastaların yarısı olduğu belirlenmiştir






eGFR eğimi = azalma hızı (ve uzun dönemdeki böbrek fonksiyonu için bir ölçüttür). eGFR eğimi, doğrusal ortak değişkenler olarak yaş, başlangıçtaki eGFR ve başlangıçtaki SVEF'yi ve sabit etkiler olarak cinsiyet, bölge, başlangıçtaki diyabet durumu ve süreyle başlangıç ve süreyle tedavi etkileşimlerini içeren rastlantısal kesen-rastlantısal modelin kullanıldığı tedavi sırasındaki verilere dayanarak analiz edilmiştir.

eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; SVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SE, standart hata.

Grafik'in hazırlanması için kullanılan verilerin alındığı kaynak: Anker S et al. *N Engl J Med*. 2021 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

EMPEROR-Preserved: Hiyerarşik test için spesifik sonlanım noktaları

			EMPEROR- Preserved
	Primer sonlanım noktası: Karara bağlanmış KV ölüm veya KYh	Doğrulayıcı*	HR: 0,79 (%95 GA: 0,69, 0,90) p <0,001
	Önemli sekonder sonlanım noktası: Karara bağlanmış ilk ve rekürren KYh	Doğrulayıcı†	HR: 0,73 (%95 GA: 0,61, 0,88) p <0,001
	Önemli sekonder sonlanım noktası: eGFR'de başlangıca göre kaydedilen değişikliği gösteren eğim	Doğrulayıcı‡	+1,36 Yılda 1,73 mL/dk/1,73 m ² (%95 GA: 1,06, 1,66) p <0,001

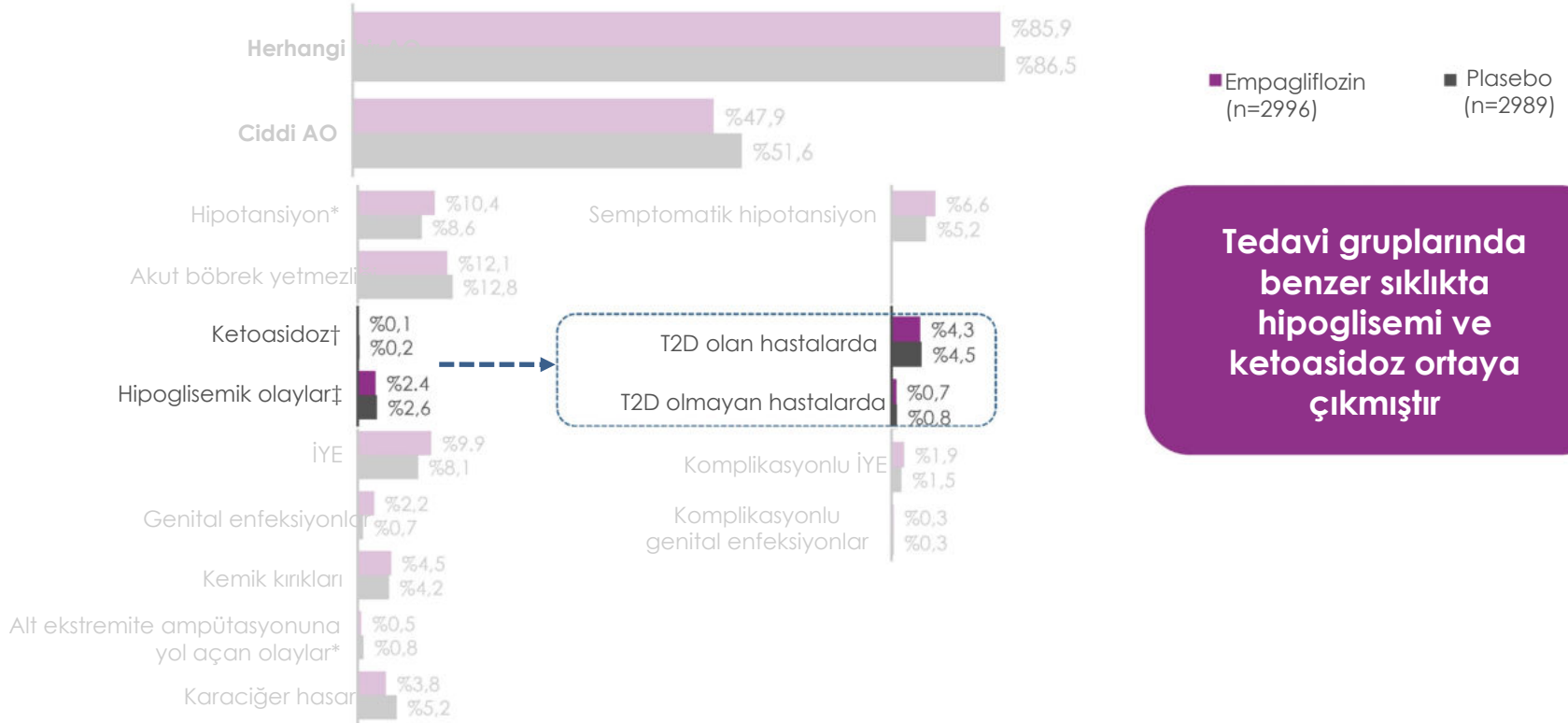
* $\alpha=0,0497$ ile Cox regresyonu. †Bilgi sansürleme kaynağı olarak KV ölümü içeren ortak kırılabilirlik modeli. ‡Rastlantısal katsayı modeli.
GA, güven aralığı; KV, kardiyovasküler; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; KYh, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış; HR, tehlike oranı.
Anker S et al. N Engl J Med. 2021 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

EMPEROR-Preserved

Güvenlilik sonuçları

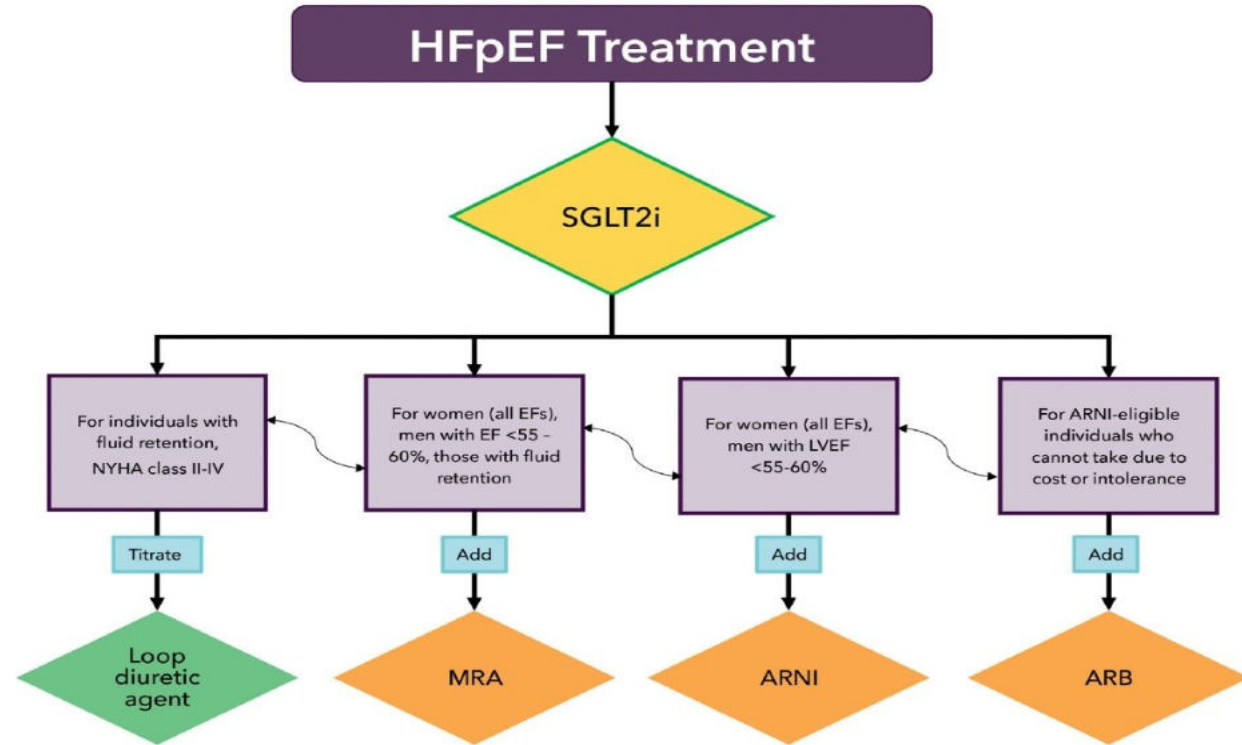


EMPEROR-Preserved: Seçilmiş ilgi gerektiren advers olaylar



*Araştırmacı tarafından tanımlanan olaylar. †Tüm olaylar başlangıçta diabetes mellitusu olan hastalarda ortaya çıkmıştır. ‡Plazma glukoz değerinin ≤ 70 mg/dL olduğu ya da yardım gerektiren hipoglisemik AO'lar. AO, advers olay; T2D, tip 2 diyabet; İYE, idrar yolu enfeksiyonu. Anker S *et al.* *N Engl J Med.* 2021;385:1451

FIGURE 9 Treatment Algorithm for Guideline-Directed Medical Therapy in HFpEF*



*Green color identifies a Class 1 therapy from clinical practice guidelines,¹⁴ yellow color indicates a Class 2a therapy, and orange color denotes a Class 2b therapy. SGLT2is receive a Class 2a indication in the 2022 AHA/ACC/HFSA HF Guidelines,¹⁴ but the benefit, now confirmed in 2 randomized trials,^{60,61} suggests that SGLT2is may receive a stronger class of recommendation in future guidelines, and thus the box is shaded yellow with a green border. AF = atrial fibrillation; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; EF = ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid antagonist; NYHA = New York Heart Association; SGLT2i = sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor.

TEŐEKKÜRLER

