Час до настання корисного серцево-судинного ефекту емпагліфлозину: post hoc аналіз дослідження EMPA-REG OUTCOME

Subodh Verma, Lawrence A. Leiter, Bernard Zinman, Abhinav Sharma, Michaela Mattheus, David Fitchett, Jyothis George, Anne Pernille Ofstad, Mikhail N. Kosiborod, Christoph Wanner, Silvio E. Inzucchi

Резюме

Цілі. *У дослідженні EMPA-REG OUTCOME у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та встановленим атеросклеротичним серцево-судинним (СС) захворюванням емпагліфлозин порівняно з плацебо знижував ризик госпіталізації через серцеву недостатність (ГСН) на 35 %, серцево-судинної смерті / ГСН на 34 % і СС смерті на 38 %, з раннім розділенням кривих кумулятивної частоти. Ми досліджували, в який момент часу після рандомізації ця користь стала очевидною.*

Методи та результати. *Ми виражали тимчасові траєкторії впливу об'єднаних доз емпагліфлозину порівняно з плацебо на ГСН, СС смерть / ГСН та СС смерть на основі відношень ризиків (95 % довірчий інтервал) і розрахували відношення ризиків у день, коли ефект досягав значущості, за допомогою моделей пропорційних ризиків Кокса. Загалом 7020 пацієнтів віком ≥ 18 років отримували емпагліфлозин 10 мг (N = 2345), емпагліфлозин 25 мг (N = 2342) або плацебо (N = 2333) один раз на добу на додаток до стандартної терапії. Середній вік (роки ± СВ) становив 63,1 ± 8,6; 72 % були чоловіками. Корисний ефект емпагліфлозину на СС смертність вперше досяг статистичної значущості на 59-й день (ВР [95 % довірчий інтервал]) (0,28 [0,08, 0,96], P = 0,0424) і загалом зберігався протягом усього періоду випробування (загалом 0,62 [0,479, 0,79]), P < 0,0001). Зниження ризику при застосуванні емпагліфлозину з точки зору ГСН досягло статистичної значущості на 17-й день (0,10 [0,01, 0,87], P = 0,0372) і зберігалося протягом усього періоду випробування (загалом 0,65 [0,50, 0,85], P = 0,0017). Щодо комбінованого наслідку — СС смерті або ГСН, зниження ризику при застосуванні емпагліфлозину досягло статистичної значущості на 27-й день (0,28 [0,08, 0,97], P = 0,0445) і зберігалося протягом усього періоду спостереження (загалом 0,66 [0,55, 0,79]), P < 0,0001).*

Висновки. *У дослідженні EMPA-REG OUTCOME користь емпагліфлозину щодо зниження ризику ГСН, СС смерті / ГСН та СС смерті виникала протягом кількох тижнів після початку лікування. Найперший корисний ефект, як вбачається, був стосовно ГСН.*

Ключові слова: *Серцево-судинні наслідки; емпагліфлозин; серцева недостатність; цукровий діабет 2-го типу*

Subodh Verma
Відділення кардіохірургії, Лікарня Св. Михайла, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада

Lawrence A. Leiter
Інститут знань Лі Ка Шінг, Лікарня Св. Михайла, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада

Abhinav Sharma
Центр здоров'я Університету Макгілла, Університет Макгілла, Монреаль, Квебек, Канада

Michaela Mattheus
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Інгельхайм, Німеччина

David Fitchett
Відділення кардіології, Лікарня Св. Михайла, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада

Jyothis George
Boehringer Ingelheim International GmbH, Інгельхайм, Німеччина

Anne Pernille Ofstad
Boehringer Ingelheim Norway KS, Аскер, Норвегія

Bernard Zinman
Дослідницький інститут Луненфельда-Таненбаума, Лікарня Маунт-Сінай, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада

Обгрунтування

Своєчасне зменшення серцево-судинних (СС) явищ при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу залишається пріоритетом фармакологічної терапії. Це особливо важливо для пацієнтів з підтвердженими СС захворюваннями, у яких ризик рецидиву є підвищеним і часто раннім.

Попередні дослідження чітко продемонстрували, що пацієнти з ЦД 2-го типу та попереднім ішемічним явищем в анамнезі мають значний ризик наступних подій і СС смерті [1, 2]. Нещодавні аналізи свідчать про те, що інтенсивний контроль артеріального тиску покращує наслідки при ЦД 2-го типу, причому криві Каплана-Мейєра розділяються приблизно через 1 рік [3].

Подібним чином, інтенсивна терапія, спрямована на зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності, та інші види лікування атеросклерозу покращують наслідки при ЦД 2-го типу з поділом кривих подій, що також відбувається приблизно через 1 рік після рандомізації [4]. Тим часом інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) продемонстрували значні переваги щодо СС ускладнень із значно більш раннім ефектом лікування.

Під час дослідження EMPA-REG OUTCOME [5] емпагліфлозин знижував ризик госпіталізації через серцеву недостатність (ГСН) на 35 %, СС смерті на 38 % та комбінованого показника СС смерті або ГСН на 34 % у пацієнтів з ЦД 2-го типу і встановленим атеросклеротичним СС захворюванням (АС ССЗ). Зниження ризику ГСН відбувалось на ранній стадії [6].

Цілі

У поточних апостеріорних аналізах ми прагнули дослідити, в який момент часу після рандомізації ці корисні ефекти набули статистичної значущості.

Методи

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME були рандомізовані особи віком ≥ 18 років із ЦД 2-го типу, встановленим АС ССЗ та розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв/1,73 м^2. Комітет з клінічних подій проспективно підтвердив всі випадки ССЗ та смертності (включаючи ГСН). Ми виражали тимчасові траєкторії для ефекту (відношення ризиків, (ВР) [95 % довірчий інтервал]) об'єднаних доз емпагліфлозину порівняно з плацебо на СС смерть, першу ГСН та комбінований показник СС смерті або ГСН (за винятком летального інсульту). Ми розраховували ВР кожного дня після рандомізації до останнього спостереження за останнім пацієнтом, використовуючи модель пропорційних ризиків Кокса, яка включала терміни для лікування, віку, статі, вихідного індексу маси тіла, вихідної розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, вихідного рівня глікованого гемоглобіну та географічного регіону. Таким чином, були враховані усі події до відповідного дня, спостереження за пацієнтами без подій було припинено у той же день.

Потім ми оцінили час, коли ефект лікування вперше досяг статистичної значущості на основі Р-значення < 0,05.

Результати

Загалом 7020 пацієнтів отримували подвійне сліпе лікування емпагліфлозином 10 мг (N = 2345), емпагліфлозином 25 мг (N = 2342) або плацебо (N = 2333) 1 раз на добу на додаток до стандартної терапії. Середній вік (роки ± СВ) становив 63,1 ± 8,6; 72 % були чоловіками. Корисний ефект емпагліфлозину на СС смертність вперше досяг статистичної значущості на 59-й день (ВР [95 % довірчий інтервал]) (0,28 [0,08, 0,96], P = 0,0424) і значною мірою зберігався під час спостереження.

Christoph Wanner

Вюрцбурзька університетська клініка, Вюрцбург, Німеччина

Silvio E. Inzucchi

Медична школа Єльського університету, Нью-Хейвен, Коннектикут, США

Mikhail N. Kosiborod

Середньоамериканський Інститут серця Святого Луки, Університет Міссурі — Канзас-Сіті, Канзас-Сіті, Міссурі, США

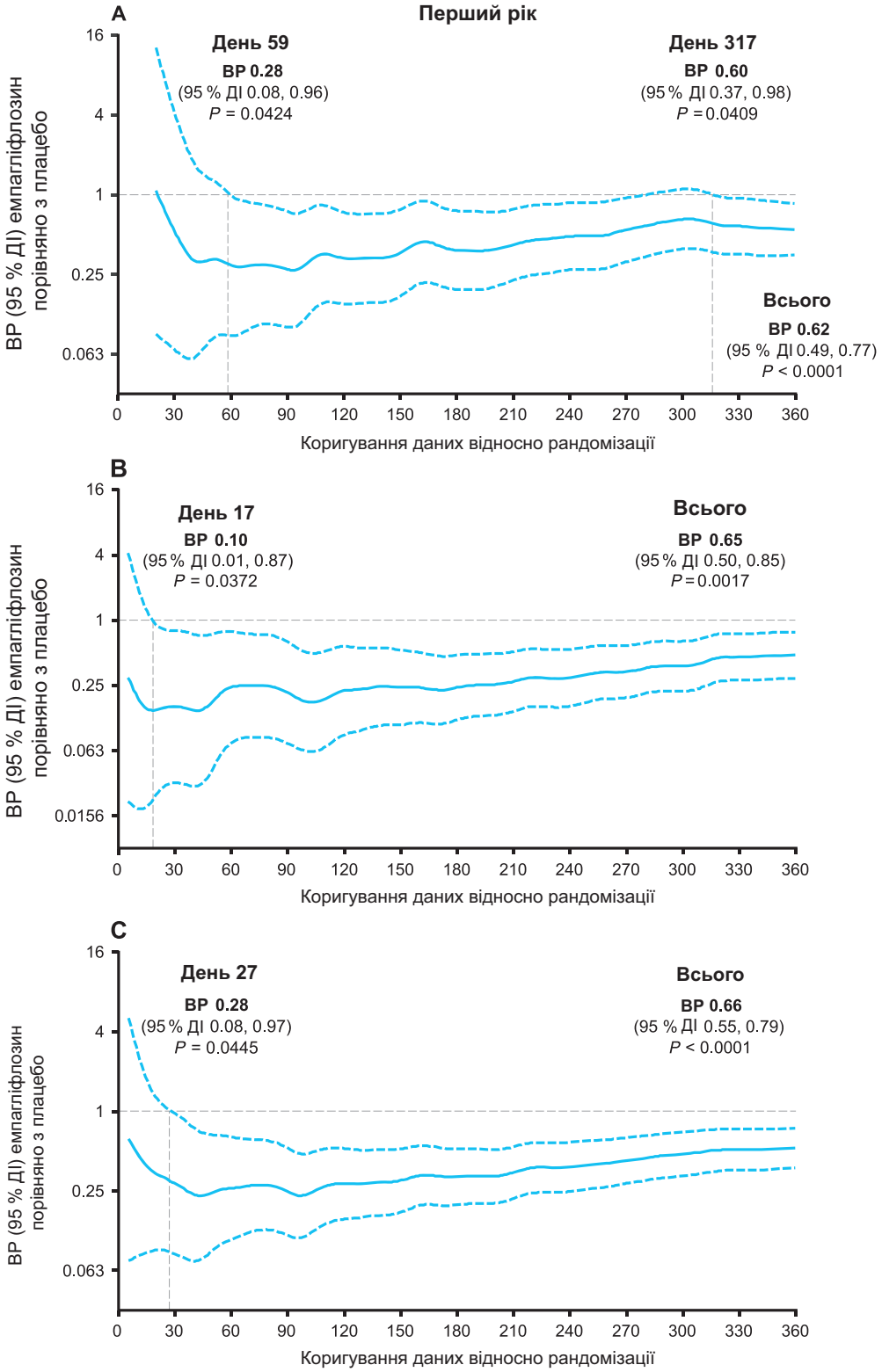

Рис. 1. *Згладжені криві для послідовних відношень ризику (ВР; 95 % довірчі інтервали [ДІ]) для емпагліфлозину порівняно з плацебо для (A) серцево-судинної смерті, (B) госпіталізації через серцеву недостатність та (C) госпіталізації через серцеву недостатність/сердечно-судинної смерті (крім летального інсульту), де вертикальна лінія день, коли користь досягає статистичної значущості.*

Примітки: Відношення ризиків та ДІ 95 % наведені відносно моменту цензурування даних — на масиві пролікованих учасників. Узагальнені результати застосовні до всієї тривалості дослідження.

Минуща втрата значущості спостерігалася приблизно на 300-й день, після чого відзначався стійкий ефект протягом усього періоду випробування із загальним ВР 0,62 (0,49, 0,77), P < 0,0001. Щодо ГСН, зниження ризику при застосуванні емпагліфлозину порівняно з плацебо досягло статистичної значущості на 17-й день (0,10 [0,01, 0,87], P = 0,0372) зі стійкою значущістю протягом усього періоду випробування та загальним ВР 0,65 (0,50, 0,85), P = 0,0017. Подібним чином, для комбінованого наслідку СС смерті або ГСН зниження ризику при застосуванні емпагліфлозину досягло значущості на 27-й день (0,28 [0,08, 0,97], P = 0,0445) і зберігалося протягом усього періоду спостереження із загальним ВР 0,66 (0,55, 0,79), P < 0,0001 (Рис. 1).

Висновки

Хоча було запропоновано кілька механізмів для пояснення корисного впливу лікування інгібіторами НЗКТГ-2 на СС явища, посередницькі аналізи дослідження EMPA-REG OUTCOME показали, що найсильнішим медіатором зниження СС смерті було підвищення гематокриту (і гемоглобіну), що потенційно відображає гемоконцентрацію [7]. Хоча зменшення об'єму плазми (що призводить до покращення тиску наповнення лівого шлуночка [ЛШ] і зниження напруги стінки) може частково пояснити це явище, останні дані свідчать про те, що збільшення еритропоезу також може сприяти підвищенню гематокриту, оскільки протягом місяця лікування емпагліфлозином рівень еритропоетину значно підвищується [8]. Імовірно, це ендогенне збільшення може покращити доставку кисню до ішемізованого міокарду, а також покращити роботу шлуночків (хоча екзогенна терапія препаратами, що стимулюють еритропоез у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, насправді пов'язана з підвищенням смертності) [9].

Крім того, було встановлено, що емпагліфлозин порівняно з плацебо спричиняє значне зниження індексу маси ЛШ у осіб з ЦД 2-го типу та ішемічною хворобою серця. Ці корисні ефекти на регресію маси ЛШ спостерігалися рано, протягом 6-місячного періоду лікування [10]. Таке раннє виникнення користі від лікування емпагліфлозином має важливі наслідки. При додаванні до відповідної фонової терапії (статини, інгібітори ренін-ангіотензинової системи, контроль артеріального тиску та антитромбоцитарна терапія) емпагліфлозин може бути корисним для пацієнтів із ЦД 2-го типу та АС ССЗ з точки зору захворюваності та смертності невдовзі після початку лікування. Профілактика СН є особливо важливою, оскільки поширеність цього захворювання у популяціях з ЦД 2-го типу, здається, зростає, а контроль традиційних факторів ризику СС, таких як глюкози, кров'яний тиск та ліпіди, як вбачається, є більш ефективним у запобіганні атеросклеротичних явищ, ніж проявів СН [3, 4, 11–13]. У пацієнтів із СН та зниженою фракцією викиду подібний ранній корисний вплив на СС смертність або погіршення СН спостерігався у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин [14], а також емпагліфлозин порівняно з плацебо [15].

Загальні результати стосуються повної тривалості дослідження.

Також у таких популяціях емпагліфлозин впливає на ремоделювання серця: у 2-х менших механістичних дослідженнях спостерігалося зниження діастолічного та кінцевого систолічного об'ємів ЛШ через 6 місяців і 36 тижнів лікування емпагліфлозином порівняно з плацебо [16, 17]. Крім цього, за даними нещодавнього дослідження, емпагліфлозин був безпечним і добре переносився також при декомпенсації у пацієнтів із СН та зниженою фракцією викиду, що додатково підтверджує ранній профіль користь / ризик інгібіторів НЗКТГ-2 [18].

На заключення, цей post hoc аналіз демонструє, що емпагліфлозин забезпечує клінічно та статистично значущі СС переваги протягом кількох тижнів після початку лікування, які зберігаються протягом тривалого часу. Ця інформація може бути корисною для клініцистів, створюючи основу для терапевтичних рішень щодо визначення пріоритетів та індивідуальних методів лікування для якнайшвидшого зменшення

ризику серцево-судинних захворювань та смертності. Вона також може допомогти пацієнтам з ЦД 2-го типу і встановленим АС ССЗ розпізнати потенціал швидкої користі від призначеної терапії.

Подяки

Автори дякують дослідникам, координаторам та пацієнтам, які взяли участь у цьому дослідженні. Редакційну допомогу, що обмежується підготовкою ілюстрацій / об'єднанням коментарів авторів за фінансової підтримки Boehringer Ingelheim, надав Чарлі Белліндженр з Elevate Scientific Solutions.

Конфлікт інтересів

С.В. є головним дослідником рівня 1 у Канаді в галузі серцево-судинної хірургії. С.В. також отримав гранти та персональні гонорари за доповіді та участь у консультативній раді від AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen, Amgen, HLS, Merck, EOCI Pharmacomm Ltd, Novartis, Sun Pharmaceuticals та Toronto Knowledge Translation Working Group. Він також є президентом Канадської дослідницької групи з перекладу медичних та хірургічних знань. Л.А.Л. отримав фінансування на дослідження, надав CME та/або виступав консультантом для AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GSK, Janssen, Lexicon, Merck, Novo Nordisk, Sanofi та Servier. Б.З. і отримав гранти на дослідження, надані його установі від Boehringer Ingelheim, а також гонорари від Janssen, Sanofi, Eli Lilly and Company, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk і Merck. А.Ш. отримав фінансування від програми FRSQ-Junior 1 Scholars, AstraZeneca, Bayer-Canadian Cardiovascular Society, Roche Diagnostics, Novartis, Takeda, Boehringer Ingelheim та Akcea.

М.М. та А.П.О. є співробітниками Boehringer Ingelheim. Д.Ф. отримав гонорари від Sanofi, Merck & Co., Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly and Company та Boehringer Ingelheim і був членом ради моніторингу даних та безпеки для Novo Nordisk. М.Н.К. отримав гранти на дослідження від AstraZeneca та Boehringer Ingelheim, а також гонорари за консультації від Amarin, Applied Therapeutics, AstraZeneca, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck (Diabetes), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi і Vifor Pharma. К.В. повідомляє про отримання гонорарів від AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, MSD і Sanofi. С.Е.І. отримав гонорар за лекції, консультативну роботу та/або керівництво клінічними випробуваннями від AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi/Lexicon, VTV Therapeutics, Merck та Abbott/Alere. Дж.Дж. на момент цього аналізу був співробітником Boehringer Ingelheim, а зараз працює у Novo Nordisk Limited, Гатвік, Великобританія.

Фінансування

Випробування EMPA-REG OUTCOME булло профінансоване Альянсом з дослідження діабету Boehringer Ingelheim і Eli Lilly and Company.

Внески авторів

С.В. написав перший проект. Усі автори відповідають критеріям Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (ICMJE) щодо авторства, несуть повну відповідальність за весь зміст і редакційні рішення, були залучені на всіх етапах розробки рукопису та затвердили його остаточну версію. М.М. надала статистичні експертні дані. М.М. та С.В. є гарантами цієї роботи.

Заява про доступність даних

Спонсор випробування EMPA-REG OUTCOME (Boehringer Ingelheim) зобов'язався відповідально поширювати звіти про клінічні дослідження, пов'язані клінічні документи та дані клінічних досліджень на рівні пацієнта. Дослідникам пропонується надсилати запити через вебсайт: https://trials.boehringer-ingelheim.com.

Вперше опубліковано: Subodh Verma, Lawrence A. Leiter, Bernard Zinman et al. Time to cardiovascular benefits of empagliflozin: a post hoc observation from the EMPA-REG OUTCOME Trial. ESC Heart Failure 2021; 8: 2603–2607. DOI: 10.1002/ehf2.13374.

Стаття надрукована за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0 International.

Література

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41: 255–323.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, O'Keeffe LM, Gao P, Wood AM, Burgess S, Freitag DF, Pennells L, Peters SA, Hart CL, Haheim LL, Gillum RF, Nordestgaard BG, Psaty BM, Yeap BB, Knuiman MW, Nietert PJ, Kauhanen J, Salonen JT, Kuller LH, Simons LA, van der Schouw YT, Barrett-Connor E, Selmer R, Crespo CJ, Rodriguez B, Verschuren WM, Salomaa V, Svardsudd K, van der Harst P, Bjorkelund C, Wilhelmsen L, Wallace RB, Brenner H, Amouyel P, Barr EL, Iso H, Onat A, Trevisan M, D'Agostino RB Sr, Cooper C, Kavousi M, Welin L, Roussel R, Hu FB, Sato S, Davidson KW, Howard BV, Leening MJ, Leening M, Rosengren A, Dorr M, Deeg DJ, Kiechl S, Stehouwer CD, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundstrom J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw KT, Wareham NJ, Whitsel EA, Njolstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smoller S, Engstrom G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. JAMA 2015; 314: 52–60.
3. Brouwer TF, Vehmeijer JT, Kalkman DN, Berger WR, van den Born BH, Peters RJ, Knops RE. Intensive blood pressure lowering in patients with and patients without type 2 diabetes: a pooled analysis from two randomized trials. Diabetes Care 2018; 41: 1142–1148.
4. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomized controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 941–950.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, Investigators E-RO. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117–2128.
6. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, Woerle HJ, Hantel S, George JT, Johansen OE, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitaliza-tion across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J 2018; 39: 363–370.
7. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Johansen OE, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin JM. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes Care 2018; 41: 356–363.
8. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, Teoh H, Leiter LA, Zinman B, Juni P, Zuo F, Mistry N, Thorpe KE, Goldenberg RM, Yan AT, Connelly KA, Verma S. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. Circulation 2020; 141: 704–707.
9. Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoie-tin treatment to higher hemoglobin targets. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 1274–1282.
10. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, Quan A, Farkouh ME, Fitchett DH, Goodman SG, Goldenberg RM, Al-Omran M, Gilbert RE, Bhatt DL, Leiter LA, Juni P, Zinman B, Connelly KA. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. Circulation 2019; 14 0 : 1693–1702.
11. Lee MMY, Sattar N, McMurray JJV, Packard CJ. Statins in the prevention and treatment of heart failure: a review of the evidence. Curr Atheroscler Rep 2019; 21: 41.
12. Oh GC, Cho HJ. Blood pressure and heart failure. Clin Hypertens 2020; 26: 1.
13. Zhang CY, Sun AJ, Zhang SN, Wu CN, Fu MQ, Xia G, Wang KQ, Zou YZ, Ge JB.Effects of intensive glucose control on incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Ann Med 2010; 42: 305–315.
14. Sabatine MS, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski PJ, Sjöstrand M, Solomon S, McMurray JJV. Timing of onset of clinical benefit with dapagliflozin in patients with heart failure: an analysis from the Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure Trial (DAPA-HF). Circulation 2019; 14 0: Paper Presented at American Heart Association Scientific Sessions 2019, Philadelphia, PA, November 16, 2019.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Ferreira JP, Pocock S, Carson PE, Anand IS, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller AB, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. Circulation 2021; 14 3 : 326–336.
16. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, Berry C, Chong V, Coyle L, Docherty KF, Dreisbach JG, Labinjoh C, Lang NN, Lennie V, McConnachie A, Murphy CL, Petrie CJ, Petrie JR, Speirits IA, Sourbron S, Welsh P, Woodward R, Radjenovic A, MarkPB,McmurrayJJV, Jhund PS,Petrie MC, Sattar N. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). Circulation 2021; 14 3 : 516–525.
17. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, Macaluso F, Sartori S, Roque M, Sabatel-Perez F, Cordero AR, Zafar MU, Fergus I, Atallah-Lajam F, Contreras JP, Varley C, Moreno PR, Abascal VM, Lala A, Tamler R, Sanz J, Fuster V, Badimon JJ, EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized trial of empagliflozin in non-diabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2020.
18. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, van Eck JWM, Heerspink HJL, Voors AA. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). Eur J Heart Fail 2020; 22: 713–722SE-AHF). Eur J Heart Fail 2020; 22: 713–722.ESC Heart Failure 2021; 8: 2603–2607 DOI: 10.1002/ehf2.13374.

Time to cardiovascular benefits of empagliflozin: a post hoc observation from the EMPA-REG OUTCOME trial

Subodh Verma, Lawrence A Leiter, Bernard Zinman, Abhinav Sharma, Michaela Mattheus, David Fitchett, Jyothis George, Anne Pernille Ofstad, Mikhail N Kosiborod, Christoph Wanner, Silvio E Inzucchi

Abstract Aims: In the EMPA-REG OUTCOME trial, in patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular (CV) disease, empagliflozin vs. placebo reduced the risk of hospitalization for heart failure (HHF) by 35%, CV death/HHF by 34%, and CV death by 38%, with an early separation of the cumulative incidence curves. We explored at what time point after randomization these benefits became apparent.
Methods and results: We expressed time trajectories for the effect of pooled empagliflozin doses vs. placebo on HHF, CV death/HHF, and CV death based on hazard ratios (95% confidence interval) and calculated the hazard ratio on the day the effect reached significance using Cox proportional hazards models. Overall, 7020 patients aged ≥18 years were treated with empagliflozin 10 mg (N = 2345), empagliflozin 25 mg (N = 2342), or placebo (N = 2333) once daily in addition to standard of care. Mean age (years ± SD) was 63.1 ± 8.6, and 72% were male. The benefit of empagliflozin on CV death first reached statistical significance on Day 59 (HR [95% confidence interval]) (0.28 [0.08, 0.96], P = 0.0424) and was generally sustained throughout the trial (overall 0.62 [0.49, 0.77], P < 0.0001). Risk reduction with empagliflozin on HHF reached statistical significance on Day 17 (0.10 [0.01, 0.87], P = 0.0372) and was sustained throughout the study (overall 0.65 [0.50, 0.85], P = 0.0017). For the composite outcome of CV death or HHF, risk reduction with empagliflozin reached statistical significance on Day 27 (0.28 [0.08, 0.97], P = 0.0445) and was sustained throughout follow-up (overall 0.66 [0.55, 0.79], P < 0.0001).
Conclusions: In EMPA-REG OUTCOME, the benefit of empagliflozin in reducing the risk of HHF, CV death/HHF, and CV death emerged within weeks after treatment initiation. The earliest benefit appears to be on HHF.

Keywords: Cardiovascular outcomes; Empagliflozin; Heart failure; Type 2 diabetes.