

Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial

Dirk von Lewinski  ^{1*}, Ewald Kolesnik¹, Norbert J. Tripolt^{2,3}, Peter N. Pferschy^{2,3}, Martin Benedikt¹, Markus Wallner¹, Hannes Alber⁴, Rudolf Berger⁵, Michael Lichtenauer⁶, Christoph H. Saely⁷, Deddo Moertl^{8,9}, Pia Auersperg^{8,9}, Christian Reiter¹⁰, Thomas Rieder¹¹, Jolanta M. Siller-Matula¹², Gloria M. Gager¹², Matthias Hasun¹³, Franz Weidinger¹³, Thomas R. Pieber², Peter M. Zechner¹⁴, Markus Herrmann¹⁵, Andreas Zirlik  ¹, Rury R. Holman¹⁶, Abderrahim Oulhaj^{17,18}, and Harald Sourij  ^{2,3*}on behalf of the EMMY Investigators

INTRODUCCIÓN

- La inhibición del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) ha demostrado reducir el riesgo de hospitalización por IC y mortalidad por todas las causas y por causa cardiovascular.
- Estudios recientes demuestran además, beneficio al iniciarla posterior a IC aguda.
- Sumado a esto, empagliflozina fue la primera droga en mejorar hospitalizaciones y muerte cardiovascular en pacientes con FEy preservada o moderadamente reducida.

INTRODUCCIÓN

- Sin embargo, son escasos los ensayos que investigan los efectos de esta clase de fármacos en pacientes posterior a un IAM.
- EMMY trial analiza si el tratamiento con empagliflozina a las 72 horas de la angioplastia en personas con IAM extenso, con o sin DBT, disminuye los niveles de NT-proBNP y mejora la FEy.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad 18-80 años.
- IAM extenso ($CK > 800 \text{ U/l}$ y $\text{TUS} \times 10$ del límite superior de normalidad).
- VFG $> 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.
- TA $> 110/70 \text{ mmHg}$.
- 72 horas post angioplastia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- DBT diferente a tipo II.
- pH < 7.32.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Síntomas genitourinarios agudos.
- Tratamiento actual o hasta 4 semanas previas con ISGLT2.

MÉTODOS

- Ensayo clínico prospectivo controlado, randomizado, doble ciego y multicéntrico de 11 centros en Austria (mayo 2017-mayo 2022).

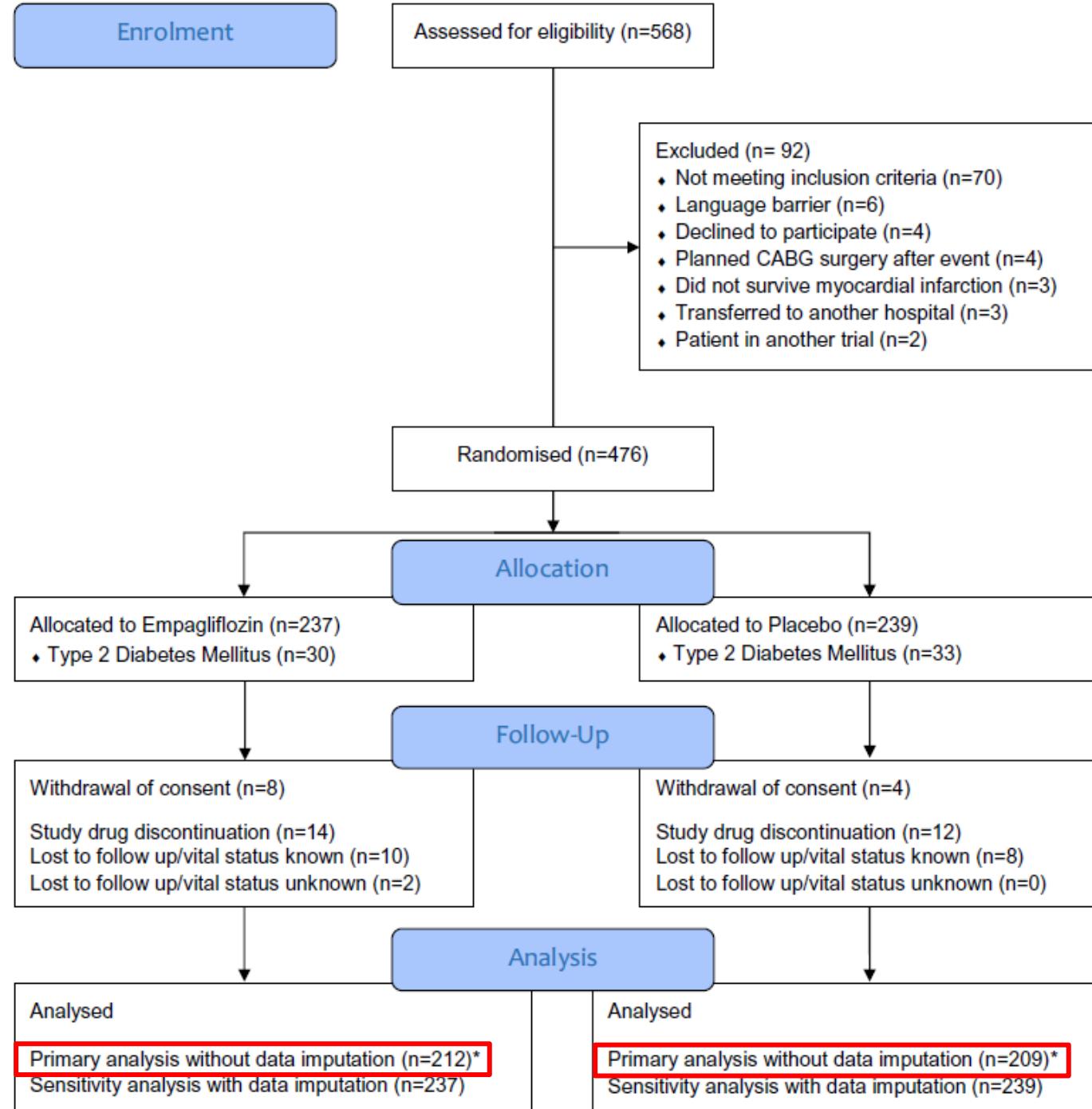
Punto final primario: cambios en el NT-proBNP a las 26 semanas de la randomización.

Punto final secundario:

- Cambios en el NT-proBNP a las 6 y 26 semanas de la randomización.
- Cambios en la Fey a las 6 y 26 semanas de la randomización.
- Mejoría de parámetros de disfunción diastólica.
- Cambios en el nivel de cuerpos cetónicos, HbA1c y peso corporal.

MÉTODO

S





CARACTERÍSTICAS BSALES

Characteristic	Overall (n = 476)	Empagliflozin (n = 237)	Placebo (n = 239)	P-value ^a
Age (years), median (IQR)	57 (52–64)	57 (52–64)	57 (52–65)	0.78
Male sex, n (%)	392 (82)	195 (82)	197 (82)	0.97
Body mass index (kg/m ²), median (IQR)	27.6 (25.1–30.3)	27.7 (25.3–30.3)	27.2 (24.9–30.2)	0.20
Systolic blood pressure (mmHg), median (IQR)	125 (117–131)	125 (116–131)	125 (118–131)	0.21
Diastolic blood pressure (mmHg), median (IQR)	78 (74–85)	78 (74–85)	78 (75–85)	0.60
Obesity, n (%)	138 (29)	68 (29)	70 (29)	0.89
Type 2 diabetes, n (%)	63 (13)	30 (13)	33 (14)	0.71
Hypertension, n (%)	199 (42)	92 (39)	107 (45)	0.19
Dyslipidaemia, n (%)	135 (28)	71 (30)	64 (27)	0.44
Smoking (active or former), n (%)	341 (72)	171 (72)	170 (72)	0.92
Coronary artery disease, n (%)	53 (11)	28 (12)	25 (10)	0.64
History of stroke, n (%)	6 (1.3)	5 (2.1)	1 (0.4)	0.12
History of CABG, n (%)	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	>0.99
History of myocardial infarction, n (%)	23 (4.8)	14 (5.9)	9 (3.8)	0.28
Depression, n (%)	24 (5.0)	15 (6.3)	9 (3.8)	0.20
History of carcinoma, n (%)	24 (5.0)	11 (4.6)	13 (5.4)	0.69



CARACTERÍSTICAS BASALES

Characteristic	Overall (n = 476)	Empagliflozin (n = 237)	Placebo (n = 239)	P-value ^a
Coronary angiography vessel status				
3-vessel disease	86 (18.1)	50 (21.1)	36 (15.0)	0.08
2-vessel disease	162 (34.0)	82 (34.6)	80 (33.5)	0.80
1-vessel disease	228 (47.9)	105 (44.3)	123 (51.5)	0.12
Treatment				
ACE-I/ARB, n (%)	459 (96)	228 (96)	231 (97)	0.75
ARNI, n (%)	9 (1.9)	2 (0.8)	7 (2.9)	0.18
Beta-blocker, n (%)	457 (96)	223 (94)	234 (98)	0.078
MRA, n (%)	180 (38)	86 (36)	94 (39)	0.54
Loop diuretic, n (%)	51 (11)	27 (11)	24 (10)	0.61
Statin, n (%)	462 (97)	229 (97)	233 (97)	0.98
Ezetimibe, n (%)	59 (12)	29 (12)	30 (13)	0.94
Calcium channel blocker, n (%)	21 (4.4)	9 (3.8)	12 (5.0)	0.52
Platelet lowering drugs, n (%)	476 (100)	237 (100)	239 (100)	>0.99



CARACTERÍSTICAS BASALES

Characteristic	Overall (n = 476)	Empagliflozin (n = 237)	Placebo (n = 239)	P-value ^a
Anticoagulation drugs, n (%)	37 (7.8)	16 (6.8)	21 (8.8)	0.41
Metformin, n (%)	41 (8.6)	21 (8.9)	20 (8.4)	0.84
DPP4 inhibitor, n (%)	13 (2.7)	7 (3.0)	6 (2.5)	0.76
Sulfonylurea, n (%)	4 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	>0.99
GLP1-RA, n (%)	4 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	>0.99
Insulin, n (%)	11 (2.3)	5 (2.1)	6 (2.5)	0.78

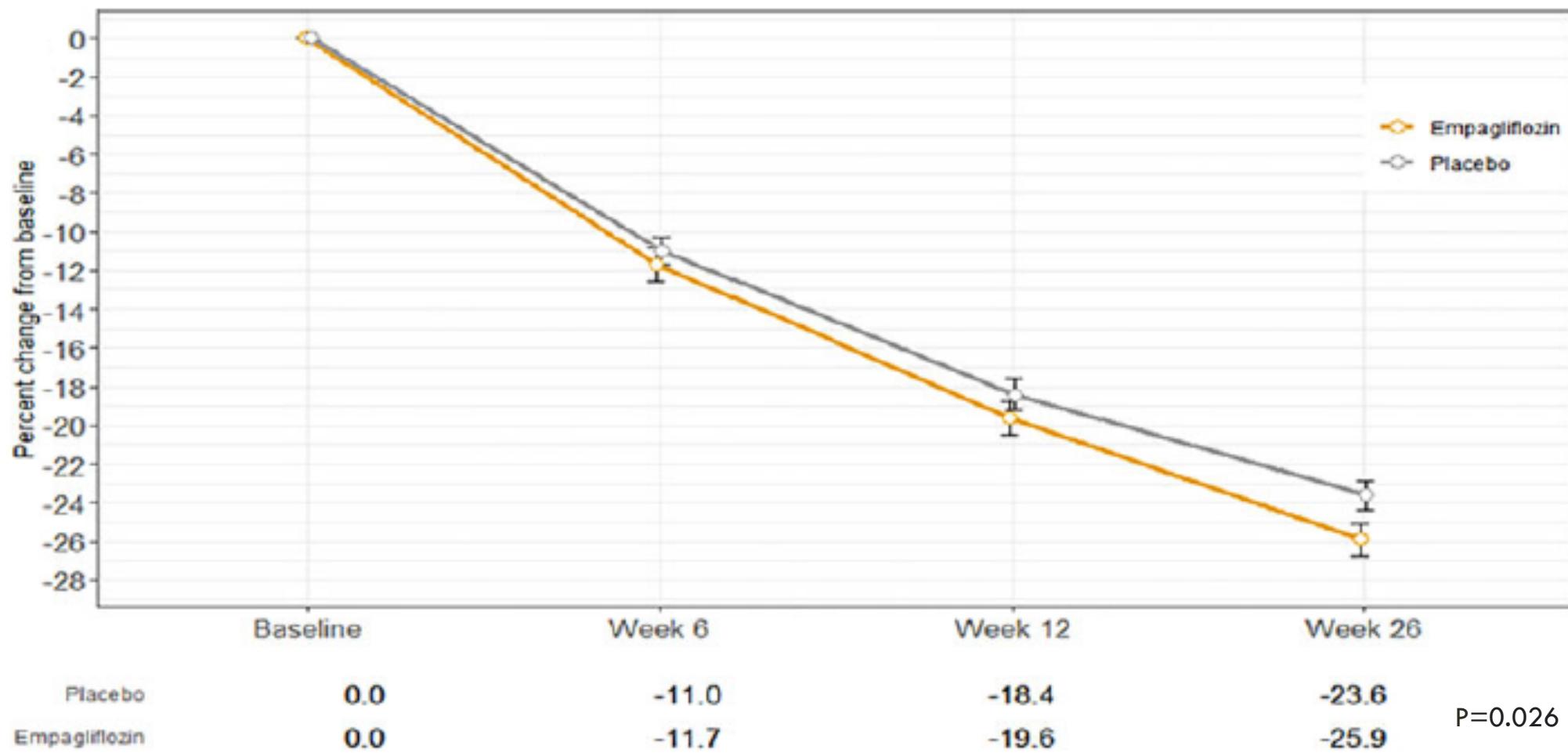


CARACTERÍSTICAS BASALES

Characteristic	Overall (n = 476)	Empagliflozin (n = 237)	Placebo (n = 239)	P-value ^a
Laboratory parameters				
NT-proBNP (pg/mL), median (IQR)	1294 (757–2246)	1272 (773–2247)	1373 (754–2217)	0.91
eGFR (mL/min/1.73 m ²), median (IQR)	92 (78–102)	92 (78–101)	91 (78–102)	0.89
Haemoglobin A1c (%), median (IQR)	5.60 (5.40–6.00)	5.60 (5.40–6.00)	5.70 (5.40–6.00)	0.87
Creatine kinase (U/L), median (IQR)	1673 (1202–2456)	1668 (1136–2532)	1701 (1254–2404)	0.71
Troponin T (ng/L), median (IQR)	3039 (2037–4856)	3059 (2082–4775)	3029 (1980–4856)	0.56
Total cholesterol (mg/dL), median (IQR)	188 (162–223)	188 (163–225)	188 (162–220)	0.75
LDL-cholesterol, (mg/dL), median (IQR)	120 (93–149)	118 (96–150)	121 (90–145)	0.82
HDL-cholesterol (mg/dL), median (IQR)	44 (36–54)	44 (36–52)	43 (36–54)	0.77
Aspartate aminotransferase (IU/L), median (IQR)	204 (125–322)	203 (136–328)	212 (120–320)	0.67
Alanine aminotransferase (IU/L), median (IQR)	50 (37–72)	50 (37–75)	50 (38–68)	0.53
Gamma glutamyltransferase (IU/L), median (IQR)	31 (21–49)	29 (21–49)	32 (21–48)	0.84



PUNTO FINAL PRIMARIO

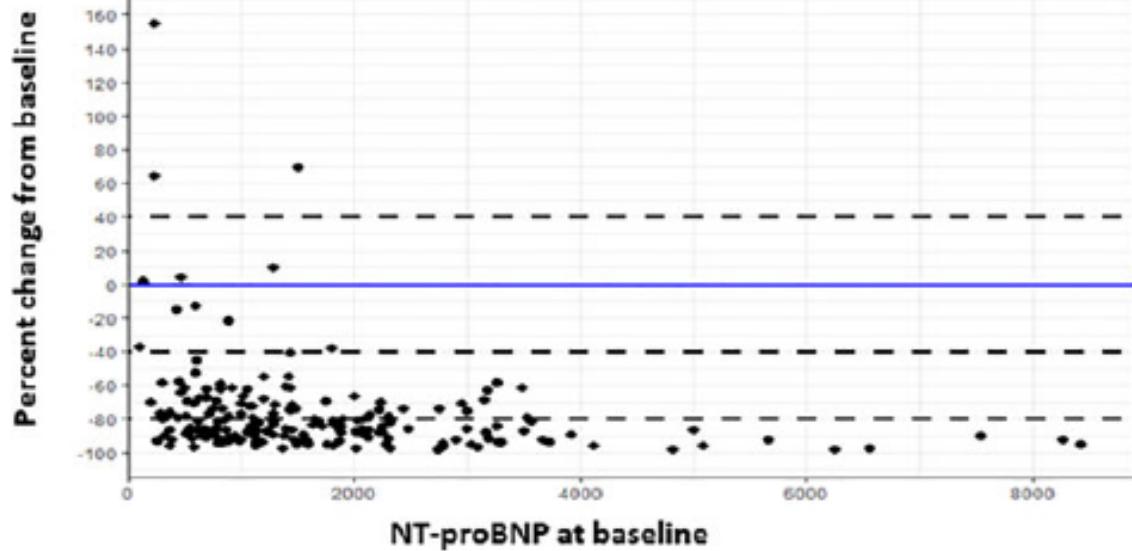




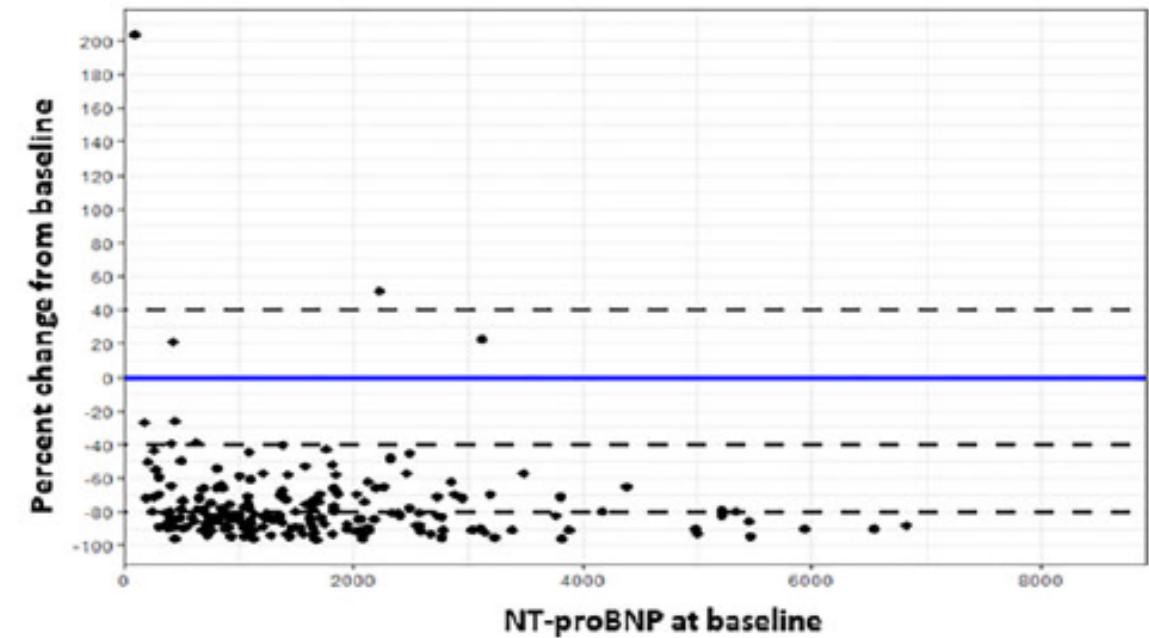
Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

PUNTO FINAL PRIMARIO

Placebo group



Empagliflozin group



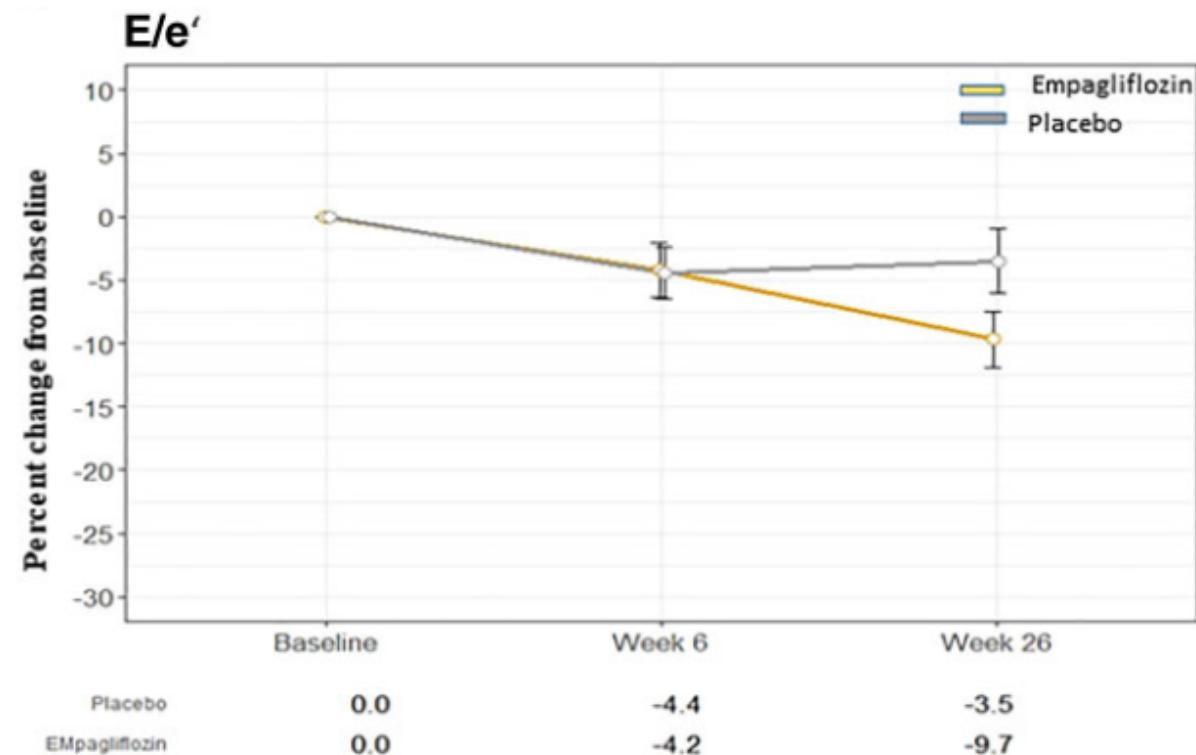
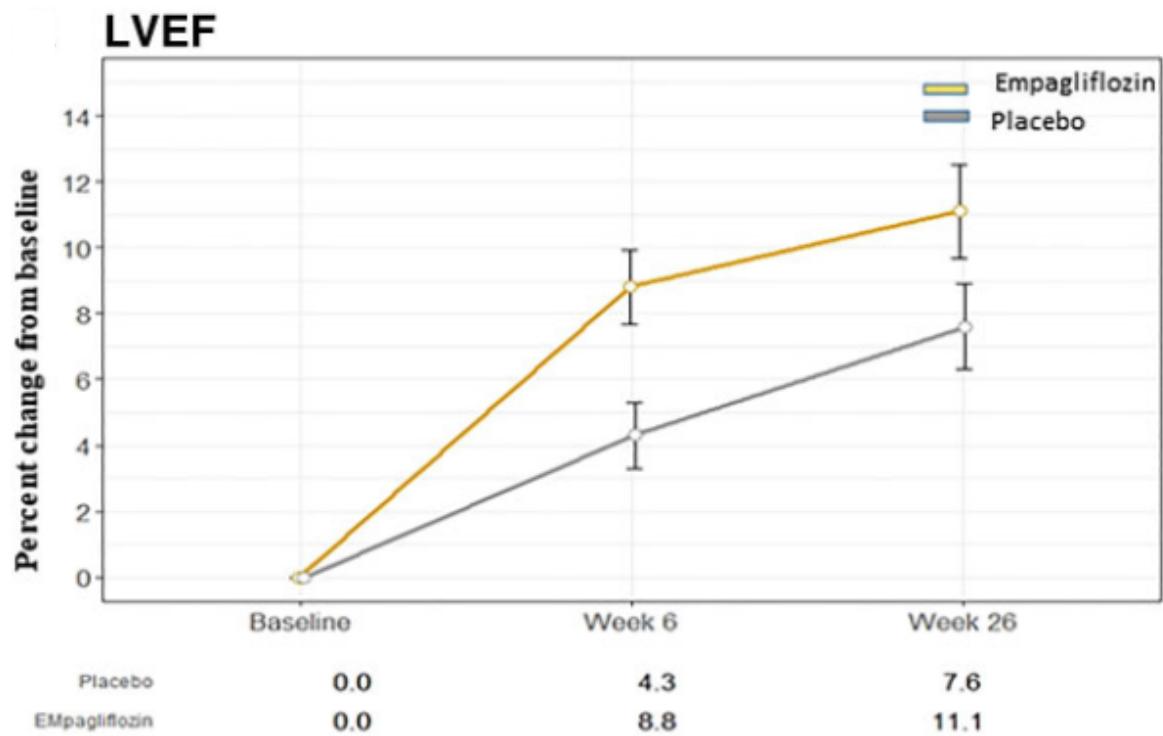


PUNTO FINAL SECUNDARIO

Empagliflozin					Placebo					Difference between empagliflozin and placebo at Week 26 ^a		
Baseline	Week 26	Absolute change	Per cent change	Baseline	Week 26	Absolute change	Per cent change					
LVEF (%)	53 (47–58)	4.7 (3.6; 5.8)	11.1 (8.6; 13.6)	49 (43–54)	52 (47–57)	2.8 (1.8; 3.9)	7.6 (5.2; 9.9)	1.5% (95% CI: 0.2–2.9%; P = 0.029)				
E/e'	8 (7–11)	8 (7–9)	−13 (−16; −0.9)	−9.7 (−13.1; −6.4)	9 (8–11)	8 (7–10)	−0.7 (−1.1, −0.4)	−3.5 (−7.4, 0.4)	−6.8% (95% CI: −11.3% to −1.3%, P = 0.015)			
LVESV (mL)	61 (48–76)	60 (46–73)	−3.6 (−6.3; −1.0)	−2.2 (−6.4; 2.0)	60 (46–73)	59 (46–81)	4.30 (1.2; 7.4)	12.1 (6.4; 17.7)	−7.5 mL (95% CI: −11.5 to −3.4, P = 0.0003)			
LVESV/BSA (mL/m ²)	30 (25–37)	29 (23–38)	−1.1 (−2.5; 0.2)	−0.3 (−4.6; 4.0)	29 (23–36)	30 (23–40)	2.3 (0.7; 3.9)	13.1 (7.3; 18.9)	−32 mL/m ² (95% CI: −52 to −12, P = 0.002)			
LVEDV (mL)	119 (93–139)	122 (101–145)	3.4 (−0.7; 7.4)	5.9 (1.8; 10.1)	114 (92–134)	120 (100–154)	13.5 (8.7; 18.3)	14.8 (10.2; 19.4)	−9.7 mL (95% CI: −15.7 to −3.7, P = 0.0015)			
LVEDV/BSA (mL/m ²)	58 (48–68)	61 (51–73)	3.0 (0.9; 5.1)	8.1 (3.8; 12.4)	56 (48–65)	61 (51–76)	7.1 (4.7; 9.5)	16.0 (11.1; 20.8)	−3.9 mL/m ² (95% CI: −6.9 to −0.8, P = 0.012)			



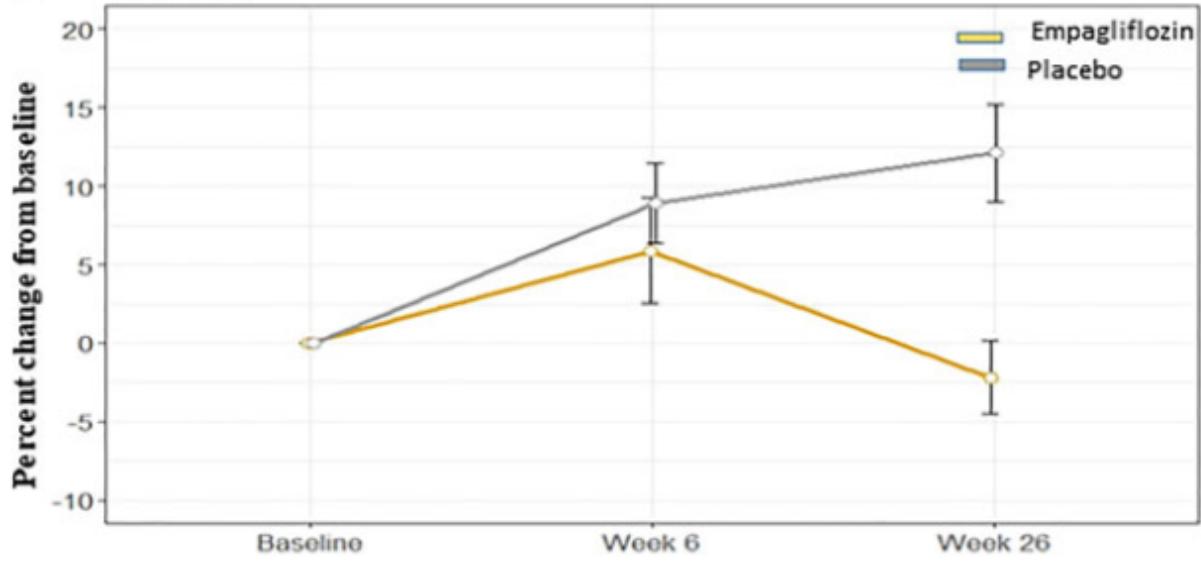
PUNTO FINAL SECUNDARIO



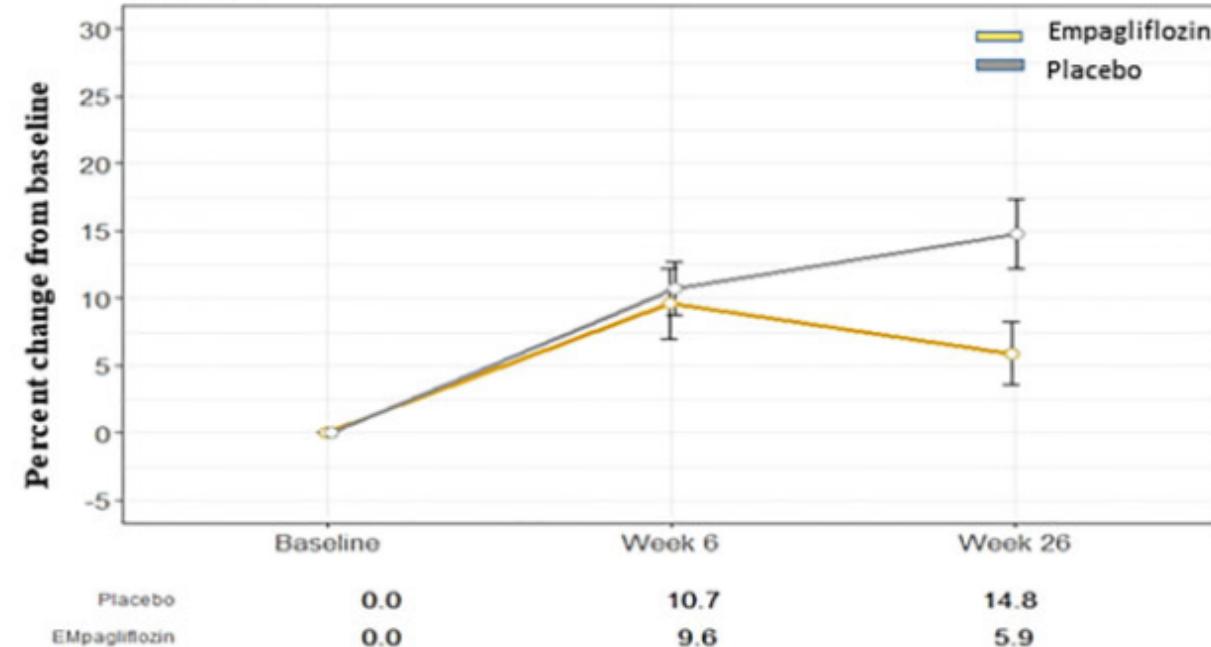


PUNTO FINAL SECUNDARIO

LVESV



LVEDV





PUNTO FINAL SECUNDARIO

- La concentración de cuerpos cetónicos fue mayor en el grupo de empagliflozina, siendo más pronunciada a las 26 semanas.
- El peso corporal disminuyó mas en el grupo tratamiento.
- Respecto al subgrupo de pacientes con DBT no hubo diferencias significativas con respecto a la disminución de HbA1c entre ambos.
- Tampoco hubo diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria.



EVENTOS ADVERSOS

	Total	Empagliflozin	Placebo
Serious adverse events			
Death	3	3	0
Non-cardiovascular death	1	1	0
Death from cardiovascular cause	2	2	0
Any hospitalization	63 (69)	31 (35)	32 (34)
Hospitalization due to heart failure	7 (10)	3 (6)	4 (4)
Hospitalization due to cardiovascular event	7 (7)	2 (2)	5 (5)
Adverse events of special interest			
Hepatic injury	2	1	1
Renal injury	0	0	0
Metabolic acidosis and diabetic ketoacidosis	0	0	0
Event involving lower limb amputation	0	0	0
Other adverse events			
Urinary tract infection	18 (26)	11 (18)	7 (8)
Genital fungal infection	9 (9)	7 (7)	2 (2)

DISCUSIÓN

- El estudio EMMY fue el primero en evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con empagliflozina cuando se inicia dentro de las 72 horas posteriores a la ATC de un IAM extenso.
- El inicio temprano de la misma, administrado en conjunto con la terapia post-IAM recomendada por las guías, condujo a una mayor reducción de los niveles de NT-proBNP en comparación con el placebo sin eventos adversos clínicamente relevantes.

DISCUSIÓN

- Dados los efectos beneficiosos sobre las concentraciones de NTproBNP en combinación con las mejoras funcionales y estructurales observadas en este ensayo, los beneficios clínicos establecidos de ISGLT2 podrían ser incluso más pronunciados después de un IAM extenso.
- Las trayectorias de la FEVI se separaron al principio del ensayo con un aumento medio en el grupo de empagliflozina del doble en comparación con el grupo de placebo a las 6 semanas.

DISCUSIÓN

- La función diastólica también mejoró, en línea con los datos que muestran que ISGLT2 es el primer tratamiento farmacológico para mejorar el pronóstico en HFpEF.
- La diferencia del 1,5 % en el cambio de FEy a las 26 semanas es comparable con un análisis reciente del ensayo BEST que comparó pacientes con IC con mejoría de la $FEy \geq 5$ unidades con el resto y describió un resultado clínico significativamente mejor para aquellos con una mayor recuperación de la misma.

DISCUSIÓN

- Por lo tanto, las diferencias en los cambios en la FEy, como se observó en el ensayo EMMY con empagliflozina, sugieren que puede haber efectos beneficiosos sobre los resultados clínicos.

DISCUSIÓN

- Se ha sugerido que los aumentos en los niveles y oxidación de cetonas circulantes con ISGLT2 mejoran la eficiencia cardíaca y/o el suministro de energía.
- El beta-hidroxibutirato, aumentó significativamente en el grupo de empagliflozina, después de 12 y 26 semanas.
- Se ha demostrado que este último aumenta sustancialmente en la fase más temprana del IAM y disminuye rápidamente dentro de las primeras 24 h
- El aumento de los niveles 24 hs **después** de un IAM parece estar asociado con un impacto adverso en el tamaño del infarto y la remodelación.

DISCUSIÓN

- Por el contrario, las infusiones de 3 hs de duración aumentaron significativamente la función ventricular izquierda.
- Por lo tanto, en contraste con el aumento endógeno observado en la fase isquémica aguda, la aplicación terapéutica de betahidroxibutirato podría desempeñar un papel en mejorar la remodelación cardíaca patológica.
- Esta observación del EMMY refuerza la hipótesis sobre el papel de ISGLT2 en las mejoras dependientes de cuerpos cetónicos del resultado cardiovascular.

FORTALEZAS Y LÍMITES

- El EMMY es el primer ensayo que presenta datos sobre el tratamiento temprano con ISGLT2 después de un IAM extenso, predominantemente en pacientes sin DBT establecida.
- Demuestra el beneficio significativo con respecto a los marcadores de IC, así como los parámetros funcionales y estructurales del ventrículo izquierdo.
- Sin embargo, el tamaño de la muestra en este ensayo fue insuficiente para los criterios de valoración clínicos duros.



FORTALEZAS Y LÍMITES

- Los mismos se aclararán cuando se obtengan los resultados del EMPACT-MI y DAPA-MI que se encuentran en curso, los cuales tienen potencia para las diferencias en el compuesto de hospitalizaciones por IC y muerte por causa CV o todas las causas.

CONCLUSIÓN

- Entre los pacientes que fueron hospitalizados con un IAM extenso, el inicio temprano de empagliflozina sumada al tratamiento post IAM recomendado por las guías, dio como resultado una mediana de reducción de NTproBNP significativamente mayor que con placebo durante 26 semanas.
- No hubo diferencias significativas con respecto a los puntos finales de seguridad como hospitalización, alteraciones del metabolismo de la glucosa, función renal o hepática.

PICOTS

P : 476 paciente con IAM extenso (>800 UI/L), predominantemente hombres, de 67 años, con obesidad, HTA, TBQ y dislipemia.

I : Ensayo clínico prospectivo controlado, randomizado, doble ciego.

C : Tratamiento con empagliflozina 10 mg vs. placebo una vez al día dentro de 72 hs posteriores a la angioplastia produce cambios en los valores de NT-proBNP y cambios en parámetros ecocardiográficos a las 26 semanas.

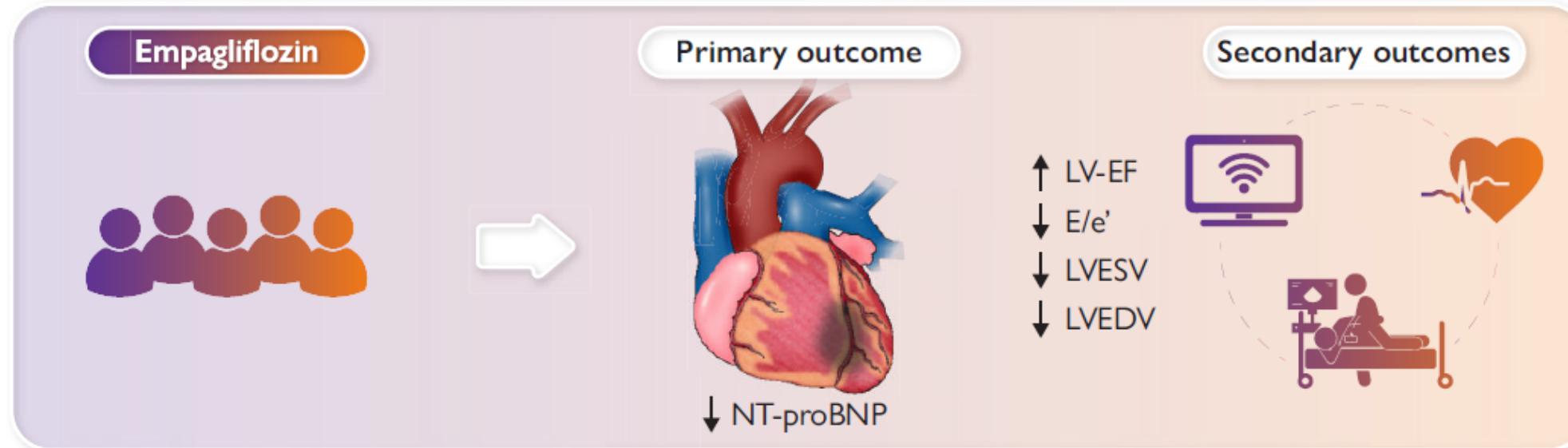
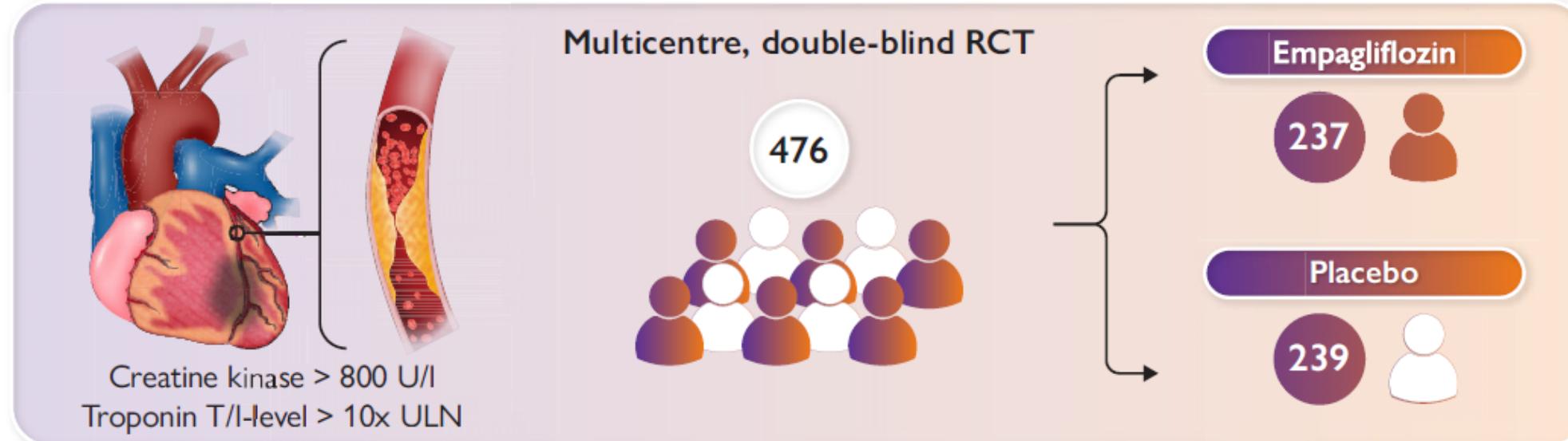
O : La reducción de NT-proBNP fue un 15% mayor en el grupo de empagliflozina con respecto a placebo. El incremento absoluto de la Fey y la reducción del E/E' fueron significativamente mayores también en este grupo y los VFS y VFD fueron inferiores.

T : mayo 2017-mayo 2022.

S : multicéntrico en Austria.



Empagliflozin following severe myocardial infarction



Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial

Dirk von Lewinski  ^{1,*}, Ewald Kolesnik¹, Norbert J. Tripolt^{2,3}, Peter N. Pferschy^{2,3}, Martin Benedikt¹, Markus Wallner¹, Hannes Alber⁴, Rudolf Berger⁵, Michael Lichtenauer⁶, Christoph H. Saely⁷, Deddo Moertl^{8,9}, Pia Auersperg^{8,9}, Christian Reiter¹⁰, Thomas Rieder¹¹, Jolanta M. Siller-Matula¹², Gloria M. Gager¹², Matthias Hasun¹³, Franz Weidinger¹³, Thomas R. Pieber², Peter M. Zechner¹⁴, Markus Herrmann¹⁵, Andreas Zirlik  ¹, Rury R. Holman¹⁶, Abderrahim Oulhaj^{17,18}, and Harald Sourij  ^{2,3,*}on behalf of the EMMY Investigators