

EFICACIA Y SEGURIDAD DE DAPAGLIFLOZINA EN IC CON FEVI REDUCIDA SEGÚN LA EDAD: Datos de DAPA-HF

Autoría: Fátima Victoria Villafañe Sanz. GRUPO DE TRABAJO HTA y ECV SEMERGEN. @gt_hta. Revisores: Comité Científico GdT HTA y ECV

Circulation

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age

Insights From DAPA-HF

Editorial, see p 112

BACKGROUND: The DAPA-HF trial (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) showed that dapagliflozin added to other guideline-recommended therapies reduced the risk of mortality and heart failure hospitalization and improved symptoms in patients with heart failure and reduced ejection fraction. We examined the effects of dapagliflozin according to age, given potential concerns about the efficacy and safety of therapies in the elderly.

METHODS: Patients in New York Heart Association functional class II or greater with a left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ and a modest elevation of NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) were eligible. Key exclusion criteria included systolic blood pressure < 95 mm Hg and estimated glomerular filtration rate < 30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻². The primary outcome was the composite of an episode of worsening heart failure (heart failure hospitalization or urgent heart failure visit) or cardiovascular death, whichever occurred first.

RESULTS: A total of 4744 patients 22 to 94 years of age (mean age, 66.3 [SD 10.9] years) were randomized: 636 patients (13.4%) were < 55 years of age, 1242 (26.2%) were 55 to 64 years of age, 1717 (36.2%) were 65 to 74 years of age, and 1149 (24.2%) were ≥ 75 years of age. The rate of the primary outcome (per 100 person-years, placebo arm) in each age group was 13.6 (95% CI, 10.4–17.9), 15.7 (95% CI, 13.2–18.7), 15.1 (95% CI, 13.1–17.5), and 18.0 (95% CI, 15.2–21.4) with corresponding dapagliflozin/placebo hazard ratios of 0.87 (95% CI, 0.60–1.28), 0.71 (95% CI, 0.55–0.93), 0.76 (95% CI, 0.61–0.95), and 0.68 (95% CI, 0.53–0.88; *P* for interaction=0.76). Consistent benefits were observed for the components of the primary outcome, all-cause mortality, and symptoms. Although adverse events and study drug discontinuation increased with age, neither was significantly more common with dapagliflozin in any age group.

CONCLUSIONS: Dapagliflozin reduced the risk of death and worsening heart failure and improved symptoms across the broad spectrum of age studied in DAPA-HF. There was no significant imbalance in tolerability or safety events between dapagliflozin and placebo, even in elderly individuals.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT03036124.

Felipe A. Martinez, MD*
Matteo Serenelli, MD*
Jose C. Nicolau, MD, PhD
Mark C. Petrie, MBChB
Chern-En Chiang, MD, PhD
Sergey Tereshchenko, PhD
Scott D. Solomon, MD
Silvio E. Inzucchi, MD
Lars Køber, MD, DMSc
Mikhail N. Kosiborod, MD
Piotr Ponikowski, MD, PhD
Marc S. Sabatine, MD, MPH
David L. DeMets, PhD
Monika Dutkiewicz-Piasecka, MD
Olof Bengtsson, PhD
Mikaela Sjöstrand, MD, PhD
Anna Maria Langkilde, MD, PhD
Pardeep S. Jhund, MBChB, PhD
John J.V. McMurray, MD

* Drs Martinez and Serenelli contributed equally.

Key Words: age ■ dapagliflozin ■ heart failure ■ SGLT2 inhibitors

Sources of Funding, see page 110

© 2019 American Heart Association, Inc. <https://www.ahajournals.org/journal/circ>

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Tras demostrar con DAPA-HF que Dapagliflozina asociada al tratamiento recomendado por las GPC vigentes en el momento del estudio, reducía el riesgo de HIC, la MCV y mejoraba los síntomas de IC, se decidió analizar su eficacia y seguridad por edades debido a la preocupación de su uso en personas de mayor edad.

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, PARALELO CON CUÁDRUPLE ENMASCARAMIENTO, CONTROLADO CON PLACEBO

	<55 años n=636 (13,4%)	55-64 años n=1242 (24,2%)	65-74 años n=1717 (36,2%)	≥ 75 años n=1149 (24,2%)
Dapagliflozina 10mg	n=296	n=630	n=887	n=558
Placebo	n=340	n=612	n=830	n=591

ENDPOINT DEL ESTUDIO

El Endpoint Primario fue:
Analizar si Dapagliflozina disminuía el compuesto de empeoramiento de la IC o la MCV, lo que ocurriese antes.

*Definió empeoramiento de IC como: HIC o visita a urgencias por IC que precisara tratamiento intravenoso.

Los Endpoint Secundarios fueron:

- Compuesto de MCV o HIC
- Eventos de Hospitalizaciones recurrentes por IC y MCV
- Descenso $\geq 50\%$ del eGFR, necesidad de TRS o muerte de causa renal.
- MCC
- Cambios en los síntomas según la escala KCCQ

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

≥ 18 años con IC sintomática (NYHA II-IV), FEVI $\leq 40\%$ y NT-proBNP elevado (ver imagen) con un tratamiento adecuado según las GPC vigentes en el momento del estudio (3,4)

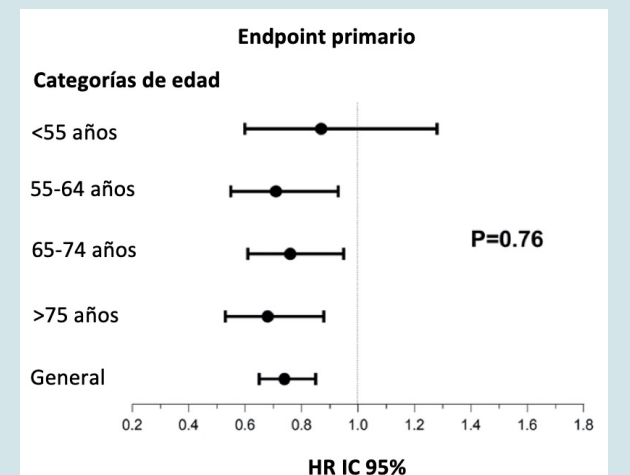
	Sin FA ni Flutter	Con FA o Flutter	Ingreso por IC los últimos 12 meses
NT-proBNP elevado (pg/mL)	≥ 600	≥ 900	≥ 400

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

- Edad media 66 años.
- El 23,4% eran mujeres
- Los mayores tenían más HTA, FA y EC.
- La creatinina, la PAS, el NT-proBNP, la FEVI aumentaron con la edad
- El eGFR (CKD-EPI), disminuyó con la edad
- BB, AMR, diuréticos y digital eran más prescritos en mayores

RESULTADOS

Endpoint	Edad <55 (n=636, 13,4%)		Edad 55-64 (n=1242, 26,2%)		Edad 65-74 (n=1717, 36,2%)		Edad >75 (n=1149, 24,2%)		p de interacción
	Placebo (n=296)	Dapagliflozina (n=340)	Placebo (n=630)	Dapagliflozina (n=612)	Placebo (n=887)	Dapagliflozina (n=830)	Placebo (n=558)	Dapagliflozina (n=591)	
MCV o empeoramiento de la IC (HIC o visita a urgencias por IC)									0.76
n (%)	53 (17.9)	52 (15.3)	131 (20.8)	96 (15.7)	184 (20.7)	135 (16.3)	134 (24.0)	103 (17.4)	
IC 95%	13.6 (10.4-17.9)	11.8 (9.0-15.5)	15.7 (13.2-18.7)	11.4 (9.3-13.9)	15.1 (13.1-17.5)	11.4 (9.6-13.5)	18.0 (15.2-21.4)	12.6 (10.4-15.3)	
HR (IC 95%) p-valor	0.87 (0.60-1.28), 0.49		0.71 (0.55-0.93), 0.012		0.76 (0.61-0.95), 0.015		0.68 (0.53-0.88), 0.003		



CONCLUSIONES

- Dapagliflozina es segura y eficaz en todos los grupos de edad.
- Dapagliflozina demostró **menor riesgo de MCV o empeoramiento de la IC** en comparación con placebo en todos los grupos siendo estadísticamente significativo en los grupos de mayor edad: 55-64 años (HR 0.71: IC95% 0.55-0.93), entre 65-74 años (HR 0.76: IC95% 0.61-0.95) y en >75 años (HR 0,68: IC95% 0.53-0.88).
- Estos hallazgos se debieron principalmente a la repercusión de dapagliflozina sobre la reducción de HIC y las visitas a urgencias por IC.
- Los **EA fueron similares en los dos grupos aunque en >75 años dapagliflozina notificó menos eventos renales**

COMENTARIOS

- Dapagliflozina ha demostrado **disminuir el riesgo de que acontezca MCV o empeoramiento de la IC (HIC o atención en urgencias por IC) en todos los rangos de edad (p interacción > 0,05),** siendo estos **beneficios mayores en los grupos más longevos.**
- Se aconseja Dapagliflozina al menos en personas con las características de los sujetos que incluyó la muestra debido a los hallazgos observados.

Endpoint	Edad <55 (n=636, 13,4%)		Edad 55-64 (n=1242, 26,2%)		Edad 65-74 (n=1717, 36,2%)		Edad >75 (n=1149, 24,2%)		p de interacción
	Placebo (n=296)	Dapagliflozina (n=340)	Placebo (n=630)	Dapagliflozina (n=612)	Placebo (n=887)	Dapagliflozina (n=830)	Placebo (n=558)	Dapagliflozina (n=591)	
Muerte Cardiovascular									0.97
n (%)	29 (9.8)	28 (8.2)	70 (11.1)	60 (9.8)	107 (12.1)	79 (9.5)	67 (12.0)	60 (10.2)	
Rate (95% CI)	7.0 (4.9-10.1)	6.0 (4.1-8.6)	7.8 (6.2-9.9)	6.8 (5.3-8.8)	8.3 (6.9-10.0)	6.4 (5.1-8.0)	8.3 (6.5-10.6)	7.0 (5.5-9.1)	
HR (95% CI), P value	0.85 (0.51-1.43), 0.54		0.87 (0.62-1.23), 0.45		0.78 (0.58-1.04), 0.089		0.83 (0.58-1.17), 0.29		
Ingreso por IC o visita urgente por IC									0.18
n (%)	29 (9.8)	34 (10.0)	90 (14.3)	52 (8.5)	117 (13.2)	86 (10.4)	90 (16.1)	65 (11.0)	
Rate (95% CI)	7.5 (5.2-10.7)	7.7 (5.5-10.8)	10.8 (8.8-13.3)	6.2 (4.7-8.1)	9.6 (8.0-11.5)	7.3 (5.9-9.0)	12.1 (9.9-14.9)	8.0 (6.2-10.1)	
HR (95% CI), P value	1.05 (0.64-1.72), 0.85		0.56 (0.40-0.78), 0.001		0.76 (0.58-1.01), 0.056		0.64 (0.47-0.88), 0.006		
Muerte por cualquier causa									0.93
n (%)	31 (10.5)	29 (8.5)	80 (12.7)	72 (11.8)	129 (14.5)	99 (11.9)	89 (16.0)	76 (12.9)	
Rate (95% CI)	7.5 (5.3-10.7)	6.2 (4.3-8.9)	8.9 (7.2-11.1)	8.2 (6.5-10.3)	10.0 (8.4-11.9)	8.0 (6.6-9.7)	11.0 (9.0-13.6)	8.9 (7.1-11.1)	
HR (95% CI), P value	0.81 (0.49-1.35), 0.43		0.91 (0.66-1.25), 0.57		0.80 (0.62-1.05), 0.10		0.79 (0.58-1.08), 0.14		
Muerte Cardiovascular o eventos de ingresos recurrentes por IC									0.72
No. of events	81	80	198	134	268	202	195	151	
RR (95% CI), P value	0.89 (0.57-1.41), 0.63		0.68 (0.51-0.91), 0.010		0.80 (0.62-1.02), 0.076		0.70 (0.53-0.94), 0.016		

Abreviaturas: CV: Cardiovascular; IC: Insuficiencia cardíaca; EA: Eventos adversos; EC: Enfermedad coronaria; eGFR: Filtrado Glomerular Estimado según ecuación EPI-CKD; FA: Fibrilación auricular; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GPC: Guías de práctica clínica; HIC: Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca; HTA: Hipertensión arterial; MCV: Mortalidad de causa cardiovascular; MCC: Mortalidad por cualquier causa; PAS: presión arterial sistólica; TRS: Terapia renal sustitutiva

Referencias bibliográficas:

- (1) Martínez FA, Serenelli M, Nicolau JC, Petrie MC, Chiang CE, Tereshchenko S, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 2020;141(2):100-11.
- (2) McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008.