

JHOSPITALIST network

# 「HFpEFにおいてSGLT2阻害薬は有用か」

論文名 : Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction

2021年9月1日

天理よろづ相談所病院 総合内科

シニアレジデント 山田 麻綾

監修：医員 真辺 諄

医員 三宅 啓史

# 症例提示(1)

75歳男性

【主訴】 労作時呼吸困難

【現病歴】 弁膜症性心不全で1年に3回の入院歴あり、直近は3か月前であった。

1か月前より下腿浮腫が増悪し、4kg体重が増加していた。

昨日から労作時呼吸困難が出現したため受診した。

最近塩分の強い食事が多く、水分は1日3L程度飲んでいました。

- ・既往歴：心不全(HFpEF、New York Heart Association:NYHA class II、弁膜症性)、僧帽弁閉鎖不全症(中等度)、高血圧、糖尿病罹患なし
- ・常用薬：トラセミド 8mg、フロセミド 40mg、スピロラクトン 25mg  
アジルサルタン 40mg

## 症例提示(2)

【Vital signs】意識清明、体温 36.5℃、血圧 154/70 mmHg、  
脈拍 106 bpm・整、呼吸数 18回/min、SpO<sub>2</sub> 88%(room air)

【身体所見】身長 170cm、体重 76.4kg(Body Mass Index:BMI 26.4kg/m<sup>2</sup>)  
頸静脈怒張あり、心音整、心尖部で全収縮期雑音聴取、Ⅲ音聴取、肝脾腫なし、  
両側下腿にslow pitting edemaを認める。

【心電図】HR 104bpm、sinus、ST-T changeなし、ブロックなし

【血液検査】心筋逸脱酵素上昇なし、BNP 323pg/mL、  
eGFR 61.3mL/min/1.73m<sup>2</sup>

【胸部単純写真】心胸郭比 56.2%、両側肺野うっ血あり

【心臓超音波】左室駆出率(Left Ventricle Ejection Fraction : EF) 58.4%、  
下大静脈径 22/17mm、中等度僧帽弁逆流

# 症例提示(3)

## 【診断 / 入院後経過】

うっ血性心不全の診断で入院加療の方針とした。

フロセミド静脈注射で反応性は良好で、翌日に酸素需要が消失した。

体重も改善して前回退院時まで減量した。

短期間での心不全入院を繰り返しているため利尿薬の調整を考慮したが、いままでにもループ利尿薬やカリウム保持性利尿薬の増加でも十分なコントロールが得られず難渋していたことから、新たな薬剤の追加を検討した。

# 症例の疑問

Heart Failure with reduced Ejection Fraction(HFrEF)ではSGLT2阻害薬により心不全悪化や心血管死を減らすという報告があるが、Heart Failure with preserved Ejection Fraction(HFpEF)においては有用性を示す報告はあるか？

# EBMの実践 5steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# Step1 疑問の定式化(PICO)

P : HFpEFの患者

I : SGLT2阻害薬を投与する

C : SGLT2阻害薬を投与しない

O : 死亡率に差があるか

# EBMの実践 5steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# 日本のガイドライン(2017年)

## 2.

### LVEFの保たれた心不全(HFpEF) (表26)

これまでHFpEFに対する薬物療法として、死亡率や臨床イベント発生率の低下効果が前向き介入研究で明確に示されたものはない。したがって、現段階では原疾患に対する基本的治療を基本とし、心不全症状を軽減させることを目的とした負荷軽減療法、心不全増悪に結びつく併存症に対する治療を行うことが基本である。併存症に対する治療

日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン  
急性・慢性心不全診療ガイドライン  
(2017年改訂版)

表 26 HFpEF における治療薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
<b>利尿薬</b>				
うっ血に伴う自覚症状軽減 目的での利尿薬投与	I	C	C1	VI
ループ利尿薬を選択する際 には、長時間作用型を選択	IIb	C	C1	III
急性心不全入院中に導入され たトルバプタンを、うっ 血コントロールを目的とし て退院後も継続投与*	IIa	C	C1	IVb
<b>ACE阻害薬/ARB</b>				
臨床イベント発生抑制を 目指してACE阻害薬/ARBを 忍容性のあるなかでできる だけ増量	IIb	C	C1	III
<b>β遮断薬</b>				
臨床イベント発生抑制を 目指してβ遮断薬を忍容性 のあるなかでできるだけ増量	IIb	C	C1	III
<b>MRA</b>				
臨床イベント発生抑制を 目指してMRAを忍容性 のあるなかでできるだけ増量	IIb	C	C1	III
<b>硝酸薬</b>				
予後改善や活動度の向上を 目指して硝酸薬を投与	III	B	D	II

\*トルバプタンの導入は入院中に限る。その長期投与の有効性・安全性のデータはない。

# Up to dateで検索してみる

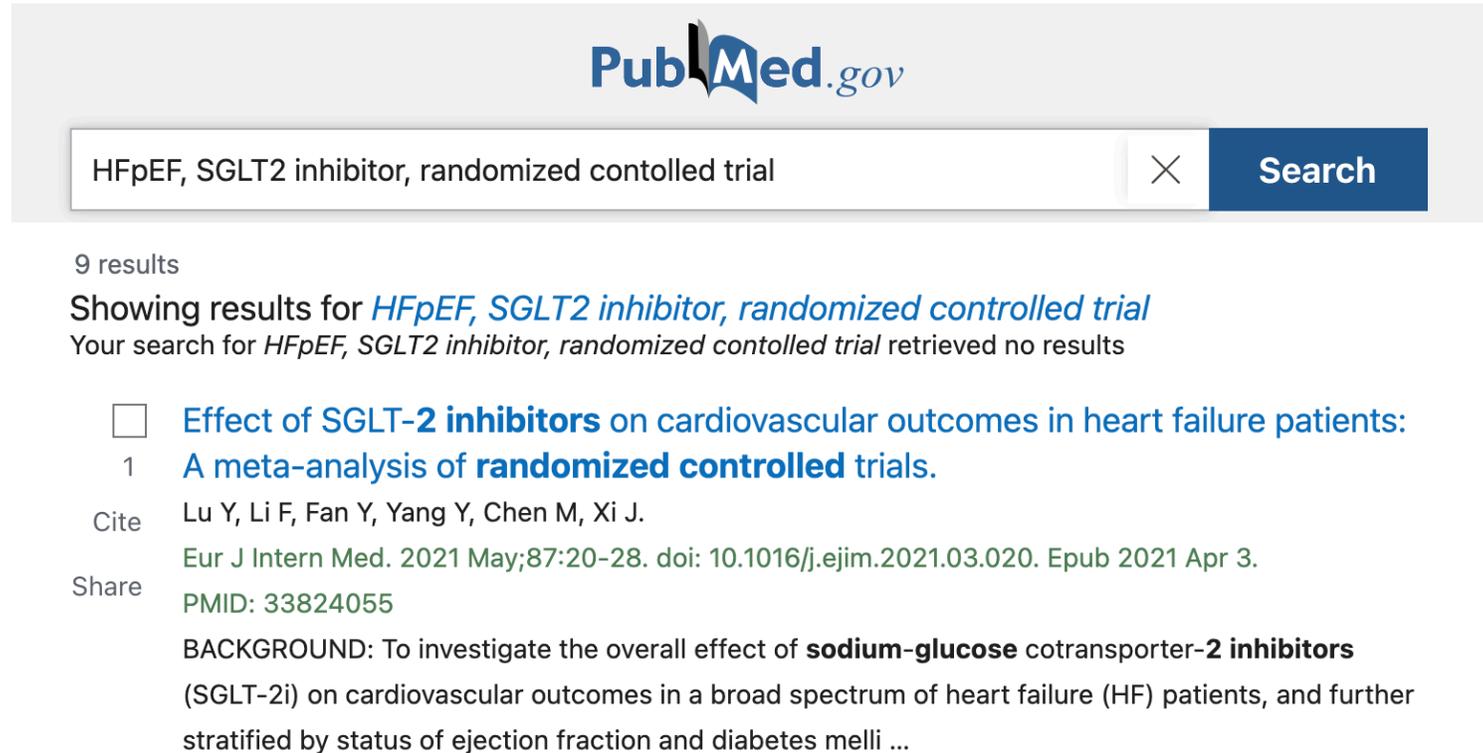
Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction

**Treatment overview** — Clinical trials of pharmacologic therapy for HFpEF have produced largely neutral results. Thus, the management of patients with HFpEF is mostly directed toward treating associated conditions (eg, hypertension, atrial fibrillation [AF]) and symptoms (eg, edema). Specific recommendations for pharmacologic therapy

HFpEFの治療においては、

- SGLT2阻害薬を含めて有意差のある結果は出ていない。
- 併存疾患（高血圧、心房細動、浮腫などの症状）に対する治療がメイン  
→ SGLT2阻害薬に対するエビデンスなし

# PubMedで検索してみる



PubMed.gov

HFpEF, SGLT2 inhibitor, randomized controlled trial × Search

9 results

Showing results for *HFpEF, SGLT2 inhibitor, randomized controlled trial*  
Your search for *HFpEF, SGLT2 inhibitor, randomized controlled trial* retrieved no results

[Effect of SGLT-2 inhibitors on cardiovascular outcomes in heart failure patients: A meta-analysis of randomized controlled trials.](#)

1

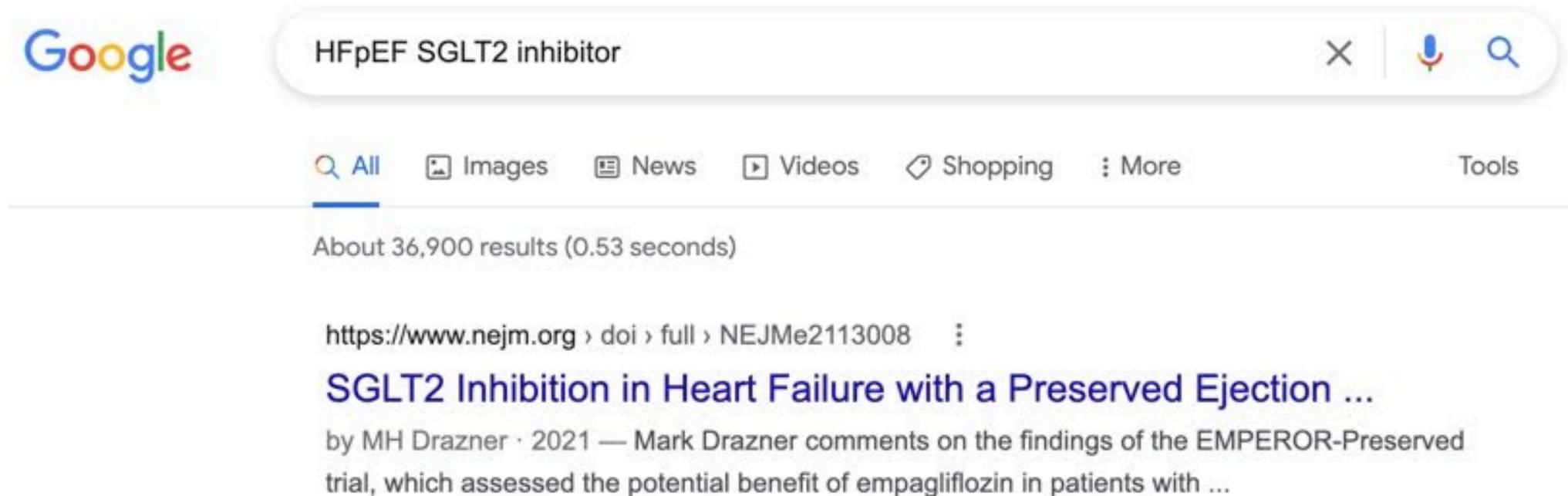
Cite Lu Y, Li F, Fan Y, Yang Y, Chen M, Xi J.  
Eur J Intern Med. 2021 May;87:20-28. doi: 10.1016/j.ejim.2021.03.020. Epub 2021 Apr 3.

Share PMID: 33824055

BACKGROUND: To investigate the overall effect of **sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors** (SGLT-2i) on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure (HF) patients, and further stratified by status of ejection fraction and diabetes melli ...

「HFpEF, SGLT2 inhibitor, randomized controlled trial」で検索  
→ 9件ヒットしたが、疑問を解決する論文は見つからなかった。

# googleで検索してみる



The image shows a Google search interface. The search bar contains the text "HFpEF SGLT2 inhibitor". Below the search bar, there are navigation options: "All", "Images", "News", "Videos", "Shopping", "More", and "Tools". The search results show "About 36,900 results (0.53 seconds)". The first result is a link to a New England Journal of Medicine article titled "SGLT2 Inhibition in Heart Failure with a Preserved Ejection ...". The author is listed as "by MH Drazner · 2021" and the snippet reads: "Mark Drazner comments on the findings of the EMPEROR-Preserved trial, which assessed the potential benefit of empagliflozin in patients with ...".

Google

HFpEF SGLT2 inhibitor

All Images News Videos Shopping More Tools

About 36,900 results (0.53 seconds)

[https://www.nejm.org › doi › full › NEJMe2113008](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2113008)

**SGLT2 Inhibition in Heart Failure with a Preserved Ejection ...**

by MH Drazner · 2021 — Mark Drazner comments on the findings of the EMPEROR-Preserved trial, which assessed the potential benefit of empagliflozin in patients with ...

「HFpEF, SGLT2 inhibitor」で検索

→ New England Journal of Medicineのレビューを確認



This article is available to subscribers. [Subscribe now](#). Already have an account? [Sign in](#)

EDITORIAL [FREE PREVIEW](#)

## SGLT2 Inhibition in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction — A Win against a Formidable Foe

### Related Articles

ORIGINAL ARTICLE AUG 27, 2021

Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction

S.D. Anker and Others

HFpEFに対するSGLT2阻害薬の有用性を示す論文がありそう。  
2021/8/27にpublishされたRelated Articlesの論文を読んでみることに

ORIGINAL ARTICLE

# Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction

S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, J.P. Ferreira, E. Bocchi, M. Böhm,  
H.-P. Brunner–La Rocca, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure-Valenzuela,  
N. Giannetti, J.E. Gomez-Mesa, S. Janssens, J.L. Januzzi, J.R. Gonzalez-Juanatey,  
B. Merkely, S.J. Nicholls, S.V. Perrone, I.L. Piña, P. Ponikowski, M. Senni, D. Sim,  
J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, H. Tsutsui, S. Verma, D. Vinereanu, J. Zhang,  
P. Carson, C.S.P. Lam, N. Marx, C. Zeller, N. Sattar, W. Jamal, S. Schnaidt,  
J.M. Schnee, M. Brueckmann, S.J. Pocock, F. Zannad, and M. Packer,  
for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators\*

Setting : 23か国 622施設  
2017年3月27日～2020年4月13日

# 論文の背景(1) 心不全について

- 心不全は左室駆出率(EF)によって、HFrEF(EF>50%)、HFmrEF(40<EF<50%)、HFpEF(EF>50%)に分類される。
- HFrEFでは、交感神経やRenin-Angiotensin-Aldosterone(RAA)系などの神経内分泌系を阻害する薬剤により、左室リモデリングを抑制して心不全の予後を改善すると言われているが、HFmrEFやHFpEFでは確立された治療法はない。

## 論文の背景(2) 先行研究について

- 2型糖尿病におけるDapagliflozinの事後分析で、HFpEFにおいて心不全の重篤な有害転帰の発生率を低下させない可能性が示唆された。

Circulation 2019;139:2528-36.

- 一方、Sotagliflozinを用いた2型糖尿病を伴うHFpEFにおける研究で有意差を認めましたが、イベント数が少ないため有用性には疑問が残っている。

N Engl J Med 2021;384:117-28.

- EmpagliflozinがHFpEF患者に有用かどうかを検証

# EBMの実践 5steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# 批判的吟味

1. 論文のPICOは何か
2. ランダム割付け、盲検化されているか
3. 背景因子が群間で差がないか
4. 全ての患者の転帰がoutcomeに反映されているか
5. 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか
6. 症例数は十分か
7. 結果の評価

# ①論文のPICOは何か

P : HFpEF / HFmrEFの患者

I : Empagliflozin 10mg/dayを投与

C : Placebo 10mg/dayを投与

O : 心血管疾患による死亡率 / 心不全の入院率(複合アウトカム)

# Patient(1) Inclusion criteria

- 23カ国 622施設、18歳以上の男女（日本のみ20歳以上）
- 出産可能な女性はICH M3(R2)に従った避妊法を準拠（正しく使用すれば1年間の避妊失敗率が1%未満）
- 3ヶ月以上前に心不全と診断され、現在NYHA class II - IV
- EF>40%（6ヶ月以内の値、心筋梗塞の場合は発症から90日以上後）
- NT-pro BNP>300 pg/mL（AFの場合は>900 pg/mL）
- 6ヶ月以内の心エコーで構造的異常（左房肥大 and/or 左心肥大）がある場合  
もしくは12ヶ月以内に心不全による入院がある場合
- 1週間以内に経口利尿薬の調整がない症例
- BMI 45kg/m<sup>2</sup>以下
- 入院時に書面にて研究に同意を得た症例

# Patient(2) Exclusion criteria

心不全とは無関係に、患者の臨床経過を変化させる可能性のある心血管疾患 / 治療

- 90日以内の心筋梗塞、冠動脈バイパス術、その他の心臓血管手術、脳卒中もしくは一過性脳虚血発作後
- 心臓移植のレシピエントもしくは予定例、植え込み型補助人工心臓を使用中の例
- 心筋症(アミロイドーシス、ヘモクロマトーシス、ファブリー病、ストレス性 etc)、筋ジストロフィー、肥大型閉塞性心筋症、収縮性心膜炎
- 観察期間中に手術に至ると予想される重度の弁膜症
- ランダム化の前に点滴の利尿薬、血管拡張薬、強心薬や、機械的サポートを必要とする急性非代償性心不全
- 3ヶ月以内に植え込み型除細動器を留置
- 心臓再同期療法

# Patient(3) Exclusion criteria

心不全の経過や治験薬の認容性に影響を与える可能性のある心血管状態

- スクリーニング時の心電図で脈拍 110bpm以上の心房細動 or 心房粗動の症例
- ランダム化時に収縮期血圧 180mmHg以上の症例  
収縮期血圧 151-179mmHgでは3剤以上の降圧薬の内服が必要
- スクリーニング時 or ランダム化時の症候性低血圧 or 収縮期血圧 100mmHg以下

心不全とは無関係に臨床経過に影響を与える可能性のある重篤な併存疾患

- 在宅酸素療法や経口ステロイド薬を使用している症例、12ヶ月以内に増悪による入院歴のある慢性肺疾患 or 肺動脈性肺高血圧症
- 急性 or 慢性肝疾患(スクリーニング時に肝逸脱酵素が正常上限の3倍以上で定義)

# Patient(4) Exclusion criteria

心不全とは無関係に臨床経過に影響を与える可能性のある重篤な併存疾患(つづき)

- 推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate : eGFR 20ml/min/1.73m<sup>2</sup>以下で定義される or 透析が必要な腎機能障害
- スクリーニング時のヘモグロビン 9g/dL以下
- スクリーニング前90日以内に大手術(研究者の采配で定義)を施行した症例 or スクリーニング後90日以内に大手術(人工股関節置換術など)を予定している症例
- 治験薬の吸収を妨げる可能性のある胃腸手術もしくは胃腸障害
- スクリーニング前2年以内の悪性腫瘍歴、現在の活動性悪性腫瘍もしくは悪性腫瘍疑い(適切に治療された皮膚基底細胞癌、子宮頸部上皮内癌、低リスクの前立腺癌(治療前の前立腺特異抗原10ng/mL以下)を除く)
- 平均余命が1年未満の心不全以外の疾患がある場合(研究者の意見による)

# Patient(5) Exclusion criteria

安全を脅かしたり、試験への参加制限やデータ解釈を損なう可能性のある状態

- スクリーニング or ランダム化12週間前以内のsodium/glucose cotransporter 2(SGLT2)阻害薬またはSGLT1・2併用阻害薬の使用(試験のための中止禁止)
- SGLT2阻害薬に対するアレルギーもしくは過敏症歴
- ケトアシドーシスの病歴
- 試験のために避けるべき薬剤 or 試験の安全な実施を妨げると考えられた薬物の内服を継続しなければいけない症例、もしくは継続を希望する場合
- 別の治験薬もしくは薬剤研究に登録中もしくは終了してから30日以内
- 慢性アルコール・薬物中毒・そのほか状態により治験を完了する可能性が低い場合
- 妊娠中もしくは授乳中、試験中に妊娠する予定の女性
- 試験中に患者の安全を脅かす、もしくはプロトコルを遵守するのを妨げる可能性がある場合

# Outcome

## Primary outcome

- 心血管死もしくは心不全による入院 (ただし入院には厳格な基準あり)

## Secondary outcome

- 観察期間内の心不全入院の合計
- eGFRの低下率
- 慢性透析、腎移植、eGFR 40以下、腎機能低下を発症するまでの時間
- 52週目のKansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score(KCCQ)の変化
- すべての原因による入院
- 全死亡率
- 前糖尿病の患者が糖尿病を発症するまでの時間

・慢性透析：少なくとも90日間、週2回以上  
・eGFR：少なくとも30日間隔で2回以上の連続  
・腎機能低下：eGFR $\geq$ 30であれば15以下  
eGFR $<$ 30であれば10以下

心不全患者の生活の質を表す指標

前糖尿病：糖尿病の病歴なし  
以前のHbA1c 6.5%以上  
治療前のHbA1c 5.7%以上

## ②ランダム割付け、盲検化されているか

### TRIAL DESIGN AND OVERSIGHT

EMPEROR-Preserved was a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, event-driven trial. The trial protocol and the statistical analysis plan are available with the full text of this article at NEJM.org. The ethics committee at each center approved the trial, and all patients provided written informed consent. The sponsors were Boehringer Ingelheim and Eli Lilly.

The executive committee, which included representatives of Boehringer Ingelheim, developed the protocol and statistical analysis plan, oversaw the recruitment of patients and supervised the analysis of the data. An independent data monitoring committee reviewed the safety data and the results of an interim analysis according to prespecified stopping boundaries. A clinical events committee adjudicated outcomes in a blinded manner according to prespecified definitions. Boehringer Ingelheim was responsible for data collection and storage. An independent statistician replicated and verified the analyses. The academic members of the executive committee provided an independent interpretation of the results. The authors made the decision to submit the manuscript for publication, assume full responsibility for the accuracy and completeness of the data, and attest to the fidelity of the trial to the protocol (see the Supplementary Appendix, available at NEJM.org).

- ランダム化、二重盲検、  
並行群間比較、プラセボ対照試験
- 臨床イベント委員会が結果を裁定
- 外部の統計専門家がデータを分析

# ③ Baselineは同等か(1)

2群間で有意差なし

両群ともに

- 8割がNYHA class II
- BMIは30近く
- アジア人少ない(11.4 vs 11.5%)
- 半分近くが背景に糖尿病、心房細動あり
- 半分近くがeGFR 60ml/min/1.74m<sup>2</sup>以下
- 2/3近くがEF 50%以上(平均 54%)
- 心不全の原因は2/3近くが非虚血性

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.\*

Characteristic	Empagliflozin (N=2997)	Placebo (N=2991)
Age — yr	71.8±9.3	71.9±9.6
Female sex — no. (%)	1338 (44.6)	1338 (44.7)
Race — no. (%)†		
White	2286 (76.3)	2256 (75.4)
Black	133 (4.4)	125 (4.2)
Asian	413 (13.8)	411 (13.7)
Other or missing	165 (5.5)	199 (6.7)
Geographic region — no. (%)		
North America	360 (12.0)	359 (12.0)
Latin America	758 (25.3)	757 (25.3)
Europe	1346 (44.9)	1343 (44.9)
Asia	343 (11.4)	343 (11.5)
Other	190 (6.3)	189 (6.3)
NYHA functional classification — no. (%)		
Class I	3 (0.1)	1 (<0.1)
Class II	2432 (81.1)	2451 (81.9)
Class III	552 (18.4)	531 (17.8)
Class IV	10 (0.3)	8 (0.3)
Body-mass index‡	29.77±5.8	29.90±5.9
Heart rate — beats per minute	70.4±12.0	70.3±11.80
Systolic blood pressure — mm Hg	131.8±15.6	131.9±15.7
Left ventricular ejection fraction		
Mean left ventricular ejection fraction — %	54.3±8.8	54.3±8.8
Left ventricular ejection fraction >40% to <50% — no. (%)§	995 (33.2)	988 (33.0)
Left ventricular ejection fraction ≥50% to <60% — no. (%)	1028 (34.3)	1030 (34.4)
Left ventricular ejection fraction ≥60% — no. (%)	974 (32.5)	973 (32.5)
Median NT-proBNP (interquartile range) — pg/ml	994 (501–1740)	946 (498–1725)
Heart failure category — no. (%)		
Ischemic	1079 (36.0)	1038 (34.7)
Nonischemic	1917 (64.0)	1953 (65.3)
Cardiovascular history — no. (%)		
Hospitalization for heart failure during previous 12 mo	699 (23.3)	670 (22.4)
Atrial fibrillation	1543 (51.5)	1514 (50.6)
Diabetes mellitus	1466 (48.9)	1472 (49.2)
Hypertension	2721 (90.8)	2703 (90.4)
Mean eGFR — ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	60.6±19.8	60.6±19.9
eGFR <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> — no./total no. (%)	1504/2997 (50.2)	1484/2989 (49.6)

### ③ Baselineは同等か(2)

TABLE S2. CARDIOVASCULAR MEDICATIONS AT BASELINE

Type of medication — number (%)	Empagliflozin (n=2997)	Placebo (n=2991)
Inhibitor of renin-angiotensin system with or without neprilysin inhibitor	2428 (81.0)	2404 (80.4)
Sacubitril/valsartan	65 ( 2.2)	69 ( 2.3)
Mineralocorticoid receptor antagonist	1119 (37.3)	1125 (37.6)
Beta blocker	2598 (86.7)	2569 (85.9)
Digitalis glycosides	293 (9.8)	263 (8.8)
Aspirin	1240 (41.4)	1272 (42.5)
Statins	2042 (68.1)	2089 (69.8)

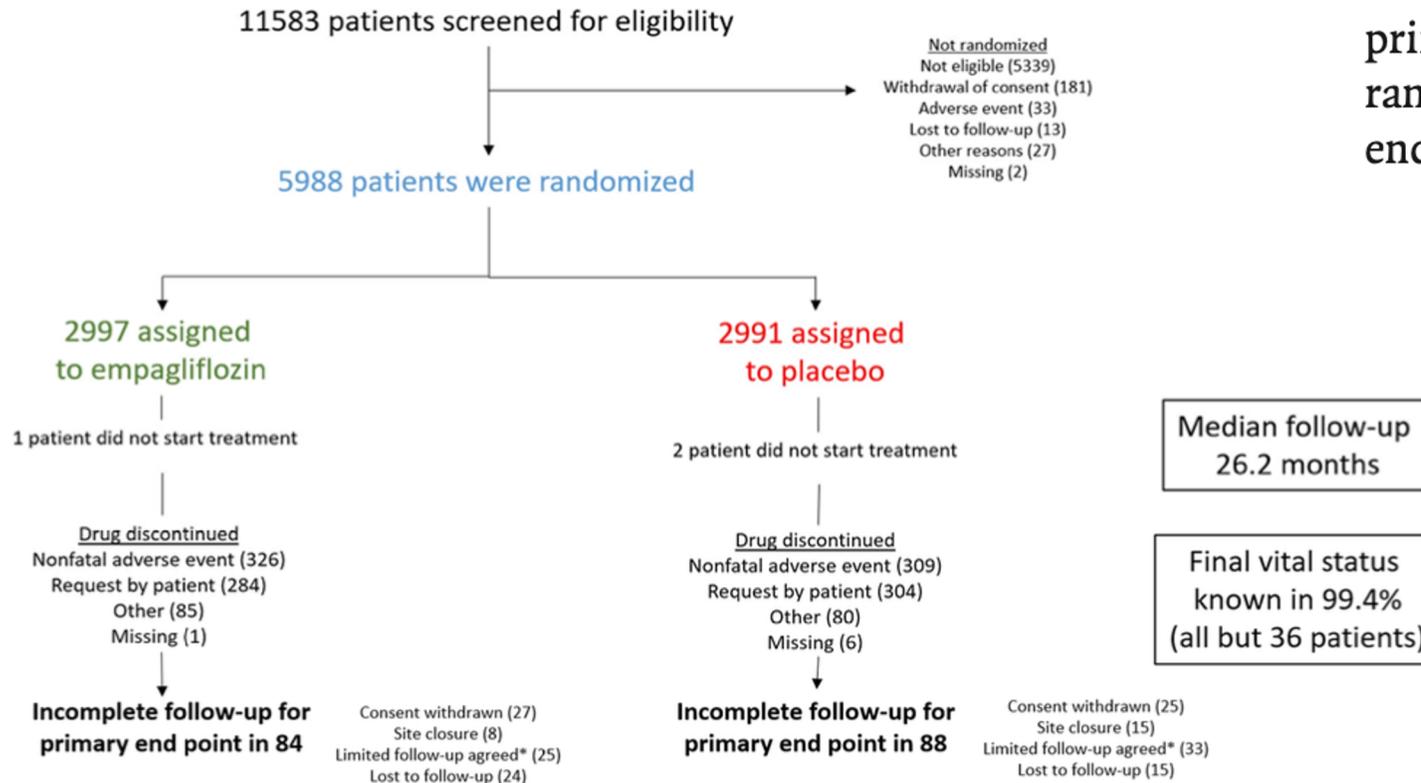
Inhibitors of the renin-angiotensin system include angiotensin converting-enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers.

ベースラインの心血管障害に  
関与する内服歴

- 2群間で有意差なし
- 80%以上でRAA阻害薬  
やβブロッカー内服
- 40%近くがアスピリン内服

# ④ 全ての患者の転帰がoutcomeに反映されているか

FIGURE S1. PATIENT RECRUITMENT AND DISPOSITION (CONSORT DIAGRAM)



According to the intention-to-treat principle, the primary analysis for all patients who underwent randomization includes information through the end of the planned treatment period. Differences

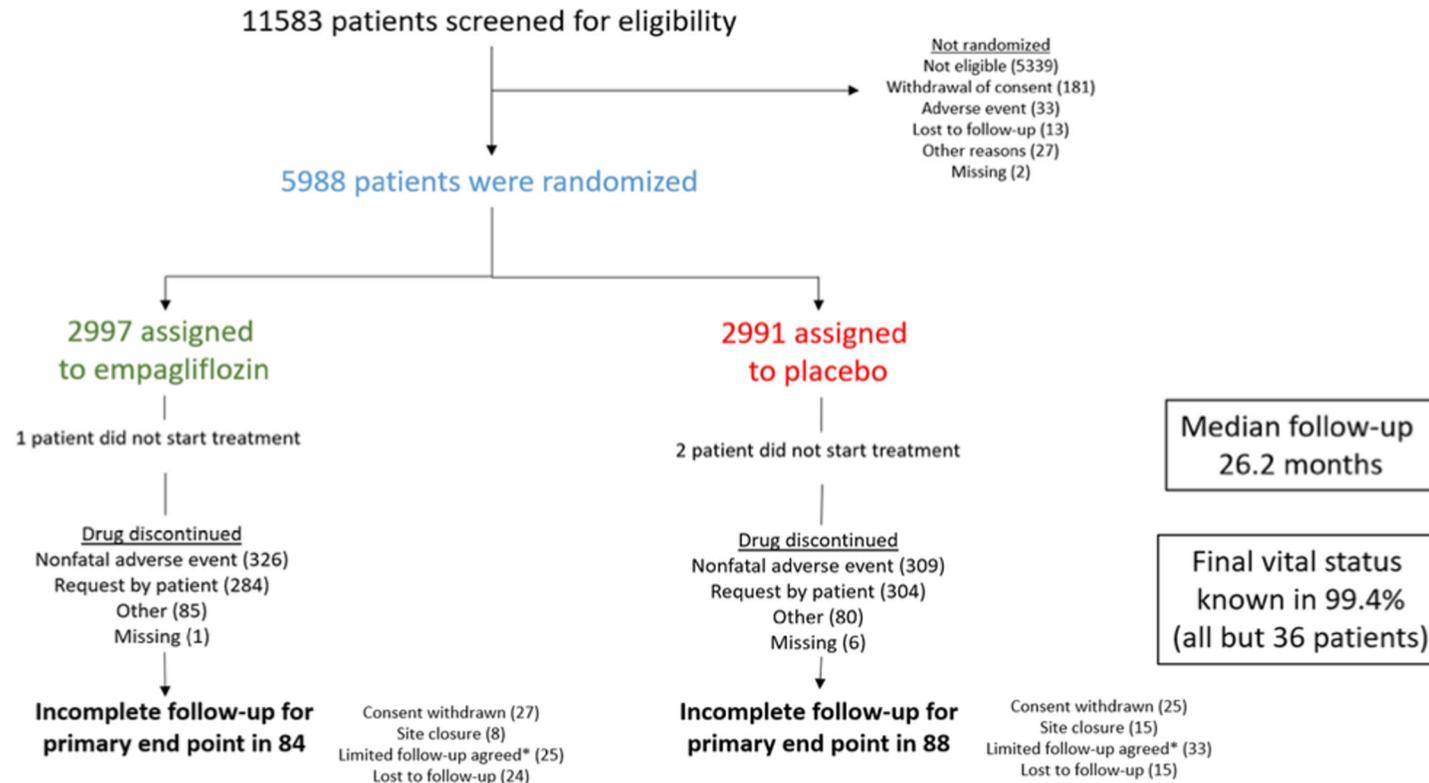
- ITT解析
- 割付け時と結果のn数が一致している。

Median follow-up  
26.2 months

Final vital status  
known in 99.4%  
(all but 36 patients)

# ⑤結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか

FIGURE S1. PATIENT RECRUITMENT AND DISPOSITION (CONSORT DIAGRAM)



• 追跡期間：平均26.2か月

• 割付け通りに治療した割合  
Empagliflozin群  
 $(2997-84)/2997=97.2\%$   
Placebo群  
 $(2991-88)/2991=97.1\%$   
→ 両群とも脱落は少ない。

## ⑥症例数は十分か

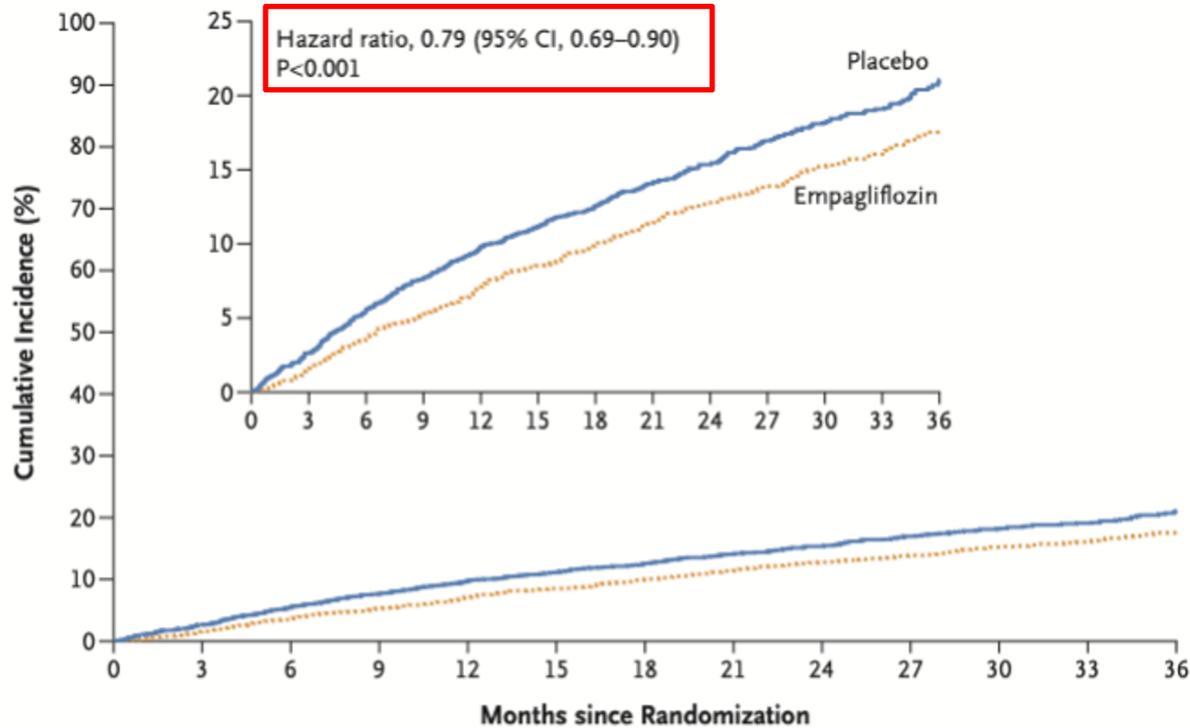
For this event-driven study, we determined that a target number of 841 adjudicated primary outcome events would provide 90% power to detect a hazard ratio of 0.8 for the primary outcome at a two-sided alpha level of 0.05. Assuming an annual 10% event rate in the placebo group, a recruitment period of 18 months, and a follow-up period of 20 months, we established a planned enrollment of 4126 patients, with the option of enrolling up to 6000 patients if the accumulation of primary outcome events was slower than expected. Accordingly, on the basis of monitoring of the primary outcome event rate during the trial, the number of patients who underwent randomization was increased to at least 5750, without any change in the target number of events.<sup>9</sup> The increase in sample size was made

•  $\alpha$  error = 0.05、power=90%、  
hazard比=0.8と設定  
→ Primary outcomeの目標数は841

• Placebo群のイベント率 10%、募集期間 18ヶ月、  
フォロー期間 20ヶ月して4126人だったが、Primary  
outcomeの発生率が低かった場合を考慮して  
6000人とした。

→ 実際は5988人で許容範囲

# ⑦結果の評価(1) primary outcome



No. at Risk													
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

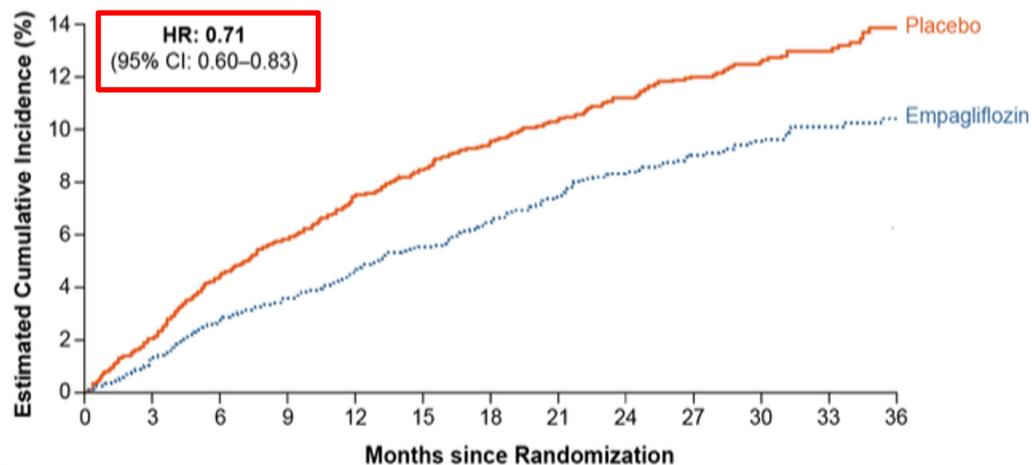
心血管死 or 心不全による入院

複合アウトカムで有意差あり  
(hazard ratio:0.79, 95%  
CI:0.69-0.90, P<0.001)

Figure 1. Primary Outcome, a Composite of Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure.

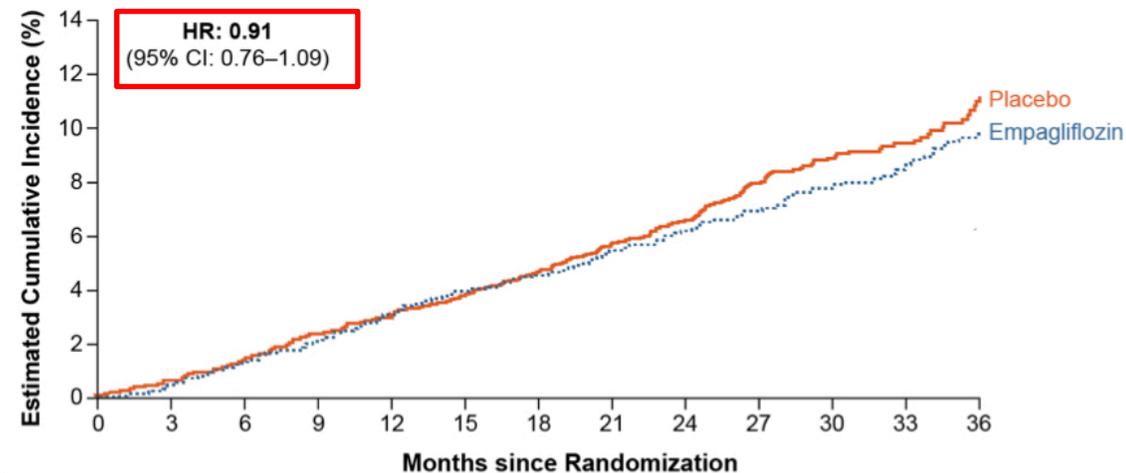
# ⑦結果の評価(2) primary outcome

A First Hospitalizations for Heart Failure



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
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

B Cardiovascular Death



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	2991	2960	2923	2883	2849	2656	2302	2046	1738	1459	1107	781	471
Empagliflozin	2997	2974	2930	2891	2847	2641	2287	2022	1725	1469	1118	794	462

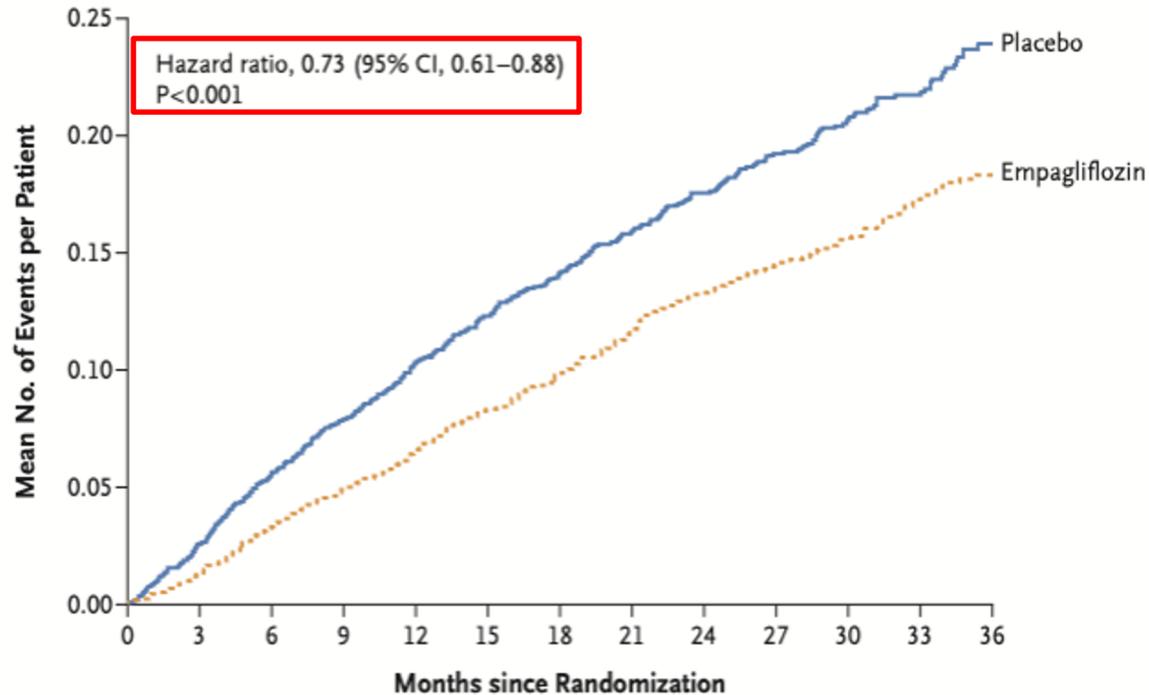
心不全による入院

有意差あり (hazard ratio:0.71, 95% CI:0.69-0.83)

心血管死

有意差なし (hazard ratio:0.91, 95% CI:0.76-1.09)

## ⑦結果の評価(3) secondary outcome



### No. at Risk

Placebo	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

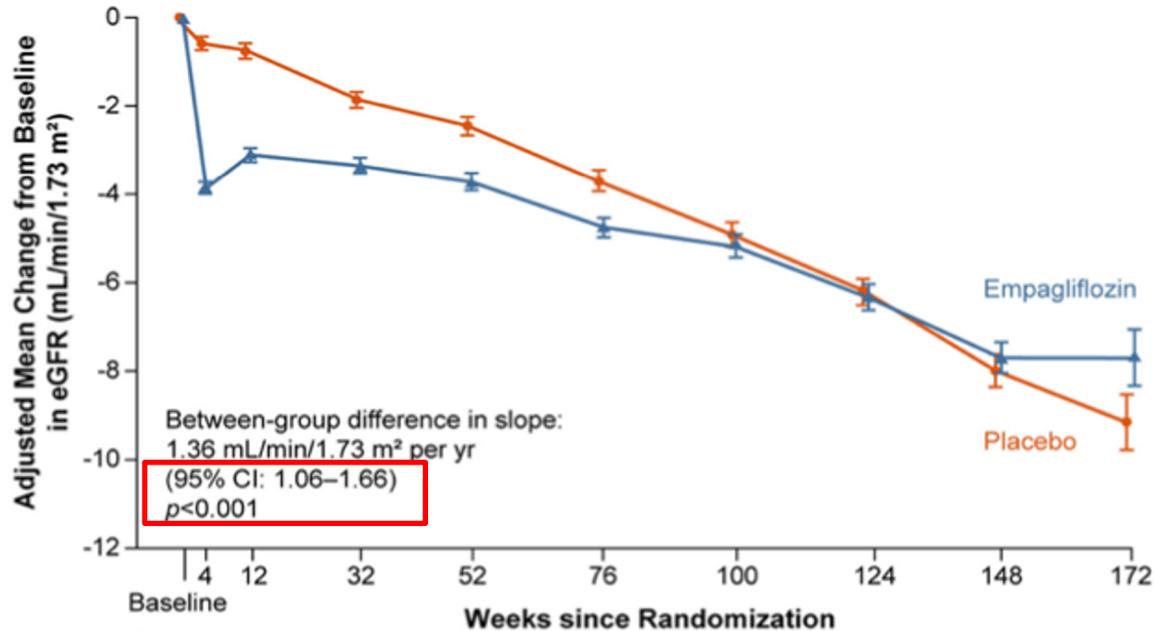
観察期間内の心不全入院の合計  
有意差あり (hazard ratio:0.71,  
95% CI:0.61-0.88, P<0.005)

感度分析でも同様に有意差あり  
(P<0.001)

Figure 3. Hospitalizations for Heart Failure.

# ⑦結果の評価(4) secondary outcome

FIGURE S4. CHANGES IN ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE DURING DOUBLE-BLIND THERAPY



eGFRの低下率

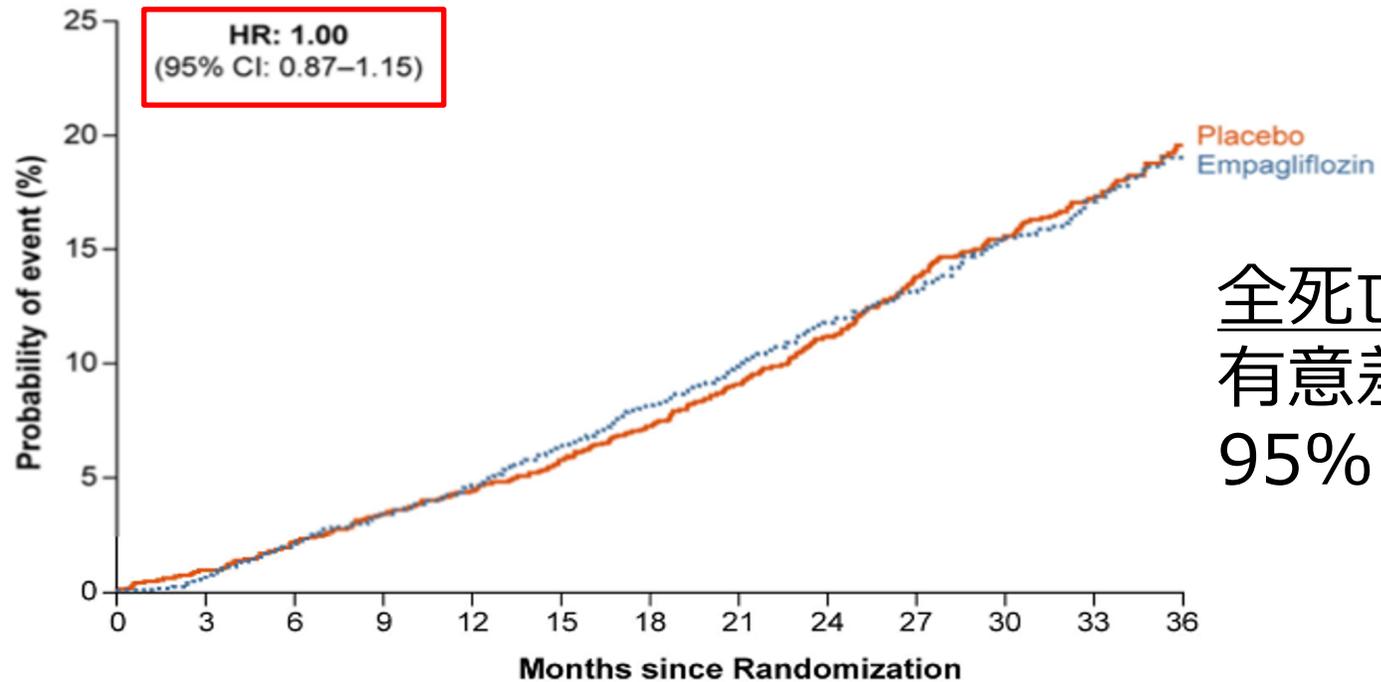
有意差あり (95% CI:1.06-1.66, P<0.001)

No. with Data at Visit

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

# ⑦結果の評価(5) secondary outcome

FIGURE S5. ALL-CAUSE MORTALITY



全死亡率  
有意差なし (hazard ratio:1.00,  
95% CI:0.87-1.15, P<0.001)

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	2991	2960	2923	2883	2849	2656	2302	2046	1738	1459	1107	781	471
Empagliflozin	2997	2974	2930	2891	2847	2641	2287	2022	1725	1469	1118	794	462

## ⑦結果の評価(6) secondary outcome

**Table 2. Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes.\***

Variable	Empagliflozin (N=2997)		Placebo (N=2991)		Hazard Ratio or Difference (95% CI)	P Value
	no.	events per 100 patient-yr	no.	events per 100 patient-yr		
Other prespecified analyses						
Change in KCCQ clinical summary score at 52 wk†	4.51±0.31	—	3.18±0.31	—	1.32 (0.45–2.19)	
Total no. of hospitalizations for any cause	2566	—	2769	—	0.93 (0.85–1.01)	
Composite renal outcome — no. (%)	108 (3.6)	2.1	112 (3.7)	2.2	0.95 (0.73–1.24)	
Onset of new diabetes in patients with prediabetes — no. (%)	120 (12.0)	6.1	137 (14.0)	7.4	0.84 (0.65–1.07)	
Death from any cause — no. (%)	422 (14.1)	6.6	427 (14.3)	6.7	1.00 (0.87–1.15)	

いずれも有意差なし

- 52週目のKCCQの臨床要約スコア (hazard ratio:1.32, 95% CI:0.45-2.19)
- すべての原因による入院 (hazard ratio:0.93, 95% CI:0.85-1.01)
- 腎臓に関する複合的アウトカム (hazard ratio:0.95, 95% CI:0.65-1.07)
- すべての原因による死亡 (hazard ratio:1.00, 95% CI:0.87-1.15)

## ⑦結果の評価(7) primary outcomeの治療効果の有用性

	outcome(+)	outcome(-)	合計
Empagliflozin群	415	2582	2997
Placebo群	511	2480	2991

- EER (介入群イベント発生率) =  $415/2997 = 13.8\%$
- CER (対照群イベント発生率) =  $511/2991 = 17.1\%$
- RR (相対リスク) =  $EER/CER = 80.7\%$
- RRR (相対リスク減少率) =  $(CER-EER)/CER = 19.3\%$
- ARR (絶対リスク現象率) =  $CER-EER = 3.3\%$
- **NNT (治療必要数) =  $1/ARR = 30.3$**

# ⑦結果の評価(9) 安全性

TABLE S6. SELECTED ADVERSE EVENTS OF INTEREST

	Empagliflozin (n=2996) N (%)	Placebo (n=2989) N (%)
Patients with any adverse event	2574 (85.9)	2585 (86.5)
Patients with any serious adverse event	1436 (47.9)	1543 (51.6)
<b>Selected adverse events of interest</b>		
Hypotension	311 (10.4)	257 (8.6)
Symptomatic hypotension <sup>a</sup>	197 (6.6)	156 (5.2)
Acute renal failure	363 (12.1)	384 (12.8)
Ketoacidosis <sup>b</sup>	4 (0.1)	5 (0.2)
Hepatic injury	115 (3.8)	155 (5.2)
Hypoglycemic events <sup>c</sup>	73 (2.4)	78 (2.6)
In patients with diabetes mellitus	63 (4.3)	66 (4.5)
In patients without diabetes mellitus	10 (0.7)	12 (0.8)
Urinary tract infections	297 (9.9)	243 (8.1)
Complicated urinary tract infections	57 (1.9)	45 (1.5)
Genital infections	67 (2.2)	22 (0.7)
Complicated genital infections	8 (0.3)	8 (0.3)
Bone fractures	134 (4.5)	126 (4.2)
Events leading to lower limb amputation <sup>a</sup>	16 (0.5)	23 (0.8)

Shown are adverse events up to 7 days following discontinuation of study medication, but lower limb amputations were shown up to the end of the trial.

<sup>a</sup> Investigator-defined events

<sup>b</sup> All events occurred in patients with diabetes mellitus at baseline

<sup>c</sup> Hypoglycemic AEs with a plasma glucose value of  $\leq 70$  mg/dL or that required assistance

## 重篤な有害事象

Empagliflozinで1436人(47.9%)

Placeboで1543人(51.6%)

治療が継続できない程のものは、

Empagliflozinで571人(19.1%)

Placeboで551人(18.4%)

Empagliflozinでは、性器感染症 / 非複雑性  
尿路感染症 / 低血圧の有害事象が多かった。

## ⑦結果の評価(9) 安全性

	Empagliflozin (n=2997)	Placebo (n=2991)
	N (%)	N (%)
<b>Death</b>	422 (14.1)	427 (14.3)
<b>Cardiovascular cause</b>	219 (7.3)	244 (8.2)
Sudden cardiac death	99 (3.3)	114 (3.8)
Heart failure	40 (1.3)	51 (1.7)
Stroke	19 (0.6)	20 (0.7)
Acute myocardial infarction	5 (0.2)	5 (0.2)
Cardiovascular procedures	7 (0.2)	2 (0.1)
Cardiovascular hemorrhage	0	1 (<0.1)
Other cardiovascular causes	16 (0.5)	20 (0.7)
Undetermined cause of death	33 (1.1)	31 (1.0)
<b>Non-cardiovascular cause</b>	203 (6.8)	183 (6.1)
Infection (includes sepsis)	91 (3.0)	78 (2.6)
Malignancy	39 (1.3)	34 (1.1)
Gastrointestinal causes	12 (0.4)	4 (0.1)
Trauma	13 (0.4)	2 (0.1)
Renal causes	4 (0.1)	10 (0.3)
Pulmonary causes	6 (0.2)	5 (0.2)
Hemorrhage	3 (0.1)	3 (0.1)
Hepatobiliary causes	2 (0.1)	3 (0.1)
Neurological (noncardiovascular)	4 (0.1)	0
Suicide	1 (<0.1)	3 (0.1)
Noncardiovascular procedure or surgery	3 (0.1)	1 (<0.1)
Pancreatic causes	0	1 (<0.1)
Other noncardiovascular causes	25 (0.8)	39 (1.3)

### 死亡例

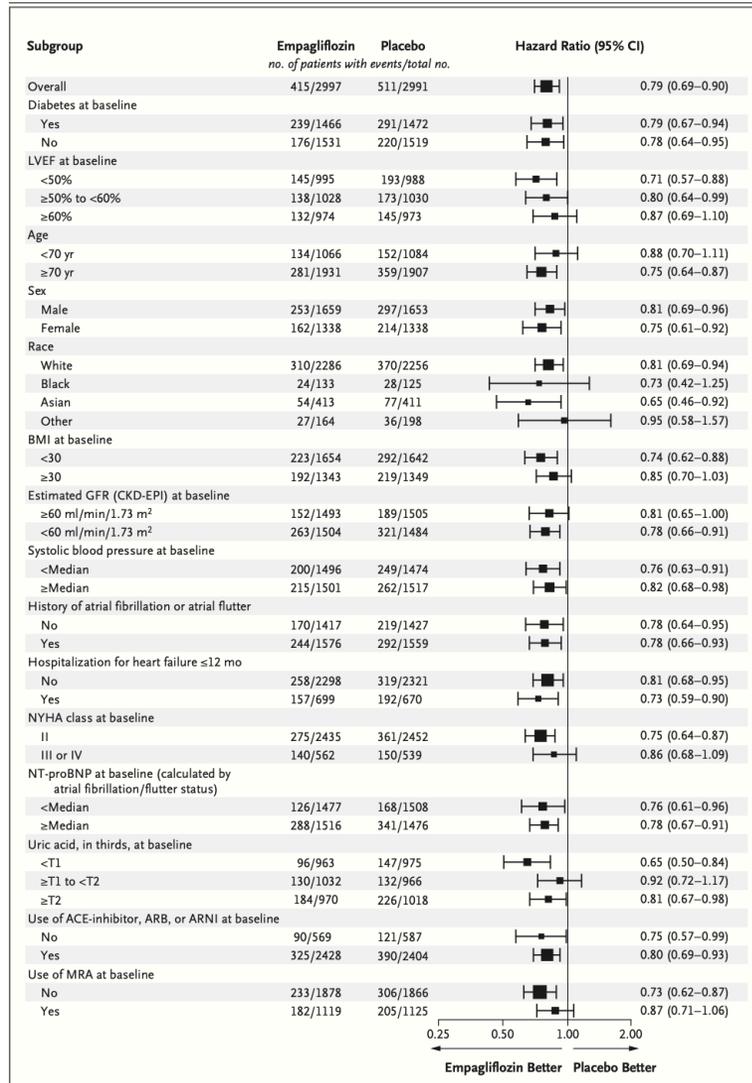
Empagliflozinで422人(14.1%)  
Placeboで427人(14.3%)

両群ともに、突然の心臓死と感染症によるものが多かった。

# Limitation(1)

- 心不全による入院率や入院期間では有意差を認めしたが、全死亡率では有意差を認めなかった。
- 観察期間が平均 26.2ヶ月であり、長期的な結果が不明
- 死亡以外の原因で脱落した症例が23%と多いため、正確な結果を反映していない可能性がある。

# Limitation(2)



サブグループ解析にて、  
EF>60%、70歳以下、BMI 30以上で有意差なし

患者背景において両群ともに、

- 80%近くがNYHA class II
  - 50%近くが背景に糖尿病、心房細動あり
  - 50%近くがeGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以下
  - 60%以上がEF 50%以上
  - 平均のBMIはおよそ30kg/m<sup>2</sup>と高値
  - アジア人は13%程度と全体の割合としては少ない。
- 実際の患者に適応できるかは慎重に判断が必要

# EBMの実践 5steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# 症例への適応

【本症例】75歳男性, NYHA class II, HFpEF (LVEF 58.4%)  
Inclusion criteriaの「18歳以上」「NYHA class II - IV」、「EF>40%」  
に当てはまる。「BMI 30以下」も満たす。

→ 1年間で3回の心不全の入院歴があることから、再入院や入院期間の減少に効果的と判断して、SGLT2阻害薬を開始した。  
その後の治療反応性よく、退院後2か月は再増悪なく経過している。

# EBMの実践 5steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# Step1から4の評価

- **Step1 疑問の定式化**  
PICOを用いて臨床的疑問点を定式化した。
- **Step2 論文の検索**  
ガイドライン、up to dateなど二次文献を検索したが解決せず、一次文献を用いて検索した。
- **Step3 論文の批判的吟味**  
フォーマットに準じて、論文を体型的に評価した。
- **Step4 症例への適応**  
本症例は研究の条件に当てはまるため、SGLT2阻害薬の適応があると判断して治療を追加した。

# まとめ

- 従来は、HFrEF患者においてのみSGLT2阻害薬の有用性が示されていたが、今回糖尿病の有無を問わないHFmrEF / HFpEF患者におけるSGLT2阻害薬の有効性についての試験が行われた。
- その結果、全死亡率低下には有意差を認めなかったが、心不全による入院率・入院期間を減少させることが明らかになった。
- 実臨床に生かすためには、患者背景や有害事象のリスクを考慮して、総合的に適応を判断する必要がある。