

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci

Focus on

**LINEE GUIDA EUROPEE
SULLA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO
DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA**

ESC 2021

Contiene interviste a:
prof. Marco Metra
prof. Giuseppe Rosano

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

Direttore responsabile

Danilo Magliano

Editore

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it

www.medicalstar.it

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

Redazione

Dott. Arturo Zenorinl

Progetto grafico

Francesca Bezzan - www.franbe.it

Avvertenze per i lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

LINEE GUIDA EUROPEE SULLA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA ESC 2021

Pubbligate su: *European Heart Journal*

Definizione di scompenso cardiaco

L'insufficienza cardiaca (HF) non è una singola diagnosi patologica, ma una sindrome clinica costituita da sintomi principali (per es. affanno, gonfiore alle caviglie e fatigue) che possono essere accompagnati da segni (come pressione venosa giugulare elevata, crepitii polmonari ed edema periferico). È dovuta a un'anomalia strutturale e/o funzionale del cuore che determina pressioni intracardiache elevate e/o una gittata cardiaca inadeguata a riposo e/o durante l'esercizio. L'identificazione dell'eziologia della disfunzione cardiaca sottostante è obbligatoria nella diagnosi di HF poiché la specifica patologia può determinare il successivo trattamento. Più comunemente, l'HF è dovuta a disfunzione miocardica: sistolica, diastolica o entrambe. Però, anche la patologia delle valvole, del pericardio e dell'endocardio e le anomalie del ritmo cardiaco e della conduzione possono causare o contribuire all'HF.

La struttura del documento e i principali argomenti trattati

Le nuove Linee Guida dell'European Society of Cardiology (ESC) per la diagnosi e il trattamento dell'insufficienza cardiaca (HF) acuta e cronica, presentate al congresso annuale della società scientifica, presentano molte novità rispetto alle precedenti del 2016: tra queste, le principali sono la focalizzazione sulla diagnosi e il trattamento e non più sulla prevenzione (come si evince dal titolo del documento) e la revisione del testo per rendere ogni fenotipo di HF autonomo in termini di diagnosi e gestione.

In modo sistematico, le nuove LG ESC sull'HF toccano in modo esteso tutti gli aspetti relativi all'HF:

- Definizione, epidemiologia e prognosi
- Insufficienza cardiaca cronica (passaggi chiave nella diagnosi, peptidi natriuretici, indagini per determinare l'eziologia sottostante)
- Insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione ridotta (diagnosi, trattamenti farmacologici, farmaci raccomandati, gestione strategia per fenotipi)
- Gestione del ritmo cardiaco nell'insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione preservata (defibrillatori impiantabili [ICD], terapia di resincronizzazione [CRT], dispositivi in valutazione)
- Insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione lievemente ridotta (diagnosi, caratteristiche cliniche dei pazienti, trattamento)
- Insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione preservata (caratteristiche cliniche, diagnosi, trattamento)
- Gestione da parte di un team multidisciplinare per la prevenzione e il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica (educazione del paziente, riabilitazione fisica, follow-up, telemonitoraggio)
- Insufficienza cardiaca avanzata (diagnosi e prognosi, gestione)
- Insufficienza cardiaca acuta (diagnosi e prognosi, presentazioni cliniche, gestione)
- Comorbidità cardiovascolari (aritmie, sindromi coronariche croniche, valvulopatie cardiache, ipertensione, ictus)

- Comorbilità non cardiovascolari (diabete, disturbi della tiroide, obesità, carenza di ferro e anemia, disfunzione renale, disordini elettrolitici, malattia polmonare, iperlipidemia, gotta e artrite, depressione, cancro, infezione)
- Condizioni speciali (gravidanza, cardiomiopatie, malattia atriale, miocarditi, amiloidosi, cardiomiopatia da sovraccarico di ferro, malattie cardiache congenite nell'adulto)

Nuovi concetti introdotti

Oltre alle molte raccomandazioni modificate, vi sono alcuni concetti di fondo innovativi inseriti nelle nuove Linee Guida:

- Un nuovo algoritmo di trattamento semplificato per l'insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione ridotta (HFrEF).
- L'aggiunta di un algoritmo di trattamento per HFrEF in base ai fenotipi.
- Trattamenti aggiornati per la maggior parte delle comorbilità non cardiovascolari (CV), incluse diabete, iperkaliemia, carenza di ferro e cancro.
- L'aggiunta di indicatori chiave di qualità.

Principali modifiche apportate alle linee guida

1) La nuova classificazione dell'insufficienza cardiaca

Tradizionalmente, l'HF è stata suddivisa in fenotipi distinti basati sulla misurazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF). La logica alla base di ciò si riferisce agli studi di trattamento originali nell'HF che hanno dimostrato risultati sostanzialmente migliorati nei pazienti con LVEF $\leq 40\%$. Tuttavia, l'HF copre l'intero range di LVEF (una variabile normalmente distribuita) e la misurazione mediante ecocardiografia è soggetta a una sostanziale variabilità. È stata stabilita la seguente classificazione di HF (**Tabella 1**):

Più in dettaglio, gli autori hanno stabilito questa nuova classificazione dell'HF:

- La frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) ridotta è definita come $\leq 40\%$, relativa cioè a soggetti con una significativa riduzione della funzione sistolica ventricolare sinistra. Questa è designata come HFrEF.
- I pazienti con una LVEF tra il 41% e il 49% hanno una funzione sistolica lievemente ridotta, definita come HFmrEF. Analisi retrospettive da studi clinici randomizzati (RCT) con HFrEF o HFpEF che hanno incluso pazienti con frazioni di eiezione nel range del 40-50% suggeriscono che possano beneficiare di terapie simili a quelle con LVEF $\leq 40\%$. Questo supporta la ridenominazione di HFmrEF da "insufficienza cardiaca con frazione di eiezione intermedia" a "insufficienza cardiaca con frazione di eiezione moderatamente ridotta".
- I soggetti con sintomi e segni di HF, con evidenza di anomalie cardiache strutturali e/o funzionali e/o peptidi natriuretici (NP) aumentati e con una LVEF $\geq 50\%$, rientrano nell'HFpEF (**Tab. 1**)

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms \pm Signs ^a	Symptoms \pm Signs ^a
	2	LVEF $\leq 40\%$	LVEF 41 – 49% ^b
	3	–	–
			Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides ^c

Tab. 1 – Definizione di HF con frazione d'eiezione ridotta, lievemente ridotta e preservata (rispettivamente, HFrEF, HFmrEF e HFpEF).

2) Due nuove classi di farmaci in prima linea nella gestione dell'HFrEF

Una rilevante innovazione in queste linee guida - nel contesto dell'HFrEF - è la raccomandazione di classe I (oltre che per gli ACE-inibitori, i beta-bloccanti e gli MRA) anche per gli inibitori SGLT2 e gli ARNI - questi ultimi solo come sostituzione dell'ACE-inibitore nei pazienti sintomatici nonostante il trattamento con tale classe di farmaci.

Si tratta di farmaci molto recenti, e divenuti rapidamente molto rilevanti nel trattamento del paziente con HF, avendo dato prova di ridurre il tasso di mortalità e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

2a) Gli inibitori di SGLT2

Gli inibitori SGLT2 (o gliflozine) - nati come farmaci antidiabetici che agiscono facilitando l'eliminazione del glucosio da parte dei reni, riportando così la glicemia verso la normalità - si sono rivelati ben presto farmaci con molte attività benefiche, in particolare sul cuore e sul rene. I primi studi richiesti dalla FDA di sicurezza CV hanno infatti evidenziato un effetto cardioprotettivo delle gliflozine, con capacità di ridurre la mortalità CV e i ricoveri per HF. Questa categoria di farmaci ricopre attualmente un ruolo di primo piano nell'algoritmo di trattamento dell'insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione (HFrEF) [frazione di eiezione $\leq 40\%$], dove sono considerati farmaci di prima linea insieme ad altre tre classi: ACE-Inibitori/ARNI (inibitori della neprilisina/antagonisti della angiotensina II), beta-bloccanti e inibitori del recettore dei mineralcorticoidi (MRA).

Da un lato, la modulazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e del sistema nervoso simpatico mediante ACE-inibitori o ARNI, beta-bloccanti e MRA ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza, ridurre il rischio di ospedalizzazioni per HF e ridurre i sintomi nei pazienti con HF. Dall'altro, gli inibitori SGLT2 dapagliflozin ed empagliflozin - aggiunti alla terapia con ACEI/ARNI/beta-bloccanti/MRA - hanno ridotto il rischio di morte cardiovascolare (CV) e peggioramento dell'HF in pazienti con HFrEF. A meno che non siano controindicati o non tollerati, dapagliflozin o empagliflozin sono raccomandati per tutti i pazienti con HFrEF già trattati con un ACE-I/ARNI, un beta-bloccante e un MRA, indipendentemente dal fatto che abbiano o meno il diabete.

L'inserimento in prima linea degli inibitori SGLT2 si basa su evidenze di studi clinici randomizzati. Pubblicato nel 2019, lo studio DAPA-HF ha studiato gli effetti a lungo termine di dapagliflozin rispetto al placebo - in aggiunta alla terapia medica ottimale (OMT) - sulla morbilità e la mortalità dei pazienti con HFrEF ambulatoriale. I pazienti hanno partecipato allo studio se erano in classe NYHA II-IV e avevano un LVEF $\leq 40\%$ nonostante l'OMT. Ai pazienti è stato inoltre richiesto di avere un livello plasmatico elevato di NT-proBNP e un eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

La terapia con dapagliflozin ha determinato una riduzione significativa (pari al 26%) dell'endpoint primario: un composito di peggioramento dell'HF (ospedalizzazione o visita urgente con conseguente terapia per HF) o morte CV. Entrambi questi componenti sono stati significativamente ridotti. Inoltre, dapagliflozin ha ridotto la mortalità per tutte le cause, alleviato i sintomi dell'HF, migliorato la funzione fisica e la qualità della vita (QoL) nei pazienti con HFrEF sintomatico. I benefici sono stati osservati dall'inizio del trattamento con dapagliflozin e la riduzione assoluta del rischio è stata ampia. I benefici in termini di sopravvivenza sono stati osservati nella stessa misura nei pazienti con HFrEF con e senza diabete e nell'intero spettro dei valori di HbA1c.

Successivamente, lo studio EMPEROR-Reduced ha rilevato che empagliflozin ha ridotto l'endpoint primario combinato di morte CV o ospedalizzazione HF del 25% nei pazienti con sintomi di classe II-IV NYHA e un LVEF $\leq 40\%$ nonostante l'OMT. Questo studio ha incluso pazienti con eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² e c'è stata anche una riduzione del declino dell'eG-

FR nei soggetti trattati con empagliflozin. È stato anche associato a un miglioramento della QoL. Sebbene non ci sia stata una significativa riduzione della mortalità CV nello studio EMPEROR-Reduced, una recente meta-analisi degli studi DAPA-HF e EMPEROR-Reduced non ha rilevato eterogeneità nella mortalità CV.

Pertanto, nelle nuove linee guida, dapagliflozin o empagliflozin sono raccomandati, oltre all'OMT, con un ACE-I /ARNI, un beta-bloccante e un MRA, per i pazienti con HFrEF indipendentemente dallo stato del diabete. Le proprietà diuretiche/natriuretiche degli inibitori SGLT2 possono offrire ulteriori benefici nella riduzione della congestione e possono consentire una riduzione del fabbisogno diuretico dell'ansa.

2b) Gli ARNI

Sacubitril/valsartan contiene l'inibitore della neprilisina sacubitril, una nuova entità molecolare, e il bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB) valsartan (ARNI). Agisce potenziando i sistemi neuro-ormonali di protezione del cuore (sistema dei peptidi natriuretici) e sopprimendo al contempo gli effetti negativi provocati dall'iperattività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Altri farmaci usati nel trattamento dell'insufficienza cardiaca si limitano a bloccare gli effetti negativi dovuti all'iperattività del RAAS.

Le prime evidenze si sono avute con lo studio PARADIGM-HF di confronto con enalapril, rispetto al quale sacubitril/valsartan ha dimostrato di ridurre il tasso di mortalità per tutte le cause. Il farmaco è approvato per l'uso in pazienti con adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con ridotta frazione d'eiezione.

Ulteriori conferme sono giunte dallo studio PIONEER-HF del 2018, che ha dimostrato come, per i pazienti HF con ridotta frazione di eiezione, i medici potessero iniziare sacubitril/valsartan in ospedale e che questa strategia fosse superiore al trattamento con enalapril per abbassare i livelli di NT-proBNP.

Gli ARNI erano già presenti nelle LG per la gestione dell'HF del 2016, ma non con il risalto attuale. L'algoritmo terapeutico prevedeva infatti, nei pazienti con HFrEF sintomatico, l'uso in prima linea dei soli ACE-inibitori e beta-bloccanti (da titolare alla massima dose tollerata).

Nel caso il paziente fosse ancora sintomatico con una LVEF \leq 35%, si aprivano tre possibilità: l'uso di ivabradina in caso di ritmo sinusale con HR \geq 70 bpm; l'impiego di un MRA da introdurre nel caso in cui il paziente fosse ancora sintomatico con una LVEF \leq a 35%; la valutazione per l'impianto di un dispositivo CRT per i pazienti in ritmo sinusale con durata del QRS \geq 130 msec; infine, nei pazienti in grado di tollerare gli ACE-inibitori o gli ARB, la sostituzione degli ACE-inibitori con l'ARNI. Una raccomandazione di classe I, quest'ultima, ma con un impiego di sacubitril/valsartan previsto in terza battuta.

Molte cose sono cambiate dal 2016 al 2021 e, come detto, nell'edizione 2021 delle Linee Guida (LG) dell'European Society of Cardiology (ESC) sulla diagnosi e il trattamento dell'insufficienza cardiaca (HF), sacubitril/valsartan riveste un ruolo di rilievo, in particolare nei pazienti con HFrEF che continuano a essere sintomatici nonostante l'uso degli ACE-inibitori.

L'algoritmo centrale di trattamento – basato sulla profilazione fenotipica dei pazienti - prevede in prima linea, per tutti i pazienti, al fine di ridurre la mortalità, l'uso più precoce possibile di ACE-inibitori/ARNI, beta-bloccanti, inibitori dei mineralcorticoidi (MRA), inibitori SGLT-2. Le novità, rispetto al 2016, sono dunque costituite dal passaggio in prima linea di sacubitril/valsartan, insieme agli MRA, e all'introduzione degli inibitori SGLT2 in prima linea.

LE RACCOMANDAZIONI SULLE PRINCIPALI PATOLOGIE

A - La gestione farmacologica dell'HFrEF

Tra i cambiamenti chiave nelle LG sull'HF del 2021, vi sono – come accennato - le nuove raccomandazioni rafforzate per l'uso degli inibitori SGLT2 nell'HFrEF. Sia dapagliflozin che empagliflozin ora hanno un'indicazione di classe I, con livello di evidenza A per ridurre i ricoveri HF e i decessi.

Questo livello superiore è condiviso con ACE-inibitori, beta-bloccanti e MRA, e con l'ARNI sacubitril/valsartan; quest'ultimo ha ottenuto una raccomandazione di classe I, livello di evidenza B, come sostituto di un ACE-inibitore per ridurre il rischio di ospedalizzazione o morte per HF.

L'obiettivo è quello di avviare tutte queste classi di farmaci nel modo più rapido e sicuro possibile, senza titolazione, mentre si utilizza la dose più bassa efficace di un diuretico dell'ansa per ridurre la congestione (**Tab. 2**) secondo un nuovo algoritmo di trattamento semplificato per HFrEF (**Fig. 1**)

Grazie all'impiego di questi farmaci chiave la funzione cardiaca migliora e crolla il rischio di mortalità. Pertanto è possibile attendere almeno tre mesi prima di considerare una terapia con dispositivo impiantabile (ICD) per i pazienti in ritmo sinusale con una frazione di eiezione $\leq 35\%$ con una durata del QRS < 130 msec. Andrebbe data la possibilità di considerare una terapia di risincronizzazione (CRT) in pazienti selezionati in modo appropriato con un QRS < 130 msec, ma in questo caso può essere un'opzione anche un ICD.

È disponibile, comunque, un ampio numero di altre opzioni di trattamento che possono essere considerate per quei pazienti che rimangono sintomatici nonostante i massimi sforzi terapeutici. Il ruolo dell'ivabradina non è cambiato e può essere presa in considerazione per quei pazienti in ritmo sinusale con una frequenza cardiaca > 70 bpm nonostante le dosi ottimali o massimamente tollerate di beta-bloccanti o se i beta-bloccanti sono non tollerati o controindicati.

Vericiguat entra nelle LG, a seguito dei risultati positivi dello studio VICTORIA, in cui ha evidenziato una riduzione del 10% della mortalità CV e di ospedalizzazione HF. Lo stimolatore solubile del recettore della guanilato ciclastasi ottiene la raccomandazione IIb, il che significa che può essere considerato in pazienti di classe NYHA II-IV che hanno avuto un peggioramento dell'HF nonostante il trattamento con un ACE-inibitore (o ARNI), un beta-bloccante e un MRA per ridurre il rischio di mortalità CV od ospedalizzazione HF.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹¹⁰⁻¹¹³	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹¹⁴⁻¹²⁰	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{121,122}	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{108,109}	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹⁰⁵	I	B

Tab. 2 – Farmaci raccomandati in tutti i pazienti con HFrEF.

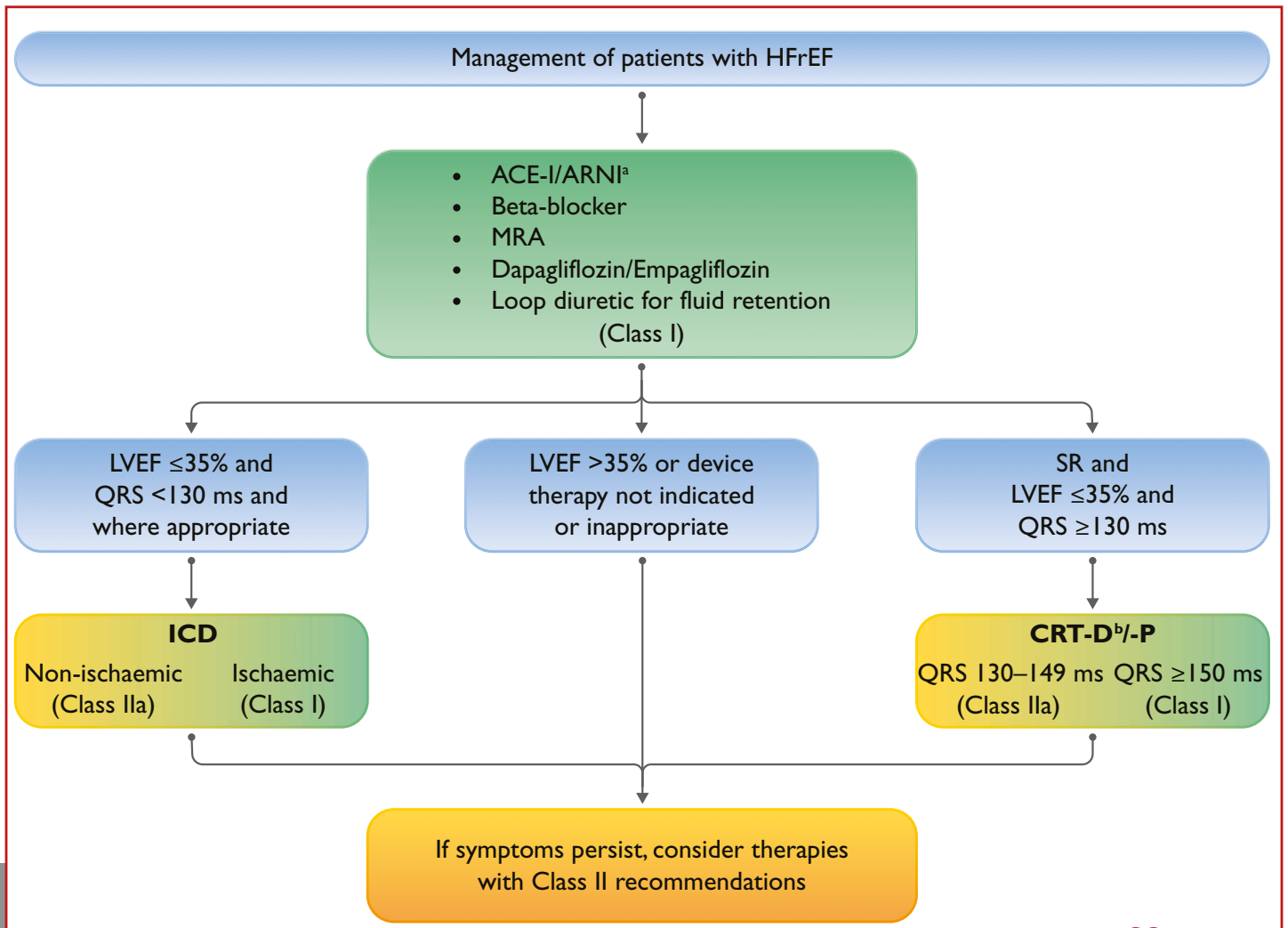


Fig. 1 – Algoritmo terapeutico delle indicazioni di terapie di classe I nell’HFrEF

Le indicazioni per idralazina e isosorbide dinitrato, così come per la digossina, non sono cambiate, mentre ciò che è nuovo nelle LG ESC HF 2021 è l’approccio personalizzato al trattamento in base al fenotipo del paziente. (Fig.2)

In sostanza, è molto importante avviare il paziente sui farmaci-chiave menzionati (ACE-inibitori/ARNI, beta-bloccanti, MRA, SGLT2i) ma in pazienti selezionati si possono considerare terapie con dispositivi impiantabili o trattamenti diretti verso specifiche comorbidità.

B - Il trattamento dell’HFmrEF

Le linee guida sottolineano che lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica costituita da sintomi cardinali che possono essere accompagnati da segni dovuti a un’anomalia strutturale e/o funzionale del cuore; che si traduce in pressioni intracardiache elevate e/o gittata cardiaca inadeguata. Così l’algoritmo diagnostico dello scompenso cardiaco inizia con la valutazione clinica dei sintomi e dei segni e sottolinea anche l’importanza del peptide natriuretico di tipo b e dell’ecocardiografia per determinare l’anomalia cardiaca sottostante responsabile dei sintomi.

Solo dopo la conferma della diagnosi di HF, pertanto, le LG raccomandano la classificazione in base all’LVEF nei pazienti con LVEF ≤40%, in quelli con frazione di eiezione lievemente ridotta > 40% ma < 50% e in quelli con frazione di eiezione preservata ≥ 50%.

Il trattamento farmacologico da considerare nei pazienti con HFmrEF (classe NYHA II-IV) attualmente si fonda sui diuretici. (Tab. 3)

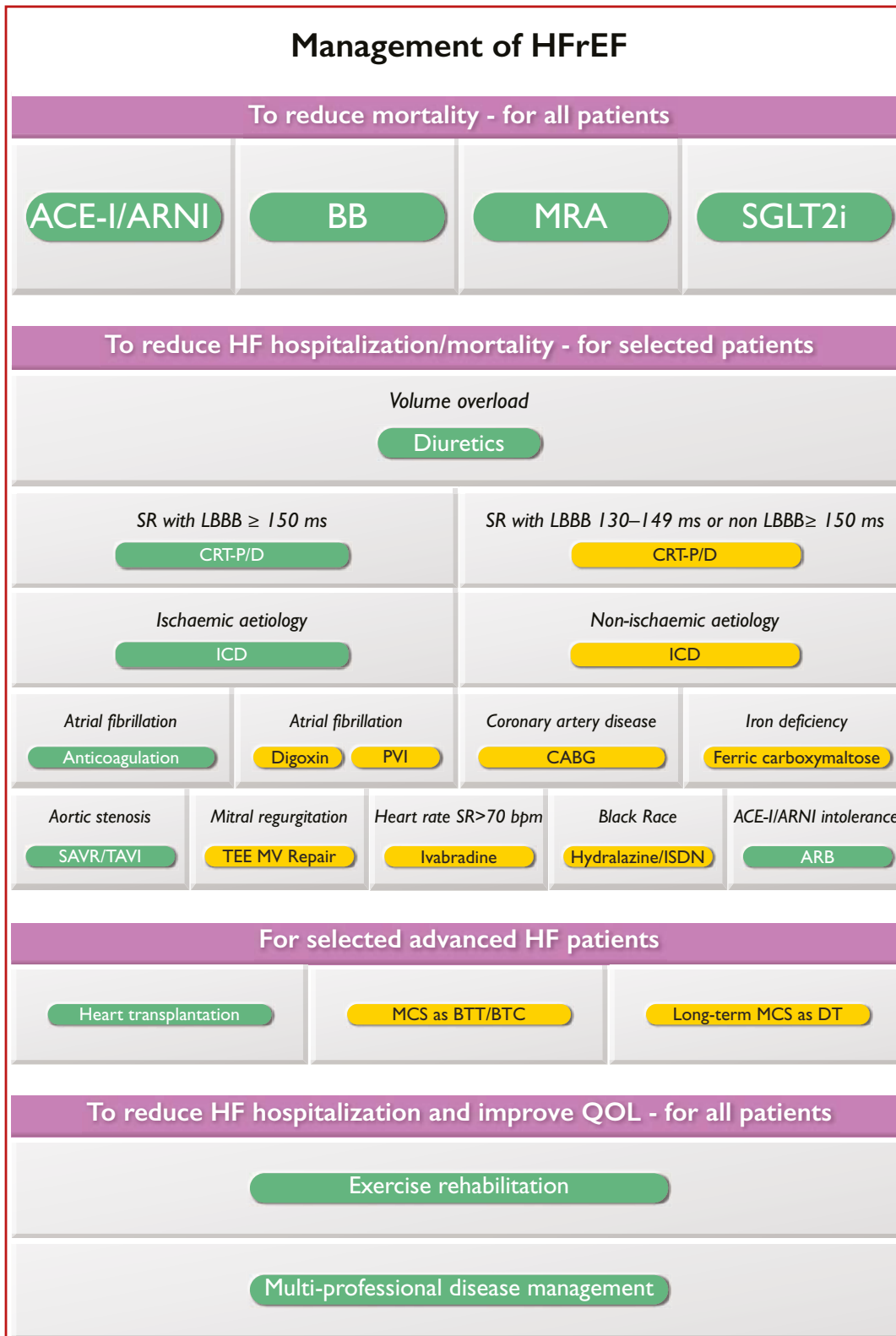


Fig. 2 – Ricapitolazione schematica della strategia di gestione del paziente con HFrEF in base al fenotipo.

I diuretici sono fondamentali nella gestione della congestione. Tuttavia, poiché non ci sono stati studi controllati randomizzati prospettici sostanziali eseguiti esclusivamente nell'HFmrEF, non possono essere fatte altre raccomandazioni forti. Le LG, sebbene basate su analisi post-hoc di sottogruppi di studi che hanno incluso questa gamma di frazione di eiezione, hanno suggerito terapie che possono essere prese in considerazione in questi pazienti soprattutto perché molti di essi sono già in terapia per altre indicazioni CV come l'ipertensione o la malattia coronarica; tali terapie sono ACE-inibitori, ARB, beta-bloccanti, MRA e ARNI.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Diuretics are recommended in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs. ¹³⁷	I	C
An ACE-I may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹¹	IIb	C
An ARB may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ²⁴⁵	IIb	C
A beta-blocker may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{12,119}	IIb	C
An MRA may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ²⁴⁶	IIb	C
Sacubitril/valsartan may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{13,247}	IIb	C

Tab. 3 – Raccomandazioni relative al trattamento farmacologico dei pazienti con HFmrEF.

C - Diagnosi e gestione dell'HFpEF

Riguardo all'HFpEF, occorre ricordare che vi è mancanza di consenso sul cut-off ottimale della frazione di eiezione per definire questo gruppo pazienti con insufficienza cardiaca senza frazione di eiezione francamente ridotta e che vi è un dibattito se le soglie debbano essere diverse per le donne rispetto agli uomini e se l'insufficienza cardiaca con una frazione di eiezione più alta debba essere denominata insufficienza cardiaca con frazione di eiezione "normale".

I medici devono essere consapevoli che la frazione di eiezione è una variabile continua, con una distribuzione normale nella popolazione generale e quindi l'uso e le definizioni di cut-off sono necessariamente arbitrarie anche in caso di HF con frazione di eiezione molto alta, superiore al 65 o 70%.

Per la diagnosi di HFpEF sono stati proposti numerosi criteri dagli studi clinici e dalle società scientifiche, con specificità e sensibilità diverse. Per facilitare un'ampia applicazione clinica, queste LG raccomandano un approccio pragmatico semplificato che identifichi i comuni elementi principali dei criteri stabiliti. Questa raccomandazione è coerente con il documento di consenso dell'associazione dello scompenso cardiaco e non rappresenta un nuovo algoritmo o punteggio diagnostico ma piuttosto un approccio semplificato.

L'approccio semplificato alla diagnosi di HFpEF prevede la valutazione della probabilità pre-test (caratteristiche del paziente) e dovrebbe includere:

- Segni e sintomi di insufficienza cardiaca
- LVEF $\geq 50\%$
- Evidenza obiettiva di anomalie cardiache strutturali o funzionali coerenti con la presenza di funzione diastolica LV/aumento delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro, incluso un aumento dei livelli del peptide natriuretico. (**Tab. 4**)

Riguardo al trattamento, nuove evidenze relative agli SGLT2 inibitori fanno presupporre una modifica del testo attuale delle linee guida, dove si afferma che:

- Ad oggi, nessun trattamento ha dimostrato di ridurre in modo convincente la mortalità e la morbilità nei pazienti con HFpEF, sebbene siano stati osservati miglioramenti per alcuni fenotipi specifici di pazienti all'interno dell'ombrello generale HFpEF.
- Tuttavia, nessuno dei grandi RCT condotti nell'HFpEF hanno raggiunto i loro endpoint primari. Questi includono PEP-CHF (perindopril), CHARM-Preserved (candesartan), I-PRESERVE (irbesartan), TOPCAT (spironolattone), DIG-Preserved (digossina) e PARAGON-HF (sacubitril/valsartan).
- I ricoveri per HF sono stati ridotti da candesartan e spironolattone e c'è stata una tendenza verso la riduzione con sacubitril/valsartan, sebbene queste prove fossero neutre per i loro endpoint primari, trattandosi solo di risultati che generano ipotesi. Sebbene il nebivololo abbia significativamente ridotto l'endpoint primario combinato della mortalità per tutte le cause o del ricovero ospedaliero CV nello studio SENIORS, questo studio includeva solo il 15% con un LVEF $> 50\%$.
- Anche gli studi mirati alla via dell'ossido nitrico-guanosin monofosfato ciclico non sono riusciti a migliorare la capacità di esercizio o la qualità della vita nell'HFpEF, per es. NEAT-HFpEF, INDIE-HFpEF, VITALITY-HFpEF e CAPACITY-HFpEF (praliciguat).

Nonostante la mancanza di prove per specifiche terapie modificanti la malattia nell'HFpEF, poiché la stragrande maggioranza dei pazienti con HFpEF ha ipertensione e/o CAD, molti sono già trattati con ACE-I/ARB, beta-bloccanti o MRA. Nello studio PARAGON-HF al basale, oltre l'86% dei pazienti era in trattamento con ACE-I/ARB, l'80% era in terapia con beta-bloccanti e oltre il 24% con MRA.

In ogni caso, il trattamento deve essere mirato a ridurre i sintomi della congestione con diuretici. I diuretici dell'ansa sono da preferirsi, sebbene i tiazidici possano essere utili per la gestione dell'ipertensione. Raccomandazione di classe I, livello I hanno anche le statine nei pazienti ad alto rischio CV e gli SGLT2i nei pazienti diabetici con alto rischio CV o con malattia CV per prevenire ricoveri per HF. (**Tab.5**)

Parameter ^a	Threshold	Comments
LV mass index Relative wall thickness	≥ 95 g/m ² (Female), ≥ 115 g/m ² (Male) >0.42	Although the presence of concentric LV remodelling or hypertrophy is supportive, the absence of LV hypertrophy does not exclude the diagnosis of HFpEF
LA volume index^a	>34 mL/m ² (SR)	In the absence of AF or valve disease, LA enlargement reflects chronically elevated LV filling pressure (in the presence of AF, the threshold is >40 mL/m ²)
E/e' ratio at rest^a	>9	Sensitivity 78%, specificity 59% for the presence of HFpEF by invasive exercise testing, although reported accuracy has varied. A higher cut-off of 13 had lower sensitivity (46%) but higher specificity (86%). ^{71,259,274}
NT-proBNP BNP	>125 (SR) or >365 (AF) pg/mL >35 (SR) or >105 (AF) pg/mL	Up to 20% of patients with invasively proven HFpEF have NPs below diagnostic thresholds, particularly in the presence of obesity
PA systolic pressure TR velocity at rest^a	>35 mmHg >2.8 m/s	Sensitivity 54%, specificity 85% for the presence of HFpEF by invasive exercise testing. ^{259,261}

Tab. 4 – Tab. 4 – Evidenza obiettiva di anomalie cardiaca strutturali/funzionali e sierologiche compatibili con la presenza di disfunzione ventricolare diastolica sinistra/aumentate pressioni di riempimento ventricolari sinistre.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Treatment of hypertension is recommended to prevent or delay the onset of HF, and to prevent HF hospitalizations. ^{287–290}	I	A
Treatment with statins is recommended in patients at high risk of CV disease or with CV disease in order to prevent or delay the onset of HF, and to prevent HF hospitalizations. ^{291,292}	I	A
SGLT2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) are recommended in patients with diabetes at high risk of CV disease or with CV disease in order to prevent HF hospitalizations. ^{293–297}	I	A
Counselling against sedentary habit, obesity, cigarette smoking, and alcohol abuse is recommended to prevent or delay the onset of HF. ^{298–302}	I	C

Tab. 5 – *Prevenzione primaria dell'HF in pazienti a elevato rischio di sviluppare la malattia.*

Da notare come, dopo la pubblicazione di queste linee guida, i risultati dello studio EMPEROR-Preserved abbiano dimostrato l'efficacia degli inibitori SGLT2 nel trattamento dell'HFpEF. Un altro studio, che verrà pubblicato a breve, il DELIVER, potrebbe confermare l'efficacia di dapagliflozina (altro inibitore SGLT2) nei pazienti con HFpEF dimostrando l'importanza di questi farmaci nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco.

Anche la riduzione del peso corporeo nei pazienti obesi e l'aumento di attività possono ulteriormente migliorare i sintomi e la capacità d'esercizio fisico; dovrebbero pertanto essere considerati in pazienti appropriati. È importante inoltre identificare e trattare i fattori di rischio sottostanti, l'eziologia e le comorbidità coesistenti nell'HFpEF (quali CAD, amiloidosi, valvulopatie. (Tab. 6)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Screening for, and treatment of, aetiologies, and cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities is recommended in patients with HFpEF (see relevant sections of this document).	I	C
Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF in order to alleviate symptoms and signs. ¹³⁷	I	C

Tab. 6 – *Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con HFpEF*

D - Comorbidità cardiovascolari associate all'HF

Le nuove LG ESC sull'HF prevedono modifiche anche in riferimento alle comorbidità CV associate allo scompenso cardiaco.

D1) Fibrillazione atriale

È stato messo a punto un nuovo algoritmo per la gestione dei pazienti con HFrEF e fibrillazione atriale (AF), in anticoagulazione per la prevenzione dell'ictus, in trattamento per possibili fattori trigger e con ottimizzazione delle terapie per lo scompenso cardiaco. Questi interventi sono consigliati in tutti i pazienti.

Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) ricevono la preferenza sugli antagonisti della vitamina K (passando dalla classe IIa alla classe I); i beta-bloccanti passano dalla classe I alla IIa. I DOAC ottengono anche una raccomandazione di classe I, livello di evidenza A per tutti i pazienti con AF, HF e un punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 negli uomini o ≥ 3 nelle donne. L'ablazione con catetere, tuttavia, passa dalla classe IIb alla classe IIa "nei casi di una chiara associazione tra fibrillazione atriale parossistica o persistente e peggioramento dei sintomi dell'HF, che persistono nonostante la terapia medica".

Quindi, se il paziente è instabile si raccomanda la cardioversione elettrica e se il ritmo sinusale viene ripristinato deve essere eseguita un'ablazione della vena polmonare per prevenire possibili recidive o, in alternativa, può essere somministrato amiodarone. Se il paziente è stabile deve essere adottata una strategia di controllo della frequenza che includa beta-bloccanti, digossina o amiodarone per via endovenosa e se ci fosse una persistenza dei sintomi dovrebbe essere presa in considerazione un'ablazione della vena polmonare per il trattamento dell'AF o, in alternativa, può essere somministrato l'amiodarone o effettuata la cardioversione elettrica. Infine, l'ablazione del nodo AV può essere considerata solo se le strategie di controllo della frequenza e del ritmo hanno fallito. (Fig.3)

D2) Sindrome coronarica cronica

La sindrome coronarica cronica (CCS) è un'altra importante comorbidità nello scompenso cardiaco e le nuove raccomandazioni per la rivascolarizzazione miocardica in questa condizione e nell'HFrEF dovrebbero essere considerate per alleviare un sintomo persistente di angina o equivalente nonostante una terapia medica ottimale. Inoltre, si può considerare di migliorare i risultati dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale, comprese le comorbidità dell'anatomia coronarica, l'aspettativa di vita e la prospettiva del paziente. La CABG dovrebbe essere considerata come la strategia di prima scelta, specialmente se il paziente ha il diabete o una malattia multivasale, mentre la PCI può essere considerata come un'alternativa al CABG in base alla valutazione del team cardiologico. (Tab. 7)

Riguardo alla terapia medica che può essere sufficiente ad alleviare il sintomo anginoso in questa categoria di pazienti, le LG sostengono che i beta-bloccanti sono il cardine della terapia nei pazienti con HFrEF e malattia coronarica (CAD) a causa del loro beneficio prognostico. L'ivabradina dovrebbe essere considerata come alternativa ai beta-bloccanti (quando controindicati) o come terapia antianginosa aggiuntiva nei pazienti in ritmo sinusale la cui frequenza cardiaca è ≥ 70 bpm.

Altri farmaci antianginosi (come amlodipina, felodipina, nicorandil, ranolazina e nitrati orali o transdermici) sono efficaci per il trattamento dei sintomi, sebbene i dati sui loro effetti sugli esiti siano neutri o carenti. La trimetazidina sembra avere effetti additivi, come il miglioramento della funzione ventricolare sinistra e della capacità di esercizio in pazienti con HFrEF e CCS già in trattamento con beta-bloccanti.

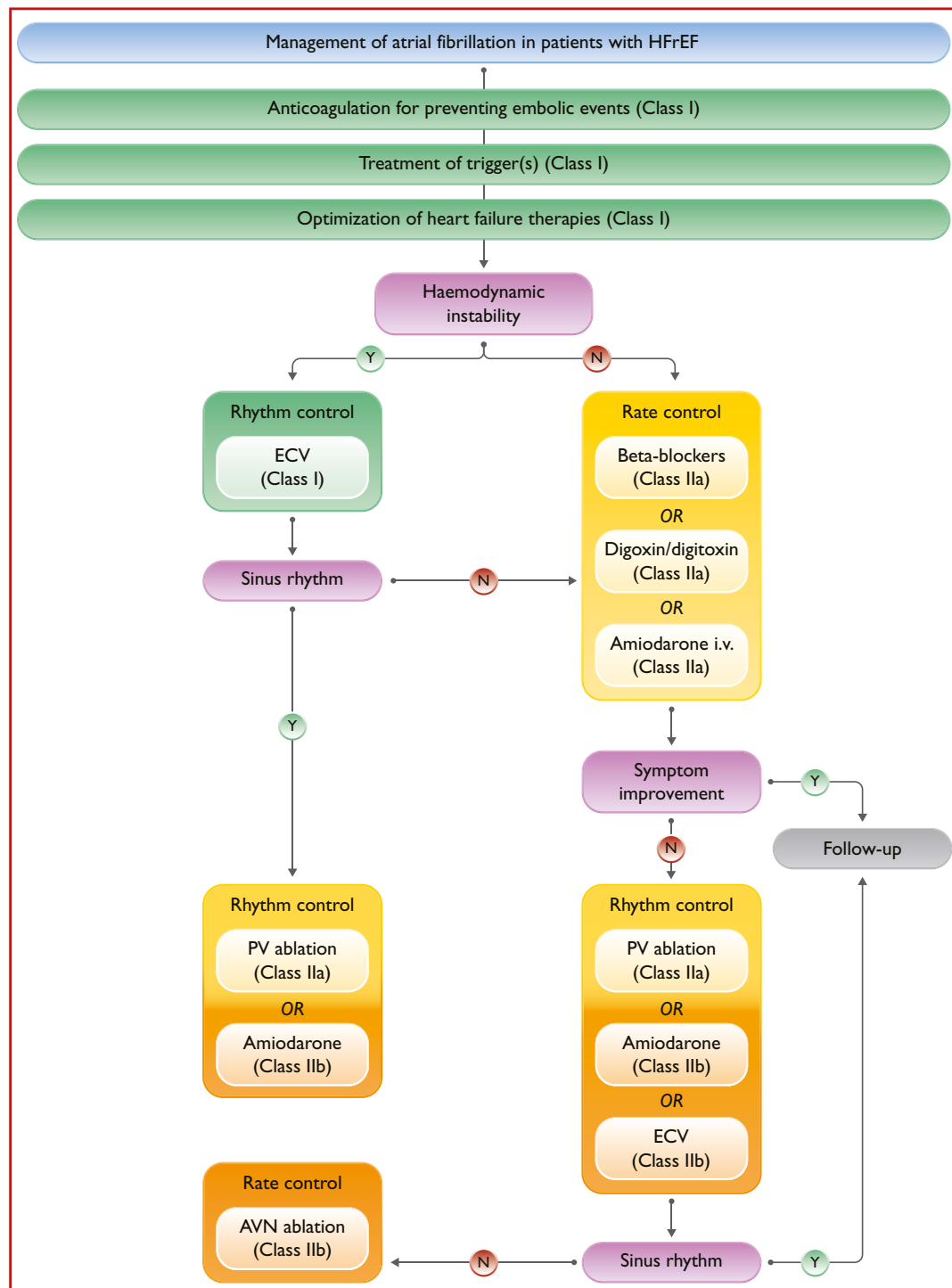


Fig. 3 – Algoritmo di gestione della fibrillazione atriale in pazienti con insufficienza cardiaca.

La trimetazidina e altri farmaci antianginosi possono essere considerati nei pazienti con HF e angina nonostante il trattamento con beta-bloccanti e/o ivabradina. I nitrati a breve durata d'azione devono essere usati con cautela nei pazienti HF in quanto causano ipotensione. Diltiazem e verapamil aumentano gli eventi correlati a HF in pazienti con HFrEF e sono controindicati. (Fig. 4)

Beta-bloccanti, nitrati a lunga durata d'azione, calcio-antagonisti (CCB), ivabradina, ranolazina, trimetazidina, nicorandil e le loro combinazioni dovrebbero essere considerate nell'HFpEF per il sollievo dell'angina ma senza un beneficio previsto su endpoint HF e coronarici.

Le nuove raccomandazioni per la rivascolarizzazione miocardica nella CCS con HFrEF dovrebbero essere considerate per alleviare un sintomo persistente di angina o equivalente nonostante una terapia medica ottimale. La CABG dovrebbe essere considerata come la

Recommendations	Class^a	Level^b
CABG should be considered as the first-choice revascularization strategy, in patients suitable for surgery, especially if they have diabetes and for those with multivessel disease. ^{581,587,588,590}	IIa	B
Coronary revascularization should be considered to relieve persistent symptoms of angina (or an angina-equivalent) in patients with HFrEF, CCS, and coronary anatomy suitable for revascularization, despite OMT including anti-anginal drugs.	IIa	C
In LVAD candidates needing coronary revascularization, CABG should be avoided, if possible.	IIa	C
Coronary revascularization may be considered to improve outcomes in patients with HFrEF, CCS, and coronary anatomy suitable for revascularization, after careful evaluation of the individual risk to benefit ratio, including coronary anatomy (i.e. proximal stenosis >90% of large vessels, stenosis of left main or proximal LAD), comorbidities, life expectancy, and patient's perspectives.	IIb	C
PCI may be considered as an alternative to CABG, based on Heart Team evaluation, considering coronary anatomy, comorbidities, and surgical risk.	IIb	C

Tab. 7 – Raccomandazioni per la rivascolarizzazione miocardica in pazienti con HFrEF.

strategia di prima scelta, specialmente se il paziente ha il diabete o una malattia multivasale, mentre il PCI può essere considerato come un'alternativa al CABG in base alla valutazione del team cardiologico.

D3) Malattie valvolari cardiache

Nelle nuove LG si trovano inoltre indicazioni per la cardiopatia valvolare nell'HF inclusa la malattia della valvola aortica e il rigurgito tricuspидale. Gli estensori delle LG hanno raccomandato che i pazienti con HF e stenosi aortica grave siano trattati con SAVR o TAVI per ridurre la mortalità e migliorare i sintomi (classe I, livello di evidenza B) e che la scelta dell'intervento sia fatta dal team cardiaco, incorporando la preferenza del paziente (classe I, livello di evidenza C).

Il rigurgito mitralico secondario nei pazienti HFrEF presenta i maggiori cambiamenti nell'algoritmo di gestione del paziente, dove il ruolo del team cardiologico è cruciale e due aspetti

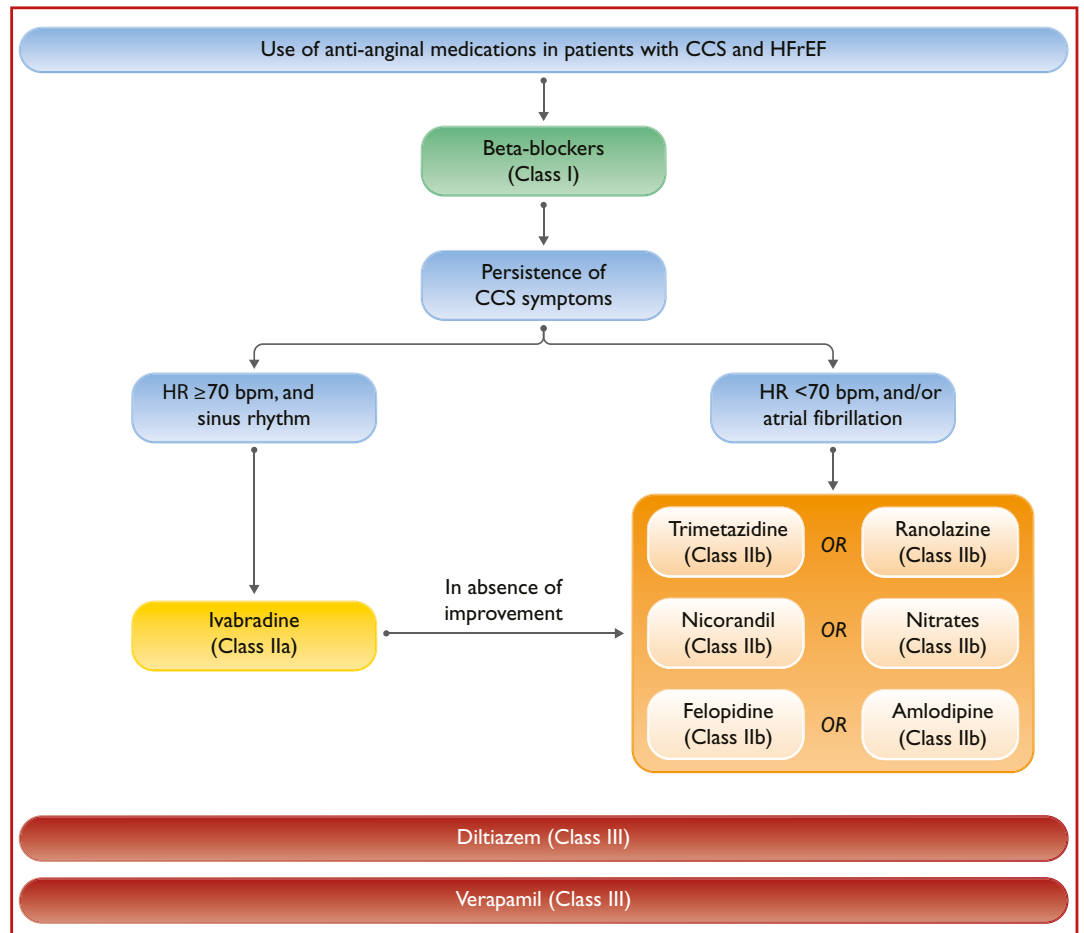


Fig. 4 – Algoritmo per il trattamento medico della sindrome coronarica cronica in pazienti con insufficienza cardiaca a ridotta frazione di eiezione.

devono essere considerati: il primo è la necessità di rivascolarizzazione coronarica e il secondo è la terapia medica ottimale inclusa la CRT che, se indicata, è obbligatoria prima di considerare eventuali interventi sulla valvola mitrale.

Anche gli studi COAPT e MITRA-FR sono tenuti in considerazione in questo aggiornamento: ora, la riparazione percutanea della valvola mitrale ‘edge-to-edge’ riceve una raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B, il che significa che la riparazione con la clip “dovrebbe essere considerata in pazienti accuratamente selezionati con rigurgito mitralico secondario, non idonei per la chirurgia e non necessitanti rivascolarizzazione coronarica, sintomatici nonostante la terapia medica ottimale (OMT) e che soddisfano i criteri per ottenere la riduzione dei ricoveri HF”.

Una raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C è data per la riparazione transcate-tere edge-to-edge in “pazienti accuratamente selezionati con rigurgito mitralico secondario, non eleggibili per la chirurgia e non necessitanti rivascolarizzazione coronarica, altamente sintomatici nonostante l’OMT e che non soddisfano i criteri per ridurre l’ospedalizzazione HF”. LA CABG e la chirurgia della valvola mitrale devono essere prese in considerazione (classe IIa, livello di evidenza C) nei pazienti con HF, rigurgito mitralico secondario grave e CAD che richiedono rivascolarizzazione. (Tab. 8)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Aortic stenosis		
Aortic valve intervention, TAVI or SAVR, is recommended in patients with HF and severe high-gradient aortic stenosis to reduce mortality and improve symptoms. ⁵⁹⁴	I	B
It is recommended that the choice between TAVI and SAVR be made by the Heart Team, according to individual patient preference and features including age, surgical risk, clinical, anatomical and procedural aspects, weighing the risks and benefits of each approach. ⁵⁹²	I	C
Secondary mitral regurgitation		
Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair should be considered in carefully selected patients with secondary mitral regurgitation, not eligible for surgery and not needing coronary revascularization, who are symptomatic ^c despite OMT and who fulfil criteria ^d for achieving a reduction in HF hospitalizations. ⁶¹²	IIa	B
In patients with HF, severe secondary mitral regurgitation and CAD who need revascularization, CABG and mitral valve surgery should be considered.	IIa	C
Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair may be considered to improve symptoms in carefully selected patients with secondary mitral regurgitation, not eligible for surgery and not needing coronary revascularization, highly symptomatic despite OMT and who do not fulfil criteria for reducing HF hospitalization. ⁶¹⁷	IIb	C

Tab. 8 – Raccomandazioni per la gestione della malattia valvolare cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca.

E) Comorbidità non cardiovascolari associate all'HF

Sezioni speciali delle linee guida affrontano anche comorbidità non CV tra cui l'iperkaliemia, la cardiomiopatia amiloide, la carenza di ferro e il diabete. Circa quest'ultima condizione le LG sollecitano i clinici affinché tutti i pazienti con insufficienza cardiaca e diabete di tipo 2 debbano essere trattati con un inibitore SGLT2 (classe I, livello di evidenza A). (Tab. 9)

Riguardo la carenza di ferro, le LG incorporano le evidenze dello studio AFFIRM-AHF, raccomandando che l'integrazione endovenosa di ferro con carbossimaltosio ferrico "dovrebbe essere" considerata nei pazienti HF sintomatici recentemente ricoverati in ospedale per HF e con LVEF < 50% e carenza di ferro (classe IIa). C'è anche una raccomandazione per tutti i pazienti con HF di sottoporsi a screening periodico per anemia e carenza di ferro (classe IC).

Anche tafamidis, stabilizzatore orale della transtiretina, testato in ATTR-ACT, fa il suo debutto nelle LG, ottenendo una raccomandazione di classe I per cardiopatia amiloide correlata alla transtiretina sia ereditaria che wild-type e cardiomiopatia nel setting della classe NYHA I o II per ridurre i sintomi, il ricovero CV e la mortalità.

L'iperkaliemia, definita come potassio sierico >5 mmol/L, può essere classificata come lieve (da >5,0 a <5,5 mmol/L), moderata (da 5,5 a 6,0 mmol/L), o grave (>6,0 mmol/L) ed è associata a un aumento del rischio di ospedalizzazione e morte. In particolare, l'iperkaliemia può essere associata alla somministrazione di RAAS inibitori, malattia renale cronica (CKD) e aumento dell'assorbimento. Tra i pazienti con HF, la prevalenza di iperkaliemia in un dato momento sembra essere inferiore al 5%, ma l'incidenza è molto superiore, fino al 40% nello scompenso cardiaco cronico e al 73% nella CKD a un follow-up di circa 1 anno. Nel PARADIGM HF – riportano le linee guida - il trattamento con sacubitril/valsartan è stato associato a un rischio inferiore di grave iperkaliemia, rispetto a enalapril. I diuretici dell'ansa possono essere somministrati per facilitare la perdita di potassio. Per il trattamento negli adulti dell'iperkaliemia – condizione spesso presente nello scompenso cardiaco, correlata a complesse interazioni tra cuore e rene, e che può rendere difficile la titolazione dei farmaci eziologici – dell'iperkaliemia è inoltre disponibile **patiomer**. Il farmaco agisce legando il potassio nel tratto gastrointestinale e diminuendone l'assorbimento. Non viene assorbito; è eliminato con le feci. L'uso del patiomer per sospensione orale non è appropriato per la correzione rapida

Recommendation	Class ^a	Level ^b
SGLT2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) are recommended in patients with T2DM at risk of CV events to reduce hospitalizations for HF, major CV events, end-stage renal dysfunction, and CV death. ^{293–297}	I	A
SGLT2 inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin, and sotagliflozin) are recommended in patients with T2DM and HFrEF to reduce hospitalizations for HF and CV death. ^{108,109,136}	I	A

Tab. 9 – Nuove raccomandazioni per il trattamento del diabete nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that all patients with HF be periodically screened for anaemia and iron deficiency with a full blood count, serum ferritin concentration, and TSAT.	I	C
Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic patients with LVEF <45% and iron deficiency, defined as serum ferritin <100 ng/mL or serum ferritin 100–299 ng/mL with TSAT <20%, to alleviate HF symptoms, improve exercise capacity and QOL. ^{720,722,724}	IIa	A
Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic HF patients recently hospitalized for HF and with LVEF <50% and iron deficiency, defined as serum ferritin <100 ng/mL or serum ferritin 100–299 ng/mL with TSAT <20%, to reduce the risk of HF hospitalization. ⁵¹²	IIa	B

Tab. 10 – Raccomandazioni per la gestione dell'anemia e la carenza di ferro in pazienti con insufficienza cardiaca.

dell'iperkaliemia, in situazioni di urgenza, poiché il suo effetto sulla concentrazione ematica del potassio potrebbe richiedere ore o giorni. In caso di grave iperkaliemia si deve ricorrere a rimedi a rapida azione come il calcio gluconato e.v., l'infusione di glucosio e Insulina e.v.

Un'ulteriore valida opzione innovativa di trattamento è offerta dal **ciclosilicato di sodio e zirconio (SZC)**, di recente approvazione in Italia. Il farmaco - costituito da una polvere inorganica non polimerica, non assorbita, dotata di una struttura microporosa uniforme - agisce in modo altamente selettivo catturando il potassio libero nell'intero tratto gastrointestinale, riducendone in tal modo la concentrazione e i livelli sierici. Ciò permette il raggiungimento dei dosaggi target della terapia con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), come indicato da queste stesse linee guida. Gli studi hanno mostrato che il 98% dei pazienti trattati con SZC ha raggiunto livelli di normokaliemia entro le 48 ore dal basale e che l'87% dei pazienti ha inoltre mantenuto o incrementato la terapia con inibitori RAAS.

Da notare, infine, come le raccomandazioni per il telemonitoraggio domiciliare, sia in modo non invasivo che con sensori impiantabili nell'arteria polmonare, siano immutate nelle nuove LG, ma potrebbero anche essere riconsiderate in futuro, alla luce dei risultati dello studio GUIDE-HF.

Bibliografia

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Aug 27. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. [Epub ahead of print] [link](#)

LINEE GUIDE ESC SULLO SCOMPENSO CARDIACO: PERCHÉ SUBITO IN PRIMA LINEA GLI INIBITORI SGLT2

Il documento ufficiale della Società Europea di Cardiologia (ESC) - emanato nel 2021 - relativo alla diagnosi e al trattamento dello scompenso cardiaco, è fortemente innovativo rispetto al precedente.



Occorre premettere che la classificazione dell'insufficienza cardiaca è rimasta sostanzialmente invariata rispetto a cinque anni fa, data della precedente versione delle linee guida. Rimane basata, cioè, sulla frazione d'iezione - corrispondente alla percentuale di sangue all'interno del ventricolo sinistro che viene espulsa a ogni sistole - considerata normale quando è superiore al 50%. Ora però i pazienti vengono classificati in tre categorie: a) con bassa frazione d'iezione, HFrEF (sostanzialmente inferiore al 40%); b) con frazione d'iezione preservata, HFpEF (pari o superiore al 50%); c) con frazione d'iezione lievemente ridotta, HFmrEF ("ex-gruppo intermedio", tra il 41 e il 49%). Questa nuova terminologia è stata adottata perché si è visto che i pazienti con frazione d'iezione dal 41 al 49% hanno caratteristiche cliniche abbastanza omogenee a quelle dei pazienti con frazione d'iezione ridotta, anche se in forma più lieve, ma soprattutto - per quanto riguarda la terapia medica - è stato dimostrato che i farmaci efficaci nei pazienti HFrEF lo sono anche nei pazienti HFmrEF. Un concetto, questo, che si applica a sartani, ACE-inibitori, beta-bloccanti, anti-aldosteronici, sacubitril/valsartan. Quindi nella pratica clinica le terapie farmacologiche indicate nell'HFrEF sono le stesse per l'HFmrEF, seppure con un diverso livello di

evidenza, ovvero fino a un 50% di frazione d'iezione.

In relazione alla terapia, una delle novità più importanti - forse la più importante in assoluto - è stato l'inserimento di una nuova classe di farmaci, gli inibitori degli SGLT2, farmaci nati per la cura del diabete ma che hanno dimostrato di essere efficaci anche nelle patologie cardiovascolari tanto da essere utilizzati come prima linea di trattamento nell'HFrEF. Quella degli inibitori SGLT2 è una delle storie più belle della terapia dell'insufficienza cardiaca. Venivamo da una fase di stagnazione per quanto riguarda la terapia farmacologica, dopo che nel 2014 erano stati pubblicati i risultati del PARADIGM-HF con sacubitril/valsartan. Nell'ambito della terapia antidiabetica da tempo viene richiesta per tutti i nuovi farmaci una valutazione dei loro effetti sugli eventi cardiovascolari. L'SGLT2 è un recettore localizzato nel tubulo contorto prossimale del nefrone dove è responsabile del riassorbimento di glucosio e di sodio. Il suo blocco ha come effetto più evidente un aumento della glicosuria e della sodiuria, per cui gli inibitori SGLT2 sono stati studiati come farmaci antidiabetici. Si è però osservato che questi farmaci riducono gli eventi cardiovascolari, la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca, così come anche il peggioramento della funzione renale e l'evoluzione dell'insufficienza renale terminale. Da qui sono partiti trial con dapagliflozin e poi con empagliflozin verso placebo somministrati a pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di edizione ridotta per valutare gli effetti sulla mortalità cardiovascolare e

le ospedalizzazioni o visite urgenti per insufficienza cardiaca. Si è confermata una riduzione di questi endpoint. Il primo trial presentato con dapagliflozin verso placebo - è stato pubblicato alla fine del 2019 e ha dimostrato una riduzione altamente significativa (del 26%) dell'endpoint principale dello studio (mortalità cardiovascolare e peggioramento dello scompenso cardiaco) così come una riduzione significativa anche delle singole componenti di questo obiettivo principale; ovvero una riduzione del 30% delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca e una riduzione significativa del 18% della mortalità cardiovascolare isolata e del 17% della mortalità per tutte le cause. Quindi un'alta efficacia del farmaco verso placebo aggiunto alla terapia tradizionale con antagonisti e modulatori neuro-ormonali. Un anno dopo si è avuta la pubblicazione dell'EMPEROR-Reduced con empagliflozin verso placebo che ha dimostrato anche in questo caso una riduzione dell'endpoint composito con una riduzione delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca del 31% più un effetto non significativo sulla sola mortalità cardiovascolare. In una metanalisi poi non si è rilevata alcuna eterogeneità significativa tra il trial con dapagliflozin e quello con empagliflozin. Questa elevata efficacia ha portato a considerare di classe 1 – cioè con indicazione mandatoria – dapagliflozin ed empagliflozin, in quanto sono gli unici due farmaci inibitori SGLT2 di cui è documentata l'efficacia, in tutti i pazienti con insufficienza cardiaca e bassa frazione di eiezione per ridurre la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni. Un altro dato rilevante è che questi farmaci sono a monosomministrazione quotidiana, hanno effetti molto lievi – se non assenti - sulla pressione arteriosa ed effetti favorevoli sulla funzione renale a lungo termine, oltre a essere ben tollerati. L'unica precauzione riguarda le infezioni micotiche genitali, un problema che può presentarsi con maggiore probabilità nei soggetti diabetici. Un ulteriore dato fondamentale, anche se ormai noto, è che l'efficacia è indipendente dal diabete. Ricapitolando, questi composti sono partiti come farmaci antidiabetici e lo sono ancora ma adesso sono anche farmaci specifici per i pazienti con una ridotta frazione d'eiezione e insufficienza cardiaca.

Un altro farmaco che era già presente nelle precedenti linee guida e di cui è stata confermata l'indicazione in prima linea è il sacubitril/valsartan. Nel caso del sacubitril/valsartan, lo studio principale PARADIGM-HF - pubblicato come già accennato nel 2014 – aveva come farmaco di confronto non il placebo ma l'enalapril. Quindi, volendo rimanere aderenti alle caratteristiche del trial, sacubitril/valsartan è un farmaco di dimostrata efficacia nel ridurre gli eventi rispetto agli ACE-inibitori o ai sartani, per cui nelle linee guida del 2016 si era molto aderenti a questo tipo di indicazione. Soprattutto si presentava un algoritmo abbastanza complicato dove si iniziava con l'ACE-inibitore e il beta-bloccante. Poi si aggiungeva l'anti-aldosteronico poi se il paziente aveva ancora la disfunzione ventricolare si sostituiva l'ACE-inibitore con sacubitril/valsartan. Questo tipo di approccio - che sostanzialmente ripercorre le caratteristiche del trial clinico (PARADIGM-HF) e di altri, è nella realtà poco pratico perché richiede settimane con visite, titolazioni dei farmaci e rivalutazione del paziente. Alla fine, il risultato che si vede nella pratica clinica è il sottoutilizzo di questi farmaci che invece sono salvavita e vanno utilizzati sempre. Ciò che prima cosa si è cercato di fare in queste linee guida è di avere un approccio pratico e dire a tutti i colleghi: abbiamo da utilizzare quattro categorie di farmaci in tutti i pazienti con bassa frazione d'eiezione (gli inibitori SGLT2, i beta-bloccanti, gli anti-aldosteronici e il sacubitril/valsartan oppure gli ACE-inibitori). L'importante è arrivare a somministrare tutte e quattro questi farmaci in tutti i pazienti con frazione d'eiezione ridotta che, ovviamente, li tollerano. Dopodiché resta aperta una domanda: se sacubitril/valsartan debba essere considerato un farmaco sostitutivo o possa essere utilizzato anche nei pazienti che giungono alla nostra osservazione senza una terapia di base. Anche questo limite è superato, con un'indicazione alla possibilità di utilizzare sacubitril/valsartan anche nei pazienti con scompenso cardiaco di nuova insorgenza che non abbiano una terapia in corso con ACE-inibitori. Ora però abbiamo trial come il PIONEER, pubblicato più recentemente, condotti in pazienti con ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in cui c'era più del 50% dei pazienti che non avevano terapia con ACE-inibitori e in cui si è avuta una maggiore riduzione del peptide natriuretico di tipo B (BNP), ovvero un endpoint surrogato, con sacubitril/valsartan rispetto al sartano.

Il messaggio principale offerto al clinico su come comportarsi di fronte a un paziente con scompenso cardiaco, sia di nuova diagnosi sia già in trattamento, deriva da una figura centrale - presente nelle linee guida - che è stata a lungo dibattuta ed è molto importante. Questa figura centrale dice due cose: 1) abbiamo quattro farmaci in cima che sono indicati per ridurre la mortalità in tutti i pazienti con insufficienza cardiaca a bassa frazione d'eiezione (ribadiamo: inibitori SGLT2, sacubitril/valsartan, ACE-inibitori, anti-aldosteronici e beta-bloccanti); 2) vi è la possibilità e la necessità di personalizzare la terapia in base alle caratteristiche del singolo paziente. Ora abbiamo un'arma in più, come appunto gli inibitori SGLT2, e c'è anche un forte messaggio dell'ESC nel senso di utilizzarli subito, insieme agli altri farmaci di prima linea.

prof. Marco Metra

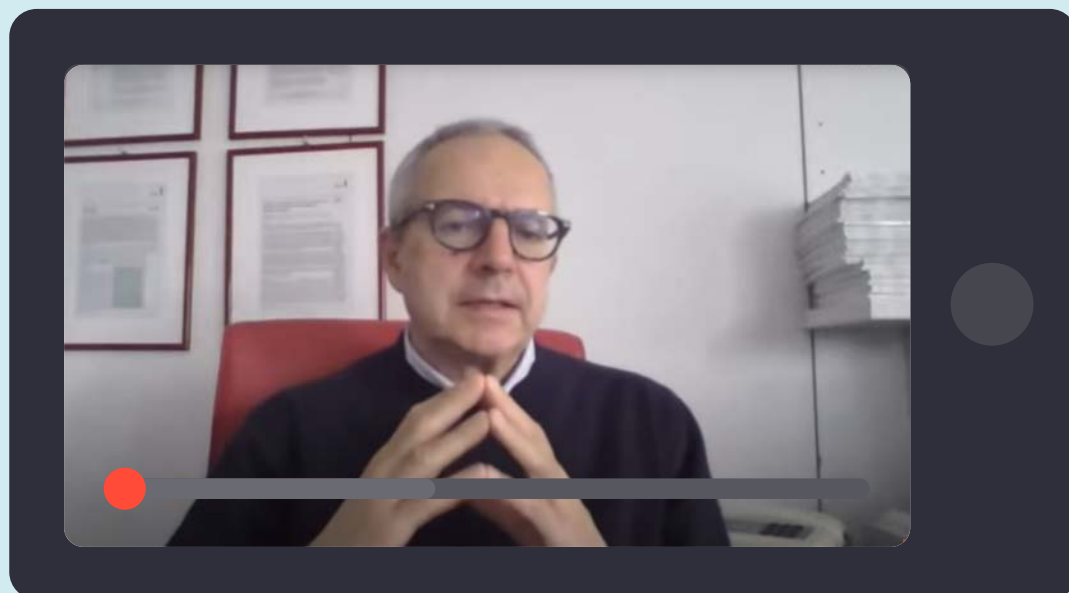
Professore Ordinario di Cardiologia all'Università degli Studi di Brescia

Co-coordinatore delle linee guida sullo scompenso cardiaco ESC 2021

**Terapia
dello scompenso
cardiaco:
i messaggi chiave
delle Linee Guida
europee ESC 2021**



**CLICCA E
GUARDA IL VIDEO**

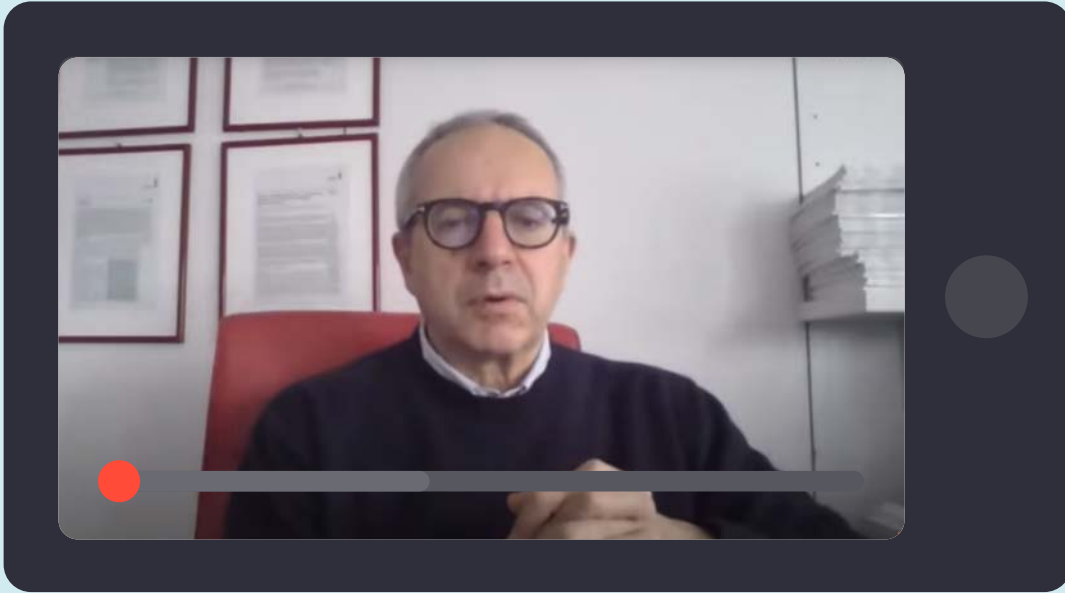


**Ruolo degli
SGLT2 inibitori
nella terapia
dello scompenso
cardiaco**



**CLICCA E
GUARDA IL VIDEO**

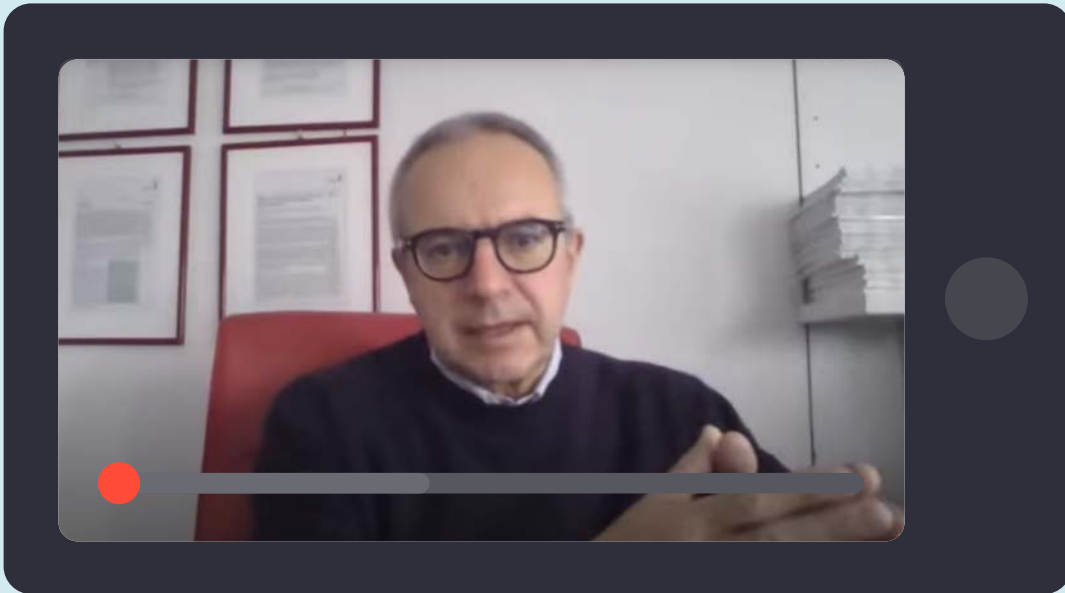




**Ruolo di sacubitril
valsartan
nella terapia
dello scompenso
cardiaco**



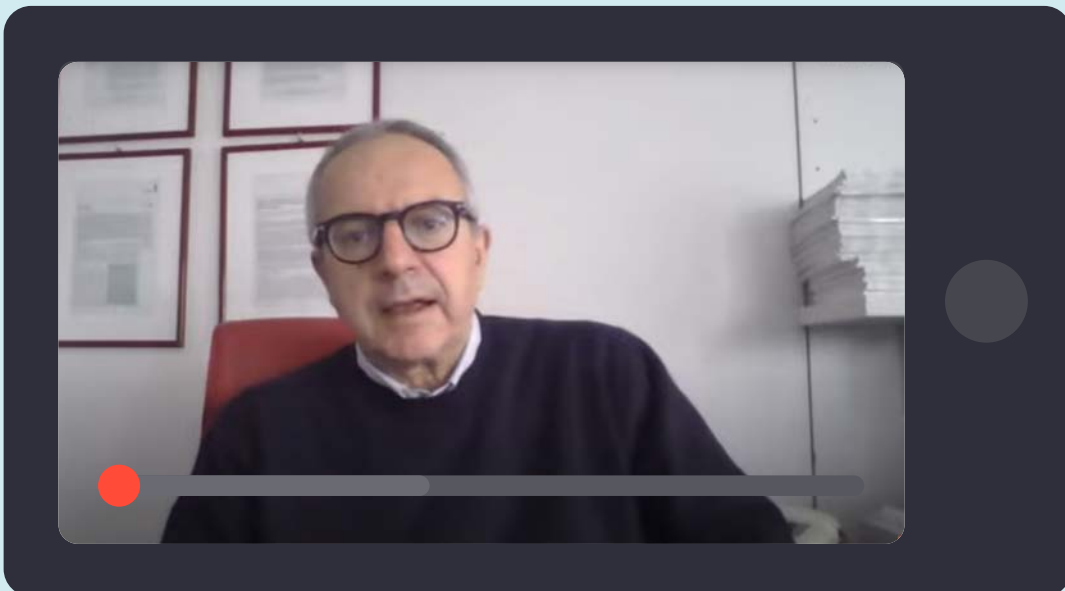
**CLICCA E
GUARDA IL VIDEO**



**Come gestire
la carenza di ferro
nello scompenso
cardiaco**



**CLICCA E
GUARDA IL VIDEO**



**Come gestire
la iperpotassiemia
nello scompenso
cardiaco**



**CLICCA E
GUARDA IL VIDEO**

COME ORIENTARSI NELLA SCELTA DEL TRATTAMENTO INIZIALE PER LO SCOMPENSO A FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA

Può apparire inusuale che, come nel nuovo algoritmo ESC per la gestione dell'HFrEF, non vi sia una sequenza iniziale nell'impiego di farmaci ma siano considerati "quattro pilastri" in prima linea (accanto agli inibitori SGLT2, per l'appunto, gli ACE-inibitori/ARNI, i beta-bloccanti e gli MRA).



A tale proposito, le linee guida raccomandano soprattutto che queste classi di farmaci siano utilizzate il più presto possibile. Sappiamo peraltro che pazienti naïve a un trattamento per l'HF sono molto rari, in quanto la maggior parte sono già in terapia con beta-bloccanti, ACE-inibitori o MRA per via di comorbidità o altre condizioni, quali malattia ischemica cardiaca, ipertensione arteriosa e fattori di rischio CV.

Quello che è importante è che, una volta posta la diagnosi di HF, i pazienti siano avviati alla terapia con i quattro farmaci. Fondamentale è inoltre la fenotipizzazione del paziente attraverso la quale è più agevole decidere per quale terapia medica è opportuno aumentare il dosaggio.

In tal senso, gli inibitori SGLT2 hanno il vantaggio di non avere necessità di aggiustamento della dose. Vi è un solo dosaggio, non hanno effetti sulla frequenza cardiaca né sulla pressione arteriosa, per cui tali problemi non sussistono ed è opportuno iniziarli da subito, potendo essere somministrati in sicurezza nel paziente con HF. Questo anche perché gli effetti su mortalità e morbilità iniziano prestissimo (nei primi trenta giorni), quindi quanto prima si inizia il trattamento, tanto più il paziente ne trarrà beneficio.

L'avvio del trattamento deve avvenire ogni qual volta si incontra un paziente con scompenso cardiaco che non assume tali farmaci, quindi sia prima della dimissione ospedaliera (è noto, infatti, che non comincia il trattamento in questa fase difficilmente lo farà in seguito) oppure in ambulatorio. In ogni caso, gli inibitori di SGLT2 devono essere somministrati sempre e comunque in associazione agli altri farmaci. Gli unici pazienti in cui si deve porre qualche attenzione sono quelli con un'infezione in atto o che hanno avuto un problema di chetoacidosi, soggetti peraltro molto rari.

Queste linee guida rispecchiano le evidenze attuali ma, per loro natura, sono conservative e tengono conto di 'soglie' d'uso tra farmaci diversi. In ogni caso, ritengo che il nuovo algoritmo, con l'introduzione degli inibitori SGLT2 in prima linea, rappresenti un chiaro elemento di innovazione.

In merito alla scelta tra dapagliflozin ed empagliflozin, i due farmaci sono sostanzialmente sovrapponibili data la chiara efficacia di riduzione di morbilità e mortalità cardiovascolare e generale dimostrata da entrambi in due grandi studi randomizzati, il DAPA-HF e l'EMPEROR-Reduced, anche se il primo risulta possedere un effetto più marcato in termini di riduzione di mortalità cardiovascolare.

In linea più generale, nelle linee guida sulla gestione dell'HFrEF non vi sono criteri per una scelta preferenziale riguardo al farmaco con il quale iniziare il trattamento, fatta eccezione per due casi specifici. Nei pazienti naïve che ricevono diagnosi di HF ci sono evidenze che si debba iniziare con gli ACE-inibitori, seguiti dai beta-bloccanti e dagli MRA.

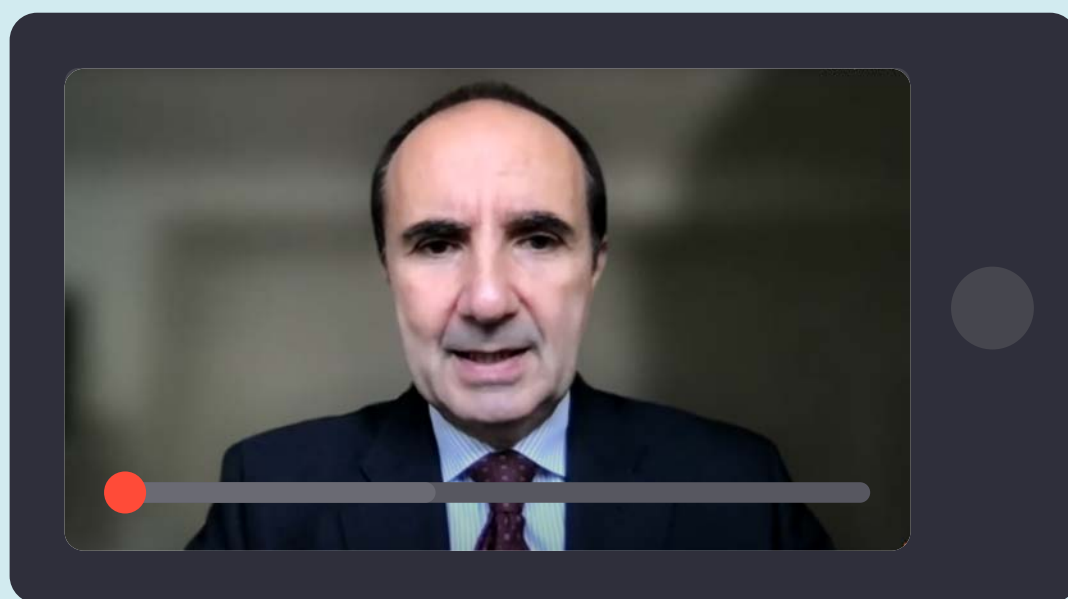
Circa gli inibitori SGLT2, l'efficacia principale consiste nel prevenire l'HF nei pazienti diabetici e non diabetici. Per cui dovrebbero essere implementati non appena possibile, ma nei pazienti naïve probabilmente insieme agli ACE-inibitori, i beta-bloccanti e gli MRA.

Un altro aspetto da considerare riguarda i pazienti con scompenso congestizio in terapia con diuretici. In questi casi, in cui vi può essere bradicardia o ipotensione arteriosa o funzione renale gravemente ridotta, vi è poco spazio per iniziare il trattamento con gli ACE-inibitori/ARNI o i beta-bloccanti o gli MRA, a causa dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

«Dunque, nei soggetti con congestione e in trattamento con diuretici, vi può essere la possibilità di impiegare gli inibitori SGLT2, che rappresentano una scelta naturale per il loro effetto diuretico. Attendiamo con interesse che si introduca questa strategia che, peraltro, non è ricompresa nelle attuali linee guida in quanto al momento non vi è ancora un'indicazione di questo tipo registrata dagli enti regolatori europei e americani.

prof. Giuseppe Rosano

St George's, University of London, UK



**Scompenso
cardiaco,
quando usare
gli inibitori
degli SGLT2
secondo le nuove
linee guida ESC**

**CLICCA E
GUARDA IL VIDEO**

www.pharmastar.it