

LINEE GUIDA

Focused update 2023 delle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico

elaborato dalla task force per la diagnosi e il trattamento
dello scompenso cardiaco acuto e cronico
della Società Europea di Cardiologia (ESC)

con il contributo straordinario
della Heart Failure Association (HFA) dell'ESC

Autori/Membri della Task Force

Theresa A. McDonagh (Chairperson) (UK), Marco Metra (Chairperson) (Italia),
Marianna Adamo (Coordinatore della Task Force) (Italia), Roy S. Gardner (Coordinatore della Task Force) (UK),
Andreas Baumbach (UK), Michael Böhm (Germania), Haran Burri (Svizzera), Javed Butler (USA),
Jelena Čelutkienė (Lituania), Ovidiu Chioncel (Romania), John G.F. Cleland (UK), Andrew J.S. Coats (UK),
Maria G. Crespo-Leiro (Spagna), Dimitrios Farmakis (Grecia), Martine Gilard (Francia),
Stephane Heymans (Olanda), Arno W. Hoes (Olanda), Tiny Jaarsma (Svezia), Ewa A. Jankowska (Polonia),
Mitja Lainscak (Slovenia), Carolyn S.P. Lam (Singapore), Alexander R. Lyon (UK), John J.V. McMurray (UK),
Alexandre Mebazaa (Francia), Richard Mindham (UK), Claudio Muneretto (Italia),
Massimo Francesco Piepoli (Italia), Susanna Price (UK), Giuseppe M.C. Rosano (UK),
Frank Ruschitzka (Svizzera), Anne Kathrine Skibelund (Danimarca), ESC Scientific Document Group

Revisori del Documento

Rudolf A. de Boer (Coordinatore CPG) (Olanda), P. Christian Schulze (Coordinatore CPG) (Germania), Elena Arbelo (Spagna),
Jozef Bartunek (Belgio), Johann Bauersachs (Germania), Michael A. Borger (Germania), Sergio Buccheri (Svezia),
Elisabetta Cerbai (Italia), Erwan Donal (Francia), Frank Edelmann (Germania), Gloria Färber (Germania),
Bettina Heidecker (Germania), Borja Ibanez (Spagna), Stefan James (Svezia), Lars Køber (Danimarca),
Konstantinos C. Koskinas (Svizzera), Josep Masip (Spagna), John William McEvoy (Irlanda), Robert Mentz (USA),
Borislava Mihaylova (UK), Jacob Eifer Møller (Danimarca), Wilfried Mullens (Belgio), Lis Neubeck (UK),
Jens Cosedis Nielsen (Danimarca), Agnes A. Pasquet (Belgio), Piotr Ponikowski (Polonia), Eva Prescott (Danimarca),
Amina Rakisheva (Kazakistan), Bianca Rocca (Italia), Xavier Rossello (Spagna), Leyla Elif Sade (USA/Turchia),
Hannah Schaubroeck (Belgio), Elena Tessitore (Svizzera), Mariya Tokmakova (Bulgaria), Peter van der Meer (Olanda),
Isabelle C. Van Gelder (Olanda), Mattias Van Heetvelde (Belgio), Christiaan Vrints (Belgio), Matthias Wilhelm (Svizzera),
Adam Witkowski (Polonia), Katja Zeppenfeld (Olanda)

Organismi specialistici ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Comitati: Council of Cardio-Oncology.

Gruppi di Lavoro: Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Myocardial and Pericardial Diseases.

Forum dei Pazienti

Disclaimer: Le Linee Guida ed i Focused Update ESC esprimono l'opinione dell'ESC e si basano su un'accurata valutazione delle conoscenze medico-scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura. L'ESC non ha alcuna responsabilità nel caso di contraddizioni, divergenze e/o ambiguità tra le Linee Guida ed i Focused Update ESC e le altre raccomandazioni o linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica, in particolare in riferimento al buon uso dell'assistenza sanitaria e delle strategie terapeutiche. I medici sono invitati a prendere in considerazione le Linee Guida ed i Focused Update ESC nel loro esercizio del giudizio clinico e nella definizione ed implementazione di strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche. Va tuttavia precisato che esse non sopprimono la responsabilità individuale di ciascun medico di dover prendere le decisioni più appropriate e corrette in rapporto alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo medico curante quando indicato o necessario. Analogamente, le Linee Guida ed i Focused Update ESC non esentano il medico dal tenere in debita considerazione gli aggiornamenti delle raccomandazioni o delle linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica al fine di gestire ciascun paziente alla luce dei dati scientificamente riconosciuti ai sensi dei rispettivi obblighi etici e professionali. È inoltre responsabilità del medico verificare le normative vigenti circa l'utilizzo di ciascun farmaco o dispositivo medico al momento della loro prescrizione.

© 2023 Società Europea di Cardiologia – Tutti i diritti riservati. Per la richiesta di permessi: journals.permissions@oup.com

Tradotto da: 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (*Eur Heart J* 2023;44:3627-3639 – doi: 10.1093/eurheartj/ehad195). Traduzione a cura dell'Italian Federation of Cardiology, l'ESC non è in alcun modo responsabile dei contenuti della versione tradotta.

G Ital Cardiol 2024;25(3):202-213

Parole chiave. Antagonisti neurormonali; Diagnosi; Farmacoterapia; Frazione di eiezione; Gestione multidisciplinare; Linee guida; Ospedalizzazione per malattia renale cronica; Peptidi natriuretici; Prevenzione; Scompenso cardiaco; Scompenso cardiaco acuto.

SOMMARIO

1. Prefazione.....	204
2. Introduzione	205
3. Scompenso cardiaco cronico	206
4. Scompenso cardiaco acuto	208
4.1. Terapia farmacologica	208
4.1.1. Diuretici.....	208
4.1.2. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.....	208
4.2. Strategie di trattamento.....	208
4.2.1. Fase dell'ospedalizzazione	208
4.2.2. Fase pre-dimissione e immediatamente post-dimissione	209
5. Comorbidità.....	210
5.1. Malattia renale cronica e diabete mellito di tipo 2	210
5.1.1. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.....	210
5.1.2. Finerenone	210
5.2. Carenza marziale.....	211
Bibliografia	212

TABELLE DELLE RACCOMANDAZIONI

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il trattamento dei pazienti sintomatici con scompenso cardiaco e frazione di eiezione lievemente ridotta	207
Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il trattamento dei pazienti sintomatici con scompenso cardiaco e frazione di eiezione preservata.....	207
Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la fase pre-dimissione e per il follow-up subito dopo la dimissione nei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto	209
Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione dello scompenso cardiaco nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica	211
Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento della carenza marziale nei pazienti con scompenso cardiaco	212

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.	204
Tabella 2. Livelli di evidenza.....	204
Tabella 3. Definizione di scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta, lievemente ridotta e preservata.....	206

ELENCO DELLE FIGURE

Figura 1. Trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione lievemente ridotta	207
Figura 2. Trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione preservata	207

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ACE-I	inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina
ADVOR	Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload (trial)
AFFIRM-AHF	A Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial Comparing the Effects of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalizations and Mortality in Iron Deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure (trial)
ARB	antagonista recettoriale dell'angiotensina
ARNI	inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina
aRR	risk ratio aggiustato

CI	intervallo di confidenza
CKD	malattia renale cronica
CLOROTIC	Combination of Loop Diuretics with Hydrochlorothiazide in Acute Heart Failure (trial)
COACH	Comparison of Outcomes and Access to Care for Heart Failure (trial)
CPG	Comitato per le Linee Guida di Pratica Clinica
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation (trial)
CV	cardiovascolare
DAPA-CKD	Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (trial)
DAPA-HF	Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (trial)
DELIVER	Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure (trial)
eGFR	velocità di filtrazione glomerulare stimata
EMPA-KIDNEY	EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease (trial)
EMPEROR-Preserved	Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (trial)
EMPULSE	Empagliflozin in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure Who Have Been Stabilized (trial)
ESC	Società Europea di Cardiologia
FIDELIO-DKD	Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (trial)
FIGARO-DKD	Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease (trial)
HF	scompenso cardiaco
HFmrEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta
HFnEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione normale
HFpEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata
HFrEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta
HR	hazard ratio
IRONMAN	Effectiveness of Intravenous Iron Treatment versus Standard Care in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency (trial)
i.v.	per via endovenosa
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LVEF	frazione di eiezione ventricolare sinistra
MRA	antagonista del recettore dei mineralcorticoidi
NT-proBNP	frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B
NYHA	New York Heart Association
OR	odds ratio
PIVOTAL	Proactive IV Iron Therapy in Haemodialysis Patients (trial)
REVIVED-BCIS2	Revascularization for Ischemic Ventricular Dysfunction (trial)
RR	risk ratio
SCORED	Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk (trial)
SGLT2	cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2
STRONG-HF	Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization of Heart Failure (trial)
T2DM	diabete mellito di tipo 2
TRANSFORM-HF	Torsemide Comparison with Furosemide for Management of Heart Failure (trial)
TRILUMINATE Pivotal	Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes in Patients Treated With the Tricuspid Valve Repair System Pivotal (trial)

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia diagnostico-terapeutica per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida sono destinate all'uso da parte degli operatori sanitari e sono rese disponibili gratuitamente dalla Società Europea di Cardiologia (ESC).

Le linee guida ESC non sopperiscono alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, se necessario e/o indicato, il caregiver. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione, rispettando laddove opportuno le norme etiche che disciplinano la loro professione.

Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici. Le politiche e le modalità adottate per la stesura e la pubblicazione delle linee guida sono disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>).

Qualora prima della pubblicazione del successivo aggiornamento di una linea guida si rendono disponibili nuove evidenze che possono influenzare la pratica clinica, viene realizzato un Focused update che in questo caso specifico fornisce raccomandazioni nuove o aggiornate relative alle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco (HF) acuto e cronico disponibili alla pagina web: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>.

I membri di questa Task Force sono stati selezionati dall'ESC in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. È stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. La forza di ciascuna raccomandazione, sia nuova che aggiornata, ed i relativi livelli di evidenza sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato più avanti. La Task Force si è attenuta alle procedure di voto dell'ESC e tutte le raccomandazioni sottoposte a votazione hanno raggiunto il consenso di almeno il 75% dei membri votanti.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state revisionate sulla base delle norme ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>), sono state raccolte in un report e pubblicate contestualmente alle linee guida in un documento supplementare. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG) supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida e dei Focused update, come pure è responsabile del relativo processo di approvazione. Le linee guida ed i Focused update ESC sono sottoposti ad un'approfondita revisione da parte del Comitato CPG e di esperti, inclusi diversi membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche, nonché dalle Società Cardiologiche Nazionali. Dopo aver apportato le opportu-

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Classi delle raccomandazioni

Definizione		Espressione consigliata
Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace.	È raccomandato/indicato
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento.	
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia.	Dovrebbe essere preso in considerazione
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso in considerazione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso.	Non è raccomandato

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi, registri.

ne modifiche, ciascun documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del Comitato CPG, viene pubblicata sullo *European Heart Journal*. Questo Focused update è stato elaborato dopo un'accurata valutazione delle conoscenze mediche e scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della sua stesura e comprende tabelle di evidenza nelle quali sono riassunti i risultati degli studi che hanno indotto all'elaborazione di questo Focused update. In considerazione del fatto che il linguaggio tecnico può essere passibile di fraintendimenti, si fa presente che l'ESC declina ogni responsabilità al riguardo.

In questo Focused update viene proposto anche l'utilizzo off-label di alcuni farmaci nei casi in cui sussista un livello di evidenza sufficiente che ne dimostri l'appropriatezza clinica in determinate condizioni. Tuttavia, le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario su base individuale, prestando particolare attenzione:

- alla situazione di ciascun paziente. A tal riguardo si precisa che, salvo diverse disposizioni delle normative nazionali, l'utilizzo off-label dei farmaci dovrebbe limitarsi a quelle situazioni che coincidono con l'interesse del paziente in termini di qualità, sicurezza ed efficacia delle cure, e solamente dopo aver informato il paziente ed ottenuto il suo consenso;
- alle normative sanitarie di ciascun paese, alle indicazioni fornite dagli enti regolatori governativi e, laddove applicabile, alle norme etiche a cui sono soggetti i professionisti sanitari.

2. INTRODUZIONE

Da quando sono state pubblicate le linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dell'HF acuto e cronico¹, sono stati condotti diversi studi randomizzati controllati, i cui risultati sono destinati a modificare la gestione dei pazienti prima ancora della prossima edizione delle linee guida. Questo Focused update 2023 è incentrato sulle modifiche delle raccomandazioni per il trattamento dell'HF sulla base delle nuove evidenze acquisite, prendendo in considerazione quelle disponibili fino al 31 marzo 2023. Sono stati analizzati e discussi tutti i principali studi clinici randomizzati controllati e le relative metanalisi, con successiva votazione per stabilirne l'inclusione o meno in questo documento. I membri della Task Force con conflitti di interesse relativi ad argomenti specifici sono stati invitati ad astenersi dalla votazione. Gli studi sono stati analizzati e discussi dettagliatamente prima di raggiungere un consenso sulla classe di raccomandazione (Tabella 1) e il livello di evidenza (Tabella 2) da attribuire.

La Task force ha preso in considerazione e discusso i seguenti nuovi studi e le relative metanalisi: ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload)², CLOROTIC (Combination of Loop Diuretics with Hydrochlorothiazide in Acute Heart Failure)³, COACH (Comparison of Outcomes and Access to Care for Heart Failure)⁴, DAPA-CKD (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease)⁵, DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure)⁶, EMPA-KIDNEY (EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease)⁷, EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial

in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)⁸, EMPULSE (Empagliflozin in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure Who Have Been Stabilized)⁹, FIDELIO-DKD (Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease)¹⁰, FIGARO-DKD (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease)¹¹, IRONMAN (Effectiveness of Intravenous Iron Treatment versus Standard Care in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency)¹², PIVOTAL (Proactive IV Iron Therapy in Haemodialysis Patients)^{13,14}, REVIVED-BCIS2 (Revascularization for Ischemic Ventricular Dysfunction)¹⁵, STRONG-HF (Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP Testing, of Heart Failure Therapies)¹⁶, TRANSFORM-HF (Torsemide Comparison with Furosemide for Management of Heart Failure)¹⁷ e TRILUMINATE Pivotal (Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes in Patients Treated With the Tricuspid Valve Repair System Pivotal)¹⁸.

Sono stati selezionati unicamente i risultati che avrebbero comportato l'introduzione di raccomandazioni di classe I/IIa o una loro modifica. Per evitare qualsiasi discordanza, non sono stati inclusi gli studi con potenziale impatto sulle raccomandazioni di altre linee guida ESC attualmente in preparazione, come nel caso dello studio REVIVED-BCIS2, che sarà preso in considerazione nelle prossime linee guida sulle sindromi coronariche croniche.

Oltre a selezionare gli studi da includere, la Task Force ha anche discusso la possibilità di modificare la definizione di HF con frazione di eiezione preservata (HFpEF) in HF con frazione di eiezione normale (HFnEF) e la soglia di frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) per l'HFnEF, decidendo alla fine di mantenere il termine HFpEF e di rimandare la disamina di eventuali modifiche della terminologia in occasione delle prossime linee guida ESC sull'HF.

Come per le linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dell'HF acuto e cronico, per l'attribuzione delle raccomandazioni la Task Force si è focalizzata sugli endpoint primari degli studi, vale a dire sui trattamenti che nella maggior parte dei trial sull'HF si sono dimostrati efficaci in termini di tempo al primo evento di ospedalizzazione per HF o di morte per cause cardiovascolari (CV) (definizione convenzionale dell'endpoint composito). Naturalmente, ciò non significa che ciascuna componente dell'endpoint si riduca individualmente. Per gli studi con eventi totali, nei quali l'outcome primario composito era costituito dal totale delle ospedalizzazioni per HF (primo evento e riospedalizzazioni) e dalla mortalità CV totale, per descrivere tale endpoint composito è stata utilizzato "e" invece di "o". Anche in questo caso, ciò non significa che si sia verificata una riduzione di entrambe le componenti dell'endpoint. Le nuove raccomandazioni sono da intendersi integrative rispetto a quelle delle linee guida ESC 2021 sull'HF, mentre quelle modificate sono da intendersi sostitutive di quelle delle linee guida ESC 2021 sull'HF.

Dopo aver deliberato, la Task Force ha deciso di aggiornare le raccomandazioni relative alle seguenti sezioni delle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dell'HF acuto e cronico:

- HF cronico: HF con frazione di eiezione lievemente ridotta (HFmrEF) e HFpEF
- HF acuto
- Comorbidità e prevenzione dell'HF.

3. SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

Nelle linee guida ESC 2021 sull'HF è stata adottata la classificazione dell'HF cronico basata sui valori di LVEF (Tabella 3).

Per i pazienti con HFmrEF, con una LVEF compresa tra 41-49%, erano state formulate raccomandazioni deboli (classe IIb, livello di evidenza C) relativamente all'impiego delle terapie "disease-modifying" con evidenza di classe I nell'HF con frazione di eiezione ridotta (HFrEF). Tali raccomandazioni si basavano sui risultati di analisi per sottogruppi di studi non specificamente volti a valutare popolazioni di pazienti con HFmrEF, compresi quelli nei quali gli endpoint complessivi sono risultati statisticamente neutri. Inoltre, non erano state formulate raccomandazioni per l'impiego degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2)¹.

Per i pazienti con HFpEF non erano state formulate raccomandazioni per l'uso delle terapie "disease-modifying" dell'HFrEF, in quanto i trial clinici condotti con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I), antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB), antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) e inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI), non avevano raggiunto l'endpoint primario. All'epoca della stesura delle linee guida non erano inoltre disponibili studi sull'utilizzo degli inibitori di SGLT2¹.

Da allora sono stati pubblicati due studi sull'impiego degli inibitori di SGLT2 empagliflozin e dapagliflozin condotti in pazienti con HF e LVEF >40%, che rendono opportuno un aggiornamento delle raccomandazioni sia per l'HFrEF che per l'HFpEF^{6,8}.

Il trial EMPEROR-Preserved⁸, il primo studio ad essere stato pubblicato, ha arruolato 5988 pazienti affetti da HF (in classe New York Heart Association [NYHA] II-IV) con LVEF >40% ed elevate concentrazioni plasmatiche del frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) (>300 pg/ml in ritmo sinusale o >900 pg/ml durante fibrillazione atriale), randomizzati a trattamento con empagliflozin (10 mg/die) o placebo. L'endpoint primario era costituito da un composito di morte CV o ospedalizzazione per HF. Ad un follow-up mediano di 26.2 mesi, il trattamento con empagliflozin è risultato associato ad una riduzione dell'endpoint primario (hazard ratio [HR] 0.79, intervallo di confidenza 95% [95% CI] 0.69-0.90; p<0.001), prevalentemente determinata da un minor tasso di ospedalizzazioni per HF, mentre non è stata osservata una riduzione della mortalità CV. Tali effetti sono stati documentati nei pazienti sia diabetici che non diabetici⁸. La maggior parte dei pazienti era in trattamento con ACE-I/ARB/ARNI (80%) e beta-bloccanti (86%), mentre il 37% assumeva MRA¹⁹.

L'anno successivo, lo studio DELIVER ha riportato gli effetti del trattamento con dapagliflozin (10 mg/die) vs placebo in 6263 pazienti con HF (in classe NYHA II-IV)⁶. Nello studio sono stati inclusi sia i pazienti con LVEF >40% al momento dell'arruolamento, sia quelli con LVEF migliorata (>40%) che avevano presentato precedentemente valori di LVEF ≤40%. La popolazione in studio era costituita da pazienti sia ambulatoriali che ricoverati per HF. Fra i criteri di inclusione erano previsti anche livelli elevati dei peptidi natriuretici (≥300 pg/ml in ritmo sinusale o ≥600 pg/ml durante fibrillazione atriale)^{6,20,21}.

Il trattamento con dapagliflozin ha determinato una riduzione dell'endpoint primario di morte CV o aggravamento dell'HF (ospedalizzazione per HF o visita urgente per HF) (HR 0.82, 95% CI 0.73-0.92; p<0.001). Anche in questo caso l'effetto principale era dovuto a una riduzione dei casi di aggravamento dell'HF e non è stata osservata una riduzione della mortalità CV. Il trattamento con dapagliflozin ha anche determinato un miglioramento della sintomatologia e gli effetti del trattamento sono stati riscontrati indipendentemente dalla presenza o meno di diabete mellito di tipo 2 (T2DM)⁶. L'efficacia di dapagliflozin è stata documentata anche nei soggetti con LVEF migliorata ma persistentemente sintomatici, deponendo a favore di un possibile beneficio della terapia con inibitori di SGLT2 anche in questa categoria di pazienti^{6,22}. Gli effetti favorevoli di dapagliflozin sono stati riscontrati in tutte le categorie di LVEF^{6,23}. Un'elevata percentuale di pazienti era in trattamento per malattie CV concomitanti con diuretici dell'ansa (77%), ACE-I/ARB/ARNI (77%), beta-bloccanti (83%) e MRA (43%)⁶.

Una successiva metanalisi dei dati aggregati dei due studi ha confermato una riduzione del 20% dell'endpoint composito di morte CV o prima ospedalizzazione per HF (HR 0.80, 95% CI 0.73-0.87; p<0.001). Non è stata evidenziata una riduzione significativa della mortalità CV (HR 0.88, 95% CI 0.77-1.00; p=0.052), ma è stata riportata una riduzione del tasso di ospedalizzazioni per HF del 26% (HR 0.74, 95% CI 0.67-0.83; p<0.001). La riduzione dell'endpoint primario si è dimostrata costante nell'intero range di LVEF²⁴. I risultati di un'altra metanalisi di dati aggregati dei singoli pazienti, nella quale sono stati incorporati i dati del DELIVER e del DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) condotto in pazienti con HFrEF, hanno ulteriormente confermato che il dapagliflozin si dimostra efficace indipendentemente dai valori di LVEF²², evidenziando anche una riduzione della mortalità per cause CV (HR 0.86, 95% CI 0.76-0.97; p=0.01)²².

Tabella 3. Definizione di scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta, lievemente ridotta e preservata.

Tipo di HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Criteri	1	Sintomi ± segni ^a	Sintomi ± segni ^a	Sintomi ± segni ^a
	2	LVEF ≤40%	LVEF 41-49% ^b	LVEF ≥50%
	3	—	—	Evidenza oggettiva di alterazioni cardiache funzionali e/o strutturali suggestive della presenza di disfunzione diastolica LV/elevate pressioni di riempimento LV, inclusi elevati livelli dei peptidi natriuretici ^c

HF, scompenso cardiaco; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; LV, ventricolare sinistro/a; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra.

^aTalvolta i segni possono non essere presenti nella fase iniziale dell'HF (specie in caso di HFpEF) e nei pazienti in terapia medica ottimale.

^bLa diagnosi di HFmrEF è resa ancora più probabile quando vi siano ulteriori evidenze di cardiopatia strutturale (es. dilatazione dell'atrio sinistro, ipertrofia LV o anomalie del riempimento LV all'esame ecocardiografico).

^cLa diagnosi di HFpEF è tanto più probabile quanto più numerose sono le alterazioni riscontrate.

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il trattamento dei pazienti sintomatici con scompenso cardiaco e frazione di eiezione lievemente ridotta

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Il trattamento con inibitori di SGLT2 (dapagliflozin o empagliflozin) è raccomandato nei pazienti con HFmrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e di morte CV ^{c6,8} .	I	A

CV, cardiovascolare; HF, scompenso cardiaco; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cQuesta raccomandazione si basa sulla riduzione dell'endpoint primario composito utilizzato negli studi EMPEROR-Preserved e DELIVER e sui risultati di una metanalisi. Tuttavia è da sottolineare che è stata riscontrata una riduzione significativa unicamente delle ospedalizzazioni per HF, ma non una riduzione della mortalità CV.

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il trattamento dei pazienti sintomatici con scompenso cardiaco e frazione di eiezione preservata

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Il trattamento con inibitori di SGLT2 (dapagliflozin o empagliflozin) è raccomandato nei pazienti con HFpEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e di morte CV ^{c6,8} .	I	A

CV, cardiovascolare; HF, scompenso cardiaco; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cQuesta raccomandazione si basa sulla riduzione dell'endpoint primario composito utilizzato negli studi EMPEROR-Preserved e DELIVER e sui risultati di una metanalisi. Tuttavia è da sottolineare che è stata riscontrata una riduzione significativa unicamente delle ospedalizzazioni per HF, ma non una riduzione della mortalità CV.

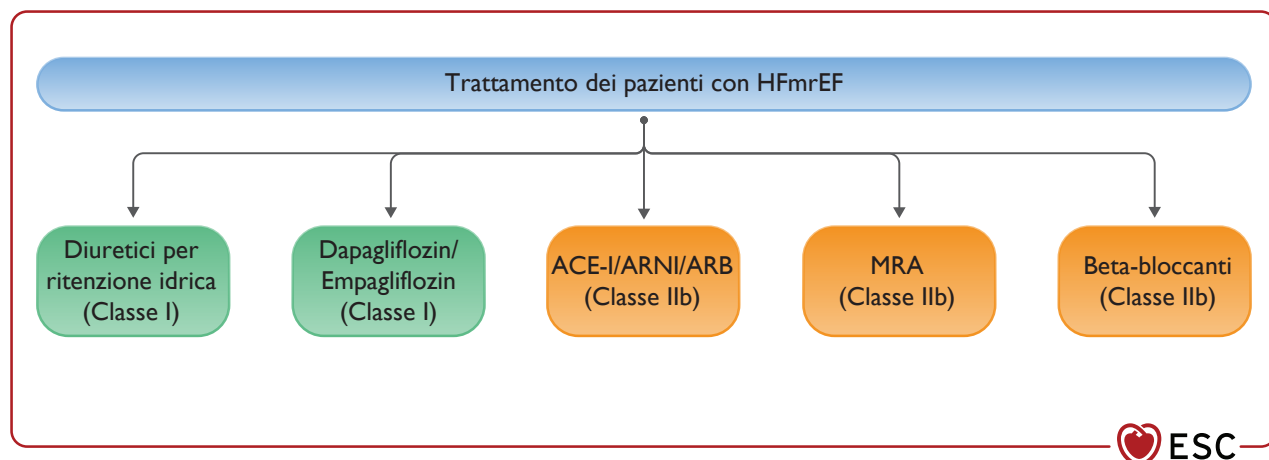


Figura 1. Trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione lievemente ridotta.

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi.

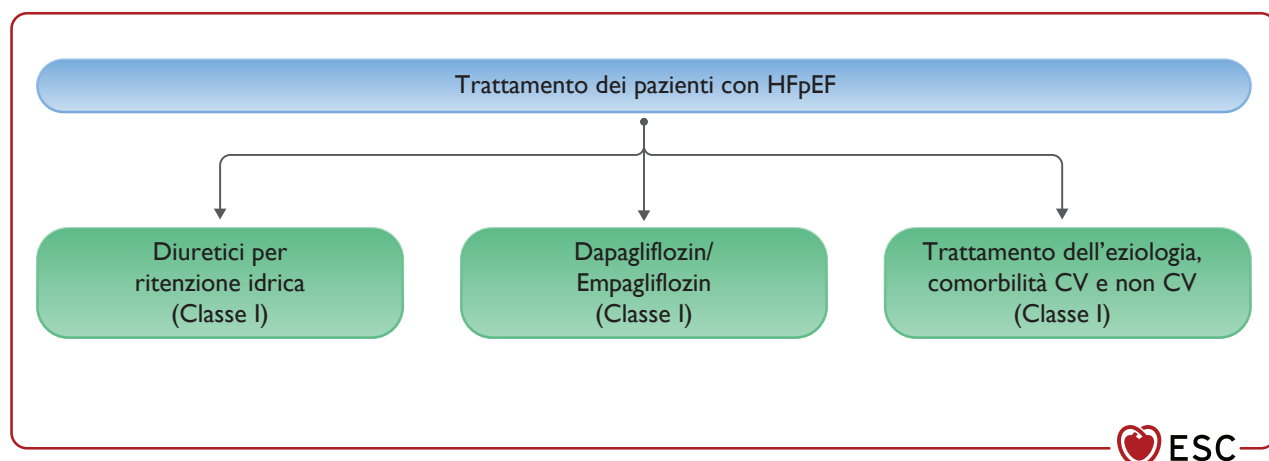


Figura 2. Trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione preservata.

CV, cardiovascolare; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata.

La Task Force ha discusso approfonditamente i risultati di questi studi, focalizzandosi in particolare sul fatto che in entrambi è stato raggiunto l'endpoint primario, trainato da una riduzione delle ospedalizzazioni per HF ma non della mortalità CV. La Task Force ha deciso quindi di formulare le relative raccomandazioni sulla base degli endpoint primari, alla stregua di quanto effettuato per le raccomandazioni indicate nelle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dell'HF acuto e cronico, senza specificare valori soglia di NT-proBNP per il trattamento, coerentemente con le raccomandazioni per altre terapie riportate nelle linee guida ESC 2021 sull'HF. Tuttavia va sottolineato che nell'algoritmo diagnostico per l'HF delle linee guida 2021 l'aumento delle concentrazioni di peptidi natriuretici è generalmente implicito nella diagnosi. Sulla base dei risultati di questi due studi, per i pazienti con HFmrEF o HFpEF sono state formulate le raccomandazioni riportate qui di seguito (Figure 1 e 2).

4. SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

Il trattamento dell'HF acuto è stato oggetto di trattazione nelle ultime linee guida ESC 2021 e in uno scientific statement della Heart Failure Association^{1,25}. Successivamente alla pubblicazione di questi due documenti sono stati condotti alcuni trial sull'impiego dei diuretici e su strategie di trattamento nei pazienti con HF acuto, di cui vengono brevemente riportati i risultati.

4.1. Terapia farmacologica

4.1.1. Diuretici

Lo studio ADVOR, trial multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato con placebo, ha arruolato 519 pazienti con riacutizzazione di HF, segni clinici di sovraccarico di volume (edema, versamento pleurico o ascite) e livelli di NT-proBNP >1000 pg/ml o di peptide natriuretico di tipo B >250 pg/ml, randomizzati ad acetazolamide per via endovenosa (i.v.) (500 mg/die) o placebo in aggiunta al trattamento standard con diuretici dell'ansa i.v.². L'endpoint primario, costituito dalla risoluzione della congestione definita dall'assenza di segni di sovraccarico di volume entro 3 giorni dalla randomizzazione e nessuna indicazione ad "escalation" della terapia decongestionante, è stato raggiunto in 108 dei 256 pazienti (42.2%) del gruppo acetazolamide e in 79 dei 259 pazienti (30.5%) del gruppo placebo (risk ratio [RR] 1.46, 95% CI 1.17-1.82; $p<0.001$). Eventi di riospedalizzazione per HF o morte da ogni causa si sono verificati in 76 pazienti (29.7%) del gruppo acetazolamide e in 72 pazienti (27.8%) del gruppo placebo (HR 1.07, 95% CI 0.78-1.48). La degenza ospedaliera è stata più breve di 1 giorno nei pazienti trattati con acetazolamide vs placebo (8.8 [95% CI 8.0-9.5] vs 9.9 [9.1-10.8] giorni). Non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi relativamente ad altri outcome ed eventi avversi². Per quanto tali risultati sembrano deporre a favore dell'aggiunta di acetazolamide a un regime diuretico standard per facilitare la decongestione, sono tuttavia necessari ulteriori dati di outcome e sicurezza. Lo studio CLOROTIC, che ha arruolato 230 pazienti con HF acuto randomizzati a idroclorotiazide per via orale (25-100 mg/die a seconda della velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR]) o placebo in aggiunta a furosemide i.v.³, aveva due endpoint co-primari costituiti dalla variazione di peso corporeo e dalla variazione della dispnea riferita dal paziente

dal basale a 72 h post-randomizzazione. Nei pazienti in trattamento con idroclorotiazide è stata registrata una maggiore diminuzione del peso corporeo a 72 h rispetto a quelli che assumevano placebo (-2.3 vs -1.5 kg; differenza stimata aggiustata: -1.14 kg, 95% CI da -1.84 a -0.42 kg; $p=0.002$), mentre non sono state osservate differenze nelle variazioni della dispnea riferita dal paziente³. I pazienti in terapia con idroclorotiazide hanno mostrato più frequentemente un aumento dei valori di creatinina sierica (46.5%) rispetto a quelli che assumevano placebo (17.2%) ($p<0.001$). I tassi di riospedalizzazione per HF e di morte da ogni causa sono risultati simili tra i due gruppi, così come la durata della degenza ospedaliera³. La mancanza di un impatto sugli outcome clinici preclude la formulazione di qualsiasi raccomandazione nell'attuale aggiornamento delle linee guida e si rendono necessari ulteriori dati di outcome e sicurezza.

4.1.2. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2

Lo studio EMPULSE ha testato l'efficacia della somministrazione precoce di empagliflozin in pazienti ricoverati per HF acuto⁹. L'endpoint primario era costituito dal "beneficio clinico" definito come un composito gerarchico di morte per qualsiasi causa, numero di eventi di HF e tempo al primo evento di HF, o una differenza di almeno 5 punti rispetto al basale nel Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score a 90 giorni, valutata con il metodo "win ratio". Gli eventi di HF sono stati definiti come ospedalizzazioni per HF, visite urgenti per HF e visite ambulatoriali non programmate per HF. Un evento è stato considerato correlato all'HF solo in presenza di un peggioramento dei segni e sintomi di HF e in caso di intensificazione della terapia (definita da un incremento della dose di diuretico *per os* o i.v. o della dose di farmaco vasodilatatore o dalla necessità di intervento meccanico o chirurgico)⁹. I pazienti clinicamente stabili sono stati randomizzati in fase intraospedaliera, con un tempo mediano tra ospedalizzazione e randomizzazione di 3 giorni, e sono stati trattati per un massimo di 90 giorni. L'endpoint primario è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con empagliflozin vs placebo (win ratio stratificato 1.36; 95% CI 1.09-1.68; $p=0.0054$). L'efficacia del trattamento con empagliflozin è risultata indipendente dai valori di LVEF e dalla presenza o meno di diabete. In termini di sicurezza, il tasso di eventi avversi è risultato simile nei due gruppi di trattamento⁹.

Questi risultati sono in linea con quanto evidenziato per gli inibitori di SGLT2 nei pazienti con HF cronico, indipendentemente dai valori di LVEF, così come nei pazienti clinicamente stabili con recente ospedalizzazione^{9,26-28}. Tuttavia, è necessaria cautela nei pazienti con T2DM a rischio di chetoacidosi diabetica, in particolare in quelli in terapia insulinica quando viene ridotto l'apporto di carboidrati o viene modificato il dosaggio dell'insulina²⁹. Gli inibitori di SGLT2 non sono indicati nei pazienti con diabete di tipo 1.

4.2. Strategie di trattamento

Dopo le ultime linee guida sono stati pubblicati due grandi studi: COACH e STRONG-HF.

4.2.1. Fase dell'ospedalizzazione

Il COACH, studio trasversale, randomizzato a cluster "stepped wedge", ha incluso 5452 pazienti (2972 durante la fase di controllo e 2480 durante la fase di intervento) arruolati in

10 centri dell'Ontario, Canada⁴. Durante la fase di intervento, il personale ospedaliero ha utilizzato lo score EHMRG30-ST (Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade 30 Day Mortality-ST Depression) per determinare il livello di rischio (basso, intermedio o alto) di morte a 7 o 30 giorni dei pazienti. Secondo il protocollo dello studio, i pazienti a basso rischio dovevano venire dimessi precocemente (≤ 3 giorni) ed essere trattati con cure ambulatoriali standard fino a 30 giorni di follow-up, mentre per i pazienti a rischio intermedio e alto era consigliata l'ospedalizzazione. Per quanto nei due gruppi di intervento e controllo sia stato osservato un analogo tasso di dimissione precoce (57% vs 58%), è stata evidenziata una riduzione del 12% dell'outcome primario di morte per tutte le cause o ospedalizzazione per cause CV nel braccio di intervento rispetto a quello di controllo (HR 0.88, 95% CI 0.78-0.99), a dimostrazione dell'effetto favorevole dell'assistenza post-dimissione⁴. Prima di poter formulare delle raccomandazioni su tale approccio nelle linee guida, sembrerebbero necessarie ulteriori conferme a livello multinazionale.

4.2.2. Fase pre-dimissione e immediatamente post-dimissione

Nelle linee guida ESC 2021 era stata sottolineata l'importanza della valutazione pre- e immediatamente post-dimissione nei pazienti ospedalizzati per un episodio di HF acuto¹. Lo studio STRONG-HF ha recentemente dimostrato la sicurezza e l'efficacia di un approccio basato sull'inizio e la titolazione della terapia medica orale per l'HF nei 2 giorni precedenti la dimissione ospedaliera e nelle visite di follow-up subito dopo la dimissione¹⁶. In questo studio, 1078 pazienti ricoverati per HF acuto, che non assumevano ancora le terapie per HF basate sull'evidenza a pieno dosaggio, emodinamicamente stabili e con elevati livelli di NT-proBNP al momento dello screening (>2500 pg/ml) con una riduzione di oltre il 10% alla randomizzazione, sono stati randomizzati, prima della dimissione, alle cure standard o ad un trattamento ad alta intensità. Nei pazienti del gruppo ad alta intensità di cura è stata implementata un'intensificazione precoce e rapida della terapia medica orale per l'HF con ACE-I (o ARB) o ARNI, beta-bloccanti e MRA¹⁶.

La prima titolazione, che prevedeva il conseguimento di almeno la metà della dose ottimale dei farmaci orali, è stata effettuata nelle 48h prima della dimissione ospedaliera, mentre la titolazione alle massime dosi target è stata sperimentata nelle 2 settimane post-dimissione, sotto adeguato monitoraggio della sicurezza. Le visite di follow-up, comprensive di esame obiettivo ed indagini laboratoristiche, inclusa la misurazione dei livelli di NT-proBNP, sono state eseguite a 1, 2, 3 e 6 settimane dopo la randomizzazione allo scopo di valutare la sicurezza e la tollerabilità della terapia farmacologica. I pazienti assegnati al regime ad alta intensità di cura sono risultati avere una maggiore probabilità di ricevere le terapie orali a dosaggio ottimale rispetto ai pazienti del gruppo sottoposto alle cure standard (inibitori del sistema renina-angiotensina 55% vs 2%, beta-bloccanti 49% vs 4% e MRA 84% vs 46%). Lo studio è stato interrotto anticipatamente per i benefici conseguiti. L'outcome primario di riospedalizzazione per HF o morte per tutte le cause a 180 giorni si è verificato nel 15.2% dei pazienti del gruppo ad alta intensità di cura e nel 23.3% dei pazienti del gruppo sottoposto alle cure standard (RR aggiustato [aRR] 0.66, 95% CI 0.50-0.86; $p=0.0021$). È stata osservata una riduzione delle riospedalizzazioni per HF

(aRR 0.56, 95% CI 0.38-0.81; $p=0.0011$), ma non della mortalità da ogni causa a 180 giorni (aRR 0.84, 95% CI 0.56-1.26; $p=0.42$). Nei due gruppi è stata riscontrata una analoga incidenza di eventi avversi gravi (16% vs 17%) e di eventi avversi fatali (5% vs 6%)¹⁶.

Sulla base dei risultati dello studio STRONG-HF, per ridurre le riospedalizzazioni per HF e la mortalità da ogni causa si raccomanda una strategia di trattamento intensivo che preveda l'inizio e la rapida titolazione delle terapie orali per l'HF con stretto follow-up nelle prime 6 settimane post-dimissione nei pazienti ricoverati per HF acuto. Durante le visite di follow-up, occorre prestare particolare attenzione ai sintomi e ai segni di congestione, ai valori pressori e di frequenza cardiaca, ai livelli di NT-proBNP, alle concentrazioni sieriche di potassio e ai valori di eGFR.

Lo studio STRONG-HF presenta alcune limitazioni. In primo luogo, la popolazione è stata accuratamente selezionata in base alle concentrazioni basali di NT-proBNP e alla loro riduzione durante l'ospedalizzazione. In secondo luogo, la maggior parte dei pazienti del gruppo di controllo ha ricevuto meno della metà delle dosi ottimali di ACE-I/ARB/ARNI e beta-bloccanti e, seppure analogamente a quanto avviene in molti contesti clinici del mondo reale³⁰⁻³³, tale sottotrattamento potrebbe aver favorito il gruppo di pazienti sottoposto ad alta intensità di cura. In terzo luogo, lo studio è stato iniziato prima che venissero formulate le raccomandazioni per l'impiego degli inibitori di SGLT2, la cui somministrazione non era quindi obbligatoria nel protocollo.

Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la fase pre-dimissione e per il follow-up subito dopo la dimissione nei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti ricoverati per HF si raccomanda di adottare una strategia intensiva con inizio e rapida titolazione della terapia basata sull'evidenza nella fase pre-dimissione con frequenti e accurate visite di follow-up nei 6 mesi successivi allo scopo di ridurre il rischio di riospedalizzazione per HF e la mortalità ^{c,d,e,16} .	I	B

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; CV, cardiovascolare; HF, scompenso cardiaco; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cNello studio STRONG-HF, l'impiego di ACE-I/ARB/ARNI, beta-bloccanti e MRA è stato valutato in pazienti con HFrEF, HFmrEF e HFpEF.

^dQuesta raccomandazione si basa sulla riduzione dell'endpoint primario utilizzato nello studio STRONG-HF. Tuttavia è da sottolineare che è stata riscontrata una riduzione significativa unicamente delle ospedalizzazioni per HF, ma non una riduzione della mortalità CV o da ogni causa, e che tali risultati sono stati ottenuti in una particolare popolazione di pazienti che, secondo i criteri di inclusione, non assumevano ancora le terapie per HF basate sull'evidenza a pieno dosaggio, erano emodinamicamente stabili e presentavano elevati livelli di NT-proBNP al momento dello screening (>2500 pg/ml) con una riduzione di oltre il 10% alla randomizzazione.

^eAnche se lo studio STRONG-HF era incentrato esclusivamente sulla triplice terapia con modulatori neuroormonali, sulla base di recenti evidenze questa raccomandazione include anche empagliflozin e dapagliflozin^{6,8,9}.

5. COMORBILITÀ

5.1. Malattia renale cronica e diabete mellito di tipo 2

Le linee guida ESC 2021 sull'HF comprendevano delle raccomandazioni per la prevenzione dell'HF nei pazienti diabetici. In questo update vengono fornite nuove raccomandazioni per la prevenzione dell'HF nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) e T2DM^{5,7,10,11,34,35}.

Precedenti studi hanno dimostrato l'efficacia degli ARB nel prevenire l'occorrenza di eventi di HF nei pazienti con nefropatia diabetica^{36,37}. Nei pazienti con CKD, diabete e ipertensione o microalbuminuria, il trattamento con ACE-I o ARB trova indicazione sia nella linee guida della Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) che nell'American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes^{38,39}.

5.1.1. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di due trial, interrotti anticipatamente per evidente beneficio, e di una metanalisi. Il DAPA-CKD, studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato vs placebo, ha incluso pazienti con o senza diabete che presentavano un rapporto albumina/creatinina urinaria ≥ 200 mg/g e valori di eGFR 25-75 ml/min/1.73 m², randomizzati in rapporto 1:1 a dapagliflozin 10 mg/die o placebo⁵. Dei 4304 pazienti arruolati, 468 (11%) avevano una storia di HF. Ad un follow-up mediano di 2.4 anni, il trattamento con dapagliflozin rispetto al placebo è risultato associato ad una riduzione del 39% dell'outcome primario, costituito da un composito di calo sostenuto di almeno il 50% dell'eGFR, malattia renale allo stadio terminale o morte CV o correlata alla malattia renale (HR 0.61, 95% CI 0.51-0.72; $p < 0.001$), nonché ad una riduzione dell'outcome secondario costituito da ospedalizzazione per HF e di morte per cause CV (HR 0.71, 95% CI 0.55-0.92; $p = 0.009$) anche se con una riduzione relativamente limitata del rischio assoluto (dapagliflozin vs placebo: 4.6% vs 6.4%)⁵.

Nello studio EMPA-KIDNEY è stata arruolata una popolazione con CKD di più ampie dimensioni rispetto al DAPA-CKD, costituita da pazienti con valori di eGFR compresi tra 20-45 ml/min/1.73 m², anche in assenza di albuminuria, o con valori di eGFR compresi tra 45-90 ml/min/1.73 m² con un rapporto albumina/creatinina urinaria ≥ 200 mg/g. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a empagliflozin 10 mg/die o placebo⁷. Dei 6609 pazienti arruolati, 658 (10%) avevano una storia di HF. Ad un follow-up mediano di 2.0 anni è stata osservata una riduzione dell'endpoint primario costituito da un composito di progressione della malattia renale o di morte per cause CV⁷, riportando una riduzione non significativa del rischio di morte per cause CV e di ospedalizzazione per HF (HR 0.84, 95% CI 0.67-1.07; $p = 0.15$)⁷.

Gli studi DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY, CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation)^{39a} e SCORED (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk)^{39b} sono stati inclusi insieme ai trial sull'HF in una recente metanalisi³⁵, che ha evidenziato una riduzione delle ospedalizzazioni per HF e della mortalità CV quando venivano accomunati gli studi sull'HF e sulla CKD, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete (HR 0.77, 95% CI 0.73-

0.81 nei pazienti con T2DM e HR 0.79, 95% CI 0.72-0.87 in quelli senza T2DM). Tuttavia, nei pazienti senza diabete non emergeva una significatività statistica quando venivano inclusi unicamente gli studi sulla CKD (HR per ospedalizzazione per HF e mortalità CV di 0.74, 95% CI 0.66-0.82 nei pazienti con T2DM, e HR 0.95, 95% CI 0.65-1.40 nei pazienti senza T2DM)³⁵. Sulla base di tali risultati, gli inibitori di SGLT2 sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità per cause CV nei pazienti con CKD e T2DM e che presentano altre caratteristiche simili a quelle dei partecipanti inclusi in questi studi, quali un'eGFR > 20 -25 ml/min/1.73 m².

5.1.2. Finerenone

Il finerenone, un MRA selettivo non steroideo, è stato valutato in due studi condotti in pazienti diabetici con malattia renale. Lo studio FIDELIO-DKD ha arruolato 5734 pazienti con un rapporto albumina/creatinina urinaria 30-300 mg/g, eGFR 25-60 ml/min/1.73 m² e retinopatia diabetica o con un rapporto albumina/creatinina urinaria 300-5000 mg/g ed eGFR 25-75 ml/min/1.73 m²¹⁰. L'endpoint primario, valutato mediante analisi del tempo al primo evento, era costituito da un composito di insufficienza renale, riduzione sostenuta di almeno il 40% dell'eGFR rispetto al basale nell'arco di almeno 4 settimane e morte per cause renali. L'insufficienza renale era definita dalla presenza di malattia renale allo stadio terminale o valori di eGFR < 15 ml/min/1.73 m²; la malattia renale allo stadio terminale era definita dalla necessità di trattamento dialitico a lungo termine (per almeno 90 giorni) o di trapianto renale. Ad un follow-up mediano di 2.6 anni, il trattamento con finerenone rispetto al placebo ha determinato una riduzione dell'incidenza dell'endpoint primario del 18% (HR 0.82, 95% CI 0.73-0.93; $p = 0.001$)¹⁰, mentre non è stata osservata una riduzione del tasso di ospedalizzazioni per HF (HR 0.86, 95% CI 0.68-1.08) ma è stata evidenziata una riduzione del principale outcome secondario, un composito di morte CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e ospedalizzazione per HF (HR 0.86, 95% CI 0.75-0.99; $p = 0.03$)¹⁰. I pazienti con HFrEF in classe NYHA II-IV sono stati esclusi dallo studio, mentre sono stati arruolati quelli con HFrEF asintomatici o in classe NYHA I o con HFmrEF o HFpEF, per un totale del 7.7% di pazienti con storia di HF. Gli effetti del finerenone sugli outcome renali e CV, comprese le ospedalizzazioni per HF, sono stati osservati indipendentemente dalla presenza di storia pregressa di HF³⁴.

Nel più recente studio FIGARO-DKD, l'outcome primario valutato all'analisi del tempo all'evento era costituito da un composito di morte CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per HF¹¹. Nello studio sono stati arruolati pazienti con T2DM e CKD in trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina alle massime dosi tollerate. La presenza di CKD era stata definita sulla base di uno dei seguenti due criteri: albuminuria persistente e moderatamente elevata (rapporto albumina/creatinina urinaria compreso tra 30 e < 300 mg/g) ed eGFR 25-90 ml/min/1.73 m² (CKD di stadio 2-4) o albuminuria persistente e severamente elevata (rapporto albumina/creatinina urinaria 300-5000 mg/g) ed eGFR > 60 ml/min/1.73 m² (CKD di stadio 1-2). Al momento dello screening, i pazienti dovevano presentare livelli sierici di potassio ≤ 4.8 mmol/l. Nello studio sono stati inclusi 7437 pazienti randomizzati a finerenone o placebo¹¹. Ad un follow-up mediano di 3.4 anni, l'incidenza dell'outcome primario costituito da morte CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per HF, è risultata inferiore

nel braccio di trattamento rispetto al braccio di controllo (HR 0.87, 95% CI 0.76-0.98; $p=0.03$). Il beneficio è stato determinato da una riduzione numericamente limitata ma statisticamente significativa del tasso di ospedalizzazioni per HF (3.2% vs 4.4% con finerenone vs placebo; HR 0.71, 95% CI 0.56-0.90) senza differenze nella mortalità CV¹¹. In entrambi gli studi FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, l'occorrenza di iperkaliemia è risultata maggiore nei pazienti randomizzati a finerenone rispetto a quelli randomizzati a placebo, ma l'incidenza di eventi avversi è risultata simile nei due gruppi.

In un'analisi prespecificata di dati aggregati derivati da 13 026 pazienti con nefropatia diabetica inclusi negli studi FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD e seguiti per un tempo mediano di 3 anni, è stata evidenziata una riduzione dell'outcome CV composito, costituito da morte CV, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale e ospedalizzazioni per HF, nonché delle sole ospedalizzazioni per HF, nei pazienti trattati con finerenone rispetto al placebo (rispettivamente HR 0.86, 95% CI 0.78-0.95; $p=0.0018$; e HR 0.78, 95% CI 0.66-0.92; $p=0.0030$)⁴⁰. Pertanto, il trattamento con finerenone è raccomandato nei pazienti con CKD e T2DM allo scopo di prevenire le ospedalizzazioni per HF.

Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione dello scompenso cardiaco nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con T2DM e CKD ^c è raccomandato il trattamento con inibitori di SGLT2 per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e di morte CV ³⁵ .	I	A
Nei pazienti con T2DM e CKD ^c è raccomandato il trattamento con finerenone per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF ^{10,11,34,40} .	I	A

CKD, malattia renale cronica; CV, cardiovascolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; HF, scompenso cardiaco; SGLT2, co-transportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cLa CKD è stata così definita: eGFR 25-75 ml/min/1.73 m² e rapporto albumina/creatinina urinaria ≥ 200 -5000 mg/g nello studio DAPA-CKD⁵; eGFR 20-45 ml/min/1.73 m² o eGFR 45-90 ml/min/1.73 m² con rapporto albumina/creatinina urinaria ≥ 200 mg/g nello studio EMPA-KIDNEY⁷; eGFR 25-60 ml/min/1.73 m² e rapporto albumina/creatinina urinaria 30-300 mg/g e retinopatia diabetica, o eGFR 25-75 ml/min/1.73 m² e rapporto albumina/creatinina urinaria 300-5000 mg/g nello studio FIDELIO-DKD¹⁰; eGFR 25-90 ml/min/1.73 m² e rapporto albumina/creatinina urinaria 30-300 mg/g o eGFR >60 ml/min/1.73 m² e rapporto albumina/creatinina urinaria 300-5000 mg/g nello studio FIGARO-DKD¹¹.

5.2. Carezza marziale

Nelle linee guida ESC 2021 sull'HF erano già state fornite le raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento della carezza marziale, in particolare veniva riportata una raccomandazione di classe I con livello di evidenza C per la diagnosi di carezza marziale e due raccomandazioni di classe IIa per il trattamento con carbosimaltoso ferrico per migliorare i sintomi dell'HF, la capacità di esercizio e la qualità di vita (livello di evidenza A) e per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF (livello di evidenza B)¹.

Da allora è stato pubblicato un nuovo studio, IRONMAN¹². Si tratta di uno studio prospettico randomizzato, in aperto,

con endpoint in cieco, che ha arruolato pazienti con HF, LVEF $\leq 45\%$ e valori di saturazione della transferrina $<20\%$ o ferritina sierica <100 µg/l, randomizzati in rapporto 1:1 a derisomaltosio ferrico i.v. o alle cure standard. Nello studio sono stati inclusi pazienti per la maggior parte ambulatoriali; tuttavia, il 14% dei pazienti è stato arruolato nel corso di un'ospedalizzazione per HF e il 18% era stato ricoverato per HF nei 6 mesi precedenti. Ad un follow-up mediano di 2.7 anni, il rate ratio dell'endpoint primario costituito da un composito di ospedalizzazione per HF (prima o ricorrente) e morte CV è stato di 0.82 (95% CI 0.66-1.02; $p=0.070$). Non è stata osservata una riduzione significativa delle ospedalizzazioni totali per HF (16.7 vs 20.9 per 100 pazienti-anno; RR 0.80, 95% CI 0.62-1.03 con derisomaltosio ferrico vs cure standard; $p=0.085$)¹³. Come nello studio AFFIRM-AHF (A Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial Comparing the Effects of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalizations and Mortality in Iron Deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure)⁴¹, in un'analisi prespecificata per COVID-19 con follow-up fino a settembre 2020, è stata evidenziata una riduzione del rischio dell'endpoint primario nel gruppo in trattamento con derisomaltosio ferrico vs il gruppo di controllo (HR 0.76, 95% CI 0.58-1.00; $p=0.047$). Nei pazienti trattati con derisomaltosio ferrico è stato anche osservato un miglioramento borderline della qualità di vita valutata mediante il Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (differenza -3.3, 95% CI da -6.67 a 0.00; $p=0.050$) mentre non sono state rilevate differenze nella scala analogica visiva dell'EQ-5D o nell'indice EQ-5D¹². Alcuni di questi risultati relativi agli outcome secondari possono essere stati dovuti alla mancanza di aggiustamento per test multipli⁴². Non sono state riscontrate differenze tra i due bracci di trattamento negli endpoint di sicurezza quali morte e ospedalizzazione per infezione¹².

Questi risultati sono stati inclusi in alcune metanalisi di studi randomizzati e controllati che hanno confrontato gli effetti della terapia con ferro i.v. con lo standard di cura o il placebo in pazienti con HF e carezza marziale⁴³⁻⁴⁶. Nell'analisi di Graham et al.⁴⁴, che ha incluso 10 studi per un totale di 3373 pazienti, la somministrazione i.v. di ferro è risultata associata ad una riduzione dell'endpoint composito di ospedalizzazioni totali per HF e morte CV (RR 0.75, 95% CI 0.61-0.93; $p<0.01$) e prima ospedalizzazione per HF o morte CV (odds ratio [OR] 0.72, 95% CI 0.53-0.99; $p=0.04$). Non è stato evidenziato alcun effetto sulla mortalità CV (OR 0.86, 95% CI 0.70-1.05; $p=0.14$) o per tutte le cause (OR 0.93, 95% CI 0.78-1.12; $p=0.47$). Risultati simili sono stati riportati in altre metanalisi^{43,45,46}. Nello studio PIVOTAL, un regime di ferro i.v. ad alte dosi, rispetto a un regime a basse dosi, ha determinato una riduzione degli eventi di HF (primi eventi o ricorrenti) nei pazienti sottoposti a dialisi per CKD allo stadio terminale^{13,14}.

Sulla base dei risultati dei trial e delle recenti metanalisi^{13,14,41,43-45-49}, la supplementazione i.v. di ferro è raccomandata nei pazienti con HFrEF o HFmrEF che presentano carezza marziale per migliorare i sintomi e la qualità di vita e dovrebbe essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF. La carezza marziale è stata diagnosticata sulla base del riscontro di ridotti valori di saturazione della transferrina ($<20\%$) o di ridotte concentrazioni sieriche di ferritina (<100 µg/l)^{12,41}. Da sottolineare che nello studio IRONMAN sono stati esclusi i pazienti con valori di emoglobina >13 g/dl nelle donne e >14 g/dl negli uomini¹². Le nuove raccomandazioni sono riportate qui di seguito.

Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento della carenza marziale nei pazienti con scompenso cardiaco

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti sintomatici con HFrEF o HFmrEF con carenza marziale è raccomandata la supplementazione endovenosa di ferro per migliorare i sintomi dell'HF e la qualità di vita ^c 12,41,47-49.	I	A
Nei pazienti con HFrEF o HFmrEF con carenza marziale dovrebbe essere presa in considerazione la supplementazione endovenosa di carbossimaltoso ferrico o derisomaltoso ferrico per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF ^c 12,41,43-46.	IIa	A

HF, scompenso cardiaco; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cLa maggior parte delle evidenze si riferiscono a pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 45\%$.

BIBLIOGRAFIA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med* 2022;387:1185-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203094>
- Trullas JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Martel M, Conde-Martel A, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 2023;44:411-21. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac689>
- Lee DS, Straus SE, Farkouh ME, Austin PC, Taljaard M, Chong A, et al. Trial of an intervention to improve acute heart failure outcomes. *N Engl J Med* 2023;388:22-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211680>
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022;28:568-74. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385: 2252-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>
- Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022;400:2199-209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02083-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02083-9)
- Maddougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2019;380:447-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810742>
- Jhund PS, Petrie MC, Robertson M, Mark PB, MacDonald MR, Connolly E, et al. Heart failure hospitalization in adults receiving hemodialysis and the effect of intravenous iron therapy. *JACC Heart Fail* 2021;9:518-27. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.04.005>
- Perera D, Clayton T, O'Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2022;387:1351-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206606>
- Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022;400:1938-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
- Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Sapp S, Greene SJ, Morgan S, et al. Effect of torsemide vs furosemide after discharge on all-cause mortality in patients hospitalized with heart failure: the TRANSFORM-HF randomized clinical trial. *JAMA* 2023;329:214-23. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.23924>
- Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, Naik H, Makkar R, Tadros P, et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation. *N Engl J Med* 2023;388:1833-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300525>
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2383-92. <https://doi.org/10.1002/ehf.2064>
- Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1217-25. <https://doi.org/10.1002/ehf.2249>
- Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER trial. *JACC Heart Fail* 2022;10:184-97. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.11.006>
- Vardeny O, Fang JC, Desai AS, Jhund PS, Claggett B, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a pre-specified analysis of the DELIVER trial. *Nat Med* 2022;28:2504-11. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02102-9>
- Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022;28:1956-64. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;400:757-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
- Masip J, Frank Peacock W, Arrigo M, Rossello X, Platz E, Cullen L, et al. Acute Heart Failure in the 2021 ESC Heart Failure Guidelines: a scientific statement from the Association for Acute Cardiovascular Care (AACV) of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022;11:173-85. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab122>
- Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, Jhund PS, et al. Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1302-10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.021>
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
- Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, Anker SD, Butler J, Coats AJS, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2022;24:431-41. <https://doi.org/10.1002/ehf.2397>
- Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1619-27. <https://doi.org/10.1111/dom.14075>
- Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the registry to improve the use of evidence-based heart failure therapies in the outpatient setting (IMPROVE HF). *Circulation* 2010;122:585-96. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934471>
- Gheorghiade M, Albert NM, Curtis AB, Thomas Heywood J, McBride ML, Inge PJ, et al. Medication dosing in outpatients with heart failure after implementation of a practice-based performance improvement intervention: findings from IMPROVE HF. *Congest Heart Fail* 2012;18:9-17. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2011.00250.x>
- Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:351-66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.070>
- Ouwkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and clinical outcome of up-titration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017;38:1883-90. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx026>
- Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, Farmakis D, Ruilope LM, Rossing P, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail* 2022;24:996-1005. <https://doi.org/10.1002/ehf.2469>
- Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney out-

comes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788-801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8)

36. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>

37. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303>

38. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022;45:3075-90. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>

39. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Pina IL, McIntyre CW, Komen-da P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2019;95:1304-17. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022>

39a. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>

39b. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;384:129-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>

40. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474-84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>

41. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020;396:1895-904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32339-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32339-4)

42. Pocock SJ, Rossello X, Owen R, Collier TJ, Stone GW, Rockhold FW. Primary and secondary outcome reporting in randomized trials: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:827-39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.024>

43. Salah HM, Savarese G, Rosano GMC, Ambrosy AP, Mentz RJ, Fudim M. Intravenous iron infusion in patients with heart failure: a systematic review and study-level meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2023;10:1473-80. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14310>

44. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, Ford I, Bruzzese D, Cleland JGF. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2023;25:528-37. <https://doi.org/10.1002/ehf.2810>

45. Vukadinovic D, Abidin A, Emrich I, Schulze PC, von Haehling S, Bohm M. Efficacy and safety of intravenous iron repletion in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2023;112:954-66. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02207-2>

46. Anker SD, Khan MS, Butler J, von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: a Bayesian meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2023;25:1080-90. <https://doi.org/10.1002/ehf.2860>

47. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908355>

48. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Luscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J* 2013;34:30-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr504>

49. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657-68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385>