- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.167.83 Sat, 12 Oct 2024, 06:26:00

Position paper della Società Italiana di Cardiologia: Il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone nel paziente con scompenso cardiaco – Parte II: Effetti meccanicistici di sacubitril/valsartan, posizionamento nelle linee guida ed utilizzo nella pratica clinica

Pasquale Perrone Filardi[1], Ciro Indolfi[2], Stefania Paolillo[1], Piergiuseppe Agostoni[3,4], Cristina Basso[5], Francesco Barillà[6], Michele Correale[7], Antonio Curcio[2], Massimo Mancone[8], Marco Merlo[9], Marco Metra[10], Saverio Muscoli[11], Savina Nodari[10], Alberto Palazzuoli[12], Roberto Pedrinelli[13], Roberto Pontremoli[14], Michele Senni[15], Massimo Volpe[16], Gianfranco Sinagra[9]

[1]*Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli*
[2]*U.O. Cardiologia, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro*
[3]*Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano*
[4]*Sezione Cardiovascolare, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi, Milano*
[5]*U.O.C. Patologia Cardiovascolare, Azienda Ospedaliera, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e di Sanità Pubblica, Università degli Studi, Padova*
[6]*Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma*
[7]*Ospedali Riuniti, Università degli Studi, Foggia*
[8]*Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Roma*
[9]*Dipartimento Cardiotoracovascolare ASUGI, Università degli Studi, Trieste*
[10]*Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Brescia*
[11]*U.O.C. Cardiologia, Fondazione Policlinico Tor Vergata, Roma*
[12]*Unità di Malattie Cardiovascolari, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Siena*
[13]*Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università degli Studi, Pisa*
[14]*Università degli Studi e IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova*
[15]*Dipartimento Cardiovascolare, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo*
[16]*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, Ospedale Sant'Andrea, Roma*

The use of sacubitril/valsartan has been fully recognized in the most recent European and American guidelines that recommend in class I the prescription of this drug in heart failure patients with reduced systolic function. Besides the effects on cardiovascular mortality and heart failure hospitalization, sacubitril/valsartan significantly reduces NT-proBNP levels and improves cardiac remodeling, recognized as one of the mechanistic effects of the drug that is linked to favorable prognostic effects. A careful evaluation of the patients' clinical profile is needed to implement the use of sacubitril/valsartan into clinical practice and to make the treatment successful. This second part of the position paper focuses on the mechanistic effects of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors and on its placement in current guidelines, also suggesting the use of sacubitril/valsartan in specific clinical settings.

Key words. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors; Guidelines; Heart failure; Heart failure with reduced ejection fraction; Sacubitril/valsartan.

G Ital Cardiol 2022;23(4):299-308

© 2022 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 08.12.2021; accettato 09.12.2021.
Per la corrispondenza:
Prof. Pasquale Perrone Filardi Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Via Pansini 5, 80131 Napoli
e-mail: fpperron@unina.it

EFFETTI DI SACUBITRIL/VALSARTAN SU RIMODELLAMENTO CARDIACO, QUALITÀ DELLA VITA E CAPACITÀ FUNZIONALE

Rimodellamento cardiaco

Il rimodellamento miocardico è uno step centrale nella progressione dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (*heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) e si verifica in risposta a danno cellulare e vascolare, a variazioni

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.167.83 Sat, 12 Oct 2024, 06:26:00

dello stato emodinamico ed in seguito ad attivazione neurormonale. Tale processo è caratterizzato da alterazioni della geometria cardiaca, in particolare del ventricolo sinistro (VS), e della funzione miocardica che nel caso dell'HFrEF si traducono in un aumento dei volumi del VS accompagnati da una riduzione della frazione di eiezione (FE) con conseguente comparsa di insufficienza mitralica funzionale. Il rimodellamento che si verifica in corso di scompenso cardiaco (SC) è associato ad un aumentato rischio di eventi avversi e rappresenta, pertanto, un importante target terapeutico. In pazienti affetti da HFrEF è stato riportato che l'effetto favorevole di beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*, ACEi), antagonisti recettoriali dell'angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARB) e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (*mineralocorticoid receptor antagonists*, MRA) sul rimodellamento cardiaco, ovvero il cosiddetto processo di rimodellamento inverso caratterizzato da riduzione dei volumi del VS e miglioramento della FE, è associato a ridotti tassi di mortalità[1] e rappresenta un elemento da monitorizzare con costanza nel follow-up del paziente scompensato. In aggiunta, il rimodellamento inverso indotto da farmaci "disease modifiers" correla con la riduzione dei valori di peptidi natriuretici (PN)[2].

In tale ambito, lo studio PROVE-HF (Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure)[3] ha chiaramente dimostrato il beneficio degli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitors*, ARNI) sul rimodellamento inverso del VS e dell'atrio sinistro, nonché sulla funzione sistolica e su quella diastolica. Il PROVE-HF è stato uno studio con un singolo braccio, in aperto condotto in 794 pazienti con HFrEF che iniziavano trattamento con sacubitril/valsartan, seguiti per un follow-up di 12 mesi e valutati per endpoint primario di correlazione tra le variazioni dei livelli di frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo (NT-proBNP) e le modifiche di geometria e funzione cardiaca, in termini di volumi del VS e dell'atrio sinistro, di FE e parametri di funzione diastolica. Le variazioni nel tempo di NT-proBNP sono risultate significativamente correlate a tutte le variazioni osservate di geometria e funzione cardiaca. È stata inoltre osservata un'associazione significativa tra la terapia con sacubitril/valsartan e la riduzione dei livelli di NT-proBNP, passando dai livelli basali di 816 pg/ml ai livelli a 12 mesi di 455 pg/ml ($p<0.001$). Sono stati osservati miglioramenti dei parametri ecocardiografici di rimodellamento inverso con una riduzione dei volumi del VS ed un miglioramento della FE già dopo 6 mesi di trattamento, mantenuti nel follow-up a 12 mesi; a 12 mesi il 75% dei pazienti ha presentato un miglioramento della FE del 4.9% o superiore ed il 25% dei pazienti un miglioramento del 13.4% o superiore. In aggiunta, il trattamento con sacubitril/valsartan ha determinato già dopo 6 mesi una riduzione del volume dell'atrio sinistro ed un miglioramento dei parametri di funzione diastolica. Infine, sacubitril/valsartan si è dimostrato allo stesso modo efficace in sottogruppi prespecificati quali i pazienti con SC *de novo* o pazienti *naïve* alla terapia (192 pazienti [24%] non erano in terapia con ACEi e 78 pazienti [10%] erano ricoverati per SC *de novo*) quelli in cui non è stata raggiunta la dose target di 97/103 mg bid e quelli che non avevano i livelli basali di NT-proBNP definiti nei criteri di inclusione del trial PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure)[4].

Lo studio EVALUATE-HF[5] ha randomizzato 464 pazienti con HFrEF a ricevere 1:1 sacubitril/valsartan o enalapril, valutando l'effetto del farmaco sulla rigidità aortica (enpoint primario), sui valori di NT-proBNP e su parametri di rimodellamento ventricolare sinistro. Dopo 12 settimane di trattamento è stata osservata in pazienti trattati con ARNI una maggiore riduzione della rigidità aortica, dell'NT-proBNP, dei volumi del ventricolo sinistro e dell'atrio sinistro, in assenza di un significativo miglioramento della FE. Ad un'analisi post-hoc, le variazioni di NT-proBNP sono risultate significativamente correlate alle variazioni dei volumi del VS.

Riguardo alla principale conseguenza del rimodellamento del VS, ovvero la comparsa di insufficienza mitralica funzionale, lo studio PRIME (Pharmacological Reduction of Functional, Ischemic Mitral Regurgitation)[6] ha randomizzato 118 pazienti con HFrEF ed insufficienza mitralica funzionale a ricevere sacubitril/valsartan o valsartan per un periodo di 12 mesi e ha valutato come endpoint primario la variazione dell'area effettiva dell'orifizio rigurgitante. Lo studio ha dimostrato una riduzione significativa di tale area in pazienti trattati con sacubitril/valsartan ($p=0.032$), accompagnata da una riduzione del volume rigurgitante, del volume telediastolico del VS, del volume atriale e della stima indiretta delle pressioni di riempimento del VS (rapporto E/e').

Studi in altre casistiche hanno mostrato come gli effetti sul rimodellamento siano relativamente indipendenti dalla durata dell'insufficienza cardiaca[7].

L'insieme di questi dati supporta gli effetti favorevoli di sacubitril/valsartan su tutti gli aspetti del rimodellamento ventricolare sinistro e pone le basi per un'iniziale spiegazione meccanicistica degli effetti del farmaco su endpoint hard osservati nei trial clinici.

Morte cardiaca improvvisa

Lo studio PARADIGM-HF ha documentato una riduzione del 22% del tasso di morte cardiaca improvvisa tra i soggetti trattati con sacubitril/valsartan[4]. L'effetto si è dimostrato particolarmente evidente nel sottogruppo "cardiomiopatia non ischemica" e indipendente dalla protezione del defibrillatore impiantabile, dispositivo presente in solo il 15% della popolazione arruolata[8]. Studi minori hanno confermato un ridotto burden aritmico e un minor numero di interventi del defibrillatore nei pazienti in trattamento con sacubitril/valsartan[9,10]. Il contestuale miglioramento della FE e la riduzione delle dimensioni del VS in questi pazienti suggeriscono una correlazione tra l'effetto antiaritmico e la modulazione del rimodellamento cardiaco di sacubitril/valsartan. Un'azione sui pathway neurormonali è stata inoltre proposta quale spiegazione alternativa e/o complementare al meccanismo sottostante la riduzione della morte cardiaca improvvisa[11].

Qualità della vita e capacità funzionale

Una sottoanalisi dello studio PARADIGM-HF[12] effettuata su 7623 pazienti che alla randomizzazione avevano completato il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) per la valutazione della qualità della vita, ha dimostrato una migliore condizione nel gruppo di pazienti in trattamento con sacubitril/valsartan vs enalapril, persistente nel follow-up di 8 mesi. Lo studio PARALLAX (Prospective Comparison of ARNI vs Comorbidity-Associated Conventional Therapy on

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.167.83 Sat, 12 Oct 2024, 06:26:00

Quality of Life and Exercise Capacity)[13] ha analizzato in 2572 pazienti con FE >40% seguiti per un follow-up mediano di 24 settimane, l'effetto di sacubitril/valsartan sui valori di PN e sulla capacità di esercizio sottomassimale. A 12 settimane di trattamento è stata osservata una significativa riduzione dei valori di NT-proBNP con sacubitril/valsartan rispetto a terapia con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (*renin-angiotensin-aldosterone system*, RAAS) o placebo con un rapporto tra le medie corrette pari a 0.84 (intervallo di confidenza [IC] 95% 0.80-0.88, p<0.001). Nonostante ciò, non vi è stata differenza tra i vari regimi terapeutici a 24 settimane in termini di capacità di esercizio valutata con la distanza percorsa al test del cammino dei 6 min (*6-min walk test*, 6MWT), stato funzionale inteso come classe della New York Heart Association (NYHA), né qualità della vita al KCCQ.

Riguardo al miglioramento della capacità di esercizio con sacubitril/valsartan in pazienti con HFrEF sono al momento disponibili pochi e contrastanti dati. Uno primo studio pilota[14] effettuato in 58 pazienti con HFrEF che iniziavano trattamento con sacubitril/valsartan ha dimostrato un miglioramento della distanza percorsa al 6MWT dopo 30 giorni di trattamento (+13.9%). Nonostante ciò, un più recente studio[15] effettuato in 52 pazienti ha confermato un miglioramento della capacità di esercizio con sacubitril/valsartan, ma non ha riscontrato una significativa differenza vs enalapril né nel consumo di ossigeno al picco dell'esercizio né nella distanza percorsa al 6MWT dopo 12 o 24 settimane di trattamento.

EFFETTI RENALI DEGLI INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE

Una riduzione del filtrato glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) è di frequente riscontro (prevalenza tra il 30% ed il 50%) nei pazienti con SC e comporta un considerevole aggravio della mortalità e della morbilità cardiovascolare (CV)[16,17]. La malattia renale cronica (MRC) costituisce inoltre un ostacolo all'ottimizzazione della terapia farmacologica dello SC acuto e cronico[18]. Sebbene nei pazienti scompensati la presenza di danno renale cronico costituisca un'ulteriore forte indicazione all'impiego di farmaci inibitori del RAAS (ACEi, ARB e MRA), l'implementazione di questi trattamenti è spesso limitata dal rischio di iperpotassiemia e dal possibile peggioramento, ancorché spesso temporaneo e reversibile, della funzione renale.

Fisiopatologia delle interazioni cardiorenali nell'insufficienza cardiaca

Dal punto di vista fisiopatologico un valore di GFR ridotto in un paziente con SC configura uno scenario complesso, nel quale accanto ai tradizionali fattori di rischio per malattie CV ovvero ipertensione, invecchiamento, dislipidemia e diabete, sono spesso presenti in vario grado fattori tipicamente secondari alla nefropatia quali anemia, infiammazione subclinica, alterazioni elettrolitiche e del metabolismo Ca/P ed un significativo sovraccarico emodinamico. Queste condizioni comportano l'instaurarsi di un circolo vizioso tra funzione cardiaca e renale (cui spesso si fa riferimento con il termine di "sindrome cardiorenale"), nel quale i due organi si influenzano sfavorevolmente a vicenda. L'inadeguata perfusione renale indotta dallo SC comporta infatti una serie di variazioni emodinamiche intrarenali[17], caratterizzate dall'attivazione del RAAS (Figura 1)[19], aumento delle resistenze post-glomerulari e vasocostrizione preferenziale dell'arteriola efferente con conseguente aumento della pressione intraglomerulare finalizzato al mantenimento della frazione di filtrazione e del GFR a fronte di una riduzione della pressione arteriosa sistemica. In un simile contesto l'inibizione farmacologica del RAAS con ACEi o ARB determina vasodi-

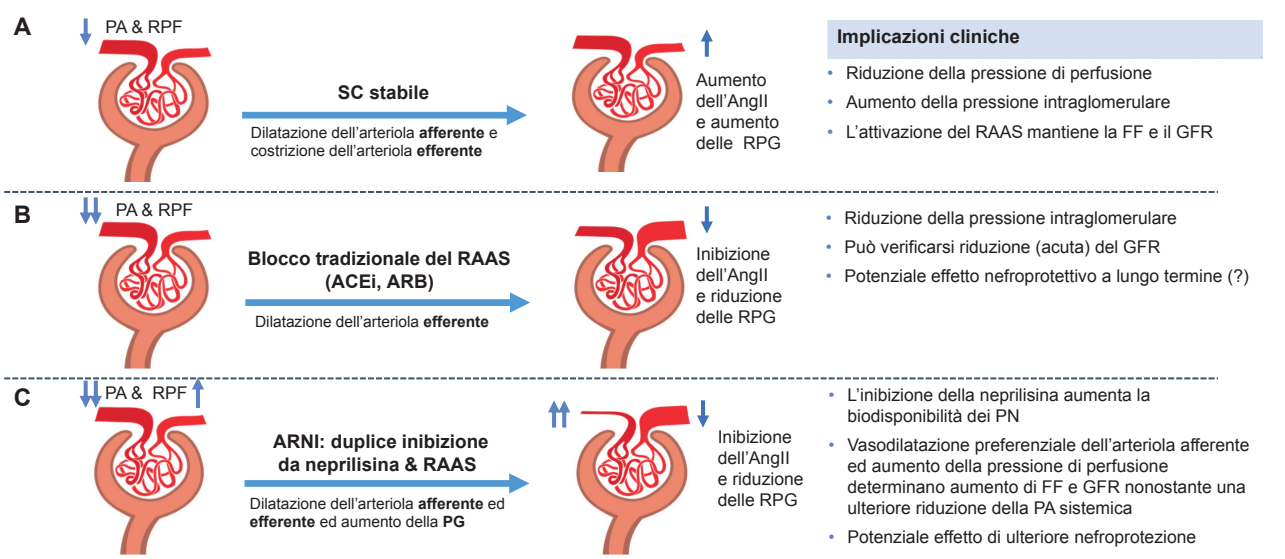

Figura 1. Sistema renina-angiotensina-aldosterone ed emodinamica intrarenale nell'insufficienza cardiaca.
ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; AngII, angiotensina II; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; ARNI, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; FF, frazione di filtrazione; GFR, filtrato glomerulare; PA, pressione arteriosa; PG, permeabilità glomerulare; PN, peptide natriuretico; RPF, flusso plasmatico renale; RPG, resistenze post-glomerulari; RAAS, sistema renina-angiotensina-aldosterone; SC, scompenso cardiaco.
Modificata da Di Tano et al.[19]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.167.83 Sat, 12 Oct 2024, 06:26:00

latazione dell'arteriola efferente e può spesso causare una significativa riduzione del GFR, che diventa estremamente sensibile alle variazioni pressorie. D'altra parte, l'impiego di un ARNI, migliorando la disponibilità dei PN, determina vasodilatazione delle arteriole pre-glomerulari, sebbene la contemporanea inibizione del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II possa comportare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa[17]. L'aumento dei livelli intracellulari di cGMP conseguente all'inibizione della neprilisina (NEP) ottenuta con sacubitril/valsartan si traduce in un aumento della diuresi, della natriuresi e della permeabilità a livello glomerulare.

Inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e funzione renale nello scompenso cardiaco: i grandi trial

Nello studio PARADIGM-HF[4] la superiorità di sacubitril/valsartan rispetto ad enalapril nel ridurre la mortalità CV si confermava anche nell'analisi del sottogruppo di pazienti con MRC al basale. Inoltre, la terapia con sacubitril/valsartan dimostrava un migliore profilo di sicurezza renale ed era in grado di rallentare significativamente la progressione del danno renale rispetto al trattamento con enalapril[17]. Durante il follow-up, la riduzione di eGFR era -1.61 ml/min/1.73 m^2/anno con sacubitril/valsartan (IC 95% -1.77 a -1.44 ml/min/1.73 m^2/anno) contro -2.04 ml/min/1.73 m^2/anno con enalapril (IC 95% -2.21 a -1.88 ml/min/1.73 m^2/anno; $p<0.001$)[17]. Gli effetti nefroprotettivi di sacubitril/valsartan erano indipendenti dalla presenza di diabete[20]. La terapia con sacubitril/valsartan era inoltre associata a minore incidenza di iperpotassiemia[21], come successivamente descritto, e minor utilizzo di diuretico[22]. Questi risultati, confermati in numerose metanalisi e in studi di "real-life", hanno fatto sì che sacubitril/valsartan sia ormai considerato il farmaco di riferimento tra gli inibitori del RAAS nei pazienti con HFrEF a maggior ragione in presenza di MRC.

Iperpotassiemia

La co-somministrazione di farmaci inibitori del RAAS incrementa il rischio di iperpotassiemia, obbligando talora a ridurre il dosaggio o a sospendere uno dei farmaci associati. Lo studio PARADIGM-HF ha tuttavia dimostrato che i pazienti trattati con sacubitril/valsartan hanno un rischio minore di sviluppare iperpotassiemia severa (>6 mEq/l) rispetto a coloro trattati con enalapril[4]. Inoltre, sacubitril/valsartan ha "vinto" il confronto con enalapril anche quando impiegato in associazione ad un MRA, dimostrando di causare meno frequentemente iperpotassiemia[21]. Nei casi di elevati valori di potassio in corso di terapia con inibitori del RAAS, nuove resine come patiromer e sodio zirconio ciclosilicato promettono di ridurre il numero di pazienti costretti a interrompere, non avviare o ridurre il dosaggio di tali farmaci, potendo così beneficiare dei conseguenti effetti favorevoli sulla sopravvivenza e sulle ospedalizzazioni per SC[23].

LINEE GUIDA DELL'AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY/AMERICAN HEART ASSOCIATION

Le linee guida 2016 e successivamente l'update del 2017 dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)[24,25] già posizionavano sacubitril/valsartan in classe di raccomandazione I con livello di evidenza B-R (*randomized*), ovvero evidenza di qualità moderata derivante da un solo trial randomizzato. Ne raccomandavano, in particolare, l'utilizzo non solo in sostituzione ad ACEi o ARB per ridurre ulteriormente il rischio di mortalità e morbilità in pazienti in classe NYHA II-III, come altresì raccomandato allo stesso tempo dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2016[26], ma ne suggerivano l'utilizzo anche come terapia di prima linea. Infatti, l'update delle linee guida ACC/AHA del 2017[25] ha da subito inserito l'uso di ARNI allo stesso livello degli ACEi, tranne che per il livello di evidenza B-R vs A, prevedendo non solo lo shift da ACEi ad ARNI nei pazienti sintomatici, ma anche l'utilizzo nei pazienti *de novo* (ACEi *naïve*) come primo approccio terapeutico insieme a beta-bloccanti e MRA. Tale concetto è stato ulteriormente rafforzato dall'update ACC/AHA del 2021[27] dove per il trattamento dell'HFrEF sintomatico (stadio C) viene raccomandato di preferire l'ARNI come primo approccio terapeutico in associazione a beta-bloccante, considerando ACEi o ARB nei pazienti in cui non è possibile prescrivere l'ARNI, valutando poi l'aggiunta di ulteriori farmaci, MRA, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (*sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors*, SGLT2i), ivabradina, diuretici, ecc., in base al fenotipo di ciascun singolo paziente.

Le linee guida nord-americane hanno dunque rimodulato l'iniziale indicazione all'utilizzo di sacubitril/valsartan come passaggio da ACEi o ARB solo in caso di peggioramento clinico del paziente. È stato infatti considerato che anche il paziente apparentemente stabile in classe NYHA II è comunque un paziente sintomatico ed a rischio di eventi maggiori, come riportato dallo studio PARADIGM-HF[4] dove il 25.4% dei pazienti in classe NYHA II nel gruppo trattato con enalapril ha presentato una morte CV o un'ospedalizzazione per SC. Infatti, l'attivazione neuroendocrina, che causa la progressione della malattia, è presente in tutti i pazienti con insufficienza cardiaca e risulta poco correlata ai sintomi. In aggiunta, i pazienti con SC giudicati a minor rischio perché in classe NYHA più bassa presentano un rischio di morte elevato, attribuibile prevalentemente alla morte aritmica (morte improvvisa) in misura maggiore rispetto alle classi funzionali più avanzate, nelle quali la causa è principalmente legata alla progressione della disfunzione di pompa e quindi allo SC "refrattario". Nello studio PARADIGM-HF[4], il rischio di morte CV è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato con sacubitril/valsartan rispetto ad enalapril indipendentemente dalla classe NYHA e da precedenti ospedalizzazioni per SC. In una successiva rianalisi del PARADIGM-HF[28] è stato infatti evidenziato come i pazienti clinicamente stabili, definiti tali per un'ospedalizzazione per SC remota (oltre 12 mesi prima dello screening) avevano la stessa probabilità di beneficiare della terapia con sacubitril/valsartan rispetto ai pazienti ospedalizzati più recentemente (3 e 6 mesi prima dello screening) o molto precocemente, entro i 3 mesi dalla dimissione per ricovero per SC, nella fase definita "vulnerabile" perché a maggior rischio di eventi. In tale rianalisi veniva inoltre messo in risalto come anche i pazienti senza precedenti ospedalizzazioni per SC presentassero una significativa riduzione sia dell'endpoint combinato, sia delle sue componenti valutate separatamente, allo stesso modo dei pazienti con precedenti ospedalizzazioni. Come già accennato in precedenza, di particolare interesse è stata l'analisi della riduzione della mortalità CV nello studio PARADIGM-HF dove è emersa una riduzione significativa del rischio di morte CV con sacubitril/valsartan (hazard ratio [HR] 0.80, IC 95% 0.72-0.89, $p<0.001$) equamente distribuita tra

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.167.83 Sat, 12 Oct 2024, 06:26:00

la morte cardiaca improvvisa (HR 0.80, IC 95% 0.68-0.94, p=0.008) e la morte secondaria alla progressione della disfunzione di pompa (HR 0.79, IC 95% 0.64-0.98, p=0.034) che risultavano significativamente ridotte rispetto ad enalapril. Nelle precedenti linee guida europee[26] nei pazienti con HFrEF con aritmie ventricolari veniva raccomandato il trattamento con sacubitril/valsartan come primo approccio (insieme a beta-bloccanti e MRA) per ridurre il rischio di morte improvvisa (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A).

LINEE GUIDA DELLA SOCIETÀ EUROPEA DI CARDIOLOGIA

Le linee guida ESC 2021[18], rispetto alle precedenti del 2016[26], contengono novità rilevanti:

1) la presenza di un algoritmo centrale di trattamento, raccomandato per tutti i pazienti, costituito da ACEi/ARNI, beta-bloccanti, MRA e SGLT2i, ovvero dalle 4 classi di farmaci "disease modifiers", con l'obiettivo di una rapida implementazione di tutte le classi;
2) un upgrade di sacubitril/valsartan e MRA in prima linea con una raccomandazione per sacubitril/valsartan di classe I con livello di evidenza B in sostituzione degli ACEi per i pazienti con HFrEF, e di classe IIb con livello di evidenza B nei pazienti *naïve* o con SC *de novo*;
3) l'introduzione degli SGLT2i come nuova classe di farmaci raccomandati in HFrEF (classe I, livello di evidenza A);
4) la classificazione dello SC con introduzione della categoria "SC a FE lievemente ridotta" (*heart failure with mildly reduced ejection fraction*, HFmrEF) in sostituzione di FE intermedia (*mid-range*). Questa nuova classificazione sottolinea un continuum clinico e fisiopatologico dello scompenso a FE fino al 50%, sostenuto anche dall'evidenza di benefico terapeutico delle recenti classi di farmaci (ARNI e SGLT2i). In base a tale classificazione, oggi lo SC viene definito a FE ridotta se la FE è ≤40% (HFrEF), a FE lievemente ridotta se la FE è compresa tra 41% e 49% (HFmrEF) e a FE preservata se ≥50% (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF) (Figura 2).

Punto rilevante di queste novità è la rimodulazione dell'algoritmo terapeutico dell'HFrEF, introducendo il concetto delle classi di farmaci "disease modifiers" ovvero capaci di interferire favorevolmente con la mortalità CV e le ospedalizzazioni per SC. Tali classi sono rappresentate da beta-bloccanti, bloccanti del RAAS o preferenzialmente ARNI, MRA e SGLT2i, per i quali è raccomandata in classe I l'indicazione terapeutica. Ma la vera novità in questo contesto è rappresentata dal superamento dello schema a cascata delle precedenti linee guida, che prevedevano l'introduzione sequenziale di classi di farmaci guidata dalla persistenza dei sintomi, a favore di un modificato approccio che prevede l'obiettivo di introduzione in terapia di tutte e quattro le classi di farmaci "disease modifiers", nel più breve tempo possibile, secondo il principio della sinergia delle azioni farmacodinamiche[29]. L'impiego dei beta-bloccanti e degli inibitori del RAAS o ARNI come base della terapia dello SC, con possibilità di considerare gli ARNI come prima scelta terapeutica e con la raccomandazione in classe I di sostituirli agli inibitori del RAAS rappresenta un'ulteriore rilevante novità. L'inserimento delle quattro classi di farmaci dovrebbe comunque essere progressivo per ottimizzarne la tollerabilità e la migliore combinazione dovrà essere impostata partendo

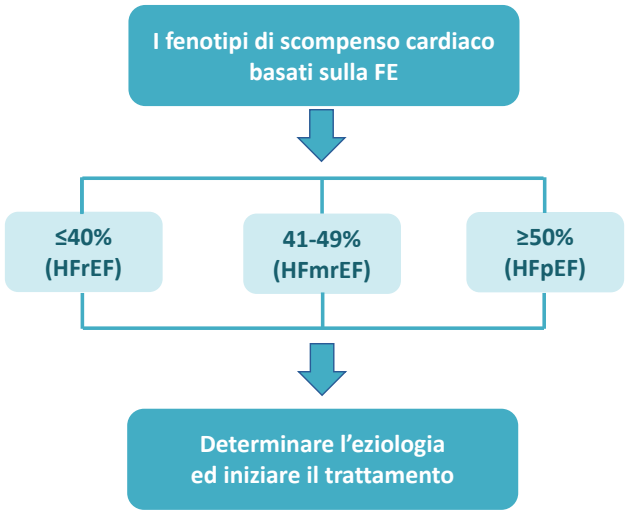

Figura 2. Classificazione dei fenotipi dello scompenso cardiaco in base alla frazione di eiezione (FE).
HFmrEF, scompenso cardiaco a frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta.
Modificata da McDonagh et al.[18]

dal fenotipo del singolo paziente, avendo però l'obiettivo di inserire le quattro classi di farmaci in un periodo di 4-6 settimane, procedendo poi nel tempo ad opportuna titolazione dei dosaggi fino alla dose massima tollerata. In Figura 3 è rappresentato il nuovo algoritmo terapeutico proposto dalle linee guida ESC 2021 per il trattamento dell'HFrEF[18]; in Tabella 1 è riportata una guida pratica all'utilizzo di sacubitril/valsartan.

Trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione lievemente ridotta

La diagnosi di HFmrEF richiede la presenza di sintomi e/o segni di SC e FE lievemente ridotta (41-49%). La presenza di elevati livelli di PNi (peptide natriuretico di tipo B [BNP] ≥35 pg/ml o NT-proBNP ≥125 pg/ml) e l'evidenza di cardiopatia strutturale ci permettono di confermare la diagnosi, pur non essendo obbligatori. L'utilizzo di diuretici in questi pazienti che presentano congestione per alleviare i sintomi è in classe I. Il resto della terapia farmacologica, riguardante le altre classi di farmaci in uso per HFrEF, è raccomandato dalle linee guida in classe IIb, con particolare evidenza per gli ARNI, come precedentemente descritto.

Trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata

I pazienti affetti da HFpEF sono più frequentemente anziani e donne. Comorbilità come fibrillazione atriale, MRC sono più comuni nei pazienti con HFpEF rispetto a quelli con HFrEF. Al momento della pubblicazione delle linee guida ESC 2021[18], nessun trattamento aveva dimostrato di ridurre in modo convincente la mortalità e la morbilità nei pazienti con HFpE. Quindi il trattamento raccomandato è un'ottimale gestione delle comorbilità basata sul fenotipo di ciascun singolo paziente. Tuttavia, in contemporanea alla presentazione delle linee guida sono stati presentati i risultati del trial EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.167.83 Sat, 12 Oct 2024, 06:26:00

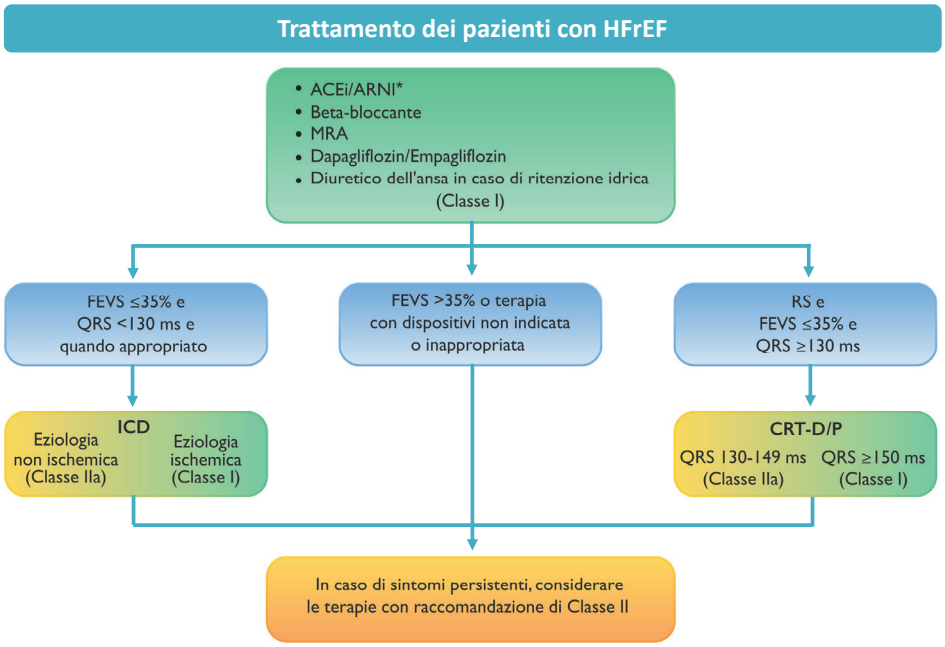

Figura 3. Algoritmo della Società Europea di Cardiologia per il trattamento terapeutico e mediante dispositivi dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF).
ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ARNI, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; CRT-D/P, terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore/pacemaker; FE, frazione di eiezione; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, cardioverter-defibrillatore impiantabile; MRA, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi; RS, ritmo sinusale.
*In sostituzione dell'ACEi.
Modificata da McDonagh et al.[18]

Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)[30] in cui empagliflozin ha dimostrato di ridurre del 31% l'endpoint combinato di morte CV e ospedalizzazioni per SC, risultato trainato dalla riduzione delle ospedalizzazioni ed indipendente dalla presenza di diabete mellito al basale. Inoltre, dall'analisi combinata degli studi PARADIGM-HF e PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction)[31], il beneficio di sacubitril/valsartan sembra estendersi fino ad un valore di FE pari a 55%, comprendendo quindi anche una quota di pazienti con HFpEF, con un beneficio nel sesso femminile anche per valori superiori di FE.

RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CARDIOLOGIA

Titolazione personalizzata in relazione al profilo clinico del paziente

In assenza di controindicazioni, la terapia per l'HFrEF identificata dalle linee guida dovrebbe essere sistematicamente implementata e l'adesione alla stessa nel lungo termine incentivata, alla luce del significativo beneficio in termini di sopravvivenza dimostrato sia dai trial clinici che da studi su coorti di pazienti del "real word"[32]. Tuttavia aspetti relati alla tollerabilità dei farmaci, come valori pressori marginali, bassa frequenza cardiaca, compromissione della funzione renale e iperpotassiemia, spesso limitano la titolazione della terapia per lo scompenso, sottraendo al malato il beneficio derivante da una terapia medica ottimizzata[33,34]. Pertanto, un adeguato "profiling" del paziente con HFrEF è fondamentale per poter implementare di conseguenza la terapia[35]. Nuovi farmaci come gli SGLT2i permettono una più facile implementazione della terapia per lo SC essendo una categoria farmacologica che, oltre a non richiedere aggiustamenti posologici o titolazione, non ha effetti significativi su valori pressori, frequenza cardiaca e valori ematici di potassio. L'introduzione e l'incremento del dosaggio dell'ARNI possono essere ostacolati dal rilievo di pressione arteriosa sistolica marginale, nota la controindicazione all'impiego di sacubitril/valsartan per valori di pressione arteriosa sistolica <100 mmHg, secondo scheda tecnica del farmaco, la quale riproduce i valori pressori limite utilizzati per lo studio PARADIGM-HF. Le attuali linee guida europee, invero, controindicano l'avvio di sacubitril/valsartan in caso di ipotensione sintomatica o valori di pressione arteriosa <90 mmHg[18]. In ogni caso, il riscontro di basse pressioni arteriose in pazienti con HFrEF impone la valutazione di eventuali cause sottostanti, come ipovolemia, infezioni o sanguinamento, che vanno quindi trattate; farmaci come calcio-antagonisti o nitrati, che non hanno dimostrato un impatto prognostico, dovrebbero essere sospesi, laddove presenti, a favore dei farmaci per lo SC; i diuretici, in stato di euvolemia, dovrebbero essere cautamente ridotti, vista la minor necessità di diuretico descritta nei pazienti in trattamento con ARNI[22]. Infatti, secondo un'analisi post hoc dello studio PARADIGM-HF, il beneficio in termini di outcome derivante dalla somministrazione di sacubitril/valsartan rispetto all'enalapril era indipendente dai valori di pressione arteriosa al basale[36].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.167.83 Sat, 12 Oct 2024, 06:26:00

Tabella 1. Consigli pratici per l'uso di sacubitril/valsartan nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta.

Perché?
Per migliorare i sintomi, ridurre il rischio di ospedalizzazione ed aumentare la sopravvivenza
Quando e a chi?
1. Nei pazienti con HFrEF in sostituzione ad ACEi/ARB
2. Nei pazienti con HFrEF non trattati precedentemente con ACEi/ARB (uso *de novo*)
Controindicazioni
1. Storia di angioedema
2. Stenosi bilaterale delle arterie renali nota
3. Gravidanza, rischio di gravidanza, allattamento al seno
4. Reazioni allergiche note o altre reazioni avverse (specifiche per il farmaco)
5. GFR <30 ml/min/1.73 m^2
6. Sintomi di ipotensione o PAS <90 mmHg
Avvertenze
1. È necessario un periodo di washout di almeno 36 h dopo terapia con ACEi per minimizzare il rischio di angioedema
2. Significativa iperpotassiemia (K >5.0 mmol/l)
3. Prestare attenzione alle seguenti interazioni farmacologiche: integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, mineralcorticoidi, inibitori della renina, trimetoprim e sulfametossazolo, antinfiammatori non steroidei, sostituti del sale con elevato contenuto di potassio
Quale dose?
Dose di inizio 49/51 mg bid (in pazienti stabili in classe NYHA IV con SC severo ed in quelli con recente riacutizzazione oppure in pazienti ospedalizzati con peggioramento dello scompenso si può iniziare con un dosaggio inferiore di 24/26 mg bid) La dose target è di 97/103 mg bid
Come utilizzarlo?
1. Controllare la funzione renale e gli elettroliti
2. Iniziare con una bassa dose
3. In alcuni pazienti si può prendere in considerazione una dose iniziale ridotta (24/26 mg bid), vale a dire in quelli con PAS 100-110 mmHg, pazienti *naïve* ad ACEi/ARB, pazienti con GFR tra 30 e 60 ml/min/1.73 m^2
4. Raddoppiare la dose a intervalli non inferiori a 2 settimane, monitorando la tollerabilità
5. Mirare alla dose target o, se impossibilitati, alla dose massima tollerata
6. Ricontrollare gli esami ematochimici (azotemia, creatinina, potassiemia) 1-2 settimane dopo l'inizio e 1-2 settimane dopo la titolazione della dose finale
7. Considerare la riduzione del diuretico ove appropriato
8. Monitorare gli esami ematochimici 4 mesi dopo l'inizio del trattamento
9. Raramente è necessario interrompere un ARNI ed è probabile un peggioramento clinico se il trattamento viene sospeso

(continua)

Tabella 1. *(segue)*

Risoluzione dei problemi
1. **Ipotensione asintomatica**: generalmente non richiede modifiche di terapia
2. **Ipotensione sintomatica**: capogiri/stordimento sono comuni e spesso migliorano con il tempo: i pazienti devono essere rassicurati – Valutare la reale necessità di altri vasodilatatori ed eventualmente sospenderli o ridurre la dose; se non ci sono segni o sintomi di congestione considerare la riduzione della dose dei diuretici – Se queste accortezze non risolvono il problema considerare una valutazione specialistica
3. **Tosse**: la tosse è comune nei pazienti con SC, molti dei quali hanno malattie polmonari legate al fumo – Può essere anche il sintomo di riacutizzazione di SC con edema polmonare che deve essere escluso – Quando si sviluppa una tosse fastidiosa (es. che impedisce al paziente di dormire) e si può dimostrare che è dovuta ad ARNI o ACEi (cioè ricorre dopo la sospensione del farmaco e la riassunzione), si raccomanda la sostituzione con un ARB
4. **Peggioramento della funzione renale ed iperpotassiemia**: è prevedibile un lieve aumento dei valori di azotemia, creatininemia e potassio dopo l'assunzione di ARNI che non deve preoccupare – È accettabile una riduzione del GFR fino a 30 ml/min/1.73 m^2. È accettabile un incremento dei livelli di potassio fino a 5.5 mmol/l – È importante considerare l'eventuale assunzione di farmaci come antinfiammatori non steroidei o integratori di potassio e se non ci sono segni di congestione ridurre il dosaggio dei diuretici – Il peggioramento della funzione renale è particolarmente evidente nei pazienti che assumono anche SGLT2i – Se persistono aumenti di creatinina maggiori di quelli sopra descritti nonostante l'aggiustamento dei farmaci concomitanti, la dose dell'ARNI deve essere dimezzata e gli esami ematochimici ricontrollati entro 1-2 settimane; se c'è ancora una risposta insoddisfacente, dovrebbe essere richiesta una consulenza specialistica; se il GFR si riduce a <30 ml/min/1.73 m^2, l'ARNI deve essere interrotto; gli esami ematochimici devono essere monitorati frequentemente e in serie fino a quando la creatinina non si sia stabilizzata – L'iperpotassiemia può essere controllata con l'utilizzo di patiromer o sodio zirconio ciclosilicato, consentendo un'adeguata titolazione del farmaco ed evitando sospensioni dovute ad iperpotassiemia

ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; ARNI, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; GFR, filtrato glomerulare; HFrEF, scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta; NYHA, New York Heart Association; PAS, pressione arteriosa sistolica; SC, scompenso cardiaco; SGLT2i, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2. Modificata da McDonagh et al.[18]

Pertanto, valori pressori borderline, purché >90-100 mmHg, non dovrebbero scoraggiare il clinico nell'avviare sacubitril/valsartan, anche ricorrendo a titolazioni più rallentate e partendo da dosaggi ridotti. Viceversa, valori pressori minori o la presenza di ipotensione sintomatica, precludendo la possibilità di introdurre gli ARNI, dovrebbero indurre il clinico a massimizzare la terapia medica privilegiando MRA e SGLT2i il cui impatto sulla pressione arteriosa è contenuto[35,37].

In presenza di frequenze cardiache <50 b/min, eventuali beta-bloccanti o ivabradina in terapia andrebbero ridotti o sospesi, per privilegiare gli ACEi/ARNI se valori pressori permissivi, oppure MRA e SGLT2i nel caso di pazienti ten-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.167.83 Sat, 12 Oct 2024, 06:26:00

denzialmente ipotesi. Nei pazienti con fibrillazione atriale e SC, nei quali i beta-bloccanti hanno dimostrato un beneficio prognostico minore e il raggiungimento di frequenze <70 b/min si è associato ad outcome sfavorevole, la titolazione del betabloccante è scoraggiata, per lo più in coloro con pressioni borderline in cui il ricorso alla digossina in sostituzione del beta-bloccante potrebbe favorire l'introduzione e la titolazione di ARNI[35].

Infine, la riduzione degli eventi in termini di morte CV e ospedalizzazione per SC ha dimostrato di non essere modificata dalla presenza di MRC al basale, posto un GFR >30 ml/min/1.73 m^2. Inoltre la riduzione del GFR è risultata più lenta tra coloro che assumevano ARNI rispetto ad ACEi[17]. Ciononostante, frequenti rivalutazioni clinico-laboratoristiche comprensive del dosaggio di creatinina e potassiemia, e una cauta titolazione del farmaco sono d'obbligo nei pazienti con GFR prossimo ai 30 ml/min/1.73 m^2, negli anziani e nei pazienti con frequenti riacutizzazioni di SC a cui abitualmente si associa un declino della funzione renale.

Impiego precoce in fenotipi delineati

Paziente con scompenso cardiaco de novo (acuto e cronico)

Le linee guida ESC recentemente pubblicate indicano di considerare l'avvio di sacubitril/valsartan in pazienti con SC *de novo*, con classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B[18]. Invero, diversi studi hanno convincentemente dimostrato la buona tollerabilità e la sicurezza dell'introduzione precoce del farmaco in pazienti ospedalizzati per SC acuto di nuova diagnosi o riacutizzazione di SC cronico e riscontro di ridotta FE. Nel PIONEER-HF (Comparison of Sacubitril-Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode), 303 (34%) pazienti erano SC *de novo* e 459 (52%) non erano in trattamento con ACEi[38]. Nel TRANSITION, 286 pazienti (29%) erano nuove diagnosi di SC e 241 (24%) non erano stati precedentemente esposti ad ACEi[39]. Il beneficio derivante dall'avvio precoce del sacubitril/valsartan è stato quantificato in un'analisi post hoc del PIONEER-HF in una riduzione del 42% delle morti per causa CV e ospedalizzazioni per SC rispetto ai pazienti trattati con enalapril[38]. Inoltre, in un'analisi per sottogruppi del TRANSITION, il profilo rischio-beneficio associato all'avvio di sacubitril/valsartan come terapia di prima linea nel paziente con SC acuto *de novo* è risultato migliore rispetto ai pazienti con riacutizzazione di SC cronico[39].

Paziente acuto in trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (sostituzione con inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina)

Sacubitril/valsartan si è dimostrato sicuro ed efficace nei pazienti con SC acuto stabilizzato con avvio intraospedaliero o a pochi giorni dalla dimissione[40,41]. La precoce separazione delle curve e l'entità del beneficio in termini di riduzione degli eventi (mortalità CV e ospedalizzazioni per SC) sembra ricalcare il beneficio conseguito dai pazienti con SC cronico nello studio PARADIGM-HF[4]. L'introduzione di sacubitril/valsartan è in ogni caso subordinata alla stabilizzazione del quadro emodinamico, presenza di adeguati valori pressori e GFR >30 ml/min/1.73 m^2. Un periodo di wash-out da ACEi di almeno 36 h deve essere rispettato prima di avviare sacubitril/valsartan.

Paziente cronico in trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (modello PARADIGM-HF ambulatoriale)

In seguito alle evidenze derivate dalla pubblicazione del trial PARADIGM-HF[4], la sostituzione di ACEi o ARB con sacubitril/valsartan in pazienti che persistono sintomatici nonostante terapia medica ottimizzata è raccomandata da tutte le società scientifiche. Registri prospettici hanno confermato l'efficacia e la buona tollerabilità del farmaco anche nella pratica clinica quotidiana, con incremento della mortalità da tutte le cause nei pazienti che sospendevano sacubitril/valsartan rispetto al beneficio in termini di miglioramento di classe NYHA e riduzione dei livelli di NT-proBNP nella coorte di pazienti che proseguiva il trattamento[42]. Tuttavia, rimane una certa distanza tra i pazienti arruolati negli studi e la popolazione del "real-word" eleggibile al trattamento, stimata tra il 34% e il 76% dei pazienti sintomatici per HFrEF, in funzione della terapia con ACEi o ARB al basale.

Paziente con frazione di eiezione ridotta post-infarto miocardico acuto

Lo studio PARADISE-MI (Prospective ARNI vs ACE Inhibitor Trial to DetermIne Superiority in Reducing Heart Failure Events After MI) ha investigato il ruolo di sacubitril/valsartan nel prevenire lo sviluppo di SC e la morte CV nei pazienti ospedalizzati per infarto miocardico acuto (76% STEMI, 24% non-STEMI) e contestuale FE ≤40%[43]. Lo studio non ha dimostrato differenze significative sull'endpoint primario, sulla mortalità CV e per tutte le cause, o sulle ospedalizzazioni per SC tra i due trattamenti. Tuttavia, quando tutte le ospedalizzazioni per SC sono state incluse nell'endpoint composito (senza distinzione tra prima e successive ospedalizzazioni per SC), si è registrato un beneficio nei pazienti trattati con ARNI rispetto ai pazienti trattati con ACEi.

Altri studi, seppur di piccole dimensioni, hanno esplorato l'efficacia e la sicurezza dell'avvio precoce di sacubitril/valsartan nei pazienti con HFrEF post-STEMI, esibendo risultati più incoraggianti rispetto allo studio PARADISE-MI. I pazienti trattati con ARNI hanno mostrato una riduzione degli eventi CV a 6 mesi, per lo più guidate da una riduzione delle ospedalizzazioni per SC, un maggior incremento della FE con rimodellamento positivo e una contestuale maggior riduzione dei livelli di NT-proBNP rispetto ai pazienti in terapia con ACEi. Viceversa, la tollerabilità è risultata buona[44].

Il gruppo di McMurray ha evidenziato invece che nei pazienti asintomatici con disfunzione sistolica ventricolare sinistra quale esito di pregresso infarto miocardico, sacubitril/valsartan non ha un beneficio aggiunto rispetto al solo sartano nel favorire il rimodellamento inverso[45].

Essendo tali dati ancora preliminari e discordanti, le linee guida europee non si sono espresse in merito.

Paziente con frazione di eiezione 40-50%

Le evidenze nei pazienti con HFmrEF (FE 41-49%) rimangono ancora scarse. Tuttavia per la prima volta le linee guida ESC si sono espresse in merito, indicando la possibilità di considerare il trattamento con sacubitril/valsartan in questo sottogruppo di pazienti (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C)[18]. L'indicazione, come già descritto, deriva dall'analisi prespecificata per sottogruppi del PARAGON-HF che suggeriva un possibile beneficio dall'uso di sacubitril/valsartan nei pazienti con FE inferiore alla mediana[46] e dall'analisi combinata

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.167.83 Sat, 12 Oct 2024, 06:26:00

degli studi PARADIGM-HF e PARAGON-HF che ha messo in evidenza come il beneficio derivante dalla terapia con tale farmaco, per lo più in termini di una riduzione delle ospedalizzazioni per SC, appare estendersi alla classe di HFmrEF[31]. Va tuttavia segnalato che la significatività statistica si mantiene solo fino alla classe di SC con FE compresa tra 32.5% e 42.5%, mentre per le categorie prespecificate di FE >42.5% i dati elaborati rimangono non conclusivi, pur indicando un'estensione del beneficio fino a valori di FE 55%[31].

CONCLUSIONI

Dalle prime osservazioni ad oggi, la storia del blocco del RAAS, e più recentemente del blocco combinato del sistema renina-angiotensina e PN, è rappresentata da una lunga serie di evidenze di beneficio clinico (riduzione di mortalità ed ospedalizzazioni) nei pazienti con HFrEF, che ne hanno determinato il ruolo centrale nella terapia dello SC. Conseguentemente gli studi clinici di intervento hanno tutti previsto l'impiego di nuove classi di farmaci in aggiunta al blocco del RAAS, fino allo studio PARADIGM-HF che ha rappresentato il primo tentativo, testato in uno studio clinico randomizzato e coronato da successo, di paragonare due modalità attive di blocco del RAAS, aggiungendo ad esso l'inibitore della NEP. Dunque, ogni successiva evidenza di beneficio della terapia farmacologica deve essere interpretata alla luce del sottostante background terapeutico, e non può essere traslata alla condizione di assenza dello stesso.

In questo contesto, l'ottimizzazione del blocco del RAAS con l'aggiunta dell'inibitore della NEP rappresenta oggi la moderna alternativa, raccomandata dalle linee guida, all'impiego di ACEi o ARB al fine di ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni per HFrEF. Tuttavia, la pratica clinica registra nel nostro Paese una subottimale implementazione di questa evidenza, che grava sulla prognosi e sulla qualità di vita dei pazienti. In tale contesto, le Società Scientifiche sono chiamate ad agire, di concerto con le Autorità Regolatorie, affinché l'evidenza scientifica sia sempre più coincidente con la pratica clinica.

RIASSUNTO

Il trattamento con sacubitril/valsartan ha assunto un ruolo di primo piano nelle ultime linee guida sia europee che americane, ed è attualmente raccomandato in classe I per il trattamento dei pazienti con ridotta frazione di eiezione. Accanto ai ben noti effetti sulla mortalità, sacubitril/valsartan agisce positivamente sulla riduzione dei valori di NT-proBNP e su parametri di rimodellamento ventricolare sinistro, determinando un rimodellamento inverso riconosciuto come uno degli effetti meccanicistici del farmaco atto a spiegare in parte il suo effetto favorevole sulla prognosi. Un'attenta valutazione del profilo di ogni singolo paziente consente un utilizzo più mirato e meglio tollerato del farmaco, garantendo anche in ambito di insufficienza cardiaca la strada della medicina di precisione. La seconda parte di questo position paper esplora gli effetti meccanicistici degli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina e il loro posizionamento nelle linee guida, proponendo in ultima analisi un uso di sacubitril/valsartan in specifici contesti clinici.

Parole chiave. Inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; Linee guida; Sacubitril/valsartan; Scompenso cardiaco; Scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i seguenti collaboratori per il contributo fornito al documento: Dr.ssa Linda Pagura, Università degli Studi di Trieste; Dr.ssa Giovanna Gallo, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, Ospedale Sant'Andrea, Roma; Dr. Francesco Fioretti, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia.

BIBLIOGRAFIA

1. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. J Am Coll Cardiol 2010;56:392-406.

2. Daubert MA, Adams K, Yow E, et al. NT-proBNP goal achievement is associated with significant reverse remodeling and improved clinical outcomes in HFrEF. JACC Heart Fail 2019;7:158-68.

3. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al.; PROVE-HF Investigators. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. JAMA 2019;322:1085-95.

4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993-1004.

5. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al.; EVALUATE-HF Investigators. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA 2019;322:1077-84.

6. Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. Circulation 2019;139:1354-65.

7. Villani A, Ravaro S, Cerea P, et al. Do the remodeling effects of sacubitril/valsartan treatment depend upon heart failure duration? J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2020;21:682-7.

8. Rohde LE, Chatterjee NA, Vaduganathan M, et al. Sacubitril/valsartan and sudden cardiac death according to implantable cardioverter-defibrillator use and heart failure cause: a PARADIGM-HF analysis. JACC Heart Fail 2020;8:844-55.

9. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. Clin Res Cardiol 2019;108:1074-82.

10. Valentim Gonçalves A, Pereira-da-Silva T, Galrinho A, et al. Antiarrhythmic effect of sacubitril-valsartan: cause or consequence of clinical improvement? J Clin Med 2019;8:869.

11. Sarrias A, Bayes-Genis A. Is sacubitril/valsartan (also) an antiarrhythmic drug? Circulation 2018;138:551-3.

12. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. Circ Heart Fail 2017;10:e003430.

13. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, et al.; PARALLAX Investigators and Committee members. Effect of sacubitril/valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the PARALLAX randomized clinical trial. JAMA 2021;326:1919-29.

14. Beltrán P, Palau P, Domínguez E, et al. Sacubitril/valsartan and short-term changes in the 6-minute walk test: a pilot study. Int J Cardiol 2018;252:136-9.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.167.83 Sat, 12 Oct 2024, 06:26:00

15. Dos Santos MR, Alves MNN, Jordão CP, et al. Sacubitril/valsartan versus enalapril on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a randomized, double-blind, active-controlled study. Am Heart J 2021;239:1-10.
16. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. Circulation 2004;109:1004-9.
17. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. JACC Heart Fail 2018;6:489-98.
18. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599-726.
19. Di Tano G, Di Lenarda A, Gabrielli D, et al. Position paper ANMCO sull'utilizzo della terapia con sacubitril/valsartan nel paziente con scompenso cardiaco. G Ital Cardiol 2018;19:568-90.
20. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:547-54.
21. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol 2017;2:79-85.
22. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail 2019;21:337-41.
23. Sidhu K, Sanjanwala R, Zieroth S. Hyperkalemia in heart failure. Curr Opin Cardiol 2020;35:150-5.
24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2016;68:1476-88.
25. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation 2017;136:e137-61.
26. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37:2129-200.
27. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2021;77:772-810.
28. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. JACC Heart Fail 2016;4:816-22.
29. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. Eur Heart J 2021;42:681-3.
30. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med 2021;385:1451-61.
31. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. Circulation 2020;141:352-61.
32. Bitar S, Thilly N, Agrinier N. Sustained adherence to ESC guideline-recommended medications is associated with lower long-term mortality in heart failure and reduced ejection fraction: insights from the EPICAL2 cohort. J Clin Pharm Ther 2020;45:793-803.
33. Mapelli M, Salvioni E, de Martino F, et al. Sacubitril/valsartan use in a real-world population of patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2020;21:882-8.
34. Chen X, Schaufelberger M, Fu M. The eligible population of the PARADIGM-HF trial in a real-world outpatient clinic and its cardiovascular risk between 2005 and 2016. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2020;21:6-12.
35. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2021;23:872-81.
36. Böhm M, Young R, Jhund PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. Eur Heart J 2017;38:1132-43.
37. Sinagra G, Pagura L, Stolfo D, et al. Combining new classes of drugs for HFrEF: from trials to clinical practice. Eur J Intern Med 2021;90:10-5.
38. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. Circulation 2019;139:2285-8.
39. Senni M, Wachter R, Witte KK, et al. Initiation of sacubitril/valsartan shortly after hospitalisation for acutely decompensated heart failure in patients with newly diagnosed (*de novo*) heart failure: a subgroup analysis of the TRANSITION study. Eur J Heart Fail 2020;22:303-12.
40. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al.; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2019;380:539-48.
41. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al.; TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail 2019;21:998-1007.
42. Vicent L, Esteban-Fernández A, Gómez-Bueno M, et al. Sacubitril/valsartan in daily clinical practice: data from a prospective registry. J Cardiovasc Pharmacol 2019;73:118-24.
43. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al.; PARADISE-MI Investigators and Committees. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2021;385:1845-55.
44. Rezq A, Saad M, El Nozahi M. Comparison of the efficacy and safety of sacubitril/valsartan versus ramipril in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2021;143:7-13.
45. Docherty KF, Campbell RT, Brooksbank KJM, et al. Effect of neprilysin inhibition on left ventricular remodeling in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction late after myocardial infarction. Circulation 2021;144:199-209.
46. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al.; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1609-20.