

LINEE GUIDA

Linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico

elaborate 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 (Presidente) (UK), Marco Metra (Presidente) (Italia), Marianna Adamo (Coordinatore della Task Force) (Italia), Roy S. Gardner (Coordinatore della Task Force) (UK), Andreas Baumgartner (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), Magdy Abdelhamid (Egitto), Victor Aboyans (Francia), Stamatis Adamopoulos (Grecia), Stefan D. Anker (Germania), Elena Arbelo (Spagna), Riccardo Asteggiano (Italia), Johann Bauersachs (Germania), Antoni Bayes-Genis (Spagna), Michael A. Borger (Germania), Werner Budts (Belgio), Maja Cikes (Croazia), Kevin Damman (Olanda), Victoria Delgado (Olanda), Paul Dendale (Belgio), Polychronis Dilaveris (Grecia), Heinz Drexel (Austria), Justin Ezekowitz (Canada), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Francia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Alan Fraser (UK), Norbert Frey (Germania), Chris P. Gale (UK), Finn Gustafsson (Danimarca), Julie Harris (UK), Bernard Jung (Francia), Stefan Janssens (Belgio), Mariell Jessup (USA), Aleksandra Konradi (Russia), Dipak Kotecha (UK), Ekaterini Lambrinou (Cipro), Patrizio Lancellotti (Belgio), Ulf Landmesser (Germania), Christophe Leclercq (Francia), Basil S. Lewis (Israele), Francisco Leyva (UK), Aleš Linhart (Repubblica Ceca), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Lars H. Lund (Svezia), Donna Mancini (USA), Josep Masip (Spagna), Davor Milicic (Croazia), Christian Mueller (Svizzera), Holger Nef (Germania), Jens-Cosedis Nielsen (Danimarca), Lis Neubeck (UK), Michel Noutsias (Germania), Steffen E. Petersen (UK), Anna Sonia Petronio (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Eva Prescott (Danimarca), Amina Rakisheva (Kazakistan), Dimitrios J. Richter (Grecia), Evgeny Schlyakhto (Russia), Petar Seferovic (Serbia), Michele Senni (Italia), Marta Sitges (Spagna), Miguel Sousa-Uva (Portogallo), Carlo G. Tocchetti (Italia), Rhian M. Touyz (UK), Carsten Tschoepe (Germania), Johannes Waltenberger (Germania/Svizzera)

G Ital Cardiol 2022;23(4 Suppl 1):e1-e127

Parole chiave. Antagonisti neuro-ormonali; Aritmie; Assistenza meccanica al circolo; Comorbidità; Diagnosi; Farmacoterapia; Frazione di eiezione; Gestione multidisciplinare; Linee guida; Ospedalizzazione; Peptidi natriuretici; Scompenso cardiaco; Scompenso cardiaco acuto; Scompenso cardiaco avanzato; Terapia di resincronizzazione cardiaca; Trapianto.

© 2021 ESC

Tradotto da: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599-726.

Organismi ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), 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, Council on Basic Cardiovascular Science, Council on Valvular Heart Disease.

Gruppi di Lavoro: Adult Congenital Heart Disease, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Regenerative and Reparative Medicine, Cardiovascular Surgery, e-Cardiology, Myocardial and Pericardial Diseases, Myocardial Function.

Forum dei Pazienti

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

1. Prefazione	4	8.2 Caratteristiche cliniche dei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione preservata	29
2. Introduzione	6	8.3 Diagnosi di scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata	30
2.1 Le novità	6	8.4 Trattamento dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata	30
3. Definizione, epidemiologia e prognosi	6	9. Gestione in team multidisciplinare per la prevenzione e il trattamento dello scompenso cardiaco cronico	32
3.1 Definizione di scompenso cardiaco	6	9.1 Prevenzione dello scompenso cardiaco	32
3.2 Terminologia	10	9.2 Gestione in team multidisciplinare dello scompenso cardiaco cronico	32
3.2.1 Scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta, lievemente ridotta o preservata	10	9.2.1 Modelli assistenziali	32
3.2.2 Disfunzione ventricolare destra	10	9.2.2 Caratteristiche e componenti di un programma gestionale dello scompenso cardiaco	33
3.2.3 Altri termini comunemente utilizzati nello scompenso cardiaco	11	9.3 Educazione del paziente, auto-cura e consigli sullo stile di vita	33
3.2.4 Terminologia relativa alla severità dei sintomi di scompenso cardiaco	11	9.4 Riabilitazione fisica	34
3.3 Epidemiologia e storia naturale dello scompenso cardiaco	11	9.5 Follow-up dello scompenso cardiaco cronico	34
3.3.1 Incidenza e prevalenza	11	9.5.1 Follow-up generale	34
3.3.2 Eziologia dello scompenso cardiaco	12	9.5.2 Monitoraggio tramite biomarker	37
3.3.3 Storia naturale e prognosi	12	9.6 Telemonitoraggio	37
4. Scompenso cardiaco cronico	12	10. Scompenso cardiaco avanzato	38
4.1 I principali step nella diagnosi di scompenso cardiaco cronico	12	10.1 Epidemiologia, diagnosi e prognosi	38
4.2 Peptidi natriuretici	15	10.2 Trattamento	40
4.2.1 Utilizzo in condizioni di non acuzie	15	10.2.1 Terapia farmacologica o sostitutiva renale	40
4.3 Indagini per determinare l'eziologia sottostante dello scompenso cardiaco cronico	16	10.2.2 Assistenza meccanica al circolo	40
5. Scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta	17	10.2.3 Trapianto cardiaco	43
5.1 Diagnosi di scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta	17	10.2.4 Controllo dei sintomi e cure di fine vita	44
5.2 Trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta	17	11. Scompenso cardiaco acuto	45
5.2.1 Obiettivi della terapia farmacologica nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta	17	11.1 Epidemiologia, diagnosi e prognosi	45
5.2.2 Principi generali della terapia farmacologica nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta	17	11.2 Presentazioni cliniche	47
5.3 Farmaci raccomandati in tutti i pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta	19	11.2.1 Riaccutizzazione dello scompenso cardiaco	48
5.3.1 Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina	19	11.2.2 Edema polmonare acuto	48
5.3.2 Beta-bloccanti	19	11.2.3 Insufficienza ventricolare destra isolata	48
5.3.3 Antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi	19	11.2.4 Shock cardiogeno	48
5.3.4 Inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilislina	20	11.3 Trattamento	51
5.3.5 Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2	20	11.3.1 Aspetti generali	51
5.4 Altri farmaci raccomandati o da prendere in considerazione in pazienti selezionati con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta	20	11.3.2 Ossigenoterapia e/o supporto ventilatorio	53
5.4.1 Diuretici	21	11.3.3 Diuretici	53
5.4.2 Antagonisti del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II	21	11.3.4 Vasodilatatori	55
5.4.3 Inibitore della corrente I _f	21	11.3.5 Inotropi	56
5.4.4 Combinazione di idralazina e isosorbide dinitrato	22	11.3.6 Vasopressori	57
5.4.5 Digossina	22	11.3.7 Oppiacei	57
5.4.6 Nuove acquisizioni derivate da recenti trial sullo scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta	22	11.3.8 Digossina	58
5.5 Quadro generale delle strategie terapeutiche nei pazienti con scompenso cardiaco che presentano il fenotipo a frazione di eiezione ridotta	22	11.3.9 Profilassi tromboembolica	58
6. Gestione del ritmo cardiaco nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta	22	11.3.10 Assistenza meccanica al circolo a breve termine	58
6.1 Defibrillatore impiantabile	22	11.3.11 Valutazione pre-dimissione e pianificazione della gestione post-dimissione	59
6.1.1 Prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa	24	12. Comorbidità cardiovascolari	59
6.1.2 Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa	24	12.1 Aritmie e disturbi della conduzione	59
6.1.3 Selezione dei pazienti da candidare ad impianto di defibrillatore	25	12.1.1 Fibrillazione atriale	59
6.1.4 Programmazione del defibrillatore	25	12.1.2 Aritmie ventricolari	62
6.1.5 Defibrillatori impiantabili sottocutanei e indossabili	25	12.1.3 Bradicardia sintomatica, pause e blocco atrioventricolare	63
6.2 Terapia di resincronizzazione cardiaca	26	12.2 Sindromi coronariche croniche	63
6.3 Dispositivi in corso di valutazione	27	12.2.1 Terapia medica	63
7. Scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta	27	12.2.2 Rivascularizzazione miocardica	63
7.1 Diagnosi di scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta	27	12.3 Valvulopatie	64
7.2 Caratteristiche cliniche dei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione lievemente ridotta	28	12.3.1 Stenosi aortica	64
7.3 Trattamenti per i pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione lievemente ridotta	28	12.3.2 Insufficienza aortica	65
7.3.1 Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina	28	12.3.3 Insufficienza mitralica	65
7.3.2 Antagonisti del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II	28	12.3.4 Insufficienza tricuspide	69
7.3.3 Beta-bloccanti	28	12.4 Iperensione	69
7.3.4 Antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi	29	12.5 Ictus	69
7.3.5 Inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilislina	29	13. Comorbidità non cardiovascolari	70
7.3.6 Altri farmaci	29	13.1 Diabete	70
7.3.7 Dispositivi	29	13.2 Disturbi della tiroide	71
8. Scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata	29	13.3 Obesità	71
8.1 Premessa allo scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata	29	13.4 Fragilità, cachessia e sarcopenia	71
		13.5 Carezza marziale e anemia	72
		13.6 Disfunzione renale	73
		13.7 Disturbi elettrolitici: ipokaliemia, iperkaliemia, iponatriemia e ipocloremia	74
		13.8 Malattia polmonare e disturbi respiratori del sonno	75
		13.9 Iperlipidemia e terapia "disease-modifying"	75
		13.10 Gotta e artrite	75
		13.11 Disfunzione erettile	76
		13.12 Depressione	76
		13.13 Cancro	76
		13.14 Infezioni	79
		14. Condizioni particolari	79
		14.1 Gravidanza	79
		14.1.1 La gravidanza nelle donne con preesistente scompenso cardiaco	79

14.1.2 Scompenso cardiaco di nuova insorgenza durante la gravidanza	81
14.2 Cardiomiopatie	81
14.2.1 Epidemiologia e diagnosi	81
14.2.2 Trattamento	82
14.3 Non compattazione del ventricolo sinistro	85
14.4 Patologia atriale	86
14.4.1 Definizione	86
14.4.2 Diagnosi	87
14.4.3 Trattamento	87
14.5 Miocardite	87
14.5.1 Epidemiologia e diagnosi	87
14.5.2 Trattamento	87
14.6 Amiloidosi	87
14.6.1 Epidemiologia e diagnosi	87
14.6.2 Trattamento dell'amiloidosi nei pazienti con scompenso cardiaco	88
14.7 Cardiomiopatia da sovraccarico di ferro	91
14.8 Cardiopatie congenite dell'adulto	92
15. Messaggi chiave	92
16. Le lacune nelle evidenze	94
17. "Cosa fare" e "cosa non fare": messaggi dalle linee guida	95
18. Indicatori di qualità	99
19. Materiale supplementare	100
Bibliografia	100

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

6MWT	test del cammino dei 6 min
^{99m} Tc-PYP	pirofosfato marcato con tecnezio
AATAC	Ablation vs. Amiodarone for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted ICD/CRTD
AC	amiloidosi cardiaca
AC-AL	amiloidosi cardiaca da catene leggere delle immunoglobuline
ACE-I	inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina
ACHD	cardiopia congenita dell'adulto
ADHF	riacutizzazione dello scompenso cardiaco
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AFFIRM-AHF	A Randomized, Double-blind Placebo-controlled Trial Comparing the Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalizations and Mortality in Iron-deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure
AL	catene leggere delle immunoglobuline
AMICA	Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation
ARB	antagonista recettoriale dell'angiotensina
ARNI	inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina
ARVC	cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro
AS	atriale sinistro/a
ATTR	amiloidosi da transtiretina
ATTRwt	amiloidosi da transtiretina wild-type
AV	atrioventricolare
AVK	antagonisti della vitamina K
BBS	blocco di branca sinistra
BEM	biopsia endomiocardica
BLOCK-HF	Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block
BMI	indice di massa corporea
BNP	peptide natriuretico di tipo B
BPAC	bypass aortocoronarico
BPCO	broncopneumopatia cronica ostruttiva
BPV	battiti prematuri ventricolari
BTB	ponte ad altra terapia ponte
BTC	ponte alla candidatura
BTD	ponte alla decisione
BTR	ponte al recupero della funzione cardiaca
BTT	ponte al trapianto
CA	cardiomiopatia aritmogena
CABANA	Catheter Ablation vs. Anti-arrhythmic drug therapy for Atrial fibrillation
CAD	malattia coronarica
CANVAS	CANagliflozin cardioVascular Assessment Study
CARE-HF	CArdiac RESynchronization in Heart Failure
CASTLE-AF	Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular and Atrial Fibrillation
CCB	calcioantagonisti

CHAMPIT	Acute Coronary syndrome/Hypertension emergency/Arrhythmia/acute Mechanical cause/
CHARM	Pulmonary embolism/Infections/Tamponade Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity
CHS	Cardiovascular Health Study
CI	cardiopia ischemica
CKD	nefropatia cronica
CMD	cardiomiopatia dilatativa
CMI	cardiomiopatia ipertrofica
CMP	cardiomiopatia
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for HF patients with functional mitral regurgitation
COMMANDER-HF	A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction or Stroke in Participants With Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure
COMPASS	Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease
CORONA	COnTrolled ROsuvastatin multiNAtional
COVID-19	malattia da coronavirus 2019
CPG	Linee Guida di Pratica Clinica
CREDESCENCE	Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation
CRT	terapia di resincronizzazione cardiaca
CRT-D	terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore
CRT-P	terapia di resincronizzazione cardiaca con pacemaker
CSA	apnea centrale del sonno
CTCA	angio-tomografia computerizzata coronarica
CV	cardiovascolare
DAPA-HF	Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58
DIAMOND	Patiomer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure
DOAC	anticoagulanti orali diretti
DPP-4	dipeptidil peptidasi-4
DT	terapia di destinazione
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EAST-AFNET 4	Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial 4
EBPM	eparina a basso peso molecolare
ECG	elettrocardiogramma
ECMO	ossigenazione extracorporea a membrana
ECMO-VA	ossigenazione extracorporea a membrana veno-arteriosa
eGFR	velocità di filtrazione glomerulare stimata
EHRA	European Heart Rhythm Association
EMA	European Medicines Agency
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
EMPEROR-Reduced	EMPagliflozin outcomE tRIal in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction
EROA	area effettiva dell'orifizio di rigurgito
ESC	Società Europea di Cardiologia
EuroSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II
e.v.	per via endovenosa
FA	fibrillazione atriale
FAC	variazione frazionale dell'area
FANS	farmaci antinfiammatori non steroidei
FDA	Food and Drug Administration
FE	frazione di eiezione
FEVS	frazione di eiezione ventricolare sinistra
FHS	Framingham Heart Study
FI ₂	frazione inspirata di ossigeno
GINA	Global INitiative for Asthma
GISSI-HF	Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-Heart Failure
GLP-1	glucagon-like peptide-1
GOLD	Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease
GUIDE-HF	Hemodynamic-GUIDEd Management of Heart Failure
HbA1c	emoglobina glicata

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

H ₂ FPEF	obesità (BMI >30 kg/m ²), ipertensione (uso di ≥2 antipertensivi), fibrillazione atriale (parossistica o persistente), ipertensione polmonare (pressione arteriosa polmonare sistolica >35 mmHg all'eco-Doppler), età avanzata (>60 anni), pressione di riempimento (E/e' >9 all'eco-Doppler)	REMATCH	Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure
HEART	Heart Failure Revascularisation Trial	REVERSE	REsynchronization reVErse Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction
HF-MP	programma di gestione dello scompenso cardiaco	REVIVED	REVascularization for Ischaemic VEntricular Dysfunction
HFA	Heart Failure Association	RMC	risonanza magnetica cardiaca
HFA-PEFF	algoritmo diagnostico dell'HFA-ESC, P – Workup iniziale (Step 1: Valutazione pretest), E – Workup diagnostico (Step 2: score ecocardiografico e peptidi natriuretici), F1 – Workup avanzato (Step 3: Test funzionali in caso di incertezza), F2 – Workup eziologico (Step 4: Eziologia finale)	RS	ritmo sinusale
HFmrEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta	SAVR	sostituzione valvolare aortica chirurgica
HFpEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata	SC	scompenso cardiaco
HFREF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta	SCA	sindrome coronarica acuta
HR	hazard ratio	SCC	sindrome coronarica cronica
HTM	telemonitoraggio domiciliare	SCORED	Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk
IABP	contropulsatore aortico	SENIORS	Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalizations in Seniors with Heart Failure
IABP-SHOCK II	Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II	SERVE-AF	Treatment of Sleep-Disordered Breathing with Predominant Central Sleep Apnea by Adaptive Servo Ventilation in Patients with Heart Failure
IC	intervallo di confidenza	SGLT2	cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2
ICD	defibrillatore impiantabile	S-ICD	defibrillatore impiantabile sottocutaneo
IHD	cardiopatia ischemica	SMR	insufficienza mitralica secondaria
IM	infarto miocardico	SPECT	tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo
INR	international normalized ratio	SpO ₂	saturazione periferica di ossigeno
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support	STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
INTREPID	Investigation of Nontransplant-Eligible Patients Who Are Inotrope Dependent	STICHES	Extended follow-up of patients from the STICH trial
I-PRESERVE	Irbesartan in Patients with Heart Failure and PRESERVED Ejection Fraction	STS-PROM	Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality
IQ	indicatore di qualità	SZC	ciclosilicato di sodio e zirconio
IT	insufficienza tricuspide	TAPSE	escursione sistolica del piano dell'anulus tricuspide
IVS	ipertrofia ventricolare sinistra	TAVI	impianto transcateretere di valvola aortica
LGE	captazione tardiva di gadolinio	Tc	tecnezio
LVAD	dispositivo di assistenza ventricolare sinistra	TC	tomografia computerizzata
LVNC	non compattazione del ventricolo sinistro	TSAT	saturazione della transferrina
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy	TSH	ormone tireotropo
MADIT-II	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II	TTR	transtiretina
MAGGIC	Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure	VAD	dispositivo di assistenza ventricolare
MCS	assistenza meccanica al circolo	Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial
MITRA-FR	Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation	VD	ventricolare destro/a
MRA	antagonista del recettore dei mineralcorticoidi	VERTIS-CV	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease
MR-proANP	frammento medio-regionale del propeptide natriuretico atriale	VEST	Vest Prevention of Early Sudden Death Trial
mWHO	versione modificata della classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità	VO ₂	consumo di ossigeno
NT-proBNP	frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B	VS	ventricolare sinistro/a
NYHA	New York Heart Association	WARCEF	Warfarin and Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction
OMT	terapia medica ottimale		
OSA	apnea ostruttiva del sonno		
PA	pressione arteriosa		
PaO ₂	pressione parziale arteriosa di ossigeno		
PARADIGM-HF	Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure		
PAS	pressione arteriosa sistolica		
PCI	procedura coronarica percutanea		
pCO ₂	pressione parziale di anidride carbonica		
PCWP	pressione di incuneamento capillare polmonare		
PEP-CHF	Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure		
PN	peptide natriuretico		
PPCM	cardiomiopatia peripartum		
PVC	contrazioni ventricolari premature		
QOL	qualità di vita		
RAAS	sistema renina-angiotensina-aldosterone		
RACE II	Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II		
RAFT	Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial		
RATE-AF	Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation		
RCT	trial randomizzato controllato		

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 gestionale per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida e le raccomandazioni mirano a facilitare le decisioni del professionista sanitario nella sua pratica clinica quotidiana, anche se il giudizio finale spetta comunque al medico curante dopo aver consultato il paziente e il caregiver.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC), così come diverse organizzazioni e società scientifiche hanno emanato numerose linee guida. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché ogni decisione risultasse trasparente a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e la pubblicazione delle linee guida ESC sono disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>). Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento

ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici.

Oltre alla pubblicazione delle linee guida per la pratica clinica, l'ESC è promotrice di diversi registri internazionali sulle malattie cardiovascolari (CV) e sulle varie tipologie di intervento, che ricadono sotto la denominazione di EURObservational Research Programme. Tali registri costituiscono uno strumento fondamentale per poter valutare i procedimenti diagnostico-terapeutici, l'impiego delle risorse e l'aderenza alle linee guida e si prefiggono di acquisire una maggiore conoscenza della pratica medica a livello europeo e nel resto nel mondo sulla base di dati di elevata qualità raccolti durante la pratica clinica routinaria.

Inoltre, all'interno di questo documento, sono stati elaborati ed incorporati dall'ESC una serie di indicatori di qualità (IQ) per la valutazione del livello di implementazione delle linee guida, di cui possono avvalersi non solo l'ESC ma anche le strutture ospedaliere, gli operatori ed i servizi sanitari per misurare la qualità della pratica clinica o per utilizzarli, unitamente ai messaggi chiave delle linee guida, nell'ambito di programmi educazionali, allo scopo di migliorare la qualità dell'assistenza e gli outcome clinici.

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. Gli esperti designati hanno effettuato una revisione completa delle evidenze pubblicate per la gestione di una determinata condizione in accordo con gli indirizzi del Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG). È stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-bene-

ficio. I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni relativamente a specifiche opzioni diagnostico-terapeutiche sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato più avanti.

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.

Tale procedimento è atto a garantire la trasparenza e a prevenire potenziali bias durante la preparazione e la revisione del documento. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si sia verificata durante il periodo di stesura del documento è stata notificata all'ESC e aggiornata. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il CPG dell'ESC supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida, come pure è responsabile del relativo processo di endorsement. Le linee guida ESC sono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte del CPG e di esperti esterni. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del CPG, viene pubblicata sullo *European Heart Journal*. Le linee guida sono state elaborate dopo un'accu-

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

	Definizione	Espressione consigliata	
Classi delle raccomandazioni	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.	Deve 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.

rata valutazione delle conoscenze mediche e scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura.

Il compito di redigere le linee guida ESC prevede anche l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di implementazione delle raccomandazioni, compresa la realizzazione di versioni tascabili, diapositive riassuntive, schede riassuntive per i medici non specialisti e versioni elettroniche per le applicazioni digitali (smartphone, ecc.). Tuttavia, essendo queste versioni in forma abbreviata, quando necessario si deve sempre fare riferimento alla versione integrale, disponibile gratuitamente sul sito web dell'ESC, nonché sul sito web dello *European Heart Journal*. Le Società Nazionali affiliate all'ESC sono esortate a patrocinare, adottare, tradurre e implementare tutte le linee guida ESC. È necessario prevedere dei programmi di implementazione, in quanto è stato documentato che l'applicazione meticolosa delle raccomandazioni cliniche può portare ad un miglioramento dell'outcome.

Il professionista sanitario è invitato a prendere in debita considerazione le linee guida ESC nell'esercizio del suo giudizio clinico, nonché nella definizione e implementazione delle strategie mediche preventive e diagnostico-terapeutiche. Le linee guida ESC non sopperiscono comunque 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, laddove 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.

2. INTRODUZIONE

Queste linee guida ESC hanno lo scopo di facilitare i professionisti sanitari nella gestione dei pazienti con scompenso cardiaco (SC) sulla base delle migliori evidenze disponibili. Fortunatamente allo stato attuale esistono numerosissimi trial clinici che consentono di poter selezionare il trattamento più adeguato per migliorare l'outcome dei pazienti con SC, affezione che in molti casi è diventata oggi sia prevenibile che trattabile. Queste linee guida si prefiggono di fornire raccomandazioni pratiche e basate sull'evidenza.

È stata rivista l'impostazione delle precedenti linee guida ESC del 2016¹ nell'ottica di considerare separatamente la diagnosi e il trattamento dei diversi fenotipi dello SC. Le raccomandazioni inerenti al trattamento si riferiscono agli effetti della terapia e sono accompagnate dall'indicazione della relativa classe e livello di evidenza. Per lo SC con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) le raccomandazioni riportate nelle tabelle sono incentrate sugli outcome di morbilità e mortalità. Laddove vi siano dei benefici in termini di sintomatologia, questi sono evidenziati nel testo e/o nelle Appendici online. Le Appendici online contengono anche una sintesi dettagliata dei trial sulla base dei quali sono state formulate le raccomandazioni. Per le indicazioni diagnostiche sono state suggerite sia le indagini da effettuare in ogni paziente con SC sia quelle da eseguire in particolari circostanze. In considerazione del fatto che raramente i test diagnostici sono stati oggetto di trial randomizzati controllati (RCT), nella maggior parte dei casi è stato attribuito un livello di evidenza C, ma ciò non significa che non sia stata compiuta un'adeguata valutazione rigorosa dei test diagnostici.

È stato deciso di focalizzare queste linee guida sulla diagnosi e il trattamento dello SC, anziché sulle misure atte a prevenirne l'insorgenza. La gestione del rischio CV e il trattamento di molteplici malattie CV [in particolare l'ipertensione sistemica, l'infarto miocardico (IM), la fibrillazione atriale (FA) e la disfunzione sistolica ventricolare sinistra (VS) asintomatica] contribuiscono a ridurre il rischio di sviluppare SC, come descritto in numerose altre linee guida ESC e nella sezione 9.1 di questo documento²⁻⁷.

Queste linee guida sono il frutto della collaborazione tra la Task Force (che include due rappresentanti dei pazienti), i revisori e il CPG dell'ESC e pertanto riflettono il consenso o l'opinione della maggioranza degli esperti consultati durante la loro stesura.

2.1 Le novità

Oltre all'elenco delle raccomandazioni, nella tabella sottostante sono riportati alcuni nuovi concetti introdotti in queste linee guida rispetto alla versione precedente del 2016.

Nuovi concetti

La modifica dell'espressione "scompenso cardiaco con frazione di eiezione intermedia" in "scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta" (HFmrEF).

Un nuovo algoritmo semplificato per il trattamento dell'HFrEF.

L'inserimento di un algoritmo per il trattamento dell'HFrEF in base al fenotipo.

Una modifica della classificazione dello SC acuto.

Un aggiornamento sul trattamento della maggior parte delle comorbilità non cardiovascolari, come il diabete, l'iperkaliemia, la carenza marziale e il cancro.

Un aggiornamento sulle cardiomiopatie, incluso il ruolo del test genetico ed i nuovi trattamenti.

L'inclusione dei principali indicatori di qualità.

HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; SC, scompenso cardiaco.

3. DEFINIZIONE, EPIDEMIOLOGIA E PROGnosi

3.1 Definizione di scompenso cardiaco

Lo SC non costituisce la diagnosi di una singola condizione patologica ma è una sindrome clinica caratterizzata da sintomi tipici (dispnea, edemi declivi ed affaticabilità), talvolta accompagnati da segni clinici (elevata pressione venosa giugulare, rantoli polmonari ed edema periferico), causata da alterazioni cardiache strutturali e/o funzionali che determinano elevate pressioni intracardiache e/o una inadeguata portata cardiaca a riposo e/o sotto sforzo.

L'identificazione eziologica della disfunzione cardiaca sottostante è fondamentale ai fini della diagnosi di SC in quanto la patologia specifica può influenzare la scelta del trattamento. Nella maggior parte dei casi, lo SC è dovuto a disfunzione miocardica, sia sistolica che diastolica o entrambe, ma anche la presenza di malattie valvolari, pericardiche o endocardiche o di disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca possono causare o contribuire allo sviluppo di SC.

Nuove raccomandazioni

Raccomandazioni	Classe
Raccomandazioni per la diagnosi di SC	
Il cateterismo cardiaco destro deve essere preso in considerazione nei pazienti con SC ritenuto secondario a pericardite costrittiva, cardiomiopia restrittiva, cardiopatia congenita o sindromi da alta portata.	IIa
Il cateterismo cardiaco destro può essere preso in considerazione in pazienti selezionati con HFpEF al fine di confermare la diagnosi.	IIb
Raccomandazioni per il trattamento dello SC cronico	
<i>HF_rEF</i>	
Dapagliflozin e empagliflozin sono raccomandati nei pazienti con HF _r EF per ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per SC.	I
Il vericiguat può essere preso in considerazione per ridurre il rischio di morte CV e ospedalizzazione per SC nei pazienti in classe NYHA II-IV con aggravamento dello SC nonostante terapia con ACE-I (o ARNI), beta-bloccante e MRA.	IIb
<i>HF_{mr}EF</i>	
La terapia con ACE-I può essere presa in considerazione nei pazienti con HF _{mr} EF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	IIb
La terapia con ARB può essere presa in considerazione nei pazienti con HF _{mr} EF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	IIb
La terapia beta-bloccante può essere presa in considerazione nei pazienti con HF _{mr} EF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	IIb
La terapia con MRA può essere presa in considerazione nei pazienti con HF _{mr} EF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	IIb
La terapia con sacubitril/valsartan può essere presa in considerazione nei pazienti con HF _{mr} EF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	IIb
<i>HF_pEF</i>	
Si raccomanda di sottoporre a screening i pazienti con HF _p EF per identificare e trattare l'eziologia e le comorbilità sia CV che non CV (vedi le relative sezioni in questo documento).	I
Prevenzione e monitoraggio	
Si raccomanda di attuare strategie di auto-gestione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	I
I programmi sia a domicilio che ambulatoriali si associano ad un miglioramento dell'outcome e sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	I
La vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica deve essere presa in considerazione per prevenire le ospedalizzazioni per SC.	IIa

(continua)

Raccomandazioni	Classe
Nei pazienti con forme di malattia più gravi, oppure fragili o con comorbilità deve essere preso in considerazione un programma di riabilitazione cardiaca basato sull'esercizio fisico da svolgere sotto supervisione.	IIa
Nei pazienti con SC può essere preso in considerazione l'HTM non invasivo per ridurre il rischio di riospedalizzazione per SC o per cause CV e la mortalità CV.	IIb
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC avanzato	
I pazienti potenzialmente candidabili ad impianto di dispositivo di MCS a lungo termine devono avere una buona compliance, un'adeguata capacità di gestione del dispositivo e un supporto psicosociale.	I
Il trapianto cardiaco è raccomandato nei pazienti con SC avanzato refrattario alla terapia medica o con dispositivi, che non presentano controindicazioni assolute.	I
La terapia con inotropi e/o vasopressori in infusione continua può essere presa in considerazione nei pazienti con bassa portata cardiaca ed evidenza di ipoperfusione d'organo come ponte all'impianto di dispositivo di MCS o al trapianto cardiaco.	IIb
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti dopo ospedalizzazione per SC	
Si raccomanda che prima della dimissione i pazienti ricoverati per SC siano attentamente valutati per escludere la presenza di segni persistenti di congestione e per ottimizzare la terapia orale.	I
Si raccomanda che prima della dimissione i pazienti ricevano la terapia orale basata sull'evidenza.	I
Si raccomanda una prima visita di controllo 1-2 settimane post-dimissione per valutare i segni di congestione e la tolleranza al trattamento farmacologico, nonché per iniziare e/o titolare la terapia basata sull'evidenza.	I
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e FA	
Nei pazienti con FA e CHA ₂ DS ₂ -VASc score 1 se maschio o 2 se femmina deve essere presa in considerazione la terapia anticoagulante orale a lungo termine per prevenire l'insorgenza di ictus.	IIa
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e SCC	
L'intervento di BPAC deve essere preso in considerazione quale strategia di rivascularizzazione di prima scelta nei pazienti ritenuti idonei al trattamento chirurgico, specie se diabetici e affetti da malattia multivasale.	IIa
L'intervento di BPAC deve essere possibilmente evitato nei pazienti candidati ad impianto di LVAD che necessitano di rivascularizzazione.	IIa
La rivascularizzazione coronarica può essere presa in considerazione per migliorare l'outcome nei pazienti con HF _r EF, SCC e anatomia coronarica idonea alla procedura dopo accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale che tenga conto dell'anatomia coronarica (stenosi prossimale >90% dei grossi vasi, stenosi del tronco comune o della LAD prossimale), delle comorbilità, dell'aspettativa di vita e delle prospettive del paziente.	IIb

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

Raccomandazioni	Classe
La PCI può essere presa in considerazione in alternativa all'intervento di BPAC, dopo valutazione da parte dell'Heart Team dell'anatomia coronarica, delle comorbilità e del rischio chirurgico.	IIb
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e valvulopatia	
L'intervento sulla valvola aortica mediante TAVI o SAVR è raccomandato nei pazienti con SC e stenosi aortica severa ad alto gradiente per ridurre la mortalità e migliorare la sintomatologia.	I
Si raccomanda che la scelta tra TAVI e SAVR sia effettuata dall'Heart Team sulla base delle preferenze di ciascun paziente e delle sue caratteristiche quali età, rischio chirurgico, aspetti clinici, anatomici e procedurali, soppesando i rischi ed i benefici di ogni approccio.	I
La riparazione percutanea della valvola mitrale con tecnica "edge-to-edge" deve essere presa in considerazione in pazienti accuratamente selezionati con insufficienza mitralica secondaria, non candidabili ad intervento chirurgico, che non necessitano di rivascolarizzazione coronarica, che permangono sintomatici nonostante OMT e che rispondono ai criteri previsti per conseguire una riduzione del rischio di ospedalizzazione per SC.	IIa
La riparazione percutanea della valvola mitrale con tecnica "edge-to-edge" può essere presa in considerazione per alleviare i sintomi in pazienti accuratamente selezionati con insufficienza mitralica secondaria, non candidabili ad intervento chirurgico, che permangono altamente sintomatici nonostante OMT e che non rispondono ai criteri previsti per conseguire una riduzione del rischio di ospedalizzazione per SC.	IIb
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e diabete	
Il trattamento con inibitori di SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) è raccomandato nei pazienti con DM2 a rischio di eventi CV per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC, di eventi CV maggiori, di disfunzione renale terminale e la mortalità CV.	I
Il trattamento con inibitori di SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin e sotagliflozin) è raccomandato nei pazienti con DM2 e HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità CV.	I
Gli inibitori della DPP-4 non sono raccomandati nei pazienti con SC.	III
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e carenza marziale	
Si raccomanda di sottoporre regolarmente a screening i pazienti con SC per identificare l'eventuale presenza di anemia e carenza marziale, prevedendo un emocromo completo e la valutazione delle concentrazioni di ferritina sierica e della TSAT.	I

(continua)

Raccomandazioni	Classe
La supplementazione endovenosa di ferro carbossimaltosio deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC nei pazienti sintomatici con recente ospedalizzazione per SC, FEVS <50% e carenza marziale, definita da valori di ferritina sierica <100 ng/ml o compresa tra 100-299 ng/ml con TSAT <20%.	IIa
Il trattamento dell'anemia con agenti stimolanti l'eritropoiesi non è raccomandato nei pazienti con SC in assenza di altre indicazioni a tale terapia.	III
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e cancro	
Prima di iniziare la terapia oncologica, si raccomanda di sottoporre a valutazione CV, preferibilmente da parte di un cardiologo con esperienza/interesse in Cardio-Oncologia, i pazienti oncologici ad aumentato rischio di cardiotoxicità, definita da una storia di malattia CV, dalla presenza di fattori di rischio CV e da pregressa cardiotoxicità o esposizione ad agenti cardiotoxici.	I
Il trattamento con ACE-I e beta-bloccante (preferibilmente carvedilolo) deve essere preso in considerazione nei pazienti oncologici che durante la chemioterapia con antracicline sviluppano disfunzione sistolica VS, definita da una riduzione ≥10% della FEVS fino a valori <50%.	IIa
Una valutazione del rischio CV in condizioni basali deve essere presa in considerazione nei pazienti oncologici che devono essere sottoposti a trattamenti potenzialmente in grado di provocare l'insorgenza di SC.	IIa
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e amiloidosi	
Il trattamento con tafamidis è raccomandato nei pazienti con AC-hTTR accertata mediante test genetico in classe NYHA I-II al fine di migliorare la sintomatologia e ridurre il rischio di ospedalizzazione per cause CV e la mortalità.	I
Il trattamento con tafamidis è raccomandato nei pazienti con AC-wtTTR in classe NYHA I-II al fine di migliorare la sintomatologia e ridurre il rischio di ospedalizzazione per cause CV e la mortalità.	I

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; AC-hTTR, amiloidosi cardiaca ereditaria da transtiretina; AC-wtTTR, amiloidosi cardiaca da transtiretina wild-type; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilina; BPAC, bypass aortocoronarico; CHA₂DS₂-VASc, scompenso cardiaco congestizio o disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete, pregresso ictus (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; CV, cardiovascolare; DM2, diabete mellito di tipo 2; DPP-4, dipeptidil peptidasi-4; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; 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; HTM, telemonitoraggio domiciliare; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; MCS, assistenza meccanica al circolo; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale; PCI, procedura coronarica percutanea; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; SC, scompenso cardiaco; SCC, sindrome coronarica cronica; SGLT2, cotrasportatore sodio-glicolico di tipo 2; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TSAT, saturazione della transferrina; VS, ventricolare sinistra.

Modifiche delle raccomandazioni

2021	Classe	2016	Classe
Raccomandazioni per la diagnosi di SC			
La coronarografia invasiva può essere presa in considerazione nei pazienti con HFrEF e probabilità pre-test intermedia-alta di CAD con evidenza di ischemia inducibile allo stress test non invasivo.	IIb	La coronarografia invasiva deve essere presa in considerazione nei pazienti con SC e probabilità pre-test intermedia-alta di CAD con evidenza di ischemia inducibile ai test non invasivi (se ritenuti idonei all'intervento di rivascularizzazione coronarica) al fine di confermare la diagnosi di CAD e definirne la gravità.	IIa
La CTCA deve essere presa in considerazione nei pazienti con probabilità pre-test intermedia-bassa di CAD o in quelli con risultati non dirimenti ai test non invasivi al fine di escludere la presenza di stenosi coronarica.	IIa	La TC cardiaca può essere presa in considerazione nei pazienti con SC e probabilità pre-test intermedia-bassa di CAD o in quelli con risultati non dirimenti ai test non invasivi al fine di escludere la presenza di una stenosi coronarica.	IIb
Raccomandazioni per la terapia con dispositivi nei pazienti con HFrEF			
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con SC sintomatico (classe NYHA II-III) ad eziologia non ischemica e con FEVS $\leq 35\%$ nonostante OMT da oltre 3 mesi, a condizione che abbiano un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale.	IIa	Prevenzione primaria L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con SC sintomatico (classe NYHA II-III) e FEVS $\leq 35\%$ nonostante OMT da oltre 3 mesi, che abbiano un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale e siano affetti da CMD.	I
La CRT deve essere presa in considerazione per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in ritmo sinusale che presentano una durata del QRS di 130-149 ms a morfologia tipo BBS e FEVS $\leq 35\%$ nonostante OMT.	IIa	La CRT è raccomandata per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in ritmo sinusale che presentano una durata del QRS di 130-149 ms a morfologia tipo BBS e FEVS $\leq 35\%$ nonostante OMT.	I
Nei pazienti con FEVS $\leq 35\%$ portatori di pacemaker convenzionale o di ICD che manifestano un aggravamento dello SC nonostante OMT e ricevono elevate percentuali di stimolazione VD deve essere preso in considerazione l'upgrade a CRT.	IIa	I pazienti con HFrEF portatori di pacemaker convenzionale o di ICD che manifestano un aggravamento dello SC nonostante OMT e ricevono elevate percentuali di stimolazione VD possono essere presi in considerazione per l'upgrade a CRT. Tale raccomandazione non si estende ai pazienti con SC stabile.	IIb
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC acuto			
La combinazione di diuretici dell'ansa con i diuretici tiazidici deve essere presa in considerazione nei pazienti con edema persistente non responsivi a dosi più elevate dei diuretici dell'ansa.	IIa	La combinazione di diuretici dell'ansa con i diuretici tiazidici o lo spironolattone può essere presa in considerazione nei pazienti con edema persistente o inadeguato controllo della sintomatologia.	IIb
I vasodilatatori e.v. possono essere presi in considerazione per alleviare i sintomi di SC acuto e di congestione nei pazienti con PAS >110 mmHg.	IIb	Nei pazienti con SC acuto secondario ad ipertensione arteriosa, i vasodilatatori e.v. devono essere presi in considerazione come terapia iniziale al fine di migliorare la sintomatologia e ridurre i segni di congestione.	IIa
L'utilizzo routinario di oppiacei non è raccomandato, ad eccezione di pazienti selezionati con stato d'ansia o dolore severo/intrattabile.	III	Gli oppiacei possono essere presi in considerazione in maniera prudentiale per alleviare la dispnea e lo stato d'ansia nei pazienti con dispnea severa, ma possono indurre nausea e ipopnea.	IIb
L'impianto di dispositivi di MCS a breve termine deve essere preso in considerazione nei pazienti con shock cardiogeno come terapia BTR, BTB o BTB. Ulteriori indicazioni comprendono il trattamento della causa sottostante, l'impiego di sistemi di MCS a lungo termine o il trapianto.	IIa	La MCS a breve termine può essere presa in considerazione nello shock cardiogeno refrattario a seconda dell'età, delle comorbilità e dello status neurologico del paziente.	IIb
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e FA			
Nei pazienti con SC si raccomanda di preferire i DOAC agli AVK, a meno che non presentino stenosi mitralica di grado moderato-severo o siano portatori di protesi valvolare meccanica.	I	Nei pazienti con SC e FA non valvolare candidabili a terapia anticoagulante sulla base del CHA ₂ DS ₂ -VASc score, deve essere preso in considerazione il trattamento con NOAC invece che con warfarin in quanto i NOAC si associano ad un minor rischio di ictus, emorragia intracranica e morte che controbilancia il rischio più elevato di emorragia gastrointestinale.	IIa

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

2021	Classe	2016	Classe
Nei pazienti con SC e FA deve essere preso in considerazione il trattamento con beta-bloccanti per il controllo della frequenza a breve e lungo termine.	Ila	Nei pazienti in classe NYHA I-III in condizioni di euvolemia, i beta-bloccanti, generalmente somministrati per via orale, sono sicuri e sono pertanto raccomandati come trattamento di prima scelta per il controllo della frequenza ventricolare.	I
In caso di evidente associazione tra FA parossistica o persistente e aggravamento dei sintomi di SC nonostante terapia medica deve essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere per prevenire o trattare la FA.	Ila	L'ablazione transcateretere del nodo AV può essere presa in considerazione per il controllo della frequenza cardiaca e per alleviare i sintomi nei pazienti non responsivi alla terapia farmacologica intensiva per il controllo della frequenza e del ritmo, avendo la consapevolezza che questo comporterà la dipendenza da pacemaker.	Ilb
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e SCC			
La rivascolarizzazione coronarica deve essere presa in considerazione nei pazienti con HFrEF, SCC e anatomia coronarica idonea alla procedura che presentano sintomi persistenti di angina (o equivalente) nonostante OMT con farmaci antianginosi.	Ila	La rivascolarizzazione miocardica è raccomandata in caso di angina persistente nonostante trattamento con farmaci antianginosi.	I
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e diabete			
Il trattamento con inibitori di SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) è raccomandato nei pazienti con DM2 a rischio di eventi CV per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC, di eventi CV maggiori, di disfunzione renale terminale e la mortalità CV.	I	Per prevenire o ritardare l'insorgenza dello SC e prolungare la sopravvivenza, nei pazienti con DM2 deve essere preso in considerazione il trattamento con empagliflozin.	Ila

AVK, antagonisti della vitamina K; BBS, blocco di branca sinistra; BTB, ponte ad altra terapia ponte; BTD, ponte alla decisione; BTR, ponte al recupero della funzione cardiaca; CAD, malattia coronarica; CHA₂DS₂-VASc, scompenso cardiaco congestizio o disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete, pregresso ictus (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; CMD, cardiomiopatia dilatativa; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; CV, cardiovascolare; CTCA, angio-tomografia computerizzata coronarica; DM2, diabete mellito di tipo 2; DOAC, anticoagulanti orali diretti; e.v., per via endovenosa; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; ICD, defibrillatore impiantabile; MCS, assistenza meccanica al circolo; NOAC, anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K; NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale; PAS, pressione arteriosa sistolica; SC, scompenso cardiaco; SCC, sindrome coronarica cronica; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; TC, tomografia computerizzata; VD, ventricolare destra.

3.2 Terminologia

3.2.1 Scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta, lievemente ridotta o preservata

Tradizionalmente lo SC è stato suddiviso in differenti fenotipi sulla base della misurazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) (Tabella 3) in conseguenza del fatto che gli studi clinici originari sullo SC avevano documentato un miglioramento sostanziale dell'outcome nei pazienti con FEVS ≤40%. Tuttavia, lo SC ricopre l'intero range di FEVS (una variabile con distribuzione normale) e, tenuto conto che le determinazioni ecocardiografiche sono soggette ad una considerevole variabilità, si è convenuti sulla seguente classificazione dello SC (Tabella 3):

- La FEVS viene definita ridotta a fronte di valori ≤40%, che stanno ad indicare una significativa riduzione della funzione sistolica VS e denotano i pazienti con HFrEF.
- Valori di FEVS compresi tra 41% e 49% stanno ad indicare una funzione sistolica VS lievemente ridotta e denotano i pazienti con HFmrEF. Alcune analisi retrospettive di RCT sull'HFrEF o sullo SC con frazione di eiezione preservata (HFpEF), nelle quali erano stati inclusi pazienti con valori di frazione di eiezione (FE) tra 40-50%, indicano che tali pazienti possono trarre beneficio dalle stesse terapie previste per i pazienti con FEVS ≤40%⁸⁻¹³, giustificando quindi la nuova denominazione di HFmrEF da "scompenso cardia-

co con frazione di eiezione intermedia" a "scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta"¹⁴.

- I pazienti con sintomi e segni di SC, con evidenza di alterazioni cardiache strutturali e/o funzionali e/o elevati livelli dei peptidi natriuretici (PN) e con valori di FEVS ≥50% si intendono affetti da HFpEF.

La diagnosi di HFrEF, HFmrEF e HFpEF è discussa più in dettaglio nelle relative sezioni (rispettivamente nelle sezioni 5, 7 e 8). Tali definizioni sono in linea con quelle di un recente report sulla Definizione Universale dello Scompenso Cardiaco¹⁵.

I pazienti con patologie non CV, quali anemia, malattia polmonare, renale, tiroidea o epatica, possono manifestare sintomi e segni molto simili a quelli dello SC ma, in assenza di disfunzione cardiaca, non soddisfano i criteri per SC, anche se possono coesistere ed aggravare la sindrome dello SC.

3.2.2 Disfunzione ventricolare destra

Lo SC può anche essere secondario a disfunzione ventricolare destra (VD). Condizioni di sovraccarico pressorio o volumetrico inducono alterazioni strutturali e funzionali del ventricolo destro¹⁶. La principale eziologia dello scompenso cronico delle cavità cardiache destre è costituita dall'ipertensione polmonare indotta dalla disfunzione VS, ma esistono numerose altre cause che possono provocare disfunzione VD [es. l'IM, la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) o le valvulopatie]¹⁷. La diagnosi

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

Tipo di SC	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERI	1	Sintomi ± segni ^a	Sintomi ± segni ^a
	2	FEVS ≤40%	FEVS 41-49% ^b
	3	–	–
			Evidenza oggettiva di alterazioni cardiache funzionali e/o strutturali suggestive della presenza di disfunzione diastolica VS/elevate pressioni di riempimento VS, inclusi elevati livelli dei peptidi natriuretici ^c

FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; 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; SC, scompenso cardiaco; VS, ventricolare sinistro/a.

^aTalvolta i segni possono non essere presenti nella fase iniziale dello SC (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 VS o anomalie del riempimento VS all'esame ecocardiografico).

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

si basa sulla valutazione quantitativa della funzione VD globale, solitamente mediante esame ecocardiografico, misurando almeno uno dei seguenti parametri: la variazione frazionale dell'area (FAC), l'escursione sistolica del piano dell'anulus tricuspide (TAPSE) e la velocità sistolica di picco (S') dell'anulus tricuspide rilevata al Doppler tissutale. Per un'estensiva trattazione della diagnosi e del trattamento della disfunzione VD si rimanda ad un recente position paper dell'Heart Failure Association (HFA)¹⁸.

3.2.3 Altri termini comunemente utilizzati nello scompenso cardiaco

Lo SC viene solitamente suddiviso in cronico o acuto in base alla presentazione. Lo SC cronico contraddistingue quei pazienti con diagnosi accertata di SC o con insorgenza più graduale dei sintomi. L'aggravamento improvviso o progressivo, vale a dire il verificarsi di episodi di "riacutizzazione dello SC cronico", può richiedere l'ospedalizzazione o il trattamento con diuretici per via endovenosa (e.v.) in ambito ambulatoriale. Entrambe queste evenienze sono discusse nella sezione 11 dedicata allo SC acuto.

In alcuni casi si può guarire completamente [es. quando lo SC è dovuto a cardiomiopatia (CMP) alcolica, miocardite virale, sindrome Takotsubo, cardiomiopatia peripartum (PPCM) o tachicardiomiopatia], così come alcuni pazienti sottoposti a trattamento farmacologico o con dispositivi possono mostrare un recupero completo o significativo della funzione ventricolare VS.

3.2.4 Terminologia relativa alla severità dei sintomi di scompenso cardiaco

La terminologia più semplice per descrivere la severità dello SC è quella della classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA) (Tabella 4), che si basa tuttavia esclusivamente sui sintomi, ma esistono anche numerosi altri indicatori prognostici più precisi¹⁹. Occorre sottolineare che i pazienti con sintomatologia lieve possono comunque essere ad alto rischio di ospedalizzazione e di morte²⁰. Nei pazienti con SC avanzato è particolarmente importante poter predire l'outcome al fine di guidare la decisione del trapianto cardiaco e della terapia con dispositivi. Questi aspetti saranno discussi dettagliatamente nella sezione 10 dedicata allo SC avanzato.

3.3 Epidemiologia e storia naturale dello scompenso cardiaco

3.3.1 Incidenza e prevalenza

Nei paesi sviluppati, l'incidenza di SC aggiustata per età sembrerebbe in diminuzione, verosimilmente in conseguenza di una migliore gestione delle malattie CV, ma di contro l'incidenza complessiva è in aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione²¹⁻²⁴. Allo stato attuale, l'incidenza di SC in Europa è di circa 3 nuovi casi per 1000 persone/anno (per tutte le fasce di età) e di circa 5 nuovi casi per 1000 persone/anno nei soggetti adulti^{25,26}. La prevalenza di SC nella popolazione adulta sembra attestarsi all'1-2% ma, tenuto conto che gli studi includono generalmente solo i casi di SC accertati/diagnosticati, è probabile che la reale prevalenza sia più elevata³². La prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età,

Tabella 4. Classificazione funzionale della New York Heart Association basata sulla severità dei sintomi e sull'attività fisica.

Classe I	Nessuna limitazione dell'attività fisica: l'esercizio fisico abituale non provoca dispnea, affaticabilità o palpitazioni.
Classe II	Lieve limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo ma l'esercizio fisico abituale provoca dispnea, affaticabilità o palpitazioni.
Classe III	Grave limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo ma il minimo esercizio fisico abituale provoca dispnea, affaticabilità o palpitazioni.
Classe IV	Impossibilità a svolgere qualsiasi attività fisica senza disturbi: sintomatologia presente anche a riposo e che peggiora con qualunque attività fisica.

passando dall'1% circa nei soggetti di età <55 anni ad oltre il 10% in quelli di età ≥70 anni³³⁻³⁶. In linea generale, sulla base di studi condotti in pazienti ospedalizzati con SC, si ritiene che la metà sia affetta da HFrEF e l'altra metà da HFmrEF/HFpEF^{32,35,37,38}. Stando a quanto riportato nel Long-Term Registry dell'ESC, fra i pazienti ambulatoriali il 60% presenta HFrEF, il 24% HFmrEF e il 16% HFpEF³⁹. Un po' più del 50% dei pazienti con SC sono di sesso femminile^{21,40,41}.

3.3.2 Eziologia dello scompenso cardiaco

Le cause più comuni di SC (ed alcune delle principali indagini) sono riportate nella Tabella 5. L'eziologia dello SC varia in base alle zone geografiche. Nei paesi occidentali e in quelli sviluppati i fattori predominanti sono costituiti dalla malattia coronarica (CAD) e dall'ipertensione arteriosa²⁷.

Per quanto riguarda l'eziologia ischemica, l'HFmrEF è simile all'HFrEF, ma rispetto all'HFpEF presenta più frequentemente una CAD sottostante^{38,42,43}.

3.3.3 Storia naturale e prognosi

Nonostante i notevoli progressi compiuti negli ultimi decenni dalla pubblicazione dei primi trial sul trattamento dello SC, la prognosi di questi pazienti è tuttora infausta e la loro qualità di vita (QOL) resta estremamente compromessa. Il miglioramento della prognosi è poi circoscritto ai pazienti con HFrEF.

I tassi di mortalità risultano più elevati negli studi osservazionali che nei trial clinici⁴⁴. Nella coorte dell'Olmsted County, la mortalità a 1 e 5 anni nei pazienti con diagnosi di SC di qualsiasi tipo è stata rispettivamente del 20% e 53% tra il 2000 e il 2010⁴⁵. In uno studio che ha valutato congiuntamente le popolazioni arruolate nel Framingham Heart Study (FHS) e nel Cardiovascular Health Study (CHS), la mortalità a 5 anni è risultata del 67%⁴⁶. Nelle donne sono stati osservati tassi di mortalità inferiori rispetto agli uomini, malgrado ricevessero meno frequentemente trattamenti basati sull'evidenza⁴⁷.

Nel complesso la prognosi è migliore per l'HFmrEF che per l'HFrEF³⁹. È da sottolineare che generalmente i valori di FE si modificano nel tempo ed i pazienti con HFmrEF che evolvono verso una condizione di HFrEF hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli che rimangono stabili o passano ad una categoria di FE superiore⁴⁸⁻⁵².

In linea generale, si ritiene che l'HFpEF si associ ad una migliore sopravvivenza rispetto all'HFrEF, anche se la maggior parte degli studi osservazionali riportano una differenza pressoché trascurabile^{45,46} contrariamente a quanto evidenziato nell'ampia metanalisi MAGGIC, dove la mortalità aggiustata nei pazienti con HFpEF è risultata nettamente inferiore rispetto a quella dei pazienti con HFrEF⁵³.

I dati provenienti da studi condotti in diversi paesi hanno documentato un netto miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con SC tra il 1980 e il 2000^{41,54-57}, ma da allora questo trend positivo sembra essersi arrestato⁴⁵.

Una volta posta la diagnosi iniziale, i pazienti con SC vanno incontro ad un ricovero ospedaliero mediamente una volta l'anno⁵⁴. Dal 2000 al 2010, nella coorte dell'Olmsted County, il tasso di ospedalizzazione è stato pari a 1.3 per persona/anno e la maggior parte dei ricoveri (63%) erano imputabili a cause non CV⁴⁵. Sulla base di studi condotti in diversi paesi europei e negli Stati Uniti, i tassi di ospedalizzazione hanno raggiunto il massimo picco negli anni '90 per poi diminuire successivamente^{54,55,58-60}. Tuttavia, in un recente studio sui casi incidenti di SC condotto tra il 1998 e il 2017 nel Regno Unito, i tassi di prime ospedalizzazioni

aggiustati per età sono aumentati del 28% per i ricoveri per ogni causa e per SC e del 42% per quelli per cause non CV⁶¹, con incrementi percentuali superiori nelle donne probabilmente per una maggiore incidenza di comorbidità. Il rischio di ospedalizzazione per SC è 1.5 volte più elevato nei pazienti diabetici rispetto ai controlli. La FA, un elevato indice di massa corporea (BMI), elevati livelli di emoglobina glicata (HbA1c) come anche bassi valori di velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) sono tutti fattori predittivi forti di ospedalizzazione per SC²⁹.

In considerazione della crescita e dell'invecchiamento della popolazione, nonché della maggiore prevalenza delle comorbidità, si prevede che il numero assoluto dei ricoveri ospedalieri per SC aumenterà notevolmente in futuro, probabilmente nell'ordine del 50% nei prossimi 25 anni^{24,62}.

4. SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

4.1 I principali step nella diagnosi di scompenso cardiaco cronico

La diagnosi di SC cronico viene posta sulla base della presenza di segni e/o sintomi di SC unitamente all'evidenza oggettiva di disfunzione cardiaca (Figura 1). I sintomi tipici sono costituiti da dispnea, affaticabilità ed edemi declivi (Tabella 6). I segni e i sintomi di SC hanno scarsa accuratezza e non sono sufficienti per porre diagnosi di SC⁶³⁻⁶⁶.

La diagnosi di SC cronico è più probabile nei pazienti con pregresso IM, ipertesi, coronaropatici, diabetici, che fanno abuso di alcool, con nefropatia cronica (CKD), che assumono chemioterapici cardi tossici e in quelli con storia familiare di CMP o morte improvvisa.

Per la valutazione dei pazienti con sospetto SC cronico sono raccomandati i seguenti test diagnostici:

- 1) Elettrocardiogramma (ECG). Un ECG normale rende poco probabile la diagnosi di SC⁶³ mentre il riscontro di alterazioni come la presenza di FA, onde Q, ipertrofia VS (IVS) e complessi QRS larghi (Tabella 7) rende la diagnosi di SC più probabile e può anche guidare la terapia.
- 2) Se fattibile, si raccomanda la determinazione dei PN. Concentrazioni plasmatiche di peptide natriuretico di tipo B (BNP) <35 pg/ml, di frammento N-terminale del proBNP (NT-proBNP) <125 pg/ml o di frammento medio-regionale del propeptide natriuretico atriale (MR-proANP) <40 pmol/l⁶⁸ rendono improbabile la diagnosi di SC (per maggiori dettagli vedere la sezione 4.2)^{69,70}.
- 3) Le indagini di base quali la misurazione dei livelli sierici di urea ed elettroliti, creatinina, un emocromo completo e i test di funzionalità epatica e tiroidea, sono raccomandate per differenziare lo SC da altre affezioni, ottenere informazioni prognostiche e guidare l'eventuale terapia.
- 4) L'esame ecocardiografico è raccomandato quale indagine primaria per valutare la funzione cardiaca. Oltre a consentire di determinare la FEVS, l'ecocardiografia fornisce anche informazioni su altri parametri come le dimensioni cavitari, l'IVS eccentrica o concentrica, le anomalie della cinesia regionale (indicative di CAD sottostante, sindrome Takotsubo o miocardite), la funzione VD, l'ipertensione polmonare, la funzione valvolare e i marker di funzione diastolica^{16,71}.
- 5) La radiografia del torace è raccomandata per indagare eventuali altre cause di dispnea (es. malattia polmonare), oltre a poter fornire ulteriori evidenze a supporto della diagnosi di SC (es. congestione polmonare o cardiomegalia).

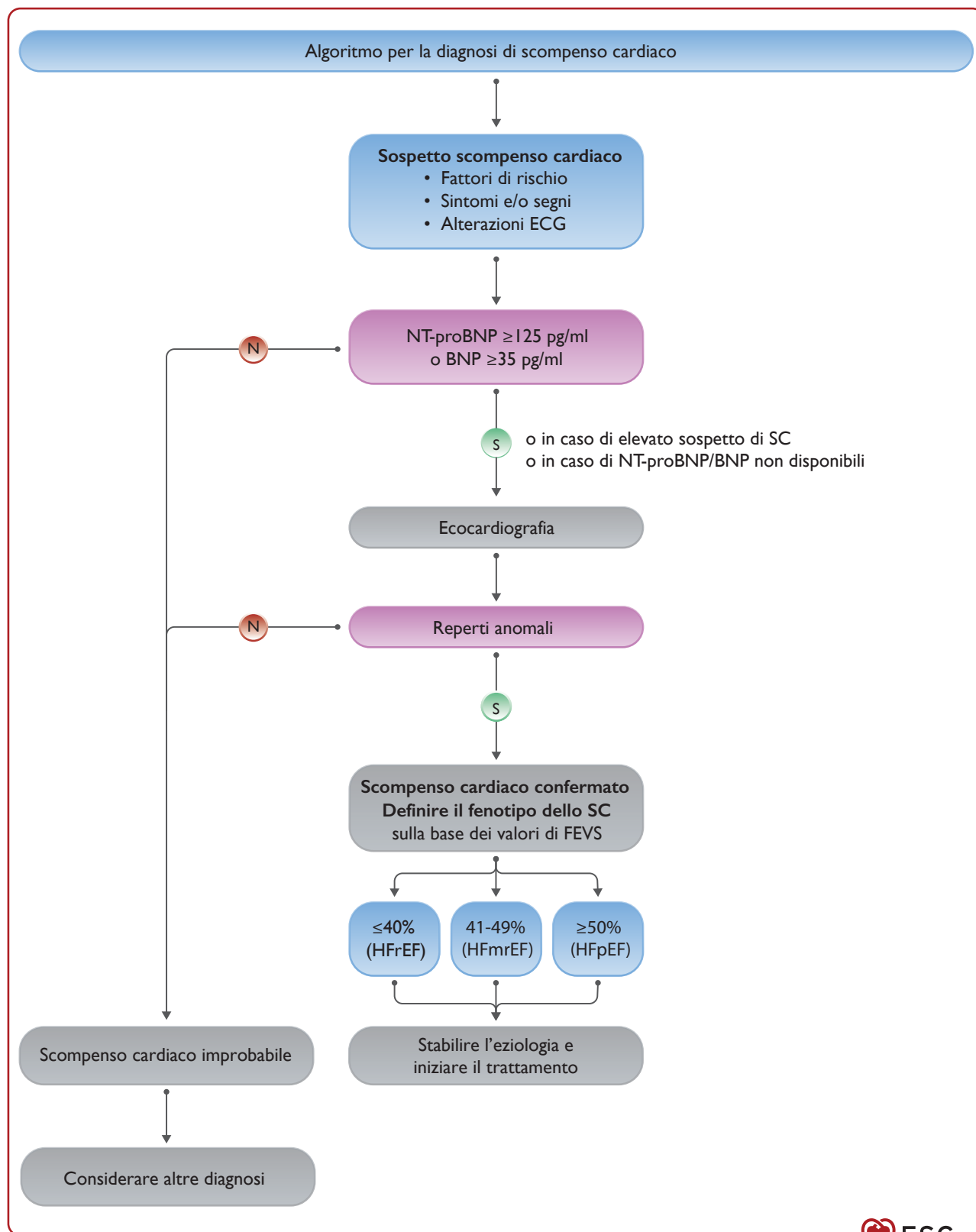


Figura 1. Algoritmo per la diagnosi di scompenso cardiaco.

BNP, peptide natriuretico di tipo B; ECG, elettrocardiogramma; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; 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; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; SC, scompenso cardiaco.

Le alterazioni dei rilievi ecocardiografici sono descritte in dettaglio nelle rispettive sezioni: HFrEF (sezione 5), HFmrEF (sezione 7) e HFpEF (sezione 8).

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

Tabella 5. Cause di scompenso cardiaco, modalità comuni di presentazione e indagini specifiche.

Cause	Esempi di presentazione	Indagini specifiche
CAD	Infarto miocardico Angina o "equivalente anginoso" Aritmie	Angiografia coronarica invasiva Angio-TC coronarica Imaging da stress (Eco, nucleare, RMC)
Iipertensione	Scompenso cardiaco con funzione sistolica preservata Emergenza ipertensiva/edema polmonare acuto	PA ambulatoriale delle 24 h Metanefrine plasmatiche, imaging delle arterie renali Renina e aldosterone
Valvulopatia	Valvulopatia primaria, es. stenosi aortica Valvulopatia secondaria, es. insufficienza valvolare funzionale Valvulopatia congenita	Eco – transesofagea/da stress
Aritmie	Tachiaritmie atriali Aritmie ventricolari	Monitoraggio ECG ambulatoriale Studio elettrofisiologico se indicato
CMP	Qualsiasi Dilatativa Ipertrofica Restrittiva ARVC Peripartum Sindrome Takotsubo Tossine: alcool, cocaina, ferro, rame	RMC, test genetico Cateterismo cardiaco destro e sinistro RMC, angiografia Oligoelementi, test tossicologico, LFT, GGT
Cardiopatie congenite	Trasposizione delle grandi arterie congenitamente corretta/riparata Lesioni da shunt Tetralogia di Fallot riparata Anomalia di Ebstein	RMC
Infettiva	Miocardite virale Malattia di Chagas HIV Malattia di Lyme	RMC, BEM Test sierologico
Farmaci	Antracicline Trastuzumab Inibitori del VEGF Inibitori del checkpoint immunitario Inibitori del proteasoma Inibitori RAF+MEK	
Infiltrativa	Amiloide Sarcoidosi Neoplasia	Elettroforesi sierica e catene leggere libere sieriche, proteina di Bence Jones, scintigrafia ossea, RMC, TC-PET, BEM ACE sierico, RMC, FDG-PET, TC torace, BEM RMC, BEM
Malattie da accumulo	Emocromatosi Malattia di Fabry Malattie da accumulo di glicogeno	Test biochimici, test genetico, RMC (imaging T2*), BEM α -galattosidasi A, test genetico, RMC (T1 mapping)
Malattia endomiocardica	Radioterapia Fibrosi endomiocardica/eosinofilia Da carcinoma	RMC BEM 5-HIAA nelle urine delle 24 h
Malattia del pericardio	Calcificazione Infiltrativa	TC torace, RMC, cateterismo cardiaco destro e sinistro

(continua)

Tabella 5. (segue)

Cause	Esempi di presentazione	Indagini specifiche
Metabolica	Malattia endocrina	TFT, metanefrine plasmatiche, renina e aldosterone, cortisolo
	Disturbi nutrizionali (carenza di tiamina, vitamina B1 e selenio)	Concentrazioni plasmatiche di specifici nutrienti
	Malattia autoimmune	ANA, ANCA, visita reumatologica
Malattia neuromuscolare	Atassia di Friedreich	Studio della conduzione nervosa, elettromiogramma, test genetico
	Distrofia muscolare	CK, elettromiogramma, test genetico

5-HIAA, acido 5-idrossi-indolacetico; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ANA, anticorpo anti-nucleo; ANCA, anticorpo anti-citoplasma dei neutrofilii; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; BEM, biopsia endomiocardica; CAD, malattia coronarica; CK, creatin chinasi; CMP, cardiomiopatia; ECG, elettrocardiogramma; Eco, ecocardiografia; FDG, fluorodesossiglucosio; GGT, gamma-glutamyl transferasi; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; LFT, test di funzionalità epatica; MEK, protein chinasi attivata da mitogeni; PA, pressione arteriosa; PET, tomografia ad emissione di positroni; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata; TFT, test di funzionalità tiroidea; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare.

Test diagnostici raccomandati in tutti i pazienti con sospetto scompenso cardiaco cronico

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
BNP/NT-proBNP ^c	I	B
ECG a 12 derivazioni	I	C
Ecocardiografia transtoracica	I	C
Radiografia del torace (raggi X)	I	C
Test ematici di routine per le comorbilità, inclusi emocromo completo, urea ed elettroliti, funzione tiroidea, glicemia a digiuno e HbA1c, profilo lipidico e valutazione del metabolismo del ferro (TSAT e ferritina).	I	C

BNP, peptide natriuretico di tipo B; ECG, elettrocardiogramma; HbA1c, emoglobina glicata; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; TSAT, saturazione della transferrina.
^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cLa bibliografia di riferimento per questo argomento è elencata nella sezione 4.2.

4.2 Peptidi natriuretici

Nei pazienti con sintomi suggestivi di SC, come test diagnostico iniziale è raccomandata la determinazione delle concentrazioni plasmatiche dei PN allo scopo di escluderne la diagnosi. Il riscontro di elevate concentrazioni depone per una diagnosi di SC, ha valore prognostico⁷² e può indirizzare verso l'esecuzione di altri esami⁷³, anche se occorre tenere presente che l'aumento dei livelli dei PN può essere determinato anche da altre cause – sia CV che non CV – che possono ridurre l'accuratezza diagnostica (Tabella 7). Fra queste sono comprese la FA, l'età avanzata e la nefropatia acuta o cronica⁷⁴. Al contrario, le concentrazioni dei PN possono risultare particolarmente ridotte nei pazienti obesi⁷⁵.

4.2.1 Utilizzo in condizioni di non acuzie

Il valore prognostico dei PN nell'escludere o confermare la diagnosi di SC, in aggiunta ai segni e sintomi e ad altri test diagnostici come l'ECG, è stato valutato da diversi studi nell'ambito delle cure primarie^{68,76-80}. La Task Force ha preso in esame gli studi ritenuti di adeguata qualità nei quali erano stati definiti dei valori cut-off dei PN nell'algoritmo diagnostico, al di sotto dei quali la probabilità di SC era considerata estremamente bassa. Il limite superiore di normalità in condizioni di non acu-

zie è pari a 35 pg/ml per il BNP e 125 pg/ml per l'NT-proBNP. In questi studi il valore predittivo negativo delle concentrazioni di PN al di sotto di tali soglie è risultato compreso tra 0.94 e

Tabella 6. Sintomi e segni tipici dello scompenso cardiaco.

Sintomi	Segni
Tipici	Più specifici
Dispnea	Elevata pressione venosa giugulare
Ortopnea	Reflusso epatogiugulare
Dispnea parossistica notturna	Terzo tono (ritmo di galoppo)
Ridotta tolleranza all'esercizio	Impulso apicale lateralizzato
Affaticabilità, astenia, tempi di recupero prolungati post-esercizio	
Edemi declivi	
Meno tipici	Meno specifici
Tosse notturna	Incremento ponderale (>2 kg/settimana)
Respiro sibilante	Calo ponderale (nello SC avanzato)
Senso di gonfiore	Deperimento tissutale (cachessia)
Perdita di appetito	Soffio cardiaco
Stato confusionale (specie nell'anziano)	Edemi periferici (caviglie, scroto, sacrali)
Depressione	Crepitii polmonari
Palpitazioni	Versamento pleurico
Vertigini	Tachicardia
Sincope	Polso aritmico
Bendopnea ^a	Tachipnea
	Respiro di Cheyne-Stokes
	Epatomegalia
	Ascite
	Estremità fredde
	Oliguria
	Ridotta pressione pulsatoria

SC, scompenso cardiaco.

^aQuesto sintomo di SC avanzato indica un affanno del respiro nel flettere il busto in avanti.

Tabella 7. Condizioni che possono determinare un aumento dei livelli dei peptidi natriuretici.

Cardiache	Scompenso cardiaco
	SCA
	Embolia polmonare
	Miocardite
	Ipertrofia ventricolare sinistra
	Cardiomiopatia ipertrofica o restrittiva
	Valvulopatie
	Cardiopatie congenite
	Tachiaritmie atriali e ventricolari
	Contusione miocardica
	Cardioversione, shock dell'ICD
	Procedure cardiocirurgiche
	Iperensione polmonare
Non cardiache	Età avanzata
	Ictus ischemico
	Emorragia subaracnoidea
	Disfunzione renale
	Disfunzione epatica (soprattutto cirrosi epatica con ascite)
	Sindromi paraneoplastiche
	BPCO
	Infezioni gravi (come polmonite e sepsi)
	Ustioni gravi
	Anemia
	Disturbi ormonali e metabolici gravi (es. tireotossicosi, chetoacidosi diabetica)

BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; ICD, defibrillatore impiantabile; SCA, sindrome coronarica acuta.

0.98⁷⁶⁻⁷⁸. Per quanto riguarda l'MR-proANP, per escludere la presenza di SC può essere utilizzata una concentrazione <40 pmol/l⁶⁸, anche se i dati nel contesto dello SC cronico sono molto limitati rispetto a quelli disponibili per lo SC acuto.

4.3 Indagini per determinare l'eziologia sottostante dello scompenso cardiaco cronico

I test raccomandati per determinare l'eziologia sottostante dello SC cronico sono riassunti nella Tabella 5.

L'ecocardiografia da sforzo o da stress farmacologico può essere utilizzata per valutare l'ischemia inducibile nei pazienti ritenuti idonei all'intervento di rivascularizzazione coronarica⁸¹. Nei pazienti con HFpEF, malattia valvolare o dispnea inspiegata, l'eco-stress può contribuire a chiarire la diagnosi⁸².

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) mediante captazione tardiva di gadolinio (LGE), T1 mapping e quantificazione del volume extracellulare, consente di identificare la presenza di fibrosi miocardica che, in caso di cardiopatia ischemica (CI), è situata tipicamente a livello subendocardico mentre, in caso di cardiomiopatia dilatativa (CMD), si osserva tipicamente a livello medio-parietale. La RMC permette inoltre la caratterizzazione tissutale del miocardico in caso di sospetta miocardite, amiloidosi, sarcoidosi, malattia di Chagas, malattia di Fabry, CMP da non compattazione del ventricolo sinistro, emocromatosi e cardiomiopatia aritmogena (CA)^{83,84}.

L'angio-tomografia computerizzata coronarica (CTCA) può essere presa in considerazione nei pazienti con una probabilità pre-test intermedia-bassa di CAD o in quelli con risultati non dirimenti allo stress test non invasivo al fine di escludere la diagnosi di CAD⁵.

Anche la tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT) può essere impiegata per valutare l'ischemia e la vitalità miocardica, nonché le lesioni miocardiche risultanti da processi infiammatori e infiltrativi. La scintigrafia con bifosfonati marcati con tecnezio (Tc) ha dimostrato avere un'elevata sensibilità e specificità nell'evidenziare i depositi di amiloide da transtiretina⁸⁵.

Raccomandazioni per i test diagnostici specialistici in pazienti selezionati con scompenso cardiaco cronico allo scopo di identificare eventuali cause reversibili/trattabili dello scompenso

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
RMC		
La RMC è raccomandata per la valutazione della struttura e della funzione miocardica nei soggetti con finestra acustica inadeguata.	I	C
La RMC è raccomandata per la caratterizzazione tissutale del miocardio in caso di sospetta patologia infiltrativa, malattia di Fabry, malattia infiammatoria (miocardite), cardiomiopatia da non compattazione del VS, amiloidosi, sarcoidosi, sovraccarico di ferro/emocromatosi.	I	C
Nei pazienti con CMD deve essere presa in considerazione la RMC con LGE al fine di differenziare la natura ischemica da quella non ischemica del danno miocardico.	Ila	C
Coronarografia invasiva (nei pazienti eleggibili ad eventuale rivascularizzazione coronarica)		
La coronarografia invasiva è raccomandata nei pazienti con angina resistente alla terapia farmacologica o sintomatici per aritmia ventricolare ⁵ .	I	B
La coronarografia invasiva può essere presa in considerazione nei pazienti con HFREF e probabilità pre-test intermedia-alta di CAD con evidenza di ischemia inducibile allo stress test non invasivo ⁸⁹ .	Ila	B
Test non invasivi		
La CTCA deve essere presa in considerazione nei pazienti con probabilità pre-test intermedia-bassa di CAD o in quelli con risultati non dirimenti ai test non invasivi al fine di escludere la presenza di stenosi coronarica.	Ila	C
I test di imaging non invasivo (RMC, ecocardiografia da stress, SPECT, PET) possono essere presi in considerazione per la valutazione dell'ischemia e della vitalità miocardica nei pazienti con CAD eleggibili a rivascularizzazione coronarica ⁹⁰⁻⁹³ .	Ila	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Il test da sforzo può essere preso in considerazione al fine di identificare la presenza di ischemia miocardica reversibile e la causa della dispnea ⁹⁴⁻⁹⁶ .	IIb	C
Test da sforzo cardiopolmonare		
Il test da sforzo cardiopolmonare è raccomandato quale parte della valutazione ai fini del trapianto cardiaco e/o dell'impianto di dispositivo di MCS ⁹⁴⁻⁹⁶ .	I	C
Il test da sforzo cardiopolmonare deve essere preso in considerazione al fine di ottimizzare la prescrizione dell'esercizio fisico ⁹⁴⁻⁹⁶ .	IIa	C
Il test da sforzo cardiopolmonare deve essere preso in considerazione al fine di identificare la causa di dispnea spiegata e/o di intolleranza all'esercizio ⁹⁴⁻⁹⁶ .	IIa	C
Cateterismo cardiaco destro		
Il cateterismo cardiaco destro è raccomandato nei pazienti con SC severo potenzialmente candidabili a trapianto cardiaco o ad impianto di dispositivo di MCS.	I	C
Il cateterismo cardiaco destro deve essere preso in considerazione nei pazienti con SC ritenuto secondario a pericardite costrittiva, cardiomiopatia restrittiva, cardiopatia congenita o sindromi da alta portata.	IIa	C
Il cateterismo cardiaco destro deve essere preso in considerazione nei pazienti con reperti ecocardiografici suggestivi di ipertensione polmonare al fine di confermare la diagnosi e di valutare la sua reversibilità prima della correzione della patologia cardiaca strutturale/valvolare.	IIa	C
Il cateterismo cardiaco destro può essere preso in considerazione in pazienti selezionati con HFpEF al fine di confermare la diagnosi.	IIb	C
BEM		
La BEM deve essere presa in considerazione nei pazienti con rapida progressione dello SC nonostante terapia convenzionale quando vi sia la probabilità di una specifica diagnosi che può essere confermata unicamente mediante l'analisi di campioni di tessuto miocardico ^{97,98} .	IIa	C

BEM, biopsia endomiocardica; CAD, malattia coronarica; CMD, cardiomiopatia dilatativa; CTCA, angio-tomografia computerizzata coronarica; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; LGE, captazione tardiva di gadolinio; MCS, assistenza meccanica al circolo; PET, tomografia ad emissione di positroni; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SC, scompenso cardiaco; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; VS, ventricolo sinistro.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

La coronarografia è raccomandata nei pazienti con SC che presentano angina pectoris o un "equivalente anginoso" nonostante terapia farmacologica al fine di stabilire la diagnosi di CAD e il grado di severità. Inoltre, può essere presa in considerazione nei pazienti con HFrEF che hanno una probabilità

pre-test intermedia-alta di CAD e sono ritenuti potenzialmente idonei ad intervento di rivascolarizzazione coronarica⁵.

5. SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA

5.1 Diagnosi di scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta

La diagnosi di HFrEF si fonda sulla presenza di sintomi e/o segni di SC e sul riscontro, solitamente all'ecocardiogramma, di una FE ridotta (FEVS $\leq 40\%$). Per maggiori dettagli sugli standard di qualità ai quali attenersi nel determinare la presenza di disfunzione sistolica VS all'esame ecocardiografico si rimanda al position paper della European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)⁹⁹. Qualora la FE non possa essere valutata mediante ecocardiografia, può essere utilizzata la RMC o, più raramente, tecniche di imaging nucleare.

Nella Figura 1 è illustrato un algoritmo per la diagnosi di HFrEF. Per le indagini volte a definire l'eziologia sottostante si rimanda alla Tabella 5.

5.2 Trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta

5.2.1 Obiettivi della terapia farmacologica nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta

La terapia farmacologica è alla base del trattamento dell'HFrEF e deve essere iniziata prima ancora di prendere in considerazione l'impianto di dispositivi o interventi non farmacologici.

Tre sono gli obiettivi principali del trattamento dei pazienti con HFrEF: (1) ridurre la mortalità, (2) prevenire la necessità di riospedalizzazione per aggravamento dello SC, e (3) migliorare le condizioni cliniche, la capacità funzionale e la QOL¹⁰⁰⁻¹⁰².

Le principali evidenze a supporto delle raccomandazioni formulate in questa sezione per i pazienti con HFrEF sintomatico sono disponibili nella Tabella 1 dell'Addenda online.

Nella Figura 2 è illustrato l'algoritmo per la strategia di trattamento, sia farmacologico che con dispositivi, da adottare nei pazienti con HFrEF, con indicazioni di Classe I per la riduzione della mortalità (da ogni causa e CV). Una sintesi delle raccomandazioni relative a ciascun trattamento viene riportata qui di seguito.

5.2.2 Principi generali della terapia farmacologica nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta

Nei pazienti con HFrEF, la modulazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e del sistema nervoso simpatico mediante l'impiego di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) o di un inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilina (ARNI), di beta-bloccanti e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA), si è dimostrata efficace nel migliorare la sopravvivenza, ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e migliorare la sintomatologia. Questi farmaci costituiscono le fondamenta della terapia farmacologica nei pazienti affetti da HFrEF e, in assenza di controindicazioni o intolleranza, la triade costituita da un ACE-I/ARNI, un beta-bloccante e un MRA è raccomandata quale terapia di base per questa categoria di pazienti¹⁰³⁻¹⁰⁵. La terapia deve essere titolata ai dosaggi utilizzati nei trial clinici (o, quando ciò non sia possibile, alle massime dosi tollerate). In queste linee guida viene confermata la raccomandazione

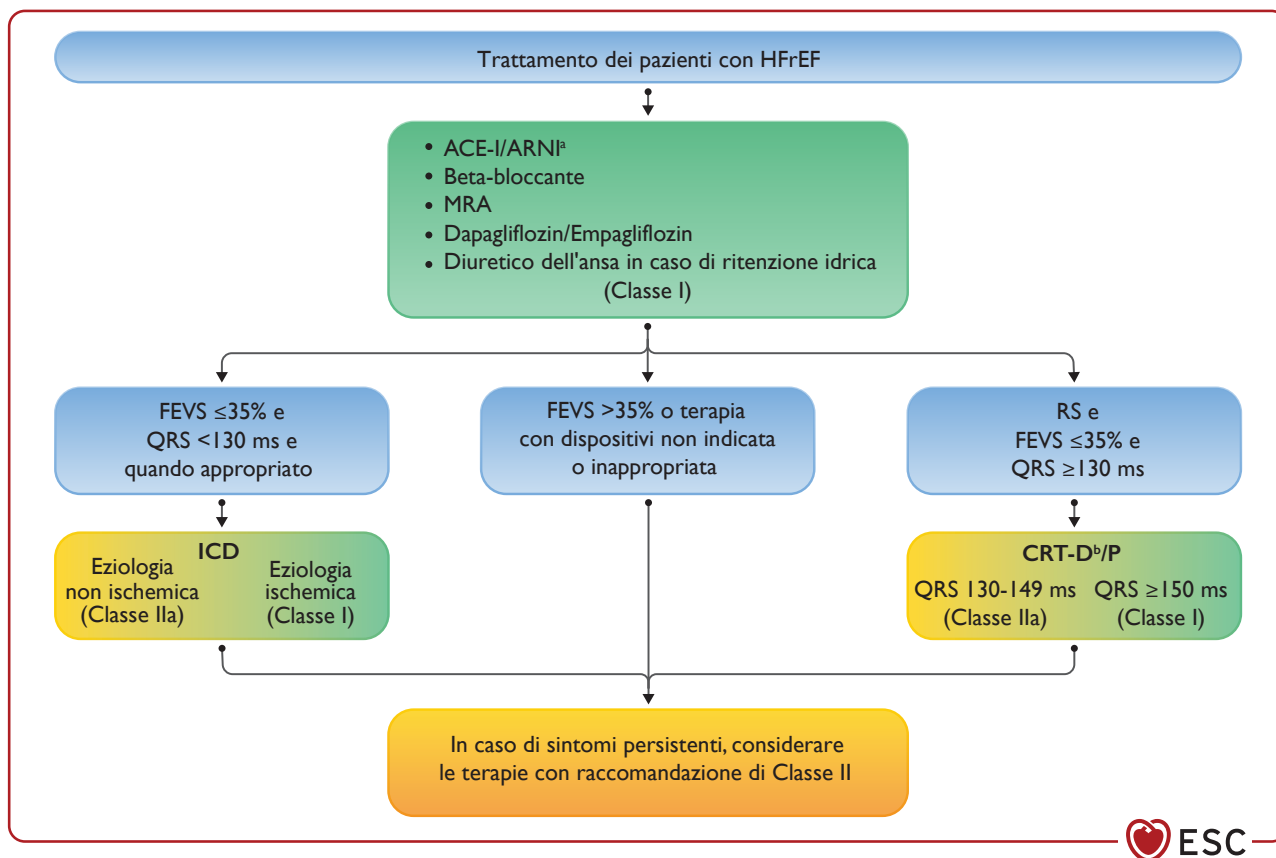


Figura 2. Algoritmo terapeutico con indicazioni di Classe I per i pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta. ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARNI, antagonista del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; CRT-D, terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore; CRT-P, terapia di resincronizzazione cardiaca con pacemaker; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; ICD, defibrillatore impiantabile; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; QRS, onde Q, R e S dell'ECG; RS, ritmo sinusale.

^aIn sostituzione dell'ACE-I.

^bQuando appropriato.

Classe I in verde, Classe IIa in giallo.

di utilizzare un ARNI in sostituzione degli ACE-I in quei pazienti con sintomi persistenti nonostante terapia con ACE-I, beta-bloccanti e MRA, anche se l'ARNI può essere preso in considerazione anche come terapia di prima linea invece dell'ACE-I^{106,107}. Il dosaggio raccomandato per questi farma-

ci sono riportati nella Tabella 8. Gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB) hanno ancora un ruolo nei casi di intolleranza agli ACE-I o ARNI.

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glicolico di tipo 2 (SGLT2) dapagliflozin ed empagliflozin, in aggiunta alla tera-

Trattamenti farmacologici indicati nei pazienti (in classe NYHA II-IV) con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta (FEVS ≤40%)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Gli ACE-I sono raccomandati nei pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per SC ¹¹⁰⁻¹¹³ .	I	A
I beta-bloccanti sono raccomandati nei pazienti stabili con HFrEF per ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per SC ¹¹⁴⁻¹²⁰ .	I	A
Gli MRA sono raccomandati nei pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per SC ^{121,122} .	I	A
Dapagliflozin e empagliflozin sono raccomandati nei pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per SC ^{108,109} .	I	A
Sacubitril/valsartan è raccomandato in sostituzione dell'ACE-I nei pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per SC ¹⁰⁵ .	I	B

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NYHA, New York Heart Association; SC, scompenso cardiaco.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 8. Dosaggi dei farmaci “disease-modifying” basati sull’evidenza derivata dai principali trial randomizzati condotti nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta.

	Dose iniziale	Dose target
ACE-I		
Captopril ^a	6.25 mg tid	50 mg tid
Enalapril	2.5 mg bid	10-20 mg bid
Lisinopril ^b	2.5-5 mg/die	20-35 mg/die
Ramipril	2.5 mg bid	5 mg bid
Trandolapril ^a	0.5 mg/die	4 mg/die
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg bid ^c	97/103 mg bid
Beta-bloccanti		
Bisoprololo	1.25 mg/die	10 mg/die
Carvedilolo	3.125 mg bid	25 mg bid ^e
Metoprololo succinato (CR/XL)	12.5-25 mg/die	200 mg/die
Nebivololo ^d	1.25 mg/die	10 mg/die
MRA		
Eplerenone	25 mg/die	50 mg/die
Spironolattone	25 mg/die ^f	50 mg/die
Inibitori di SGLT2		
Dapagliflozin	10 mg/die	10 mg/die
Empagliflozin	10 mg/die	10 mg/die
Altri agenti		
Candesartan	4 mg/die	32 mg/die
Losartan	50 mg/die	150 mg/die
Valsartan	40 mg bid	160 mg bid
Ivabradina	5 mg bid	7.5 mg tid
Vericiguat	2.5 mg/die	10 mg/die
Digossina	62.5 µg/die	250 µg/die
Idralazina/ Isosorbide dinitrato	37.5 mg tid/20 mg tid	75 mg tid/40 mg tid

ACE-I, inibitore dell’enzima di conversione dell’angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell’angiotensina e della neprilisina; bid, due volte al giorno; CR, a rilascio controllato; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; tid, tre volte al giorno; XL, a lunga durata d’azione.

^aACE-I per i quali la dose target è stata derivata da trial condotti in pazienti post-infarto.

^bFarmaci che ad alte dosi, ma non a basse dosi, si sono dimostrati efficaci nel ridurre la morbilità/mortalità, anche se non ci sono trial randomizzati controllati vs placebo a supporto, così come restano ancora da definire i dosaggi ottimali.

^cNei soggetti con storia di ipotensione sintomatica, sacubitril/valsartan può essere somministrato anche ad una dose iniziale di 24/26 mg bid.

^dTrattamento per il quale non è stata dimostrata l’efficacia nel ridurre la mortalità CV e da ogni causa nei pazienti con scompenso cardiaco (o per il quale sia stata dimostrata la non inferiorità rispetto ad un altro con provata efficacia).

^eNei pazienti con peso >85 kg può essere somministrata una dose massima di 50 mg bid.

^fNei pazienti con funzione renale o iperkaliemia che richiedono una particolare attenzione, lo spironolattone può essere somministrato anche a una dose iniziale di 12.5 mg.

pia con ACE-I/ARNI/beta-bloccante/MRA si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio di morte CV e di aggravamento dello SC nei pazienti con HFrEF^{108,109}; pertanto, in assenza di controindicazioni o intolleranza, questi farmaci sono raccomandati in tutti i pazienti con HFrEF già in trattamento con ACE-I/ARNI, beta-bloccante e MRA, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete.

In pazienti selezionati possono essere prese in considerazione altre terapie (vedere sezione 5.4).

5.3 Farmaci raccomandati in tutti i pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta

5.3.1 Inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina

Gli ACE-I sono stati la prima classe di farmaci a dimostrarsi efficaci nel ridurre la mortalità e la morbilità nei pazienti con HFrEF¹¹⁰⁻¹¹³, nonché nel migliorare i sintomi¹¹¹. In assenza di controindicazioni o intolleranza, sono raccomandati in tutti i pazienti e devono essere titolati alle dosi massime tollerate raccomandate.

Una guida pratica all’utilizzo degli ACE-I è riportata nella Tabella 2 dell’Addenda online.

5.3.2 Beta-bloccanti

I beta-bloccanti, oltre a migliorare i sintomi, si sono dimostrati in grado di ridurre la mortalità e la morbilità nei pazienti con HFrEF quando somministrati in combinazione con un ACE-I e un diuretico¹¹⁴⁻¹²⁰. Vi è consenso sul fatto che gli ACE-I e i beta-bloccanti possono essere iniziati insieme non appena sia stata posta la diagnosi di HFrEF sintomatico, in quanto non esistono evidenze che depongono a favore dell’avvio in prima istanza dell’una o dell’altra terapia¹²⁴. I beta-bloccanti devono essere somministrati in pazienti clinicamente stabili ed euvolemici a basse dosi da titolare gradatamente fino alle dosi massime tollerate. Nei pazienti ricoverati per SC acuto, la terapia deve essere iniziata con cautela già in ospedale dopo che si siano stabilizzate le condizioni emodinamiche.

Una metanalisi di dati individuali che ha incluso i principali studi sulla terapia beta-bloccante nell’HFrEF non ha rilevato alcun beneficio in termini di ospedalizzazioni e mortalità nel sottogruppo di pazienti con HFrEF e FA¹²⁵, ma in considerazione della natura retrospettiva di tale sottoanalisi e del fatto che la terapia beta-bloccante non ha comportato un aumento del rischio, il comitato delle linee guida ha deciso di non formulare una raccomandazione separata in funzione del ritmo cardiaco.

Una guida pratica all’utilizzo dei beta-bloccanti è riportata nella Tabella 3 dell’Addenda online.

5.3.3 Antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi

Gli MRA (spironolattone ed eplerenone) sono raccomandati, in aggiunta ad un ACE-I e un beta-bloccante, in tutti i pazienti con HFrEF allo scopo di ridurre la mortalità e il rischio di ospedalizzazione per SC^{121,122}, nonché di migliorare i sintomi¹²¹. Gli MRA antagonizzano l’azione dell’aldosterone a livello recettoriale e, con diversi gradi di affinità, bloccano anche i recettori di altri ormoni steroidei (es. corticosteroidi e androgeni). L’eplerenone è un antialdosteronico più selettivo e pertanto provoca meno frequentemente ginecomastia.

Deve essere posta cautela quando un MRA viene usato in pazienti con ridotta funzionalità renale o con livelli sierici di potassio >5.0 mmol/l.

Una guida pratica all’utilizzo degli MRA è riportata nella Tabella 4 dell’Addenda online.

5.3.4 Inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina

Lo studio PARADIGM-HF ha dimostrato la superiorità dell'ARNI sacubitril/valsartan rispetto ad enalapril nel ridurre le ospedalizzazioni per aggravamento dello SC, la mortalità CV e la mortalità da ogni causa in pazienti ambulatoriali con HFrEF e FEVS $\leq 40\%$ (ridotta a $\leq 35\%$ nel corso dello studio). I pazienti arruolati presentavano elevati livelli plasmatici dei PN, un'eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m² ed avevano tollerato il trattamento sia con enalapril sia successivamente con sacubitril/valsartan durante la fase di run-in¹⁰⁵. Il trattamento con sacubitril/valsartan ha comportato ulteriori benefici anche in termini di miglioramento dei sintomi e della QOL¹⁰⁵, di riduzione dell'incidenza di diabete con necessità di terapia insulinica¹²⁶ e un declino più lento dell'eGFR¹²⁷ così come una minore incidenza di iperkaliemia¹²⁸. Inoltre, l'impiego di sacubitril/valsartan può anche portare ad una riduzione del dosaggio dei diuretici dell'ansa¹²⁹. I pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto a quelli in trattamento con enalapril hanno riportato più frequentemente ipotensione sintomatica, ma nonostante ciò hanno comunque tratto beneficio dalla terapia^{128,130}.

Pertanto, nei pazienti ambulatoriali con HFrEF che permangono sintomatici nonostante il trattamento ottimale sopradescritto, viene raccomandato di sostituire la terapia con ACE-I o ARB con sacubitril/valsartan. L'utilizzo degli ARNI in pazienti ospedalizzati, di cui alcuni non precedentemente trattati con ACE-I, è stato valutato in due studi che hanno evidenziato la sicurezza in questo contesto di tale trattamento, riportando una riduzione della mortalità CV e delle ospedalizzazioni per SC del 42% rispetto ad enalapril^{106,107,131}. Di conseguenza, nei pazienti con HFrEF naive agli ACE-I può essere preso in considerazione di instaurare il trattamento con sacubitril/valsartan (raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza B). I pazienti nei quali viene iniziata la somministrazione di sacubitril/valsartan devono avere adeguati valori pressori e un'eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m², prevedendo un periodo di washout di almeno 36 h in quelli già in trattamento con ACE-I al fine di ridurre al minimo il rischio di angioedema.

Una guida pratica all'utilizzo degli ARNI è riportata nella Tabella 5 dell'Addenda online.

5.3.5 Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2

Lo studio DAPA-HF ha valutato gli effetti a lungo termine di dapagliflozin (un inibitore di SGLT2) vs placebo, in aggiunta alla terapia medica ottimale (OMT), sulla morbilità e mortalità nei pazienti ambulatoriali con HFrEF¹⁰⁸. I criteri di inclusione nel trial prevedevano una classe NYHA II-IV, una FEVS $\leq 40\%$ nonostante OMT, elevati livelli plasmatici di NT-proBNP e valori di eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m²¹⁰⁸.

Il trattamento con dapagliflozin ha determinato una riduzione del 26% dell'endpoint composito primario, costituito da aggravamento dello SC (ospedalizzazione o visita urgente con conseguente terapia e.v. per SC) o morte CV, entrambi risultati significativamente ridotti. Inoltre, nei pazienti con HFrEF sintomatico è stata documentata una riduzione della mortalità per tutte le cause¹⁰⁸ e un miglioramento dei sintomi di SC, della capacità fisica e funzionale e della QOL¹³². I benefici sono stati rilevati fin dall'inizio della terapia con un'ampia riduzione del rischio assoluto. Analoghi benefici in

termini di sopravvivenza sono stati osservati nei pazienti con o senza diabete e con qualsiasi livello di HbA1c¹⁰⁸.

Nel successivo studio EMPEROR-Reduced condotto in pazienti sintomatici in classe NYHA II-IV con FEVS $\leq 40\%$ nonostante OMT, il trattamento con empagliflozin è risultato associato ad una riduzione del 25% dell'endpoint composito primario costituito da morte CV e ospedalizzazione per SC¹⁰⁹. Nei pazienti arruolati nello studio con eGFR > 20 ml/min/1.73 m², dapagliflozin ha anche rallentato il declino dell'eGFR ed ha determinato un miglioramento della QOL¹³³. Sebbene non sia stata evidenziata una significativa riduzione della mortalità CV, una recente metanalisi degli studi DAPA-HF e EMPEROR-Reduced non ha rilevato alcuna eterogeneità dei risultati sulla mortalità CV¹³⁴.

Pertanto, nei pazienti con HFrEF indipendentemente se affetti o meno da diabete, dapagliflozin ed empagliflozin sono raccomandati in aggiunta alla OMT con ACE-I/ARNI, betabloccanti e MRA. Le proprietà diuretiche/natriuretiche degli inibitori di SGLT2 possono conferire benefici additivi nel ridurre lo stato di congestione, consentendo in alcuni casi di poter ridurre il dosaggio dei diuretici dell'ansa¹³⁵.

In pazienti diabetici ricoverati per SC è stato anche valutato il duplice inibitore di SGLT1 e 2 sotagliflozin, che è risultato associato ad una riduzione della mortalità CV e delle ospedalizzazioni per SC¹³⁶. Ulteriori informazioni sono riportate nelle sezioni dedicate allo SC acuto e alle comorbilità.

Il trattamento con inibitori di SGLT2 può comportare un maggior rischio di ricorrenti infezioni micotiche genitali. All'inizio della terapia è probabile che si verifichi un leggero calo dei valori di eGFR, ma essendo reversibile non deve indurre ad interrompere anticipatamente il trattamento.

Una guida pratica all'utilizzo degli inibitori di SGLT2 dapagliflozin ed empagliflozin è riportata nella Tabella 6 dell'Addenda online.

5.4 Altri farmaci raccomandati o da prendere in considerazione in pazienti selezionati con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta

Altri trattamenti farmacologici indicati in pazienti selezionati in classe NYHA II-IV con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta (FEVS $\leq 40\%$)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Diuretici dell'ansa		
I diuretici sono raccomandati per alleviare la sintomatologia, migliorare la capacità di esercizio e ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC nei pazienti con HFrEF che presentano segni e/o sintomi di congestione ¹³⁷ .	I	C
ARB		
Gli ARB ^c sono raccomandati per ridurre il rischio ospedalizzazione per SC e la mortalità CV nei pazienti sintomatici che sono intolleranti agli ACE-I o ARNI (in questi pazienti devono essere somministrati anche un beta-bloccante e un MRA) ¹³⁸ .	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Inibitore della corrente I_f		
L'ivabradina deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità CV nei pazienti sintomatici con FEVS ≤35%, in RS e con una frequenza cardiaca a riposo ≥70 b/min nonostante terapia con beta-bloccante alle dosi basate sull'evidenza (o alle massime dosi tollerate al di sotto di queste), ACE-I (o ARNI) e un MRA ¹³⁹ .	IIa	B
L'ivabradina deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità CV nei pazienti sintomatici con FEVS ≤35%, in RS e con una frequenza cardiaca a riposo ≥70 b/min che presentano controindicazioni o intolleranza ai beta-bloccanti. In questi pazienti devono essere somministrati anche un ACE-I (o ARNI) e un MRA ¹⁴⁰ .	IIa	C
Stimolatore della guanilato ciclasasi solubile		
Il vericiguat può essere preso in considerazione per ridurre il rischio di morte CV e ospedalizzazione per SC nei pazienti in classe NYHA II-IV con aggravamento dello SC nonostante terapia con ACE-I (o ARNI), beta-bloccante e MRA ¹⁴¹ .	IIb	B
Idralazina e isosorbide dinitrato		
L'idralazina e l'isosorbide dinitrato devono essere presi in considerazione per ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per SC nei pazienti autoidentificatisi di etnia nera con FEVS ≤35% o con FEVS <45% e concomitante dilatazione VS in classe NYHA III-IV nonostante terapia con ACE-I (o ARNI), beta-bloccante e MRA ¹⁴² .	IIa	B
L'idralazina e l'isosorbide dinitrato possono essere presi in considerazione per ridurre il rischio di morte nei pazienti sintomatici con HFrEF che presentano controindicazioni/intolleranza sia agli ACE-I/ARB che agli ARNI ¹⁴³ .	IIb	B
Digossina		
La digossina può essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione (sia per ogni causa che per SC) nei pazienti sintomatici con HFrEF in RS nonostante terapia con ACE-I (o ARNI), beta-bloccante e MRA.	IIb	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; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NYHA, New York Heart Association; RS, ritmo sinusale; SC, scompenso cardiaco; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cGli ARB supportati da evidenze per l'impiego nei pazienti con HFrEF sono candesartan, losartan e valsartan.

5.4.1 Diuretici

I diuretici dell'ansa sono raccomandati per ridurre i segni e/o sintomi di congestione nei pazienti con HFrEF, anche se la qualità delle evidenze a supporto del loro utilizzo è bassa e gli effetti sulla morbilità e mortalità non sono stati indagati nell'ambito di RCT. Non va tuttavia dimenticato che i principali studi mirati a valutare trattamenti in grado di modificare ("disease-modifying") l'evoluzione dell'HFrEF sono stati condotti con un elevato impiego di base della terapia con diuretici dell'ansa. I risultati di una metanalisi hanno mostrato che nei pazienti con HFrEF i diuretici dell'ansa e i tiazidici sembrano ridurre il rischio di morte e aggravamento dello SC rispetto al placebo e che la terapia diuretica migliora la capacità di esercizio rispetto ad un controllo attivo¹³⁷.

I diuretici dell'ansa producono una diuresi più intensa ma di durata più breve rispetto ai diuretici tiazidici anche se agiscono in maniera sinergica (blocco sequenziale del nefrone) e la loro combinazione può essere utilizzata nei pazienti con resistenza alla terapia diuretica. In considerazione però della maggiore probabilità di effetti avversi, tali associazioni devono essere impiegate con estrema cautela. Da sottolineare che anche gli ARNI, gli MRA e gli inibitori di SGLT2 possono avere proprietà diuretiche^{129,145}.

La terapia diuretica ha lo scopo di conseguire e mantenere lo stato di euvolemia al dosaggio più basso. In alcuni pazienti euvolemici/ipovolemici può essere ridotta la dose del diuretico o è possibile interrompere la terapia¹⁴⁶. I pazienti devono essere istruiti ad aggiustare autonomamente il dosaggio del diuretico monitorando i sintomi/segni di congestione e misurando quotidianamente il peso corporeo.

Una guida pratica all'utilizzo dei diuretici è riportata nella Tabella 7 dell'Addenda online.

5.4.2 Antagonisti del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II

Negli ultimi anni l'impiego degli ARB nel contesto dell'HFrEF ha subito dei cambiamenti e attualmente questa classe di farmaci trova indicazione nei pazienti intolleranti agli ACE-I o agli ARNI che presentano gravi effetti collaterali. Nello studio CHARM-Alternative, il candesartan è risultato efficace nel ridurre la mortalità CV e le ospedalizzazioni per SC nei pazienti intolleranti agli ACE-I¹³⁸. Nello studio Val-HeFT, il valsartan in aggiunta alla terapia convenzionale comprensiva di ACE-I ha determinato una riduzione delle ospedalizzazioni per SC¹⁴⁷. Tuttavia, non ci sono studi che abbiano riportato una riduzione della mortalità da ogni causa con l'uso degli ARB.

5.4.3 Inibitore della corrente I_f

L'ivabradina rallenta la frequenza cardiaca attraverso l'inibizione della corrente I_f nel nodo del seno ed è pertanto efficace unicamente nei pazienti in ritmo sinusale (RS). Il trattamento con ivabradina è risultato associato ad una riduzione dell'endpoint composto di mortalità CV e ospedalizzazione per SC in pazienti sintomatici con HFrEF e FEVS ≤35%, con pregresso ricovero per SC negli ultimi 12 mesi, in RS con una frequenza cardiaca ≥70 b/min, in trattamento con terapia basata sull'evidenza comprensiva di ACE-I (o ARB), beta-bloccante e MRA^{139,140}. La raccomandazione riportata in queste linee guida si basa sui dati dello studio SHIFT nel quale sono stati utilizzati valori di frequenza cardiaca ≥70 b/min. Tuttavia, in Europa, l'uso dell'ivabradina è stato approvato dalla European Medicines Agency (EMA) per i pazienti con HFrEF che

presentano FEVS $\leq 35\%$, in RS con una frequenza cardiaca a riposo ≥ 75 b/min, in quanto ad un'analisi retrospettiva è stato documentato in questa categoria di pazienti un beneficio in termini di sopravvivenza¹⁴⁸. Prima di prendere in considerazione il trattamento con ivabradina, deve comunque essere effettuato ogni tentativo di iniziare la terapia beta-bloccante con titolazione alle dosi massime tollerate/raccomandate.

Una guida pratica all'utilizzo dell'ivabradina è riportata nella Tabella 8 dell'Addenda online.

5.4.4 Combinazione di idralazina e isosorbide dinitrato

Non esistono chiare evidenze a sostegno dell'uso di questa terapia di combinazione a dosi fisse in tutti i pazienti con HFrEF. In un RCT di piccole dimensioni condotto in pazienti autoidentificatisi di etnia nera, l'aggiunta della combinazione di idralazina e isosorbide dinitrato alla terapia convenzionale (ACE-I, beta-bloccante e MRA) ha determinato una riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni per SC nei pazienti con HFrEF in classe NYHA III-IV¹⁴². Tali risultati sono tuttavia difficilmente traslabili a pazienti di altra etnia.

La combinazione di idralazina e isosorbide dinitrato può essere presa in considerazione anche per ridurre il rischio di morte nei pazienti sintomatici con HFrEF che presentano intolleranza (o controindicazioni) sia agli ACE-I/ARB che agli ARNI. Tale raccomandazione si basa tuttavia sui risultati di uno studio di dimensioni relativamente piccole, il Veterans Administration Cooperative Study, nel quale sono stati inclusi unicamente pazienti di sesso maschile con HFrEF sintomatico in trattamento con digossina e diuretici¹⁴³.

5.4.5 Digossina

La digossina può essere presa in considerazione nei pazienti con HFrEF in RS per ridurre il rischio di ospedalizzazione¹⁴⁴, anche se non ne sono stati valutati gli effetti nei pazienti trattati routinariamente con beta-bloccanti. Nello studio DIG, la digossina ha avuto un effetto neutro sulla mortalità.

Non esistono RCT che abbiano indagato gli effetti della digossina nei pazienti con HFrEF associato a FA. In alcuni studi è stato riportato un rischio di eventi teoricamente più elevato nei pazienti con FA trattati con digossina^{149,150}; di contro, una metanalisi di studi non randomizzati controllati è giunta alla conclusione che la digossina non esercita alcun effetto nocivo in termini di aumentata mortalità nei pazienti con FA e SC nella maggior parte dei casi a FEVS ridotta¹⁵¹. Pertanto, qualora non possano essere perseguite altre opzioni terapeutiche, la digossina può rivelarsi utile per il trattamento dei pazienti sintomatici con HFrEF e concomitante FA ad elevata frequenza ventricolare^{150,152-155}.

La digossina ha una stretta finestra terapeutica, pertanto è necessario monitorarne i livelli mirando a raggiungere concentrazioni < 1.2 ng/ml^{156,157}. Inoltre, deve essere somministrata con cautela in pazienti di sesso femminile, nell'anziano, nei soggetti fragili, con ipokaliemia o malnutriti. Nei pazienti con compromissione della funzione renale deve essere presa in considerazione la digitossina, il cui utilizzo nei pazienti con SC in RS è attualmente oggetto di uno studio in corso¹⁵⁸.

5.4.6 Nuove acquisizioni derivate da recenti trial sullo scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta

STIMOLATORE DELLA GUANILATO CICLASI SOLUBILE

Lo studio VICTORIA ha valutato l'efficacia e la sicurezza di vericiguat, uno stimolatore orale della guanilato ciclasia solu-

bile, in una popolazione di pazienti con ridotta FE e recente riacutizzazione dello SC cronico. L'incidenza dell'endpoint primario, costituito da morte per cause CV o ospedalizzazione per SC, è risultata inferiore nei pazienti trattati con vericiguat rispetto a quelli randomizzati a ricevere placebo¹⁴¹. Non è stata osservata alcuna riduzione della mortalità CV e da ogni causa. Vericiguat può quindi essere preso in considerazione in aggiunta alla terapia standard dell'HFrEF per ridurre il rischio di morte CV e le ospedalizzazioni per SC.

ATTIVATORE DELLA MIOSINA CARDIACA

Lo studio GALACTIC-HF ha valutato l'efficacia e la sicurezza di omecamtiv mecarbil, un attivatore della miosina cardiaca, in pazienti con HFrEF sia ospedalizzati che ambulatoriali. L'endpoint primario, costituito da un primo evento di SC o morte CV, è risultato ridotto dell'8%, ma non è stata osservata una riduzione significativa della mortalità CV. Attualmente, tale farmaco non è approvato per il trattamento dello SC, ma in futuro potrebbe essere preso in considerazione in aggiunta alla terapia standard dell'HFrEF per ridurre il rischio di morte CV e le ospedalizzazioni per SC¹⁵⁹.

5.5 Quadro generale delle strategie terapeutiche nei pazienti con scompenso cardiaco che presentano il fenotipo a frazione di eiezione ridotta

In pazienti selezionati è appropriato prendere in considerazione altre terapie, oltre a quelle generali indicate nella sezione 5, che sono riportate più in dettaglio nelle sezioni successive. Fra queste, quelle più importanti (cioè quelle con indicazione di Classe I e IIa per la riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni) sono illustrate nella Figura 3. Gli effetti di determinati interventi sulla sintomatologia/QOL sono descritti nella Tabella 9 dell'Addenda online.

6. GESTIONE DEL RITMO CARDIACO NELLO SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA

In questa sezione vengono fornite le raccomandazioni per l'utilizzo del defibrillatore impiantabile (ICD) e della terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT). La trattazione relativa ad altri dispositivi impiantabili è riportata alla fine della sezione.

6.1 Defibrillatore impiantabile

Una considerevole percentuale di pazienti affetti da SC, specie se con sintomatologia lieve, muore di morte improvvisa, più frequentemente dovuta a disturbi della conduzione elettrica, come aritmie ventricolari, bradicardia e asistolia, ma talvolta imputabile anche ad eventi vascolari acuti. Le terapie che migliorano o rallentano la progressione della malattia CV si sono dimostrate in grado di ridurre l'incidenza annua di morte improvvisa^{105,160} ma non consentono di trattare gli eventi aritmici al momento della loro insorgenza. L'impianto di ICD risulta efficace nel correggere le aritmie ventricolari potenzialmente fatali e, nel caso dei sistemi transvenosi, anche nel prevenire l'insorgenza di bradicardia. L'uso di alcuni farmaci antiaritmici sembrerebbe associarsi ad una riduzione dell'incidenza di tachiaritmie e morte improvvisa ma senza alcun beneficio, se non addirittura un incremento, in termini di mortalità totale¹⁶¹.

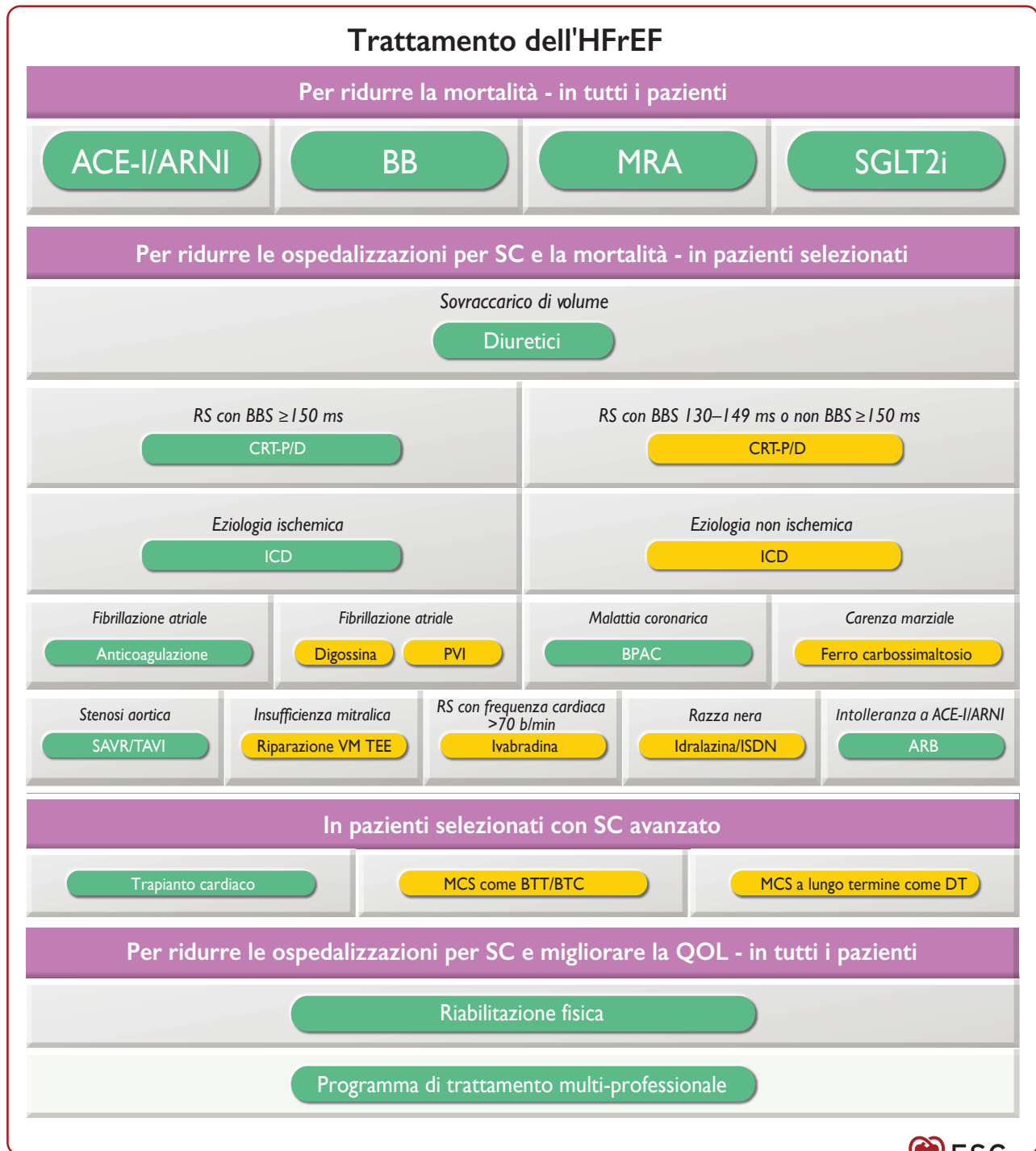


Figura 3. Illustrazione centrale. Quadro generale delle strategie terapeutiche nei pazienti con scompenso cardiaco che presentano il fenotipo a frazione di eiezione ridotta.

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; BB, beta-bloccante; BBS, blocco di branca sinistro; BPAC, bypass aortocoronarico; BTC, ponte alla candidatura; BTT, ponte al trapianto; CRT-D, terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore; CRT-P, terapia di resincronizzazione cardiaca con pacemaker; DT, terapia di destinazione; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; ICD, defibrillatore impiantabile; ISDN, isosorbide dinitrato; MCS, assistenza meccanica al circolo; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NYHA, New York Heart Association; PVI, isolamento delle vene polmonari; QOL, qualità di vita; RS, ritmo sinusale; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; SC, scompenso cardiaco; SGLT2i, inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TEE, per via transcutanea con tecnica "edge-to-edge"; VM, valvola mitrale.

Le raccomandazioni di Classe I sono contrassegnate dal colore verde, quelle di Classe IIa dal colore giallo (per ulteriori dettagli sulle classi delle raccomandazioni si rimanda alla Tabella 1). Nella figura sono indicate le opzioni di trattamento con raccomandazione di Classe I e IIa; per quelle con raccomandazione di Classe IIb si rimanda alle relative tabelle.

Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore nei pazienti con scompenso cardiaco

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prevenzione secondaria		
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti che hanno già manifestato aritmie ventricolari seguite da instabilità emodinamica e con un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale, in assenza di cause reversibili e quando gli episodi di aritmia ventricolare non si siano verificati nelle prime 48 h da un IM ¹⁶²⁻¹⁶⁴ .	I	A
Prevenzione primaria		
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con SC sintomatico (classe NYHA II-III) ad eziologia ischemica (a meno che non siano andati incontro ad un IM nei precedenti 40 giorni – vedi sotto) e con FEVS ≤35% nonostante OMT da oltre 3 mesi, a condizione che abbiano un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale ^{161,165} .	I	A
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con SC sintomatico (classe NYHA II-III) ad eziologia non ischemica e con FEVS ≤35% nonostante OMT da oltre 3 mesi, a condizione che abbiano un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale ^{161,166,167} .	IIa	A
Prima di procedere alla sostituzione del generatore, il paziente deve essere attentamente valutato da un cardiologo esperto al fine di verificare eventuali modifiche sia degli obiettivi del trattamento sia delle necessità e delle condizioni cliniche del paziente ¹⁶⁸⁻¹⁷² .	IIa	B
Nei pazienti con SC a rischio di morte cardiaca improvvisa può essere preso in considerazione l'ICD indossabile per un breve periodo di tempo o come ponte all'impianto di ICD definitivo ¹⁷³⁻¹⁷⁶ .	IIb	B
L'impianto di ICD non è raccomandato nei pazienti colpiti da IM negli ultimi 40 giorni in quanto in questa fase non determina un miglioramento della prognosi ^{177,178} .	III	A
La terapia con ICD non è raccomandata nei pazienti in classe NYHA IV con sintomatologia severa refrattaria al trattamento farmacologico a meno che non siano candidabili a CRT, impianto di VAD o trapianto cardiaco ¹⁷⁹⁻¹⁸³ .	III	C

CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, defibrillatore impiantabile; IM, infarto miocardico; NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale; SC, scompenso cardiaco; VAD, dispositivo di assistenza ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.1.1 Prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa

Rispetto al trattamento con amiodarone, l'ICD riduce la mortalità nei sopravvissuti ad un arresto cardiaco e nei pazienti che hanno sviluppato aritmie ventricolari sostenute e sintomatiche. La terapia con ICD è raccomandata in questi pazienti nell'ottica di migliorare la sopravvivenza ma la decisione di procedere all'impianto deve tenere conto dell'opinione del paziente e della sua QOL, dei valori di FEVS (i benefici sulla sopravvivenza sono incerti in presenza di una FEVS >35%) e dell'assenza di altre patologie che possono verosimilmente condurre al decesso nell'arco dei successivi 12 mesi^{162-164,184}.

6.1.2 Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa

In un'analisi condotta su oltre 40 000 pazienti arruolati in 12 dei maggiori trial sullo SC, l'incidenza di morte cardiaca improvvisa è diminuita del 44% nell'arco di 20 anni (dalla metà degli anni '90 al 2015)¹⁶⁰. Tale riduzione è quasi certamente ascrivibile ai progressi compiuti nell'ambito del trattamento dello SC, tenuto conto che molte delle terapie cardine raccomandate dalle linee guida, come i beta-bloccanti, gli MRA, sacubitril/valsartan e la CRT con pacemaker (CRT-P), determinano una riduzione del rischio di morte improvvisa. Mentre le terapie sopramenzionate si associano tutte ad una riduzione della mortalità nei pazienti con HFrEF, un analogo effetto non è stato documentato per l'amiodarone¹⁶¹ che, qualora

necessario, deve essere somministrato con cautela in ragione dei suoi significativi effetti collaterali. Il dronedarone¹⁸⁵ ed i farmaci antiaritmici di classe I disopiramide, encainide e flecainide¹⁸⁶ non devono invece essere utilizzati per la prevenzione delle aritmie in quanto associati ad un aumento della mortalità, come dimostrato in diversi studi clinici.

Dato che la terapia con ICD si traduce in una riduzione dell'incidenza di morte improvvisa aritmica nei pazienti con HFrEF¹⁸⁷, ci si aspetterebbe che il beneficio aggiuntivo conferito dall'ICD sia di minore entità nei pazienti adeguatamente trattati. Nello studio DANISH è stata documentata una bassa incidenza di morte improvvisa nei pazienti con CMP non ischemica, verificandosi in soli 70 pazienti su 1116 ad un follow-up di 5 anni¹⁶⁶. Se da un lato è stata osservata solo una modesta riduzione del rischio assoluto di morte improvvisa nei portatori di ICD, dall'altro la terapia con ICD non ha determinato una riduzione significativa della mortalità totale. Ad un'analisi per sottogruppi è stato tuttavia evidenziato un beneficio nei pazienti di età ≤70 anni¹⁸⁸. In una recente metanalisi di studi che hanno valutato gli effetti dell'ICD in pazienti con CMP non ischemica è stato comunque riportato un beneficio in termini di sopravvivenza, sebbene l'effetto sia stato significativamente attenuato dall'inclusione dello studio DANISH¹⁶⁷.

I pazienti con CI presentano mediamente un rischio più elevato di morte improvvisa rispetto ai pazienti con CMP non ischemica e quindi, a parità di beneficio relativo, il beneficio

assoluto risulta maggiore nei pazienti affetti da CI¹⁸⁷. In due RCT non è stato documentato alcun beneficio dell'impianto di ICD quando eseguito nei primi 40 giorni da un IM^{177,178} e, sebbene sia stata registrata una minore incidenza di morte improvvisa aritmica, di contro questa è stata controbilanciata da un aumento delle morti di natura non aritmica. Sulla base di questi risultati, l'impianto di ICD in prevenzione primaria è controindicato in questo lasso di tempo, così come è raccomandato unicamente quando persistano valori di FEVS $\leq 35\%$ nonostante OMT da almeno 3 mesi. Teoricamente l'OMT prevede l'impiego dei farmaci per il trattamento dell'HFrEF che abbiano una raccomandazione di Classe I, ma è pur vero che gli studi citati sulla terapia con ICD risalgono a prima dell'avvento degli ARNI e degli inibitori di SGLT2. Resta tuttora da definire se l'impianto di ICD riduca la mortalità nei pazienti con FEVS $>35\%$ e, a questo riguardo, è attualmente in corso uno studio sulla terapia con ICD in pazienti con evidenza di tessuto cicatriziale alla RMC¹⁸⁹.

6.1.3 Selezione dei pazienti da candidare ad impianto di defibrillatore

Nei pazienti con HFrEF e una durata del QRS ≥ 130 ms può essere presa in considerazione la terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore (CRT-D) anziché l'impianto di ICD. Per ulteriori dettagli si rimanda alla sezione 6.2 dedicata alla CRT.

Nei pazienti con SC moderato-severo, una riduzione della morte improvvisa può venire controbilanciata in parte o interamente da un aumento della mortalità correlata all'aggravamento dello SC¹⁶¹ e, di conseguenza, la terapia con ICD non è raccomandata nei pazienti in classe NYHA IV, che presentano sintomi severi refrattari al trattamento farmacologico e che non sono candidati ad impianto di dispositivo di assistenza ventricolare (VAD) o a trapianto cardiaco, in quanto hanno un'aspettativa di vita estremamente limitata e verosimilmente andranno incontro a decesso per insufficienza cardiaca. In maniera analoga, i pazienti con gravi comorbilità che non abbiano un'aspettativa di vita >1 anno accompagnata da una buona QOL difficilmente potranno trarre un sostanziale beneficio dall'impianto di ICD¹⁷⁹⁻¹⁸³.

Anche se lo studio DANISH non ha evidenziato un beneficio significativo della terapia con ICD nei pazienti affetti da CMP non ischemica, non bisogna dimenticare che tale condizione è clinicamente eterogenea e che in determinati sottogruppi di pazienti (es. con laminopatie, sarcoidosi), essendo a rischio più elevato di morte improvvisa, occorre valutare attentamente l'opportunità di procedere ad impianto di ICD. In questo contesto possono rivelarsi utili gli strumenti per la stratificazione del rischio (es. estensione di tessuto cicatriziale alla risonanza magnetica)¹⁹⁰⁻¹⁹².

Tutti i pazienti devono essere informati sugli obiettivi della terapia con ICD ed essere coinvolti nel processo decisionale, così come devono essere consapevoli delle potenziali complicanze correlate all'impianto, nonché delle implicazioni relative alla guida di veicoli e del rischio di shock inappropriati. Inoltre, devono essere informati delle situazioni che potrebbero rendere necessaria la disattivazione del defibrillatore (o della componente di defibrillazione di un dispositivo CRT-D) (es. in caso di malattia terminale) o il suo espianto (es. per infezione o in seguito al recupero della funzione VS)¹⁹³. Eventuali colloqui successivi in merito alla disattivazione del defibrillatore

dovranno svolgersi tempestivamente e congiuntamente con il paziente e il suo caregiver.

Qualora si renda necessario l'espianto dell'ICD o venga constatato l'esaurimento della batteria non si deve procedere automaticamente alla sua sostituzione ma questa opzione deve essere il frutto di una decisione condivisa¹⁶⁸⁻¹⁷². Il paziente deve essere attentamente valutato da un cardiologo esperto, in quanto gli obiettivi del trattamento possono essersi modificati nel tempo (il rischio di aritmie fatali può essersi ridotto o il rischio di morte non aritmica può essere più elevato). Resta ancora motivo di un certo dibattito se il paziente che presenti un netto miglioramento della FEVS e non abbia ricevuto alcun intervento dell'ICD durante l'intera vita del dispositivo debba essere sottoposto ad impianto di un altro dispositivo¹⁶⁸⁻¹⁷².

6.1.4 Programmazione del defibrillatore

Successivamente all'impianto di ICD o CRT-D non è più necessario eseguire i test routinari delle soglie di defibrillazione in quanto non si associano ad una migliore efficacia degli shock, né riducono il rischio di morte aritmica¹⁹⁴. Una programmazione conservativa con intervalli di rilevamento delle aritmie più prolungati riduce il rischio di shock sia appropriati che inappropriati ma comunque non necessari^{194,196,197}. In linea generale, per la prevenzione primaria, il defibrillatore viene programmato cercando di ridurre al minimo la stimolazione (es. con frequenza di 40/min in modalità VVI) e con una finestra di riconoscimento per tachicardia ventricolare >200 /min^{194,198}. Infine – e soprattutto in prevenzione secondaria – la programmazione deve essere adattata alle specifiche necessità del paziente.

6.1.5 Defibrillatori impiantabili sottocutanei e indossabili

L'ICD sottocutaneo (S-ICD) sembra altrettanto efficace dell'ICD transvenoso convenzionale ed è gravato da un'analogia incidenza di complicanze. Inizialmente era stato riportato un rischio più elevato di shock inappropriati, ma da questo punto di vista, in seguito ad una più attenta selezione dei pazienti, l'S-ICD si è dimostrato non inferiore all'ICD transvenoso¹⁹⁹⁻²⁰² e può rappresentare l'opzione di scelta nei pazienti con accesso venoso complesso o impraticabile o in quelli che devono essere sottoposti ad espianto dell'ICD per infezione. È necessaria un'accurata selezione dei pazienti in quanto l'S-ICD non consente di trattare le bradiaritmie (fatta eccezione per la stimolazione post-shock) e non è in grado di erogare stimolazione anti-tachicardica o CRT. Sono comunque necessari ulteriori RCT con dati a più lungo termine sulla sicurezza ed efficacia di questi dispositivi.

In pazienti selezionati con SC ad alto rischio di morte improvvisa che non sono candidabili ad impianto di ICD può essere preso in considerazione per un breve periodo un defibrillatore indossabile capace di rilevare e trattare le aritmie ventricolari^{162,175,176,203}. Tuttavia, nell'ampio studio VEST, l'uso del defibrillatore indossabile non è risultato associato ad una riduzione della morte aritmica in pazienti post-infarto con FEVS $\leq 35\%$ ²⁰⁴.

Per maggiori raccomandazioni sull'impiego e sulle indicazioni all'impianto di ICD si rimanda alle linee guida ESC/European Heart Rhythm Association (EHRA) sulle tachiaritmie ventricolari e la morte cardiaca improvvisa²⁰¹.

6.2 Terapia di resincronizzazione cardiaca

Raccomandazioni per la terapia di resincronizzazione cardiaca nei pazienti con scompenso cardiaco

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La CRT è raccomandata per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una durata del QRS ≥ 150 ms a morfologia tipo BBS e FEVS $\leq 35\%$ nonostante OMT ²⁰⁵⁻²¹⁵ .	I	A
La CRT piuttosto che la stimolazione VD è raccomandata per ridurre la morbilità nei pazienti con HFrEF, inclusi quelli con FA, che presentano una indicazione alla stimolazione ventricolare per blocco AV di alto grado, indipendentemente dalla classe NYHA e dalla durata del QRS ²¹⁶⁻²¹⁹ .	I	A
La CRT deve essere presa in considerazione per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una durata del QRS ≥ 150 ms a morfologia tipo non BBS e FEVS $\leq 35\%$ nonostante OMT ²⁰⁵⁻²¹⁵ .	IIa	B
La CRT deve essere presa in considerazione per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una durata del QRS di 130-149 ms a morfologia tipo BBS e FEVS $\leq 35\%$ nonostante OMT ^{211,220} .	IIa	B
Nei pazienti con FEVS $\leq 35\%$ portatori di pacemaker convenzionale o di ICD che manifestano un aggravamento dello SC nonostante OMT e ricevono elevate percentuali di stimolazione VD deve essere preso in considerazione l'upgrade a CRT ²²¹ .	IIa	B
La CRT può essere presa in considerazione per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una durata del QRS di 130-149 ms a morfologia tipo non BBS e FEVS $\leq 35\%$ nonostante OMT ^{208,213} .	IIb	B
La CRT non è raccomandata nei pazienti con una durata del QRS < 130 ms che non hanno indicazione a stimolazione cardiaca per blocco AV di alto grado ²²²⁻²²⁴ .	III	A

AV, atrioventricolare; BBS, blocco di branca sinistra; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; ICD, defibrillatore impiantabile; NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale (terapia farmacologica con indicazione di classe I da almeno 3 mesi); QRS, onde Q, R e S dell'ECG; RS, ritmo sinusale; SC, scompenso cardiaco; VD, ventricolare destra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

In pazienti adeguatamente selezionati, la CRT determina una riduzione della morbilità e mortalità²¹¹ e contribuisce a migliorare la funzione cardiaca e la QOL^{209,225}.

I trial CARE-HF^{206,208} e COMPANION²¹⁰ sono stati gli unici ad aver valutato gli effetti della CRT rispetto alla sola terapia medica, laddove la maggior parte degli studi sulla CRT hanno confrontato CRT-D vs ICD e solamente alcuni la CRT-P vs la stimolazione di backup. La possibilità di prevenire bradiaritmie dall'esito fatale potrebbe rappresentare un importante beneficio che dovrebbe accomunare tutti i dispositivi di stimolazione. Nello studio CARE-HF, il 25% dei pazienti presentava al basale una frequenza cardiaca a riposo ≤ 60 b/min^{206,208,209}. Se è vero che prevenire l'insorgenza di bradicardia è importante, è altrettanto vero che gli effetti della CRT risulteranno superiori in quegli studi dove nessun paziente del gruppo di controllo è portatore di dispositivo. Ciononostante, nello studio MADIT-II, il 35% dei pazienti con ICD è andato incontro a morte improvvisa malgrado fosse protetto sia da bradiaritmie che da tachiaritmie²²⁶.

Nella maggior parte degli studi sono stati arruolati pazienti con valori di FEVS $\leq 35\%$, ad eccezione del RAFT²¹² e del MADIT-CRT^{213,214} in cui la FEVS era $\leq 30\%$, mentre nel REVERSE^{207,215,227} e nel BLOCK-HF²¹⁶ erano stati specificati valori di FEVS, rispettivamente, $\leq 40\%$ e $\leq 50\%$. È stato invece randomizzato un numero relativamente limitato di pazienti con FEVS compresa tra 35-40%, anche se dai risultati di una metanalisi di dati individuali non è emersa una riduzione degli effetti della CRT in questo gruppo di pazienti²¹¹.

La valutazione della "risposta" alla CRT è alquanto problematica, poiché molti pazienti che apparentemente non sembrano rispondere positivamente alla terapia in termini di miglioramento della sintomatologia e della funzione VS possono in realtà beneficiare di una ridotta mortalità. Diverse caratteristiche sono predittive di un miglioramento della morbilità e mortalità e, fra queste, l'entità di rimodellamento inverso costituisce uno dei principali meccanismi d'azione della CRT. Nei pazienti con HFrEF ad eziologia ischemica, il miglioramento della funzione VS risulta meno evidente a causa dell'insufficiente capacità rigenerativa del tessuto miocardico danneggiato²²⁸. Di contro, le donne sembrano rispondere meglio alla CRT rispetto agli uomini, probabilmente in virtù delle dimensioni cardiache e della taglia corporea più piccole^{220,224,229}. La durata del QRS è un fattore predittivo della risposta alla CRT ed è stata adottata quale criterio di inclusione in tutti gli studi randomizzati²¹¹, ma anche la morfologia del QRS è stata associata ad una risposta positiva alla CRT. Alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti con QRS a morfologia tipo blocco di branca sinistra (BBS) presentano più frequentemente una migliore risposta alla CRT, mentre in quelli con morfologia tipo non BBS i dati rimangono incerti²³⁰, essendo anche una categoria di pazienti sottorappresentata negli ampi RCT sulla CRT^{206,210,213}. Tuttavia, i pazienti con morfologia tipo BBS spesso presentano un prolungamento del QRS ed è tuttora dibattuto se sia la durata o la morfologia del QRS il principale fattore predittivo di risposta favorevole alla CRT. I risultati di due metanalisi di dati individuali indicano che, all'infuori della durata del QRS, non vi sono evidenze tali da poter ritenere che la morfologia del QRS o l'eziologia possano condizionare gli effetti della CRT sulla morbilità e mortalità^{211,220}. Inoltre, nessuno dei maggiori trial di riferimento ha selezionato i pazienti in base alla morfologia del QRS, al sesso o all'eziologia ischemica, né aveva un'adeguata potenza statistica per l'analisi per sottogruppi.

Lo studio Echo-CRT^{222,223} ed una metanalisi di dati individuali²¹³ hanno evidenziato un possibile effetto nocivo della

CRT in presenza di una durata del QRS <130 ms e, di conseguenza, l'impianto di dispositivo per CRT non è raccomandato nei pazienti con QRS <130 ms.

Nei pazienti in RS che sono candidati a terapia con ICD, deve essere presa in considerazione la CRT-D in presenza di una durata del QRS di 130-149 ms a morfologia tipo BBS, mentre la CRT-D è raccomandata quando la durata del QRS è ≥ 150 ms. Tuttavia, tenuto conto che la pratica clinica nei vari paesi è estremamente variabile, quando la CRT ha come obiettivo primario di migliorare i sintomi spetterà al medico di decidere quale sia l'opzione più appropriata tra CRT-P e CRT-D. L'unico studio randomizzato di confronto tra CRT-P vs CRT-D²¹⁰ (seppur non dotato di sufficiente potenza statistica) non ha evidenziato differenze tra le due tecnologie in termini di morbilità e mortalità. Inoltre, nello studio DANISH condotto in pazienti con CMP non ischemica, di cui il 58% sottoposto a CRT, la CRT-P non è risultata inferiore alla CRT-D all'analisi per sottogruppi^{166,167}.

In presenza di FEVS ridotta, la stimolazione VD può aggravare la dissincronia cardiaca e, allo scopo di prevenire tale evenienza, può essere utilizzata la CRT potenzialmente in grado di migliorare l'outcome^{216-218,231}, anche se ad un'analisi per sottogruppi dello studio RAFT non sono state evidenziate differenze nell'outcome tra CRT e stimolazione VD²¹². In definitiva, pur in mancanza di chiari effetti sulla mortalità, al fine di ridurre la morbilità nei pazienti affetti da HFrEF con indicazione a stimolazione ventricolare, indipendentemente dalla classe NYHA, è raccomandata la CRT piuttosto che la stimolazione VD. Nei pazienti con HFrEF portatori di pacemaker convenzionale o di ICD che manifestano un aggravamento dello SC nonostante OMT e ricevono elevate percentuali di stimolazione VD deve essere preso in considerazione l'upgrade a CRT.

Il confronto tra la sola terapia farmacologica vs CRT in pazienti con FA è stato oggetto unicamente di due piccoli trial che hanno riportato risultati contrastanti. In alcuni studi la CRT è risultata superiore alla stimolazione VD nei pazienti sottoposti ad ablazione del nodo atrioventricolare (AV)^{217,218,231}; tuttavia, la presenza di FA non costituisce un'indicazione all'ablazione del nodo AV nei pazienti trattati con CRT, ad eccezione di quei pochi casi in cui la frequenza ventricolare rimanga persistentemente elevata nonostante ripetuti tentativi volti a conseguire il controllo della frequenza mediante trattamento farmacologico. Ad un'analisi del sottogruppo di pazienti con FA dello studio RAFT non sono stati evidenziati benefici derivanti dalla CRT-D rispetto alla terapia con ICD, anche se una cattura biventricolare >90% era stata raggiunta in meno della metà dei pazienti²¹⁹. In ragione delle scarse evidenze disponibili sull'efficacia della CRT in presenza di FA, tale terapia può essere presa in considerazione in pazienti selezionati – in particolare in quelli con durata del QRS ≥ 150 ms – avendo cura di garantire elevate percentuali di stimolazione biventricolare.

Dati derivati da studi osservazionali indicano che una percentuale di cattura biventricolare <98% comporta una prognosi più sfavorevole nei pazienti portatori di dispositivo per CRT, anche se non è chiaro se tale associazione sia imputabile ad una perdita di resincronizzazione (a cui si può ovviare mediante riprogrammazione del dispositivo), ad un malposizionamento dell'elettrocattetero in ventricolo sinistro o ad una maggiore difficoltà nel conseguire un'adeguata stimolazione quando il miocardio è gravemente compromesso. Questi dati non sono stati ad oggi confermati in nessun trial randomizzato.

Sebbene inizialmente i test di imaging per la valutazione della dissincronia non si siano rivelati utili ai fini di una più accurata selezione dei pazienti da candidare a CRT²³³, un recente studio ha evidenziato che due marker di dissincronia meccanica (l'*apical rocking* e il *septal flash*) sembrano entrambi predire la risposta alla CRT; tuttavia, tali marker non sono stati testati come criteri di selezione né sono stati inclusi nei sottogruppi prespecificati in nessun trial randomizzato²³⁴. I pazienti con estesa area cicatriziale traggono minor beneficio dalla CRT in termini di miglioramento della funzione VS ma questo è altrettanto vero per qualsiasi altro trattamento per l'HFrEF e non è quindi necessariamente indicativo di un minor beneficio clinico. Le soglie di stimolazione sono più elevate nel tessuto cicatriziale miocardico e possibilmente occorre evitare di posizionare l'elettrocattetero in tale area^{235,236}. Anche se la presenza di un'estesa area cicatriziale comporta di per sé una prognosi peggiore, non esistono dati tali da ritenere che la CRT possa conferire un minor beneficio prognostico²¹¹.

Non è ancora chiaro se l'adozione di criteri ecocardiografici od elettrocardiografici o la risposta pressoria possano contribuire ad ottimizzare l'intervallo AV o il ritardo dell'intervallo interventricolare (intervallo VV) ma possono comunque essere presi in considerazione nei pazienti che mostrano una scarsa risposta alla CRT^{237,238}. Per le altre opzioni volte ad ottimizzare la risposta alla CRT si rimanda ad una guida pratica di recente pubblicazione²³⁹.

Successivamente all'impianto di dispositivo per CRT è consigliabile rivedere la terapia diuretica in quanto può rendersi necessaria una riduzione del dosaggio se non l'interruzione della terapia. Inoltre, la CRT può offrire la possibilità di ottimizzare ulteriormente il trattamento farmacologico per l'HFrEF²⁴⁰.

Per le raccomandazioni sulle procedure di impianto dei dispositivi si rimanda alle linee guida su stimolazione cardiaca e CRT^{240a}.

6.3 Dispositivi in corso di valutazione

La modulazione della contrattilità cardiaca è stata valutata in pazienti con SC in classe NYHA III-IV con FEVS compresa tra $\geq 25\%$ e $\leq 45\%$ e una durata del QRS <130 ms, risultando associata ad un lieve miglioramento della capacità di esercizio e della QOL^{241,242}.

Le tecnologie sviluppate per regolare l'attività del sistema nervoso autonomo, come la terapia di attivazione del baroriflesso^{243,244}, sono risultate in grado di conferire un certo miglioramento della capacità di esercizio e della QOL, ma allo stato attuale le evidenze disponibili non sono sufficienti per supportare specifiche raccomandazioni sul loro utilizzo così come sull'impiego di altre terapie di stimolazione elettrica al fine di ridurre la mortalità o il rischio di ospedalizzazione (vedi anche "Le lacune nelle evidenze" della sezione 16).

7. SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE DI IEIEZIONE LIEVEMENTE RIDOTTA

7.1 Diagnosi di scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta

La diagnosi di HFmrEF viene posta sulla base della presenza di sintomi e/o segni di SC associati ad una FE lievemente ridotta (41-49%). Il riscontro di elevati livelli di PN (BNP ≥ 35 pg/ml o NT-proBNP ≥ 125 pg/ml) o altra evidenza di cardiopatia strut-

turale (aumentate dimensioni dell'atrio sinistro, IVS o parametri ecocardiografici di riempimento VS) rendono la diagnosi ancora più probabile ma non sono mandatori quando siano stati accertati i valori di FEVS.

Nella Figura 1 è illustrato un algoritmo per la diagnosi di HFmrEF. Per le indagini volte a definire l'eziologia sottostante (indipendentemente dalla FEVS) si rimanda alla Tabella 5.

7.2 Caratteristiche cliniche dei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione lievemente ridotta

Tra le varie categorie di FEVS nello SC esiste una certa sovrapposizione delle caratteristiche cliniche, dei fattori di rischio, dei pattern di rimodellamento cardiaco e dell'outcome, dove i pazienti con HFmrEF presentano mediamente caratteristiche molto più simili a quelle dei pazienti con HFrEF piuttosto che con HFpEF, in quanto sono più frequentemente di sesso maschile, più giovani e più spesso affetti da CAD (50-60%)^{38,42,43}, mentre presentano più raramente FA o comorbidità non cardiache (Tabella 10 dell'Addenda online). Tuttavia, nei pazienti ambulatoriali con HFmrEF si registra una mortalità più bassa rispetto a quella dei pazienti con HFrEF, più simile a quella dei pazienti con HFpEF.

7.3 Trattamenti per i pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione lievemente ridotta

Analogamente alle altre forme di SC, per controllare lo stato di congestione deve essere utilizzata la terapia diuretica. Non essendoci ad oggi RCT prospettici condotti specificatamente nei pazienti con HFmrEF (Tabella 11 dell'Addenda online), alcuni dati possono essere ricavati dall'analisi per sottogruppi degli studi sull'HFpEF, nessuno dei quali ha tuttavia raggiunto l'endpoint primario. Malgrado non possano essere quindi formulate delle forti raccomandazioni sulla relativa terapia, è stata inclusa una tabella di raccomandazioni che possono essere di aiuto nell'orientare il trattamento dei pazienti appartenenti a questa categoria.

7.3.1 Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

Non ci sono trial che abbiano specificatamente valutato l'impiego degli ACE-I nei pazienti con HFmrEF e anche nello studio PEP-CHF, condotto in pazienti con HFpEF che presentavano una FEVS >40%, non è stato riportato l'outcome in base alla FEVS¹¹.

Tuttavia, i pazienti con HFmrEF sono spesso già in trattamento con ACE-I in quanto affetti frequentemente anche da CAD, ipertensione o disfunzione sistolica VS post-infarto. Pertanto, nei pazienti con HFmrEF può essere preso in considerazione l'uso degli ACE-I.

7.3.2 Antagonisti del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II

Non ci sono trial che abbiano specificatamente valutato l'impiego degli ARB nei pazienti con HFmrEF. Lo studio CHARM-Preserved non ha raggiunto l'endpoint primario di morte CV o ospedalizzazione per SC²⁴⁵ ma ad un'analisi retrospettiva il trattamento con candesartan è risultato associato ad una riduzione delle ospedalizzazioni per SC nei pazienti con HFmrEF (con trend analogo per la mortalità CV e da ogni causa)⁸. Inoltre, un'analisi degli eventi ricorrenti ha evidenziato una riduzione

Terapie farmacologiche da prendere in considerazione nei pazienti (in classe NYHA II-IV) con scompenso cardiaco e frazione di eiezione lievemente ridotta

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La terapia diuretica è raccomandata nei pazienti congesti con HFmrEF per alleviare i sintomi/segni ¹³⁷ .	I	C
La terapia con ACE-I può essere presa in considerazione nei pazienti con HFmrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità ¹¹ .	IIb	C
La terapia con ARB può essere presa in considerazione nei pazienti con HFmrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità ²⁴⁵ .	IIb	C
La terapia beta-bloccante può essere presa in considerazione nei pazienti con HFmrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità ^{12,119} .	IIb	C
La terapia con MRA può essere presa in considerazione nei pazienti con HFmrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità ²⁴⁶ .	IIb	C
La terapia con sacubitril/valsartan può essere presa in considerazione nei pazienti con HFmrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità ^{13,247} .	IIb	C

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NYHA, New York Heart Association; SC, scompenso cardiaco.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

delle ospedalizzazioni per SC nell'intera coorte dello studio CHARM-Preserved, compresi i pazienti con HFmrEF²⁴⁸.

Come nel caso degli ACE-I, anche i pazienti con HFmrEF sono spesso già in trattamento con ARB per altre indicazioni CV. Pertanto, nei pazienti con HFmrEF può essere preso in considerazione l'uso degli ARB.

7.3.3 Beta-bloccanti

Non ci sono trial che abbiano specificatamente valutato l'impiego dei beta-bloccanti nei pazienti con HFmrEF. Una metanalisi di dati individuali dei maggiori trial sull'uso dei beta-bloccanti ha riportato un'analogia riduzione della mortalità CV e da ogni causa (pari al 50%) nei pazienti in RS con HFrEF e HFmrEF¹². In tale metanalisi era incluso lo studio SENIORS nel quale il trattamento con nebivololo è risultato associato nell'intera popolazione ad una riduzione dell'endpoint composito primario di morte per ogni causa o ospedalizzazione per cause CV. Non è stata osservata alcuna interazione tra FEVS (compresa tra 35-50% nel 35% dei pazienti) e gli effetti del nebivololo sull'outcome primario^{119,249}. Molti pazienti con HFmrEF possono avere una diversa indicazione CV alla terapia beta-bloccante, ad esempio se presentano FA o angina. Pertanto, nei pazienti con HFmrEF può essere preso in considerazione l'uso dei beta-bloccanti.

7.3.4 Antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi

Non ci sono trial che abbiano specificatamente valutato l'impiego degli MRA nei pazienti con HFmrEF. In un'analisi retrospettiva dello studio TOPCAT condotto in pazienti con FEVS $\geq 45\%$ ⁹, il trattamento con spironolattone è risultato associato ad una riduzione delle ospedalizzazioni per SC in coloro che presentavano valori di FEVS $< 55\%$. Un analogo trend è stato osservato per la mortalità CV ma non per quella da ogni causa.

Pertanto, nei pazienti con HFmrEF può essere preso in considerazione l'uso degli MRA.

7.3.5 Inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilina

Non ci sono trial che abbiano specificatamente valutato l'impiego degli ARNI nei pazienti con HFmrEF. Lo studio PARAGON-HF condotto in pazienti con FE $\geq 45\%$, malgrado non abbia raggiunto l'endpoint primario complessivo, ha evidenziato un'interazione significativa tra trattamento e FE. Rispetto al placebo, il trattamento con sacubitril/valsartan è risultato associato ad una riduzione del 22% dell'endpoint composito primario costituito da morte CV ed ospedalizzazioni totali per SC nei pazienti con un valore mediano di FE $\leq 57\%$ ¹³. Ulteriori dati derivano da un'analisi combinata degli studi PARADIGM-HF e PARAGON-HF che ha riportato un beneficio del trattamento con sacubitril/valsartan rispetto ad altre forme di inibizione del RAAS, soprattutto in termini di riduzione delle ospedalizzazioni per SC nei pazienti con HFmrEF.²⁴⁷

Pertanto, nei pazienti con HFmrEF può essere preso in considerazione l'uso degli ARNI.

7.3.6 Altri farmaci

Nello studio DIG¹⁰ è stato osservato un trend verso una riduzione delle ospedalizzazioni per SC nei pazienti con HFmrEF in RS randomizzati a trattamento con digossina, a fronte tuttavia di un effetto neutro sulla mortalità e di un trend verso un eccesso della mortalità per cause CV. Pertanto, allo stato attuale non vi sono sufficienti dati per raccomandarne l'uso.

Anche per il trattamento con ivabradina nell'HFmrEF non ci sono sufficienti dati per poter trarre delle conclusioni.

7.3.7 Dispositivi

Se da un lato le analisi post hoc dei maggiori trial di riferimento sulla CRT indicano che i pazienti con FEVS $> 35\%$ traggono beneficio da tale terapia, di contro gli studi sulla CRT nel contesto dell'HFmrEF sono stati interrotti anticipatamente per lo scarso arruolamento²⁵⁰. Non esistono trial robusti che abbiano valutato la terapia con ICD per la prevenzione primaria delle aritmie ventricolari nei pazienti con HFmrEF; inoltre quelli condotti oltre 20 anni fa non hanno riportato alcun beneficio dell'impianto di ICD per la prevenzione secondaria delle aritmie ventricolari nei pazienti con HFmrEF.

Pertanto non vi sono sufficienti evidenze a supporto della terapia con ICD o della CRT nei pazienti con HFmrEF.

Nei pazienti con SC e FEVS $\geq 40\%$ l'impianto di un dispositivo per la creazione di uno shunt interatriale è stato dimostrato essere sicuro ma si attendono i risultati di un ampio studio in corso su tale dispositivo prima di poter formulare delle raccomandazioni per il suo utilizzo nell'HFpEF e nell'HFmrEF²⁵¹.

8. SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE DI IEIEZIONE PRESERVATA

8.1 Premessa allo scompenso cardiaco con frazione di ieiezione preservata

Queste linee guida recepiscono i cambiamenti storici introdotti nella nomenclatura e riconoscono la mancanza di un consenso sul cut-off ottimale di FEVS da utilizzare per identificare il gruppo di pazienti con SC che non presentano una FE decisamente ridotta. Il termine "preservata" è stato originariamente suggerito dal Programma CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) in riferimento a quei pazienti con una FE ($> 40\%$) che non poteva definirsi chiaramente "ridotta" né del tutto "normale"²⁵². Seppure in queste linee guida si sia convenuto di classificare i pazienti con valori di FEVS compresi tra 41-49% nella categoria di quelli affetti da HFmrEF, si è consapevole che questo potrà alimentare un dibattito su ciò che realmente rappresenti una "FE lievemente ridotta", su quali debbano essere i cut-off di FE e se questi debbano differire fra uomini e donne^{14,253}. Secondo la definizione dell'EACVI, per disfunzione sistolica si intende la presenza di valori di FE $< 52\%$ nei pazienti di sesso maschile e $< 54\%$ in quelli di sesso femminile¹⁶.

È stato anche preso in considerazione se i pazienti con valori più elevati di FE debbano essere classificati come affetti da SC con FE "normale"^{14,254}. Tuttavia, tenuto conto della nota variabilità delle misurazioni della FEVS mediante ecocardiografia, della difficoltà nell'interpretare la FEVS calcolata utilizzando diverse metodiche di imaging e non da ultimo delle controversie relative all'esatto cut-off di "normalità" per la FEVS, che può variare non solo in base al sesso ma anche in funzione di altri fattori quali l'età e l'etnia²⁵⁵, in queste linee guida si è mantenuta la nomenclatura di HFpEF definito da un valore cut-off di FE del 50%. I medici devono comunque essere consapevoli che la FEVS è una variabile continua con normale distribuzione nella popolazione generale e che pertanto i valori cut-off utilizzati nelle definizioni sono da ritenersi arbitrari. Inoltre, mentre i valori cut-off per definire la FEVS "normale" saranno verosimilmente $> 50\%$, la presenza di una FE molto elevata (es. $> 65-70\%$) deve indurre a ricercare una patologia, come l'amiloidosi cardiaca (AC) o la cardiomiopatia ipertrofica (CMI), dove una FE "sopra-normale" può essere la conseguenza di una riduzione del volume telediastolico VS (denominatore della FE)^{256,257}.

8.2 Caratteristiche cliniche dei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di ieiezione preservata

I pazienti con HFpEF si contraddistinguono da quelli con HFmrEF o HFmrEF per essere di età più avanzata e solitamente di sesso femminile; inoltre sono più frequentemente affetti da FA, CKD ed altre comorbidità non CV rispetto ai pazienti con HFmrEF²⁵⁸.

L'HFpEF può essere dovuto da molteplici cause (Tabella 5) a cui corrispondono diversi meccanismi fisiopatologici che richiedono una terapia specifica. Fra le "red flags" che dovrebbero indurre a sospettare la presenza di AC vi è il riscontro di una pressione arteriosa (PA) normale-bassa in pazienti con storia di ipertensione, intolleranza ai beta-bloccanti o agli ACE-I, storia di sindrome del tunnel carpale bilaterale, bassi voltaggi all'ECG e riscontro all'ecocardiogramma di ispessimento del setto, della parete posteriore o VD, dilatazione bia-

triale e lieve versamento pericardico, o ispessimento valvolare (per maggiori dettagli si rimanda alla sezione 14.2 dedicata alle CMP). Inoltre, è importante escludere la presenza di altre condizioni che possono simulare la sindrome di HFpEF (es. malattia polmonare, anemia, obesità o decondizionamento). Per un quadro più esaustivo sull'HFpEF si rimanda al position statement dell'ESC/HFA²⁵⁹.

8.3 Diagnosi di scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata

La diagnosi di HFpEF è problematica e sono stati proposti diversi criteri diagnostici elaborati da società scientifiche o derivati da trial clinici²⁶⁰ che mostrano sensibilità e specificità estremamente variabili. Recentemente sono stati proposti due algoritmi diagnostici basati su un sistema a punteggio (H₂FPEF e HFA-PEFF) la cui generalizzabilità è stata testata in diversi trial e studi osservazionali con performance diagnostica differente²⁶²⁻²⁶⁹.

Con entrambi gli score, una notevole percentuale di pazienti con sospetto HFpEF risulta classificata a probabilità intermedia e viene suggerito di procedere ad ulteriori accertamenti diagnostici. Pertanto, a seconda dello score utilizzato, alcuni pazienti saranno indirizzati all'esecuzione di ulteriori test e altri saranno classificati come affetti da HFpEF. Inoltre, non sempre i medici possono avere accesso a tutti i test specialistici raccomandati nei relativi algoritmi diagnostici, limitando così l'applicabilità di tali score e avvalorando l'attuale incertezza diagnostica che caratterizza l'HFpEF²⁶⁷.

Al fine di facilitarne un'applicazione clinica estesa, queste linee guida raccomandano un approccio pratico semplificato basato su una selezione dei principali elementi che costituivano i precedenti criteri prognostici e incentrato su variabili di comune utilizzo e ampiamente disponibili ai clinici. Alcune di queste variabili, quali in particolare le dimensioni dell'atrio sinistro [volume atriale sinistro (AS) indicizzato >32 ml/m²], una velocità dell'onda E mitralica >90 cm/s, una velocità dell'onda e' settale <9 cm/s e un rapporto E/e' >9, si sono dimostrate dei parametri cruciali al superamento dei quali il rischio di mortalità CV risulta aumentato, sottolineandone l'importanza²⁷⁰. Questa raccomandazione è quindi in linea con quanto riportato nel documento di consenso dell'HFA e non costituisce un nuovo algoritmo o score diagnostico ma piuttosto un approccio semplificato. I medici in grado di accedere alle competenze specialistiche possono fare riferimento all'approccio diagnostico completo raccomandato dall'HFA²⁵⁹.

L'approccio diagnostico semplificato prevede come primo step la valutazione della probabilità pre-test (vedere le caratteristiche cliniche sopramenzionate). La diagnosi deve comprendere quanto segue:

1. Sintomi e segni di SC.
2. Una FEVS $\geq 50\%$ *.
3. Evidenza oggettiva di alterazioni strutturali e/o funzionali indicative di disfunzione diastolica VS/elevate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro, compresi elevati livelli di PN (Tabella 9).

*Da sottolineare che i pazienti con storia pregressa di una netta riduzione della FEVS ($\leq 40\%$) che successivamente mostrano valori di FEVS $\geq 50\%$ devono essere considerati affetti da HFrEF con recupero della funzione sistolica o da "SC con FEVS migliorata" (piuttosto che da HFpEF), nei quali è raccomandato il trattamento continuativo previsto per l'HFrEF²⁷¹. Resta da definire se i pazienti con recupero

della FEVS possano trarre beneficio dall'instaurazione della terapia per lo SC. I pazienti con HFpEF tendono ad avere un andamento stabile della FEVS nel tempo, ma in un terzo dei casi per i quali si profila una indicazione clinica a ripetuti esami ecocardiografici nel corso del follow-up si osserva un declino della FEVS²⁷³.

In presenza di FA, il valore soglia di volume indicizzato dell'atrio sinistro è >40 ml/m². Allo stress test, i valori soglia sono definiti da un rapporto E/e' al picco dello sforzo ≥ 15 o una velocità di picco del rigurgito tricuspideale >3.4 m/s²⁷⁵. Uno strain longitudinale globale del ventricolo sinistro <16% ha una sensibilità del 62% e una specificità del 56% per la diagnosi di HFpEF ai test invasivi²⁶¹.

In caso di incertezza, l'approccio diagnostico deve prevedere l'esecuzione di ulteriori accertamenti, come il test da sforzo cardiopolmonare (per confermare la ridotta capacità di esercizio e contribuire a differenziare la causa della dispnea), lo stress test e il test emodinamico invasivo²⁵⁹.

Quando i risultati dell'esame ecocardiografico a riposo o dei marker laboratoristici non siano dirimenti, è raccomandata l'esecuzione di uno stress test per valutare la funzione diastolica VS^{259,274}. Al fine di poter confermare la diagnosi di HFpEF è necessario eseguire uno stress test emodinamico invasivo. Il riscontro alla misurazione invasiva di una pressione di incuneamento capillare polmonare (PCWP) ≥ 15 mmHg (a riposo) o ≥ 25 mmHg (sotto sforzo) o di una pressione telediastolica VS ≥ 16 mmHg (a riposo), è generalmente ritenuto diagnostico²⁶⁶. In alternativa ai valori cut-off di PCWP sotto sforzo, per la diagnosi invasiva di HFpEF è stato anche utilizzato un indice di PCWP correlato alla gittata cardiaca^{260,276}. In considerazione del fatto che molti centri del mondo non sono dotati di stress test emodinamico invasivo e che tale esame comporta dei rischi, il suo utilizzo deve essere prevalentemente circoscritto all'ambito della ricerca. In assenza di trattamenti "disease-modifying", le attuali linee guida non impongono l'esecuzione di un particolare test come "gold standard" per porre diagnosi di HFpEF, ma sottolineano che tanto più sono numerosi i marker oggettivi ai test non invasivi di elevate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro (Tabella 9) tanto più elevata è la probabilità di una diagnosi di HFpEF.

8.4 Trattamento dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata

Allo stato attuale, nessun trattamento si è dimostrato in grado di ridurre inequivocabilmente la morbilità e la mortalità nei pazienti con HFpEF, anche se sono stati riportati dei miglioramenti in determinati fenotipi di pazienti nell'ambito della sindrome di HFpEF. Tuttavia, nessuno degli ampi RCT condotti nell'HFpEF ha raggiunto l'endpoint primario; nello specifico gli studi PEP-CHF (con perindopril)²⁷⁷, CHARM-Preserved (con candesartan)²⁴⁵, I-PRESERVE (con irbesartan)²⁷⁸, TOPCAT (con spironolattone)²⁴⁶, DIG-Preserved (con digossina)²⁷⁹ e PARAGON-HF (con sacubitril/valsartan)¹³ (per i dettagli su questi e altri trial si rimanda alla Tabella 12 dell'Addenda online). Il trattamento con candesartan e spironolattone è risultato associato ad una riduzione delle ospedalizzazioni per SC, così come è stato osservato un trend verso una riduzione anche con sacubitril/valsartan, ma tenuto conto degli effetti neutri sugli endpoint primari, tali risultati possono essere utilizzati solo per formulare delle ipotesi ("hypothesis-generating"). Nello studio SENIORS, il nebivololo si è dimostrato efficace

Tabella 9. Evidenza oggettiva di alterazioni strutturali, funzionali e sierologiche indicative di disfunzione diastolica ventricolare sinistra/elevate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro^{259,261}.

Parametro ^a	Valore soglia	Commenti
Indice di massa VS	≥95 g/m ² (nelle donne), ≥115 g/m ² (negli uomini)	Anche se la presenza di rimodellamento concentrico o ipertrofia del VS sono indicativi di HFpEF, il mancato riscontro di ipertrofia del VS non ne esclude la diagnosi
Spessore parietale relativo	>0.42	
Volume AS indicizzato^a	>34 ml/m ² (RS)	In assenza di FA o valvulopatia, il riscontro di dilatazione AS è indicativo di una pressione di riempimento del VS cronicamente elevata (se è presente FA, il valore soglia è >40 ml/m ²)
Rapporto E/e' a riposo^a	>9	Sensibilità del 78% e specificità del 59% per la diagnosi di HFpEF al test da sforzo emodinamico invasivo anche se è stato riportato un grado di accuratezza variabile. Un cut-off di 13 è risultato avere una minore sensibilità (46%) ma una maggiore specificità (86%) ^{71,259,274}
NT-proBNP BNP	>125 (RS) o >365 (FA) pg/ml >35 (SR) o >105 (FA) pg/ml	Fino al 20% dei pazienti con HFpEF documentato ai test invasivi mostrano livelli di PN al di sotto della soglia diagnostica, specie se è presente obesità
Pressione arteriosa polmonare sistolica Velocità di rigurgito tricuspide a riposo^a	>35 mmHg >2.8 m/s	Sensibilità del 54% e specificità dell'85% per la diagnosi di HFpEF al test da sforzo emodinamico invasivo ^{259,261}

AS, atriale sinistra/o; BNP, peptide natriuretico di tipo B; E/e', rapporto tra velocità protodiastolica di riempimento al Doppler transmitralico e velocità protodiastolica di rilassamento al Doppler tissutale; FA, fibrillazione atriale; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PN, peptide natriuretico; RS, ritmo sinusale; VS, ventricolare sinistra.

Nota: Più alterazioni sono presenti e maggiore è la probabilità di HFpEF.

^aNella tabella sono elencati solo gli indici più comunemente utilizzati; per gli altri indici si rimanda al documento di consenso dell'ESC/HFA²⁵⁹.

nel ridurre in maniera significativa l'endpoint composito primario di mortalità da ogni causa o ospedalizzazione per cause CV, ma solo il 15% dei pazienti arruolati presentava una FEVS >50%^{119,249}. Anche negli studi che hanno valutato la via metabolica ossido nitrico-guanosina monofosfato ciclico [es. NEAT-HFpEF²⁸⁰, INDIE-HFpEF²⁸¹, VITALITY-HFpEF²⁸² e CAPACITY-HFpEF (con pralicigat)²⁸³] non è stato documentato un miglioramento della capacità di esercizio o della QOL nei pazienti con HFpEF.

Nonostante non vi siano evidenze a favore di specifiche terapie "disease-modifying" nell'HFpEF, in considerazione del fatto che la maggior parte dei pazienti con HFpEF sono anche ipertesi e/o coronaropatici, molti di essi sono già in trattamento con ACE-I/ARB, beta-bloccanti o MRA. Nel PARAGON-HF, in condizioni basali, oltre l'85% dei pazienti assumeva ACE-I/ARB, l'80% era in trattamento con beta-bloccanti e oltre il 24% con MRA¹³.

La Task Force è consapevole che a breve distanza dalla pubblicazione di queste linee guida le opzioni di trattamento per l'HFpEF saranno riviste, dato che la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'impiego di sacubitril/valsartan e dello spironolattone nei pazienti con FEVS "al di sotto dei valori normali", includendo sotto tale definizione entrambe le categorie di HFmrEF e HFpEF. Per quanto riguarda sacubitril/valsartan, la decisione è stata basata su un'analisi per sottogruppi dello studio PARAGON-HF, che ha evidenziato una riduzione delle ospedalizzazioni per SC nei pazienti con una FEVS <57%, e su una metanalisi degli studi PARADIGM-HF e PARAGON-HF, che ha riportato una riduzione della mortalità

CV e delle ospedalizzazioni per SC nei pazienti con FEVS al di sotto del range di normalità²⁴⁷. Per quanto riguarda lo spironolattone, nel sottogruppo di pazienti del TOPCAT arruolati in America è stata osservata una significativa riduzione dell'endpoint primario di morte CV e ospedalizzazione per SC ed una successiva analisi post-hoc per sottogruppi di FE ha mostrato un significativo miglioramento dell'outcome nei pazienti con FEVS <55%^{9,247}. Sono anche in corso trial sull'impiego degli inibitori di SGLT2. Verosimilmente questi avanzamenti imporranno rapidamente una ridefinizione dell'HFpEF in futuro con conseguenti implicazioni terapeutiche.

Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione preservata

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di sottoporre a screening i pazienti con HFpEF per identificare e trattare l'eziologia e le comorbilità sia cardiovascolari che non cardiovascolari (vedi le relative sezioni in questo documento).	I	C
La terapia diuretica è raccomandata nei pazienti congesti con HFpEF per alleviare i sintomi/segni ¹³⁷ .	I	C

HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 10. Fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco e le possibili azioni correttive.

Fattori di rischio per scompenso cardiaco	Strategie preventive
Sedentarietà	Attività fisica regolare
Fumo di sigaretta	Smettere di fumare
Obesità	Attività fisica e sana alimentazione
Abuso di alcool ²⁸⁶	Popolazione generale: nessun consumo o un basso consumo alcolico ha effetti benefici I pazienti con CMP alcolica devono astenersi dall'assumere alcolici
Virus influenzale	Vaccinazione antinfluenzale
Infezioni (es. <i>Trypanosoma cruzi</i> , streptococchi)	Diagnosi tempestiva, terapia antibatterica specifica a fini preventivi e/o terapeutici
Farmaci cardiotossici (es. antracicline)	Monitorare la funzione cardiaca e gli effetti collaterali, adattare il dosaggio, modificare la chemioterapia
Esposizione a radiazioni al torace	Monitorare la funzione cardiaca e gli effetti collaterali, adattare il dosaggio
Iperensione arteriosa	Modifiche dello stile di vita, terapia antipertensiva
Dislipidemie	Sana alimentazione, terapia statinica
Diabete mellito	Attività fisica e sana alimentazione, inibitori di SGLT2
CAD	Modifiche dello stile di vita, terapia statinica

CAD, malattia coronarica; CMP, cardiomiopatia; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

In mancanza di raccomandazioni sulle terapie “disease-modifying”, il trattamento deve mirare al miglioramento dei sintomi di congestione mediante la terapia diuretica, preferibilmente utilizzando i diuretici dell’ansa, laddove i diuretici tiazidici possono invece rivelarsi utili per il trattamento dell’ipertensione. Un calo ponderale nei pazienti obesi e un incremento dell’attività fisica possono contribuire a migliorare ulteriormente la sintomatologia e la capacità di esercizio; tali opzioni devono pertanto essere prese in considerazione in pazienti appropriati^{284,285}.

Altrettanto importante è identificare e trattare i fattori di rischio sottostanti, l’eziologia e le concomitanti comorbidità (es. ipertensione arteriosa – sezione 12.4, CAD – sezione 12.2, amiloidosi – sezione 14.4, FA – sezione 12.1.1, e valvulopatia – sezione 12.3). Non vi è dubbio che il trattamento di alcuni fenotipi sottostanti della sindrome dell’HFpEF porti ad un miglioramento dell’outcome.

Raccomandazioni per la prevenzione primaria dello scompenso cardiaco nei pazienti con fattori di rischio predisponenti

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La terapia antipertensiva è raccomandata per prevenire o ritardare l’insorgenza di SC e per prevenire le ospedalizzazioni per SC ²⁸⁷⁻²⁹⁰ .	I	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La terapia con statine è raccomandata nei pazienti ad alto rischio di malattia CV o affetti da malattia CV per prevenire o ritardare l’insorgenza di SC e per prevenire le ospedalizzazioni per SC ^{291,292} .	I	A
Gli inibitori di SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) sono raccomandati nei pazienti diabetici ad alto rischio di malattia CV o affetti da malattia CV per prevenire le ospedalizzazioni per SC ²⁹³⁻²⁹⁷ .	I	A
Il counseling volto a contrastare la sedentarietà, l’obesità, l’abitudine al fumo e l’abuso di alcool è raccomandato per prevenire o ritardare l’insorgenza di SC ²⁹⁸⁻³⁰² .	I	C

CV, cardiovascolare; SC, scompenso cardiaco; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9. GESTIONE IN TEAM MULTIDISCIPLINARE PER LA PREVENZIONE E IL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

9.1 Prevenzione dello scompenso cardiaco

I consigli generali sui fattori di rischio predisponenti (Figura 1 dell’Addenda online) e le strategie atte a prevenire l’insorgenza di SC quanto prima possibile nel continuum CV sono sintetizzati nella Tabella 10.

È ormai ampiamente noto che, oltre all’ottimizzazione della terapia medica e con dispositivi, è altresì importante porre attenzione a come vengono prestate le cure dello SC. L’HFA dell’ESC ha pubblicato diversi position paper sulla gestione non farmacologica, sulla pianificazione delle dimissioni e sugli standard per l’erogazione delle cure per lo SC^{303,305}, nei quali si sottolinea anche la necessità di una presa in carico da parte di cardiologi e infermieri specializzati. A tal fine, sono stati elaborati dei dettagliati curricula che possono essere di aiuto nella formazione di tali figure professionali e che, in base alle necessità, possono essere adattati e implementati a livello nazionale^{306,307}. Questa sezione è focalizzata su quelle aree per le quali possono essere formulate delle raccomandazioni con i relativi livelli di evidenza, e cioè la gestione in team multidisciplinare, i consigli sullo stile di vita, l’esercizio fisico, il follow-up e il monitoraggio.

9.2 Gestione in team multidisciplinare dello scompenso cardiaco cronico

9.2.1 Modelli assistenziali

Allo scopo di ridurre le ospedalizzazioni e la mortalità, le precedenti linee guida raccomandavano l’adozione di programmi di gestione multidisciplinare dello SC (HF-MP), che fanno sì che i pazienti siano sottoposti alle opportune indagini e che ricevano una diagnosi accurata, una terapia appropriata basata sull’evidenza, interventi educazionali e un adeguato follow-up. L’implementazione ottimale di un HF-MP neces-

sita di un team multidisciplinare che sia operativo nel corso dell'intera traiettoria dello SC, vale a dire dalla sua insorgenza, durante gli eventi critici e nei periodi di apparente stabilità, fino allo stadio terminale³⁰³. Dalle ultime linee guida del 2016 sono stati pubblicati nuovi studi che sottolineano la necessità degli HF-MP, fornendo nuovi ragguagli sulle modalità di erogazione delle cure.

Stando alle conclusioni di una network metanalisi del 2017, nella quale sono stati inclusi 53 studi randomizzati, sia le strutture ambulatoriali ma ancor più l'assistenza infermieristica domiciliare si associano ad una riduzione della mortalità per ogni causa rispetto alle cure standard³⁰⁸. Una metanalisi di dati individuali, che ha incluso 20 studi per un totale di 5624 pazienti, ha documentato che gli interventi di supporto all'auto-gestione nei pazienti con SC si traducono in un miglioramento dell'outcome a prescindere dall'intensità, dai contenuti e dal personale addetto all'intervento³⁰⁹.

Gli HF-MP differiscono tanto nelle componenti quanto nei modelli di assistenza offerta, comprendendo quelli erogati da strutture ambulatoriali (per l'assistenza primaria, secondaria o terziaria), i programmi domiciliari, la gestione dei singoli casi o forme ibride. Le componenti utilizzate per l'assistenza sono diverse, ad esempio alcuni HF-MP si avvalgono del telemonitoraggio che può essere applicato a livello locale, regionale o nazionale. Nessun modello assistenziale si è dimostrato finora sistematicamente superiore rispetto ad un altro³¹⁰. Mentre le visite domiciliari e il ricorso agli ambulatori per lo SC si associano ad una riduzione delle ospedalizzazioni totali e della mortalità, i programmi educazionali da soli non sono risultati altrettanto efficaci^{308,309}. Gli HF-MP devono essere incentrati sul paziente e devono adottare un approccio olistico piuttosto che essere focalizzati unicamente sullo SC; la gestione delle comorbidità, quali aritmie, ipertensione, diabete, disfunzione renale e depressione, determina un miglioramento dello stato di salute e della capacità di auto-gestione del paziente e, di conseguenza, dell'outcome^{309,311}. L'organizzazione di un HF-MP deve tenere conto delle specificità del sistema sanitario, delle risorse disponibili (infrastrutture, strutture, staff e finanze), delle normative amministrative e deve essere personalizzata in base alle esigenze del paziente.

Numerosi pazienti con SC traggono beneficio dall'integrazione tempestiva di un approccio palliativo e di supporto nell'ambito dell'assistenza offerta da tutti i membri del team multidisciplinare^{312,313}. La terapia di supporto e le cure palliative devono essere previste per ogni paziente affetto da SC, indipendentemente dallo stadio della sua malattia. I pazienti con SC in stadio avanzato o candidati ad assistenza meccanica al circolo (MCS) o a trapianto cardiaco devono ricevere per protocollo una consulenza sulle cure palliative prima di essere sottoposti all'intervento (vedi sezione 10.2.4).

9.2.2 Caratteristiche e componenti di un programma gestionale dello scompenso cardiaco

Nei trial clinici sono stati adottati un insieme di interventi complessi, il che rende difficile poter stabilire l'efficienza e l'efficacia di ciascuna specifica componente. Nella Tabella 11 viene riportato un quadro delle caratteristiche e delle componenti più importanti da tenere in considerazione in un HF-MP.

Interventi multidisciplinari raccomandati per la gestione dello scompenso cardiaco cronico

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di inserire i pazienti con SC in un programma di gestione multidisciplinare per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità ^{309,314-316} .	I	A
Si raccomanda di attuare strategie di auto-gestione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità ³⁰⁹ .	I	A
I programmi sia a domicilio che ambulatoriali si associano ad un miglioramento dell'outcome e sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità ^{310,317} .	I	A
La vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica deve essere presa in considerazione per prevenire le ospedalizzazioni per SC ^{315,316} .	Ila	B

SC, scompenso cardiaco.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.3 Educazione del paziente, auto-cura e consigli sullo stile di vita

Ai fini di una gestione efficace dello SC è fondamentale adottare adeguati comportamenti di auto-cura, che consentono al paziente di comprendere quali siano i benefici e di aderire all'auto-monitoraggio e ai programmi gestionali³¹⁹. I pazienti con SC che riferiscono comportamenti di auto-cura più efficaci mostrano un miglioramento della QOL, tassi inferiori di riospedalizzazione e una minore mortalità³⁰⁹.

Il verificarsi di incomprensioni ed equivoci, nonché la mancanza di conoscenza conducono ad un livello insufficiente di auto-cura, il che rende di vitale importanza l'educazione del paziente. Una migliore conoscenza del proprio stato di salute è fondamentale nell'ottica di sviluppare la capacità all'auto-cura³⁰⁴.

Gli interventi educazionali volti a migliorare l'auto-cura devono essere personalizzati e devono basarsi, laddove disponibili, sulle evidenze scientifiche e sulle opinioni degli esperti. Per quanto non vi siano dati sufficienti per asserire che determinati consigli sullo stile di vita inducano un miglioramento della QOL o della prognosi, fornire tali informazioni è divenuto una componente imprescindibile dell'educazione all'auto-cura.

Gli interventi educazionali generali devono:

- Fornire informazioni avvalendosi delle modalità più diverse, tenendo conto del livello di istruzione e delle conoscenze in materia di salute del paziente e prendendo in considerazione quegli approcci che prevedono un ruolo attivo sia del paziente che del caregiver, come il metodo "ask-tell-ask", "teach back" o le interviste motivazionali. I messaggi devono essere reiterati regolarmente nel tempo.
- Ravisare eventuali ostacoli alla comunicazione (linguaggio, abilità sociali, capacità cognitiva, ansia/depressione, impedimenti uditivi o visivi).

Tabella 11. Principali caratteristiche e componenti di un programma gestionale dello scompenso cardiaco.

Caratteristiche
1. Incentrato sul paziente ³¹⁸
2. Multidisciplinare
3. Flessibilità del programma che deve mirare a: <ul style="list-style-type: none"> • prevenire la progressione della malattia • controllare i sintomi • lasciare il paziente nel luogo di cura a lui preferito quando in stadio terminale
4. Staff competente e professionalmente formato
5. Coinvolgimento del paziente e di chi lo assiste nel comprendere e gestire la sua condizione
Componenti
1. Gestione ottimizzata; scelte su stile di vita, terapia farmacologica e dispositivi
2. Educazione del paziente, con particolare enfasi sull'auto-cura e la gestione dei sintomi
3. Supporto psicologico al paziente e ai familiari che lo assistono
4. Follow-up post-dimissione (ambulatoriale; visite domiciliari, assistenza telefonica o telemonitoraggio)
5. Assistenza sanitaria facilmente accessibile, specie per prevenire e gestire gli episodi di riacutizzazione
6. Valutazione di (e conseguenti interventi appropriati): variazione di peso inspiegata, stato funzionale e nutrizionale, qualità di vita, disturbi del sonno, problemi psicosociali o altri reperti (es. valori laboratoristici)
7. Accesso alle opzioni di trattamento avanzato; terapia di supporto e cure palliative

- Raccomandare di consultare “Hfmatters.org”, offrendo aiuto e guidando il paziente nella navigazione del sito web, rispondendo ad eventuali domande.
- Invitare il paziente a farsi accompagnare da un familiare o da un amico.

Nella Tabella 12 sono riportati i principali argomenti che si raccomanda di includere.

9.4 Riabilitazione fisica

Numerosi dati sono concordi nell'evidenziare come nei pazienti con SC il condizionamento fisico mediante un programma di allenamento migliori la tolleranza all'esercizio e la QOL correlata allo stato di salute. Trial clinici e metanalisi incentrati su popolazioni di pazienti affetti da HFrEF hanno documentato che la riabilitazione fisica migliora la capacità di esercizio e la QOL. Alcune metanalisi anche riportato una riduzione della mortalità da tutte le cause e delle ospedalizzazioni per SC, anche se gli effetti sulla mortalità rimangono più incerti³²²⁻³²⁸. Nei pazienti che hanno dimostrato una stretta aderenza ai programmi di esercizio fisico è stata registrata una riduzione dei ricoveri ospedalieri³²⁹. L'allenamento ad intervalli ad alta intensità, per quei pazienti intenzionati e in grado di praticarlo, può portare verosimilmente ad un miglioramento del massimo consumo di ossigeno (VO₂)^{330,331}. Nei pazienti che presentano forme di malattia più gravi oppure fragili o con comorbidità devono essere presi in considerazione programmi di riabilitazione fisica da svolgere sotto supervisione⁹⁵.

Il condizionamento fisico contribuisce anche a migliorare la capacità di esercizio e la QOL³³²⁻³³⁵. Sebbene non siano disponibili dati sull'HFmrEF, si ritiene che i benefici osservati nelle altre forme di SC siano estendibili anche a questa categoria di pazienti.

Raccomandazioni per la riabilitazione fisica nei pazienti con scompenso cardiaco cronico

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'esercizio fisico è raccomandato in tutti i pazienti in grado di praticarlo per migliorare la capacità di esercizio e la QOL e per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC ^{324-328,335-337c} .	I	A
Nei pazienti con forme di malattia più gravi, oppure fragili o con comorbidità deve essere preso in considerazione un programma di riabilitazione cardiaca basato sull'esercizio fisico da svolgere sotto supervisione ^{93,324-327,338} .	Ila	C

QOL, qualità di vita; SC, scompenso cardiaco.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cNei pazienti in grado di aderire ad un programma di esercizio fisico.

9.5 Follow-up dello scompenso cardiaco cronico

9.5.1 Follow-up generale

Questa rappresenta un'area ancora relativamente poco studiata. I pazienti con SC, anche quelli con sintomatologia stabile e ben controllata, necessitano di follow-up al fine di garantire in maniera continuativa l'ottimizzazione della terapia, di identificare la progressione dei sintomi e delle comorbidità e di discutere eventuali modifiche dell'assistenza. Queste linee guida raccomandano follow-up periodici ad intervalli non superiori ai 6 mesi per valutare sintomatologia, frequenza cardiaca, ritmo cardiaco, PA, emocromo completo, elettroliti e funzione renale. I controlli devono essere più ravvicinati nei pazienti che sono stati dimessi di recente o che necessitano di titolazione della terapia. Non è ancora chiaro se i pazienti stabili debbano essere seguiti o meno da un cardiologo. Al-

Tabella 12. Educazione del paziente e auto-cura.

Argomento educativo	Obiettivo per il paziente e il caregiver	Comportamento professionale e strumenti educativi
Spiegazioni sullo SC	Comprendere la causa dello SC, i sintomi e la scelta del trattamento.	Fornire informazioni personalizzate.
Traiettoria dello SC	Comprendere la prognosi e le varie fasi possibili nella traiettoria dello SC. Prendere decisioni terapeutiche condivise che riconoscano la posizione del paziente nella traiettoria dello SC.	Dimostrarsi sensibili nel fornire informazioni sulla prognosi al momento della diagnosi, nel decidere le opzioni terapeutiche, nel caso di variazioni delle condizioni cliniche e ogniqualvolta lo richieda il paziente.
Trattamento medico		
Terapia farmacologica	Essere in grado di prendere decisioni condivise sulla terapia farmacologica. Comprendere le indicazioni, i benefici, l'importanza dell'aderenza a lungo termine a determinati farmaci, il dosaggio e gli effetti collaterali della terapia. Essere in grado di riconoscere i comuni effetti collaterali della terapia e sapere quali azioni intraprendere.	Fornire informazioni scritte e verbali su indicazioni, benefici, dosaggio, effetti ed effetti collaterali. Discutere gli aspetti pratici come l'orario di assunzione ottimale, cosa fare se si dimentica di assumere una dose, ecc. Discutere di eventuali impedimenti all'assunzione. Se necessario, fornire consigli sugli ausili di supporto come la scatola portapillole, i reminder elettronici, ecc. ³²⁰
Impianto di dispositivi	Essere in grado di prendere decisioni condivise sull'impianto di dispositivi. Comprendere le indicazioni, l'importanza, le aspettative e la necessità di controlli routinari del dispositivo impiantato e saper gestire eventuali eccezioni. Essere in grado di riconoscere le comuni complicanze (incluso il rischio di shock inappropriati del defibrillatore) e sapere quali azioni intraprendere.	Fornire informazioni scritte e verbali sull'importanza e le aspettative derivanti dal dispositivo impiantato e le possibili modalità di follow-up (monitoraggio remoto). Discutere delle aspettative e delle implicazioni riguardanti la guida dei veicoli. Identificare in maniera chiara quelle situazioni in cui il dispositivo deve essere disattivato o espantato. Coinvolgere il paziente e il caregiver nel processo decisionale.
Aspetti relativi all'auto-cura		
Attività ed esercizio	Praticare regolarmente attività fisica ed essere fisicamente attivo. Essere in grado di modulare l'attività fisica in base allo stato sintomatologico e alle situazioni personali.	Fornire consigli che tengano conto delle limitazioni fisiche e funzionali, quali fragilità e comorbilità. Fare riferimento ai programmi di esercizio fisico o ad altre modalità di attività fisica. Discutere di eventuali impedimenti, effetti collaterali o opportunità.
Sonno e respirazione	Riconoscere l'importanza del sonno e del riposo per la salute (CV). Essere in grado di riconoscere problemi correlati al sonno e sapere come ottimizzare il sonno.	Esaminare l'anamnesi del sonno. Discutere dell'importanza di un buon sonno e fornire consigli sulla "salute del sonno" (inclusa la tempistica per l'assunzione di diuretici). Prendere in considerazione di discutere dettagliatamente dei benefici e degli effetti nocivi della terapia farmacologica per alleviare i disturbi del sonno.
Liquidi	Prevenire un eccessivo introito di liquidi. Nei pazienti con SC severo/iponatriemia può essere presa in considerazione una restrizione idrica a 1.5-2 l/die allo scopo di migliorare i sintomi e lo stato di congestione. Evitare la disidratazione: in caso di restrizione idrica, aumentarne l'introito di liquidi nei periodi particolarmente caldi/umidi e/o se sopraggiunge nausea/vomito.	Fornire informazioni e discutere dei vantaggi e degli svantaggi di una restrizione idrica. Consigliare di regolare l'apporto di liquidi in base al peso, alle condizioni di temperatura e umidità elevate e alla comparsa di nausea/vomito. Rimodulare i consigli in caso di episodi di riacutizzazione e prendere in considerazione di modificarli nella fase di fine vita.
Sana alimentazione	Essere in grado di prevenire stati di malnutrizione e sapere cosa significhi mangiare sano, evitando un introito eccessivo di sale (>5 g/die) e mantenendo un peso corporeo salutare.	Discutere dell'attuale alimentazione e del ruolo del sale e dei micronutrienti. Discutere della necessità di assumere degli integratori nel caso di carenze nutrizionali, anche se non vi è una chiara definizione del ruolo di una supplementazione routinaria di micronutrienti ³²¹ .

(continua)

Tabella 12. (segue)

Alcool	Essere in grado di astenersi dal bere alcolici o di abusarne, soprattutto se si è affetti da CMP alcolica. Limitare l'introito di alcool secondo quanto raccomandato nelle linee guida per la prevenzione CV.	Adattare i consigli sull'introito di alcool in base all'eziologia dello SC; es. astensione in caso di CMP alcolica. Fornire informazioni e discutere dell'introito di alcool sulla base di quanto raccomandato nelle linee guida per la prevenzione CV (2 unità/die negli uomini e 1 unità/die per le donne) ^a .
Vaccinazione	Essere consapevoli della necessità della vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica.	Discutere dei benefici e degli eventuali impedimenti. Fornire consigli sui piani vaccinali locali.
Fumo e droghe ricreative	Essere consapevoli delle ripercussioni sulla salute del fumo e dell'uso di droghe ricreative. Smettere di fumare (anche le sigarette elettroniche) e di assumere droghe ricreative.	Fornire informazioni, discutere ed aiutare a prendere le decisioni. Indirizzare il paziente a consulto specialistico per la cessazione del fumo, la sospensione delle droghe e la terapia di disassuefazione. Prendere in considerazione l'indirizzamento a terapia cognitivo-comportamentale e di supporto psicologico se il paziente desidera smettere di fumare e di assumere droghe.
Viaggi, tempo libero, guida di autoveicoli	Essere in grado di pianificare un viaggio o le attività nel tempo libero in base alla propria capacità fisica. Essere in grado di prendere una decisione informata sulla guida di autoveicoli.	Fornire informazioni e discutere degli aspetti pratici relativi a lunghi viaggi, permanenza all'estero, esposizione al sole (effetti dell'amiodarone), località molto calde o umide (disidratazione) o ad altitudine elevata (ossigenazione). Fornire consigli pratici sul viaggiare quando si assume una terapia farmacologica o si è portatori di dispositivi (tenere le medicine nel bagaglio a mano, portare con sé l'elenco delle medicine, la tessera identificativa e la lista dei centri di trattamento). Fornire informazioni sulle normative locali/nazionali/internazionali sulla guida di autoveicoli.
Attività sessuale	Essere in grado di riprendere o adattare l'attività sessuale in base alla propria capacità fisica. Riconoscere eventuali problemi nell'attività sessuale e la loro correlazione con lo SC ed il relativo trattamento.	Fornire informazioni e discutere del fatto che non ci sono controindicazioni all'attività sessuale nei pazienti stabili con SC. Fornire consigli su come evitare i fattori che possono indurre problemi nell'attività sessuale. Discutere e prescrivere la terapia farmacologica disponibile in caso di problemi nell'attività sessuale. Indirizzare il paziente a consulenza specialistica se necessario.
Monitoraggio e auto-gestione dei sintomi	Monitorare e riconoscere eventuali cambiamenti dei segni e sintomi. Essere in grado di reagire appropriatamente ai cambiamenti dei segni e sintomi. Sapere come e quando contattare un professionista sanitario	Fornire informazioni personalizzate a sostegno dell'auto-gestione, ad es.: In caso di frequenti episodi di dispnea, edemi o aumento di peso ingiustificato >2 kg nell'arco di 3 giorni, il paziente potrebbe aumentare il dosaggio del diuretico e/o allertare il suo team sanitario.
Vivere con lo SC		
Aspetti psicologici	Essere in grado di condurre una vita serena. Essere in grado di chiedere aiuto in caso di problemi psicologici che possono verificarsi nel corso della traiettoria dello SC, come sintomi depressivi, ansia o umore depresso. Riconoscere che chi assiste il paziente così come i suoi familiari possono esserne fortemente affetti e possono aver bisogno di aiuto.	Fornire periodicamente informazioni sulla malattia, le opzioni di trattamento e l'auto-cura. Discutere periodicamente della necessità di supporto. Trattare o indirizzare ad uno specialista per il sostegno psicologico se necessario.

(continua)

Tabella 12. (segue)

Caregiver familiari e informali	Essere in grado di chiedere sostegno.	Discutere in che modo il caregiver ed i familiari preferiscono essere coinvolti. Coinvolgere il paziente e chi lo assiste mantenendo un atteggiamento rispettoso.
--	---------------------------------------	--

CMP, cardiomiopatia; CV, cardiovascolare; SC, scompenso cardiaco.

^{a1} 1 unità equivale a 10 ml di alcool puro (es. un bicchiere di vino, mezzo boccale di birra, 1 bicchierino di superalcolico).

cuni studi indicano che il follow-up possa essere effettuato in maniera appropriata nell'ambito delle cure primarie^{303,309} ma è pur vero che in molti contesti l'adozione degli interventi basati sull'evidenza è carente^{104,340} e diverse analisi indicano che l'assistenza e il follow-up ad opera di uno specialista dello SC, così come l'utilizzo di registri dedicati al miglioramento della qualità, possono portare ad una maggiore implementazione della terapia ottimale e ad outcome più favorevoli³⁴¹⁻³⁴³.

L'ECG deve essere eseguito su base annuale nell'ottica di identificare un aumento della durata del QRS³⁴⁴, che nel caso può candidare all'indicazione alla CRT. In alcuni casi l'ECG consente anche di rilevare la presenza di disturbi della conduzione e di FA.

Anche se non è generalmente necessaria l'esecuzione periodica di un esame ecocardiografico, questo deve essere ripetuto qualora si ravvisi un deterioramento delle condizioni cliniche ed è consigliabile 3-6 mesi dopo ottimizzazione della terapia convenzionale nei pazienti con HFrEF allo scopo di determinare se sia necessaria l'aggiunta di altri farmaci o l'impianto di dispositivo.

9.5.2 Monitoraggio tramite biomarker

Gli studi che hanno valutato l'uso dei biomarker, in particolare BNP e/o NT-proBNP, per guidare la terapia farmacologica nell'HFrEF sono giunti a conclusioni contrastanti³⁴⁵⁻³⁵². Indubbiamente sono entrambi dei validi marker prognostici ma in linea di massima non è chiaro quale vantaggio possa offrire una strategia basata sull'impiego dei biomarker rispetto all'applicazione assidua della terapia raccomandata dalle linee guida. Pertanto, sulla base delle attuali evidenze, non è raccomandata la determinazione routinaria di BNP e NT-proBNP per guidare la titolazione della terapia.

9.6 Telemonitoraggio

Il telemonitoraggio consente ai pazienti di fornire in remoto informazioni in formato digitale sul loro stato di salute così da supportare ed ottimizzare la loro assistenza. Possono essere raccolti e registrati nella cartella clinica elettronica i dati su sintomi, peso corporeo, frequenza cardiaca e PA da poter utilizzare per guidare il paziente (direttamente o tramite il professionista sanitario), per aggiustare la terapia o per richiedere ulteriori consigli. Il telemonitoraggio domiciliare (HTM) contribuisce a mantenere la qualità delle cure, facilita quando necessario l'accesso rapido all'assistenza, riduce i costi connessi agli spostamenti del paziente e riduce al minimo la frequenza delle visite in ambulatorio³⁵⁵. In molti paesi, l'interruzione forzata delle visite in presenza nel corso della recente pandemia COVID-19 ha fatto emergere alcuni dei potenziali vantaggi dell'HTM³⁵⁶.

Sono stati condotti diversi studi sull'HTM. Solitamente viene richiesto ai pazienti di effettuare le misurazioni e, analogamente a quanto avviene per molti altri aspetti della ge-

stione dello SC, l'aderenza può rivelarsi incompleta. Il servizio di HTM può essere erogato a livello locale, regionale o nazionale. Per i sistemi mirati ad ottimizzare l'assistenza anziché rilevare e gestire le emergenze mediche è richiesta l'operatività dello staff solo durante le ore lavorative convenzionali, mentre altri sistemi sono anche predisposti per offrire un supporto ogniqualvolta il paziente ne faccia richiesta. L'efficacia e la costo-efficacia di una strategia rispetto ad un'altra resta ancora da definire. I sistemi volti all'ottimizzazione continua dell'assistenza (approccio di mantenimento dello stato di salute) sembrano essere più efficaci rispetto a quelli mirati a prevenire e gestire gli episodi di aggravamento (una strategia che risente di un gran numero di falsi alert)³⁵⁷. L'HTM rappresenta un valido metodo per educare e motivare il paziente e per fornirgli assistenza, ma il servizio deve essere erogato in sinergia con le prestazioni sanitarie esistenti³⁵⁸.

In una revisione sistematica Cochrane del 2017 che ha identificato 39 studi sull'HTM, per lo più basati sulla valutazione di sintomi, peso corporeo, frequenza cardiaca, ritmo cardiaco e PA, l'uso di sistemi di HTM è risultato associato ad una riduzione della mortalità da ogni causa del 20% e delle ospedalizzazioni per SC del 37%³⁵⁹. Successivamente sono stati pubblicati alcuni studi neutri ma anche uno studio positivo^{357,360-364} che difficilmente potranno inficiare i risultati positivi evidenziati dalla revisione sistematica. Da sottolineare inoltre che, se il distanziamento sociale e l'agenda "green" rivestono un ruolo importante, l'HTM deve semplicemente dimostrare di non essere inferiore ai metodi assistenziali contemporanei per essere considerato una modalità appropriata di supporto alle cure³⁵⁶.

Resta tuttora da definire se le tecnologie indossabili per il monitoraggio del ritmo e della frequenza cardiaca o della congestione polmonare (sensore di bioimpedenza o radar polmonare) offrano dei benefici aggiuntivi rispetto all'HTM convenzionale³⁶⁵⁻³⁶⁷.

Molti dei dispositivi impiantati a scopo terapeutico sono in grado di fornire, in modalità wireless o in remoto, informazioni riguardanti sia il dispositivo stesso (stato del generatore e degli elettrocateteri) o le aritmie cardiache, sia i parametri fisiologici (frequenza cardiaca, attività, battito cardiaco, misurazioni bioimpedenziometriche). Esistono forti evidenze a sostegno del fatto che questo tipo di monitoraggio consenta di rilevare anticipatamente eventuali malfunzionamenti del dispositivo rispetto al monitoraggio convenzionale e che possa essere utile nell'identificare aritmie come la FA; tuttavia, esistono scarse evidenze che documentino una riduzione della mortalità o delle riospedalizzazioni per SC³⁶⁸⁻³⁷¹.

Sono disponibili anche dispositivi dotati della sola funzione di monitoraggio. I loop recorder impiantabili possono essere posizionati in sede sottocutanea per monitorare il ritmo e la frequenza cardiaca, l'attività cardiaca e la bioimpedenza. Alcuni dispositivi possono essere posizionati anche in arteria polmo-

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

nare per monitorare mediante un sensore wireless la pressione, anche se il lettore esterno necessario per rilevare il segnale del dispositivo è alquanto ingombrante e richiede la collaborazione del paziente. Un innalzamento della pressione polmonare diastolica può essere uno dei primi segni di congestione. Uno studio preliminare ma solido ha riportato una riduzione del rischio di riospedalizzazione per SC³⁷² ed un altro studio di più ampie dimensioni ha terminato l'arruolamento (GUIDE-HF)³⁷³.

In definitiva, l'HTM non invasivo può essere preso in considerazione nei pazienti con SC al fine di ridurre la mortalità CV e le riospedalizzazioni per cause CV o per SC, mentre si attendono ulteriori evidenze sul monitoraggio guidato dai sistemi impiantabili³⁷⁴.

Raccomandazioni per il telemonitoraggio

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con SC può essere preso in considerazione l'HTM non invasivo per ridurre il rischio di riospedalizzazione per SC o per cause CV e la mortalità CV ³⁷⁴ .	IIb	B
Nei pazienti sintomatici con SC può essere preso in considerazione il monitoraggio della pressione in arteria polmonare mediante un sistema di monitoraggio emodinamico wireless per migliorare l'outcome clinico ³⁷² .	IIb	B

CV, cardiovascolare; HTM, telemonitoraggio domiciliare; SC, scompenso cardiaco.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

10. SCOMPENSO CARDIACO AVANZATO

10.1 Epidemiologia, diagnosi e prognosi

In molti pazienti con SC si assiste alla progressione della malattia verso uno stadio avanzato caratterizzato da sinto-

mi persistenti nonostante terapia medica massimale³⁷⁵⁻³⁷⁷. La prevalenza di SC avanzato è in continuo aumento in conseguenza del numero crescente di pazienti affetti da SC, dell'invecchiamento della popolazione e dei trattamenti disponibili più efficaci che hanno determinato un miglioramento della sopravvivenza, ma la prognosi rimane tuttora sfavorevole con tassi di mortalità ad 1 anno compresi tra il 25% e il 75%³⁷⁸⁻³⁸⁰.

Nella Tabella 13 sono riportati i criteri aggiornati ESC/HFA 2018 per la definizione di SC avanzato³⁷⁶. Una FEVS gravemente ridotta, anche se di frequente riscontro, non è un'evidenza necessaria per porre diagnosi di SC avanzato in quanto può essere osservata anche nei pazienti con HFREF. Oltre ai criteri indicati, possono essere presenti danno d'organo extracardiaco indotto dallo SC (es. cachessia cardiaca, disfunzione epatica o renale) o ipertensione polmonare di tipo II, che tuttavia non prefigurano necessariamente una condizione di SC avanzato³⁷⁶.

Nei profili INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support), elaborati allo scopo di classificare i pazienti con una potenziale indicazione all'impianto di dispositivi di MCS duraturi, sono descritti i parametri clinici e le caratteristiche che depongono per la necessità di terapie avanzate (Tabella 14)³⁸¹. Tale classificazione ha anche dimostrato di essere utile nella stima della prognosi dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco d'urgenza³⁸² o ad impianto di dispositivo di assistenza VS (LVAD)³⁸³, nonché nella valutazione del rischio in pazienti ambulatoriali con SC avanzato³⁸⁴.

La stratificazione prognostica è importante per stabilire quando sia opportuno indirizzare il paziente ad un centro appropriato (in grado di fornire terapie per lo SC avanzato), per comunicare in maniera adeguata le aspettative ai pazienti e ai loro familiari e per pianificare le strategie di trattamento e di follow-up (Figura 4)³⁷⁶. Per i pazienti con controindicazioni alla MCS o al trapianto cardiaco devono essere prese in considerazione le cure palliative (vedi sezione 10.2.4).

Nonostante la disponibilità di numerosi parametri prognostici (Tabella 13 dell'Addenda online), è comunque dif-

Tabella 13. Criteri per la definizione di scompenso cardiaco avanzato.

Tutti i seguenti criteri devono essere presenti nonostante terapia medica ottimale:
1. Sintomi severi e persistenti di scompenso cardiaco [classe NYHA III (avanzata) o IV].
2. Disfunzione cardiaca severa definita da una o più delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • FEVS ≤30% • Insufficienza VD isolata (es. ARVC) • Anomalie valvolari severe non operabili • Anomalie congenite severe non operabili • Valori di BNP o NT-proBNP persistentemente elevati (o in aumento) e disfunzione diastolica severa o anomalie strutturali del VS (in base alle definizioni di HFpEF).
3. Episodi di congestione sistemica o polmonare con necessità di terapia diuretica e.v. ad alte dosi (o una combinazione di diuretici) o episodi di bassa portata con necessità di inotropi o farmaci vasoattivi o aritmie maligne con conseguente una o più ospedalizzazioni o visite non programmate negli ultimi 12 mesi.
4. Grave deterioramento della capacità di esercizio ritenuto ad eziologia cardiaca, con conseguente impossibilità a svolgere attività fisica o ridotta distanza percorsa al 6MWT (<300 m) o pVO ₂ <12 ml/kg/min o <50% del predetto.

6MWT, test del cammino dei 6 minuti; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; BNP, peptide natriuretico di tipo B; e.v., per via endovenosa; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; NYHA, New York Heart Association; pVO₂, consumo di ossigeno di picco; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

Modificata da³⁷⁶.

Tabella 14. Descrizione dei profili INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato.

Profilo	Tempistica di intervento
Profilo 1 – Shock cardiogeno critico Paziente con ipotensione potenzialmente fatale nonostante supporto inotropo a rapida intensificazione, ipoperfusione d'organo critica, spesso confermata da un peggioramento dell'acidosi e/o dei livelli di lattati. "Crash and burn".	Intervento definitivo necessario entro poche ore.
Profilo 2 – Declino progressivo Paziente con declino funzionale nonostante supporto inotropo e.v., può manifestarsi con peggioramento della funzionalità renale, carenze nutrizionali, incapacità a ripristinare un equilibrio volemico. "Sliding on inotropes". Descrive inoltre lo stato di declino dei pazienti intolleranti alla terapia con inotropi.	Intervento definitivo necessario entro pochi giorni.
Profilo 3 – Stabile ma dipendente da inotropi Paziente con stabilità della pressione arteriosa, della funzione d'organo, dello stato nutrizionale e dei sintomi con supporto inotropo continuo e.v. (o con dispositivo di supporto circolatorio temporaneo o entrambi), ma con ripetuti fallimenti dei tentativi di svezamento dal supporto a causa di ipotensione sintomatica ricorrente o disfunzione renale. "Dependent stability".	Intervento definitivo elettivo nell'arco di settimane o pochi mesi.
Profilo 4 – Frequent Flyer Il paziente può essere stabilizzato in condizioni prossime all'euvolemia, ma sperimenta quotidianamente sintomi di congestione a riposo o durante le normali attività quotidiane. Le dosi di diuretici sono in genere molto elevate. Devono essere prese in considerazione strategie gestionali e di monitoraggio più intensive che, in alcuni casi, possono comportare una scarsa compliance compromettendo di conseguenza l'outcome con qualsiasi terapia. Alcuni pazienti possono oscillare tra i profili 4 e 5.	Intervento definitivo elettivo nell'arco di settimane o pochi mesi.
Profilo 5 – Housebound Paziente asintomatico a riposo e durante le normali attività quotidiane, ma incapace di intraprendere qualsiasi altra attività, vivendo prevalentemente a casa. Il paziente è asintomatico a riposo senza sintomi congestivi ma può presentare una volemia sottostante elevata e refrattaria, spesso associata a insufficienza renale. Se il concomitante stato nutrizionale e la funzione d'organo sono marginali, il paziente potrebbe essere a rischio più elevato rispetto al profilo 4 e richiedere un intervento definitivo.	Urgenza variabile, dipende dal mantenimento dello stato nutrizionale, dalla funzione d'organo e dal livello di attività.
Profilo 6 – Limitazione all'esercizio Paziente senza evidenze di sovraccarico di liquidi, asintomatico a riposo, durante le normali attività quotidiane e le piccole attività fuori casa, ma con affaticamento dopo i primi minuti di qualsiasi attività fisica significativa. L'attribuzione di questi sintomi ad un sottostante deficit cardiaco richiede un'accurata misurazione del picco di consumo di ossigeno, in alcuni casi con monitoraggio emodinamico per confermare la gravità della disfunzione cardiaca. "Walking wounded".	Urgenza variabile, dipende dal mantenimento dello stato nutrizionale, dalla funzione d'organo e dal livello di attività.
Profilo 7 – Classe NYHA III avanzata Paziente senza episodi attuali o recenti di instabilità del bilancio idrico, asintomatico e in grado di tollerare attività fisiche solo di grado lieve.	Il trapianto o il supporto circolatorio potrebbero non essere indicati al momento.
Modificatori di profilo	
MCS temporanei – Possono modificare il profilo unicamente nei pazienti ospedalizzati. Comprendono IABP, ECMO, TandemHeart, LVAD, Impella.	Profili 1, 2, 3
Aritmie – Possono modificare qualsiasi profilo. Comprendono le tachiaritmie ventricolari ricorrenti che nell'ultimo periodo hanno contribuito in maniera sostanziale alla compromissione clinica, con frequenti shock dell'ICD o la necessità di defibrillatore esterno, solitamente più di 2 volte alla settimana.	Profili 1-7
Frequenti episodi di riacutizzazione dello SC – Caratterizzano quei pazienti che necessitano di frequenti visite in emergenza od ospedalizzazioni per terapia diuretica, ultrafiltrazione, o terapia vasoattiva e.v. temporanea. Possono essere definiti episodi frequenti il verificarsi di almeno due visite in emergenza/ospedalizzazioni negli ultimi 3 mesi o tre negli ultimi 6 mesi.	Profilo 3 se a domicilio, 4, 5, 6. Raramente per il profilo 7.

ECMO, ossigenazione extracorporea a membrana; e.v., per via endovenosa; IABP, contropulsore aortico; ICD, defibrillatore impiantabile; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; MCS, supporto meccanico al circolo; NYHA, New York Heart Association; SC, scompenso cardiaco.

Modificata da³⁸¹.

facile predire l'outcome e questo fa sì che i pazienti vengono spesso indirizzati troppo tardi ai centri per lo SC avanzato. L'identificazione dei segni di allerta nei pazienti che ancora non manifestano i sintomi tipici della fase avanzata può consentire un "referral" più tempestivo in maniera che l'impianto di sistemi di MCS e il trapianto cardiaco possano essere offerti prima che si sviluppi insufficienza d'organo (Figura 5; Tabella 14 dell'Addenda online)^{376,386}. Ai fini di un'adeguata gestione dei pazienti è fondamentale l'istituzione di un modello organizzativo tra i centri con diversi livelli di complessità delle cure, basato su una rete "Hub and Spoke"³⁷⁶.

10.2 Trattamento

Nei pazienti con SC avanzato in attesa di essere sottoposti ad impianto di dispositivo di MCS a lungo termine o a trapianto cardiaco possono essere necessari una terapia farmacologica o un sistema di MCS a breve termine.

10.2.1 Terapia farmacologica o sostitutiva renale

Gli agenti inotropi possono migliorare i parametri emodinamici riducendo i segni di congestione, aumentando la portata cardiaca ed agevolando la perfusione periferica, verosimilmente contribuendo a prevenire un aggravamento della funzione d'organo, anche se questo resta da dimostrare. Di contro, gli inotropi tradizionali possono indurre ischemia miocardica e/o tachiaritmie peggiorando il decorso clinico^{387,388}, ma possono essere utilizzati come strategia palliativa per alleviare i sintomi in quei pazienti per i quali non vi sono opzioni di trattamento alternative. Nei pazienti ambulatoriali può essere presa in considerazione l'infusione intermittente di inotropi a lungo termine allo scopo di migliorare la classe funzionale e la QOL^{389,390}.

Il decorso clinico del paziente con SC avanzato si caratterizza spesso da insufficienza renale e resistenza ai diuretici dell'ansa. In questi casi può essere utile in prima istanza raddoppiare il dosaggio del diuretico e, qualora la risposta resti ancora subottimale, può essere presa in considerazione la somministrazione concomitante di diuretici tiazidici o metolazone (vedi sezione 11.3.3)¹⁴⁵. Nei pazienti non responsivi al trattamento con diuretici deve essere valutata l'opportunità di instaurare una terapia sostitutiva renale. L'ultrafiltrazione è uno degli approcci più frequentemente utilizzato e può essere presa in considerazione nei casi di diuretico-resistenza, anche se i dati relativi agli effetti sull'outcome sono incerti^{391,392}.

10.2.2 Assistenza meccanica al circolo

I sistemi di MCS determinano un miglioramento della sopravvivenza e dei sintomi nei pazienti con SC avanzato ed il loro impiego deve essere preso in considerazione nei differenti scenari descritti in Tabella 15. Le indicazioni all'impianto di dispositivi di MCS a breve o a lungo termine devono basarsi sui profili INTERMACS (Tabella 14, Figura 4).

ASSISTENZA MECCANICA AL CIRCOLO A BREVE TERMINE

I dispositivi di MCS a breve termine sono indicati per correggere le condizioni critiche di ipoperfusione d'organo ed ipossia che contraddistinguono lo shock cardiogeno. Possono essere utilizzati per un breve, limitato periodo di tempo, per alcuni giorni fino a diverse settimane, allo scopo di ripristinare un'adeguata perfusione degli organi vitali e del sistema nervoso centrale e di contrastare l'acidosi e l'insufficienza multiorgano in attesa che si definisca più chiaramente l'andamento del

paziente, sia che si tratti di recupero della funzione cardiaca, di transizione ad un sistema di MCS duraturo o a trapianto cardiaco o, in taluni casi, verso un approccio di tipo palliativo. L'assistenza al paziente portatore di un dispositivo di MCS a breve termine è complessa e richiede specifiche competenze, oltre ad apposite programmazioni per procedere alla rimozione del supporto in caso di mancato ripristino della funzione cardiaca e cerebrale. I sistemi di MCS a breve termine devono essere utilizzati nei pazienti con profilo INTERMACS 1 o 2 come ponte alla decisione (BTD), ponte al recupero della funzione cardiaca (BTR), ponte ad altra terapia ponte (BTB) con MCS a lungo termine o trapianto cardiaco d'urgenza (Figura 4)³⁹⁴. Ulteriori dettagli sui sistemi di MCS a breve termine sono riportati nella sezione 11.4 dell'Addenda supplementare.

ASSISTENZA MECCANICA AL CIRCOLO A LUNGO TERMINE

I sistemi di MCS a lungo termine sono indicati in pazienti selezionati quando la terapia medica si riveli insufficiente o l'impianto di dispositivo di MCS a breve termine non abbia portato al ripristino della funzione cardiaca o ad un miglioramento clinico. Possono essere utilizzati allo scopo di prolungare la sopravvivenza e migliorare la QOL o per mantenere in vita il paziente fino al trapianto (come ponte al trapianto, BTT) o per consentire la risoluzione delle controindicazioni al trapianto (ponte alla candidatura, BTC) o come terapia di destinazione (DT) (Tabella 15).

I sistemi di MCS a lungo termine devono essere presi in considerazione nei pazienti con profilo INTERMACS 2-4 e in quelli con profilo INTERMACS 5-6 che presentano caratteristiche di alto rischio. Nei pazienti con insufficienza cardiaca senza altre forme di danno d'organo irreversibile che hanno conseguito un miglioramento delle condizioni con MCS a breve termine rispetto al profilo INTERMACS 1 iniziale possono anche qualificarsi per un sistema di MCS a lungo termine (Figura 4)^{376,378,383,395-402}. Le caratteristiche dei pazienti potenzialmente candidabili ad impianto di LVAD sono riportate nella Tabella 16.

Per i dettagli sui dispositivi di MCS a lungo termine ed i relativi studi si rimanda alla Tabella 15 dell'Addenda online.

I tassi attuali di sopravvivenza a 2 anni nei pazienti portatori di LVAD a flusso continuo di ultima generazione sono paragonabili a quelli post-trapianto cardiaco, anche se gravati da eventi avversi che condizionano negativamente la QOL. Tra i pazienti con LVAD a flusso continuo è stata riportata una sopravvivenza attuariale dell'80% a 1 anno e del 70% a 2 anni^{403,404}. Nello studio MOMENTUM 3 la sopravvivenza a 2 anni è risultata dell'84.5% e la sopravvivenza libera da ictus invalidante o senza necessità di reintervento per malfunzionamento dell'LVAD è stata del 76.9% con i dispositivi dotati di pompa centrifuga⁴⁰⁵. Lo sviluppo di LVAD a levitazione magnetica ha determinato una significativa riduzione dei malfunzionamenti della pompa dovuti alla formazione di trombi. Sempre nel MOMENTUM 3, la necessità di reintervento per sostituzione del dispositivo è stata del 2.3% a 2 anni, di cui solo lo 0.6% era imputabile a trombosi della pompa. L'incidenza di ictus (in particolare di ictus invalidante), sanguinamenti maggiori ed emorragie gastrointestinali è risultata inferiore nei pazienti che avevano ricevuto un LVAD con pompa centrifuga rispetto a quelli in cui era stato impiantato un LVAD con pompa a flusso assiale. Tuttavia, l'incidenza complessiva di eventi emorragici, tromboembolismo e infezione della dri-

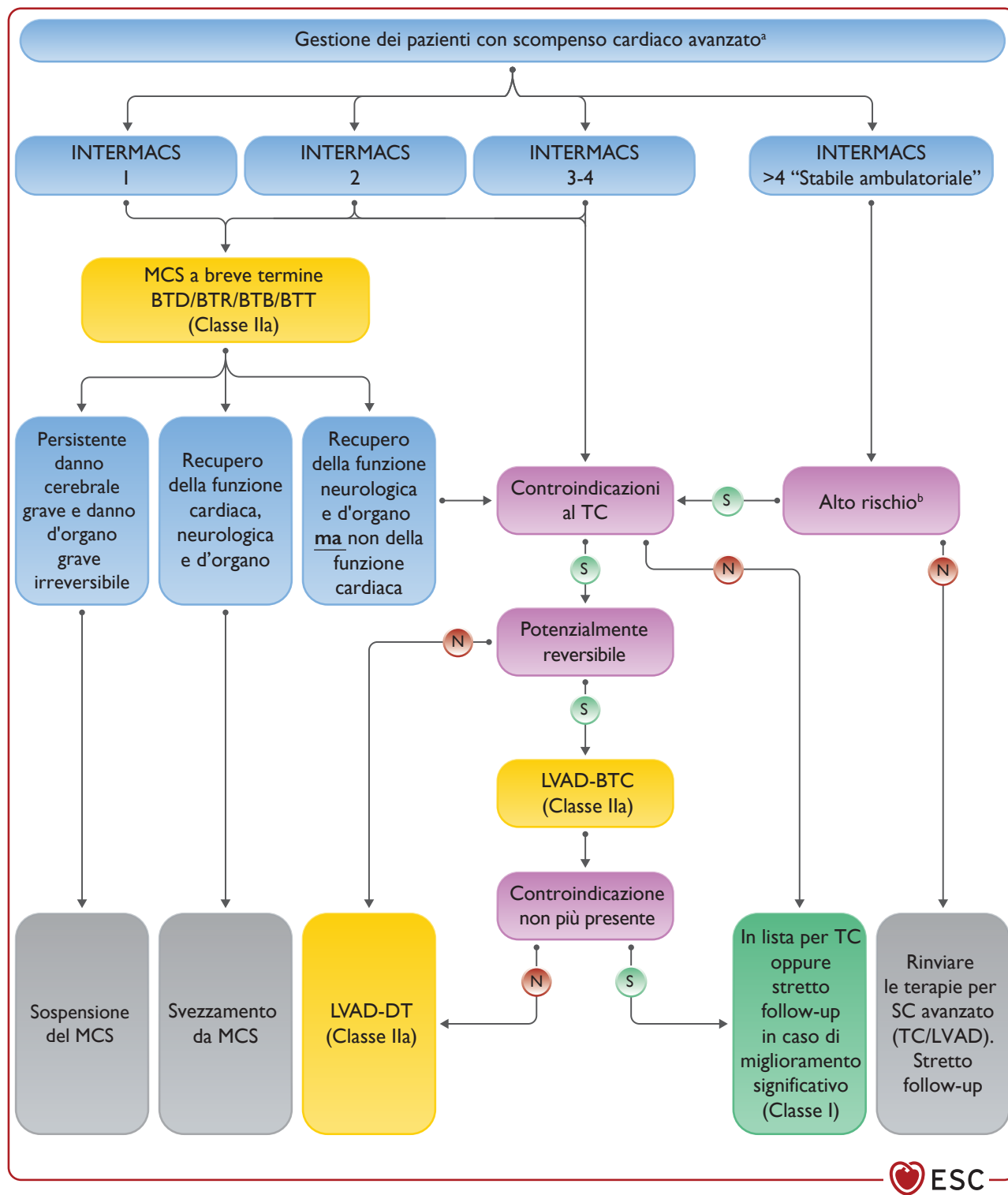


Figura 4. Algoritmo per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato.

AC, amiloidosi cardiaca; BTB, ponte ad altra terapia ponte; BTC, ponte alla candidatura; BTD, ponte alla decisione; BTR, ponte al recupero della funzione cardiaca; BTT, ponte al trapianto; CMI, cardiomiopatia ipertrofica; DT, terapia di destinazione; ESC, Società Europea di Cardiologia; HFA, Heart Failure Association; INTERMACS, Interagency Registry for Mechanical Assisted Circulatory Support; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; MCS, assistenza meccanica al circolo; SC, scompenso cardiaco; TC, trapianto cardiaco.

^aQuesto algoritmo può essere applicato a tutti i pazienti con SC avanzato definito sulla base dei criteri ESC/HFA³⁷⁶, ad eccezione dei pazienti con CMI, AC, storm aritmico, cardiopatie congenite dell'adulto e angina refrattaria.

^bRiospedalizzazione, danno d'organo progressivo, congestione refrattaria, incapacità ad eseguire il test da sforzo cardiopolmonare o consumo di ossigeno di picco <12 ml/kg/min o <50% del predetto³⁸⁵.

Le raccomandazioni di Classe I sono contrassegnate dal colore verde, quelle di Classe IIa dal colore giallo (per ulteriori dettagli sulle classi delle raccomandazioni si rimanda alla Tabella 1).

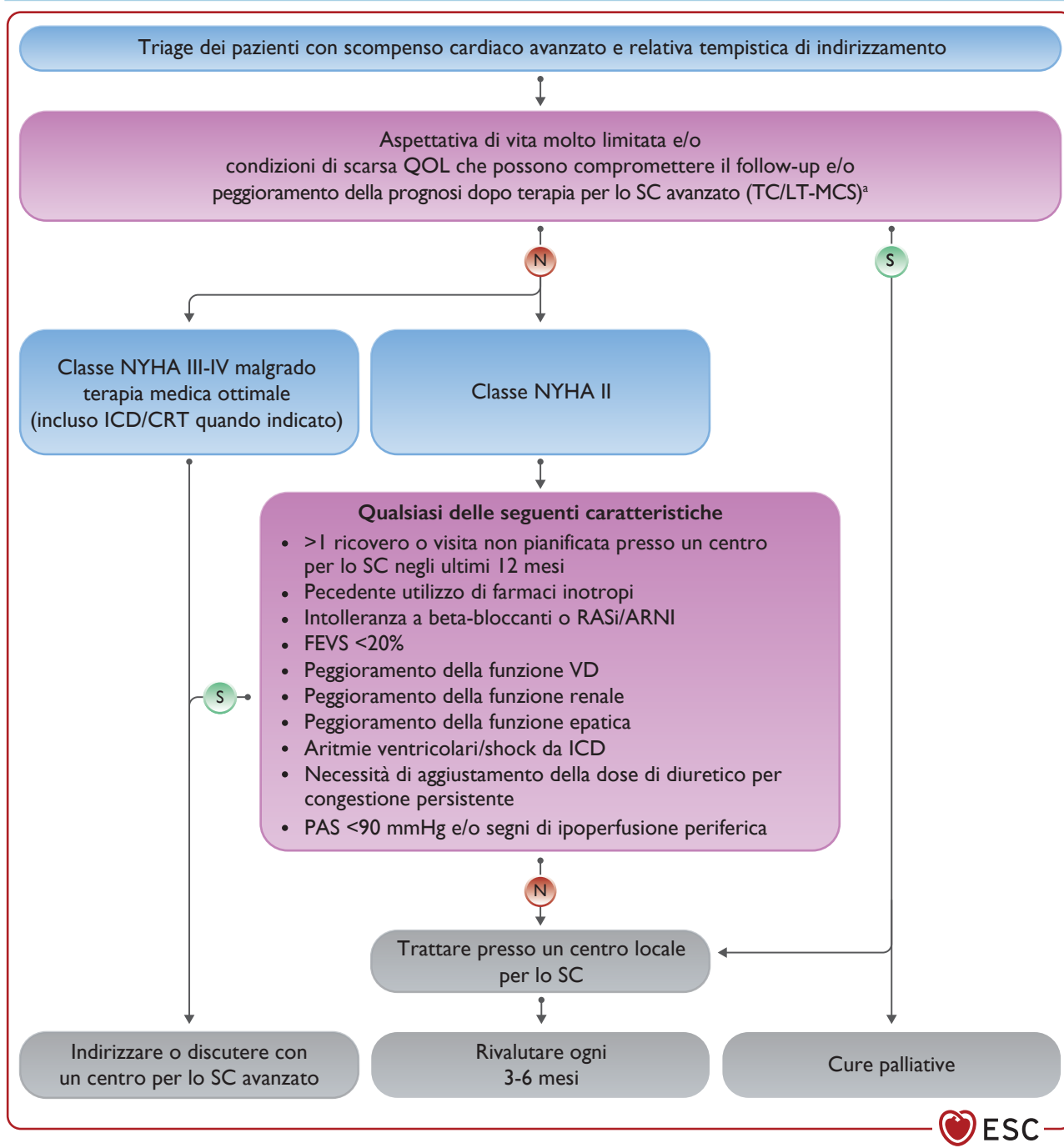


Figura 5. Triage dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato e relativa tempistica per l'indirizzamento³⁷⁶.

ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, defibrillatore impiantabile; LT-MCS, assistenza meccanica al circolo a lungo termine; NYHA, New York Heart Association; PAS, pressione arteriosa sistolica; QOL, qualità di vita; RASi, inibitore del sistema renina-angiotensina; SC, scompenso cardiaco; TC, trapianto cardiaco; VD, ventricolare destra.

^aUna ridotta aspettativa di vita può essere dovuta a comorbidità maggiori quali cancro, demenza, disfunzione d'organo allo stadio terminale; altre condizioni che possono compromettere il follow-up o peggiorare la prognosi dopo trattamento comprendono la fragilità, il decadimento cognitivo irreversibile, disordini psichiatrici o fattori psicosociali.

veline è risultata analoga a quella osservata con i dispositivi delle precedenti generazioni⁴⁰².

I dati a 2 anni sull'impiego nel mondo reale di LVAD con pompa centrifuga a levitazione magnetica derivati dal registro ELEVATE hanno documentato una sopravvivenza complessiva del 74.5%, con un'incidenza di sanguinamento gastrointesti-

nale del 9.7%, di ictus del 10.2% e di trombosi della pompa dell'1.5%⁴⁰⁶. Nel registro IMACS è stato proposto un nuovo endpoint composito, costituito oltre che dalla sopravvivenza anche dalla QOL e dall'occorrenza di eventi avversi, allo scopo di guidare il processo decisionale. Il cosiddetto "vivere bene ad 1 anno", definito come libertà da morte, ictus, emorra-

Tabella 15. Termini descrittivi delle differenti indicazioni all'assistenza meccanica al circolo.

Ponte alla decisione (BTD)/ Ponte ad altra terapia ponte (BTB)	Utilizzo di sistemi di MCS a breve termine (ECMO o Impella) in pazienti con shock cardiogeno fino al raggiungimento di condizioni emodinamiche stabili e adeguata perfusione d'organo, esclusione delle controindicazioni ai sistemi di MCS a lungo termine (danno cerebrale post-rianimazione) e possibilità di valutare altre opzioni di trattamento compresa la terapia con VAD a lungo termine o il trapianto cardiaco.
Ponte alla candidatura (BTC)	Utilizzo di sistemi di MCS (generalmente LVAD) per migliorare la funzione degli organi vitali e/o per rendere candidabile a trapianto cardiaco un paziente ritenuto non candidabile.
Ponte al trapianto (BTT)	Utilizzo di sistemi di MCS (LVAD, BiVAD o TAH) per mantenere in vita un paziente che sarebbe altrimenti ad alto rischio di morte prima del trapianto fino a quando non sia disponibile un cuore da donatore.
Ponte al recupero della funzione cardiaca (BTR)	Utilizzo di sistemi di MCS (a breve o lungo termine) per mantenere in vita il paziente fino a quando non sia stata ripristinata una funzione cardiaca tale da consentire la rimozione del dispositivo.
Terapia di destinazione (DT)	Utilizzo di sistemi di MCS (LVAD) a lungo termine in alternativa al trapianto nei pazienti con SC allo stadio terminale non candidabili a trapianto.

BiVAD, dispositivo di assistenza biventricolare; ECMO, ossigenazione extracorporea a membrana; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; MCS, assistenza meccanica al circolo; SC, scompenso cardiaco; VAD, dispositivo di assistenza ventricolare; TAH, cuore artificiale.

gia con necessità di intervento, dispositivo di assistenza VD, sostituzione della pompa o infezione correlata al dispositivo nei primi 12 mesi, è stato riportato nel 56.8% dei pazienti sottoposti ad impianto isolato di LVAD con pompa centrifuga a flusso continuo³⁸³.

Lo studio REMATCH, seppur ormai datato, è stato l'unico RCT di confronto tra LVAD come DT vs OMT in pazienti con SC avanzato, classe NYHA IV e con controindicazione al trapianto. Lo studio ha evidenziato una minore mortalità da ogni causa in associazione all'impianto di LVAD rispetto alla terapia medica (endpoint primario), anche se i tassi di mortalità a 2 anni sono risultati elevati in entrambi i bracci di trattamento³⁷⁸. Altri studi non erano randomizzati (INTRIPID, ROADMAP)^{396,407,408} o hanno confrontato dispositivi diversi (ADVANCE, ENDURANCE, MOMENTUM 3)^{399,402,409}. Le due strategie di impianto precoce di LVAD vs terapia medica con impianto di LVAD solo in caso di grave deterioramento delle condizioni del paziente sono attualmente in corso di valutazione nello studio prospettico Early-VAD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02387112). Inoltre, lo studio prospettico randomizzato SweVAD (Swedish evaluation of LVAD) sta confrontando gli effetti sulla sopravvivenza dell'impianto di LVAD come DT vs terapia medica nei pazienti con SC avanzato non candidabili a trapianto cardiaco (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02592499)⁴¹⁰.

10.2.3 Trapianto cardiaco

In assenza di controindicazioni, il trapianto cardiaco costituisce tuttora il "gold standard" per il trattamento dello SC avanzato, con una sopravvivenza a 1 anno di circa il 90% ed una sopravvivenza mediana di 12.5 anni^{385,411,412}. Il trapianto migliora significativamente la QOL e lo stato funzionale, anche se, per ragioni non ben chiare, la percentuale di pazienti che riprendono a lavorare è al di sotto di quella attesa⁴¹². Oltre alla disfunzione primaria del graft, le principali problematiche post-impianto riguardano l'efficacia o gli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva (es. rigetto, infezione, vasculopatia coronarica, disfunzione tardiva del graft, tumori, insufficienza renale, ipertensione, diabete mellito).

La carenza di donatori è ancora oggi la principale limitazione al trapianto di cuore e, di conseguenza, sono stati ampliati i criteri di donazione estendendo i limiti di età per i

Tabella 16. Pazienti potenzialmente eleggibili ad impianto di dispositivo di assistenza ventricolare sinistra.

Pazienti con sintomatologia severa persistente nonostante terapia medica ottimale o terapia con dispositivi in assenza di disfunzione ventricolare destra severa e/o IT severa, con un background psicosociale stabile e senza controindicazioni maggiori^a, che presentano almeno una delle seguenti condizioni:

- FEVS <25%, incapacità a svolgere esercizio fisico per lo SC o, qualora in grado di sottoporsi al test da sforzo cardiopolmonare, con VO₂ di picco <12 ml/kg/min e/o <50% del predetto.
- ≥3 ospedalizzazioni per SC negli ultimi 12 mesi senza evidenti cause precipitanti.
- Dipendenza da terapia con inotropi e.v. o sistema temporaneo di MCS.
- Progressiva disfunzione d'organo (peggioramento della funzione renale e/o epatica, ipertensione polmonare di tipo II, cachessia cardiaca) dovuta a ridotta perfusione e non ad inadeguata pressione di riempimento ventricolare (PCWP ≥20 mmHg e PAS ≤90 mmHg o indice cardiaco ≤2 l/min/m²).

e.v., per via endovenosa; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; IT, insufficienza tricuspide; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; MCS, assistenza meccanica al circolo; PAS, pressione arteriosa sistolica; PCWP, pressione di incuneamento capillare polmonare; VO₂, consumo di ossigeno.

^aPer background psicosociale stabile si intende accertata comprensione della tecnologia o paziente che vive nello stesso nucleo familiare con il supporto di un caregiver (cioè, vivere da solo ed uno scarso background psicologico costituiscono una controindicazione all'impianto di LVAD). Altre controindicazioni maggiori comprendono la controindicazione a terapia anticoagulante orale a lungo termine, infezioni, disfunzione renale severa e aritmie ventricolari.

donatori, in particolare in Europa. Inoltre, è necessaria un'accurata selezione del ricevente, basata sull'aspettativa di vita pre- e post-trapianto (entrambe influenzate dalle condizioni preoperatorie e dalle comorbidità).

Le principali indicazioni e controindicazioni al trapianto cardiaco sono elencate nella Tabella 17^{376,385}.

Tabella 17. Trapianto cardiaco: indicazioni e controindicazioni.

Indicazioni
SC avanzato ³⁷⁶
Impossibilità ad attuare strategie terapeutiche alternative, se non LVAD come BTT
Controindicazioni
Infezione in fase attiva ^a
Malattia cerebrovascolare o arteriopatia periferica severa
Ipertensione polmonare farmacologicamente irreversibile (prendere in considerazione l’impianto di LVAD nel caso di elevate resistenze vascolari polmonari con successiva rivalutazione per stabilire l’eventuale eleggibilità)
Tumore a cattiva prognosi (in collaborazione con l’oncologo per la stratificazione del rischio individuale di progressione o recidiva tumorale che tende ad aumentare con la terapia immunosoppressiva)
Disfunzione epatica irreversibile (cirrosi) o disfunzione renale irreversibile (es. clearance della creatinina <30 ml/min/1.73 m ²). Può essere preso in considerazione il trapianto combinato cuore-fegato o cuore-rene
Malattie sistemiche con coinvolgimento multiorgano
Altre gravi comorbilità con prognosi sfavorevole
BMI >35 kg/m ² prima del trapianto (si raccomanda un calo ponderale mirato a conseguire un BMI <35 kg/m ²)
Abuso di alcool o droghe
Instabilità psicologica tale da compromettere un appropriato follow-up e un regime terapeutico intensivo post-trapianto
Supporto sociale insufficiente ai fini dell’aderenza alle cure nel contesto ambulatoriale

BMI, indice di massa corporea; BTT, ponte al trapianto; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; SC, scompenso cardiaco.

^aUn’infezione in fase attiva rappresenta una controindicazione relativa al trapianto e, al contrario, in alcuni casi di LVAD infetti può essere un’indicazione.

Adattata da Crespo-Leiro MG et al.³⁷⁶

Un’infezione in fase attiva rappresenta una controindicazione relativa al trapianto ma, al contrario, in alcuni casi di LVAD infetti può essere un’indicazione. L’età avanzata non costituisce una controindicazione assoluta e, anche se i pazienti di età <65 anni sono candidati verosimilmente più appropriati in ragione della loro aspettativa di vita complessiva, la maggior parte dei programmi sono estesi a pazienti fino a 70 anni di età e devono necessariamente tenere conto tanto dell’età biologica quanto di quella anagrafica, nonché della complessità dell’intervento chirurgico (pregresse sternotomie, irradiazione mediastinica, cardiopatie congenite dell’adulto (ACHD)).

Il percorso decisionale per il trapianto o l’impianto di LVAD non è mai semplice ed è unico per ogni paziente. L’eleggibilità a ciascuna opzione può cambiare in base alle specifiche condizioni di ciascun paziente, che possono anch’esse modificarsi nel tempo. Anche altri fattori, non correlati al paziente, possono influenzare il processo decisionale, come il tempo in lista d’attesa, l’esperienza chirurgica del Centro e le risorse disponibili⁴¹³.

Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
I pazienti potenzialmente candidabili ad impianto di dispositivo di MCS a lungo termine devono avere una buona compliance, un’appropriata capacità di gestione del dispositivo e un supporto psicosociale ⁴¹⁴⁻⁴¹⁶ .	I	C
Il trapianto cardiaco è raccomandato nei pazienti con SC avanzato refrattario alla terapia medica o con dispositivi, che non presentano controindicazioni assolute.	I	C
I sistemi di MCS a lungo termine devono essere presi in considerazione nei pazienti con HFrEF avanzato nonostante terapia medica ottimale o terapia con dispositivi che non sono candidabili a trapianto cardiaco o ad altre opzioni chirurgiche e che non presentano disfunzione ventricolare destra severa, al fine di ridurre il rischio di morte e di migliorare la sintomatologia ^{378,396,397,401,402,404,417} .	IIa	A
I sistemi di MCS a lungo termine devono essere presi in considerazione nei pazienti con HFrEF avanzato refrattario alla terapia medica ottimale o alla terapia con dispositivi come ponte al trapianto al fine di migliorare la sintomatologia, ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e di morte prematura ^{398-400,402,404} .	IIa	B
La terapia sostitutiva renale deve essere presa in considerazione nei pazienti con sovraccarico di volume refrattario e insufficienza renale allo stadio terminale.	IIa	C
La terapia con inotropi e/o vasopressori in infusione continua può essere presa in considerazione nei pazienti con bassa portata cardiaca ed evidenza di ipoperfusione d’organo come ponte all’impianto di dispositivo di MCS o al trapianto cardiaco ^{389,390} .	IIb	C
L’ultrafiltrazione può essere presa in considerazione nei pazienti con sovraccarico di volume refrattario non responsivi alla terapia diuretica ^{391,392} .	IIb	C

HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; MCS, assistenza meccanica al circolo; SC, scompenso cardiaco.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

10.2.4 Controllo dei sintomi e cure di fine vita

Se da un lato la traiettoria della malattia di ciascun paziente con SC è unica, dall’altro esiste un pattern generalizzabile di declino graduale, contrassegnato da episodi di deterioramento acuto che possono esitare in morte improvvisa o a decesso per progressione dello SC. Non appena viene posta la diagnosi di SC avanzato deve essere comunicata al paziente la traiettoria della malattia, delineando anticipatamente la pianificazione successiva. Le indicazioni alle cure palliative e le relative componenti fondamentali sono riportate nelle Tabelle 18 e 19^{312,418}.

Tabella 18. Pazienti con scompenso cardiaco nei quali prendere in considerazione le cure di fine vita.

Progressivo declino funzionale (fisico e mentale) e dipendenza nello svolgere la maggior parte delle attività della vita quotidiana.
Sintomi severi di scompenso cardiaco con scarsa QOL nonostante terapia farmacologica e non farmacologica ottimale.
Frequenti ospedalizzazioni o altri episodi gravi di riacutizzazione nonostante terapia ottimale.
Quando non candidabile a trapianto cardiaco e ad impianto di dispositivo di MCS.
Cachessia cardiaca.
Ritenuto clinicamente prossimo alla fine della vita.

MCS, assistenza meccanica al circolo; QOL, qualità di vita.

Tabella 19. Componenti fondamentali di un servizio di cure palliative nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato.

Deve essere incentrato sul miglioramento e sul mantenimento della QOL del paziente e dei suoi familiari fino al decesso.
Deve prevedere la frequente valutazione dei sintomi (inclusi la dispnea e il dolore) derivanti dallo scompenso cardiaco avanzato e di altre comorbidità mirando ad alleviare i sintomi.
Deve prevedere la possibilità di sostegno psicologico e spirituale in base alle necessità.
Deve includere la pianificazione di cure avanzate, tenendo conto delle preferenze relative al luogo per il decesso e ai tentativi di rianimazione (inclusa la disattivazione di dispositivi come l'ICD ed i sistemi di MCS a lungo termine che può comportare una decisione in team multidisciplinare).

ICD, defibrillatore impiantabile; MCS, assistenza meccanica al circolo; QOL, qualità di vita.

Per i pazienti con SC è stato proposto un approccio in team alle cure palliative e di fine vita⁴¹⁹ e sono stati riportati anche specifici modelli di cure palliative per i pazienti con SC avanzato, che determinano una riduzione delle ospedalizzazioni, pur senza chiari effetti sulla sopravvivenza, e un certo miglioramento della QOL e dei sintomi^{420,421}.

La valutazione dei sintomi deve essere eseguita periodicamente mediante valutazione clinica oppure utilizzando appositi sistemi come la Numeric Rating Scale, l'Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) o ESAS-HF e la Integrated Palliative care Outcome Scale.

Deve essere presa in considerazione l'eventualità di alleviare la sintomatologia prevedendo ulteriori interventi in aggiunta alla OMT:

- Dispnea: possono essere prese in considerazione ripetute somministrazioni di oppioidi anche se la loro efficacia non è dimostrata^{422,423}. In corso di trattamento con oppioidi, il paziente deve essere guidato sui possibili effetti collaterali quali costipazione e nausea, ritenzione urinaria e alterazione dello stato mentale. Le benzodiazepine possono essere prese in considerazione come trattamento di seconda o terza scelta, quando gli oppioidi e altri presidi non farmacologici non siano risultati efficaci nel controllare la dispnea. Una concentrazione di ossigeno più elevata nell'aria inspirata può fornire sollievo dalla dispnea.

- Dolore: può essere utile la gestione non farmacologica. In linea generale, gli oppioidi, l'ossicodone, l'idromorfone e il fentanyl sono considerati opzioni sicure e possono essere somministrati per via orale, e.v. e transdermica, specialmente in ambito ospedaliero o nel contesto delle cure palliative o in hospice⁴²⁴.
- Ansia e depressione: deve essere offerto un trattamento convenzionale adeguato.

Le decisioni proattive e la pianificazione preventiva delle cure palliative e di fine vita devono essere documentate, riviste periodicamente e comunicate regolarmente a quanti sono coinvolti nell'assistenza del paziente. Gli operatori sanitari devono assicurarsi che, laddove possibile, siano rispettate le preferenze del paziente e di chi lo assiste, tenendo conto anche del fatto che il paziente può non esprimere alcuna preferenza o può non essere in grado di farlo (es. a causa di sintomi depressivi o deterioramento cognitivo).

11. SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

11.1 Epidemiologia, diagnosi e prognosi

Per SC acuto si intende la rapida o graduale insorgenza di sintomi e/o segni di SC, la cui gravità è tale da indurre il paziente a richiedere con urgenza l'attenzione del medico, con conseguente ricovero ospedaliero non programmato o acceso in pronto soccorso. Nei pazienti con SC acuto deve essere eseguita una valutazione d'urgenza iniziando o intensificando il trattamento, sia per via e.v. che interventistico. Lo SC acuto rappresenta una delle cause primarie di ospedalizzazione nei soggetti di età >65 anni ed è associato ad elevati tassi di mortalità e riospedalizzazione che superano anche il 45%. La mortalità intraospedaliera è compresa tra il 4-10%⁴²⁵⁻⁴²⁸, quella ad 1 anno post-dimissione tra il 25-30%^{104,426,427,429,430}.

Lo SC acuto può essere di nuova insorgenza o, più frequentemente, può manifestarsi come riacutizzazione di uno SC cronico. Rispetto ai pazienti con riacutizzazione dello SC cronico, quelli con SC di nuova insorgenza possono andare incontro ad una più elevata mortalità intraospedaliera⁴²⁵ ma presentano una minore mortalità post-dimissione e tassi inferiori di riospedalizzazione^{425,428,431,432}. Nei pazienti con disfunzione cardiaca preesistente, alcuni specifici fattori estrinseci possono precipitare lo SC acuto ma senza esserne la diretta causa (Tabella 16 dell'Addenda online). La gravità clinica e la traiettoria intraospedaliera sono determinati dalla complessa interazione tra i fattori precipitanti, il substrato cardiaco sottostante e le comorbidità del paziente.

Il work-up diagnostico dello SC acuto ha inizio al momento del primo contatto medico e prosegue durante l'intero percorso iniziale del paziente, avendo come obiettivo quello di identificare il tipo di presentazione clinica e di diagnosticare, e quindi trattare tempestivamente, le cause potenzialmente reversibili, i fattori precipitanti o le condizioni coesistenti minacciose per la vita (Figura 6). I test diagnostici da eseguire sono descritti nella Tabella 20. Oltre alla valutazione clinica dei segni e sintomi, il work-up diagnostico comprende l'esecuzione di un ECG e possibilmente di un esame ecocardiografico. Per confermare la diagnosi di SC acuto possono essere previste ulteriori indagini, come la radiografia del torace e l'ultrasonografia polmonare, soprattutto quando non sia possibile effettuare la determinazione dei PN. In caso di diagnosi incerta, quando sia disponibile il test per i marcatori cardiaci si deve procedere alla misurazione

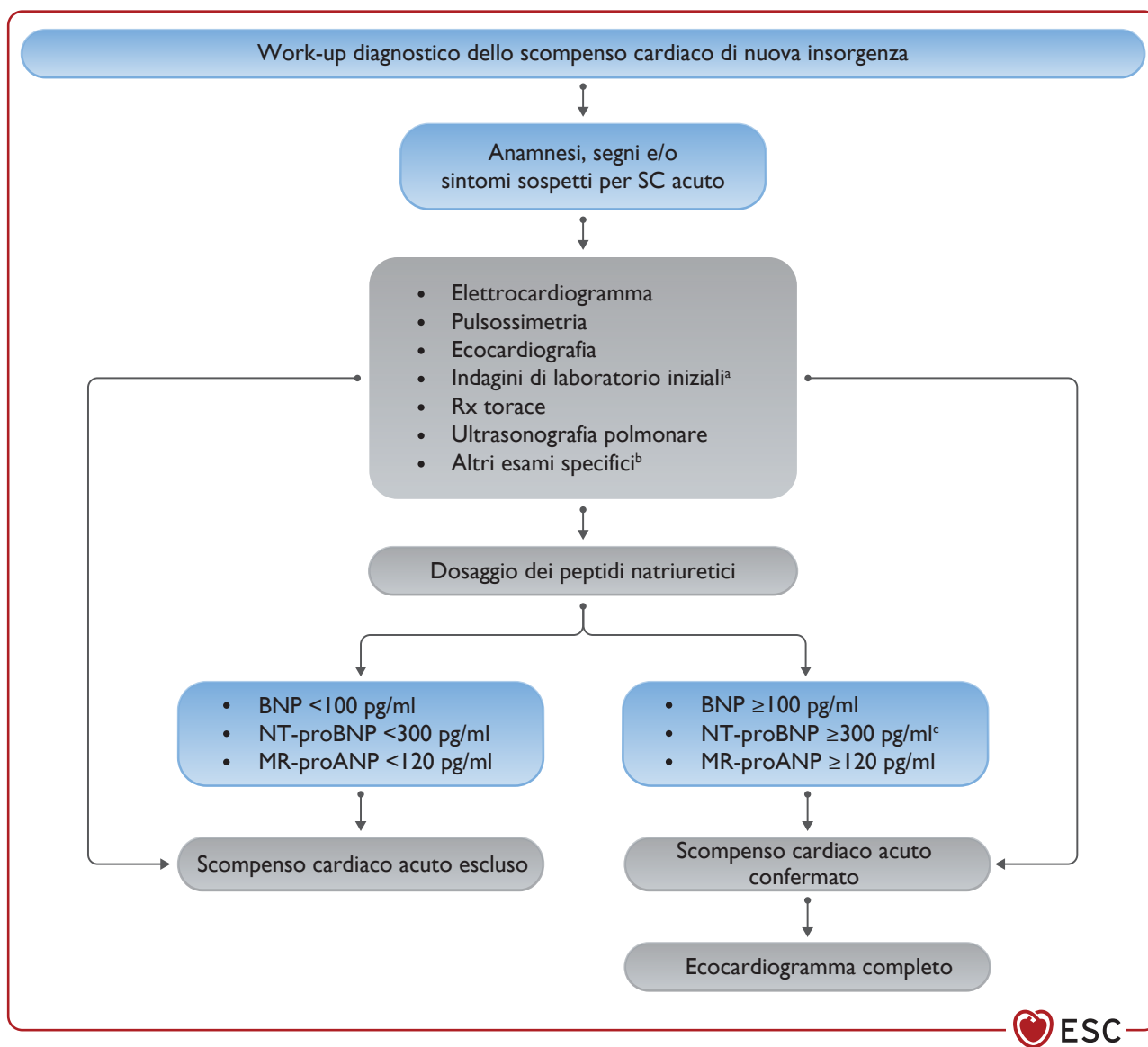


Figura 6. Work-up diagnostico dello scompenso cardiaco acuto.

BNP, peptide natriuretico di tipo B; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; MR-proANP, frammento medio-regionale del propeptide natriuretico atriale; SC, scompenso cardiaco; SCA, sindrome coronarica acuta; TC, tomografia computerizzata; TSH, ormone tireotropo.

^aGli esami laboratoristici iniziali comprendono: troponina, creatinina sierica, elettroliti, azotemia e urea, TSH, test di funzionalità epatica, nonché D-dimero e procalcitonina in caso di sospetta embolia polmonare o infezione, emogasanalisi arteriosa in caso di distress respiratorio e lattati in caso di ipoperfusione.

^bEsami specifici comprendono l'angiografia coronarica in caso di sospetta SCA e la TC in caso di sospetta embolia polmonare.

^cValori che confermano la diagnosi di SC acuto: >450 pg/ml se di età <55 anni, >900 pg/ml se di età tra 55-75 anni e >1800 pg/ml se di età >75 anni^{433,434}.

dei livelli plasmatici dei PN (BNP o NT-proBNP o MR-proANP) che, se nel range di normalità (BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml e MR-proANP <120 pg/ml) rendono improbabile la diagnosi di SC^{74,433-435}. Tuttavia, occorre tenere presente che elevati valori di PN possono riscontrarsi in moltissime condizioni sia cardiache che extracardiache (Tabella 6), così come ridotte concentrazioni possono essere presenti in alcuni pazienti con riacutizzazione dello SC avanzato terminale, obesi, con edema polmonare "flash" o insufficienza VD. Livelli elevati possono essere osservati nei pazienti con concomitante FA e/o compromissione della funzione renale⁷⁴.

Tra gli altri test laboratoristici, la determinazione delle troponine è utile per identificare la presenza di sindrome coronarica acuta (SCA), anche se nella maggior parte dei pazienti con SC acuto risultano elevate⁴³⁶⁻⁴³⁸. L'ulteriore rilevazione delle concentrazioni di azotemia o urea, creatinina sierica, elettroliti (sodio, potassio e cloruro) o antigene carboidratico 125 può contribuire a personalizzare il trattamento^{439,440}. La presenza di disfunzione epatica identifica i pazienti con una prognosi sfavorevole⁴⁴¹. Nei pazienti con SC acuto di nuova diagnosi deve essere valutato l'ormone tireotropo (TSH), in quanto sia l'ipotiroidismo che l'ipertiroidismo

Tabella 20. Test diagnostici per i pazienti con scompenso cardiaco acuto.

Test	Tempistica di esecuzione	Possibili risultati	Valore diagnostico per SC	Indicazione
ECG	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^{a,b} , pre-dimissione	Aritmie, ischemia miocardica	Di esclusione di SCA o aritmie	Raccomandato
Rx torace	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^a	Congestione, infezione polmonare	Di conferma	Può essere preso in considerazione
LUS	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^a , pre-dimissione	Congestione	Di conferma	Può essere preso in considerazione
Ecocardiografia	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^a , pre-dimissione	Congestione, disfunzione cardiaca, cause meccaniche	Maggiore	Raccomandato
Peptidi natriuretici (BNP, NT-proBNP, MR-proANP)	Al ricovero, pre-dimissione	Congestione	Elevato valore predittivo negativo	Raccomandato
Troponina sierica	Al ricovero	Danno miocardico	Di esclusione di SCA	Raccomandato
Creatinina sierica	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^a , pre-dimissione	Disfunzione renale	Nessuno	Raccomandato per la valutazione prognostica
Elettroliti sierici (sodio, potassio, cloruro)	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^a , pre-dimissione	Disordini elettrolitici	Nessuno	Raccomandato per la valutazione prognostica e per il trattamento
Livelli di ferro (transferrina, ferritina)	Pre-dimissione	Carenza marziale	Nessuno	Raccomandato per la valutazione prognostica e per il trattamento
TSH	Al ricovero	Ipo/ipertiroidismo	Nessuno	Raccomandato in caso di sospetto ipo/ipertiroidismo
D-dimero	Al ricovero	Embolia polmonare	Utile per escludere l'embolia polmonare	Raccomandato in caso di sospetta embolia polmonare
Procalcitonina	Al ricovero	Polmonite	Utile per la diagnosi di polmonite	Può essere preso in considerazione in caso di sospetta polmonite
Lattato	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^a	Acidosi lattica	Utile per valutare lo stato di perfusione	Raccomandato in caso di sospetta ipoperfusione periferica
Pulsossimetria ed emogasanalisi arteriosa	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^a	Insufficienza respiratoria	Utile per valutare la funzione respiratoria	Raccomandato in caso di sospetta insufficienza respiratoria

BNP, peptide natriuretico di tipo B; ECG, elettrocardiogramma; LUS, ecografia polmonare; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; MR-proANP, frammento medio-regionale del propeptide natriuretico atriale; SC, scompenso cardiaco; TSH, ormone tireotropo.

^aIn base alle condizioni cliniche.

^bIn base alle condizioni cliniche può essere preso in considerazione il monitoraggio ECG continuo.

dismo sono dei fattori precipitanti. L'emogasanalisi arteriosa deve essere eseguita quando sia necessaria una misura esatta della pressione parziale di O₂ e CO₂ (es. in pazienti con distress respiratorio). Nei pazienti con shock cardiogeno devono essere misurati i livelli di lattato e pH, mentre in caso di sospetta embolia polmonare acuta devono essere misurate le concentrazioni di D-dimero. I livelli plasmatici di procalcitonina possono essere utilizzati per la diagnosi di polmonite e quando risultano superiori a 0.2 µg/l possono costituire un'indicazione alla terapia antibiotica, anche se in uno studio prospettico controllato una strategia basata sulla determinazione routinaria della procalcitonina non ha dimostrato

alcun impatto sull'outcome⁴⁴². I parametri di pulsossimetria devono essere registrati routinariamente al momento della prima presentazione del paziente con SC acuto e potrebbe rendersi necessario un monitoraggio continuo nelle prime ore o giorni^{443,444}.

11.2 Presentazioni cliniche

Possono essere descritte quattro principali presentazioni cliniche dagli aspetti potenzialmente sovrapponibili^{1,425,445} e principalmente basate sulla presenza di segni di congestione e/o ipoperfusione periferica a cui corrispondono differenti trattamenti (Tabella 21)^{1,425-427,432,446,447}.

Tabella 21. Presentazioni cliniche dello scompenso cardiaco acuto.

	Riacutizzazione dello scompenso cardiaco	Edema polmonare acuto	Insufficienza ventricolare destra isolata	Shock cardiogeno
Meccanismi principali	Disfunzione VS Ritenzione idro-salina renale	Aumentato postcarico e/o predominante disfunzione diastolica VS Valvulopatia	Disfunzione VD e/o ipertensione polmonare pre-capillare	Disfunzione cardiaca severa
Causa principale dei sintomi	Accumulo di fluidi, elevata pressione intraventricolare	Ridistribuzione dei fluidi ai polmoni e insufficienza respiratoria acuta	Elevata pressione venosa centrale e spesso ipoperfusione sistemica	Ipo-perfusione sistemica
Insorgenza	Graduale (giorni)	Rapida (ore)	Graduale o rapida	Graduale o rapida
Principali alterazioni emodinamiche	Elevate LVEDP e PCWP ^a Portata cardiaca bassa o normale PAS normale-bassa	Elevate LVEDP e PCWP ^a Portata cardiaca normale PAS normale-alta	Elevata RVEDP Portata cardiaca bassa PAS bassa	Elevate LVEDP e PCWP ^a Portata cardiaca bassa PAS bassa
Principali presentazioni cliniche^{1,446}	Congesto e caldo o Asciutto e freddo	Congesto e caldo ^b	Asciutto e freddo o Congesto e freddo	Congesto e freddo
Trattamento principale	Diuretici Agenti inotropi/vasopressori (in caso di ipoperfusione periferica/ipotensione) Sistema di MCS a breve termine o RRT se necessaria	Diuretici Vasodilatatori ^b	Diuretici per congestione periferica Agenti inotropi/vasopressori (in caso di ipoperfusione periferica/ipotensione) Sistema di MCS a breve termine o RRT se necessaria	Agenti inotropi/vasopressori Sistema di MCS a breve termine RRT

LVEDP, pressione telediastolica ventricolare sinistra; MCS, assistenza meccanica al circolo; PAS, pressione arteriosa sistolica; PCWP, pressione di incuneamento capillare polmonare; RRT, terapia sostitutiva renale; RVEDP, pressione telediastolica ventricolare destra; VD, ventricolare destra; VS, ventricolare sinistra.

^aPuò essere normale in presenza di bassa portata cardiaca.

^bIn alcuni rari casi, il profilo congesto e freddo può richiedere l'uso di inotropi e/o vasopressori.

11.2.1 Riacutizzazione dello scompenso cardiaco

La riacutizzazione dello SC (ADHF) è la forma più frequente di SC acuto, responsabile del 50-70% delle presentazioni^{426,427,432}, e si verifica generalmente nei pazienti con storia di SC e pregressa disfunzione cardiaca nell'intero spettro di FEVS, in alcuni casi associata anche a disfunzione VD. A differenza del fenotipo caratterizzato da edema polmonare acuto, ha un'insorgenza più graduale e la principale alterazione è costituita da ritenzione idrica con conseguente congestione sistemica. In alcuni casi lo stato di congestione si associa ad ipoperfusione⁴²⁶. L'obiettivo del trattamento è quello di identificare i fattori precipitanti, migliorare lo stato di congestione e, più raramente, correggere l'ipoperfusione (Figura 7).

11.2.2 Edema polmonare acuto

L'edema polmonare acuto è correlato alla congestione polmonare. I criteri clinici per la diagnosi di edema polmonare acuto includono la dispnea con ortopnea, l'insufficienza respiratoria (ipossiemia-iperapnea), la tachipnea, una frequenza respiratoria >25 atti/min e aumento del lavoro respiratorio⁴⁴⁸.

Quando vi sia l'indicazione, devono essere istituite tre terapie: (1) l'ossigenoterapia mediante l'applicazione della pressione positiva continua delle vie aeree, la ventilazione non invasiva a pressione positiva e/o l'impiego di cannule nasali ad alto flusso; (2) la somministrazione di diuretici e.v.; e (3) la somministrazione di vasodilatatori e.v. in presenza di elevati valori di PA

sistolica (PAS) allo scopo di ridurre il postcarico VS (Figura 8). In alcuni casi di SC avanzato, l'edema polmonare acuto può associarsi a bassa portata cardiaca e, in questa evenienza, è indicata la terapia con inotropi, vasopressori e/o sistemi di MCS al fine di ripristinare un'adeguata perfusione d'organo.

11.2.3 Insufficienza ventricolare destra isolata

L'insufficienza VD induce un aumento della pressione ventricolare e atriale destra e congestione sistemica, potendo anche compromettere la pressione di riempimento del ventricolo sinistro e riducendo in ultimo la portata cardiaca sistemica per effetto dell'interdipendenza ventricolare⁴⁴⁹.

La prima opzione di trattamento per la congestione venosa è rappresentata il più delle volte dai diuretici. La noradrenalina e/o gli inotropi sono indicati in presenza di bassa portata cardiaca e instabilità emodinamica, con una preferenza per gli inotropi in grado di ridurre le pressioni di riempimento cardiaco (levosimendan, inibitori della fosfodiesterasi di tipo III). Poiché gli agenti inotropi possono aggravare l'ipotensione arteriosa, quando opportuno possono essere somministrati in associazione alla noradrenalina (Figura 9)⁴⁴⁹.

11.2.4 Shock cardiogeno

Lo shock cardiogeno è una sindrome dovuta a una disfunzione cardiaca primaria che provoca un'inadeguata portata cardiaca unitamente ad uno stato di ipoperfusione tissutale

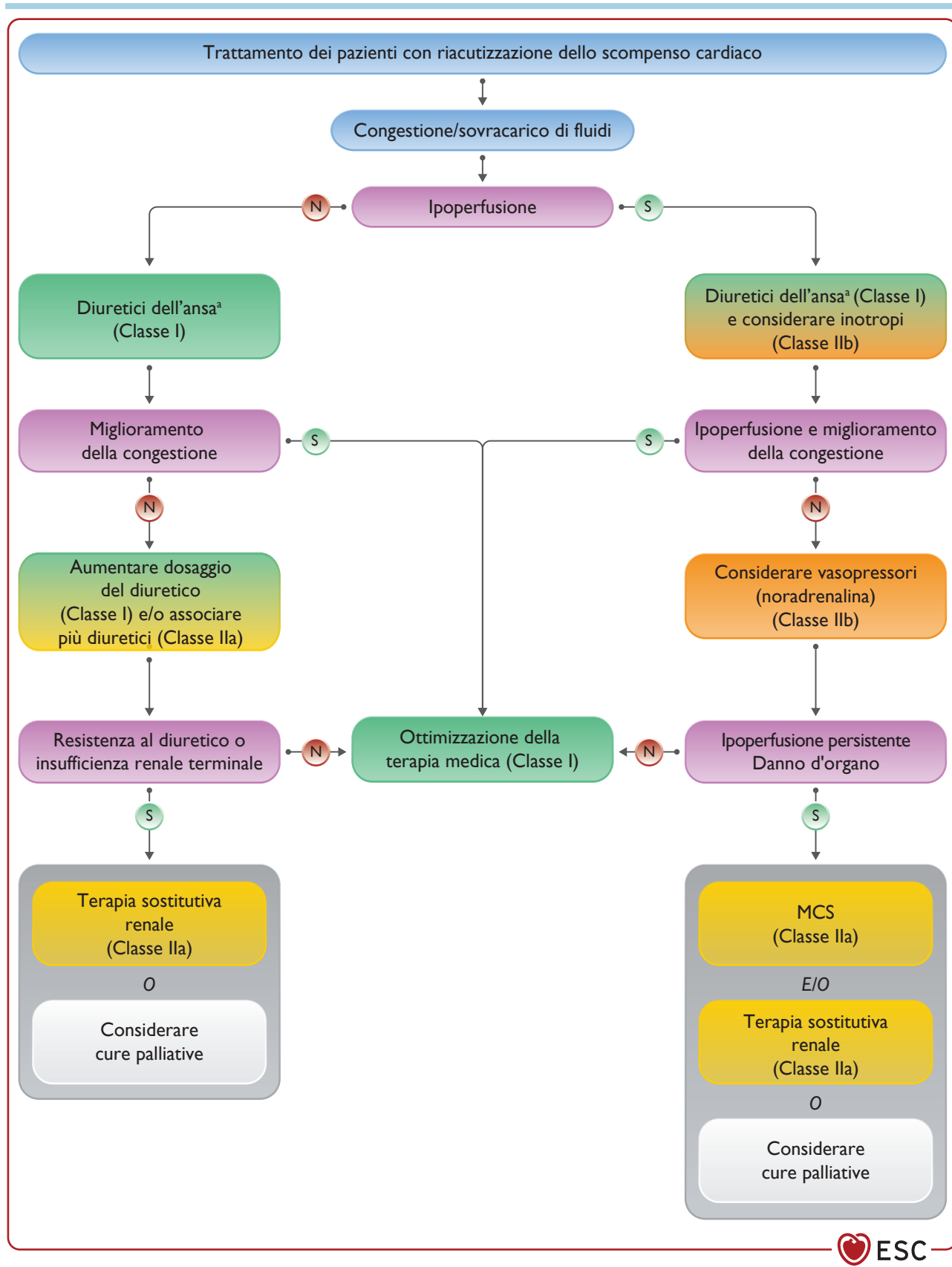


Figura 7. Trattamento dei pazienti con riattivazione dello scompenso cardiaco.

MCS, assistenza meccanica al circolo.

³Indipendentemente dallo stato di ri-perfusione, si raccomanda la terapia con diuretici a dosi adeguate e uno stretto monitoraggio della diuresi (v. Figura 13).

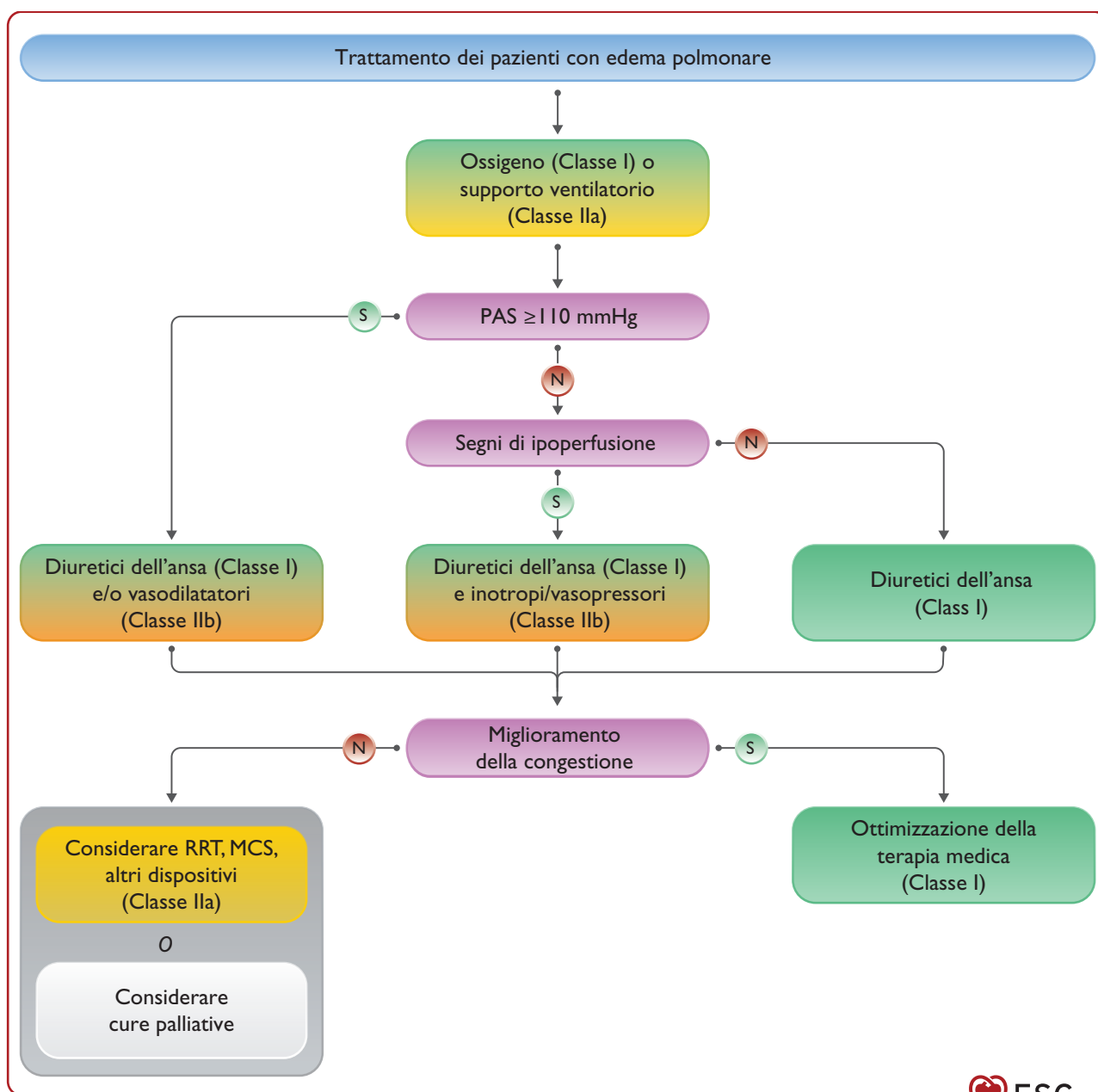


Figura 8. Trattamento dei pazienti con edema polmonare. MCS, assistenza meccanica al circolo; PAS, pressione arteriosa sistolica; RRT, terapia sostitutiva renale.

potenzialmente fatale che può esitare in insufficienza multiorgano e morte⁴⁵⁰⁻⁴⁵². L'insulto cardiaco responsabile della grave compromissione della performance cardiaca può essere acuto, in conseguenza della perdita di tessuto miocardico (IM acuto, miocardite), o progressivo come si osserva nei pazienti con riacutezza dello SC cronico che manifestano un declino nella stabilità della malattia dovuto alla naturale progressione dello SC avanzato e/o a specifici fattori precipitanti⁴²⁶.

La diagnosi di shock cardiogeno richiede la presenza di segni clinici di ipoperfusione, quali estremità fredde e cute umida, oliguria, confusione mentale, vertigini e ridotta pressione pulsatoria. Inoltre, comporta il riscontro di manifestazioni biochimiche di ipoperfusione, un aumento della creatinina sierica, acidosi

metabolica ed elevati livelli sierici di lattato, indicativi di ipossia tissutale e alterato metabolismo cellulare che determinano disfunzione d'organo^{437,453}. Da sottolineare che l'ipoperfusione non si accompagna sempre ad ipotensione, in quanto la PA può risultare preservata per effetto della vasocostrizione compensatoria (con/senza agenti pressori), anche se ciò compromette la perfusione tissutale e l'apporto di ossigeno^{426,427,450,454}.

Nei pazienti con shock cardiogeno è importante intervenire nel più breve tempo possibile, procedendo fondamentalmente all'identificazione precoce e al trattamento delle cause sottostanti con contestuale stabilizzazione delle condizioni emodinamiche e trattamento della disfunzione d'organo (Figura 10; sezione 11.1 e Figura 2 dell'Addenda supplementare).

11.3 Trattamento

11.3.1 Aspetti generali

Il trattamento si suddivide in tre fasi (preospedaliera, intraospedaliera e pre-dimissione), ognuna delle quali ha obiettivi diversi e si avvale di approcci differenti (Figura 11).

FASE PREOSPEDALIERA

In questa fase, i pazienti con SC acuto devono essere sottoposti a monitoraggio non invasivo, comprensivo di pulsossimetria, PA, frequenza cardiaca e respiratoria ed ECG continuo, da istituire entro pochi minuti, possibilmente già in

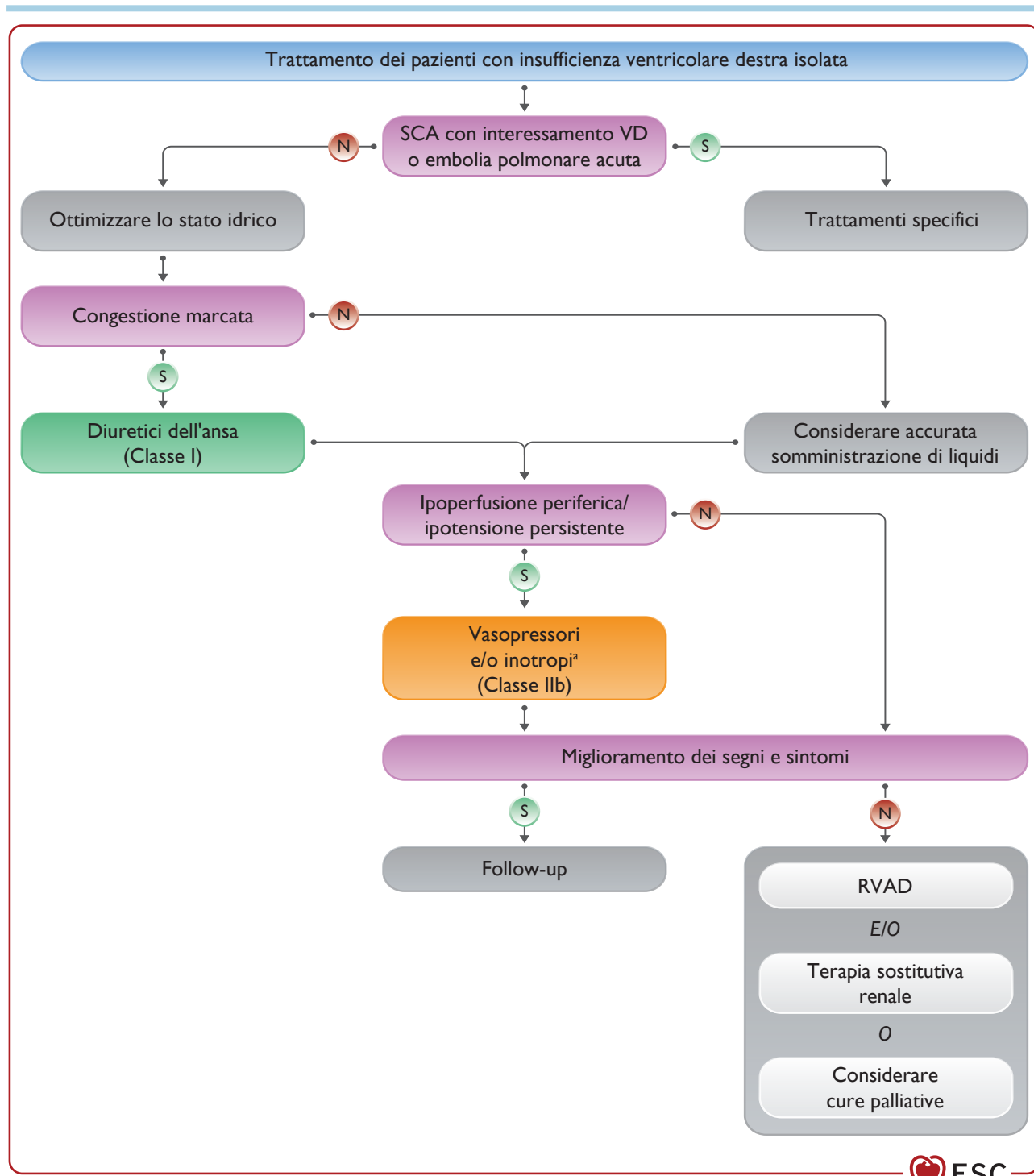


Figura 9. Trattamento dei pazienti con insufficienza ventricolare destra. RVAD, dispositivo di assistenza ventricolare destra; SCA, sindrome coronarica acuta; VD, ventricolare destro. ^aSola terapia con inotropi in caso di ipoperfusione senza ipotensione.

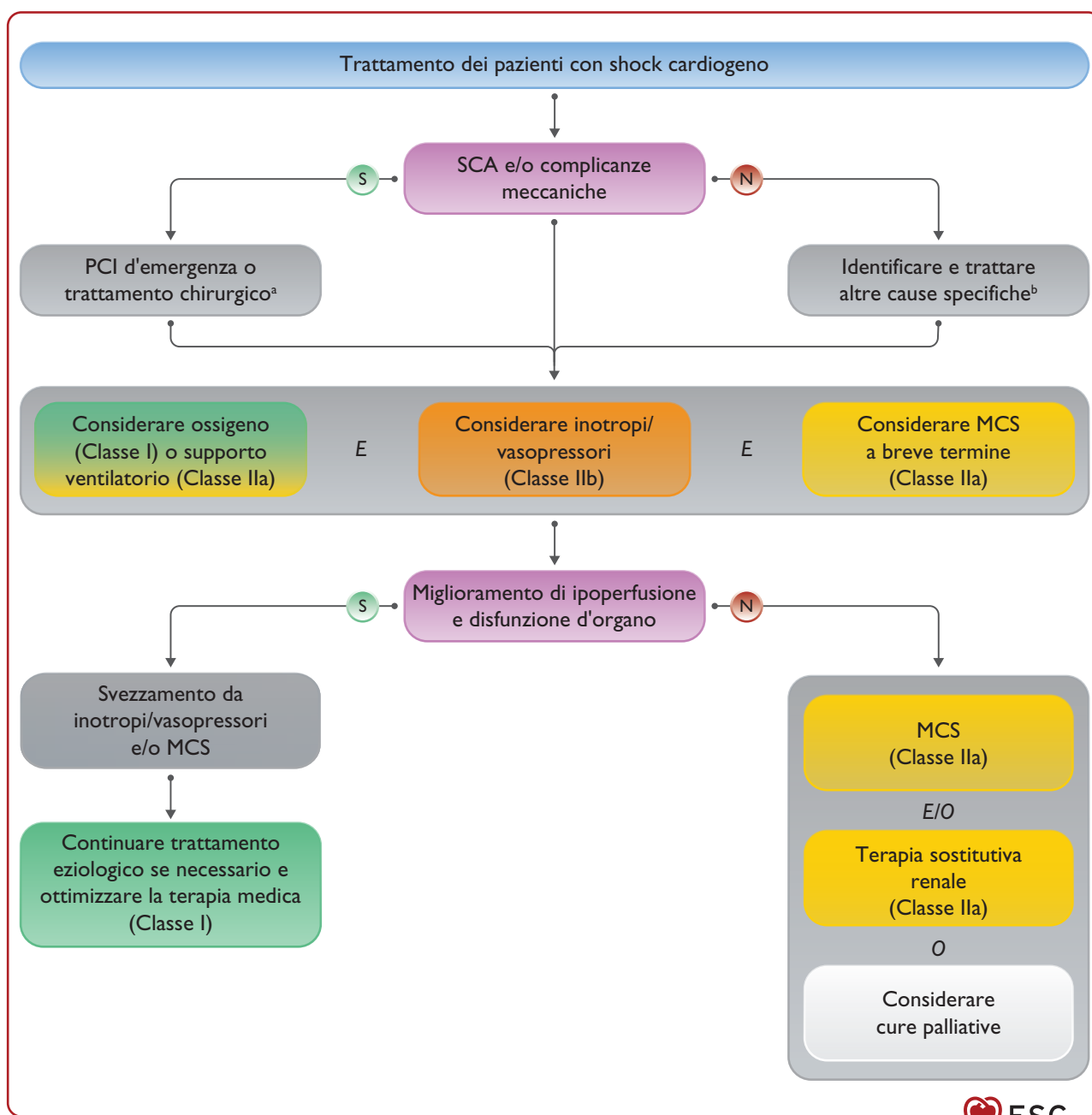


Figura 10. Trattamento dei pazienti con shock cardiogeno.

BTT, ponte al trapianto; MCS, assistenza meccanica al circolo; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta.

^aPCI in caso di SCA, pericardiocentesi in caso di tamponamento cardiaco, chirurgia della valvola mitrale in caso di rottura dei muscoli papillari. In caso di rottura del setto interventricolare deve essere preso in considerazione l’impianto di dispositivo di MCS come BTT.

^bAltre cause comprendono l’insufficienza valvolare acuta, l’embolia polmonare, le infezioni, la miocardite acuta, le aritmie (v. Figura 12).

ambulanza³⁰⁵. L’ossigenoterapia può essere praticata in base al giudizio clinico, ma deve necessariamente essere applicata a fronte di una saturazione di ossigeno <90%. Nei pazienti con distress respiratorio, frequenza respiratoria >25 atti/min e saturazione di ossigeno <90%, deve essere avviata la ventilazione non invasiva^{444,448}. Anche se alcuni strumenti terapeutici sono disponibili nel contesto preospedaliero, resta ancora da dimostrare in studi clinici randomizzati se un’assistenza preospedaliera più efficace possa influenzare l’outcome clinico⁴⁵⁵.

Inoltre, la gestione preospedaliera non deve ritardare il rapido trasferimento del paziente con SC acuto in un centro di riferimento per la terapia più appropriata.

GESTIONE INTRAOSPEDALIERA

Il work-up diagnostico e il trattamento farmacologico e non farmacologico appropriato devono essere iniziati prontamente e parallelamente (Figura 12). Dopo la procedura di triage, i pazienti con SC acuto vengono indirizzati al livello di cure

più appropriato in base al grado di instabilità emodinamica e alla gravità della malattia. Le decisioni dispositive rappresentano delle componenti importanti della fase gestionale iniziale (vedi sezione 11.2 e Tabelle 17-19 dell'Addenda online).

Il tipo e l'intensità del monitoraggio intraospedaliero dipendono dalla gravità clinica, dalle strutture assistenziali e dal decorso intraospedaliero (vedi sezione 11.3 dell'Addenda supplementare). Lo SC acuto è una condizione eterogenea, la cui gestione può variare a seconda della presentazione clinica dominante. La gestione iniziale consiste nel ricercare eventuali cause specifiche^{1,305,430}, come la presenza di SCA, emergenza ipertensiva, aritmie rapide o bradicardia/disturbi della conduzione gravi, cause meccaniche acute quali insufficienza valvolare acuta o embolia polmonare acuta, infezioni, ma anche miocardite e tamponamento (CHAMPIT) (Figura 12). In seguito all'esclusione di tali condizioni che, se presenti, devono essere trattate/corrette con urgenza, il trattamento dello SC acuto si differenzia a seconda della presentazione clinica (Figure 7-10).

FASE PRE-DIMISSIONE

Per i dettagli su questa fase si rimanda alla sezione 11.3.11.

11.3.2 Ossigenoterapia e/o supporto ventilatorio

Nel contesto dello SC acuto, l'ossigenoterapia non deve essere utilizzata di routine nei pazienti che non presentano ipossiemia, in quanto provoca vasocostrizione e una riduzione della portata cardiaca⁴⁵⁷, mentre è raccomandata in quelli con valori di saturazione periferica di ossigeno (SpO_2) <90% o pressione parziale di ossigeno (PaO_2) <60 mmHg allo scopo di correggere l'ipossiemia. In presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'iperossigenazione può aumentare il mismatch ventilazione/perfusione, deprimere la ventilazione e indurre ipercapnia. Durante la terapia con ossigeno devono essere monitorati l'equilibrio acido-base e la SpO_2 .

La ventilazione non invasiva a pressione positiva, sia mediante pressione positiva continua che mediante supporto pressorio, migliora l'insufficienza respiratoria, aumenta l'ossigenazione e il pH e riduce la pressione parziale di anidride carbonica (pCO_2) e il lavoro respiratorio. Sebbene uno studio randomizzato di ampie dimensioni abbia riportato risultati neutri, alcune metanalisi indicano che può migliorare la dispnea e ridurre la necessità di intubazione e la mortalità rispetto all'ossigenoterapia tradizionale^{1,458,459}. La ventilazione non invasiva a pressione positiva deve essere iniziata quanto prima possibile nei pazienti con distress respiratorio (frequenza respiratoria >25 atti/min, SpO_2 <90%) al fine di migliorare gli scambi gassosi e ridurre il ricorso all'intubazione endotracheale^{448,459}. La frazione inspirata di ossigeno (FiO_2) deve essere aumentata fino al 100%, se necessario, in base al livello di saturazione dell'ossigeno.

Durante la ventilazione non invasiva a pressione positiva deve essere monitorata regolarmente la pressione arteriosa. Un aumento della pressione intratoracica per effetto della ventilazione non invasiva a pressione positiva determina una riduzione del ritorno venoso e del precarico ventricolare destro e sinistro, oltre che in taluni casi anche della portata cardiaca e della PA; pertanto deve essere praticata con cautela nei pazienti con ridotta riserva di precarico ed ipotensione. L'aumento delle resistenze vascolari polmonari e del postcarico VD può anche risultare deleterio in presenza di disfunzione VD⁴⁴⁸.

L'intubazione è raccomandata in caso di insufficienza respiratoria progressiva nonostante la somministrazione di ossigeno o la ventilazione non invasiva (Tabella 20 dell'Addenda online)⁴⁴⁸.

11.3.3 Diuretici

I diuretici e.v. rappresentano la pietra miliare del trattamento dello SC acuto; aumentano l'escrezione renale di sale e acqua e sono indicati nella maggior parte dei pazienti con SC acuto per gestire il sovraccarico idrico e lo stato di congestione.

I diuretici dell'ansa sono comunemente utilizzati per la loro rapida insorgenza d'azione ed efficacia. Esistono solamente pochi dati sul dosaggio ottimale, i tempi e la modalità di somministrazione. Nello studio DOSE di confronto tra un regime ad alto dosaggio vs un regime a basso dosaggio non sono state rilevate differenze nell'outcome primario di efficacia nella valutazione globale dei sintomi, ma è stato evidenziato un miglioramento della dispnea, una variazione del peso corporeo e una netta riduzione del sovraccarico di liquidi nel gruppo che era stato trattato con un regime ad alto dosaggio (senza alcun ruolo prognostico dell'elevazione della creatinemia sierica)⁴⁶⁰⁻⁴⁶². I diuretici somministrati ad alte dosi possono favorire l'attivazione neuro-ormonale e indurre disordini elettrolitici che si traducono spesso in un outcome più sfavorevole, anche se i dati derivati da analisi retrospettive non forniscono chiare evidenze di una relazione di causa-effetto⁴⁶³⁻⁴⁶⁶. Sulla base di tali osservazioni può essere opportuno iniziare la terapia diuretica e.v. impiegando basse dosi per valutare la risposta clinica ed incrementando il dosaggio quando necessario.

Il trattamento con diuretici deve prevedere inizialmente la somministrazione e.v. di una dose di furosemide, o dose equivalente di bumetanide o torasemide, di 1-2 volte superiore alla dose giornaliera assunta per via orale dal paziente prima del ricovero. Qualora il paziente non assuma alcuna terapia diuretica, può essere somministrata una dose iniziale di furosemide 20-40 mg in 2-3 boli e.v./die o in infusione continua oppure di torasemide 10-20 mg in bolo e.v.^{145,467}. Non sono consigliabili somministrazioni giornaliere in bolo singolo in quanto possono indurre ritenzione di sodio^{145,461}. Al fine di ottenere una rapida stabilizzazione clinica può essere utilizzata una dose di carico in infusione continua. La risposta diuretica deve essere valutata poco dopo l'inizio della terapia, ad esempio mediante la misurazione dopo 2 o 6 h delle concentrazioni di sodio in un campione estemporaneo di urine e/o della quantità di urina prodotta ogni ora. Una risposta diuretica soddisfacente è definita da livelli di sodio nelle urine >50-70 mEq/l dopo 2 h e/o da una produzione di urina >100-150 ml/h nelle prime 6 h^{145,468}. In caso di risposta diuretica insufficiente, può essere raddoppiata la dose del diuretico e.v. con successiva ri-valutazione della risposta¹⁴⁵ che, se si rivela nuovamente inadeguata (es. se la diuresi scende sotto i 100 ml/h), può rendere opportuna l'associazione con altri diuretici a diverso sito d'azione, come i diuretici tiazidici, il metolazone o l'acetazolamide. In caso di terapia diuretica combinata è tuttavia necessario uno stretto monitoraggio degli elettroliti sierici e della funzione renale (Figura 13)^{145,469,470}. Questa strategia basata sulla valutazione precoce e frequente della risposta diuretica consente di poter iniziare il trattamento con dosi relativamente basse di diuretici dell'ansa, con ripetuti aggiustamenti del dosaggio che verosimilmente determinano un minor rischio di disidratazione o aumento della creatinemia.

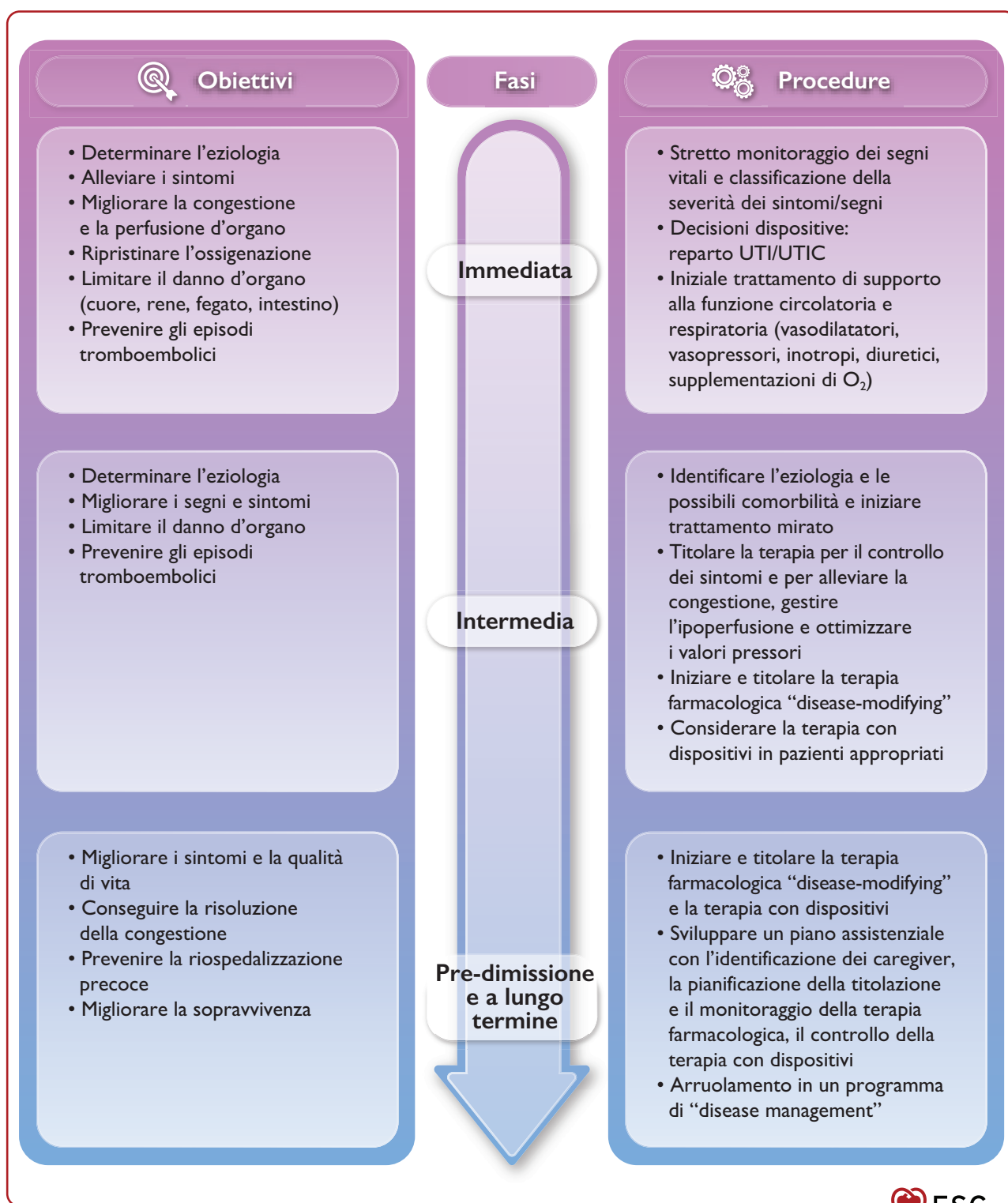


Figura 11. Fasi della gestione del paziente con scompenso cardiaco acuto. UTI, unità di terapia intensiva; UTIC, unità di terapia intensiva cardiologica.

Nell'eventualità di un bilancio idrico negativo deve essere progressivamente ridotta la dose del diuretico dell'ansa. Tuttavia, è da sottolineare che allo stato attuale tale algoritmo si basa interamente sull'opinione di esperti^{145,461}.

La transizione alla terapia orale può iniziare una volta che le condizioni cliniche del paziente siano stabili. Dopo decongestione efficace, si raccomanda di proseguire la somministrazione orale dei diuretici dell'ansa alla minima dose efficace

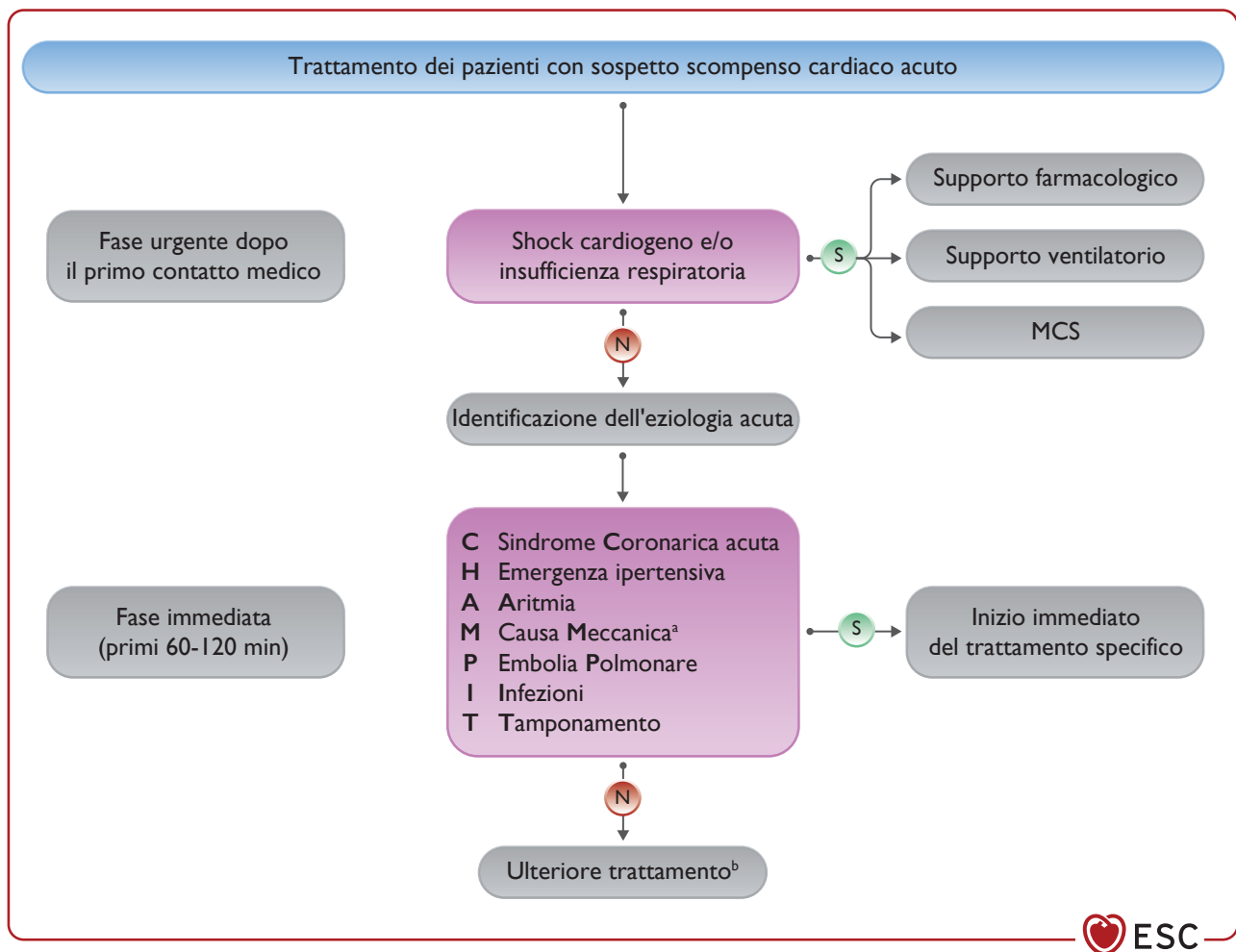


Figura 12. Trattamento iniziale dei pazienti con scompenso cardiaco acuto.

MCS, assistenza meccanica al circolo.

^aCausa meccanica acuta: rottura del miocardio quale complicanza di una sindrome coronarica acuta (rottura della parete libera, difetto del setto interventricolare, insufficienza mitralica acuta), trauma toracico o intervento cardiaco, incompetenza acuta di valvola nativa o protesica dovuta ad endocardite, dissezione aortica o trombosi.

^bPer il trattamento specifico di ciascuna presentazione clinica si rimanda alle Figure 7-10.

al fine di prevenire la congestione^{463,471}. Inoltre, occorre evitare che i pazienti siano dimessi dall'ospedale con congestione persistente, in quanto questo costituisce uno dei principali fattori predittivi di aumentata mortalità e riospedalizzazione^{462,472}. Pertanto, prima della dimissione occorre accertarsi che sia stata conseguita un'adeguata decongestione e definire la dose appropriata di diuretico a lungo termine^{427,473}.

11.3.4 Vasodilatatori

I vasodilatatori e.v., nello specifico i nitrati e il nitroprussiato (Tabella 21 dell'Addenda online), agiscono a livello sia arterioso che venoso determinando una riduzione del ritorno venoso, una minore congestione, una diminuzione del postcarico, un aumento della gittata sistolica e, di conseguenza, un miglioramento dei sintomi. I nitrati agiscono principalmente sui vasi venosi periferici mentre il nitroprussiato esercita una vasodilatazione più bilanciata venosa e arteriosa^{474,475}. In ragione dei loro meccanismi d'azione, i vasodilatatori e.v. possono rivelarsi più efficaci dei diuretici in quei pazienti con edema polmonare acuto dovuto ad aumentato postcarico

e a redistribuzione del flusso ai polmoni in assenza o con minimo accumulo di liquidi^{427,476-478}. Tuttavia, due recenti studi randomizzati di confronto tra "usual care" vs vasodilatazione intensiva e sostenuta, non sono riusciti a dimostrare alcun effetto benefico dei vasodilatatori e.v. rispetto ai diuretici ad alte dosi^{479,480}. Pertanto, allo stato attuale non può essere formulata alcuna raccomandazione a favore di un regime basato sul trattamento con vasodilatatori rispetto alla "usual care".

I vasodilatatori e.v. possono essere presi in considerazione per alleviare i sintomi dello SC acuto nei pazienti che presentano una PAS >110 mmHg, iniziando la somministrazione a basse dosi e titolando il dosaggio fino al conseguimento di un miglioramento clinico e del controllo pressorio. I nitrati sono generalmente somministrati in bolo e.v. seguito da infusione continua, ma possono essere utilizzati anche in boli ripetuti. La nitroglicerina può essere somministrata in bolo e.v. di 12 mg in pazienti gravemente ipertesi con edema polmonare acuto⁴⁴⁷. Occorre prestare attenzione ad evitare fenomeni di ipotensione conseguenti ad un'eccessiva diminuzione del pre-

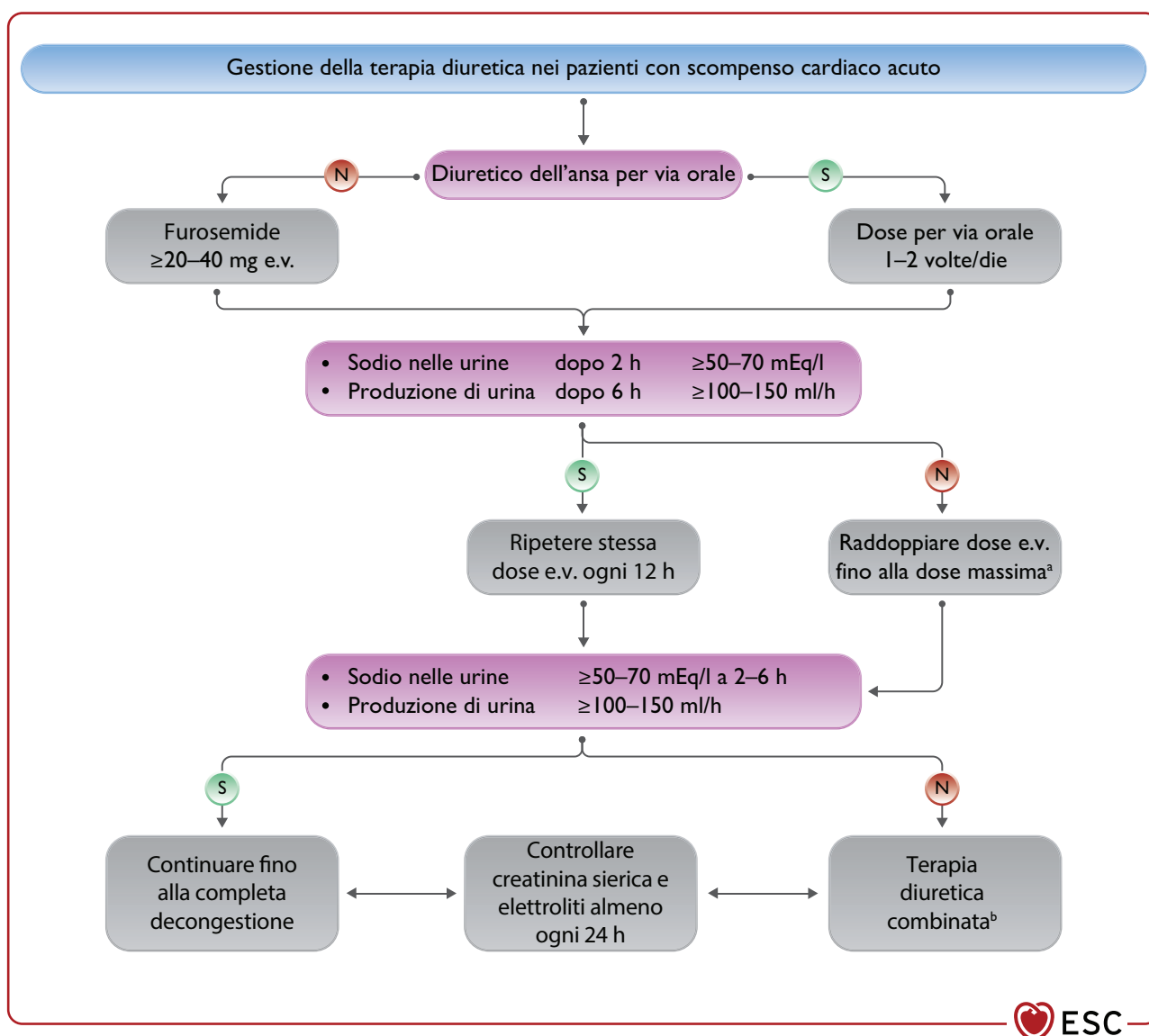


Figura 13. La terapia diuretica (furosemide) nei pazienti con scompenso cardiaco acuto. e.v., per via endovenosa.

^aPer dose massima di diuretico dell'ansa e.v. nelle 24 h si intende generalmente furosemide 400-600 mg ma nei pazienti con grave compromissione della funzione renale può essere presa in considerazione una dose massima di 1000 mg.

^bPer terapia diuretica combinata si intende l'associazione del diuretico dell'ansa con altri diuretici a diverso sito d'azione, come i diuretici tiazidici, il metolazone o l'acetazolamide.

Modificata da¹⁴⁵.

carico e del postcarico. Per tale motivo, i vasodilatatori devono essere impiegati con estrema cautela nei pazienti con IVS e/o stenosi aortica severa, anche se sono stati descritti effetti favorevoli in pazienti con disfunzione sistolica VS e stenosi aortica quando sottoposti ad accurato monitoraggio dei parametri emodinamici⁴⁸¹.

11.3.5 Inotropi

Gli inotropi sono a tutt'oggi indicati per il trattamento dei pazienti con sindrome da bassa portata e ipotensione (Tabella 22) e devono essere riservati ai pazienti con disfunzione sistolica VS, bassa portata cardiaca e ridotta PAS (es. <90 mmHg) nei quali queste condizioni determinano una scarsa perfusione degli organi vitali. Tuttavia, devono essere utilizzati con

cautela, iniziando la somministrazione a basse dosi e titolando il dosaggio sotto stretto monitoraggio^{387,388}.

Gli inotropi, in particolare quelli che agiscono sui recettori adrenergici, possono provocare tachicardia sinusale, aumentare la frequenza ventricolare nei pazienti con FA, indurre ischemia miocardica e aritmie e aumentare il rischio di morte^{387,388,430,478}. In linea teorica, il levosimendan o gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo III sono da preferire rispetto alla dobutamina nei pazienti in trattamento con beta-bloccanti in quanto agiscono attraverso meccanismi indipendenti^{482,483}. L'eccessiva vasodilatazione periferica e l'ipotensione rappresentano i principali limiti all'impiego degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo III e del levosimendan, specie se somministrati ad alte dosi e/o con dose iniziale in bolo^{482,484}.

11.3.6 Vasopressori

I vasopressori utilizzati per il trattamento dello SC acuto sono riportati nella Tabella 22.

Tra i farmaci a prevalente azione vasocostrittrice arteriosa periferica, la noradrenalina è verosimilmente da preferire nei pazienti con grave ipotensione nell'ottica di migliorare la perfusione degli organi vitali, anche se ciò comporta un aumento del postcarico VS. Pertanto, specie nei pazienti con SC avanzato e shock cardiogeno, può essere presa in considerazione l'associazione della noradrenalina con agenti inotropi.

Alcuni studi, seppur non privi di limitazioni, depongono a favore dell'uso della noradrenalina come prima scelta rispetto alla dopamina o all'adrenalina. La dopamina è stata confrontata con la noradrenalina come terapia vasopressoria di prima scelta in pazienti con shock ed è risultata associata ad un maggior numero di eventi aritmici e ad una mortalità più elevata nei pazienti con shock cardiogeno ma non in quelli con shock ipovolemico o settico. Anche se tale studio aveva incluso 1679 pazienti, la significatività statistica è stata osservata solo all'analisi condotta nel sottogruppo dei 280 pazienti con shock cardiogeno in cui meno del 10% era andato incontro ad IM. Inoltre, la mancanza di dati sulla rivascolarizzazione limita la generalizzabilità dei risultati⁴⁸⁵. In un altro studio prospettico randomizzato, l'adrenalina è stata confrontata con la noradrenalina in pazienti con shock cardiogeno secondario a IM acuto⁴⁸⁶, ma lo studio è stato interrotto anticipatamente a causa di una maggiore incidenza di shock refrattario nel gruppo allocato ad adrenalina. L'adrenalina è stata anche associata a un aumento della frequenza cardiaca e ad acidosi lattica. Nonostante le limitazioni legate alle piccole dimensioni della popolazione, al breve follow-up e alla mancanza di dati sulla dose massima raggiunta, lo studio depone per una maggiore efficacia e sicurezza della noradrenalina. Questi dati sono in linea con quelli di una metanalisi che ha incluso 2583 pazienti con shock cardiogeno, nella quale è stato evidenziato un rischio di morte di 3 volte più elevato associato all'uso dell'adrenalina rispetto alla noradrenalina⁴⁸⁷. Tuttavia, la mancanza di informazioni sul dosaggio, la durata del trattamento e l'eziologia, fa sì che tali risultati siano in una certa misura di carattere esplorativo.

11.3.7 Oppiacei

Gli oppiacei alleviano la dispnea e lo stato d'ansia e possono essere utilizzati come sedativi durante la ventilazione non invasiva a pressione positiva per migliorare l'adattamento del

paziente. Gli effetti collaterali dose-dipendenti includono nausea, ipotensione, bradicardia e depressione respiratoria. Alcune analisi retrospettive indicano che la somministrazione di morfina si associa ad un ricorso più frequente alla ventilazione meccanica, ad ospedalizzazione prolungata, ad un maggior numero di ricoveri in unità di terapia intensiva e ad un aumento della mortalità⁴⁸⁸⁻⁴⁹¹. Pertanto, l'uso routinario di oppiacei non è raccomandato nei pazienti con SC acuto, ma può essere preso in considerazione in pazienti selezionati, in particolare in caso di dolore severo/intrattabile o ansia o nel contesto delle cure palliative.

Raccomandazioni per il trattamento iniziale dello scompenso cardiaco acuto

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Ossigenoterapia e supporto ventilatorio		
L'ossigenoterapia è raccomandata nei pazienti con SpO ₂ <90% o PaO ₂ <60 mmHg per correggere l'ipossiemia.	I	C
L'intubazione è raccomandata in caso di progressiva insufficienza respiratoria nonostante ossigenoterapia o ventilazione non invasiva ⁴⁴⁸ .	I	C
La ventilazione non invasiva a pressione positiva deve essere presa in considerazione nei pazienti con distress respiratorio (frequenza respiratoria >25 atti/min, SpO ₂ <90%) e deve essere iniziata quanto prima possibile al fine di migliorare il distress respiratorio e ridurre il ricorso alla ventilazione meccanica con intubazione endotracheale ⁴⁴⁸ .	Ila	B
Diuretici		
I diuretici dell'ansa e.v. sono raccomandati in tutti i pazienti con SC acuto che mostrano segni/sintomi di sovraccarico di liquidi alla presentazione al fine di migliorare la sintomatologia ¹⁴⁵ .	I	C
La combinazione di diuretici dell'ansa con i diuretici tiazidici deve essere presa in considerazione nei pazienti con edema persistente non responsivi a dosi più elevate dei diuretici dell'ansa ¹⁴⁵ .	Ila	B
Vasodilatatori		
I vasodilatatori e.v. possono essere presi in considerazione per alleviare i sintomi di SC acuto e di congestione nei pazienti con PAS >110 mmHg ^{475-477,479,480} .	Ila	B
Agenti inotropi		
Gli agenti inotropi possono essere presi in considerazione nei pazienti con PAS <90 mmHg ed evidenza di ipoperfusione non responsivi al trattamento convenzionale, anche dopo carico volemico, al fine di migliorare la perfusione periferica e preservare la funzione d'organo ³⁸⁷ .	Ila	C

(continua)

Tabella 22. Farmaci inotropi e/o vasopressori per il trattamento dello scompenso cardiaco acuto.

Farmaco	Velocità di infusione
Dobutamina	2-20 µg/kg/min (β+)
Dopamina	3-5 µg/kg/min: effetto inotropo (β+) >5 µg/kg/min: effetto inotropo (β+), effetto vasopressorio (α+)
Milrinone	0.375-0.75 µg/kg/min
Enoximone	5-20 µg/kg/min
Levosimendan	0.1 µg/kg/min che può essere diminuita a 0.05 o aumentata a 0.2 µg/kg/min
Noradrenalina	0.2-1.0 µg/kg/min
Adrenalina	0.05-0.5 µg/kg/min

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per motivi legati al profilo di sicurezza, gli agenti inotropi non sono raccomandati di routine a meno che il paziente non presenti ipotensione sintomatica ed evidenti segni di ipoperfusione ^{387,467,478} .	III	C
Vasopressori		
I vasopressori, preferibilmente la noradrenalina, possono essere presi in considerazione nei pazienti in shock cardiogeno per aumentare la pressione arteriosa e ripristinare un'adeguata perfusione degli organi vitali ⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷ .	IIb	B
Altri farmaci		
La profilassi tromboembolica (es. con EBPM) è raccomandata nei pazienti che non sono già in trattamento con farmaci anticoagulanti e che non presentano controindicazioni a tale terapia, al fine di ridurre il rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare ^{494,495} .	I	A
L'utilizzo routinario di oppiacei non è raccomandato, ad eccezione di pazienti selezionati con stato d'ansia o dolore severo/intrattabile ^{488,489} .	III	C

EBPM, eparina a basso peso molecolare; e.v., per via endovenosa; PaO₂, pressione parziale arteriosa di ossigeno; PAS, pressione arteriosa sistolica; SC, scompenso cardiaco; SpO₂, saturazione periferica di ossigeno.
^aClasse della raccomandazione.
^bLivello di evidenza.

11.3.8 Digossina

La digossina deve essere presa in considerazione nei pazienti con FA a rapida frequenza ventricolare (>110 b/min) nonostante terapia beta-bloccante (vedi anche sezione 12.1.1)^{151,492,493} e può essere somministrata alla dose iniziale di 0.25-0.5 mg in bolo e.v. Tuttavia, nei pazienti con comorbidità (CKD) o altri fattori che influenzano il metabolismo della digossina (compresi altri farmaci) e/o nell'anziano, può essere difficile determinare a priori una dose di mantenimento ed occorre quindi effettuare la misurazione delle concentrazioni sieriche di digossina. La digossina rappresenta una potenziale alternativa alla digossina ed è attualmente in corso di valutazione in uno studio randomizzato controllato con placebo (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03783429)¹⁵⁸.

11.3.9 Profilassi tromboembolica

È raccomandata la profilassi tromboembolica con eparina (es. eparina a basso peso molecolare) o con altro agente anticoagulante, a meno che non sussistano controindicazioni o non sia necessaria (es. in pazienti già in trattamento con anticoagulanti orali)^{494,495}.

11.3.10 Assistenza meccanica al circolo a breve termine

Nei pazienti in shock cardiogeno può rendersi necessario l'impianto di un dispositivo di MCS a breve termine come terapia BTR, BTD o BTB allo scopo di aumentare la portata cardiaca e favorire la perfusione d'organo⁴⁵⁰⁻⁴⁵². Il miglioramento iniziale della gittata cardiaca, della PA e dei livelli di lattato arterioso

può tuttavia essere controbilanciato da complicanze significative. Esistono solo poche evidenze di alta qualità sull'outcome e, pertanto, non vi è indicazione all'uso generalizzato dei sistemi di MCS in pazienti con shock cardiogeno, che viceversa richiede una competenza specialistica multidisciplinare per l'impianto e la gestione analoga a quella descritta per i centri per lo SC avanzato (sezione 11.4 e Tabella 22 dell'Addenda supplementare; vedi anche sezione 10.2.2)^{376,496}. Studi recenti hanno dimostrato che un "approccio in team standardizzato" che si avvale di algoritmi predefiniti per l'impianto precoce di dispositivi di MCS unitamente ad uno stretto monitoraggio (emodinamico invasivo, lattati, marker di danno d'organo) può verosimilmente tradursi in una migliore sopravvivenza⁴⁹⁷⁻⁴⁹⁹.

Nello studio IABP-SHOCK II (Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) non sono emerse differenze nella mortalità sia a 30 giorni che a lungo termine tra l'uso del contropulsatore aortico (IABP) vs OMT in pazienti con IM acuto complicato da shock cardiogeno candidati a rivascolarizzazione precoce⁵⁰⁰⁻⁵⁰² e, sulla base di tali risultati, l'IABP non è raccomandato di routine nello shock cardiogeno post-MI ma può eventualmente essere preso in considerazione come BTD, BTR o BTB quando non sia secondario a SCA o sia refrattario alla terapia farmacologica.

Alcuni studi randomizzati di piccole dimensioni e analisi "propensity-matched" hanno valutato altri sistemi di MCS a breve termine in confronto all'IABP senza tuttavia pervenire a risultati conclusivi⁵⁰³⁻⁵⁰⁷, così come non sono disponibili RCT che abbiano confrontato un sistema di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) vs IABP o terapia medica. Una meta-analisi di soli studi osservazionali ha riportato risultati favorevoli in pazienti con shock cardiogeno o arresto cardiaco trattati con ECMO veno-arterioso (ECMO-VA) rispetto al gruppo di controllo⁵⁰⁸. I sistemi di ECMO-VA possono anche essere presi in considerazione nei casi di miocardite fulminante e in altre con-

Raccomandazioni per l'impianto di dispositivi di assistenza meccanica al circolo a breve termine nei pazienti con shock cardiogeno

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'impianto di dispositivi di MCS a breve termine deve essere preso in considerazione nei pazienti con shock cardiogeno come terapia BTR, BTD o BTB. Ulteriori indicazioni comprendono il trattamento della causa sottostante, l'impiego di sistemi di MCS a lungo termine o il trapianto.	IIa	C
L'IABP può essere preso in considerazione nei pazienti con shock cardiogeno come terapia BTR, BTD o BTB, oltre al trattamento della causa sottostante (complicanza meccanica dell'IM acuto) o all'impiego di sistemi di MCS a lungo termine o al trapianto ⁴⁵⁰ .	IIb	C
L'IABP non è raccomandato di routine nei pazienti con shock cardiogeno post-IM ⁵⁰⁰⁻⁵⁰² .	III	B

BTB, ponte ad altra terapia ponte; BTD, ponte alla decisione; BTR, ponte al recupero della funzione cardiaca; IABP, contropulsatore aortico; IM, infarto miocardico; MCS, assistenza meccanica al circolo.
^aClasse della raccomandazione.
^bLivello di evidenza.

dizioni che inducono shock cardiogeno severo⁵⁰⁹. In base alla severità della disfunzione miocardica e/o della concomitante insufficienza mitralica o aortica, l'ECMO-VA può determinare un aumento del postcarico VS con conseguente incremento della pressione telediastolica VS e della congestione polmonare. In questi casi, occorre tassativamente procedere all' "unloading" del ventricolo sinistro mediante una cannula di drenaggio transsettale/apicale o l'uso di appositi dispositivi come l'Impella^{510,511}.

11.3.11 Valutazione pre-dimissione e pianificazione della gestione post-dimissione

Una percentuale significativa di pazienti con SC acuto viene dimessa dopo aver conseguito solo una pressoché minima perdita di peso ma, soprattutto, con segni di congestione persistente^{427,472}, che è stato dimostrato associarsi ad un aumentato rischio di riospedalizzazione e mortalità^{426,472}. Il trattamento, come anche il dosaggio dei diuretici, deve pertanto essere ottimizzato nell'ottica di mantenere il paziente senza congestione.

Nei pazienti ricoverati per ADHF deve essere mantenuta l'OMT orale, fatta eccezione per quei casi in cui è presente instabilità emodinamica (ipotensione sintomatica), disfunzione renale severa o iperkaliemia che possono rendere necessaria una riduzione del dosaggio o la sospensione della terapia. Dopo aver raggiunto la stabilità emodinamica con la terapia e.v., prima della dimissione deve essere ottimizzato il trattamento⁴⁶⁷ per un triplice scopo: (1) alleviare i sintomi della congestione, (2) trattare le comorbidità, come la carenza marziale, che impattano sull'outcome post-dimissione⁵¹², e (3) iniziare o riprendere la somministrazione dell'OMT con effetti favorevoli sull'outcome, titolando il dosaggio prima della dimissione e/o subito dopo la dimissione.

Sebbene ad oggi non siano disponibili dati di trial randomizzati prospettici, diversi studi hanno dimostrato che tale ottimizzazione della terapia medica si associa ad una riduzione del rischio di riospedalizzazione a 30 giorni^{103,467,513}. Analisi retrospettive hanno documentato che la sospensione o la riduzione del dosaggio dei beta-bloccanti durante un'ospedalizzazione per SC acuto comporta un outcome più sfavorevole⁵¹⁴. Il trattamento con ARNI istituito durante l'ospedalizzazione in pazienti stabili con HFrEF, compresi quelli naïve agli ACE-I/ARB, si è dimostrato sicuro e può essere preso in considerazione in questo contesto^{106,107}. La sicurezza del trattamento e risultati ancor più positivi sono stati anche recentemente riportati in uno studio prospettico randomizzato condotto con sotagliflozin in pazienti diabetici ospedalizzati per SC, indipendentemente dai valori di FEVS¹³⁶.

Si raccomanda una visita di follow-up entro 1 o 2 settimane dalla dimissione^{515,516}, che preveda il monitoraggio dei segni e sintomi di SC, la valutazione dello stato volumico, della PA e della frequenza cardiaca, e le determinazioni laboratoristiche, tra cui la funzionalità renale, gli elettroliti e possibilmente i livelli di PN. Qualora non sia già stato effettuato prima della dimissione, occorre valutare anche l'assetto marziale e la funzionalità epatica. Sulla base della valutazione clinica e dei risultati degli esami di laboratorio deve eventualmente essere ottimizzato ulteriormente e/o iniziato il trattamento "disease-modifying" per l'HFrEF. Dati derivati da studi retrospettivi hanno dimostrato che tale approccio si associa ad una riduzione dei tassi di riospedalizzazione a 30 giorni, mentre non sono disponibili ad oggi dati da trial randomizzati prospettici^{513,516-518}.

Raccomandazioni per il follow-up prima e subito dopo la dimissione dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda che prima della dimissione i pazienti ricoverati per SC siano attentamente valutati per escludere la presenza di segni persistenti di congestione e per ottimizzare la terapia orale ^{427,472} .	I	C
Si raccomanda che prima della dimissione i pazienti ricevano la terapia orale basata sull'evidenza ^{103,513} .	I	C
Si raccomanda una prima visita di controllo 1-2 settimane post-dimissione per valutare i segni di congestione e la tolleranza al trattamento farmacologico, nonché per iniziare e/o titolare la terapia basata sull'evidenza ^{517,518} .	I	C
Il ferro carbossimaltoso deve essere preso in considerazione in caso di carenza marziale, definita da valori di ferritina sierica <100 ng/ml o compresa tra 100-299 ng/ml con TSAT <20%, al fine di migliorare la sintomatologia e ridurre il rischio di riospedalizzazione ⁵¹² .	Ila	B

SC, scompenso cardiaco; TSAT, saturazione della transferrina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

12. COMORBILITÀ CARDIOVASCOLARI

12.1 Aritmie e disturbi della conduzione

12.1.1 Fibrillazione atriale

La FA e lo SC sono due condizioni che spesso coesistono^{519,520} e l'una può causare o esacerbare l'altra, e viceversa, attraverso una serie di meccanismi quali il rimodellamento strutturale cardiaco, l'attivazione dei sistemi neuro-ormonali e la compromissione del ventricolo sinistro correlata alla frequenza⁵¹⁹⁻⁵²³. La percentuale di pazienti con SC che sviluppano FA aumenta con l'avanzare dell'età e della gravità della malattia. Il decorso clinico sembra più favorevole quando lo SC è causato dalla FA rispetto ad altre cause di SC (cosiddetta tachicardiomiopatia)⁵²⁴. Al contrario, l'insorgenza di FA in pazienti con SC cronico si associa ad una prognosi peggiore, con un rischio più elevato di ictus e morte^{525,526}.

Il trattamento dei pazienti con SC associato a FA, riassunto nella Figura 14, comprende:

1. L'identificazione e il trattamento delle possibili cause o dei trigger della FA
2. La gestione dello SC
3. La prevenzione degli eventi embolici
4. Il controllo della frequenza ventricolare
5. Il controllo del ritmo cardiaco

IDENTIFICAZIONE DEI FATTORI SCATENANTI E GESTIONE DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Occorre identificare e correggere le potenziali cause ed i fattori precipitanti, quali ipertiroidismo, disturbi elettrolitici, iperten-

sione non controllata, patologie della valvola mitrale e infezioni. L'aggravamento della congestione dovuto alla FA deve essere trattato con i diuretici. Il miglioramento dello stato di congestione può ridurre l'attività simpatica e la frequenza ventricolare, aumentando le probabilità di ripristino sponta-

neo del RS. La presenza di FA può diminuire o annullare i benefici prognostici conferiti dai beta-bloccanti e rendere inefficace l'ivabradina^{12,125}. Alcuni trattamenti per lo SC riducono il rischio di sviluppare FA, inclusi gli ACE-I (in una certa misura) e la CRT (verosimilmente)^{7,527}.

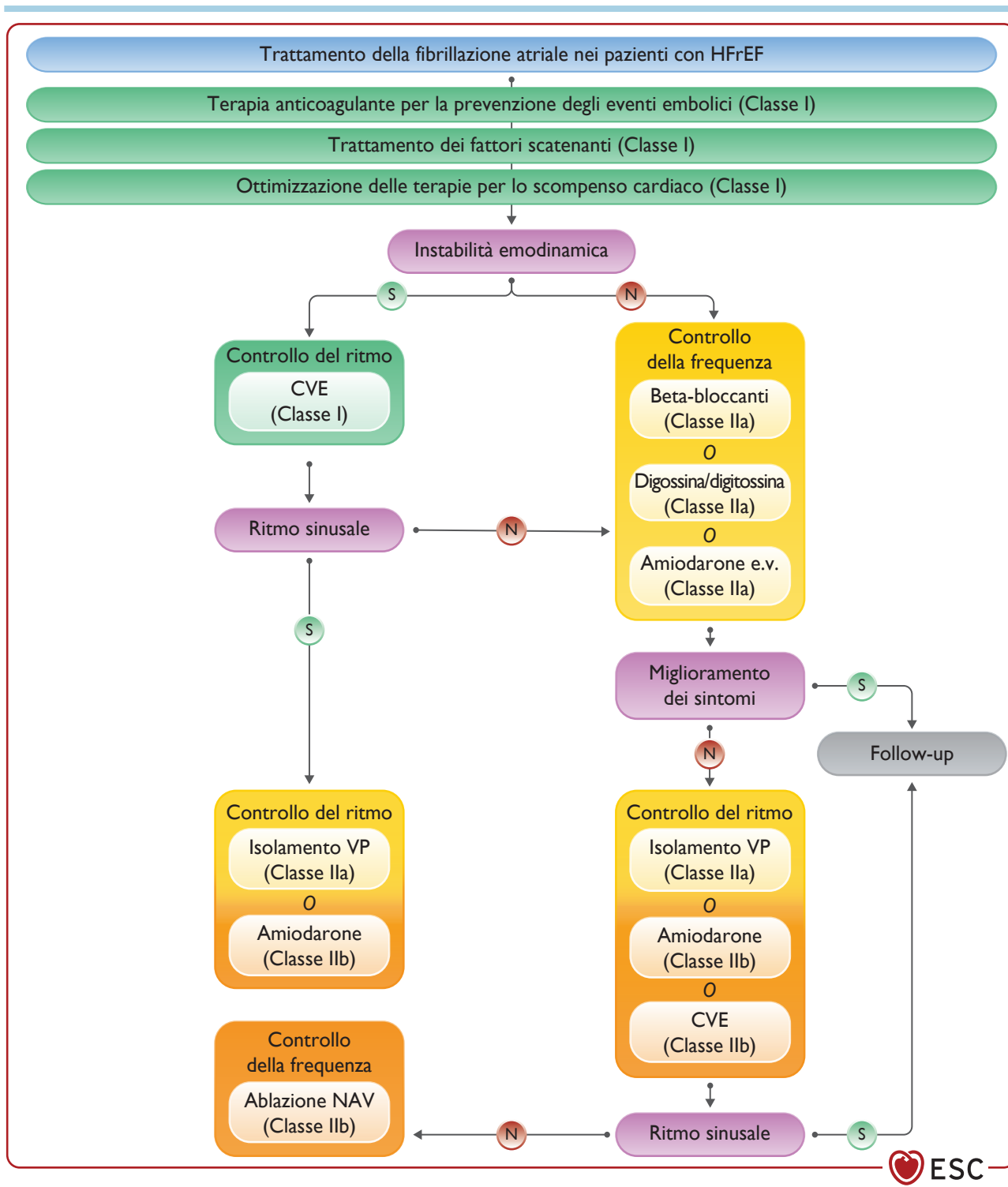


Figura 14. Trattamento della fibrillazione atriale nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta. CVE, cardioversione elettrica; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; NAV, nodo atrioventricolare; VP, vene polmonari. Le raccomandazioni di Classe I sono contrassegnate dal colore verde, quelle di Classe IIa dal colore giallo, quelle di Classe IIb dal colore arancione e quelle di Classe III dal colore rosso (per ulteriori dettagli sulle classi delle raccomandazioni si rimanda alla Tabella 1).

PREVENZIONE DEGLI EVENTI EMBOLICI

In assenza di controindicazioni, in tutti i pazienti con SC e FA parossistica, persistente o permanente si raccomanda di istituire la terapia anticoagulante orale a lungo termine. Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sono da preferire per la prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti con FA senza stenosi mitralica severa e/o protesi valvolare meccanica, in quanto hanno un'efficacia simile agli antagonisti della vitamina K (AVK), ma comportano un minor rischio di emorragia intracranica⁵²⁸.

La chiusura dell'auricola sinistra può essere presa in considerazione nei pazienti con SC e FA che presentano una controindicazione all'anticoagulazione orale, anche se i dati derivati dagli studi randomizzati non hanno mai incluso pazienti con controindicazioni agli anticoagulanti orali^{529,530}.

CONTROLLO DELLA FREQUENZA

Allo stato attuale non vi sono dati conclusivi in merito al controllo della frequenza nei pazienti con concomitante SC e FA. Nello studio RACE II e in un'analisi di dati raggruppati degli studi RACE e AFFIRM è stata posta a confronto una strategia di controllo moderato della frequenza, definita da una frequenza cardiaca <110 b/min a riposo, vs una strategia di controllo stretto della frequenza, definita da una frequenza cardiaca <80 b/min a riposo e <110 b/min durante sforzo di moderata intensità. Non sono state rilevate differenze nell'outcome tra le due strategie, anche se di fatto solo il 10% dei pazienti arruolati nel RACE II e il 17% di quelli inclusi nell'analisi di dati raggruppati presentavano, rispettivamente, una storia di ospedalizzazione per SC o sintomi di SC in classe NYHA II-III^{152,531}. Negli studi osservazionali, un'elevata frequenza cardiaca è risultata associata ad un outcome sfavorevole^{532,533}. Pertanto, un controllo moderato della frequenza rappresenta un ragionevole approccio iniziale ma, in presenza di sintomatologia persistente o di disfunzione cardiaca correlata alla tachicardia (es. cardiomiopatia tachicardia-indotta), il trattamento deve essere mirato a conseguire valori più bassi di frequenza cardiaca^{7,534}.

I beta-bloccanti possono essere utilizzati per il controllo della frequenza nei pazienti con HFrEF o HFmrEF in ragione della sicurezza dimostrata in queste categorie di pazienti (vedi sezione 5.3.2)^{7,534,535}. La digossina o la digitossina possono essere prese in considerazione nei casi di frequenza ventricolare persistentemente elevata nonostante terapia beta-bloccante, o in presenza di controindicazioni o intolleranza ai beta-bloccanti^{151,493,536}, quindi anche in alternativa ai beta-bloccanti. Nei pazienti in classe NYHA IV e/o emodinamicamente instabili, per ridurre la frequenza ventricolare può essere presa in considerazione la somministrazione e.v. di amiodarone⁵³⁷. Per l'HFpEF non esistono sufficienti evidenze a supporto dell'efficacia di un qualsiasi agente. Nello studio RATE-AF di confronto tra digossina vs bisoprololo in pazienti con FA persistente e sintomi di SC in classe NYHA II-IV, la digossina ha mostrato un analogo effetto sulla QOL a 6 mesi (endpoint primario) e ha determinato un miglioramento più marcato della classe EHRA e NYHA⁵³⁶. Solamente il 19% dei pazienti presentava una FEVS <50%, pertanto la maggior parte dei pazienti era da considerarsi affetta da HFmrEF o HFpEF⁵³⁶.

L'ablazione del nodo AV può essere presa in considerazione sia nei pazienti con scarso controllo della frequenza ventricolare nonostante terapia farmacologica sia in quelli non candidabili ad una strategia del controllo del ritmo mediante

ablazione transcateretere o nei pazienti trattati con stimolazione biventricolare^{7,538-540}.

CONTROLLO DEL RITMO

La cardioversione elettrica in urgenza è raccomandata in caso di aggravamento acuto dello SC in pazienti che presentano una rapida frequenza ventricolare e instabilità emodinamica, dopo averne valutato il rischio tromboembolico. La cardioversione deve essere presa in considerazione anche per migliorare la sintomatologia nei pazienti con FA persistente e sintomatica nonostante trattamento farmacologico ottimale. I pazienti che non sono in terapia cronica con anticoagulanti orali e con FA di durata >48h devono essere sottoposti ad anticoagulazione terapeutica per almeno 3 settimane o ad esame ecocardiografico transesofageo prima della cardioversione⁷. Quando sia preferibile la cardioversione farmacologica, l'amiodarone rappresenta l'agente di scelta in quanto altri farmaci antiaritmici (propafenone, flecainide, dronedarone) sono associati ad un outcome sfavorevole nell'HFrEF^{186,534,541-544}. L'amiodarone può contribuire al mantenimento del RS post-cardioversione nei pazienti con SC^{545,546}.

Nei trial condotti in pazienti con SC che hanno confrontato una strategia di controllo della frequenza vs una strategia di controllo del ritmo, quest'ultima mediante farmaci antiaritmici, non è emerso alcun vantaggio di una strategia rispetto all'altra⁵⁴⁷⁻⁵⁵⁰. Più recentemente, lo studio EAST-AFNET 4, che ha arruolato pazienti con FA di recente insorgenza, il 28.6% dei quali affetto da SC, è stato interrotto anticipatamente dopo un follow-up mediano di 5.1 anni a seguito del riscontro di una minore incidenza dell'outcome primario di morte, ictus o ospedalizzazione per aggravamento dello SC o SCA nei pazienti randomizzati al controllo precoce del ritmo rispetto a quelli randomizzati alla "usual care"⁵⁵¹, che tuttavia erano stati sottoposti ad un follow-up più intensivo che verosimilmente può aver contribuito ad un outcome migliore. L'ablazione transcateretere era stata eseguita in una minoranza di pazienti (19.4%) del braccio allocato a controllo del ritmo⁵⁵¹.

Nello studio CASTLE-AF di confronto tra ablazione transcateretere vs terapia medica per il controllo della frequenza o del ritmo, sono stati arruolati 363 pazienti con FA persistente o parossistica, FEVS <35% e portatori di dispositivi (ICD o CRT-D)⁵⁵². L'endpoint primario costituito da morte per tutte le cause o ospedalizzazione per SC si è verificato meno frequentemente nel gruppo ablazione rispetto al gruppo in terapia medica [51 (28.5%) vs 82 (44.6%) pazienti; hazard ratio (HR) 0.62, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.43-0.87; p=0.007]. Anche l'incidenza degli altri endpoint che comprendevano la mortalità CV o da ogni causa o l'aggravamento dello SC è risultata ridotta nel gruppo sottoposto ad ablazione transcateretere⁵⁵². I risultati di questo studio depongono per l'efficacia dell'ablazione transcateretere nel migliorare la prognosi dei pazienti con HFrEF; tuttavia nel trial era stata arruolata una popolazione estremamente selezionata (363/3013 pazienti), non era in cieco, si è verificato un crossover tra le due strategie di trattamento ed è stato riportato un basso numero di eventi [24 (13.4%) vs 46 (25.0%) morti da ogni causa e 37 (20.7%) vs 66 (35.9%) ospedalizzazioni per SC nel gruppo ablazione vs terapia medica]⁵⁵².

Lo studio in aperto, multicentrico e randomizzato CABANA, che ha arruolato 2204 pazienti con FA sintomatica, non è riuscito a dimostrare un vantaggio della strategia

Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale nei pazienti con scompenso cardiaco

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Anticoagulazione		
Nei pazienti con FA, SC e CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2 se maschio o ≥3 se femmina è raccomandata la terapia anticoagulante orale a lungo termine ⁷ .	I	A
Nei pazienti con SC si raccomanda di preferire i DOAC agli AVK, a meno che non presentino stenosi mitralica di grado moderato-severo o siano portatori di protesi valvolare meccanica ^{528,558} .	I	A
Nei pazienti con FA e CHA ₂ DS ₂ -VASc score 1 se maschio o 2 se femmina deve essere presa in considerazione la terapia anticoagulante orale per prevenire l'insorgenza di ictus ^{7,559} .	Ila	B
Controllo della frequenza		
Nei pazienti con SC e FA deve essere preso in considerazione il trattamento con beta-bloccanti per il controllo della frequenza a breve e lungo termine ⁵³⁵ .	Ila	B
Nei pazienti con frequenza ventricolare persistentemente elevata nonostante terapia beta-bloccante o con controindicazioni o intolleranza ai beta-bloccanti deve essere preso in considerazione il trattamento con digossina ⁵³⁶ .	Ila	C
Cardioversione		
Nel contesto di episodi di riacutizzazione dello SC, nei pazienti con elevata frequenza ventricolare e instabilità emodinamica è raccomandata la CVE in urgenza.	I	C
La cardioversione può essere presa in considerazione nei pazienti che presentano un aggravamento dei sintomi di SC associato a FA nonostante terapia medica ottimale ^{7,541} .	Ila	B
Ablazione transcateretere della FA		
In caso di evidente associazione tra FA parossistica o persistente e aggravamento dei sintomi di SC nonostante terapia medica deve essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere per prevenire o trattare la FA ^{552-554,557} .	Ila	B

AVK, antagonisti della vitamina K; CHA₂DS₂-VASc, scompenso cardiaco congestizio o disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile (score); CVE, cardioversione elettrica; DOAC, anticoagulanti orali diretti; FA, fibrillazione atriale; SC, scompenso cardiaco.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

ablative rispetto alla terapia medica sull'endpoint primario composto di morte, ictus invalidante, sanguinamento grave o arresto cardiaco⁵⁵³. Ad un'analisi dei 778 pazienti (35%)

con sintomi di SC in classe NYHA >II, l'outcome primario si è verificato in 34 pazienti (9.0%) del gruppo ablazione vs 49 pazienti (12.3%) del gruppo in terapia medica (HR 0.64, IC 95% 0.41-0.99)⁵⁵⁴. Tuttavia, anche in questo studio il numero di eventi era limitato e lo SC è stato definito unicamente in base ai sintomi con FEVS disponibile nel 73% dei pazienti con valori >50% e 40-49% nel 79% e 11.7% dei casi, rispettivamente⁵⁵⁴. Entrambi gli studi CASTLE-AF e CABANA hanno riportato un effetto altamente significativo dell'ablazione transcateretere in termini di miglioramento dei sintomi⁵⁵²⁻⁵⁵⁴.

Altri due studi prospettici hanno arruolato pazienti con HFrEF e FA persistente randomizzati ad ablazione transcateretere o terapia medica nel primo (studio AMICA, n=140) e ad ablazione transcateretere o amiodarone nel secondo (studio AATAC, n=203)^{555,556}. Nel primo studio non sono state riportate differenze nell'aumento della FEVS tra i due gruppi⁵⁵⁵, mentre nel secondo studio l'ablazione transcateretere è risultata più efficace nel ridurre non solo l'incidenza delle recidive di FA (endpoint primario) ma anche le ospedalizzazioni non programmate e la mortalità⁵⁵⁶. Diversamente dallo studio AMICA ma in linea invece con i risultati del CASTLE-AF, anche nello studio AATAC è stato evidenziato un beneficio dell'ablazione transcateretere sui valori di FEVS⁵⁵⁶.

In conclusione, esistono ancora poche evidenze a supporto di una strategia di controllo del ritmo con farmaci antiaritmici rispetto ad una strategia di controllo della frequenza nei pazienti con SC associato a FA⁵⁴⁷⁻⁵⁵¹. Nei trial randomizzati l'ablazione transcateretere si è dimostrata concordemente più efficace della terapia medica nel migliorare la sintomatologia, ma gli effetti sulla mortalità e sulle ospedalizzazioni si basano su un numero relativamente limitato di eventi e, pertanto, non consentono di trarre conclusioni definitive^{152,548-550,552-554,557}.

12.1.2 Aritmie ventricolari

Le aritmie ventricolari possono essere una complicanza o, in taluni casi, una causa dello SC. Frequenti battiti prematuri ventricolari (BPV) possono indurre disfunzione sistolica reversibile. Fra i possibili fattori vi è la dissincronia e un'anormale attività dei canali del calcio⁵⁶⁰.

La gestione iniziale delle aritmie ventricolari nello SC prevede la correzione dei potenziali fattori precipitanti (come i disturbi elettrolitici, in particolar modo l'ipo/iperkaliemia, e i farmaci pro-aritmici), nonché l'ottimizzazione della terapia farmacologica dello SC. Anche se l'ischemia può rappresentare un fattore scatenante, la rivascolarizzazione non si è dimostrata in grado di ridurre il rischio di aritmie ventricolari⁵⁶¹.

L'amiodarone è efficace anche nel sopprimere le aritmie ventricolari, ma non nel ridurre l'incidenza di morte cardiaca improvvisa e della mortalità totale¹⁶¹. Nei pazienti con contrazioni ventricolari premature (PVC) CMP-indotte può essere presa in considerazione la somministrazione di amiodarone al fine di ridurre le aritmie ricorrenti e migliorare i sintomi e la funzione ventricolare, anche se occorre tenere conto dei suoi effetti collaterali. Per gli altri farmaci si rimanda alla sezione 12.1 dell'Addenda online.

L'ablazione con radiofrequenza dei BPV può migliorare la funzione VS e, verosimilmente, l'outcome nei pazienti con tachicardiomiopatia quando i BPV contribuiscono alla disfunzione VS⁵⁶². Una riduzione sostenuta del carico di PVC in condizioni basali è risultata associata ad un minor rischio di mortalità cardiaca, trapianto cardiaco o ospedalizzazione per SC nel corso del follow-up^{563,564}.

12.1.3 Bradicardia sintomatica, pause e blocco atrioventricolare

Le indicazioni alla terapia con pacemaker nei pazienti con SC sono analoghe a quelle previste per le altre patologie CV. È ampiamente dimostrato che la stimolazione VD può avere un effetto negativo sulla funzione sistolica VS, inducendo nel lungo termine l'insorgenza di SC⁵⁶⁵. Come documentato nello studio BLOCK-HF (Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block), nei pazienti con blocco AV o FA caratterizzata da un ritmo cardiaco lento che necessitano frequentemente di stimolazione cardiaca o che presentano disfunzione sistolica si deve procedere all'impianto di un dispositivo di CRT piuttosto che di un pacemaker convenzionale allo scopo di prevenire un outcome avverso²¹⁶. Sempre più frequentemente si sta tentando di adottare una modalità di stimolazione alternativa maggiormente fisiologica rispetto a quella VD⁵⁶⁶. In uno studio di confronto non randomizzato che ha incluso 304 pazienti consecutivi sottoposti a stimolazione del fascio di His e 433 pazienti consecutivi sottoposti a stimolazione VD, nel primo gruppo è stata registrata una riduzione delle ospedalizzazioni per SC e una tendenza verso una ridotta mortalità⁵⁶⁷. Sebbene tale tecnica sia promettente, sono necessari ulteriori dati per confermarne il ruolo nel contesto della terapia di elettrostimolazione.

12.2 Sindromi coronariche croniche

La CAD rappresenta la causa più frequente di SC nei paesi industrializzati, a medio reddito e sempre più anche in quelli a basso reddito e deve essere considerata una possibile causa di SC in tutti i pazienti che presentano SC di nuova insorgenza.

Il work-up diagnostico dei pazienti con SC e sindrome coronarica cronica (SCC) è riportato nelle recenti linee guida ESC 2019 sulle SCC⁵. Nei pazienti con SC, oltre ad un'accurata valutazione dei segni e/o sintomi di SCC, si raccomanda di effettuare un'anamnesi clinica e familiare, un esame obiettivo, un ECG e un test di imaging⁵. La documentazione di ischemia ai test invasivi e non invasivi può risultare difficile a causa della possibile intolleranza all'esercizio e agli effetti dell'elevata pressione telediastolica VS. L'angiografia coronarica o la CTCA possono essere eseguite per determinare la presenza e l'estensione della CAD, nonché per porre l'eventuale indicazione alla rivascolarizzazione (vedi sezione 4.3)⁵.

12.2.1 Terapia medica

In ragione dei loro benefici prognostici, i beta-bloccanti rappresentano il trattamento basilare nei pazienti con HFrEF e CAD. L'ivabradina deve essere presa in considerazione in alternativa alla terapia beta-bloccante quando questa sia controindicata o quale agente antianginoso aggiuntivo nei pazienti in RS con una frequenza cardiaca ≥ 70 b/min^{139,569}. In presenza di sintomi persistenti è indicato l'impiego di altri farmaci antianginosi (es. amlodipina, felodipina, nicorandil, ranolazina e nitrati per via orale o transdermica), anche se i pochi dati disponibili evidenziano un effetto neutro sull'outcome^{5,570-574}. La trimetazidina sembra avere effetti additivi, quale un miglioramento della funzione VS e della capacità di esercizio nei pazienti con HFrEF e SCC già in trattamento con beta-bloccanti⁵⁷⁵⁻⁵⁷⁷ e, oltre ad altri farmaci antianginosi, può essere presa in considerazione nei pazienti che presentano SC e angina nonostante terapia con beta-bloccanti e/o ivabradina. I nitrati a breve durata d'azione devono essere utilizzati con cautela

nei pazienti con SC in quanto possono indurre ipotensione. Il diltiazem e il verapamil aumentano gli eventi correlati allo SC nei pazienti con HFrEF e pertanto sono controindicati⁵⁷⁸.

Nella Figura 15 è riportato un algoritmo per l'uso dei farmaci antianginosi nei pazienti con HFrEF.

I beta-bloccanti, i nitrati a lunga durata d'azione, i calcio-antagonisti (CCB), l'ivabradina, la ranolazina, la trimetazidina, il nicorandil e le loro combinazioni devono essere prese in considerazione nell'HFrEF per il miglioramento della sintomatologia anginosa ma non conferiscono alcun beneficio in termini di miglioramento dello SC e sugli endpoint coronarici.

Nel COMMANDER-HF, uno studio volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban nel ridurre il rischio di morte, IM o ictus nei pazienti con SC e CAD andati incontro ad un episodio di riacutizzazione dello SC, il rivaroxaban a basse dosi (2.5 mg bid) non ha determinato alcun beneficio prognostico nei pazienti con HFrEF e SCC⁵⁷⁹. Nello studio erano stati inclusi pazienti con HFrEF e un episodio di riacutizzazione dello SC verificatosi nei primi 21 giorni dall'arruolamento. Questa categoria di pazienti è ad alto rischio di eventi correlati allo SC, ai quali erano principalmente imputabili i decessi e le ospedalizzazioni documentate nello studio e sui quali il rivaroxaban non ha esercitato alcun effetto. Di contro, in un'analisi per sottogruppi non pre-specificata dello studio COMPASS, rivaroxaban a basse dosi in aggiunta ad aspirina è risultato associato ad una riduzione degli eventi ischemici nei pazienti con SC, prevalentemente a frazione di eiezione lievemente ridotta o preservata⁵⁸⁰. Sulla base di queste evidenze, rivaroxaban a basse dosi può essere preso in considerazione nei pazienti con CAD (o arteriopatia periferica) e SC, FEVS >40% in RS, se ad alto rischio di ictus ma a basso rischio emorragico.

12.2.2 Rivascolarizzazione miocardica

I dati sui benefici derivanti dalla rivascolarizzazione miocardica nei pazienti con SC sono limitati.

Nello studio STICH di confronto tra bypass aortocoronarico (BPAC) vs terapia medica in pazienti con CAD, candidabili a BPAC e con ridotta funzione VS (FE $\leq 35\%$), ad un follow-up mediano di 56 mesi non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nella mortalità da ogni causa, endpoint primario dello studio⁸⁹. Al follow-up esteso a 10 anni è stata invece riportata una significativa riduzione della mortalità nel gruppo randomizzato a BPAC rispetto al gruppo di controllo (589% vs 66.1%; HR 0.84; IC 95% 0.73-0.97; p=0.02), così come una significativa riduzione della mortalità CV e dell'endpoint combinato di morte per tutte le cause o ospedalizzazione per cause CV⁵⁸¹. Alle analisi post hoc dello studio, la vitalità miocardica, l'angina, l'ischemia non sono risultate correlate all'outcome post-rivascolarizzazione^{92,93,582}. Lo studio HEART (Heart Failure Revascularisation Trial), non essendo dotato di sufficiente potenza statistica avendo arruolato solamente 138 degli 800 pazienti previsti, non è riuscito a documentare alcuna differenza nell'outcome tra i pazienti con SC sottoposti a BPAC o terapia medica⁵⁸³.

Non esistono allo stato attuale RCT che abbiano confrontato la procedura coronarica percutanea (PCI) vs terapia medica nei pazienti con HFrEF e bisognerà attendere i risultati dello studio REVIVED-BCIS2 che ha terminato da poco l'arruolamento (ClinicalTrials.gov: NCT01920048)⁵⁸⁴. Analogamente non sono disponibili RCT di confronto tra PCI vs BPAC in quanto negli studi randomizzati sono stati esclusi i pazienti con HFrEF. In un registro prospettico di 4616 pazienti con

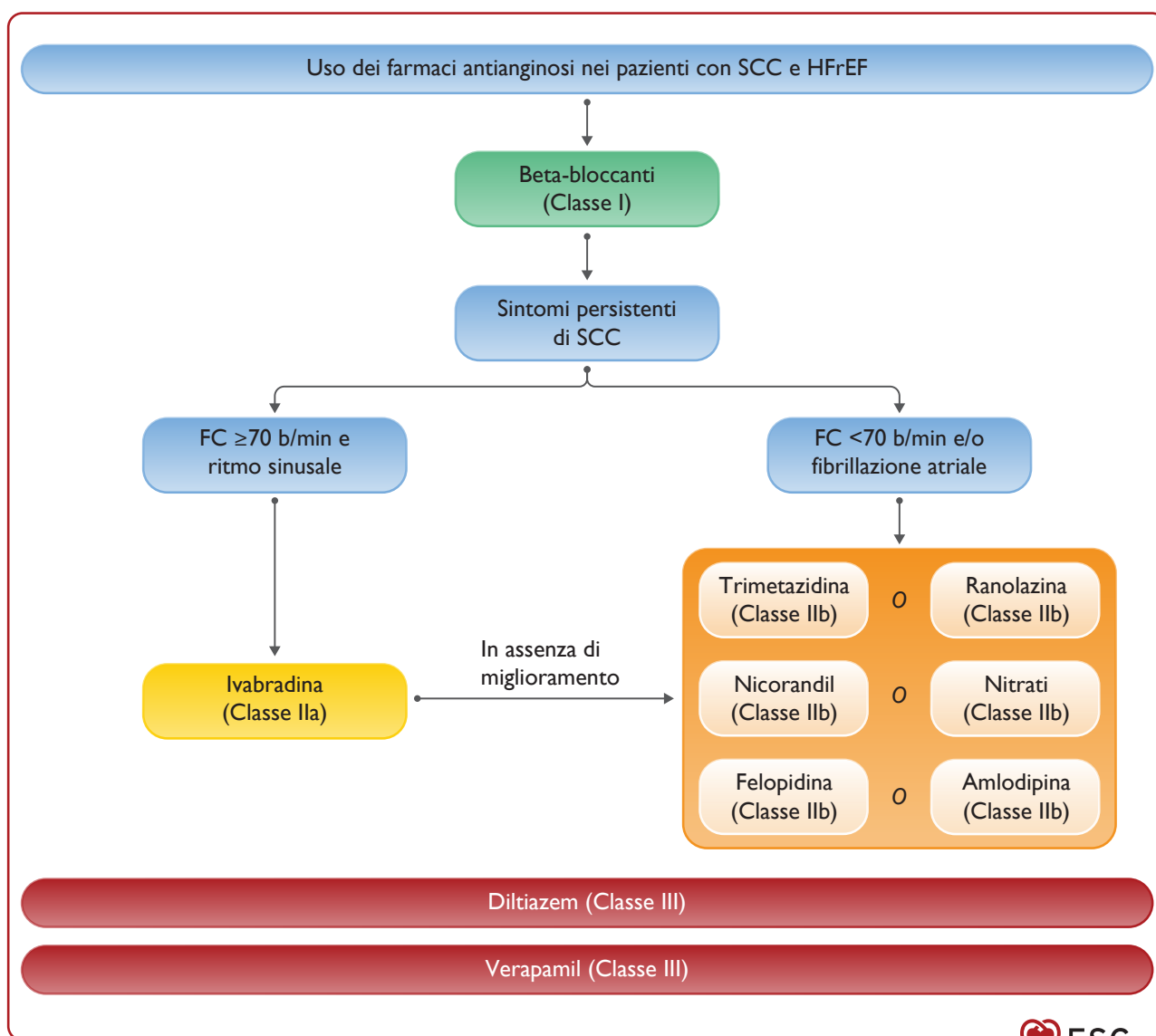


Figura 15. Algoritmo per il trattamento farmacologico delle sindromi coronariche croniche nei pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta.

FC, frequenza cardiaca; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; SCC, sindrome coronarica cronica.

Le raccomandazioni di Classe I sono contrassegnate dal colore verde, quelle di Classe IIa dal colore giallo, quelle di Classe IIb dal colore arancione e quelle di Classe III dal colore rosso (per ulteriori dettagli sulle classi delle raccomandazioni si rimanda alla Tabella 1).

malattia multivasale e HFrEF confrontati mediante propensity score, sono stati riportati analoghi tassi di sopravvivenza (ad un follow-up medio di 2.9 anni) tra PCI vs BPAC, ma la PCI è risultata associata ad un rischio più elevato di IM, specie nei pazienti con rivascolarizzazione incompleta, mentre l'intervento di BPAC è risultato associato ad un rischio più elevato di ictus⁵⁸⁵. Ad un'analisi condotta mediante propensity score, il trattamento con BPAC rispetto alla PCI ha comportato un rischio significativamente inferiore di morte o eventi CV maggiori in pazienti diabetici con disfunzione VS e malattia multivasale⁵⁸⁶. L'intervento di BPAC è risultato associato ad un miglioramento dell'outcome rispetto alla PCI anche in pazienti con disfunzione VS moderata-severa e malattia del tronco comune o malattia coronarica complessa^{587,588}. Due metana-

lisi hanno confermato che l'intervento di BPAC determina un outcome più favorevole rispetto alla PCI e/o alla terapia medica in termini sia di riduzione della mortalità che del rischio di IM e reintervento^{589,590}.

12.3 Valvulopatie

12.3.1 Stenosi aortica

L'aumento del postcarico VS causato dalla stenosi aortica con conseguente ipertrofia e rimodellamento del VS può essere causa di insorgenza o aggravamento dello SC⁵⁹¹. I pazienti con SC sintomatici con stenosi aortica severa hanno una prognosi estremamente infausta, non essendoci alcuna terapia farmacologica per il trattamento della stenosi aortica che possa migliorare l'outcome. Nel paziente sintomatico con stenosi aortica severa

Raccomandazioni per la rivascularizzazione miocardica nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'intervento di BPAC deve essere preso in considerazione quale strategia di rivascularizzazione di prima scelta nei pazienti ritenuti idonei al trattamento chirurgico, specie se diabetici o affetti da malattia multivasale ^{581,587,588,590} .	Ila	B
La rivascularizzazione coronarica deve essere presa in considerazione nei pazienti con HFrEF, SCC e anatomia coronarica idonea alla procedura che presentano sintomi persistenti di angina (o equivalente) nonostante OMT con farmaci antianginosi.	Ila	C
L'intervento di BPAC deve essere possibilmente evitato nei pazienti candidati ad impianto di LVAD che necessitano di rivascularizzazione.	Ila	C
La rivascularizzazione coronarica può essere presa in considerazione per migliorare l'outcome nei pazienti con HFrEF, SCC e anatomia coronarica idonea alla procedura dopo accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale che tenga conto dell'anatomia coronarica (stenosi prossimale >90% dei grossi vasi, stenosi del tronco comune o della LAD prossimale), delle comorbidità, dell'aspettativa di vita e delle prospettive del paziente.	Ilb	C
La PCI può essere presa in considerazione in alternativa all'intervento di BPAC, dopo valutazione da parte dell'Heart Team dell'anatomia coronarica, delle comorbidità e del rischio chirurgico.	Ilb	C

BPAC, bypass aortocoronarico; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; OMT, terapia medica ottimale; PCI, procedura coronarica percutanea; SCC, sindrome coronarica cronica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

deve essere somministrata la terapia farmacologica specifica per lo SC, prestando particolare attenzione all'impiego di vasodilatatori che possono provocare ipotensione. È importante tenere conto che l'eventuale miglioramento della sintomatologia dopo terapia medica non deve in alcun modo ritardare l'intervento.

In caso di sospetta stenosi aortica severa sintomatica ad alto gradiente (area valvolare ≤1 cm², gradiente medio ≥40 mmHg), devono essere escluse e corrette eventuali altre cause dello stato di alto flusso (anemia, ipertiroidismo, shunt arterovenosi) prima di procedere all'intervento sulla valvola aortica⁵⁹². L'intervento di sostituzione o riparazione della valvola aortica è raccomandato nei pazienti sintomatici con SC e stenosi aortica severa ad alto gradiente, indipendentemente dalla FEVS. Il trattamento dei pazienti con stenosi aortica a basso flusso-basso gradiente è riportato nella Figura 16⁵⁹².

L'intervento è raccomandato nei pazienti che presentano un'aspettativa di vita >1 anno, in assenza di futilità. L'impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) si è dimostrato non inferiore alla sostituzione valvolare aortica chirurgica (SAVR) nel ridurre gli eventi clinici (inclusa la mortalità e l'occorrenza di ictus invalidante) in pazienti a rischio chirurgico alto e intermedio⁵⁹³⁻⁶⁰⁰. Nei pazienti a basso rischio arruolati negli RCT di confronto tra TAVI vs SAVR l'età media era >70 anni e il follow-up era limitato a 2 anni; pertanto, la SAVR è raccomandata in pazienti di età <75 anni a basso rischio chirurgico (STS-PROM score o EuroSCORE II <4%), mentre la TAVI è raccomandata in quelli di età >75 anni o a rischio chirurgico elevato o proibitivo (STS-PROM score o EuroSCORE II >8%). Nei restanti casi la scelta tra TAVI e SAVR deve essere effettuata ad opera dell'Heart Team dopo aver soppesato i pro e i contro di ciascuna procedura tenendo conto dell'età, dell'aspettativa di vita, delle preferenze e delle caratteristiche cliniche ed anatomiche del paziente. Le procedure valvolari aortiche devono essere eseguite unicamente in centri dotati in loco di una struttura di cardiologia interventistica e di cardiocirurgia che adottino un approccio strutturato di collaborazione in Heart Team.

La valvuloplastica aortica percutanea può essere presa in considerazione come terapia ponte a TAVI o SAVR in pazienti altamente sintomatici con SC acuto (in shock cardiogeno) o come BTR o DT in quelli con SC avanzato.

12.3.2 Insufficienza aortica

L'insufficienza aortica severa può portare ad una progressiva dilatazione del ventricolo sinistro con conseguente disfunzione VS, insorgenza di SC e prognosi sfavorevole.

La terapia medica è efficace nel migliorare i sintomi nei pazienti con insufficienza aortica severa, in particolare se vengono somministrati gli inibitori del RAAS, ma deve essere posta particolare attenzione all'uso dei beta-bloccanti in quanto inducono un prolungamento del tempo di riempimento diastolico e possono peggiorare l'insufficienza aortica.

L'intervento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici con SC che presentano insufficienza aortica severa, indipendentemente dai valori di FEVS^{592,602,603}. In caso di rischio chirurgico elevato o proibitivo, la procedura di TAVI è stata utilizzata anche per il trattamento dell'insufficienza aortica.

12.3.3 Insufficienza mitralica

INSUFFICIENZA MITRALICA PRIMARIA (ORGANICA)

L'insufficienza mitralica primaria è causata da alterazioni dell'apparato valvolare e può provocare l'insorgenza di SC.

Il trattamento chirurgico, preferenzialmente di riparazione valvolare, è raccomandato nei pazienti affetti da insufficienza mitralica primaria associata a sintomi di SC, a meno che non sussistano controindicazioni o un elevato rischio chirurgico, nel qual caso può essere presa in considerazione la riparazione percutanea^{592,605}.

INSUFFICIENZA MITRALICA SECONDARIA (FUNZIONALE)

L'insufficienza mitralica secondaria (SMR) è prevalentemente dovuta ad una patologia del ventricolo sinistro, ma può anche essere causata da una dilatazione anulare conseguente a un ingrandimento dell'atrio sinistro⁶⁰⁶. La presenza di SMR moderata o severa in pazienti con SC si associa ad una prognosi estremamente sfavorevole^{607,608}. La valutazione dell'eziologia e della severità dell'insufficienza mitralica deve essere eseguita da un ecocardiografista esperto adottando un approccio mul-

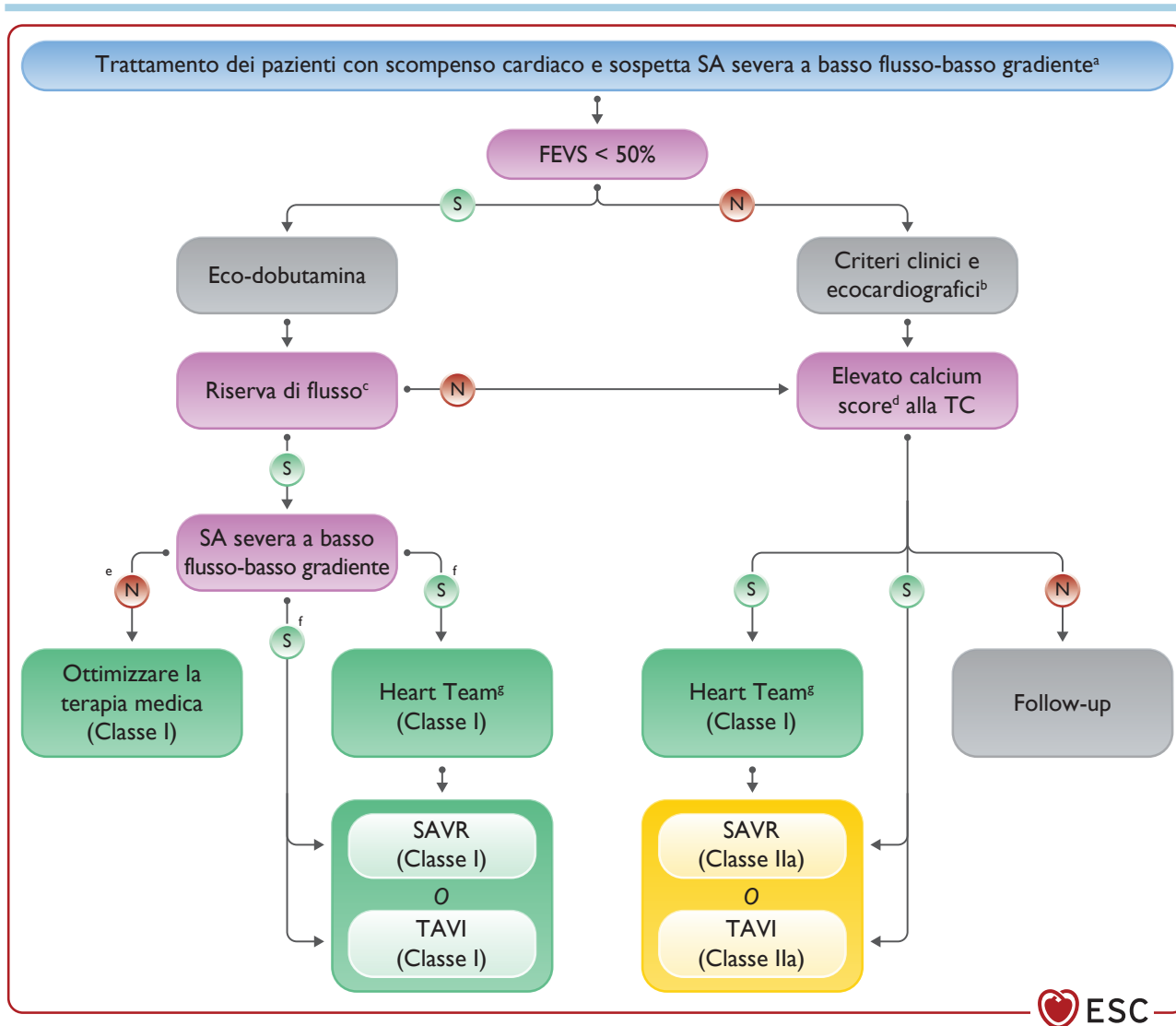


Figura 16. Trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco e stenosi aortica severa a basso flusso-basso gradiente. EuroSCORE II, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; OMT, terapia medica ottimale; SA, stenosi aortica; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; SC, scompenso cardiaco; STS-PROM, Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TC, tomografia computerizzata.

^aArea valvolare $\leq 1 \text{ cm}^2$, velocità di picco $< 4.0 \text{ m/s}$, gradiente medio $< 40 \text{ mmHg}$, gittata sistolica indicizzata $\leq 35 \text{ ml/m}^2$.
^bEtà > 70 anni, sintomi tipici non imputabili ad altra causa, ipertrofia ventricolare sinistra o ridotta funzione longitudinale del ventricolo sinistro, gradiente medio $30\text{-}40 \text{ mmHg}$, area valvolare $\leq 0.8 \text{ cm}^2$, gittata sistolica indicizzata $\leq 35 \text{ ml/m}^2$ valutata con metodiche diverse dall'eco-Doppler convenzionale.
^cLa riserva di flusso è definita da un aumento di oltre il 20% della gittata sistolica indicizzata.
^dLa presenza di SA è altamente probabile a fronte di un calcium score ≥ 3000 negli uomini e ≥ 1600 nelle donne, è probabile a fronte di un calcium score ≥ 2000 negli uomini e ≥ 1200 nelle donne ed è improbabile a fronte di un calcium score < 1600 negli uomini e < 800 nelle donne.
^eIncremento dell'area valvolare fino $> 1.0 \text{ cm}^2$ in risposta all'aumento del flusso (riserva di flusso) durante eco-dobutamina.
^fIncremento del gradiente medio di almeno 40 mmHg in assenza di modifiche significative dell'area valvolare in risposta all'aumento del flusso (riserva di flusso) durante eco-dobutamina.
^gLa SAVR è raccomandata nei pazienti di età < 75 anni a basso rischio chirurgico (STS-PROM score o EuroSCORE II $< 4\%$), mentre la TAVI è raccomandata nei pazienti di età > 75 anni a rischio chirurgico elevato o proibitivo (STS-PROM score o EuroSCORE II $> 8\%$). Nei restanti casi, la scelta tra SAVR e TAVI deve essere effettuata ad opera dell'Heart Team dopo aver soppesato i pro e i contro di ciascuna procedura tenendo conto dell'età, dell'aspettativa di vita, delle preferenze e delle caratteristiche cliniche ed anatomiche del paziente.
 Le raccomandazioni di Classe I sono contrassegnate dal colore verde, quelle di Classe IIa dal colore giallo (per ulteriori dettagli sulle classi delle raccomandazioni si rimanda alla Tabella 1).

tiparametrico e possibilmente quando il paziente sia in condizioni stabili dopo ottimizzazione della terapia farmacologica o di resincronizzazione cardiaca. Essendo la SMR una condizione dinamica, nei pazienti con SMR moderata a riposo che sviluppano sintomi durante l'attività fisica può essere utile quantifi-

care il grado di severità mediante ecocardiografia da sforzo⁶⁰⁹. Ai fini della valutazione e della pianificazione del trattamento si raccomanda il riferimento precoce dei pazienti con SC e insufficienza mitralica moderato-severa a un Heart Team multidisciplinare, che comprenda la partecipazione di uno specialista dello

SC, che deve verificare, prima di tutto, che il paziente sia in terapia ottimale, compresa la CRT quando indicata (Figura 17).

Nei pazienti con SMR severa e HFrEF che devono essere sottoposti a procedura di rivascularizzazione deve essere preso in considerazione l'intervento combinato di riparazione chirurgica della valvola mitrale e di BPAC. La chirurgia della valvola mitrale isolata può essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici con SMR severa nonostante terapia ottimale ritenuti a basso rischio chirurgico⁵⁹².

I due studi randomizzati MITRA-FR e COAPT hanno valutato l'efficacia della riparazione percutanea della valvola mitrale con tecnica "edge-to-edge" associata ad OMT vs la sola OMT in pazienti sintomatici con FEVS ridotta (15-40% nel MITRA-FR e 20-50% nel COAPT) e SMR di grado moderato-severo o severo [area effettiva dell'orifizio di rigurgito (EROA) ≥ 20 mm² nel MITRA-FR e ≥ 30 mm² nel COAPT]⁶¹⁰⁻⁶¹². Nello studio MITRA-FR non sono emerse differenze tra i due gruppi in termini di mortalità da ogni causa o ospedalizzazione per SC né a 12 mesi (endpoint primario; HR 1.16, IC 95% 0.73-1.84), né a 24 mesi^{610,611}, mentre lo studio COAPT ha mostrato una riduzione significativa delle ospedalizzazioni per SC a 24 mesi (endpoint primario; HR 0.53, IC 95% 0.40-0.70) e della mortalità (endpoint secondario; HR 0.62, IC 95% 0.46-0.82)⁶¹². I risultati contrastanti dei due studi sono verosimilmente imputabili a differenze riguardanti la selezione dei pazienti, la concomitante terapia medica, la valutazione ecocardiografica, gli aspetti procedurali e la severità della SMR in rapporto al grado di dilatazione VS⁶¹³⁻⁶¹⁵. La riparazione percutanea della valvola mitrale con tecnica "edge-to-edge" deve pertanto essere presa in considerazione ai fini del miglioramento dell'outcome unicamente in pazienti accuratamente selezionati con SMR moderato-severa o severa (EROA ≥ 30 mm²) che manifestano sintomi persistenti (classe NYHA II-IV) malgrado OMT, che abbiano caratteristiche anatomiche idonee e che rispondano ai criteri di inclusione dello studio COAPT [FEVS 20-50%, diametro telesistolico VS <70 mm, pressione sistolica polmonare <70 mmHg e assenza di disfunzione VD di grado moderato-severo, insufficienza tricuspide (IT) severa e instabilità emodinamica] (Figura 17)^{615,616}.

La riparazione percutanea della valvola mitrale mediante tecnica "edge-to-edge" può essere presa in considerazione anche per migliorare i sintomi nei pazienti con SC avanzato, SMR severa e sintomatologia severa nonostante OMT. In questi pazienti deve necessariamente essere valutata anche l'opportunità di procedere a trapianto cardiaco o ad impianto di LVAD^{376,617}.

Per il trattamento della SMR sono disponibili anche altri sistemi di riparazione percutanea della valvola mitrale, come l'anuloplastica indiretta, che necessitano di una curva di apprendimento più breve e minori requisiti tecnici rispetto alla riparazione percutanea "edge-to-edge", senza comunque precludere la possibilità di eseguire altre procedure. Uno studio randomizzato controllato con procedura "sham" nel quale è stato testato l'uso di un dispositivo transcateretere per l'anuloplastica mitralica indiretta ha raggiunto l'endpoint primario di riduzione del volume di rigurgito con rimodellamento inverso VS e AS a 12 mesi⁶¹⁸. Tali risultati favorevoli sul volume AS e sul rimodellamento VS sono stati confermati da ulteriori studi, così come una metanalisi di dati individuali ha evidenziato un trend verso un miglioramento della distanza media percorsa al test del cammino dei 6 min (6MWT) e della sintomatologia, oltre ad una riduzione delle ospeda-

Raccomandazioni per il trattamento delle valvulopatie nei pazienti con scompenso cardiaco

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Stenosi aortica		
L'intervento sulla valvola aortica mediante TAVI o SAVR è raccomandato nei pazienti con SC e stenosi aortica severa ad alto gradiente per ridurre la mortalità e migliorare la sintomatologia ⁵⁹⁴ .	I	B
Si raccomanda che la scelta tra TAVI e SAVR sia effettuata dall'Heart Team sulla base delle preferenze di ciascun paziente e delle sue caratteristiche quali età, rischio chirurgico, aspetti clinici, anatomici e procedurali, soppesando i rischi ed i benefici di ogni approccio ⁵⁹² .	I	C
Insufficienza mitralica secondaria		
La riparazione percutanea della valvola mitrale con tecnica "edge-to-edge" deve essere presa in considerazione in pazienti accuratamente selezionati con insufficienza mitralica secondaria, non candidabili ad intervento chirurgico, che non necessitano di rivascularizzazione coronarica, che permangono sintomatici nonostante OMT e che rispondono ai criteri ^d previsti per conseguire una riduzione del rischio di ospedalizzazione per SC ⁶¹² .	IIa	B
Nei pazienti con SC, severa insufficienza mitralica secondaria e CAD che devono essere sottoposti a rivascularizzazione deve essere preso in considerazione l'intervento combinato di riparazione chirurgica della valvola mitrale e di BPAC.	IIa	C
La riparazione percutanea della valvola mitrale con tecnica "edge-to-edge" può essere presa in considerazione per alleviare i sintomi in pazienti accuratamente selezionati con insufficienza mitralica secondaria, non candidabili ad intervento chirurgico, che non necessitano di rivascularizzazione coronarica, che permangono altamente sintomatici nonostante OMT e che non rispondono ai criteri previsti per conseguire una riduzione del rischio di ospedalizzazione per SC ⁶¹⁷ .	IIb	C

BPAC, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; DTSVS, diametro telesistolico ventricolare sinistro; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; IT, insufficienza tricuspide; NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; SC, scompenso cardiaco; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cClasse NYHA II-IV.

^dI criteri sono i seguenti: FEVS 20-50%, DTSVS <70 mm, pressione sistolica polmonare <70 mmHg, assenza di disfunzione ventricolare destra di grado moderato-severo o IT severa, assenza di instabilità emodinamica⁶¹².

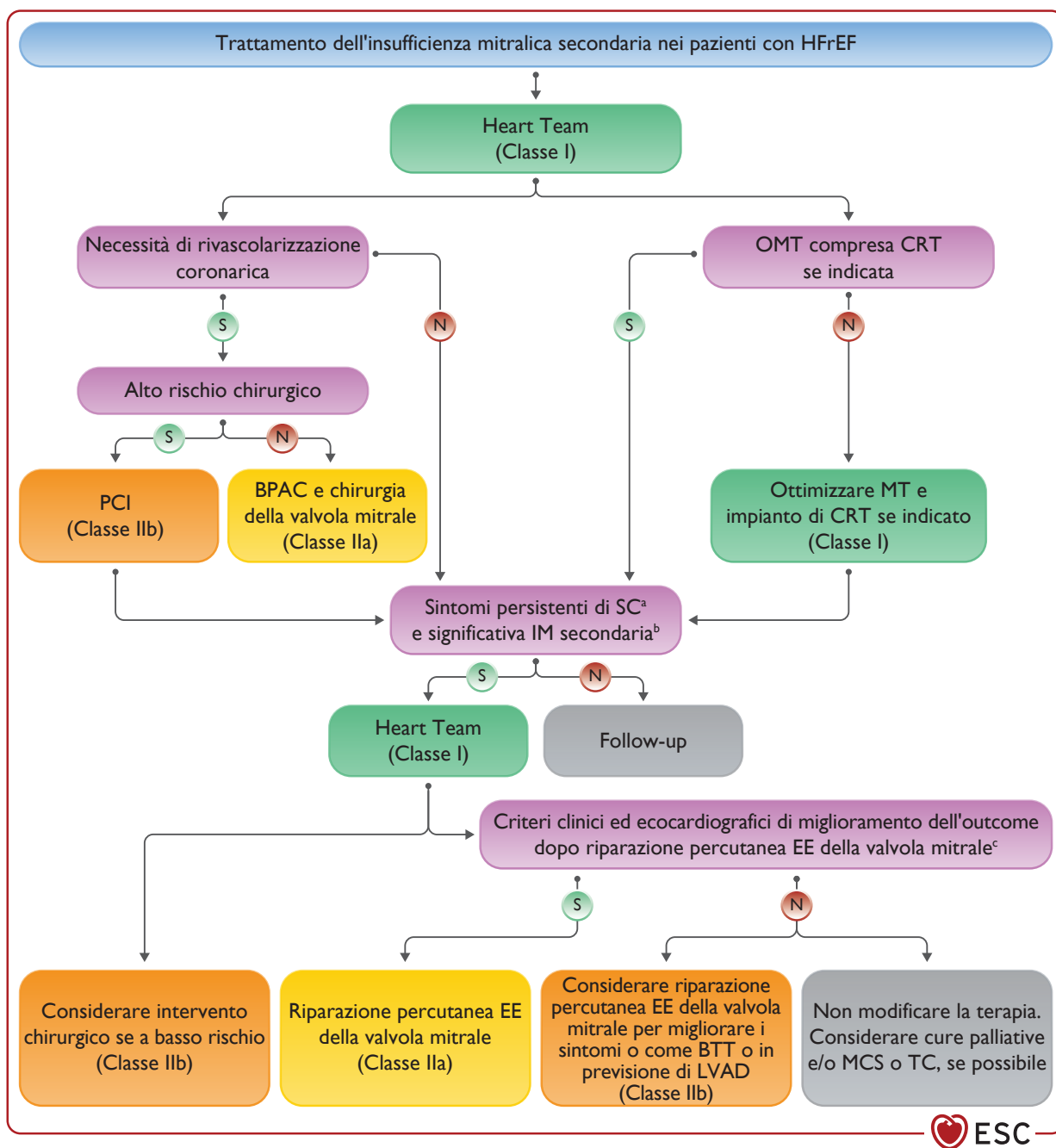


Figura 17. Trattamento dell'insufficienza mitralica secondaria nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta. BPAC, bypass aortocoronarico; BTT, ponte al trapianto; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; DTSVS, diametro telesistolico ventricolare sinistro; EE, tecnica "edge-to-edge"; EROA, area effettiva dell'orifizio rigurgitante; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; IM, insufficienza mitralica; IT, insufficienza tricuspide; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; MCS, assistenza meccanica al circolo; MT, terapia medica; NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale; PCI, procedura coronarica percutanea; SC, scompenso cardiaco; TC, trapianto cardiaco.

^aClasse NYHA II-IV.

^bModerato-severa o severa (EROA ≥ 30 mm²).

^cSe risponde a tutti i seguenti criteri: FEVS 20-50%, DTSVS <70 mm, pressione arteriosa polmonare <70 mmHg, assenza di disfunzione ventricolare destra di grado moderato-severo o IT severa, assenza di instabilità emodinamica⁵¹².

Le raccomandazioni di Classe I sono contrassegnate dal colore verde, quelle di Classe IIa dal colore giallo e quelle di Classe IIb dal colore arancione (per ulteriori dettagli sulle classi delle raccomandazioni si rimanda alla Tabella 1).

lizzazioni per SC⁶¹⁹⁻⁶²². Anche la sostituzione transcateretere della valvola mitrale sta emergendo come possibile opzione alternativa, ma mancano ancora studi randomizzati⁶²³.

L'intervento di riparazione o sostituzione della valvola mitrale non è raccomandato nei pazienti con un'aspettativa di vita <1 anno determinata da condizioni extracardiache concomitanti⁵⁹².

12.3.4 Insufficienza tricuspide

L'IT è dovuta a disfunzione VD o può essere una complicanza dello SC. La terapia medica per i pazienti con SC e insufficienza tricuspide comprende i diuretici e gli antagonisti neuro-ormonali, mentre il trattamento transcateretere o chirurgico può essere preso in considerazione solo in casi selezionati⁵⁹². Ai fini della valutazione e della pianificazione del trattamento deve essere preso in considerazione il ricorso ad un Heart Team multidisciplinare, che includa la partecipazione di uno specialista dello SC.

La chirurgia della valvola tricuspide è raccomandata nei pazienti con IT severa che devono essere sottoposti a chirurgia delle valvole cardiache di sinistra, ma deve anche essere presa in considerazione nei pazienti con IT moderata e dilatazione dell'anulus tricuspide che necessitano di chirurgia delle valvole cardiache di sinistra e nei pazienti sintomatici con IT severa isolata⁵⁹². In caso di IT isolata, la chirurgia è tuttavia gravata da un'elevata mortalità intraospedaliera pari all'8.8%, anche se tale percentuale può essere stata influenzata dallo stadio avanzato dello SC⁶²⁴. Di recente, le tecniche transcateretere sono emerse come potenziali opzioni di trattamento dell'IT con risultati preliminari che documentano un miglioramento del grado di severità e dei sintomi oltre che una bassa incidenza di complicanze⁶²⁵. Sono tuttavia necessari ulteriori studi prospettici per determinare l'impatto sulla prognosi di questi trattamenti nei pazienti affetti da SC.

12.4 Ipertensione

L'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di SC e quasi due terzi dei pazienti con SC ha una storia pregressa di ipertensione^{104,626}. Non esistono trial clinici che abbiano valutato le strategie antipertensive ed i valori target di PA nei pazienti ipertesi con SC.

Il trattamento dell'HFREF nei pazienti ipertesi è analogo a quello dei normotesi in quanto la terapia farmacologica raccomandata per il trattamento dello SC, cioè diuretici e antagonisti neuro-ormonali, riduce anche i valori pressori. Le modifiche dello stile di vita, quali la perdita di peso, un ridotto introito di sale e un aumento dell'attività fisica, costituiscono utili misure aggiuntive. Anche se l'evenienza di ipertensione non controllata si verifica raramente nei pazienti con HFREF in OMT, qualora sia necessario conseguire un'ulteriore riduzione della PA e non sussistano segni di sovraccarico volumico può essere presa in considerazione la somministrazione di amlodipina e felodipina che si è dimostrata sicura nell'HFREF^{570,571}. Sono invece controindicati i CCB non diidropiridinici (diltiazem e verapamil) e gli agenti ad azione centrale come la moxonidina, in quanto sono associati ad un outcome avverso⁶²⁷, così come sono controindicati i farmaci alfa-bloccanti in quanto non hanno alcun effetto sulla sopravvivenza¹⁴³. Questi ultimi possono eventualmente essere utilizzati in caso di concomitante ipertrofia prostatica ma devono essere sospesi in presenza di ipotensione.

L'ipertensione è la causa più importante di HFpEF, con una prevalenza compresa tra il 60% e l'89%³⁹. I pazienti con HFpEF manifestano spesso anche un'abnorme risposta ipertensiva all'esercizio fisico e possono presentare edema polmonare acuto secondario a crisi ipertensiva^{628,629}. I farmaci antiipertensivi, tra cui ACE-I, ARB, beta-bloccanti, CCB e diuretici, sono efficaci nel ridurre l'incidenza di SC^{630,631}. Una riduzione dei valori pressori favorisce inoltre la regressione dell'IVS in maniera più o meno marcata a seconda della classe di farmaci

utilizzata⁴, con una maggiore efficacia riscontrata con l'impiego di ARB, ACE-I e CCB rispetto a beta-bloccanti e diuretici⁶³². Un inadeguato controllo della PA può precipitare gli episodi di riacuteizzazione dello SC. Occorre escludere eventuali cause di ipertensione secondaria, come la malattia renovascolare o del parenchima renale, l'aldosteronismo primario e le apnee ostruttive del sonno (OSA), ma in caso di conferma è necessario procedere al loro trattamento. Sebbene il trattamento dell'ipertensione rappresenti un aspetto particolarmente rilevante nell'HFpEF ma non sia stata ancora definita chiaramente quale sia la strategia terapeutica ottimale, in questa categoria di pazienti devono essere prese in considerazione le medesime opzioni di trattamento previste per l'HFREF⁴.

I target pressori da conseguire nei pazienti affetti sia da HFREF che da HFpEF restano ancora incerti ma può rivelarsi utile che siano personalizzati sulla base dell'età e delle comorbidità esistenti (diabete, CKD, CAD, valvulopatia o ictus)⁴. Nei pazienti con HFREF è comunque importante tentare sempre di raggiungere le dosi target delle terapie basate sull'evidenza, anche quando insorga una leggera ipotensione^{4,633}. Viceversa, nei pazienti con HFpEF associato a IVS e con una ridotta riserva di precarico devono essere evitati gli stati ipotensivi.

12.5 Ictus

Lo SC si associa frequentemente ad un aumentato rischio di ictus per effetto di una serie di fattori di rischio condivisi e dei relativi meccanismi^{519,634}. Un rischio più elevato di ictus si riscontra anche nei pazienti con SC in RS^{39,426,635-637}. La FA rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo e nei pazienti con SC comporta un aumento del rischio di ictus di 5 volte rispetto alla popolazione generale^{519,634,638}.

In termini di trend temporale, l'incidenza di ictus risulta più elevata nei 30 successivi alla diagnosi di SC o ad un episodio di riacuteizzazione mentre diminuisce nei primi 6 mesi dopo un evento acuto^{637,639}. I pazienti con SC che sono andati incontro ad un episodio di ictus sono a rischio più elevato di morte, deficit neurologici gravi e ospedalizzazioni prolungate rispetto ai pazienti senza SC^{637,640}, così come i pazienti con SC che hanno avuto un ictus sono a rischio più elevato di morte rispetto ai pazienti senza episodi di ictus⁶⁴⁰. Nello studio COMMANDER-HF, il 47.5% degli episodi di ictus sono stati disabilitanti (16.5%) o fatali (31%)⁶³⁷.

La concomitanza di SC e FA, compresa la forma parossistica, comporta un CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 che prevede l'indicazione alla terapia anticoagulante. Nei pazienti con SC in RS, invece, l'indicazione alle strategie antitrombotiche è controversa. Nello studio WARCEF (Warfarin and Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction), il warfarin ha determinato una riduzione dell'incidenza di ictus ischemico rispetto all'aspirina ma a fronte di un incremento delle emorragie maggiori e non sono state rilevate differenze nell'endpoint primario di ictus ischemico, emorragia cerebrale o morte⁶⁴¹. Le metanalisi di trial randomizzati controllati vs placebo condotti in pazienti con HFREF in RS hanno confermato che il rischio emorragico è superiore agli effetti positivi di prevenzione dell'ictus ischemico⁶⁴². Nel COMMANDER-HF, il trattamento con rivaroxaban alla dose di 2.5 mg bid non è risultato associato ad un miglioramento dell'outcome composito di mortalità per tutte le cause, IM o ictus, né ha avuto effetti favorevoli sulla mortalità correlata allo SC o sulle ospedalizzazioni per SC⁵⁷⁹. Non vi sono dati a supporto della terapia anticoagulante come strategia routinaria nei pazienti con HFREF in RS e senza storia di

FA parossistica; tuttavia, nei pazienti con concomitante SCC o arteriopatia periferica, ad alto rischio di ictus e in assenza di un elevato rischio di sanguinamento maggiore, può essere presa in considerazione la terapia con rivaroxaban a basse dosi (vedi sezione 12.2).

L'opportunità della terapia anticoagulante deve essere valutata nei pazienti con documentazione di trombosi intraventricolare o ad alto rischio trombotico, come quelli con pregressa embolia polmonare o alcuni pazienti con PPCM o non compattazione del ventricolo sinistro (LVNC)^{3,643-645}.

13. COMORBILITÀ NON CARDIOVASCOLARI

13.1 Diabete

Il trattamento dei pazienti diabetici con SC è analogo a quello dei non diabetici^{6,646}, ma tenuto conto che i farmaci antidiabetici esercitano effetti diversi, devono essere privilegiati quei trattamenti che si sono dimostrati sicuri e in grado di ridurre gli eventi correlati allo SC^{6,646,647}.

Gli inibitori di SGLT2 canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin e sotagliflozin sono stati valutati in pazienti con malattia CV accertata negli studi EMPA-REG OUTCOME e VERTIS-CV, in pazienti con malattia CV accertata o fattori di rischio CV negli studi CANVAS e DECLARE-TIMI 58, e in pazienti con CKD e rischio CV nello studio SCORED²⁹³⁻²⁹⁷. Una limitata percentuale della popolazione arruolata aveva una storia di SC. Negli studi EMPA-REG OUTCOME e CANVAS, empagliflozin e canagliflozin rispettivamente si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'endpoint primario composto di eventi CV maggiori, costituiti da mortalità CV o IM non fatale o ictus non fatale, e le ospedalizzazioni per SC^{293,294}. Il trattamento con empagliflozin è risultato associato anche ad una riduzione sia della mortalità per ogni causa che della sola mortalità CV²⁹³. Gli effetti sull'endpoint primario sono stati condizionati da una minore incidenza degli eventi correlati allo SC^{293,294}. Nello studio DECLARE-TIMI 58, dapagliflozin non ha avuto alcun effetto sugli eventi CV maggiori ma è risultato efficace nel ridurre l'endpoint co-primario di efficacia di morte CV o ospedalizzazione per SC e le sole ospedalizzazioni per SC²⁹⁵. Nello studio VERTIS-CV, né l'endpoint primario di eventi CV maggiori né l'outcome secondario principale di morte CV o ospedalizzazione per SC sono risultati significativamente ridotti da ertugliflozin, pur essendo stata riscontrata una riduzione significativa delle ospedalizzazioni per SC e delle riospedalizzazioni^{297,648}. Nello studio SCORED, sotagliflozin ha determinato una riduzione della mortalità CV e delle ospedalizzazioni per SC²⁹⁶. In una metanalisi di questi trial che ha incluso anche un ulteriore studio condotto in pazienti con CKD (CREDESCENCE), complessivamente gli inibitori di SGLT2 sono risultati associati ad una riduzione del 22% delle ospedalizzazioni per SC e per cause CV⁶⁴⁹. Tali farmaci sono stati ben tollerati, anche se possono causare infezioni micotiche genitali e, più raramente, chetoacidosi diabetica²⁹³⁻²⁹⁵. I risultati degli studi con dapagliflozin ed empagliflozin in pazienti con HFrEF, con o senza diabete, e con l'inibitore di SGLT1/2 sotagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 randomizzati dopo stabilizzazione clinica durante l'ospedalizzazione per SC acuto o entro 3 giorni dalla dimissione, depongono a favore del trattamento con questi agenti (vedi sezioni 5.3.5 e 11.3.11)^{108,109,136}.

Negli studi EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 e VERTIS-CV, gli inibitori di SGLT2 hanno anche determinato un miglioramento della funzionalità renale e una riduzione del rischio di malattia renale allo stadio terminale o di morte per cause renali.

Sulla base di tali risultati, nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia CV e/o fattori di rischio CV o CKD è raccomandato l'impiego degli inibitori di SGLT canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin e sotagliflozin al fine di prevenire l'insorgenza di SC e la morte CV, nonché il deterioramento della funzione renale. Dapagliflozin ed empagliflozin sono anche indicati per il trattamento dei pazienti con HFrEF e diabete di tipo 2 (vedi sezioni 5.3.5 e 11.2.4), così come sotagliflozin si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità CV e le riospedalizzazioni per SC nei pazienti con recente ricovero per SC^{6,296,646,647,650}.

I risultati di studi osservazionali indicano che la metformina, rispetto all'insulina e alle sulfoniluree, è sicura nei pazienti con SC^{651,652}. Tuttavia, non essendovi ad oggi valutazioni condotte nell'ambito di RCT di outcome e in ragione del rischio di acidosi lattica, la metformina non è raccomandata nei pazienti con eGFR <30 ml/min/1.73 m² o con disfunzione epatica.

Per quanto riguarda gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), in uno studio in pazienti diabetici trattati con saxagliptin è stato riportato un aumento del 27% delle ospedalizzazioni per SC⁶⁵³, mentre non sono state osservate differenze in termini di eventi di SC con l'uso di alogliptin, sitagliptin e linagliptin rispetto al placebo⁶⁵⁴⁻⁶⁵⁶. Il trattamento con vildagliptin è risultato associato a un incremento dei volumi del ventricolo sinistro e ad un maggior numero di morti ed eventi CV in uno studio di piccole dimensioni in pazienti diabetici con SC⁶⁵⁷. Nel complesso, negli studi e nelle metanalisi che hanno valutato l'impiego di inibitori della DPP-4 sono stati riportati effetti neutri sulla mortalità o sugli eventi CV^{658,659} e, pertanto, tali farmaci non sono raccomandati per ridurre il rischio di eventi CV nei pazienti diabetici con SC.

Gli agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio di IM, ictus e morte CV nei pazienti diabetici, anche se non sembrano determinare una riduzione dello SC incidente^{6,660}. In uno studio randomizzato controllato con placebo condotto in 241 pazienti con HFrEF con e senza diabete, il trattamento con liraglutide non ha avuto effetti sulla FEVS ma ha comportato un incremento della frequenza cardiaca e degli eventi cardiaci gravi⁶⁶¹. Risultati neutri sull'endpoint primario sono stati riportati in un altro studio su 300 pazienti con un aumento del numero di morti e ospedalizzazioni per SC rispetto al placebo⁶⁶². Pertanto, gli agonisti del recettore GLP-1 non sono raccomandati per la prevenzione degli eventi di SC.

La terapia insulinica è necessaria per il trattamento del diabete di tipo 1 e per il controllo dell'iperglicemia in alcuni pazienti con diabete di tipo 2, soprattutto quando si verifica una perdita di funzionalità delle cellule beta. L'insulina è un ormone sodio-ritentivo e sono state sollevate delle preoccupazioni sul fatto che possa esacerbare la ritenzione idrica nei pazienti con SC. Tuttavia, in un RCT che ha arruolato pazienti con diabete di tipo 2, alterata tolleranza al glucosio o alterata glicemia a digiuno, la terapia insulinica non ha comportato un aumento del rischio di episodi di SC⁶⁶³. In analisi retrospective di studi randomizzati e di database amministrativi, la terapia insulinica è risultata associata ad un outcome avverso^{664,665}. Qualora un paziente con SC necessiti di terapia in-

sulinica, dopo l'inizio del trattamento deve essere sottoposto a monitoraggio al fine di rilevare eventuali segni di aggravamento dello SC.

In alcune analisi le sulfoniluree hanno determinato un rischio più elevato di eventi di SC^{666,667} e, pertanto, il loro utilizzo non è consigliabile nei pazienti con SC ma, qualora si rendesse necessario, dopo l'inizio del trattamento occorre monitorare il paziente al fine di rilevare eventuali segni di aggravamento dello SC^{6,646}. I tiazolidinedioni (glitazoni) inducono ritenzione di sodio e acqua aumentando di conseguenza il rischio di aggravamento dello SC e di ospedalizzazione⁶⁶⁸ e, pertanto, sono controindicati nei pazienti con SC.

Raccomandazioni per il trattamento del diabete nei pazienti con scompenso cardiaco

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Il trattamento con inibitori di SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) è raccomandato nei pazienti con DM2 a rischio di eventi CV per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC, di eventi CV maggiori, di disfunzione renale terminale e la mortalità CV ²⁹³⁻²⁹⁷ .	I	A
Il trattamento con inibitori di SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin e sotagliflozin) è raccomandato nei pazienti con DM2 e HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità CV ^{108,109,136} .	I	A

CV, cardiovascolare; DM2, diabete mellito di tipo 2; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; SC, scompenso cardiaco; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

13.2 Disturbi della tiroide

Nei pazienti con SC si raccomanda di valutare la funzione tiroidea in quanto entrambe le condizioni di ipotiroidismo ed ipertiroidismo possono provocare o precipitare lo SC⁶⁶⁹. In studi osservazionali condotti in pazienti con SC, l'ipotiroidismo subclinico e un calo isolato dei livelli di triiodotironina sono risultati associati ad un outcome sfavorevole^{670,671}. Il trattamento dei disturbi della tiroide deve essere basato sulle linee guida generali per le patologie endocrine. Anche se non esistono allo stato attuale studi randomizzati che abbiano valutato l'efficacia della terapia sostitutiva con ormoni tiroidei nell'ipotiroidismo subclinico, il consenso generale è che si debba procedere al trattamento in presenza di livelli di TSH >10 mUI/l, in particolare nei pazienti di età <70 anni. Il trattamento può essere preso in considerazione anche per livelli inferiori di TSH (7-10 mUI/l)⁶⁷²⁻⁶⁷⁴.

13.3 Obesità

L'obesità rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione e CAD e si associa ad un aumentato rischio di SC, specialmente di HFpEF^{258,675-677}. Nei pazienti obesi affetti da SC è stato descritto il cosiddetto "paradosso dell'obesità" secondo il quale i pazienti in sovrappeso o lievemente/moderatamente obesi hanno una prognosi migliore rispetto ai pazienti più magri, in particolare rispetto a quelli sottopeso^{678,679}. Tuttavia, diverse variabili possono influenzare questa relazione

e il paradosso dell'obesità non è stato osservato nei pazienti diabetici^{680,681}. Inoltre, il BMI non tiene conto della composizione corporea, ad esempio del rapporto tra massa muscolare scheletrica e massa grassa. I pazienti obesi che sono in forma e hanno una massa muscolare scheletrica conservata hanno una prognosi migliore rispetto ai pazienti con obesità sarcopenica⁶⁸². La circonferenza vita o il rapporto vita-fianchi, che definiscono l'obesità viscerale, sono meno influenzati dalla massa muscolare e possono risultare maggiormente in relazione con l'outcome rispetto al BMI, soprattutto nei pazienti di sesso femminile^{683,684}.

Il grasso corporeo ha un impatto rilevante sul valore diagnostico e prognostico di diversi parametri. I pazienti obesi con SC mostrano concentrazioni più basse di PN come conseguenza di una maggiore espressione dei recettori di clearance e di un aumento della degradazione dei PN ad opera del tessuto adiposo⁷⁴. Il VO₂ di picco corretto per il peso corporeo sottostima la capacità di esercizio nei pazienti obesi e ai fini della stratificazione del rischio deve essere aggiustato per la massa magra⁹⁶.

L'obesità può essere una causa maggiore di HFpEF ed i pazienti obesi con HFpEF mostrano alcuni meccanismi fisiopatologici che differiscono dai pazienti non obesi^{258,675-677,685}. In uno studio randomizzato, la restrizione calorica e l'allenamento fisico sono risultati avere effetti favorevoli sulla capacità di esercizio e sulla QOL dei pazienti obesi con HFpEF³³⁷.

13.4 Fragilità, cachessia e sarcopenia

La fragilità è uno stato dinamico multidimensionale, indipendente dall'età, che rende l'individuo più vulnerabile agli effetti dei fattori stressanti⁶⁸⁶. Lo SC e la fragilità sono da considerarsi due condizioni distinte anche se frequentemente associate. La valutazione della fragilità nei pazienti con SC riveste un ruolo di primaria importanza poiché comporta un outcome sfavorevole e una minore possibilità di usufruire dei trattamenti disponibili o di poterli tollerare. Sono stati proposti diversi strumenti per lo screening e la valutazione della fragilità in diverse condizioni croniche, compreso lo SC, fra i quali uno sviluppato specificatamente per lo SC dall'HFA dell'ESC che si basa su quattro principali domini: clinico, psico-cognitivo, funzionale e sociale⁶⁸⁶.

La prevalenza della fragilità risulta maggiore nei pazienti con SC rispetto alla popolazione generale potendosi riscontrare fino al 45% dei pazienti secondo quanto riportato in una recente metanalisi^{687,688}. I pazienti con SC hanno una probabilità 6 volte superiore di incorrere in condizioni di fragilità ed i soggetti fragili hanno un rischio significativamente più elevato di sviluppare SC^{689,690}. La fragilità è correlata ad un aumentato rischio di morte, riospedalizzazione e declino funzionale, oltre che a una degenza ospedaliera mediamente più lunga⁶⁹¹⁻⁶⁹³. Il trattamento della fragilità nei pazienti con SC deve essere multifattoriale e mirato alle sue principali componenti, e può comprendere la riabilitazione fisica mediante programmi di allenamento e la supplementazione nutrizionale, così come un approccio individualizzato per il trattamento delle comorbidità⁶⁸⁶.

Per cachessia si intende una "sindrome metabolica complessa associata ad una malattia sottostante e caratterizzata da perdita di massa muscolare con o senza perdita di massa grassa"⁶⁹⁴. Dal punto di vista clinico, si caratterizza principalmente per un calo ponderale >5% rispetto al valore in assenza di ritenzione idrica negli ultimi 12 mesi o anche meno^{694,695}.

La cachessia è un processo di deperimento generalizzato che può coesistere con la fragilità e può verificarsi nel 5-15% dei pazienti con SC, in particolare in quelli affetti da HFrEF o con uno stato della malattia più avanzato. Si associa ad una ridotta capacità funzionale e una minore sopravvivenza⁶⁹⁵⁻⁶⁹⁸, nonché ad altre malattie croniche, come il cancro, il che impone di ricercare la presenza di eventuali cause non cardiache⁶⁹⁹.

Per sarcopenia si intende la perdita di massa muscolare e la conseguente diminuzione della funzionalità e della forza o performance muscolare⁶⁹⁸. Solitamente viene diagnosticata quando la massa muscolare scheletrica appendicolare, calcolata sommando la massa muscolare dei quattro arti, risulta di almeno 2 deviazioni standard al di sotto del valore medio rilevato in un gruppo di riferimento sano di età compresa tra 18 e 40 anni con un valore cut-off di 7.26 kg/m² per gli uomini^{688,700,701}. Si verifica fisiologicamente con l'invecchiamento ma la sua presenza è accelerata da stati cronici preesistenti, come il cancro e lo SC. La sarcopenia si riscontra nel 20-50% dei pazienti con HFrEF e si associa frequentemente alla fragilità e ad un aumento della morbilità e mortalità. Costituisce uno dei principali fattori che condizionano l'outcome con un impatto superiore rispetto al peso corporeo e al BMI^{684,698,701,702}. Ad oggi la strategia più efficace per il trattamento della sarcopenia è rappresentata dall'allenamento con esercizi di resistenza, possibilmente in combinazione con un apporto proteico di 1-1.5 g/kg/die^{698,703}. Alcuni studi di piccole dimensioni nei quali sono stati testati diversi trattamenti farmacologici, compresi i composti anabolizzanti come il testosterone, l'ormone della crescita e gli agonisti del recettore della grelina, hanno mostrato risultati favorevoli soprattutto in termini di capacità di esercizio e forza muscolare^{697,703-705}, ma non vi sono evidenze che documentino un impatto positivo sull'outcome. L'allenamento fisico esercita comunque effetti favorevoli nei pazienti con SC (vedi sezione 9.4)^{95,323-329}.

13.5 Carenza marziale e anemia

La carenza marziale e l'anemia sono di frequente riscontro nei pazienti con SC e si associano in maniera indipendente ad una ridotta capacità di esercizio, a riospedalizzazioni per SC e ad un'elevata mortalità CV e per tutte le cause^{706,707}. Secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'anemia è definita da una concentrazione di emoglobina <12 g/dl nelle donne e <13 g/dl negli uomini. Nei pazienti con SC, la carenza marziale è definita da una concentrazione sierica di ferritina <100 ng/ml o 100-299 ng/ml con saturazione della transferrina (TSAT) <20%⁷⁰⁸⁻⁷¹⁰. Gli stati infiammatori così come alcuni disturbi, quali infezioni, neoplasie, patologie epatiche e lo stesso SC, inducono un aumento dell'espressione di ferritina a livello dei tessuti e della sua concentrazione nel sangue periferico; di conseguenza, per la definizione di carenza marziale nei pazienti con SC vengono applicati valori cut-off più elevati⁷⁰⁹⁻⁷¹¹. Un altro marcatore indicativo di ridotte concentrazioni di ferro intracellulare è costituito dagli elevati livelli del recettore solubile della transferrina, prodotto dalla scissione proteolitica del recettore di membrana della transferrina. La sua sintesi risulta aumentata in caso di carenza marziale ma non viene condizionata dai processi infiammatori. Il riscontro di elevati livelli sierici del recettore solubile della transferrina identifica i pazienti ad alto rischio di morte ed ha un valore prognostico aggiuntivo rispetto alle variabili convenzionali^{711,712}. Tuttavia, resta da dimostrarne la sua applicabilità per la terapia con supplementazione di ferro.

Una carenza marziale, che può verificarsi indipendentemente dalla presenza di anemia, si riscontra fino al 55% dei pazienti con SC cronico e fino all'80% di quelli con SC acuto⁷¹³⁻⁷¹⁶. Può essere imputabile ad un'aumentata perdita di ferro, ad un inadeguato apporto o assorbimento del ferro (malnutrizione, congestione intestinale) e/o ad alterazioni del metabolismo del ferro causate dall'attivazione infiammatoria cronica correlata allo SC, anche se la causa esatta nel contesto dello SC è tuttora sconosciuta. La carenza marziale può compromettere la capacità funzionale, precipitare lo scompenso cardiocircolatorio e indurre disfunzione dei muscoli scheletrici, oltre ad associarsi a fragilità, a prescindere dalla presenza o meno di anemia⁷¹⁶⁻⁷¹⁸.

Si raccomanda che i pazienti con SC siano regolarmente sottoposti a screening per l'anemia e la carenza marziale, comprensivo di emocromo completo e determinazione delle concentrazioni di ferritina sierica e della TSAT. Il riscontro di anemia e/o carenza marziale deve indurre all'esecuzione di appropriate indagini per definirne la causa.

Nell'unico studio randomizzato di ampie dimensioni condotto in pazienti con HFrEF e anemia lieve-moderata, la darbepoetina-alfa non si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità da ogni causa o le ospedalizzazioni per SC, comportando anche un aumentato rischio di eventi tromboembolici⁷¹⁹. Pertanto, gli agenti stimolanti l'eritropoiesi non sono indicati per il trattamento dell'anemia nei pazienti con SC.

Raccomandazioni per il trattamento dell'anemia e della carenza marziale nei pazienti con scompenso cardiaco

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di sottoporre regolarmente a screening i pazienti con SC per identificare l'eventuale presenza di anemia e carenza marziale, prevedendo un emocromo completo e la valutazione delle concentrazioni di ferritina sierica e della TSAT.	I	C
La supplementazione endovenosa di ferro carbossimaltoso deve essere presa in considerazione per alleviare i sintomi di SC e migliorare la capacità di esercizio e la QOL nei pazienti sintomatici con FEVS <45% e carenza marziale, definita da valori di ferritina sierica <100 ng/ml o compresa tra 100-299 ng/ml con TSAT <20% ^{720,722,724} .	IIa	A
La supplementazione endovenosa di ferro carbossimaltoso deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC nei pazienti sintomatici con recente ospedalizzazione per SC, FEVS <50% e carenza marziale, definita da valori di ferritina sierica <100 ng/ml o compresa tra 100-299 ng/ml con TSAT <20% ⁵¹² .	IIa	B

FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; QOL, qualità di vita; SC, scompenso cardiaco; TSAT, saturazione della transferrina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

I dati derivati dagli RCT hanno dimostrato che la supplementazione e.v. di ferro carbossimaltoso è sicura e si associa ad un miglioramento dei sintomi, della capacità di esercizio e

della QOL nei pazienti con HFrEF che presentano carenza marziale⁷²⁰⁻⁷²³. Alcune metanalisi di RCT hanno anche evidenziato una riduzione del rischio degli endpoint combinati costituiti da morte per ogni causa o ospedalizzazione per cause CV, morte per cause CV o ospedalizzazione per SC, morte per cause CV o riospedalizzazione per cause CV o per SC^{724,725}. Gli effetti favorevoli della supplementazione di ferro sono stati osservati indipendentemente dalla coesistenza di anemia⁷²⁶. Nello studio AFFIRM-AHF, i pazienti ricoverati per SC con FEVS <50% e concomitante carenza marziale sono stati randomizzati a ricevere ferro carbossimaltosio e.v. o placebo, con somministrazione ripetuta a 6 settimane e successivamente a intervalli di 12 settimane in caso di deficit di ferro persistente⁵¹². La somministrazione di ferro carbossimaltosio non ha determinato una riduzione significativa dell'endpoint primario costituito da un composito di ospedalizzazioni totali per SC e mortalità CV a 52 settimane (rapporto di rischio 0.79, IC 95% 0.62-1.01, p=0.059), ma è risultata associata ad una riduzione dell'endpoint composito di prima ospedalizzazione per SC o mortalità CV (HR 0.80, IC 95% 0.66-0.98, p=0.030) e delle ospedalizzazioni totali per SC (rapporto di rischio 0.74, IC 95% 0.58-0.94, p=0.013)⁵¹². Pertanto, la supplementazione e.v. di ferro carbossimaltosio deve essere presa in considerazione per il miglioramento dei sintomi, della capacità di esercizio e della QOL nei pazienti con SC e FEVS <45%, nonché per la riduzione delle riospedalizzazioni per SC nei pazienti con FEVS <50% e recente ricovero per aggravamento dello SC. Si attendono i risultati degli studi in corso che dovrebbero fornire ulteriori evidenze sugli effetti della supplementazione con ferro carbossimaltosio nei pazienti con HFpEF. Inoltre, sono in corso anche ampi studi di outcome che stanno valutando altre formulazioni di ferro in pazienti con HFrEF, HFpEF e SC acuto⁷²⁷. La somministrazione di ferro per via orale non si è dimostrata efficace nel correggere il deficit di ferro, né ha determinato un miglioramento della capacità di esercizio nei pazienti con HFrEF⁷²⁸ e, pertanto, non è raccomandata per il trattamento della carenza marziale nei pazienti con SC.

13.6 Disfunzione renale

La CKD e lo SC sono due condizioni che spesso coesistono^{471,707,729} e che condividono fattori di rischio comuni, come il diabete e l'ipertensione. Da una parte, la CKD può peggiorare la funzionalità dell'apparato CV causando ipertensione e la formazione di calcificazioni vascolari, dall'altra lo SC può peggiorare la funzionalità renale per effetto dell'attivazione neuro-ormonale e di processi infiammatori, dell'aumento della pressione venosa e dell'ipoperfusione. Lo stress ossidativo e la fibrosi verosimilmente rivestono un ruolo importante quali meccanismi patogenetici nello SC associato a CKD^{730,731}.

Se da un lato l'HFpEF sembra associarsi più frequentemente alla CKD e ad un aggravamento della funzione renale rispetto all'HFmrEF e all'HFrEF, probabilmente per meccanismi fisiopatologici comuni, dall'altro questo sembra comportare un outcome meno sfavorevole nell'HFpEF rispetto all'HFmrEF e all'HFrEF^{732,733}.

La CKD rappresenta uno dei principali determinanti indipendenti di aumentata mortalità e morbilità nello SC^{471,734-736}, ma in alcuni contesti le variazioni di creatinina sierica non si associano ad un outcome sfavorevole. Quando viene istituita una terapia con inibitori del RAAS, con ARNI o inibitori di SGLT2, l'iniziale diminuzione della pressione di filtrazione glomerulare può comportare una riduzione della GFR e un

incremento delle concentrazioni sieriche di creatinina, generalmente transitori e rilevabili nonostante il miglioramento dell'outcome e un rallentamento della progressione della malattia renale nel lungo termine. A titolo esemplificativo, nello studio EMPEROR-Reduced, il calo dell'eGFR corretto per il placebo a 4 settimane indotto da empagliflozin è stato di 2.4 ml/min/1.73 m² nei pazienti con CKD e di 2.7 ml/min/1.73 m² in quelli senza CKD, pari ad una diminuzione rispetto al basale rispettivamente del 5.2% e 3.8%. A questo è seguita una diminuzione dell'eGFR più lenta nel tempo con una minore incidenza dell'endpoint composito renale nel gruppo trattato con empagliflozin rispetto al gruppo placebo, senza differenze tra i pazienti con o senza CKD in condizioni basali^{109,737}.

Pertanto, per quanto riguarda l'avvio del trattamento con inibitori del RAAS, con ARNI o inibitori di SGLT2, un declino transitorio della funzione renale non deve indurre a interrompere la terapia, potendosi ritenere accettabile un aumento della creatinina sierica <50% rispetto al basale, purché <266 μmol/l (3 mg/dl), o una diminuzione dell'eGFR <10% rispetto al basale, purché >25 ml/min/1.73 m² (vedi sezione 5.3 e Tabella 8 dell'Addenda online). Inoltre, relativamente alla terapia diuretica, l'occorrenza di un lieve e transitorio incremento della creatinina sierica durante il trattamento dello SC acuto non si associa ad un outcome avverso se il paziente non presenta segni di congestione^{108,109,460-462,471,729,737-740}.

Gli studi randomizzati hanno dimostrato che i pazienti con SC associato a CKD presentano un rischio più elevato di eventi anche se i benefici della terapia medica sono simili, se non maggiori, a quelli dei pazienti con normale funzionalità renale^{206,471,741,742}. Nei pazienti con HFrEF e disfunzione renale moderata (eGFR 45-59 ml/min/1.73 m²) o moderato-severa (eGFR 30-44 ml/min/1.73 m²) i beta-bloccanti si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità, mentre sono disponibili solo limitate evidenze nei pazienti con insufficienza renale severa (eGFR <30 ml/min/1.73 m²)⁷⁴³. Nello studio PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan rispetto ad enalapril ha attenuato il declino della funzione renale, nonostante un lieve incremento del rapporto albumina/creatinina urinaria, e ha determinato un miglioramento dell'outcome CV anche nei pazienti con CKD di entità analoga a quella riscontrata nel resto della popolazione¹²⁷. Gli inibitori di SGLT2 rallentano il declino della funzione renale rispetto al placebo sia nei pazienti con HFrEF che in quelli con CKD^{108,109,737,738,744}. L'aumento della portata cardiaca dopo impianto di dispositivo per CRT o LVAD può anch'esso, anche se transitoriamente, determinare un miglioramento della funzione renale^{471,745,746}. I benefici conferiti dall'ICD possono risultare meno apprezzabili nei pazienti con disfunzione renale severa in quanto a prevalente rischio di morte non aritmica⁷⁴⁷⁻⁷⁴⁹.

In considerazione del fatto che i pazienti con CKD in stadio avanzato (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) sono sempre stati esclusi dagli RCT (Tabella 23 dell'Addenda online), allo stato attuale esistono scarse evidenze a supporto di raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e CKD severa. Nei trial recenti sono stati adottati cut-off più bassi come criterio di inclusione: 25 ml/min/1.73 m² nel DAPA-CKD, 20 ml/min/1.73 m² nell'EMPEROR-Reduced e nel GALACTIC-HF e 15 ml/min/1.73 m² nel VICTORIA^{109,141,737,738,750}. Alle analisi per sottogruppi di questi studi non è stata osservata alcuna interazione tra effetti farmacologici e funzione renale nonostante le differenti caratteristiche al basale che contraddistinguono i pazienti con grave compromissione della funzione renale dalla restante popolazione^{109,141,738,750}.

13.7 Disordini elettrolitici: ipokaliemia, iperkaliemia, iponatriemia e ipocloremia

I disordini elettrolitici sono di frequente riscontrati nei pazienti con SC e spesso sono di origine iatrogena⁷⁵¹. I livelli sierici di potassio hanno una relazione a U con la mortalità, con il rischio di morte più basso all'interno del range relativamente stretto di 4-5 mmol/l⁷⁵²⁻⁷⁵⁸.

L'ipokaliemia è definita da una concentrazione sierica di potassio <3.5 mmol/l, può riscontrarsi fino al 50% dei pazienti con SC⁷⁵⁹, si verifica spesso come conseguenza della terapia con diuretici dell'ansa o tiazidici, e può causare aritmie ventricolari fatali e aumentare la mortalità CV. Il trattamento dell'ipokaliemia prevede l'utilizzo di inibitori del RAAS, di diuretici risparmiatori del potassio e di supplementazioni di potassio (es. compresse di potassio cloruro) e, qualora la somministrazione per via orale non sia possibile, può rendersi necessaria la supplementazione e.v. (20-40 mmol di potassio in 250-1000 ml di fisiologica). Le soluzioni concentrate di potassio devono essere somministrate in una vena grande periferica o centrale per infusione lenta utilizzando un catetere venoso.

L'iperkaliemia è definita da una concentrazione sierica di potassio >5 mmol/l ed è classificata in lieve (>5.0-<5.5 mmol/l), moderata (5.5-6.0 mmol/l) e severa (>6.0 mmol/l)⁷⁶⁰. Si associa ad un aumentato rischio di ospedalizzazione e morte^{752,753,755,756,761,762} e può svilupparsi in conseguenza della somministrazione di inibitori del RAAS, della presenza di CKD o di un aumentato assorbimento⁷⁶⁰. La prevalenza di iperkaliemia tra i pazienti con SC sembra essere inferiore al 5%⁷⁵⁷, mentre l'incidenza è molto più elevata fino a raggiungere il 40% nello SC cronico e il 73% nella CKD ad un follow-up di circa 1 anno^{753,756,757,763-765}. Nello studio PARADIGM-HF, il trattamento con sacubitril/valsartan è risultato associato a un minor rischio di iperkaliemia grave rispetto ad enalapril¹²⁸. In caso di iperkaliemia potenzialmente fatale, si deve procedere a trattamento immediato con una combinazione di carbonato di calcio e/o bicarbonato di sodio, insulina associata o meno a glucosio, e agonisti dei recettori beta-adrenergici (es. salbutamolo, il cui uso è off-label in alcuni paesi dell'Unione Europea). Questi agenti favoriscono l'ingresso del potassio nelle cellule ma non ne aumentano l'escrezione, pertanto forniscono solo un beneficio temporaneo con un effetto "rebound" dopo poche ore. Per facilitare la perdita di potassio possono essere somministrati i diuretici dell'ansa.

I chelanti del potassio, come il sodio polistirene sulfonato, il calcio polistirene sulfonato, nonché il patiromer sorbitex calcio e il ciclosilicato di sodio e zirconio (SZC) di gran lunga meglio tollerati, agiscono a livello del tratto gastrointestinale riducendo l'assorbimento di potassio e possono essere utilizzati per il trattamento dell'iperkaliemia sia acuta che cronica. Il sodio polistirene sulfonato trova ancora indicazione nei pazienti con grave oliguria o anuria, ma non deve essere somministrato a medio o lungo termine in quanto può causare gravi effetti collaterali gastrointestinali, compresa la necrosi intestinale⁷⁶⁰. Patiromer e SZC aumentano l'escrezione fecale di potassio ed agiscono prevalentemente nel colon. Entrambi i composti sono efficaci nel normalizzare gli elevati livelli di potassio, mantenendo una condizione di normokaliemia nel tempo e prevenendo gli episodi recidivanti di iperkaliemia, e possono quindi essere presi in considerazione per il trattamento dell'iperkaliemia⁷⁶⁶⁻⁷⁶⁸ (Tabella 24 dell'Addenda online).

La disfunzione renale e l'iperkaliemia rappresentano le principali cause del sottoutilizzo nella pratica clinica degli inibitori del RAAS, in particolare degli MRA^{342,753,758,769-771}, e la somministrazione dei due chelanti del potassio patiromer e SZC potrebbe facilitarne l'inizio della terapia e la successiva titolazione in un maggior numero di pazienti. Questa ipotesi è stata testata in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo che prevedevano la somministrazione di patiromer o placebo in pazienti con CKD e iperkaliemia, o in caso di sospensione della terapia con inibitori del RAAS per l'insorgenza di iperkaliemia, o in pazienti con indicazione alla terapia con spironolattone per il trattamento dello SC e/o di ipertensione resistente. L'uso di patiromer ha aumentato la probabilità di conseguire un abbattimento dei livelli sierici di potassio ed una riduzione degli episodi di iperkaliemia consentendo più frequentemente ai pazienti di iniziare e proseguire il trattamento con spironolattone⁷⁷²⁻⁷⁷⁵. L'RCT in corso DIAMOND (NCT03888066) sta valutando l'impatto sull'outcome clinico di una strategia basata sulla somministrazione di patiromer vs placebo in pazienti con HFrEF ed iperkaliemia insorta durante trattamento con inibitori del RAAS o con storia pregressa di iperkaliemia con conseguente riduzione o sospensione della terapia con inibitori del RAAS^{776,777} (vedi sezione 13.1 dell'Addenda online).

L'iponatriemia è definita da una concentrazione sierica di sodio <136 mmol/l, è di frequente riscontrata nello SC essendo presente nel 30% dei pazienti ospedalizzati per SC. Riflette l'attivazione neuro-ormonale ed è un potente marker indipendente di outcome avverso nei pazienti con SC acuto o cronico^{778,779}.

L'iponatriemia grave può causare sintomi neurologici (convulsioni, ottundimento, delirio) dovuti ad edema cerebrale e può richiedere un trattamento immediato con soluzione salina ipertonica con incrementi di sodio sierico di 12 mmol/l/h ma comunque mai superiori ad 8 mmol/l in 24h in quanto una correzione più rapida aumenta il rischio di mielinolisi. Il trattamento e.v. non è necessario nei casi di iponatriemia meno grave, ad esempio in presenza di concentrazioni sieriche di sodio >124 mmol/l o in assenza di sintomi. Tenuto conto che la patogenesi dell'iponatriemia nello SC è da diluizione, cioè causata da ritenzione idrica indotta dall'aumentata secrezione di vasopressina, il trattamento si basa sulla restrizione idrica o sugli antagonisti della vasopressina. Al fine di normalizzare il bilancio idrico e correggere l'iponatriemia può essere indicata una restrizione idrica a 800-1000 ml/die. In uno studio randomizzato di piccole dimensioni, la restrizione idrica è risultata associata ad un miglioramento della QOL, mentre in un registro osservazionale sono stati riportati solo lievi aumenti delle concentrazioni sieriche di sodio^{780,781}. L'uso del tolvaptan, un antagonista selettivo orale del recettore V2 dell'arginina-vasopressina, può essere preso in considerazione per aumentare le concentrazioni sieriche di sodio e la diuresi nei pazienti con iponatriemia persistente e congestione, sebbene non ne siano stati documentati gli effetti sull'outcome in RCT⁷⁸²⁻⁷⁸⁵ (vedi sezione 13.1 dell'Addenda online). In alcuni studi osservazionali di piccole dimensioni, l'infusione di soluzione salina ipertonica combinata con diuretici dell'ansa è risultata associata ad un aumento dei livelli sierici di sodio e ad una maggiore efficacia della terapia diuretica⁷⁸⁶⁻⁷⁸⁸.

L'ipocloremia (<96 mmol/l) è un potente fattore predittivo indipendente di mortalità nei pazienti con SC acuto e cronico^{439,789-792}. Il cloruro sierico può esercitare un ruolo di-

retto nel controllo della secrezione di renina e nella risposta ai diuretici dell'ansa o tiazidici^{439,793}. L'inibitore dell'anidraasi carbonica acetazolamide, attualmente in fase di valutazione in uno studio randomizzato multicentrico in pazienti con ri-cutizzazione dello SC⁴⁶⁹, aumenta il riassorbimento di cloruro inducendo una maggiore escrezione di bicarbonato e di sodio nel tubulo prossimale del nefrone. Può aumentare i livelli di cloruro sierico e la diuresi in pazienti con SC grave a rischio di resistenza ai diuretici^{145,794}.

13.8 Malattia polmonare e disturbi respiratori del sonno

Nel complesso la BPCO colpisce circa il 20% dei pazienti con SC, con un grande impatto sui sintomi e sull'outcome⁷⁹⁵⁻⁷⁹⁷, ma a causa della sovrapposizione di sintomi e segni, può essere difficile differenziare le due condizioni. In caso di sospetta BPCO, come strumento diagnostico iniziale è raccomandato il test di funzionalità polmonare con spirometria da eseguire possibilmente in pazienti stabili ed euolemici in assenza di congestione polmonare ai fini di una corretta interpretazione del quadro clinico. Qualora vi sia incertezza sulla reversibilità dell'ostruzione delle vie aeree, è opportuno indirizzare il paziente allo specialista pneumologo per l'esecuzione di indagini diagnostiche più sofisticate (test di broncodilatazione, di provocazione bronchiale e di capacità di diffusione alveolo-capillare)^{798,799}.

Il trattamento dello SC è generalmente ben tollerato nei pazienti con BPCO⁸⁰⁰. In alcuni casi i beta-bloccanti possono peggiorare la funzione polmonare ma, così come indicato nelle linee guida GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) e GINA (Global Initiative for Asthma), non sono controindicati né nella BPCO né nell'asma^{801,802}. Secondo le raccomandazioni GINA, la presenza di asma non costituisce una controindicazione assoluta all'uso di beta-bloccanti cardioselettivi (bisoprololo, metoprololo succinato o nebivololo) ma è necessario soppesarne i relativi rischi e benefici. Nella pratica clinica deve essere incoraggiato l'uso di beta-bloccanti cardioselettivi somministrati inizialmente a basse dosi unitamente ad uno stretto monitoraggio dei segni di ostruzione delle vie aeree (respiro sibilante, difficoltà di respirazione con prolungamento della fase espiratoria). Anche se non sono state ancora condotte valutazioni in popolazioni di pazienti con SC, i corticosteroidi per via inalatoria e gli agonisti beta-adrenergici non sembrano determinare un aumento degli eventi CV, incluso lo SC, nei pazienti ad alto rischio^{803,804}; inoltre, una gestione ottimale della BPCO può portare ad un miglioramento della funzione cardiaca⁸⁰⁵.

Oltre un terzo dei pazienti con SC, con una prevalenza ancor più elevata in quelli con SC acuto, manifesta disturbi respiratori del sonno, rappresentati più comunemente da apnea centrale del sonno (CSA; simile al respiro di Cheyne-Stokes), OSA, o una combinazione delle due. Sia la CSA che l'OSA sono state dimostrate essere associate ad una prognosi peggiore nello SC. L'OSA comporta un aumento del rischio di SC incidente negli uomini. La CSA è la forma più comune di disturbo respiratorio del sonno nell'HFrEF e l'HFmrEF rappresenta la causa più frequente di CSA^{806,807}.

La valutazione dei disturbi respiratori del sonno nei pazienti con SC comprende l'anamnesi, da estendersi anche ai partner, l'uso di questionari per identificare i pazienti a rischio, il monitoraggio domiciliare che generalmente contribuisce a definire il tipo di apnea notturna, e la polisonnografia eseguita

durante il riposo notturno che consente di porre una diagnosi definitiva⁸⁰⁷. Sulla base dei risultati dello studio SERVE-HF, l'uso della ventilazione servo-adattativa non è raccomandato nei pazienti con HFrEF che soffrono prevalentemente di CSA, in quanto questa modalità di ventilazione non invasiva non ha avuto alcun effetto significativo sull'endpoint primario composito di morte da ogni causa o intervento CV salvavita ed è risultata associata ad un aumento della mortalità da ogni causa e CV⁸⁰⁸. In uno studio prospettico randomizzato multicentrico, che ha arruolato 151 pazienti con CSA, è stato valutato un sistema di stimolazione transvenosa del nervo frenico⁸⁰⁹. L'endpoint primario di efficacia, costituito dalla riduzione rispetto al basale dell'indice di apnea-ipopnea a 6 mesi, è stato raggiunto da una percentuale maggiore di pazienti del gruppo in trattamento attivo, nei quali è stato osservato anche un miglioramento di altri parametri della qualità del sonno e della QOL. Non sono state invece rilevate differenze negli endpoint di sicurezza tra il gruppo in trattamento attivo e il gruppo di controllo⁸⁰⁹. Risultati analoghi sono stati riportati anche nei 96 pazienti affetti da SC inclusi nello studio⁸¹⁰.

I pazienti con HFrEF candidati ad un trattamento per i disturbi respiratori del sonno con ventilazione a pressione positiva mediante l'utilizzo di una maschera devono essere sottoposti ad una valutazione formale del sonno allo scopo di identificare il tipo predominante di apnea notturna (centrale o ostruttiva). Nel caso il disturbo respiratorio del sonno sia causato da OSA, l'ipossiemia notturna può essere trattata con supplementazione di ossigeno, ventilazione a pressione positiva continua o a pressione positiva bifasica, o ventilazione servo-adattativa, anche se nessuno di questi interventi ha dimostrato di esercitare effetti benefici sull'outcome nei pazienti con SC⁸⁰⁷. Nel caso invece il disturbo respiratorio del sonno sia causato da CSA, nei pazienti con HFrEF è controindicata la ventilazione a pressione positiva mediante l'utilizzo di maschere⁸⁰⁸, ma allo scopo di alleviare la sintomatologia può essere preso in considerazione l'impianto di un dispositivo per la stimolazione del nervo frenico.

13.9 Iperlipidemia e terapia "disease-modifying"

Sia due RCT di ampie dimensioni, che hanno arruolato pazienti prevalentemente affetti da HFrEF, sia una metanalisi che ha incluso 24 RCT non hanno dimostrato alcun beneficio del trattamento con statine sulla mortalità CV o sul rischio di ictus nei pazienti con HFrEF^{811,812}. In una metanalisi dei dati raggruppati degli studi CORONA e GISSI-HF è stata riportata una riduzione delle ospedalizzazioni per SC e una lieve riduzione del rischio di IM⁸¹³⁻⁸¹⁵. Pertanto, sulla base delle attuali evidenze, la somministrazione routinaria di statine non è raccomandata nei pazienti con SC in assenza di altre indicazioni al loro utilizzo (es. CAD). Tuttavia, non essendo stati documentati effetti sfavorevoli nei pazienti già in trattamento con statine che hanno sviluppato SC, non vi è la necessità di interrompere la terapia in questa categoria di pazienti.

13.10 Gotta e artrite

L'iperuricemia è di frequente riscontro nei pazienti con SC cronico, con una prevalenza del 50%^{816,817}; può essere causata o esacerbata dall'uso di diuretici ed è correlata alla sintomatologia, alla capacità di esercizio, alla gravità della disfunzione diastolica e alla prognosi a lungo termine^{817,818}. Ad ogni aumento di 1 mg/dl dei livelli sierici di acido urico corrisponde un

aumento del rischio di mortalità da ogni causa e di ospedalizzazione per SC rispettivamente del 4% e 28%⁸¹⁹. Sia il febuxostat che l'allopurinolo riducono i livelli sierici di acido urico; tuttavia in un studio prospettico multicentrico, in doppio cieco, di non inferiorità che ha arruolato 6190 pazienti affetti da gotta e malattia CV, di cui il 20% con SC, ad un follow-up mediano di 32 mesi l'allopurinolo rispetto al febuxostat è risultato associato a una riduzione della mortalità da ogni causa e CV⁸²⁰ e, pertanto, in assenza di controindicazioni è raccomandato come farmaco ipouricemizzante di prima scelta nei pazienti con SC. Non esistono evidenze che documentino un effetto favorevole del trattamento ipouricemizzante sulla funzione VS, sui sintomi e sull'outcome dei pazienti con SC⁸²¹⁻⁸²³.

Per quanto riguarda il trattamento degli attacchi acuti di gotta, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono peggiorare la funzione renale e portare ad una riacutizzazione dello SC. In questi casi è da preferire la colchicina che comporta meno effetti collaterali⁸²⁴, anche se deve essere utilizzata con estrema cautela nei pazienti con grave insufficienza renale ed è controindicata nei pazienti dializzati. In alcuni modelli sperimentali è stato anche documentato un aumento della vulnerabilità ventricolare⁸²⁵.

L'artrite è una comorbidità che si verifica frequentemente e rappresenta la ragione prevalente dell'utilizzo dei FANS, sia su prescrizione che per automedicazione. Questi agenti hanno una controindicazione relativa in quanto possono precipitare una riacutizzazione dello SC⁸²⁶. L'artrite reumatoide si associa ad un rischio 2-3 volte superiore di sviluppare SC indipendentemente dalla presenza o meno di cardiopatia ischemica, stando ad indicare un ruolo diretto nella fisiopatologia dello SC^{827,828}. La sicurezza dei farmaci "disease-modifying" utilizzati per il trattamento dell'artrite reumatoide non è stata ancora definita nel contesto dello SC. Negli studi iniziali, alte dosi di agenti anti-fattore di necrosi tumorale alfa sono state associate ad un aggravamento dello SC e pertanto tali farmaci devono essere impiegati con cautela, mentre non sono stati riportati effetti avversi alle dosi più basse⁸²⁹⁻⁸³¹.

13.11 Disfunzione erettile

La disfunzione erettile rappresenta un problema grave nei pazienti affetti da SC in ragione della sua associazione con i fattori di rischio CV, le comorbidità (es. diabete), lo stile di vita (es. inattività) e il trattamento (es. farmaci)⁸³². Nella popolazione generale si stima abbia una prevalenza del 50% negli uomini di età ≥ 60 anni, ma può riscontrarsi fin nell'81% dei pazienti cardiopatici di diverse culture ed etnie⁸³³. Una valutazione ottimale deve prevedere l'impiego di questionari atti a identificare la presenza di disfunzione erettile ed i fattori ad essa correlati. Numerose classi di farmaci CV, in particolare diuretici e beta-bloccanti, sono state implicate nell'insorgenza di disfunzione erettile, anche se resta ancora da chiarire l'esatto rapporto tra disfunzione erettile e molti dei farmaci CV attualmente in uso⁸³⁴. Per il trattamento della disfunzione erettile, gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 sono generalmente sicuri ed efficaci nei pazienti con SC stabilizzato^{834,835}. Anche se non vi sono studi che abbiano dimostrato la maggiore sicurezza o efficacia di un agente rispetto ad un altro, gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 non devono essere utilizzati nei pazienti in trattamento con nitrati, così come i nitrati non devono essere somministrati nelle 24 h successive all'assunzione di sildenafil o vardenafil o nelle 48 h successive all'assunzione di tadalafil⁸³⁴.

13.12 Depressione

La depressione colpisce il 20% dei pazienti con SC ed in forma grave nella metà dei casi. Si verifica più frequentemente nelle donne e si associa a un peggiorato stato clinico e ad una prognosi sfavorevole⁸³⁶⁻⁸³⁸. Nei pazienti con sintomi suggestivi si raccomanda l'avvio di uno screening per la depressione utilizzando questionari validati. Il Beck Depression Inventory e la Cardiac Depression Scale rappresentano gli strumenti formalmente validati per la valutazione della depressione nei pazienti con SC, ma possono essere utilizzati anche altri questionari (es. Geriatric Depression Scale, Hamilton Depression Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale)^{837,838}.

Non c'è ancora un consenso su quale sia la migliore terapia da adottare nei pazienti con SC che manifestano disturbi depressivi. Gli interventi psicosociali possono migliorare i sintomi depressivi ma non hanno alcun effetto sulla prognosi dei pazienti depressi con SC⁸³⁹. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina possono rivelarsi utili per ridurre i sintomi depressivi, ma gli studi specificamente disegnati per valutare l'effetto di questi farmaci in pazienti con SC e depressione non hanno dimostrato alcun beneficio significativo rispetto al placebo in termini di miglioramento dei sintomi e dell'outcome^{840,841}. È interessante notare che anche nei pazienti del gruppo placebo sono stati osservati effetti positivi, il che suggerisce l'importanza di una migliore gestione in questa popolazione di pazienti. Entrambi gli studi hanno dimostrato la sicurezza di sertralina ed escitalopram^{840,841}. Per il trattamento della depressione nei pazienti con SC devono essere evitati gli antidepressivi triciclici in quanto possono causare ipotensione, aggravare lo SC e indurre aritmie^{837,838}.

13.13 Cancro

Nei pazienti oncologici lo SC insorge a seguito dell'interazione tra la terapia antitumorale, la neoplasia stessa e il background CV (fattori di rischio e coesistente malattia CV)⁸⁴²⁻⁸⁴⁶. Diverse terapie antitumorali possono causare lo sviluppo di SC, sia direttamente come conseguenza degli effetti cardi tossici (Tabella 23), sia indirettamente come conseguenza di altri meccanismi quali miocardite, ischemia, ipertensione sistemica o polmonare, aritmie o malattie valvolari^{844,845,847-852}. Lo SC, a sua volta, può influire sull'outcome del cancro privando i pazienti di efficaci terapie antitumorali⁸⁹⁹. Alcune evidenze epidemiologiche e sperimentali indicano un'ulteriore interazione reciproca tra cancro e SC, con alcuni studi, anche se non tutti, che riportano un'incidenza di cancro più elevata nei pazienti con SC⁸⁵³⁻⁸⁵⁸.

La prevenzione dello SC nei pazienti oncologici sottoposti a potenziali terapie cardi tossiche necessita di un'attenta valutazione e gestione del paziente prima, durante e dopo la terapia antitumorale, preferibilmente nel contesto di un servizio integrato di cardio-oncologia (Figura 18)^{845,859,860}. In tutti i pazienti che devono essere sottoposti a terapie antitumorali potenzialmente cardi tossiche è consigliabile una valutazione del rischio CV in condizioni basali utilizzando il sistema di calcolo del rischio dell'HFA-ICOS⁸⁴⁶. Sono stati elaborati diversi modelli per la valutazione del rischio CV correlato a differenti trattamenti antineoplastici dal potenziale effetto cardi tossico. Una storia di SC o CMP classifica automaticamente il paziente come ad alto o altissimo rischio per tutte le terapie antitumorali, fatta eccezione per il trattamento con antiandrogeni per il carcinoma prostatico. Una FEVS $< 50\%$ costituisce un fattore aggiuntivo di alto rischio, così come livelli elevati di PN o troponina al basale sono criteri aggiuntivi di rischio intermedio per la maggior parte dei trattamenti antineoplastici⁸⁴⁶.

Tabella 23. Terapie antitumorali che possono causare l'insorgenza di scompenso cardiaco.

Terapia antitumorale	Indicazioni
Chemioterapia con antracicline (doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, idarubicina)	Carcinoma mammario, linfoma, leucemia acuta, sarcoma
Terapie anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine T-DM1, lapatinib, neratinib, tucatinib)	Carcinoma mammario HER2+ Carcinoma gastrico HER2+
Inibitori di VEGF TKI (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, tivozanib, cabozantinib, regorafenib, lenvatinib, vandetinib) e anticorpi (bevacizumab, ramucirumab)	TKI anti-VEGF: carcinoma renale, epatocellulare, della tiroide, del colon, sarcoma, GIST Anticorpi: carcinoma mammario, ovarico, gastrico, gastroesofageo e del colon
Inibitori delle chinasi multi-target TKI anti-BCR-ABL di seconda e terza generazione (ponatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib)	Leucemia mieloide cronica
Inibitori del proteasoma (carfilzomib, bortezomib, ixazomib)	Mieloma multiplo
Farmaci immunomodulatori (lenalidomide, pomalidomide)	
Combinazione di inibitori di RAF+MEK (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib, encorafenib + binimetinib)	Melanoma RAF mutato
Terapie di deprivazione androgenica Agonisti GnRH (goserelin, leuprorelin) Anti-androgeni (abiraterone)	Carcinoma prostatico e mammario
Inibitori del checkpoint immunitario Inibitori della proteina 1 della morte cellulare programmata (nivolumab, pembrolizumab) Inibitore dell'antigene 4 associato ai linfociti T citotossici (ipilimumab) Inibitori del ligando 1 della morte cellulare programmata (avelumab, atezolizumab, durvalumab)	Melanoma (metastatico e in terapia adiuvante) Carcinoma renale metastatico, carcinoma polmonare non a piccole cellule e a piccole cellule, linfoma di Hodgkin refrattario, carcinoma mammario triplo negativo metastatico, carcinoma uroteliale metastatico, tumore MMR-deficitario

GIST, tumore stromale gastrointestinale; GnRH, ormone di rilascio delle gonadotropine; HER2, recettore di tipo 2 del fattore di crescita epidermico umano; MEK, proteinchinasi attivata da mitogeni; MMR, mismatch repair; TKI, inibitori della tirosin-chinasi; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare.

Durante il trattamento antineoplastico con terapie potenzialmente cardiotoxiche è necessario monitorare la funzione sistolica VS mediante esame ecocardiografico. Nei pazienti che sviluppano disfunzione sistolica VS definita da una riduzione assoluta della FEVS $\geq 10\%$ fino a valori $< 50\%$ deve essere rivista la chemioterapia e istituito il trattamento con ACE-I e beta-bloccante (preferibilmente carvedilolo)^{844,861-864}. La determinazione dello strain longitudinale globale consente di identificare più precocemente la presenza di disfunzione cardiaca^{865,866}. In uno studio prospettico randomizzato condotto in pazienti ad alto rischio sottoposti a chemioterapia potenzialmente cardiotoxicca è stata posta a confronto una riduzione relativa $\geq 12\%$ dello strain longitudinale globale con un declino della FEVS. Il trattamento basato sulla rilevazione dello strain longitudinale globale rispetto a quello basato sulla FEVS ha determinato un'analoga diminuzione della FEVS (endpoint primario) ma a fronte di un minor numero di pazienti che hanno sviluppato disfunzione cardiaca al termine dello studio, deponendo quindi per l'utilità dello strain longitudinale globale nel riconoscere precocemente la comparsa di cardiotoxicità⁸⁶⁷. Risultati promettenti per l'individuazione

precoce della disfunzione cardiaca sono stati ottenuti anche attraverso il monitoraggio di alcuni biomarcatori, come i PN e la troponina^{868,869}. I pazienti in immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari sono a maggior rischio di miocardite e devono essere sottoposti a monitoraggio dei relativi sintomi e segni con valutazione settimanale dei valori di troponina cardiaca durante almeno le prime 6 settimane di terapia, adattando di conseguenza il trattamento⁸⁷⁰.

Le tempistiche secondo le quali eseguire gli esami di imaging e la valutazione dei biomarker dipendono dalla terapia antitumorale e dal profilo di rischio del paziente (Figura 18)⁸⁶⁵. In linea generale, in tutti i pazienti che devono essere sottoposti a terapie potenzialmente cardiotoxiche deve essere eseguita una valutazione in condizioni basali allo scopo di definire il livello di rischio di cardiotoxicità (basso, intermedio o alto) e l'intensità del monitoraggio e del follow-up durante e dopo il trattamento oncologico⁸⁶⁵. I pazienti che sopravvivono al cancro e che sono esposti a terapie potenzialmente cardiotoxiche devono essere monitorati periodicamente nel lungo termine in quanto lo SC può svilupparsi anche diversi anni dopo la terapia antitumorale^{865,871}.

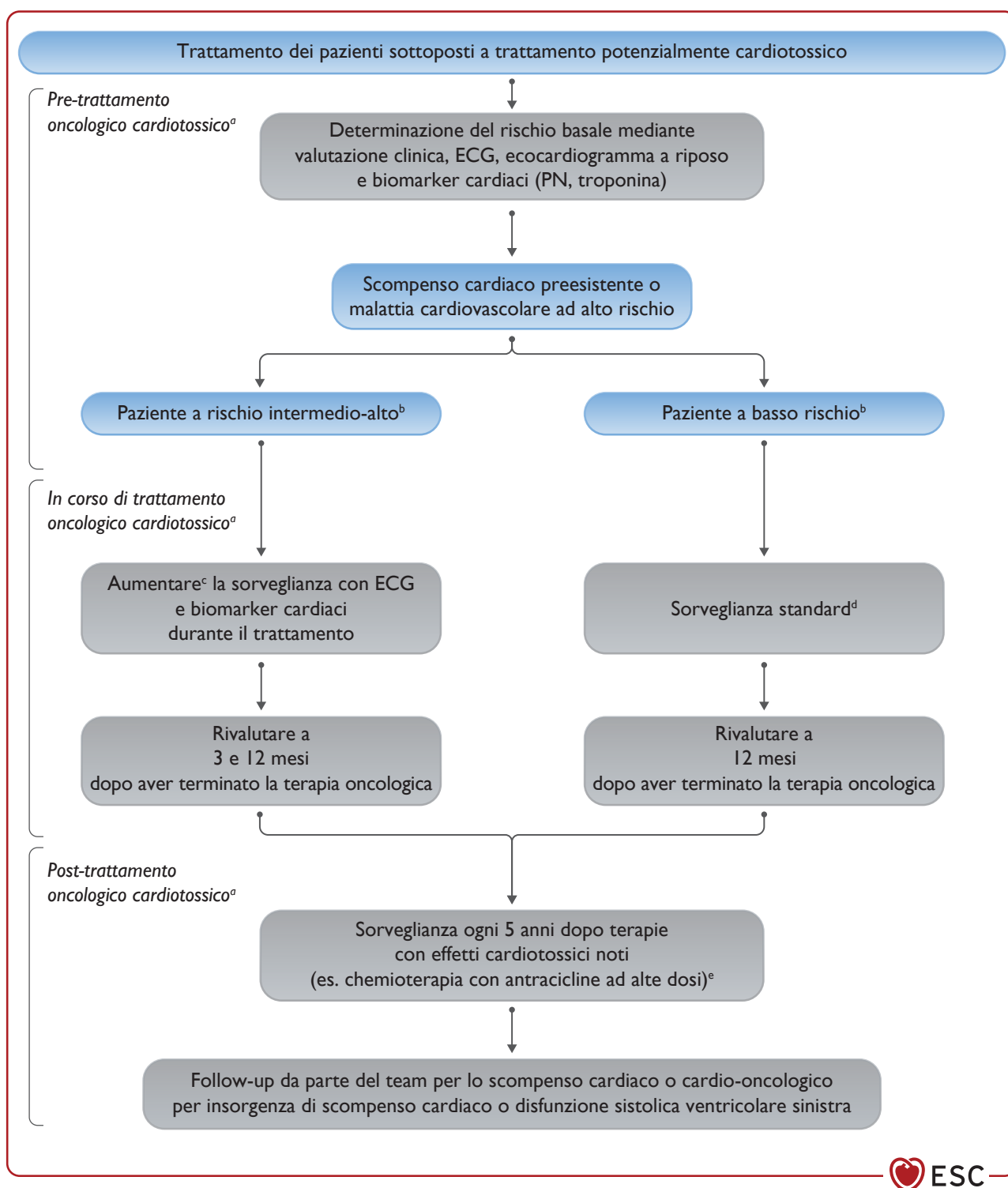


Figura 18. Trattamento dei pazienti con cancro e scompenso cardiaco.

ECG, elettrocardiogramma; HER2, recettore di tipo 2 del fattore di crescita epidermico umano; HFA, Heart Failure Association; ICOS, International Cardio-Oncology Society; MEK, proteinchinasi attivata da mitogeni; PN, peptide natriuretico; SC, scompenso cardiaco; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare.

^aChemioterapia con antracicline, trastuzumab e terapie anti-HER2, agenti anti-VEGF, inibitori del proteasoma, terapia combinata di inibitori di RAF+MEK.

^bIl rischio alto, intermedio e basso può essere determinato mediante il sistema di calcolo del rischio cardiovascolare al basale dell'HFA-ICOS⁸⁴⁶.

^cPer aumento della sorveglianza si intende ad intervalli di 1-4 settimane.

^dPer sorveglianza standard si intende ogni 3 mesi.

^eSorveglianza ogni 5 anni durante il follow-up, valutazione clinica ogni 5 anni comprensiva di anamnesi, esami, livelli di PN e troponina ed ecocardiogramma⁸⁶⁵.

Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con cancro e scompenso cardiaco

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima di iniziare la terapia oncologica, si raccomanda di sottoporre a valutazione CV, preferibilmente da parte di un cardiologo con esperienza/interesse in Cardio-Oncologia, i pazienti oncologici ad aumentato rischio di cardiotoxicità, definita da una storia di malattia CV, dalla presenza di fattori di rischio CV e da pregressa cardiotoxicità o esposizione ad agenti cardiotoxici.	I	C
Il trattamento con ACE-I e beta-bloccante (preferibilmente carvedilolo) deve essere preso in considerazione nei pazienti oncologici che durante la chemioterapia con antracicline sviluppano disfunzione sistolica VS, definita da una riduzione $\geq 10\%$ della FEVS fino a valori $< 50\%$ ^{861,862} .	IIa	B
Una valutazione del rischio CV in condizioni basali deve essere presa in considerazione nei pazienti oncologici che devono essere sottoposti a trattamenti potenzialmente in grado di provocare l'insorgenza di scompenso cardiaco ^{846,865} .	IIa	C

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; CV, cardiovascolare; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

13.14 Infezioni

Gli stati infettivi possono aggravare i sintomi dello SC e rappresentare un fattore precipitante per lo SC acuto^{872,873}. La presenza di sepsi grave e polmonite può causare danno miocardico deteriorando la funzione cardiaca e inducendo in ultimo disfunzione VS e SC, il cui rischio è maggiore nei pazienti con storia pregressa di SC⁸⁷³⁻⁸⁷⁵. Durante la recente pandemia è emerso che la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) costituisce una delle principali cause di morbilità e mortalità, nonché di riaccutizzazione dello SC^{873,876-878}. A questo riguardo è disponibile un documento dedicato⁸⁷⁹. Le raccomandazioni generali relative alla gestione delle infezioni sono riportate nella Tabella 24.

Studi osservazionali e analisi retrospettive dimostrano che nei pazienti con SC la vaccinazione antinfluenzale si associa ad una riduzione del rischio di morte per tutte le cause⁸⁸⁰⁻⁸⁸². Pertanto, nei pazienti con SC deve essere presa in considerazione la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica, così come la vaccinazione anti-COVID-19^{879,883}.

14. CONDIZIONI PARTICOLARI

14.1 Gravidanza

14.1.1 La gravidanza nelle donne con preesistente scompenso cardiaco

Le donne con preesistente SC sono a più alto rischio di complicanze CV correlate alla gravidanza, incluso il rischio di riaccutizzazione dello SC. Le pazienti a rischio moderato-alto in classe III-IV secondo la versione modificata della classifica-

Tabella 24. Gestione delle infezioni nei pazienti con scompenso cardiaco.

I pazienti con SC sono ad aumentato rischio di infezioni e se contraggono un'infezione hanno una prognosi sfavorevole.
Il telemonitoraggio previene il rischio di contrarre infezioni in quanto consente di evitare i contatti ravvicinati ed è utile durante una pandemia.
Il telemonitoraggio può essere utilizzato per il follow-up dei pazienti durante una pandemia.
Durante una pandemia, i pazienti devono essere sottoposti a screening per le infezioni al momento dell'ospedalizzazione, in caso di ricovero in urgenza o prima di un ricovero elettivo.
Durante l'ospedalizzazione, i pazienti con concomitante sepsi devono necessariamente essere sottoposti ad un'accurata valutazione dello stato idrico oltre che dei segni clinici di SC. Per valutare lo stato idrico possono essere eseguite misurazioni ecocardiografiche ripetute del diametro e della collapsabilità della vena cava inferiore.
Nei pazienti con SC cronico in condizioni emodinamiche stabili e con adeguati valori pressori deve essere mantenuta l'OMT (con beta-bloccante, ACE-I, ARB o ARNI, MRA e inibitori di SGLT2), tenendo conto delle interazioni farmacologiche con le terapie per il trattamento delle infezioni e il profilo di effetti collaterali.

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; OMT, terapia medica ottimale; SC, scompenso cardiaco; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

ne dell'Organizzazione Mondiale della Sanità devono essere indirizzate ad un centro specialistico dotato di un Pregnancy Heart Team multidisciplinare⁸⁸⁴. Nella Figura 19 è riportato un algoritmo per il trattamento delle pazienti con SC prima e durante la gravidanza.

Prima della gravidanza occorre modificare la terapia farmacologica per lo SC al fine di non danneggiare il feto. Gli ACE-I, gli ARB, gli ARNI, gli MRA, l'ivabradina e gli inibitori di SGLT2 sono tutti controindicati e la loro assunzione deve essere interrotta prima del concepimento procedendo ad uno stretto monitoraggio clinico ed ecocardiografico. La terapia con beta-bloccanti deve essere proseguita ma basata sui bloccanti beta-1 selettivi (bisoprololo, metoprololo succinato). In caso di necessità, può essere iniziato il trattamento con idralazina, nitrati per via orale e metildopa. Nelle pazienti con SC e FA è raccomandata la terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare (EBPM) nel primo ed ultimo trimestre e con AVK al target usuale di international normalized ratio (INR) o EBPM nel secondo trimestre, mentre deve essere evitata la somministrazione di DOAC⁸⁸⁴.

Prima o al momento di una nuova gravidanza, nelle pazienti con SC devono essere eseguiti una valutazione clinica (sintomi, esami clinici, PA, SaO₂), un ECG ed un esame ecocardiografico a riposo. Le donne in classe mWHO II-III devono essere sottoposte a valutazioni bimestrali, quelle con preesistente SC in classe mWHO III a valutazioni mensili, e quelle con SC avanzato (FEVS $< 30\%$, classe NYHA III-IV) in classe mWHO IV possono essere indirizzate a un centro specialistico per il counseling in merito ad eventuali decisioni sull'interruzione della gravidanza. La decisione sulla modalità del parto deve essere pianificata alla 35^a settimana circa congiuntamen-

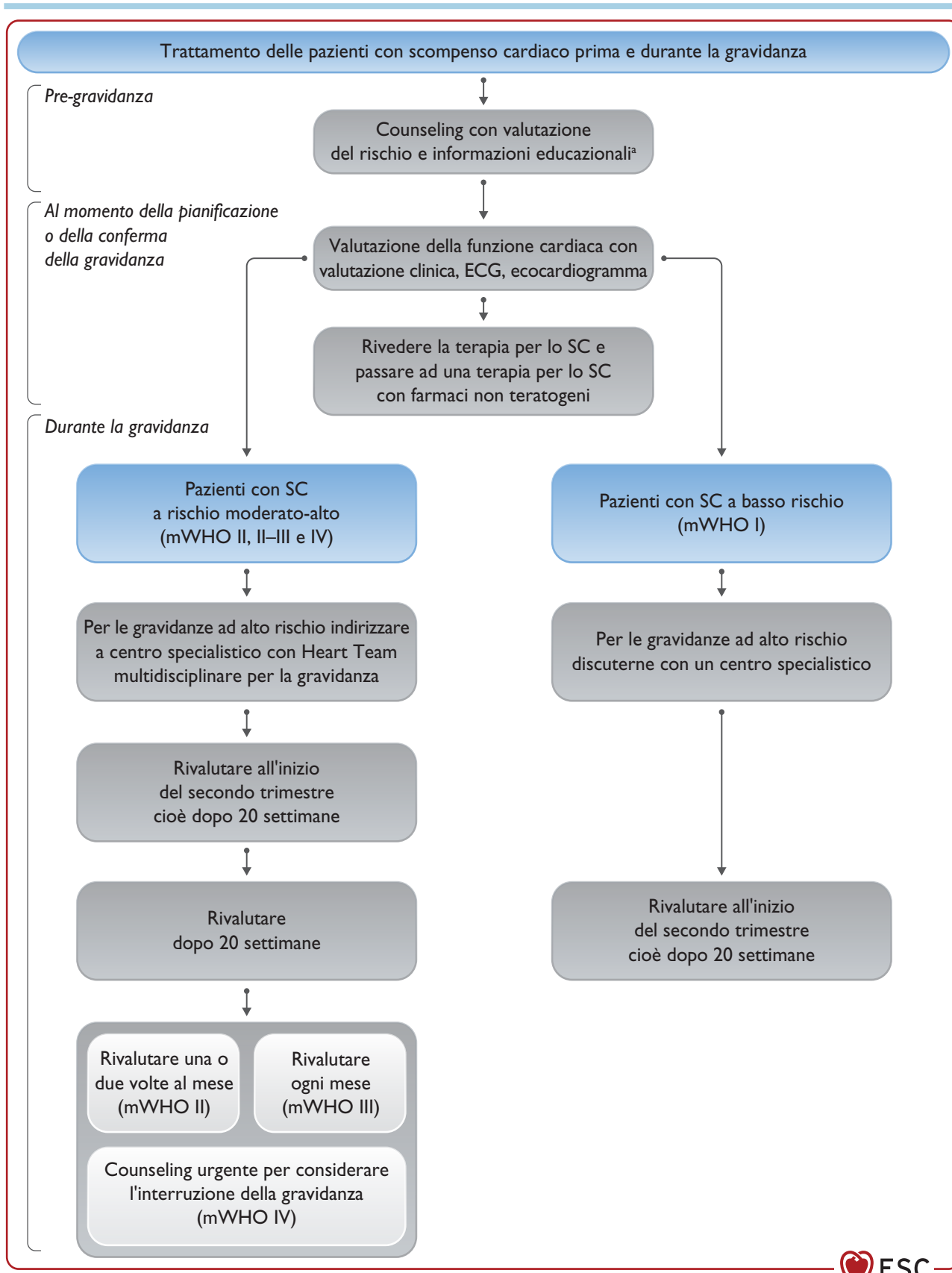


Figura 19. Trattamento delle pazienti con scompenso cardiaco prima e durante la gravidanza. ECG, elettrocardiogramma; mWHO, versione modificata della classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; SC, scompenso cardiaco. ^aConsigli su contraccezione e terapia farmacologica dello SC e per contattare lo specialista dello SC quando si desidera pianificare una gravidanza.

te dal cardiologo, dall'ostetrico e dall'anestesista nell'ambito di un Pregnancy Heart Team multidisciplinare e deve essere discussa con la paziente⁸⁸⁴.

14.1.2 Scompensamento cardiaco di nuova insorgenza durante la gravidanza

L'aumento del carico di lavoro cardiaco imposto dall'incremento del volume circolante e della portata cardiaca indotto dalla gravidanza possono slatentizzare cause preesistenti, ma precedentemente non diagnosticate, di SC come la presenza di una CMP o di una valvulopatia⁸⁸⁵. I sintomi si appaiono più frequentemente nel secondo trimestre quando l'aumento della richiesta di lavoro cardiaco per l'incremento della portata cardiaca raggiunge il suo picco. Gravi episodi di stress emotivo durante la gravidanza e il parto possono anche causare la sindrome Takotsubo^{884,885}.

La PPCM si manifesta con SC dovuto a disfunzione sistolica VS, generalmente caratterizzata da una FEVS <45%, che si sviluppa verso la fine della gravidanza (terzo trimestre) o nei mesi successivi al parto in assenza di altre cause identificabili. Nella maggior parte dei casi, la PPCM viene diagnosticata nel post-partum. La prevalenza varia da 1:100 in Nigeria a 1:1000 in Sudafrica e 1:1500 in Germania⁶⁴³. Ampi studi prospettici di coorte riportano una mortalità a 6 mesi che varia dal 2.0% in Germania al 12.6% in una coorte di 206 pazienti in Sudafrica⁶⁴³.

La PPCM esordisce con i segni clinici dello SC acuto, ma in alcuni casi può manifestarsi anche con aritmie ventricolari e/o arresto cardiaco. La presenza di una FEVS <30%, una marcata dilatazione VS, un diametro telediastolico VS >6.0 cm e il coinvolgimento del ventricolo destro si associano ad un outcome avverso⁶⁴³. Il recupero completo della funzione cardiaca si osserva generalmente dopo i primi 3-6 mesi ma in alcuni casi anche dopo 2 anni, con tassi di recupero variabili tra le regioni compresi tra il 75% fino a meno del 50%⁸⁸⁶⁻⁸⁸⁸.

La valutazione e il trattamento delle pazienti con SC dipendono dal contesto clinico e dalla gravità della presentazione. Si raccomanda una valutazione cardiaca dettagliata mediante esame ecocardiografico, la misurazione dei livelli di PN, l'esecuzione di un'ecografia fetale e il monitoraggio fetale. Nell'evenienza di SC di nuova insorgenza o di incertezza diagnostica può essere presa in considerazione l'esecuzione della RMC senza contrasto.

I casi meno gravi possono essere trattati con diuretici per via orale, beta-bloccanti, idralazina e nitrati per via orale, mentre le donne gravide che manifestano segni di SC acuto devono essere ricoverate d'urgenza in ospedale e, qualora la PPCM si associ a SC severo e shock cardiogeno con necessità di supporto inotropo o ventilatorio, si raccomanda il trasferimento ad un centro per lo SC avanzato dove possa essere eseguito l'impianto di sistemi di ECMO o LVAD e/o il trapianto cardiaco. Deve essere preso in considerazione il taglio cesareo d'urgenza (indipendentemente dalla gestazione) assicurandosi della disponibilità immediata di un sistema di MCS.

Gli agenti adrenergici (dobutamina, adrenalina) possono avere effetti nocivi⁸⁸⁹. Nelle pazienti con PPCM emodinamicamente instabili può essere presa in considerazione la somministrazione di levosimendan o l'impianto di un dispositivo per MCS. In caso di shock cardiogeno refrattario deve essere preso in considerazione l'impianto di LVAD come BTT o BTR⁶⁴³. Nelle pazienti con PPCM acuta è stata avanzata la possibilità del trattamento con bromocriptina allo scopo di ridurre la

produzione del frammento proteolitico di 16 kDa di prolattina che può verosimilmente concorrere ai meccanismi fisiopatologici della PPCM. La bromocriptina è stata valutata in uno studio randomizzato su 63 pazienti nel quale è stato posto a confronto un trattamento a lungo termine di 8 settimane vs uno a breve termine di 1 settimana. Entrambi i regimi di trattamento hanno determinato in egual misura il recupero della funzione VS, confermando i risultati di un precedente registro internazionale sulla PPCM^{890,891}. Pertanto, la bromocriptina può essere presa in considerazione per il trattamento della PPCM ma tenendo conto dei suoi controproducenti effetti del trattamento, quali trombosi venosa profonda e la necessità di interrompere l'allattamento, ed iniziando contestualmente una terapia anticoagulante profilattica.

14.2 Cardiomiopatie

14.2.1 Epidemiologia e diagnosi

Le CMP possono essere ereditarie (forme genetiche/familiari) e/o acquisite e la loro progressione può essere accelerata da modificatori della malattia⁸⁹²⁻⁸⁹⁴. Costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie e una delle principali cause di SC⁸⁹⁵. La CMD ha una prevalenza stimata che varia da 1/250 a 1/500 persone nella popolazione generale, quella della CMI è compresa tra 1/500 e 1/5000 persone e si stima che la CA sia presente in circa 1/1000 fino a 1/5000 persone^{895,896}.

Le cause dirette delle CMP comprendono varianti genetiche patogene (mutazioni), l'esposizione a tossine, meccanismi autoimmuni, malattie da accumulo, infezioni e tachiaritmie. I modificatori di malattia, condizioni che possono aggravare o innescare una CMP, includono fattori epigenetici e modificatori acquisiti, come la gravidanza e la maggior parte delle comorbilità CV, ed è importante tenere presente questa fondamentale interazione tra cause genetiche e acquisite durante il work-up diagnostico⁸⁹⁷. L'identificazione di una causa acquisita di CMP non esclude una sottostante variante genetica patogena, dove quest'ultima può invece necessitare di un'ulteriore causa acquisita e/o modificatore di malattia prima che diventi clinicamente manifesta. Le cause ed i "disease modifiers" più comuni sono riportati nella Tabella 25.

Le componenti essenziali del work-up diagnostico per tutti i pazienti con SC e concomitante CMP sono riportate nella Tabella 26^{892,894,895,898,899}, mentre gli aspetti specifici relativi alla diagnosi e al trattamento sono sintetizzati nelle Tabelle 27-29. L'anamnesi clinica, i test di laboratorio e la diagnostica per immagini costituiscono le indagini di prima linea. L'ecocardiografia è fondamentale ai fini della diagnosi e del monitoraggio della CMI, CMD e CA. La RMC, da eseguire in condizioni basali, fornisce informazioni morfologiche e prognostiche più dettagliate. La prevalenza delle diverse mutazioni geniche può variare a seconda del fenotipo morfologico o della sottostante causa acquisita, arrivando fino al 40% nella CMD, al 60% nella CMI, al 15% nella CMP indotta da chemioterapia, alcolica o peripartum^{895,898,900-905} e superando il 10% anche nella CMD sporadica^{898,906}. L'identificazione di una variante genetica patogena in un paziente con CMP consente una migliore predizione dell'outcome e della progressione della malattia, oltre a poter essere d'aiuto nel porre indicazione all'impianto di dispositivi e nell'articolare un appropriato counseling genetico per le famiglie.

La biopsia endomiocardica (BEM) con quantificazione immunostochimica delle cellule infiammatorie rimane la modalità "gold standard" per identificare la presenza di infiam-

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

mazione del tessuto cardiaco e per confermare in alcuni casi la diagnosi di malattia autoimmune in pazienti con CMD e sospetta miocardite a cellule giganti, miocardite eosinofila, vasculite e sarcoidosi^{893,907}. Può anche essere utile per la diagnosi delle malattie da accumulo, come l'amiloidosi e la malattia di Fabry, quando l'imaging o il test genetico non abbiano fornito risultati dirimenti (vedi anche sezione 14.6), o nei pazienti con CMI quando non sia stato possibile identificare una causa genetica o acquisita. Occorre sempre soppesare i rischi ed i benefici correlati all'esecuzione della BEM, che deve comunque essere riservata a quelle particolari situazioni in cui i risultati potrebbero influenzare il trattamento.

14.2.2 Trattamento

L'attuale trattamento farmacologico dei pazienti con SC e concomitante CMD, CMI o CA è analogo a quello generale previsto per lo SC, ad eccezione di alcuni aspetti specifici riportati nelle Tabelle 27-29. In uno studio pilota randomizzato (TRED-HF) che ha valutato la possibilità di sospendere il trattamento farmacologico nei pazienti con pregressa CMD che mostravano un recupero completo o parziale della FEVS (>40%), il 44% è andato incontro ad una recidiva della CMD a 6 mesi e anche tra i pazienti che non avevano sviluppato recidive è stato riscontrato un rapido rimodellamento VS con la comparsa precoce di alterazioni tissutali e funzionali^{271,908}.

Tabella 25. Possibili cause e modificatori di malattia delle più comuni cardiomiopatie.

	Cause	Modificatori di malattia	Fenotipo
Mutazioni genetiche			
LMNA	x		CMD
TTN	x	x	CMD, (CMI)
RBM20	x		CMD
MYH7	x		CMD, CMI
MYPC	x		CMD, CMI
TNNT	x		CMD, CMI
PLN	x		CMD, CMI, CA
DSP	x	x	CA, CMD, miocardite
SCN5a	x	x	AC, (CMD)
Tropomiosina-1	x		CMD
Emocromatosi (gene HFE, C282Y)	x		CMI, CMD
Galattosidasi A (malattia di Fabry)	x		CMI
Disordini neuromuscolari			
Distrofia muscolare di Duchenne, distrofia muscolare di Becker, distrofia miotonica	x		CMD
Disordini sindromici			
Mutazioni mitocondriali "X-linked"	x		CMD
Malattie acquisite			
Infezioni (da virus)	x	x	Miocardite, CMD
Malattie immuno-mediate (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, dermatomiosite)	x	x	Miocardite, CMD
Sostanze tossiche (alcool, anfetamine, cocaina)	x	x	CMD, miocardite
Farmaci (antracicline, trastuzumab, inibitori del checkpoint immunitario)	x	x	CMD, miocardite
Da accumulo (emocromatosi)	x	x	CMI, CMD
Peripartum (gravidenza)	x	x	CMD
Comorbilità con possibili interazioni con le mutazioni geniche ed effetti sul fenotipo e sull'outcome			
Tachiaritmie	x	x	CMD
Diabete mellito	x	x	CMD, CMI
Iperensione	x	x	CMD, CMI
Ipo- e ipertiroidismo		x	CMD, CMI, miocardite

CA, cardiomiopatia aritmogena; CMD, cardiomiopatia dilatativa; CMI, cardiomiopatia ipertrofica; DSP, desmoplachina; LMNA, lamina A/C; MYH7 (gene), catena pesante della beta-miosina; MYPC, proteina C legante la miosina; PLN, fosfolambano; RBM20, proteina con motivo di legame all'acido ribonucleico di tipo 20; SCN5a, subunità alfa del canale del sodio; TTN, titina; TNNT, troponina T.

Tabella 26. Valutazione diagnostica iniziale nei pazienti con sospetta cardiomiopatia.

Anamnesi comprensiva di domande specifiche su eventuali malattie sistemiche, agenti tossici (chemioterapia, alcool, farmaci) e storia familiare di malattie cardiache o neuromuscolari o di morte cardiaca improvvisa in familiari di giovane età (<50 anni).

Esami di laboratorio comprensivi di enzimi cardiaci e muscolari, funzione renale ed epatica, emoglobina, emocromo completo (con formula leucocitaria per il rilevamento di eosinofilia), peptidi natriuretici, test di funzionalità tiroidea, assetto marziale e marker per le malattie autoimmuni sistemiche (hsCRP, anticorpi antinucleo, recettore solubile dell'IL-2).

ECG standard a 12 derivazioni ed ecocardiografia per identificare la presenza di aritmie e valutare la struttura e la funzione cardiaca e anomalie concomitanti.

Coronarografia invasiva o CTCA per escludere la presenza di CAD significativa nei pazienti con disfunzione cardiaca.

Test di imaging con RMC con sequenze T1 e T2 e LGE per visualizzare alterazioni strutturali, accumuli, infiltrati, lesioni infiammatorie, fibrosi e aree cicatriziali.

Test e counseling genetico da effettuare in base ad età, storia familiare e fenotipo cardiaco.

Monitoraggio ECG ambulatoriale delle 24 o 48 h per rilevare eventuali aritmie atriali e ventricolari.

CAD, malattia coronarica; CTCA, angio-tomografia computerizzata coronarica; ECG, elettrocardiogramma; hsCRP, proteina C-reattiva ad alta sensibilità; IL-2, interleuchina-2; LGE, captazione tardiva di gadolinio; RMC, risonanza magnetica cardiaca.

Tabella 27. Aspetti diagnostici e terapeutici specifici della cardiomiopatia dilatativa e della cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa.

Criteri diagnostici e definizioni^{894,895}

CMD: dilatazione VS e disfunzione sistolica in assenza di alterazioni note delle condizioni di carico o di CAD significativa.

HNDC: disfunzione sistolica globale VS o biventricolare (FEVS <45%) in assenza di dilatazione e di alterazioni note delle condizioni di carico o di CAD significativa.

La CMD e la HNDC vengono definite "familiari" quando ne sono affetti due o più parenti di primo o secondo grado oppure in seguito al riscontro autoptico di CMD in un parente di primo grado deceduto per morte improvvisa prima dei 50 anni.

Test e counseling genetico^{892,894,898,916}

Indicazioni. In tutti i pazienti con una diagnosi di CMD o HNDC e a tutti i parenti adulti di primo grado di pazienti nei quali sia stata documentata la mutazione responsabile della malattia, indipendentemente dal fenotipo, al fine di identificare in fase preclinica i soggetti geneticamente affetti.

In tutti i parenti adulti di primo grado deve essere ripetuta la valutazione ogni 5 anni o ad intervalli più ravvicinati se di età <50 anni o quando non siano state riscontrate anomalie diagnostiche.

In tutti i parenti di primo grado dei pazienti affetti deve essere effettuata una valutazione clinica, l'ECG, l'esame ecocardiografico e possibilmente la RMC.

I risultati possono consentire di identificare i pazienti con CMD o HNDC a più elevato rischio di aritmie e/o che necessitano di altri trattamenti specifici.

L'identificazione precoce dei parenti asintomatici può contribuire a trattare e prevenire prontamente la progressione verso lo SC e a fornire un appropriato counseling genetico.

Pannello minimo di geni: TTN, LMNA, MHC, TNNT, troponina C, MYPC, RBM20, PLN, SCN5a, BAG3, alfa-actina, nexilina, tropomiosina-1, vinculina.

L'uso di ulteriori sequenziamenti per l'analisi di pannelli di geni più ampi può essere preso in considerazione quando vi sia una chiara storia familiare o un fenotipo strutturale, in base alle preferenze insieme allo studio della segregazione familiare.

Biopsia endomiocardica^{97,907,917-919}

Indicazioni. Nel caso di fenotipi sospetti che richiedono trattamenti specifici (miocardite a cellule giganti, miocardite eosinofila, sarcoidosi, vasculite, SLE, altre condizioni infiammatorie autoimmuni sistemiche o malattie da accumulo).

Numero di campioni. Minimo 5 ma possibilmente almeno 7: 3 in caso di patologie, 2 in caso di infezioni (DNA, PCR) e 2 in caso di virus a RNA/replicazione virale^{918,919}.

Eziologia. In caso di sospetta eziologia virale, ricercare mediante rtPCR quantitativa i virus cardiotropici più comuni (parvovirus B19, HHV4, HHV6, enterovirus, adenovirus e coxsackievirus) e possibilmente valutare l'mRNA virale per identificare coloro che presentano replicazione virale in atto.

Se indicato ricercare anche: CMV, HIV, *Borrelia burgdorferi* (malattia di Lyme), *Coxiella burnetii* (febbre Q), *Trypanosoma cruzi* (malattia di Chagas) e SARS-CoV-2.

Immunoistochimica. Quantificazione degli anticorpi anti-CD3, CD4, CD8 e CD45 per i linfociti e anti-CD68 per i macrofagi; anticorpi anti-HLA-DR.

Istologia. Colorazione ematosilina-eosina, valutazione della fibrosi con colorazione tricomatica di Masson o Rosso Picrosirius, identificazione di fibrille amiloidi con Rosso Congo.

Opzioni terapeutiche^{895,917}

Trattamento dello SC in caso di HFref (vedi sezioni 5 e 6).

(continua)

Tabella 27. (segue)

Mutazioni dei geni LMNA, RBM20, PLN e FLN. Aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa: deve essere presa in considerazione l'indicazione precoce ad impianto di ICD per la prevenzione primaria (sulla base dai fattori di rischio come specificato ^{b)} ⁹²⁰ .
Mutazione del gene TTN. Incidenza più elevata di rimodellamento inverso VS (fino al 70% dei casi) ma aumentato rischio di tachiaritmie atriali e ventricolari.
Malattia di Lyme (<i>Borrelia</i>). Trattamento con doxiciclina.
Malattia di Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>). Trattamento secondo le attuali raccomandazioni ^{921,922} .
Malattie autoimmuni/infiammatorie. Prendere in considerazione la terapia immunosoppressiva in caso di miocardite a cellule giganti, miocardite eosinofila, sarcoidosi o vasculite e in pazienti altamente selezionati con elevata infiammazione cardiaca di origine sconosciuta sulla base del counseling multidisciplinare (cardiologico e immunologico).

BAG3, atanogene 3 associato a Bcl2; CAD, malattia coronarica; CMD, cardiomiopatia dilatativa; CMV, citomegalovirus; DNA, acido desossiribonucleico; ECG, elettrocardiogramma; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FLN, filamina; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; HHV, herpesvirus umano; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HLA-DR, antigene leucocitario umano-isotipo DR; HNDC, cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa; ICD, defibrillatore impiantabile; LMNA, lamina A/C; MHC, catena pesante della miosina; mRNA, acido ribonucleico messaggero; MYPC, proteina C legante la miosina; PCR, reazione polimerasica a catena; PLN, fosfolambano; RBM20, proteina con motivo di legame all'acido ribonucleico di tipo 20; RMC, risonanza magnetica cardiaca; RNA, acido ribonucleico; rtPCR, reazione polimerasica a catena a trascrittasi inversa; SARS-CoV-2, sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2; SC, scompenso cardiaco; SCN5a, subunità alfa del canale del sodio; SLE, lupus eritematoso sistemico; TNNT, troponina T; TTN, titina; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta; VS, ventricolare sinistro/a.

^aL'elenco dei geni non è completo e varierà nel tempo con l'acquisizione di nuove conoscenze sulla patogenicità. Contattare il dipartimento di genetica per sapere quale pannello di geni viene utilizzato.

^bFattori di rischio nei pazienti con mutazione certa del gene della LMNA: TVNS durante monitoraggio ECG ambulatoriale, FEVS <45% alla prima valutazione, sesso maschile e mutazioni non missenso (inserzioni, delezioni, troncamenti o mutazioni responsabili di un alterato processo di splicing).

Tabella 28. Aspetti diagnostici e terapeutici specifici della cardiomiopatia ipertrofica.

Definizione
Spessore parietale >14 mm in uno o più segmenti miocardici del VS non interamente imputabile alle sole alterazioni delle condizioni di carico. LVOTO ≥30 mmHg a riposo o sotto sforzo, ipertrofia asimmetrica o aumentato LGE con pattern diffuso a livello medio-parietale nella maggior parte dei segmenti ipertrofici, sono tutti elementi che depongono per la presenza di CMI. La CMI viene definita "familiare" quando ne sono affetti due o più parenti di primo o secondo grado oppure in seguito al riscontro autoptico di CMI in un parente di primo grado deceduto per morte improvvisa prima dei 50 anni.
Diagnosi differenziale
Può rivelarsi problematica negli atleti con ipertrofia fisiologica indotta da un allenamento intenso o nei casi di ipertensione severa, stenosi aortica o ipertrofia isolata del setto interventricolare. Prendere in considerazione la CMI di origine genetica quando il grado di ipertrofia del VS non è proporzionale al trigger identificato. Prendere in considerazione l'amiloidosi quale possibile causa in presenza di ispessimento del setto interatriale, della valvola AV e/o della parete libera del VD (vedi sezione 14.6).
Test e counseling genetico
Indicazioni. Il test e il counseling genetico devono essere proposti a tutti i pazienti con diagnosi di CMI al fine di identificare la possibile causa genetica sottostante, così come a tutti i parenti adulti di primo grado dei pazienti affetti nei quali sia stata documentata la mutazione responsabile della malattia, indipendentemente dal fenotipo, al fine di identificare in fase preclinica i soggetti geneticamente affetti. In tutti i parenti di primo grado che presentano la stessa mutazione del paziente indice deve essere effettuata una valutazione clinica, l'ECG e l'esame ecocardiografico. Qualora non venga identificata una specifica mutazione genetica nel paziente indice o non sia stato eseguito il test genetico, nei parenti adulti di primo grado deve essere presa in considerazione una valutazione clinica comprensiva di ECG ed esame ecocardiografico da ripetere ogni 2-5 anni o ad intervalli più ravvicinati quando non siano state riscontrate anomalie diagnostiche. Pannello minimo di geni^a (mutazioni sarcomeriche in oltre il 60% dei casi): TTN, LMNA, MHC, TNNT, troponina C, MYPC, RBM20, PLN, SCN5a, BAG3, alfa-actina, nexilina, tropomiosina-1, vinculina ^{898,924-926} .
L'uso di ulteriori sequenziamenti per l'analisi di pannelli di geni più ampi può essere preso in considerazione quando vi sia una chiara storia familiare o un fenotipo strutturale, in base alle preferenze insieme allo studio della segregazione familiare.
Condizioni particolari.
Debolezza muscolare: prendere in considerazione mutazioni mitocondriali "X-linked", malattie da accumulo di glicogeno, mutazioni del gene FHL1, l'ataxia di Friedreich. Condizioni sindromiche (disabilità cognitiva, deficit visivo, ptosi palpebrale): prendere in considerazione mutazioni mitocondriali "X-linked", la sindrome di Noonan, la malattia di Danon. Macchie caffè-latte (lentiggini): prendere in considerazione la sindrome LEOPARD o di Noonan.

(continua)

Tabella 28. (segue)

Biopsia endomiocardica
Indicazioni. Può essere presa in considerazione quando la valutazione clinica eseguita in condizioni basali è suggestiva di infiammazione cardiaca o di malattia da accumulo, la cui diagnosi non può essere formulata mediante altre metodiche ⁸⁹⁶ (vedi anche sezione 14.6).
Opzioni terapeutiche ^{895,896,923}
In presenza di LVOTO Evitare condizioni di ipovolemia (disidratazione) e l'uso di vasodilatatori arteriosi e venosi (nitrati e inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5) e della digossina. Utilizzare beta-bloccanti privi di azione vasodilatatrice o impiegare il verapamil se i beta-bloccanti non sono efficaci o tollerati. I diuretici dell'ansa o tiazidici a basse dosi devono essere utilizzati con cautela nel trattamento della dispnea associata all'LVOTO in maniera da evitare condizioni di ipovolemia. Nei pazienti con LVOT ≥ 50 mmHg a riposo o al picco dello sforzo e/o che rimangono sintomatici (classe NYHA III o IV, sincope) nonostante OMT può essere preso in considerazione il trattamento invasivo (ablazione alcolica del setto interventricolare o miectomia) a condizione che sia eseguito in centri esperti. Non appena disponibili potranno essere presi in considerazione nuovi farmaci o dispositivi ^{909,927} .
Pazienti sintomatici senza LVOTO Utilizzare con cautela i diuretici dell'ansa o tiazidici a basse dosi al fine di evitare condizioni di ipovolemia. Utilizzare il verapamil/diltiazem in presenza di FEVS $>50\%$ o quando i beta-bloccanti non sono efficaci o tollerati.
Indicazioni all'impianto di ICD • Da formulare sulla base dei modelli di rischio per morte cardiaca improvvisa ⁹²⁸⁻⁹³⁰ . Prendere in considerazione l'impianto di ICD in presenza di: – storia familiare di morte cardiaca improvvisa in uno o più parenti di primo grado di età <40 anni o in un parente di primo grado affetto da CMI di qualsiasi età; – TVNS; – sincope inspiegata ⁹³¹ .
Malattia di Fabry Terapia enzimatica sostitutiva (deficit di alfa-galattosidasi A) ⁸⁹⁵ .
Amiloidosi. Vedere sezione 14.6 e Figura 21.

AV, atrioventricolare; BAG3, atano gene 3 associato a Bcl2; CMI, cardiomiopatia ipertrofica; ECG, elettrocardiogramma; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, defibrillatore impiantabile; LGE, captazione tardiva di gadolinio; LMNA, lamina A/C; LVOT, tratto di efflusso del ventricolo sinistro; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro; MHC, catena pesante della miosina; MYPC, proteina C legante la miosina; NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale; PLN, fosfolambano; RBM20, proteina con motivo di legame all'acido ribonucleico di tipo 20; SCN5a, subunità alfa del canale del sodio; TNNT, troponina T; TTN, titina; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

^aL'elenco dei geni non è completo e varierà nel tempo con l'acquisizione di nuove conoscenze sulla patogenicità. Contattare il dipartimento di genetica per sapere quale pannello di geni viene utilizzato.

In uno studio di fase 3, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo (EXPLORER-HCM), il trattamento con mavacamten ha determinato un miglioramento della capacità di esercizio, dell'ostruzione al tratto di efflusso VS, della classe funzionale NYHA e dello stato di salute in pazienti con CMI ostruttiva, offrendo quindi la possibilità di un trattamento specifico per le CMP ereditarie⁹⁰⁹.

L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione per i pazienti con CMD, CMI e CA (vedi sezione 6)^{895,910-912}. La forza dell'indicazione varia a seconda dei fattori di rischio clinici per la morte cardiaca improvvisa assegnando una priorità più elevata per quei pazienti con evidenza di LGE significativo alla RMC, di età più giovane o portatori di uno specifico fenotipo familiare/genetico (Tabelle 27-29). I modelli di rischio per la predizione dei benefici derivanti dall'ICD sono stati applicati ai pazienti arruolati nello studio DANISH e possono essere d'aiuto nel decidere l'indicazione all'impianto di ICD nella CMD^{166,913}. Il trattamento

della CMI e della CA e le relative indicazioni all'impianto di ICD sono discussi dettagliatamente in precedenti documenti ai quali si rimanda^{895,896,899,912,914,915}.

14.3 Non compattazione del ventricolo sinistro

La LVNC è una CMP congenita estremamente rara, caratterizzata dalla presenza di numerose trabecole endomiocardiche prominenti. Nella maggior parte dei casi, anche quando tale condizione è causata da mutazioni del gene MYH7 o MYBPC3, la modalità di trasmissione segue un pattern autosomico dominante^{644,937,938}. Esiste un'evidente sovrapposizione nelle famiglie con CMP a fenotipo dilatativo e ipertrofico e non è inusuale che nei nuclei familiari dei soggetti che presentano caratteristiche di LVNC si trovino altri parenti affetti dalle tipiche forme di CMI o CMD. Pertanto, la LVNC non viene considerata come entità patologica a sé stante, ma come una manifestazione rara ma distinta di suscettibilità genetica alla CMI o alla CMD⁹³⁹.

Tabella 29. Aspetti diagnostici e terapeutici specifici della cardiomiopatia aritmogena.

Definizione
La CA è una malattia ereditaria del muscolo cardiaco caratterizzata da progressiva sostituzione fibroadiposa del miocardio VD che può fungere da substrato all'insorgenza di aritmie ventricolari, sincope inspiegata e/o morte cardiaca improvvisa. Oltre il 30% dei pazienti con CA mostra interessamento del VS e disfunzione sistolica, potendo quindi mimare una CMD.
Diagnosi ⁹³³
La diagnosi di CA si basa sulla valutazione di una combinazione di fattori genetici (nella maggior parte dei casi mutazioni desmosomiali a trasmissione autosomica dominante), sulla documentazione di aritmie ventricolari e su criteri di imaging (ecocardiografico e di RM) per la diagnosi di displasia del VD con sostituzione fibroadiposa confermata o meno alla BEM. Talvolta possono essere presenti anche specifiche anomalie all'ECG.
Test e counseling genetico ^{898,912}
Indicazioni. Il test e il counseling genetico devono essere proposti a tutti i pazienti con diagnosi sospetta di CA così come a tutti i parenti adulti di primo grado di pazienti affetti nei quali sia stata documentata la mutazione responsabile della malattia, indipendentemente dal fenotipo, al fine di identificare in fase preclinica i soggetti geneticamente affetti. Può essere indicato anche lo screening genetico dei familiari ai fini della stratificazione del rischio aritmico. In tutti i parenti di primo grado che presentano la stessa mutazione del paziente indice deve essere effettuata una valutazione clinica, l'ECG e l'esame ecocardiografico. Qualora non venga identificata una specifica mutazione genetica nel paziente indice o non sia stato eseguito il test genetico, nei parenti adulti di primo grado deve essere presa in considerazione una valutazione clinica comprensiva di ECG ed esame ecocardiografico da ripetere ogni 2-5 anni o ad intervalli più ravvicinati quando non siano state riscontrate anomalie diagnostiche.
Pannello minimo di geni: Mutazioni desmosomiali, con prevalente coinvolgimento del VD: placoglobina, DSP, PKP2, DSG2 e DSC2 Con frequente coinvolgimento del VS/CMD: DSP, FLNC, SCN5a, TMEM43, FLN, LDB3, desmina, alfa-actinina, BAG3, NKX2-5, RBM20, SCN5a, KCNQ1, KCNH2, TRPM4 o, in particolare, varianti di PLN. In caso di ipertrofia lieve del VS: considerare varianti di TNNT. Manifestazioni cutanee, cheratoderma palmo-plantare: prendere in considerazione le rare mutazioni geniche a trasmissione autosomica recessiva responsabili della sindrome di Carvajal e della malattia di Naxos. Placoglobina (JUP). Quando la CA risulta associata a miocardite alla RMC: considerare le varianti dovute a mutazioni del gene <i>DSP</i> ^{934,935} .
Biopsia endomiocardica
Riservata a casi altamente selezionati dopo aver valutato tutti i test non invasivi. Il reperto caratteristico è costituito dal riscontro alla biopsia di sostituzione fibroadiposa con o senza fibrosi sostitutiva nella porzione settale del VD. La BEM ha una bassa sensibilità per la diagnosi di CA quando sia presente una distribuzione focale.
Opzioni terapeutiche
Trattamento dello SC in caso di HFREF (vedi sezioni 5 e 6). L'attività sportiva agonistica deve essere evitata, limitandosi alle attività ricreative ⁹³⁶ . Nei pazienti con aritmie ventricolari: i beta-bloccanti rappresentano la terapia di prima linea e devono essere titolati alle massime dosi tollerate. Prendere in considerazione l'amiodarone in associazione ai beta-bloccanti o quando questi sono controindicati o non tollerati; l'impianto di ICD è indicato nei pazienti con storia di arresto cardiaco rianimato o in caso di tachicardia ventricolare sostenuta e/o con scarsa tolleranza emodinamica ⁹¹⁰⁻⁹¹² . Nei pazienti senza aritmie ventricolari: può essere preso in considerazione l'impianto di ICD (vedi sezione 6.1), anche nei soggetti con mutazione dei geni LMNA o FLNC e con FEVS <45% ⁹¹² .

BAG3, atanogene 3 associato a Bcl2; BEM, biopsia endomiocardica; CA, cardiomiopatia aritmogena; CMD, cardiomiopatia dilatativa; DSC2, desmogleina-2; DSG2, desmogleina; DSP, desmoplakina; ECG, elettrocardiogramma; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FLN, filamina; FLNC, filamina C; ICD, defibrillatore impiantabile; JUP, placoglobina giunzionale; KCNH2, sottofamiglia H del canale del potassio voltaggio-dipendente, membro 2; KCNQ1, sottofamiglia Q del canale del potassio voltaggio-dipendente, membro 1; LDB3, proteina legante il dominio LIM 3; LMNA, lamina A/C; NKX2-5, fattore di trascrizione, locus 5; PKP2, placofillina 2; RBM20, proteina con motivo di legame all'acido ribonucleico di tipo 20; RM, risonanza magnetica; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SC, scompenso cardiaco; SCN5a, subunità alfa del canale del sodio; TMEM43, proteina transmembrana 43; TNNT, troponina T; TRPM4, sottofamiglia M del canale cationico del potenziale recettore transitorio, membro 4; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

14.4 Patologia atriale

14.4.1 Definizione

Per patologia atriale, denominata anche disfunzione atriale o miopatia, si intende un insieme di alterazioni strutturali, elettrofisiologiche e funzionali subcliniche a carico dell'atrio che possono teoricamente comportare delle conseguenze cli-

niche^{606,940,941}. È stato suggerito che la patologia atriale funge da collegamento tra i meccanismi fisiopatologici dello SC, specialmente dell'HFpEF, e la FA, in quanto spesso le due condizioni coesistono, sono strettamente correlate e condividono fattori di rischio comuni^{606,685,942,943}.

14.4.2 Diagnosi

Le dimensioni e la funzione degli atri possono essere valutate mediante imaging multimodale utilizzando l'ecocardiografia bi- e tridimensionale, l'analisi della deformazione miocardica, la tomografia computerizzata (TC) e la RMC⁹⁴⁴. I biomarcatori cardiaci, come le troponine cardiache ad alta sensibilità ed i PN, sembrerebbero consentire una valutazione dei meccanismi fisiopatologici della patologia atriale⁹⁴⁵⁻⁹⁴⁷. Elevati livelli dei PN nel contesto della FA possono essere anche un indicatore di una patologia atriale sottostante^{942,948}. Tuttavia, allo stato attuale non si è giunti ancora ad una completa caratterizzazione della patologia atriale comprensiva degli aspetti clinici, di imaging, biochimici e molecolari.

14.4.3 Trattamento

La patologia atriale, che si sta profilando come un target terapeutico nella prevenzione della FA, del tromboembolismo sistemico e forse anche dell'HFpEF⁹⁴⁹, sembra derivare dall'intersecarsi di fattori di rischio condivisi e da comorbidità che predispongono sia alla FA che allo SC; di conseguenza diverse condizioni quali diabete, ipertensione, obesità, abitudine al fumo e inattività fisica, potrebbero rivestire un ruolo fondamentale nel determinarne lo sviluppo^{7,950}. Al fine di contrastare la progressione della patologia atriale può essere importante anche una gestione efficace dello SC e della FA (vedi sezione 12.1.1), così come il trattamento dell'insufficienza mitralica (vedi sezione 12.3.3).

14.5 Miocardite

14.5.1 Epidemiologia e diagnosi

Si stima che la miocardite acuta abbia un'incidenza annuale di 1.5 milioni di casi a livello mondiale⁹⁵¹. Il contributo della miocardite come causa di SC varia da circa lo 0.5% al 4.0% a seconda dell'età e delle aree geografiche^{918,952} e un'inflammatione cronica alla BEM si riscontra nel 9-30% dei pazienti adulti affetti da CMD^{918,953}. Le possibili eziologie che più frequentemente possono indurre una miocardite acuta nella popolazione europea sono descritte nella Tabella 30.

Tabella 30. Eziologie che possono causare una miocardite acuta⁹¹⁷.

Infezioni	
Virali	Parvovirus B19, herpesvirus umano 6, virus di Epstein-Barr, enterovirus, (coxsackievirus, adenovirus), CMV, HIV, SARS-CoV-2
Altre	<i>Borrelia</i> , <i>Coxiella burnetii</i> (febbre Q)
Malattie sistemiche	
Autoimmuni e altre	Sarcoidosi, miocardite a cellule giganti, miocardite eosinofila, SLE, vasculite ANCA-associata, artrite reumatoide, qualsiasi altra malattia autoimmune
Sostanze tossiche	
Farmaci	Inibitori del checkpoint immunitario, antracicline, clozapina, farmaci adrenergici, 5-fluorouracile
Altri agenti	Alcool, anfetamine, cocaina

ANCA, anticorpo anti-citoplasma dei neutrofilici; CMV, citomegalovirus; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; SARS-CoV-2, sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2; SLE, lupus eritematoso sistemico.

La presentazione clinica della miocardite acuta può variare da sintomi lievi allo shock cardiogeno. Il work-up diagnostico per la miocardite acuta nei pazienti con SC è riportato nella Tabella 31 e nella Figura 20 ed i criteri specifici per la BEM e la RMC sono riportati nelle Tabelle 32 e 33.

14.5.2 Trattamento

Nei pazienti con miocardite acuta e SC, specie se alla presentazione iniziale si riscontrano elevati livelli di troponina unitamente a disfunzione cardiaca e/o aritmia, può essere utile prevedere un ricovero ospedaliero di almeno 48 h.

In presenza di disfunzione sistolica VS è raccomandato il trattamento dell'HFREF, anche se non ci sono evidenze nel contesto specifico della miocardite acuta. La terapia immunosoppressiva è indicata solo in casi selezionati di miocardite acuta (Tabella 34). Una volta che i livelli degli enzimi cardiaci si siano ridotti, non si rilevino episodi aritmici e sia stata conseguita la stabilizzazione della disfunzione sistolica, la terapia standard per lo SC deve essere continuata per almeno 6 mesi (vedi anche Figura 20).

Per il trattamento dei pazienti con evidenza di infiammazione cardiaca cronica alla BEM ma senza infezione virale in atto è stata presa in considerazione la terapia immunosoppressiva^{918,919}, che è risultata associata a un miglioramento della funzione cardiaca in alcuni studi di piccole dimensioni e ad un outcome favorevole in uno studio osservazionale retrospettivo^{953,963,964}. Sono necessari studi prospettici che valutino l'efficacia di vecchi o nuovi immunosoppressori/immunomodulatori. Attualmente è in corso uno studio controllato con placebo che sta valutando gli effetti dell'immunoassorbimento con immunoglobuline e.v. sulla funzione VS e si stanno testando anche altre opzioni di trattamento⁹¹⁹.

14.6 Amiloidosi

14.6.1 Epidemiologia e diagnosi

L'AC o cardiomiopatia amiloidotica è ancora una causa sottodiagnosticata di SC^{895,965,966}. Le due forme prevalenti di AC comprendono l'amiloidosi da catene leggere delle immunoglobuline (AL) e l'amiloidosi da transtiretina (ATTR), quest'ultima nella forma "wild-type" (>90% dei casi) e nella forma ereditaria o variante (<10% dei casi). Si stima che il 6-16% dei pazienti che presentano IVS senza causa nota o HFpEF al momento del ricovero o con stenosi aortica severa sottoposti a sostituzione valvolare, di età >65 anni, possano essere affetti da wATTR⁹⁶⁷⁻⁹⁷².

Di recente sono state rivisitate le strategie diagnostiche e terapeutiche dell'AC⁹⁷³: un'età >65 anni e la presenza di SC unitamente a uno spessore parietale del ventricolo sinistro >12 mm all'ecocardiografia costituiscono i criteri principali per sospetta AC⁹⁷³. I criteri che inducono a sospettare o confermare una diagnosi di AC sono riportati nella Tabella 35, nella Figura 21 e nella Tabella 25 dell'Addenda online^{973,974}. Per porre diagnosi di AC-AL in pazienti con alterazioni ai test ematochimici è necessario eseguire un test di imaging cardiaco e la BEM o un prelievo biptico extracardiaco (Figura 21). La scintigrafia con ^{99m}Tc-PYP o DPD o HMDP con imaging planare e SPECT ha una specificità e un valore predittivo positivo per ATTR anche del 100%⁹⁷⁵, mentre la RMC ha una sensibilità dell'85% e una specificità del 92%^{966,976}. La forma ereditaria di ATTR deve essere esclusa mediante test genetico. La BEM costituisce il "gold standard" per la diagnosi di ATTR con una sensibilità e specificità di quasi il 100% quando i campioni biptici vengono prelevati in più di 4 aree e testati

Tabella 31. Work-up diagnostico in caso di sospetta miocardite acuta.

Definizione di sospetta miocardite acuta		Sensibilità	Specificità
Presentazione clinica con almeno un criterio diagnostico positivo (preferibilmente alla RMC) in assenza di significativa malattia coronarica, valvolare o congenita cardiaca e di altre cause.			
Presentazione clinica			
Dolore toracico acuto o di nuova insorgenza, dispnea, segni di SC sinistro e/o destro e/o aritmie inspiegate o arresto cardiaco rianimato.		Bassa	Bassa
Test diagnostici obbligatori			
ECG	Nuove alterazioni dinamiche di ST-T, inclusi sopraslivellamento del tratto ST simil-infarctuale, aritmie atriali o ventricolari, blocco AV, alterazioni del QRS.	Alta	Bassa
Esami di laboratorio	Elevati livelli di troponina con variazioni dinamiche suggestive di necrosi miocardica. Esami standard comprensivi della conta leucocitaria per escludere la presenza di eosinofilia ^{919,954} .	Intermedia	Bassa
Ecocardiogramma	Nuove alterazioni strutturali e funzionali, anomalie della cinesi parietale regionale o disfunzione ventricolare globale con dilatazione ventricolare assente o per lo più lieve, ispessimento parietale dovuto ad edema miocardico, versamento pericardico, trombi intracardiaci, non imputabili ad altre condizioni (es. CAD, SCA o valvulopatia).	Alta	Bassa
RMC	Edema, evidenza di infiammazione e fibrosi, quantificazione e localizzazione mediante sequenze T1 e T2, valutazione del volume extracellulare e LGE (vedi Tabella 33) ^{955,956} .	Alta	Intermedia
Ulteriori test diagnostici			
Coronarografia o CTCA	Consente di escludere la presenza di CAD significativa o SCA in caso di sospetto clinico di miocardite.	Alta	Alta
Biopsia endomiocardica	A fini diagnostici e per l'indicazione a trattamenti specifici (vedi Tabella 32).	Intermedia	Alta
PET cardiaca	Può essere utile nei pazienti che non possono eseguire la RMC o in caso di sospetta malattia autoimmune sistemica o sarcoidosi cardiaca ^{919,957} .	Bassa	Bassa
Ulteriori esami di laboratorio	Enzimi del muscolo scheletrico, funzione renale ed epatica, peptidi natriuretici, test di funzionalità tiroidea, assetto marziale, marker di malattie autoimmuni sistemiche.	Bassa	Bassa
	La proteina C-reattiva è elevata nell'80-90% dei pazienti ^{919,954} .	Intermedia	Bassa
	PCR per la ricerca dei virus cardiotropici più comuni. Può anche identificare la presenza di infezioni sistemiche ma non fornisce evidenze di infezioni cardiache e non può essere utilizzata in sostituzione dell'analisi del genoma virale effettuata su campioni biotici ⁹¹⁷ .	Bassa	Bassa
	Anticorpi IgG anti-virus cardiotropici sono di frequente riscontro in assenza di miocardite virale. Utilità diagnostica estremamente limitata ^{917,918} . In caso di sospetto clinico, eseguire test specifici per SARS-CoV-2, <i>Borrelia</i> , HIV o CMV.		

AV, atrioventricolare; CAD, malattia coronarica; CMV, citomegalovirus; CTCA, angio-tomografia computerizzata coronarica; ECG, elettrocardiogramma; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; IgG, immunoglobulina G; LGE, captazione tardiva di gadolinio; PCR, reazione polimerasica a catena; PET, tomografia ad emissione di positroni; QRS, onde Q, R e S (combinazione di tre deflessioni grafiche); RMC, risonanza magnetica cardiaca; SARS-CoV-2, sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2; SC, scompenso cardiaco; SCA, sindrome coronarica acuta; ST, tratto ST dell'elettrocardiogramma; ST-T, tratto ST e onda T dell'elettrocardiogramma.

per confermare i depositi di fibrille amiloidi mediante colorazione Rosso Congo⁹⁶⁶. Tuttavia, una biopsia non è necessaria quando si riscontri una captazione di grado 2-3 alla scintigrafia con SPECT (Figura 21)⁹⁷³.

14.6.2 Trattamento dell'amiloidosi nei pazienti con scompenso cardiaco

L'obiettivo primario del trattamento è quello di mantenere una condizione di euvoemia, spesso problematica da rag-

giungere a causa della compliance ventricolare marcatamente ridotta⁹⁷⁷. In presenza di sintomi di SC, può essere somministrato un diuretico dell'ansa, possibilmente in associazione ad un MRA, sebbene il rischio di ipotensione ortostatica possa generare un'intolleranza al trattamento. I beta-bloccanti, la digitale, gli ACE-I, gli ARB o gli ARNI non sono sempre ben tollerati in quanto possono indurre ipotensione ed il loro ruolo nel trattamento dell'AC resta comunque da definire chiaramente. In caso di insorgenza di ipotensione e/o bradicardia

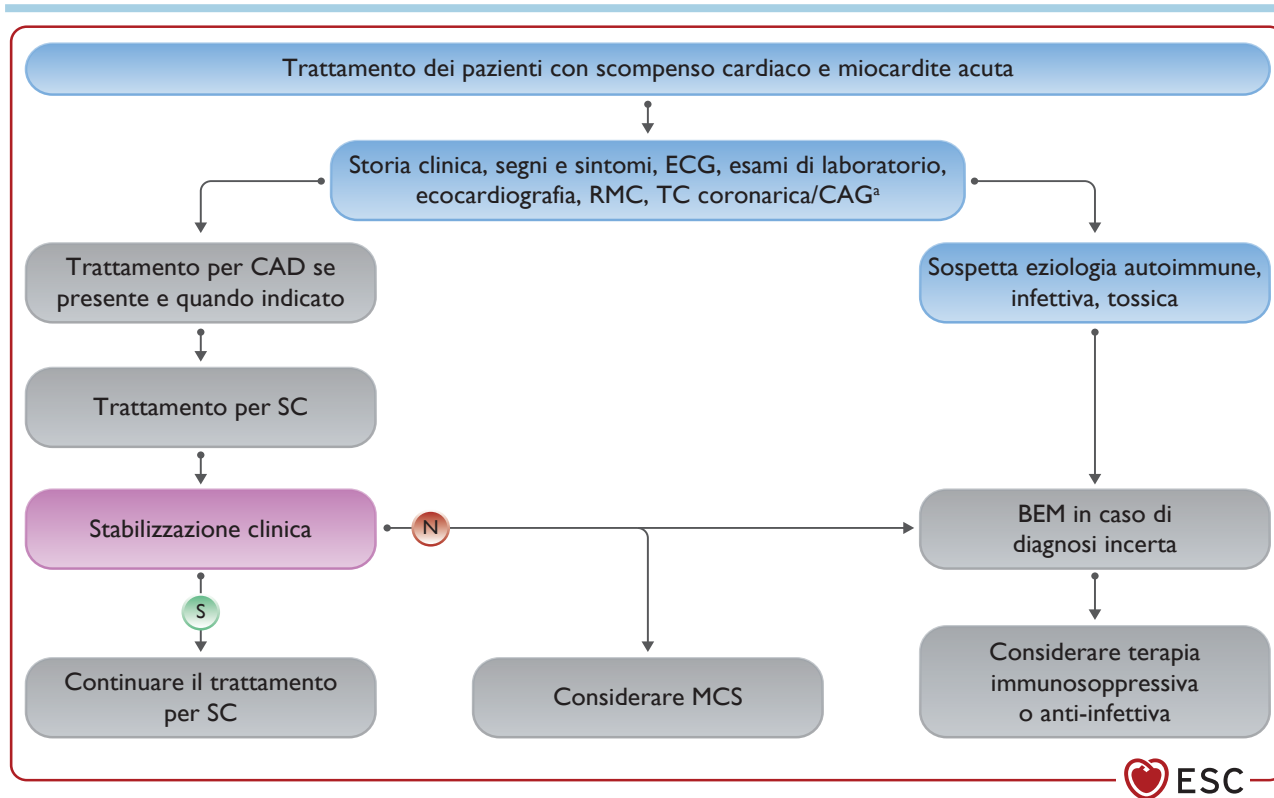


Figura 20. Trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco e miocardite acuta. BEM, biopsia endomiocardica; CAD, malattia coronarica; CAG, angiografia coronarica; ECG, elettrocardiogramma; MCS, assistenza meccanica al circolo; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SC, scompenso cardiaco; SCA, sindrome coronarica acuta; TC, tomografia computerizzata. ^aPer escludere la presenza di CAD/SCA.

Tabella 32. La biopsia endomiocardica nei pazienti con sospetta miocardite.

<p>Indicazioni (vedi anche sezione 4.3)</p> <p>Disfunzione cardiaca grave progressiva o persistente e/o aritmie ventricolari potenzialmente fatali e/o blocco AV di alto grado o di secondo grado tipo Mobitz 2 in assenza della risposta prevista a breve termine (<1-2 settimane) alla terapia medica usuale.</p> <p>Lo scopo è di identificare l'eziologia e definire il trattamento specifico (es. miocardite a cellule giganti, miocardite eosinofila, sarcoidosi cardiaca, disturbi infiammatori sistemici)^{97,98,917,918,958}.</p>
<p>Numero e aree dei campioni</p> <p>Minimo 5 ma possibilmente almeno 7: 3 in caso di patologie, 2 in caso di infezioni (DNA, PCR) e 2 in caso di virus a RNA/replicazione virale^{918,919}. Ventricolo sinistro e/o destro. Considerare il campionamento RMC- o PET-guidato⁹¹⁹.</p>
<p>Eziologia</p> <p>Analisi del genoma virale mediante rtPCR quantitativa per i virus cardiotropici più comuni (parvovirus B19, HHV4, HHV6, enterovirus, adenovirus e coxsackievirus).</p> <p>Può essere valutato l'mRNA virale per identificare una replicazione virale in atto anche se ha una bassa sensibilità.</p> <p>Se indicato ricercare anche: CMV, HIV, <i>Borrelia</i>, <i>Coxiella burnetii</i> (febbre Q) e SARS-CoV-2.</p>
<p>Diagnosi di infiammazione</p> <p>Analisi immunostochimica con anticorpi anti-CD3, CD4, CD8 e CD45 per i linfociti e anti-CD68 per i macrofagi e anticorpi anti-HLA-DR^{907,917,918,959}.</p>
<p>Implicazioni terapeutiche</p> <p>La terapia immunosoppressiva può essere indicata in base ai risultati della BEM, nonché in presenza di miocardite a cellule giganti o eosinofila e, possibilmente, di sarcoidosi, vasculite o in pazienti selezionati con aumentata infiammazione cardiaca di origine sconosciuta dopo appropriato counseling multidisciplinare^{98,917-919,954}.</p> <p>Terapia antibiotica: <i>Borrelia</i> (malattia di Lyme).</p> <p>Terapia antivirale: HIV, CMV, HHV6 in base al carico e alla replicazione virale (mRNA).</p>

AV, atrioventricolare; BEM, biopsia endomiocardica; CMV, citomegalovirus; DNA, acido desossiribonucleico; HHV, herpesvirus umano; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HLA-DR, antigene leucocitario umano-isotipo DR; mRNA, acido ribonucleico messaggero; PET, tomografia ad emissione di positroni; RMC, risonanza magnetica cardiaca; RNA, acido ribonucleico; rtPCR, reazione polimerasica a catena a trascrittasi inversa; SARS-CoV-2, sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2.

Tabella 33. La risonanza magnetica cardiaca nei pazienti con sospetta miocardite^{955,956}.

Indicazioni

Al basale: indicata nei pazienti con storia clinica + ECG, elevati livelli di troponina o anomalie ecocardiografiche nei quali sia stata esclusa o ritenuta improbabile una CAD significativa.

Al follow-up: consigliabile nei pazienti che presentano disfunzione persistente all'ecocardiografia, aritmie e alterazioni ECG^a.

Principali rilievi

Al basale: sequenze T1- (infiammazione, danno miocardico) e T2-pesate (edema), volume extracellulare e LGE entro 2 settimane dall'insorgenza dei sintomi^{956,960}.

Al follow-up: LGE per valutare il grado di necrosi, sequenze T1 e T2 per identificare la presenza di infiammazione persistente^a.

Significato diagnostico

Nella fase acuta, almeno un criterio alle sequenze T2 (aumento globale o regionale del tempo di rilasciamento miocardico alle immagini T2 o aumento dell'intensità di segnale alle immagini T2-pesate) unitamente ad almeno un criterio alle sequenze T1 (aumentato T1 miocardico, volume extracellulare o LGE).

Nel contesto di uno scenario clinico appropriato, anche un solo marcatore (alle sequenze T1 o T2) può essere indicativo di infiammazione miocardica acuta, anche se con limitata specificità nella fase acuta.

Sequenze T1/T2 ad esito negativo non escludono la presenza di processo infiammatorio ancora in atto durante la fase cronica^a.

CAD, malattia coronarica; DNA, acido desossiribonucleico; ECG, elettrocardiogramma; LGE, captazione tardiva di gadolinio; PCR, reazione polimerasica a catena; PET, tomografia ad emissione di positroni; RMC, risonanza magnetica cardiaca; RNA, acido ribonucleico.

^aSono necessari almeno 3 mesi prima che alla RMC non siano più visibili i segni di edema (quando dovuto a processi infiammatori nella fase acuta/al basale). A 6 mesi i segni di edema non dovrebbero essere più rilevabili in T1 e T2 in caso di remissione dell'infiammazione, ma la loro assenza non esclude comunque la presenza di un'infiammazione di basso grado.

Tabella 34. Trattamento e follow-up della miocardite acuta.

In caso di disfunzione sistolica VS alla presentazione deve essere iniziata la terapia per lo SC, da proseguire per almeno 6 mesi fino al completo recupero della funzione ventricolare (FE >50%)^{918,919}.

In caso di evidenza clinica o alla BEM di miocardite acuta associata a malattia autoimmune, inclusa la miocardite a cellule giganti, la vasculite e la sarcoidosi, è necessario il trattamento con immunosoppressori per almeno 6-12 mesi^{98,917-919,953,954,961}.

In caso di miocardite acuta senza evidenza clinica o alla BEM di malattia autoimmune non è indicata di routine la terapia con immunosoppressori⁹¹⁷, ma inizialmente può essere preso in considerazione l'uso empirico di corticosteroidi e.v. quando vi sia un elevato sospetto di miocardite immuno-mediata, specie se complicata da SC, aritmie maligne e/o blocco AV di alto grado^{945,962}.

È opportuno astenersi dal praticare attività fisica intensa fintanto che siano presenti sintomi, elevati enzimi cardiaci e alterazioni ECG o all'imaging o comunque per almeno 6 mesi⁹³⁶.

È necessario un follow-up annuale per almeno 4 anni comprensivo di ECG ed esame ecocardiografico in quanto nel 20% dei casi la miocardite acuta può portare allo sviluppo di CMD.

AV, atrioventricolare; BEM, biopsia endomiocardica; CMD, cardiomiopatia dilatativa; ECG, elettrocardiogramma; e.v., per via intravenosa; FE, frazione di eiezione; SC, scompenso cardiaco; VS, ventricolare sinistra.

deve comunque essere valutata l'opportunità di sospendere la somministrazione^{973,974}. I CCB devono essere evitati in quanto non solo possono provocare ipotensione e affaticabilità ma hanno anche una particolare affinità di legame con le fibrille di amiloide⁹⁶⁶.

L'infiltrazione amiloidotica nelle pareti atriali porta allo sviluppo di miopatia atriale e di dissociazione elettromeccanica con conseguente aumentato rischio embolico. I pazienti con AC e storia di FA devono ricevere una terapia anticoagulante, mentre non vi sono ancora evidenze a sostegno dell'anticoagulazione nei pazienti in RS^{7,978}. L'amiodarone è l'agente antiaritmico preferenziale⁹⁷³.

La terapia dell'AC-AL si basa sul trattamento del disordine ematologico sottostante mediante chemioterapia o trapianto autologo di cellule staminali.

Il trattamento dell'ATTR è volto fondamentalmente a stabilizzare la transtiretina (TTR) e a ridurre la sua produzione.

Il trapianto di fegato e/o il trapianto cardiaco possono essere presi in considerazione unicamente nei pazienti con ATTR familiare in stadio terminale. Il trattamento con tafamidis si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità da ogni causa e le ospedalizzazioni per cause CV nei pazienti con ATTR ereditaria o wtATTR, specie in quelli che mostravano una classe NYHA I-II al basale. Gli effetti favorevoli sulla funzione ventricolare sono stati osservati a 6 mesi mentre la riduzione della mortalità è risultata evidente dopo quasi 2 anni^{979,980}. La somministrazione e.v. di patisiran, una piccola molecola che agisce interferendo con l'RNA, o sottocutanea di inotersen, un oligonucleotide antisense anti-TTR, può essere presa in considerazione in quei pazienti con polineuropatia amiloide familiare associata ad AC (Figura 21)^{981,982}. L'uso off-label di diflunisal in combinazione con un inibitore della pompa protonica può invece essere preso in considerazione per il trattamento della wtATTR⁹⁸³.

14.7 Cardiomiopatia da sovraccarico di ferro

Il sovraccarico di ferro è dovuto sia ad un eccessivo assorbimento di ferro a livello intestinale, ascrivibile ad una malattia genetica come nel caso dell'emocromatosi ereditaria (sovraccarico di ferro primario), sia a ripetute trasfusioni di sangue che possono rendersi necessarie per la gestione di condizioni ematologiche come la beta-talassemia (sovraccarico di ferro secondario)⁹⁸⁴. In condizioni di sovraccarico marziale, il ferro satura la capacità legante della transferrina e la quantità di ferro non legata alla transferrina viene internalizzata nei cardiomiociti attraverso i canali del calcio di tipo L,

provocando danni ossidativi al miocardio⁹⁸⁵. Le complicanze indotte dal sovraccarico di ferro possono interessare anche il fegato o gli organi endocrini, contribuendo ulteriormente al deterioramento cardiaco^{986,987}, conducendo in ultimo allo sviluppo della CMP da sovraccarico di ferro, che può avere un fenotipo restrittivo o dilatativo, con il primo potenzialmente in grado di evolvere nel secondo a mano a mano che la malattia progredisce. I depositi miocardici di ferro possono essere accuratamente quantificati mediante RMC con tecnica T2*; i valori di T2* correlano con la funzione sistolica del ventricolo destro e sinistro e sono predittivi dello sviluppo

Tabella 35. "Red flags" delle forme di amiloidosi cardiaca più comuni.

Tipo	Red flag	TTR	AL
Extracardiaco	Polineuropatia	X	X
	Disfunzione autonoma	X	X
	Lividi spontanei		X
	Macroglossia		X
	Sordità	X	
	Sindrome del tunnel carpale bilaterale	X	
	Rottura del tendine bicipitale	X	
	Stenosi spinale lombare	X	
	Opacità vitreale	X ^a	
	Storia familiare	X ^a	
	Insufficienza renale		X
	Proteinuria		X
Cardiaco	Valutazione clinica	X	X
	Ipotensione o normotensione se precedente ipertensione		
	ECG		
	Pattern ECG simil-infartuale	X	X
	Bassi/diminuiti voltaggi del QRS sproporzionati rispetto all'ipertrofia del VS	X	X
	Disturbi della conduzione AV	X	X
	Esami di laboratorio		
	Livelli elevati di NT-proBNP sproporzionati rispetto al grado di SC	X	X
	Livelli persistentemente elevati di troponina	X	X
	Ecocardiografia		
	Aumento dell'ecoriflettenza miocardica	X	X
	Ispessimento parietale del ventricolo destro	X	X
	Ispessimento delle valvole AV	X	X
	Versamento pericardico	X	X
	Strain longitudinale ridotto con risparmio apicale	X	X
	RMC		
	LGE subendocardico	X	X
Valori elevati di T1 nativo	X	X	
Aumento del volume extracellulare	X	X	
Alterazione della cinesi del gadolinio	X	X	

AC, amiloidosi cardiaca; AL, catene leggere delle immunoglobuline; AV, atrioventricolare; ECG, elettrocardiogramma; LGE, captazione tardiva di gadolinio; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; QRS, onde Q, R e S (combinazione di tre deflessioni grafiche); RMC, risonanza magnetica cardiaca; SC, scompenso cardiaco; TTR, transtiretina; VS, ventricolo sinistro.

^aAC-TTR ereditaria.

Modificata da⁹⁷³.

Raccomandazioni per il trattamento dell'amiloidosi cardiaca e da transtiretina

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Il trattamento con tafamidis è raccomandato nei pazienti con AC-hTTR in classe NYHA I-II al fine di migliorare la sintomatologia e ridurre il rischio di ospedalizzazione per cause CV e la mortalità ⁹⁷⁹ .	I	B
Il trattamento con tafamidis è raccomandato nei pazienti con AC-wtTTR in classe NYHA I-II al fine di migliorare la sintomatologia e ridurre il rischio di ospedalizzazione per cause CV e la mortalità ⁹⁷⁹ .	I	B

AC-hTTR, amiloidosi cardiaca ereditaria da transtiretina; AC-wtTTR, amiloidosi cardiaca da transtiretina wild-type; CV, cardiovascolare; NYHA, New York Heart Association.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

di SC e aritmie indotte dal ferro⁹⁸⁴. Per la prevenzione della CMP da sovraccarico di ferro vengono utilizzati con successo i chelanti del ferro, come la deferoxamina, il deferiprone e il deferasirox, e nei casi in cui tale patologia si sia già sviluppata può essere trattata efficacemente con cicli intensivi o combinati di terapia chelante⁹⁸⁵.

14.8 Cardiopatie congenite dell'adulto

La gestione delle ACHD è discussa dettagliatamente nelle recenti linee guida ESC⁹⁸⁸. Lo SC è un problema di frequente riscontro nella popolazione affetta da ACHD con percentuali del 20-50%, e costituisce una causa di morte rilevante⁹⁸⁹. La fisiopatologia della disfunzione cardiaca nelle ACHD è spesso molto diversa da quella delle cardiopatie non congenite (acquisite), specie in quelle caratterizzate da ventricolo destro sistemico, scompenso del ventricolo sottopolmonare, cuore univentricolare⁹⁸⁸, lesioni correlate alla correzione chirurgica, sovraccarico pressorio/volemico cronico del ventricolo sistemico e sottopolmonare, o ancora in quelle associate ad ipertrofia o non compattazione indotta da mutazioni genetiche. Pertanto, l'estrapolazione delle attuali linee guida per il trattamento dello SC ai pazienti con ACHD non è sempre appropriata. Inoltre, i pochi dati disponibili sul trattamento dello SC in questa popolazione non sono conclusivi e derivano da coorti di pazienti poco numerose. Di conseguenza, le raccomandazioni specifiche per le ACHD si basano per lo più sull'esperienza clinica e su position statement societari⁹⁹⁰.

È importante che i pazienti con ACHD e coesistente SC siano indirizzati presso centri esperti. I principi generali di trattamento ai quali attenersi in attesa del trasferimento ad un centro specialistico sono sintetizzati nella Tabella 36.

15. MESSAGGI CHIAVE

1. La classificazione dei pazienti con SC si basa sui valori di FEVS che, se compresi tra 41-49%, denotano una "FEVS lievemente ridotta" (HFmrEF).
2. La determinazione dei PN e l'esame ecocardiografico rivestono un ruolo fondamentale nella diagnosi di SC.

3. Gli ACE-I o gli ARNI, i beta-bloccanti, gli MRA e gli inibitori di SGLT2 rappresentano i capisaldi del trattamento dell'HFREF.
4. L'impianto di ICD è raccomandato in pazienti selezionati con HFREF ad eziologia ischemica e deve essere preso in considerazione in quelli con HFREF ad eziologia non ischemica.
5. L'impianto di dispositivi per CRT-P/D è raccomandato nei pazienti con HFREF in RS che presentano una durata del QRS ≥ 150 ms a morfologia tipo BBS e deve essere preso in considerazione in quelli con una durata del QRS di 130-149 ms a morfologia tipo BBS o ≥ 150 ms a morfologia tipo non BBS.
6. Le strategie per il trattamento dello SC avanzato (trapianto cardiaco/MCS) possono essere opportune in pazienti selezionati.
7. Nei pazienti con HFmrEF può essere preso in considerazione il trattamento con ACE-I/ARNI, beta-bloccanti e MRA.
8. La diagnosi di HFpEF richiede l'evidenza oggettiva di alterazioni cardiache strutturali e funzionali unitamente al riscontro di elevati livelli plasmatici di PN suggestivi di disfunzione diastolica VS e di aumentate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro. Qualora tali marker forniscano risultati non dirimenti, è raccomandata l'esecuzione di uno stress test per valutare la funzione diastolica.
9. Allo stato attuale non vi sono trattamenti che si siano dimostrati in grado di ridurre la mortalità e la morbilità nei pazienti con HFpEF.
10. Si raccomanda di inserire i pazienti con SC in un HF-MP multidisciplinare.
11. L'esercizio fisico è raccomandato in tutti i pazienti in grado di praticarlo per migliorare la capacità di esercizio e la QOL e per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC.
12. Il trapianto cardiaco è raccomandato nei pazienti con SC avanzato refrattario alla terapia medica o con dispositivi, che non presentano controindicazioni assolute. In pazienti selezionati deve anche essere preso in considerazione l'impianto di sistemi di MCS come BTT o DT.
13. Le quattro presentazioni cliniche principali dello SC comprendono: ADHF, edema polmonare acuto, insufficienza VD e shock cardiogeno.
14. Il trattamento dello SC acuto è basato sulla terapia diuretica per alleviare lo stato di congestione e sulla terapia con inotropi e sui sistemi di MCS per migliorare la perfusione periferica.
15. I pazienti ospedalizzati per SC devono essere sottoposti ad accurata valutazione nell'ottica di escludere segni persistenti di congestione, ottimizzando il trattamento per via orale prima della dimissione.
16. In aggiunta alla terapia anticoagulante, nei pazienti che presentano sintomi e/o disfunzione cardiaca associati a FA deve essere presa in considerazione una strategia di controllo del ritmo, compresa l'ablazione transcateretere.
17. Nei pazienti con stenosi aortica severa sintomatica è raccomandata la SAVR o la procedura di TAVI, secondo quanto definito dall'Heart Team.
18. Nei pazienti con SMR isolata che rispondono ai criteri CO-APT deve essere presa in considerazione la riparazione percutanea della valvola mitrale con tecnica "edge-to-edge", mentre in quelli con SMR associata a CAD che devono essere sottoposti a rivascularizzazione deve essere preso in considerazione l'intervento combinato di riparazione chirurgica della valvola mitrale e di BPAC.

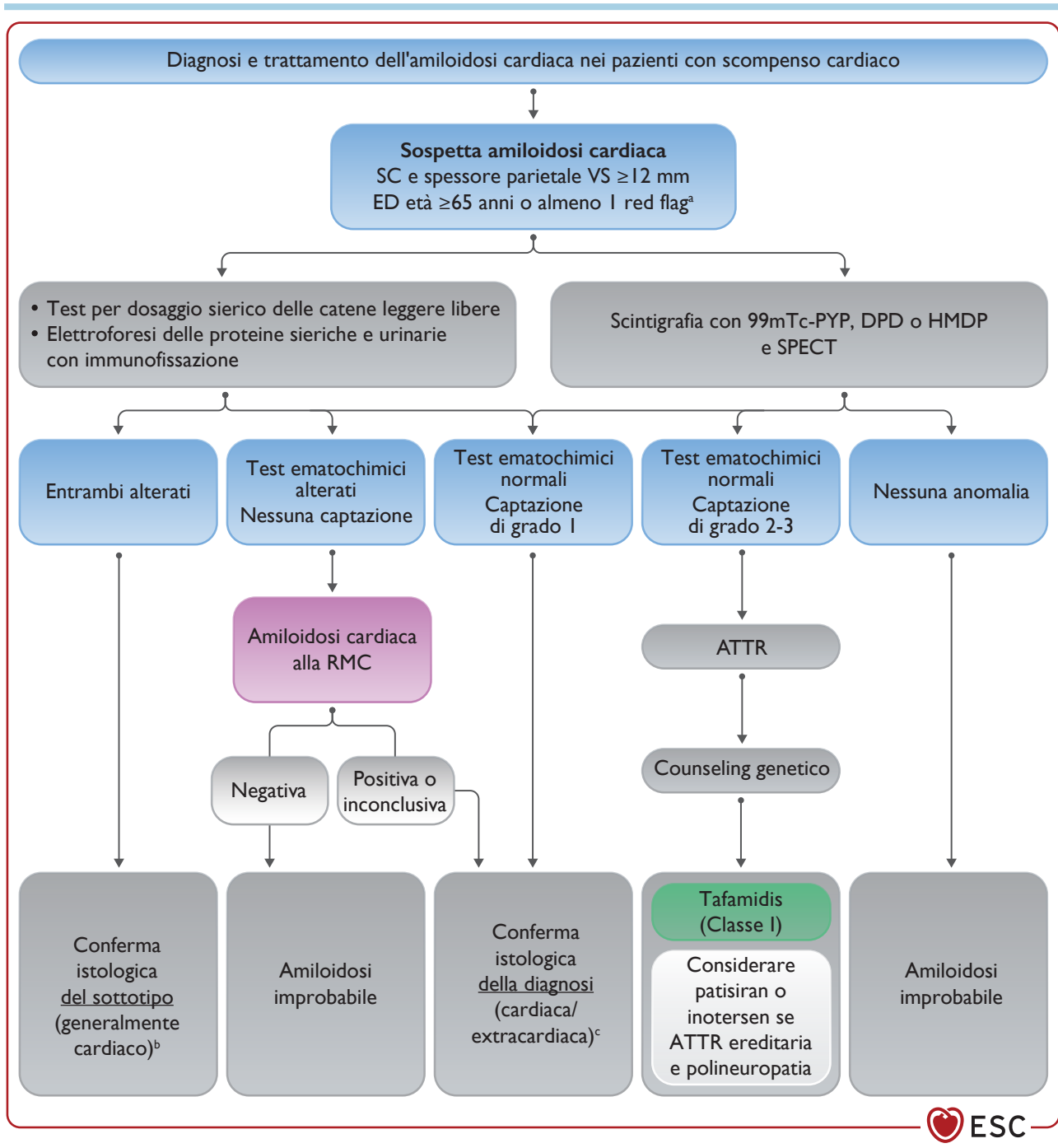


Figura 21. Diagnosi e trattamento dell'amiloidosi cardiaca dei pazienti con scompenso cardiaco. 99mTc-PYP, tecnecio^{99m} pirofosfato; ATTR, amiloidosi da transtiretina; DPD, 3,3-difosfono-1,2-acido propano-dicarbossilico; HMDP, idrossimetilene difosfonato; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SC, scompenso cardiaco; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; VS, ventricolare sinistro.

^aLe "red flags" sono elencate nella Tabella 35.

^bPer la diagnosi del sottotipo cardiaco generalmente è necessaria la biopsia endomiocardica.

^cÈ necessaria la biopsia cardiaca o addominale.

Basata su⁹⁷³.

19. Il trattamento con inibitori di SGLT2 è raccomandato nei pazienti con diabete di tipo 2.

20. Nei pazienti con SC occorre eseguire uno screening per identificare l'eventuale presenza di anemia e carenza marziale, e deve essere presa in considerazione la supplementa-

zione e.v. di ferro carbossimaltosi nei pazienti sintomatici con FEVS 45% e carenza marziale e in quelli con recente ospedalizzazione per SC che presentano una FEVS ≤50% e carenza marziale.

Tabella 36. Trattamento dello scompenso cardiaco nelle cardiopatie congenite dell'adulto presso i centri specialistici.

I pazienti con ACHD e SC cronico devono essere indirizzati presso centri specialistici.
Non essendovi linee guida specifiche per la terapia medica dello SC cronico in pazienti con ACHD, gli operatori devono attenersi a quelle generali previste per lo SC. Resta ancora da definire se l'uso a lungo termine dei modulatori neuro-ormonali possa avere effetti sull'outcome clinico e sulla prognosi nelle ACHD.
Il trattamento con sacubitril/valsartan sembrerebbe ridurre la morbilità ⁹⁹¹⁻⁹⁹³ , tuttavia allo stato attuale non possono essere formulate raccomandazioni in ragione della natura retrospettiva e aneddotica dei dati disponibili.
Per il trattamento delle comorbidità, quali diabete mellito, FA, CSA, carenza marziale e cachessia, nei pazienti con SC ci si deve attenere alle specifiche raccomandazioni riportate in questo documento.
Nei casi di circolazione biventricolare, i pazienti con disfunzione del VS sistemico devono ricevere la terapia convenzionale dello SC; questa può anche essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici con scompenso del ventricolo destro sistemico.
I diuretici sono raccomandati per il controllo dei sintomi in caso di ritenzione idrica.
Nei pazienti sintomatici con cuore univentricolare e circolazione tipo Fontan o in caso di persistente shunt destro-sinistro, il trattamento deve sempre essere instaurato con estrema cautela, tenendo conto del delicato equilibrio tra precarico ventricolare e postcarico sistemico.
La CRT può rappresentare un'opzione di trattamento nei pazienti con ACHD e SC, anche se non ci sono evidenze in questo specifico contesto. L'efficacia della CRT dipenderà dal substrato strutturale e funzionale sottostante, come l'anatomia del ventricolo sistemico (sinistro, destro o ventricolo unico funzionale), la presenza e il grado di insufficienza sistemica della valvola AV, malattia o necrosi miocardica primaria e tipo di disturbo della conduzione ⁹⁸⁸ .
Il trattamento dello SC acuto in pazienti con ACHD deve essere gestito da centri esperti che abbiano un'adeguata conoscenza della terapia inotropica e siano dotati di sistemi per l'ossigenazione extracorporea a membrana e di tecniche avanzate per le terapie ponte ^{988,994} .
Si raccomanda una valutazione tempestiva della candidatura al trapianto ad opera di specialisti nell'ambito delle ACHD associate a SC presso un centro trapianti con esperienza in ACHD.
I dispositivi di assistenza ventricolare possono rappresentare una terapia ponte al trapianto o, in casi selezionati, un'opzione di trattamento come terapia di destinazione.

ACHD, cardiopatia congenita dell'adulto; AV, atrioventricolare; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; CSA, apnea centrale del sonno; FA, fibrillazione atriale; SC, scompenso cardiaco, VS, ventricolo sinistro.

16. LE LACUNE NELLE EVIDENZE

Negli ultimi anni sono stati compiuti importanti progressi nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti con SC. Sono state introdotte nuove opzioni di trattamento supportate da forti evidenze derivate da recenti RCT che verosimilmente condurranno nei prossimi anni ad un sostanziale cambiamento nella gestione dello SC. I risultati conseguiti, tuttavia, pongono nuove sfide e per molte aree esiste ancora una mancanza di dati. Quella che segue è una breve lista degli aspetti più comuni che meritano di essere affrontati in futuro dalla ricerca clinica.

1. Definizione ed epidemiologia

- Ulteriori ricerche volte ad indagare le caratteristiche sottostanti, la fisiopatologia e la diagnosi dell'HFmrEF e dell'HFpEF
- Un consenso sui valori/range di normalità della FE
- Una migliore fenotipizzazione dell'HFpEF
- Maggiori informazioni sull'incidenza e la prevalenza del recupero della funzione sistolica VS

2. Diagnosi

- Studi conclusivi sul ruolo dei biomarker, incentrati sul loro valore aggiuntivo nella diagnosi di SC
- Maggiori studi randomizzati sullo screening per lo SC nei pazienti asintomatici che possono portare ad un miglioramento dell'outcome
- Studi sui biomarker che dimostrino l'impatto sull'outcome delle relative determinazioni consentendo di identificare i soggetti a rischio di sviluppare SC e di guidare il trattamento nei pazienti con SC

d. Protocolli diagnostici validati per la diagnosi di HFmrEF e HFpEF

3. Trattamento farmacologico dello SC cronico

- Studi pragmatici sulla sequenza con la quale aggiungere i farmaci "disease-modifying" nel trattamento dell'HFREF
- Terapie specifiche per l'HFmrEF e l'HFpEF e, possibilmente, per i loro differenti fenotipi
- Maggiori dati e studi clinici prospettici sulle terapie per l'HFREF nei pazienti con eGFR <30 ml/min/1.73 m²
- Ulteriori evidenze da RCT prospettici per il trattamento di particolari fenotipi dello SC: miocardite, cardiotosicità, CMP ereditarie, PPCM, amiloidosi
- Strategie gestionali e di trattamento nei pazienti con recupero della funzione sistolica VS
- Maggiori evidenze sugli effetti della restrizione idrica, sodica e nutrizionale

4. Dispositivi e interventi

- Indicazioni all'impianto di ICD in specifici sottogruppi di pazienti con HFmrEF/HFpEF e per la selezione ottimale dei candidati alla terapia con ICD nell'HFREF, compresi i pazienti con CMP ad eziologia ischemica e non ischemica
- Ulteriori studi sull'efficacia della CRT nella FA
- Ulteriori studi prospettici randomizzati volti ad indagare l'impatto sull'outcome delle strategie di ablazione della FA rispetto alla OMT nei pazienti con SC
- Ulteriori studi sul trattamento percutaneo delle valvulopatie e sul suo impatto sull'outcome e sulla QOL

- e. RCT di più ampie dimensioni sulla modulazione della contrattilità cardiaca e sulla stimolazione barorecettoriale nell'HFREF
- 5. **Gestione della malattia**
 - a. Ruolo delle strategie di monitoraggio remoto nello SC nell'era post-COVID-19
 - b. Studi sui modelli ottimali di follow-up nei pazienti stabili con SC
 - c. Studi volti a definire le specifiche opzioni per le cure palliative
- 6. **SC avanzato**
 - a. Una migliore definizione dei profili di rischio secondo i criteri INTERMACS ed altre classificazioni
 - b. RCT volti a definire gli effetti sull'outcome dei sistemi di MCS a lungo termine nei pazienti sia ospedalizzati che ambulatoriali (es. con profilo INTERMACS 4-6)
 - c. Avanzamenti nei sistemi di MCS a lungo termine, incluse le strategie per ridurre il rischio emorragico, gli eventi tromboembolici e le infezioni
 - d. Progressi nel trattamento farmacologico per quei numerosi pazienti che non possono essere sottoposti ad impianto di dispositivo per MCS o a trapianto cardiaco, incluso lo sviluppo di strategie terapeutiche e nuovi farmaci inotropi e miotropi
- 7. **SC acuto**
 - a. Una migliore definizione e classificazione dei fenotipi dei pazienti per facilitare un miglioramento del trattamento
 - b. Utilizzo basato sulle evidenze delle modalità di imaging e dei biomarker con un impatto sul decorso clinico
 - c. Sviluppo di strategie più efficaci per alleviare i sintomi della congestione, incluso il monitoraggio della terapia diuretica, e/o per migliorare la perfusione d'organo
 - d. Identificazione di trattamenti con un impatto sull'outcome post-dimissione
 - e. Nuovi dispositivi per la MCS a breve termine
 - f. Definizione di opzioni terapeutiche basate sull'evidenza e di algoritmi di trattamento per i pazienti con shock cardiogeno
- 8. **Comorbilità CV**
 - a. RCT che documentino le migliori strategie per il trattamento delle aritmie ventricolari
 - b. RCT volti a definire il ruolo delle procedure di rivascularizzazione coronarica in diversi sottogruppi di pazienti
 - c. RCT volti ad indagare l'impatto sull'outcome e/o sulla QOL del trattamento percutaneo della patologia mitralica o tricuspide nei pazienti con SC
- 9. **Comorbilità non CV**
 - a. RCT volti a valutare le condizioni di cachessia e/o sarcopenia e/o fragilità e l'impatto del trattamento sull'outcome e sulla QOL
 - b. RCT volti a valutare terapie farmacologiche o con dispositivi nei pazienti con SC e CKD severa
 - c. RCT che documentino gli effetti sull'outcome della correzione farmacologica dei disordini elettrolitici
 - d. RCT che documentino gli effetti sull'outcome del trattamento della CSA
 - e. Studi prospettici che documentino l'impatto sull'outcome e/o sulla QOL di una diagnosi precoce e di misure preventive e terapeutiche più efficaci nei casi di cardiotoxicità da terapie antitumorali
 - f. Miglior trattamento delle infezioni e prevenzione del danno cardiaco indotto dalle infezioni
- 10. **Condizioni particolari**
 - a. RCT sul trattamento della PPCM
 - b. Migliore fenotipizzazione delle CMP mediante test genetico, biomarker e modalità di imaging e personalizzazione del trattamento
 - c. RCT sul trattamento dei differenti tipi di miocardite, compresa la terapia immunosoppressiva
 - d. RCT su nuovi trattamenti delle differenti forme di AC
 - e. Migliore definizione e trattamento della miopatia dell'atrio sinistro.

17. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": MESSAGGI DALLE LINEE GUIDA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per la diagnosi di SC cronico		
BNP/NT-proBNP ^c	I	B
ECG a 12 derivazioni	I	C
Ecocardiografia transtoracica	I	C
Radiografia del torace (raggi X)	I	C
Test ematici di routine per le comorbilità, inclusi emocromo completo, urea ed elettroliti, funzione tiroidea, glicemia a digiuno e HbA1c, profilo lipidico e valutazione del metabolismo del ferro (TSAT e ferritina).	I	C
La RMC è raccomandata per la valutazione della struttura e della funzione miocardica nei soggetti con finestra acustica inadeguata.	I	C
La RMC è raccomandata per la caratterizzazione tissutale del miocardio in caso di sospetta patologia infiltrativa, malattia di Fabry, malattia infiammatoria (miocardite), cardiomiopatia da non compattazione del VS, amiloidosi, sarcoidosi, sovraccarico di ferro/emocromatosi.	I	C
La coronarografia invasiva è raccomandata nei pazienti con angina resistente alla terapia farmacologica o sintomatici per aritmia ventricolare.	I	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Il test da sforzo cardiopolmonare è raccomandato quale parte della valutazione ai fini del trapianto cardiaco e/o dell'impianto di dispositivo di MCS.	I	C
Il cateterismo cardiaco destro è raccomandato nei pazienti con SC severo potenzialmente candidabili a trapianto cardiaco o ad impianto di dispositivo di MCS.	I	C
Raccomandazioni per il trattamento dell'HFREF		
Gli ACE-I sono raccomandati nei pazienti con HFREF per ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per SC.	I	A
I beta-bloccanti sono raccomandati nei pazienti stabili con HFREF per ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per SC.	I	A
Gli MRA sono raccomandati nei pazienti con HFREF per ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per SC.	I	A
Dapagliflozin e empagliflozin sono raccomandati nei pazienti con HFREF per ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per SC.	I	A
Sacubitril/valsartan è raccomandato in sostituzione dell'ACE-I nei pazienti con HFREF per ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per SC.	I	B
I diuretici sono raccomandati per alleviare la sintomatologia, migliorare la capacità di esercizio e ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC nei pazienti con HFREF che presentano segni e/o sintomi di congestione.	I	C
Gli ARB ^d sono raccomandati per ridurre il rischio ospedalizzazione per SC e la mortalità CV nei pazienti sintomatici che sono intolleranti agli ACE-I o ARNI (in questi pazienti devono essere somministrati anche un beta-bloccante e un MRA).	I	B
L'aggiunta di un ARB (o di un inibitore della renina) alla combinazione di un ACE-I con un MRA non è raccomandata nei pazienti con SC in ragione dell'aumentato rischio di disfunzione renale e iperkaliemia.	III	C
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti che hanno già manifestato aritmie ventricolari seguite da instabilità emodinamica e con un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale, in assenza di cause reversibili e quando gli episodi di aritmia ventricolare non si siano verificati nelle prime 48 h da un IM.	I	A
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con SC sintomatico (classe NYHA II-III) ad eziologia ischemica (a meno che non siano andati incontro ad un IM nei precedenti 40 giorni – vedi sotto) e con FEVS ≤35% nonostante OMT da oltre 3 mesi, a condizione che abbiano un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale.	I	A
L'impianto di ICD non è raccomandato nei pazienti colpiti da IM negli ultimi 40 giorni in quanto in questa fase non determina un miglioramento della prognosi.	III	A
La terapia con ICD non è raccomandata nei pazienti in classe NYHA IV con sintomatologia severa refrattaria al trattamento farmacologico a meno che non siano candidabili a CRT, impianto di VAD o trapianto cardiaco.	III	C
La CRT è raccomandata per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una durata del QRS ≥150 ms a morfologia tipo BBS e FEVS ≤35% nonostante OMT.	I	A
La CRT piuttosto che la stimolazione VD è raccomandata per ridurre la morbilità nei pazienti con HFREF, inclusi quelli con FA, che presentano una indicazione alla stimolazione ventricolare per blocco AV di alto grado, indipendentemente dalla classe NYHA e dalla durata del QRS.	I	A
La CRT non è raccomandata nei pazienti con una durata del QRS <130 ms che non hanno indicazione a stimolazione cardiaca per blocco AV di alto grado.	III	A
Raccomandazioni per il trattamento dell'HFmrEF e dell'HFpEF		
La terapia diuretica è raccomandata nei pazienti congesti con HFmrEF per alleviare i sintomi/segni.	I	C
Si raccomanda di sottoporre a screening i pazienti con HFpEF per identificare e trattare l'eziologia e le comorbilità sia CV che non CV (vedi le relative sezioni in questo documento).	I	C
La terapia diuretica è raccomandata nei pazienti congesti con HFpEF per alleviare i sintomi/segni.	I	C
Raccomandazioni per la prevenzione dello SC cronico		
La terapia antipertensiva è raccomandata per prevenire o ritardare l'insorgenza di SC e per prevenire le ospedalizzazioni per SC.	I	A
La terapia con statine è raccomandata nei pazienti ad alto rischio di malattia CV o affetti da malattia CV per prevenire o ritardare l'insorgenza di SC e per prevenire le ospedalizzazioni per SC.	I	A
Gli inibitori di SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) sono raccomandati nei pazienti diabetici ad alto rischio di malattia CV o affetti da malattia CV per prevenire le ospedalizzazioni per SC.	I	A
Il counseling volto a contrastare la sedentarietà, l'obesità, l'abitudine al fumo e l'abuso di alcool è raccomandato per prevenire o ritardare l'insorgenza di SC.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Altre raccomandazioni per la gestione dello SC cronico		
Si raccomanda di inserire i pazienti con SC in un programma di gestione multidisciplinare per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	I	A
Si raccomanda di attuare strategie di auto-gestione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	I	A
I programmi sia a domicilio che ambulatoriali si associano ad un miglioramento dell'outcome e sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	I	A
L'esercizio fisico è raccomandato in tutti i pazienti in grado di praticarlo per migliorare la capacità di esercizio e la QOL e per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC ^e .	I	A
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC avanzato		
I pazienti potenzialmente candidabili ad impianto di dispositivo di MCS a lungo termine devono avere una buona compliance, un'adeguata capacità di gestione del dispositivo e un supporto psicosociale.	I	C
Il trapianto cardiaco è raccomandato nei pazienti con SC avanzato refrattario alla terapia medica o con dispositivi, che non presentano controindicazioni assolute.	I	C
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC acuto		
L'ossigenoterapia è raccomandata nei pazienti con SpO ₂ <90% o PaO ₂ <60 mmHg per correggere l'ipossiemia.	I	C
L'intubazione è raccomandata in caso di progressiva insufficienza respiratoria nonostante ossigenoterapia o ventilazione non invasiva.	I	C
I diuretici dell'ansa e.v. sono raccomandati in tutti i pazienti con SC acuto che mostrano segni/sintomi di sovraccarico di liquidi alla presentazione al fine di migliorare la sintomatologia.	I	C
La profilassi tromboembolica (es. con EBPM) è raccomandata nei pazienti che non sono già in trattamento con farmaci anticoagulanti e che non presentano controindicazioni a tale terapia, al fine di ridurre il rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.	I	A
Per motivi legati al profilo di sicurezza, gli agenti inotropi non sono raccomandati di routine a meno che il paziente non presenti ipotensione sintomatica ed evidenti segni di ipoperfusione.	III	C
L'utilizzo routinario di oppiacei non è raccomandato, ad eccezione di pazienti selezionati con stato d'ansia o dolore severo/intrattabile.	III	C
L'IABP non è raccomandato di routine nei pazienti con shock cardiogeno post-IM.	III	B
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti dopo ospedalizzazione per SC		
Si raccomanda che prima della dimissione i pazienti ricoverati per SC siano attentamente valutati per escludere la presenza di segni persistenti di congestione e per ottimizzare la terapia orale.	I	C
Si raccomanda che prima della dimissione i pazienti ricevano la terapia orale basata sull'evidenza.	I	C
Si raccomanda una prima visita di controllo 1-2 settimane post-dimissione per valutare i segni di congestione e la tolleranza al trattamento farmacologico, nonché per iniziare e/o titolare la terapia basata sull'evidenza.	I	C
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e FA		
Nei pazienti con FA, SC e CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2 se maschio o ≥3 se femmina è raccomandata la terapia anticoagulante orale a lungo termine.	I	A
Nei pazienti con SC si raccomanda di preferire i DOAC agli AVK, a meno che non presentino stenosi mitralica di grado moderato-severo o siano portatori di protesi valvolare meccanica.	I	A
Nel contesto di episodi di riacutizzazione dello SC, nei pazienti con elevata frequenza ventricolare e instabilità emodinamica è raccomandata la CVE in urgenza.	I	C
Il trattamento con gli agenti antiaritmici flecainide, encainide, disopiramide, dronedarone e D-sotalolo non è raccomandato non essendovi dati a supporto della loro sicurezza.	III	A
Il diltiazem e il verapamil non sono raccomandati nei pazienti con HFrEF in quanto si associano ad un aumentato rischio di aggravamento dello SC e di ospedalizzazione per SC.	III	C

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e stenosi valvolare aortica		
L'intervento sulla valvola aortica mediante TAVI o SAVR è raccomandato nei pazienti con SC e stenosi aortica severa ad alto gradiente per ridurre la mortalità e migliorare la sintomatologia.	I	B
Si raccomanda che la scelta tra TAVI e SAVR sia effettuata dall'Heart Team sulla base delle preferenze di ciascun paziente e delle sue caratteristiche quali età, rischio chirurgico, aspetti clinici, anatomici e procedurali, soppesando i rischi ed i benefici di ogni approccio.	I	C
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e diabete		
Il trattamento con inibitori di SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) è raccomandato nei pazienti con DM2 a rischio di eventi CV per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC, di eventi CV maggiori, di disfunzione renale terminale e la mortalità CV.	I	A
Il trattamento con inibitori di SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin e sotagliflozin) è raccomandato nei pazienti con DM2 e HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità CV.	I	A
I tiazolidinedioni (glitazoni) non sono raccomandati nei pazienti con SC in quanto si associano ad un aumentato rischio di aggravamento dello SC e di ospedalizzazione per SC.	III	A
L'inibitore della DPP-4 saxagliptin non è raccomandato nei pazienti con SC.	III	B
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e carenza marziale		
Si raccomanda di sottoporre regolarmente a screening i pazienti con SC per identificare l'eventuale presenza di anemia e carenza marziale, prevedendo un emocromo completo e la valutazione delle concentrazioni di ferritina sierica e della TSAT.	I	C
Il trattamento dell'anemia con agenti stimolanti l'eritropoiesi non è raccomandato nei pazienti con SC in assenza di altre indicazioni a tale terapia.	III	B
Raccomandazione per il trattamento dei pazienti con SC e apnee notturne		
La ventilazione servo-adattativa non è raccomandata nei pazienti con HFrEF che soffrono prevalentemente di CSA in quanto si associa ad un aumento della mortalità da ogni causa e CV.	III	A
Raccomandazione per il trattamento dei pazienti con SC e artrite		
I FANS e gli inibitori della COX-2 non sono raccomandati nei pazienti con SC in quanto si associano ad un aumentato rischio di aggravamento dello SC e di ospedalizzazione per SC.	III	B
Raccomandazione per il trattamento dei pazienti con SC e cancro		
Prima di iniziare la terapia oncologica, si raccomanda di sottoporre a valutazione CV, preferibilmente da parte di un cardiologo con esperienza/interesse in Cardio-Oncologia, i pazienti oncologici ad aumentato rischio di cardiotoxicità, definita da una storia di malattia CV, dalla presenza di fattori di rischio CV e da pregressa cardiotoxicità o esposizione ad agenti cardiotoxici.	I	C
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC e amiloidosi		
Il trattamento con tafamidis è raccomandato nei pazienti con AC-hTTR in classe NYHA I-II al fine di migliorare la sintomatologia e ridurre il rischio di ospedalizzazione per cause CV e la mortalità.	I	B
Il trattamento con tafamidis è raccomandato nei pazienti con AC-wtTTR in classe NYHA I-II al fine di migliorare la sintomatologia e ridurre il rischio di ospedalizzazione per cause CV e la mortalità.	I	B

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; AC-hTTR, amiloidosi cardiaca ereditaria da transtiretina; AC-wtTTR, amiloidosi cardiaca da transtiretina wild-type; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilina; AV, atrioventricolare; AVK, antagonisti della vitamina K; BNP, peptide natriuretico di tipo B; CHA₂DS₂-VASc, scompenso cardiaco congestizio o disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile (score); COX-2, ciclossigenasi-2; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; CSA, apnea centrale del sonno; CV, cardiovascolare; CVE, cardioversione elettrica; DM2, diabete mellito di tipo 2; DOAC, anticoagulanti orali diretti; DPP-4, dipeptidil peptidasi-4; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ECG, elettrocardiogramma; e.v., per via endovenosa; FA, fibrillazione atriale; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HbA1c, emoglobina glicata; 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; IABP, contropulsatore aortico; ICD, defibrillatore impiantabile; IM, infarto miocardico; MCS, assistenza meccanica al circolo; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale; PaO₂, pressione parziale arteriosa di ossigeno; QOL, qualità di vita; QRS, onde Q, R e S dell'ECG; RMC, risonanza magnetica cardiaca; RS, ritmo sinusale; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SpO₂, saturazione periferica di ossigeno; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TSAT, saturazione della transferrina; VAD, dispositivo di assistenza ventricolare; VD, ventricolare destra; VS, ventricolo sinistro.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cLa bibliografia di riferimento per questo argomento è elencata nella sezione 4.2.

^dGli ARB supportati da evidenze per l'impiego nei pazienti con HFrEF sono candesartan, losartan e valsartan.

^eNei pazienti in grado di aderire ad un programma di esercizio fisico.

18. INDICATORI DI QUALITÀ

Gli IQ sono strumenti che possono essere utilizzati sia per valutare la qualità dell'assistenza, in termini di processi di cura ed outcome clinico⁹⁹⁵, sia per migliorare l'aderenza alle raccomandazioni delle linee guida, mediante un controllo della qualità ed un approccio di benchmarking da parte degli erogatori dell'assistenza⁹⁹⁶. Come tali, il loro ruolo nel guidare il miglioramento della qualità è sempre più riconosciuto e su-

scita l'interesse delle autorità sanitarie, delle organizzazioni professionali e del settore pubblico e privato⁹⁹⁷.

L'ESC ritiene sia necessario misurare e riportare la qualità e gli outcome delle cure CV e ad oggi, utilizzando una metodologia descritta in una precedente pubblicazione⁹⁹⁷, è stata prodotta una prima tranches di IQ anche per le condizioni CV^{998,999}. Allo scopo di facilitare le iniziative di miglioramento della qualità, gli IQ specifici correlati a ciascuna patologia sono stati inclusi nelle relative linee guida di prati-

Tabella 37. Principali indicatori di qualità della Società Europea di Cardiologia per la valutazione delle cure e dell'outcome nei pazienti con scompenso cardiaco (la lista completa è oggetto di altra pubblicazione).

Dominio 1. IQ strutturali^a
Descrizione (1): Ogni centro deve essere dotato di un team multidisciplinare dedicato alla gestione dei pazienti con SC
Numeratore: Disponibilità di un team multidisciplinare dedicato alla gestione dei pazienti con SC.
Dominio 2. Valutazione del paziente^b
Descrizione (1): Percentuale di pazienti con SC con documentazione della tipologia di SC (HFrEF, HFmrEF, HFpEF)
Numeratore: Numero di pazienti con SC con documentazione della tipologia di SC (HFrEF, HFmrEF, HFpEF).
Denominatore: Numero di pazienti con SC.
Descrizione (2): Percentuale di pazienti con SC con documentazione dei rilievi ECG
Numeratore: Numero di pazienti con SC con documentazione dei rilievi ECG.
Denominatore: Numero di pazienti con SC.
Descrizione (3): Percentuale di pazienti con SC con determinazione dei PN
Numeratore: Numero di pazienti con SC con determinazione dei PN.
Denominatore: Numero di pazienti con SC.
Dominio 3: Trattamento iniziale
Descrizione (1): Percentuale di pazienti con HFrEF ai quali, in assenza di controindicazioni, vengono prescritti i beta-bloccanti bisoprololo, carvedilolo, metoprololo succinato a rilascio prolungato o nebivololo
Numeratore: Numero di pazienti con HFrEF ai quali sono stati prescritti i beta-bloccanti bisoprololo, carvedilolo, metoprololo succinato a rilascio prolungato o nebivololo.
Denominatore: Numero di pazienti con HFrEF senza controindicazioni ai beta-bloccanti bisoprololo, carvedilolo, metoprololo succinato a rilascio prolungato o nebivololo.
Descrizione (2): Percentuale di pazienti con HFrEF ai quali, in assenza di controindicazioni, vengono prescritti ACE-inibitori, ARB o ARNI
Numeratore: Numero di pazienti con HFrEF ai quali sono stati prescritti ACE-inibitori, ARB o ARNI.
Denominatore: Numero di pazienti con HFrEF senza controindicazioni ad ACE-inibitori, ARB o ARNI.
Descrizione (3): Percentuale di pazienti con SC ai quali viene prescritta la terapia diuretica se presentano ritenzione idrica
Numeratore: Numero di pazienti con SC con evidenza di ritenzione idrica ai quali è stata prescritta la terapia diuretica.
Denominatore: Numero di pazienti con SC con evidenza di ritenzione idrica e senza controindicazioni ad ACE-inibitori, ARB o ARNI.
Descrizione (4): Percentuale di pazienti con HFrEF ai quali, in assenza di controindicazioni, viene prescritto un MRA
Numeratore: Numero di pazienti con HFrEF ai quali è stato prescritto un MRA.
Denominatore: Numero di pazienti con HFrEF senza controindicazioni agli MRA.
Descrizione (5): Percentuale di pazienti con HFrEF ai quali, in assenza di controindicazioni, viene prescritto un inibitore di SGLT2
Numeratore: Numero di pazienti con HFrEF ai quali è stato prescritto un inibitore di SGLT2.
Denominatore: Numero di pazienti con HFrEF senza controindicazioni agli inibitori di SGLT2.

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; ECG, elettrocardiogramma; 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; IQ, indicatore di qualità; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; PN, peptide natriuretico; SC, scompenso cardiaco; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

^aPer IQ strutturali si intendono misure binarie (si/no) e come tali è indicata solo la definizione del numeratore.

^bLe analisi del sangue comprendono la determinazione di urea, creatinina, elettroliti, emocromo completo, emoglobina glicata, ormone tiroideo, test di funzionalità epatica, lipidi e assetto marziale.

ca clinica dell'ESC^{7,1000}. Ciò è ulteriormente rafforzato dalla loro integrazione nei registri dell'ESC, come l'EORP (EURObservational Research Programme) e il progetto EuroHeart (European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials)¹⁰⁰¹.

Per i pazienti con SC, gli IQ possono essere d'aiuto agli operatori sanitari nel rendere operative le raccomandazioni delle linee guida rimesse alla loro discrezionalità e nel compiere una differenziazione tra opportunità mancate e cure appropriate. Inoltre, gli IQ consentono di rilevare l'esperienza dei pazienti e, pertanto, parallelamente alla stesura di queste

linee guida, sono stati sviluppati una serie di IQ per la valutazione dell'assistenza e dell'outcome nei pazienti con SC. Tali IQ, insieme alle loro specifiche e al processo di sviluppo, sono oggetto di una pubblicazione a sé stante, di cui è riportata una sintesi nella Tabella 37.

19. MATERIALE SUPPLEMENTARE

Il materiale supplementare è disponibile sul sito web dello *European Heart Journal* ed è accessibile anche tramite il sito web dell'ESC alla pagina www.escardio.org/guidelines.

BIBLIOGRAFIA

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, 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;37:2129-2200.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevinos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuijsset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsson T, Escaned J, Gersh BJ, Sivtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castellana M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
- Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Pfeffer MA, McMurray JVV, Solomon SD. Heart failure with midrange ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1230-1239.
- Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, O'Meara E, Shah SJ, McKinlay S, Fleg JL, Sopko G, Pitt B, Pfeffer MA, TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spirono-
- lactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016;37:455-462.
- Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JVV, VICCTA-Heart Failure Collaborators. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1139-1145.
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338-2345.
- Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JVV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, von Lueder TG, Bohm M, Andersson B, Kjekshus J, Packer M, Rigby AS, Rosano G, Wedel H, Hjalmarson A, Wikstrand J, Kotecha D, Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018;39:26-35.
- Solomon SD, McMurray JVV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP, PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-1620.
- Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JVV, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2020;41:2353-2355.
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Bohm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovic P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352-380.
- Galderisi M, Cosyns B, Edvardsson T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G, EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301-1310.
- Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, Flammer AJ, Ruschitzka F. Right ventricular failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Card Fail Rev* 2019;5:140-146.
- Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkienė J, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Guazzi M, Harjola VP, Heymans S, Hill L, Lainscak M, Lam CSP, Lund LH, Lyon AR, Mebazaa A, Mueller C, Paulus WJ, Pieske B, Piepoli MF, Ruschitzka F, Rutten FH, Seferovic PM, Solomon SD, Shah SJ, Triposkiadis F, Wachter R, Tschöpe C, de Boer RA. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:16-37.
- Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, Felker GM, Pina IL, O'Connor CM, Lindenfeld J, Januzzi JL, Cohen LS, Ahmad T. Clinical implications of the New York Heart Association classification. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e014240.
- Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K, Rouleau J, Shi V, Lefkowitz M, McMurray JVV. Efficacy of sacubitril/valsartan

- relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail* 2016;4:816-822.
21. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572-580.
 22. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:404-415.
 23. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372:1333-1341.
 24. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7-11.
 25. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, van der Harst P, Rienstra M, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, van der Meer P. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol* 2015;104:342-350.
 26. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 2013;34:1424-1431.
 27. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-1858.
 28. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646-659.
 29. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146.
 30. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Van Den Akker M, Van Pottelbergh G, Goderis G, Janssens S, Aertgeerts B, Henrard S. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open* 2019;9:e022972.
 31. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EF, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-e596.
 32. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772-777.
 33. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242-252.
 34. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JP, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67-e492.
 35. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A, EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531-539.
 36. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, Lewis CE, Williams OD, Hulley SB. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med* 2009;360:1179-1190.
 37. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614-1619.
 38. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, Savarese G, Lam CSP, Lund LH. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1624-1634.
 39. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, midrange and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574-1585.
 40. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Women's Health (Lond)* 2009;5:517-527.
 41. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344-350.
 42. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, Braun OO, Savarese G, Dahlstrom U, Lund LH. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003875.
 43. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:464-472.
 44. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 2002;162:1682-1688.
 45. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996-1004.
 46. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasan RS. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018;6:678-685.
 47. Motiejunaite J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni AP, Mueller C, Choi DJ, Kavoliuniene A, Celutkienė J, Parencia J, Lassus J, Kajimoto K, Sato N, Miro O, Peacock WF, Matsue Y, Voors AA, Lam CSP, Ezekowitz JA, Ahmed A, Fonarow GC, Gayat E, Regitz-Zagrosek V, Mebazaa A. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J* 2020;41:1357-1364.
 48. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2012;5:720-726.
 49. Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA, Baron AE, Peterson PN, Brand DW, Magid DJ, Masoudi FA. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:680-686.
 50. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H, CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1258-1269.
 51. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1597-1605.
 52. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, Lopez-Ayerbe J, Domingo M, Nunez J, Zamora E, Moliner P, Diaz-Ruata P, Santesmas J, Bayes-Genis A. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:591-601.
 53. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN, Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404-1413.
 54. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014;35:25-32.
 55. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515-523.
 56. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis: a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1695-1702.
 57. Taylor CJ, Ordonez-Mena JM, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Jones NR, Marshall T, Hobbs FDR. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ* 2019;364:1223.
 58. Lorenzoni G, Azzolina D, Lanera C, Brianti G, Gregori D, Vanuzzo D, Baldi I. Time trends in first hospitalization for heart failure in a community-based population. *Int J Cardiol* 2018;271:195-199.
 59. Mosterd A, Reitsma JB, Grobbee DE. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? *Heart* 2002;87:75-76.
 60. Chen J, Hsieh AF, Dharmarajan K, Masoudi FA, Krumholz HM. National trends in heart failure hospitalization after acute myocardial infarction for Medicare beneficiaries: 1998-2010. *Circulation* 2013;128:2577-2584.
 61. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, Mamas MA, Khunti K, Kadam UT. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health* 2019;4:e406-e420.
 62. Al-Mohammad A, Mant J, Laramie P, Swain S, Chronic Heart Failure Guideline Development Group. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2010;341:c4130.
 63. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1-207, iii.
 64. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335-339.

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

65. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, Zuihthoff NP, Rutten FH, Hoes AW. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518-527.
66. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865-2873.
67. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PP, Markham DW, Levine BD, Drazner MH. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail* 2014;2:24-31.
68. Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, Kelder JC, von Haehling S, Anker SD, Mockel M, Hoes AW. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1219-1227.
69. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol* 2008;101:25-28.
70. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CV, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824-839.
71. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliasch G, Cardim N, Magne J, Laginha S, Hagendorff A, Haland TF, Aaberge L, Martinez C, Rapaciuolo A, Santoro C, Iardi F, Postolache A, Dulgheru R, Mateescu AD, Beladan CC, Deleanu D, Marchetta S, Auffret V, Schwammenthal E, Habib G, Popescu BA. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:961-968.
72. Gardner RS, Ozalp F, Munday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:1735-1743.
73. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, Mant J, NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350:h910.
74. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL Jr, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715-731.
75. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014;176:611-617.
76. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-1353.
77. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537-541.
78. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729-734.
79. Verdu JM, Comin-Colet J, Domingo M, Lupon J, Gomez M, Molina L, Casacuberta JM, Munoz MA, Mena A, Bruguera-Cortada J. Rapid point-of-care NT-proBNP optimal cut-off point for heart failure diagnosis in primary care. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:613-619.
80. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FR, investigators R, Barton P, Deeks J, McCahon D, Cowie MR, Sutton G, Davis RC, Mant J, McDonagh T, Tait L. Primary care REFerral for Echocardiogram (REFER) in heart failure: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract* 2017;67:e94-e102.
81. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poltermans D, Voigt JU, Zamorano JL, European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278-289.
82. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, Edvardsen T, Garbi M, Ha JW, Kane GC, Kreeger J, Mertens L, Pibarot P, Picano E, Ryan T, Tsutsui JM, Varga A. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1191-1229.
83. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep* 2015;12:276-283.
84. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2 and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:75.
85. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, Gospodina M, Obici L, Rapezzi C, Garcia-Pavia P. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail* 2019;7:709-716.
86. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. *Circ J* 2015;79:1647-1655.
87. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, Kousholt BS, Olsen LH, Goetze JP. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:403-412.
88. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011;57:131-140.
89. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yui M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL, STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-1616.
90. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-1158.
91. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, Hachamovitch R. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:363-372.
92. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozd J, Farsky PS, Feldman AM, Doentz T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA, STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617-1625.
93. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, Holly TA, Berman DS, Oh JK, Pohost GM, Sopko G, Chrzanowski L, Mark DB, Kukulski T, Favaloro LE, Maurer G, Farsky PS, Tan RS, Asch FM, Velazquez EJ, Rouleau JL, Lee KL, Bonow RO. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2019;381:739-748.
94. Corra U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJ, Conraads V, Lambrou E, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Seferovic PM, Anker SD, Filippatos G, Ponikowski PP. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2014;16:929-941.
95. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Anker SD, Solal AC, Filippatos GS, Hoes AW, Gielen S, Giannuzzi P, Ponikowski PP. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13:347-357.
96. Corra U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, Hairola VP, Hill L, Lainscak M, Lund LH, Metra M, Ponikowski P, Riley J, Seferovic PM, Piepoli MF. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:3-15.
97. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076-3093.
98. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis-natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1860-1866.
99. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-270.
100. Gheorghide M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GM, Taylor S, Kupfer S, Misselwitz F, Sharma A, Fonarow GC. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin* 2013;9:285-290, v-vi.
101. Ambrose AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghide M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1123-1133.
102. Anker SD, Schroeder S, Atar D, Bax JJ, Ceconi C, Cowie MR, Crisp A, Dominjon F, Ford I, Ghorfrani HA, Gropper S, Hindricks G, Hlatky MA, Holcomb R, Honarpour N, Jukema JW, Kim AM, Kunz M, Lefkowitz M, Le Floch C, Landmesser U, McDonagh TA, McMurray JJ, Merkely B, Packer M, Prasad K, Revkin J, Rosano GM, Somaratne R, Stough WG, Voors AA, Ruschitzka F. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating com-

- prehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *Eur J Heart Fail* 2016;18:482-489.
- 103.** Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, Spinar J, Muller C, Harjola VP, Lassus J, Miro O, Maggioni AP, AlHabib KF, Choi DJ, Park JJ, Zhang Y, Zhang J, Januzzi JL, Jr., Kajimoto K, Cohen-Solal A, Mebazaa A, Network G. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:345-354.
- 104.** Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlstrom U, Merkely B, Drozd J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavaliuniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18:613-625.
- 105.** McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
- 106.** Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E, PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380: 539-548.
- 107.** Wächter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bohmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, Buraki ALJ, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noè A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D, 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.
- 108.** McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM, DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
- 109.** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F, EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
- 110.** The CONSENSUS Trial Study Group. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;317:1349-1351.
- 111.** Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450-1456.
- 112.** Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-2318.
- 113.** SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- 114.** MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
- 115.** Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
- 116.** Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
- 117.** Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-1302.
- 118.** Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199.
- 119.** Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
- 120.** CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- 121.** Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
- 122.** Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
- 123.** Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:55L-58L.
- 124.** Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P, CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426-2435.
- 125.** Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-2243.
- 126.** Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi VC, Desai AS, McMurray JVV, Solomon SD. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:333-340.
- 127.** Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, Prescott MF, Shi VC, Rouleau JL, Swedberg K, Zile MR, Packer M, Desai AS, Solomon SD, McMurray JVV. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:489-498.
- 128.** Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Zile MR, Lefkowitz M, Shi V, Solomon SD. 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.
- 129.** Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, Zile MR, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JVV, Solomon SD. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:337-341.
- 130.** Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Pearson SM, Desai AS, Packer M, Rouleau J, Zile MR, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JVV, Solomon SD. Incidence, predictors, and outcomes associated with hypotensive episodes among heart failure patients receiving sacubitril/valsartan or enalapril: the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail* 2018;11:e004745.
- 131.** Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, Gurm J, McCague K, Rocha R, Braunwald E. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. *Circulation* 2019;139:2285-2288.
- 132.** Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, Nicolau JC, Merkely B, Kitakaze M, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, Bengtsson O, Lindholm D, Niklasson A, Sjostrand M, Langkilde AM, McMurray JVV. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020;141:90-99.
- 133.** Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, Giannetti N, Januzzi JL, Pina IL, Lam CSP, Ponikowski P, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Jamal W, Vedin O, Peil B, Zeller C, Zannad F, Packer M, EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;42:1203-1212.
- 134.** Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819-829.
- 135.** Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Belohlavek J, Bengtsson O, de Boer RA, Böhm M, Boulton DW, Chopra VK, DeMets DL, Docherty KF, Dukat A, Greasley PJ, Howlett JG, Inzucchi SE, Katova T, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Lindholm D, Ljungman CEA, Martinez FA, O'Meara E, Sabatine MS, Sjostrand M, Solomon SD, Tereshchenko S, Verma S, Jhund PS, McMurray JVV. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020;142:1040-1054.
- 136.** Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Komajda M, Testani JM, Wilcox CS, Ponikowski P, Lopes RD, Verma S, Lapuerta P, Pitt B, SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:117-128.

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

- 137.** Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-158.
- 138.** Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
- 139.** Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
- 140.** Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I, SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the (f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938-1945.
- 141.** Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM, VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-1893.
- 142.** Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN, African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
- 143.** Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-1552.
- 144.** Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-533.
- 145.** Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137-155.
- 146.** Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simoes MV, Silvestre OM, Ribeiro ALP, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Prado D, Sant'Anna RT, Bridi LH, Zimmerman A, Raupp da Rosa P, Biolo A. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J* 2019;40:3605-3612.
- 147.** Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-1675.
- 148.** Bohm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil JC, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11-22.
- 149.** Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, Zhou J, Liu LL. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901-906.
- 150.** Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831-1838.
- 151.** Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
- 152.** Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijsen HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadij JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-1373.
- 153.** Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;188:99-101.
- 154.** Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:49-58.
- 155.** Washam JB, Stevens SR, Lorkhoygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Fox KA, Califf RM, Piccini JP, Patel MR, ROCKET Steering Committee and Investigators. Digoxin use in patients with atrial fibrillation AF and adverse cardiovascular outcomes: retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin A K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385:2363-2370.
- 156.** Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-878.
- 157.** Adams KF, Jr., Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, Gheorghiu M. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:497-504.
- 158.** Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, Rieth A, Westendorf R, Piorkowski C, Weber K, Hanselmann A, Oldhafer M, Schallhorn S, von der Leyen H, Schroder C, Veltmann C, Stork S, Bohm M, Koch A, Bauersachs J, DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve Outcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:676-684.
- 159.** Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sorensen T, Bohm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlstrom U, Echeverria LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Li J, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Varin C, Honarpour N, Abbasi SA, Malik FI, Kurtz CE, GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:105-116.
- 160.** Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, Dargie HJ, Granger CB, Kjekshus J, Kujber L, Latini R, Maggioni AP, Packer M, Pitt B, Solomon SD, Swedberg K, Tavazzi L, Wikstrand J, Zannad F, Zile MR, McMurray JJV. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017;377:41-51.
- 161.** Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
- 162.** Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS, investigators of the AVID, CASH and CIDS studies. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;21:2071-2078.
- 163.** Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583.
- 164.** Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-754.
- 165.** Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
- 166.** Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-1230.
- 167.** Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:144-150.
- 168.** Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001289.
- 169.** Yap SC, Schaer BA, Bhagwandien RE, Kuhne M, Dabiri Abkenari L, Osswald S, Szili-Torok T, Sticherling C, Theuns DA. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. *Heart* 2014;100:1188-1192.
- 170.** Kini V, Soufi MK, Deo R, Epstein AE, Bala R, Riley M, Groeneweld PW, Shalaby A, Dixit S. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2388-2394.
- 171.** Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, Meltendorf U, Mermi J, Wegscheider K, Hugel B, Investigators I. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: results of the INcidence free SURvival after ICD Replacement (INSURE) trial—a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2013;34:130-137.
- 172.** Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, Kalsmith B, Estes NA, 3rd, Link MS. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:784-789.
- 173.** Opreanu M, Wan C, Singh V, Salehi N, Ahmad J, Szymkiewicz SJ, Thakur RK. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: a national database analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1305-1309.
- 174.** Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, Blackstone EH, Ellis SG, Roselli EE, Smedira NG, Gillinov AM, Glad JA, Tchou PJ, Szymkiewicz SJ, Chung MK. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:117-128.
- 175.** Kutiyafa V, Moss AJ, Klein H, Biton Y, McNitt S, MacKecknie B, Zareba W, Goldenberg I. Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients: data from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Circulation* 2015;132:1613-1619.
- 176.** Kutiyafa V, Moss AJ, Klein HU, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I. One-year

follow-up of the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41:1307-1313.

- 177.** Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ, DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-2488.
- 178.** Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovic G, Hofgartner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J, IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427-1436.
- 179.** Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353:1471-1480.
- 180.** Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, Han J, Bardy GH, Bigger JT, Buxton AE, Moss AJ, Lee KL, Steinman R, Dorian P, Hallstrom A, Cappato R, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Mark DB, Inoue LY, Sanders GD. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail* 2014;2:623-629.
- 181.** Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, Whinnett ZI, Mayet J, Linde C, Cleland JG, Levy WC, Francis DP. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? *Eur Heart J* 2015;36:1676-1688.
- 182.** Miller RJ, Howlett JG, Exner DV, Campbell PM, Grant AD, Wilton SB. Base-line functional class and therapeutic efficacy of common heart failure interventions: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015;31:792-799.
- 183.** Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT, Buxton A, Cappato R, Dorian P, Hallstrom A, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Lee KL, Mark DB, Moss AJ, Steinman R, Inoue LY, Sanders G. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:179-186.
- 184.** Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302.
- 185.** Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J, Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-2687.
- 186.** Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-788.
- 187.** Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2010;12:1564-1570.
- 188.** Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, Signorovitch J, Olesen LL, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Kober L, Thune JJ. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation* 2017;136:1772-1780.
- 189.** Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, Grover S, Hillis GS, Jung W, Krum H, Prasad S, McGavigan AD. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDED management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017;22:e12420.
- 190.** Leyva F, Zegard A, Acquaye E, Guبران C, Taylor R, Foley PWNX, Umar F, Patel K, Panting J, Marshall H, Qiu T. Outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1216-1227.
- 191.** Di Marco A, Anguera N, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, Sramko M, Masci PG, Barison A, McKenna P, Mordi I, Haugaa KH, Leyva F, Rodriguez Capitan J, Satoh H, Nabeta T, Dallaglio PD, Campbell NG, Sabate X, Cequier A. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2017;5:28-38.
- 192.** Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O'Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013;309:896-908.
- 193.** Stewart GC, Weintraub JR, Pratihbu PP, Semigran MJ, Camuso JM, Brooks K, Tsang SW, Anello MS, Nguyen VT, Lewis EF, Nohria A, Desai AS, Givertz MM, Stevenson LW. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:106-113.
- 194.** Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W, MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275-2283.
- 195.** Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, Kautzner J, O'Hara G, VanErven L, Gadler F, Pogue J, Appl U, Gilkerson J, Pochet T, Stein KM, Merkely B, Chrolavicius S, Meeks B, Foldesi C, Thibault B, Connolly SJ, Shockless IMPLant Evaluation Investigators. Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE). *Lancet* 2015;385:785-791.
- 196.** Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, Kloppe A, Lunati M, Ferrer JB, Hersi A, Gulaj M, Wijffels MC, Santi E, Manotta L, Arenal A. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1903-1911.
- 197.** Cleland JG, Buga L. Device therapy: defibrillators—a shocking therapy for cardiomyopathy? *Nat Rev Cardiol* 2010;7:69-70.
- 198.** Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A, Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115-3123.
- 199.** Boersma L, Barr C, Knops R, Theuns D, Eckardt L, Neuzil P, Scholten M, Hood M, Kuschyk J, Jones P, Duffy E, Husby M, Stein K, Lambiasi PD, Group El. Implant and midterm outcomes of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator registry: the EFFORTLESS study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:830-841.
- 200.** Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns D, Boersma LVA, Knops RE, Weiss R, Leon AR, Herre JM, Husby M, Stein KM, Lambiasi PD. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE study and EFFORTLESS registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1605-1615.
- 201.** Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekav TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-2867.
- 202.** Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, Bonnemeier H, Behr ER, Brouwer TF, Kaab S, Mittal S, Quast ABE, Smeding L, van der Stuijt W, de Weeger A, de Wilde KC, Bijsterveld NR, Richter S, Brouwer MA, de Groot JR, Kooiman KM, Lambiasi PD, Neuzil P, Vernooij K, Alings M, Betts TR, Bracke F, Burke MC, de Jong J, Wright DJ, Tijssen JGP, Wilde AAM, PRAETORIAN Investigators. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2020;383:526-536.
- 203.** Duncker D, Konig T, Hohmann S, Bauersachs J, Veltmann C. Avoiding untimely implantable cardioverter/defibrillator implantation by intensified heart failure therapy optimization supported by the wearable cardioverter/defibrillator—the PROLONG Study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004512.
- 204.** Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Wrancik J, Malik R, Morin DP, Zweibel S, Buxton AE, Elayi CS, Chung EH, Rashba E, Borggrefe M, Hue TF, Maguire C, Lin F, Simon JA, Hullely S, Lee BK, VEST Investigators. Wearable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:1205-1215.
- 205.** Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varna C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC, Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.
- 206.** Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
- 207.** Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C, REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837-1846.
- 208.** Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928-1932.
- 209.** Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:628-634.
- 210.** Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM, Comparison of Medical Therapy Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
- 211.** Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:3547-3556.
- 212.** Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL, Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Car-

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

diac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-2395.

213. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-1338.

214. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370:1694-1701.

215. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, REVERSE (REsynchronization reVErseS Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-1843.

216. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, Sutton MS, Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK AF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585-1593.

217. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32:2420-2429.

218. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2012;14:1490-1497.

219. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-1787.

220. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network metaanalysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015;101:1800-1806.

221. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1199-1205.

222. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Górcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395-1405.

223. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Górcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J* 2015;36:1983-1989.

224. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, Pina IL, Strauss DG. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 2014;174:1340-1348.

225. Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, Sutton R, Kanagaratnam P, Francis DP, Whinnett ZI. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail* 2015;3:327-336.

226. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML, MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1459-1465.

227. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkenik J, Daubert C, REsynchronization reVErseS Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction Study Group. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVErseS Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013;34:2592-2599.

228. Cleland JG, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J* 2015;36:1948-1951.

229. Linde C, Stahlberg M, Benson L, Braunschweig F, Edner M, Dahlstrom U, Alehagen U, Lund LH. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace* 2015;17:424-431.

230. Cunningham C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, Ahmed FZ, Mamas MA. Cardiac resynchronization therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2015;101:1456-1462.

231. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA, PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160-1165.

232. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:355-360.

233. Hawkins NM, Petrie MC, Burgess MI, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1944-1959.

234. Beela AS, Unlu S, Duchenne J, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aaronson M, Szulik M, Winter S, Penicka M, Neskoic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Faber L, Stankovic I, Voigt JU. Assessment of mechanical dyssynchrony can improve the prognostic value of guideline-based patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:66-74.

235. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1509-1518.

236. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenu OA, Onishi T, Soman P, Górcsan J, 3rd. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:427-434.

237. Kosmala W, Marwick TH. Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2014;113:988-994.

238. Whinnett ZI, Francis DP, Denis A, Willson K, Pascale P, van Geldorp I, De Guillebon M, Ploux S, Ellenbogen K, Haissaguerre M, Ritter P, Bordachar P. Comparison of different invasive hemodynamic methods for AV delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy: implications for clinical trial design and clinical practice. *Int J Cardiol* 2013;168:2228-2237.

239. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J* 2017;38:1463-1472.

240. Mullens W, Auricchio A, Martens P, Witte K, Cowie MR, Delgado V, Dickstein K, Linde C, Vernooy K, Leyva F, Bauersachs J, Israel CW, Lund LH, Donal E, Boriani G, Jaarsma T, Berruezo A, Traykov V, Yousef Z, Kalarus Z, Cosedis Nielsen J, Steffel J, Vardas P, Coats A, Seferovic P, Edvardsen T, Heidbuchel H, Ruschitzka F, Leclercq C. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2349-2369.

240a. Glikson M, Nielsen JC, Michowitz Y, Kronborg MB, Auricchio A, Barbash IM, Barrabe's JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJ, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thyle n I, Tolosana JM; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021; doi: 10.1093/eurheartj/ehab364 [Epub ahead of print].

241. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, Mann DL, Saville B, Parise H, Chan R, Wiegman P, Hastings JL, Kaplan AJ, Edelman F, Luthje L, Kahwash R, Tomassoni GF, Gutterman DD, Stagg A, Burkhoff D, Hasenfuss G. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail* 2018;6:874-883.

242. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedures guidance. Cardiac contractility modulation device implantation for heart failure. www.nice.org.uk/guidance/ipg655 (28 May 2021).

243. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Muller-Ehmsen J, Schafer JE, Senni M, Swarup V, Wachter R, Little WC. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015;3:487-496.

244. Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Galle E, Rogers T, Abraham WT. Baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1-13.

245. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelon EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003;362:777-781.

246. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM, TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-1392.

247. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile M, Swedberg K, Rouleau J, Pfeffer MA, Desai A, Lund LH, Kober L, Anand I, Sweitzer N, Linssen G, Merkely B, Luis Arango J, Vinereanu D, Chen CH, Senni M, Sibulo A, Boytsov S, Shi V, Rizkala A, Lefkowitz M, McMurray JJV. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2020;141:352-361.

248. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, Granger CB, Michelon EL, Ostergren J, Pfeffer MA, Solomon SD, Swedberg K, Yusuf S. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail* 2014;16:33-40.

249. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD, SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150-2158.

250. Hai OY, Mentz RJ, Zannad F, Gasparini M, De Ferrari GM, Daubert JC,

- Holzmeister J, Lam CS, Pochet T, Vincent A, Linde C. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with less severe left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2015;17:135-143.
- 251.** Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, Kahwash R, Lilly S, Litwin S, Nielsen CD, van der Harst P, Hoendermis E, Penicka M, Bartunek J, Fail PS, Kaye DM, Walton A, Petrie MC, Walker N, Basuray A, Yakubov S, Hummel SL, Chetcuti S, Forde-McLean R, Herrmann HC, Burkhoff D, Massaro JM, Cleland JGF, Mauri L. One-year safety and clinical outcomes of a transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018;3:968-977.
- 252.** Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-766.
- 253.** Dewan P, Jackson A, Lam CSP, Pfeffer MA, Zannad F, Pitt B, Solomon SD, McMurray JJV. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:898-901.
- 254.** Campbell RT, Petrie MC, McMurray JJV. Redefining heart failure phenotypes based on ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1634-1635.
- 255.** Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-specific normative reference values for echocardiographic LA and LV size, LV mass, and systolic function: the EchoNoRMAL Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:656-665.
- 256.** Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, Kirchner HL, Manus JNA, James N, Ayar Z, Gladding P, Good CW, Cleland JGF, Fornwalt BK. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J* 2020;41:1249-1257.
- 257.** Stewart S, Playford D, Scalia GM, Currie P, Celermajer DS, Prior D, Code J, Strange G, NEDA Investigators. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. *Eur J Heart Fail* 2021;23:406-416.
- 258.** Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:559-573.
- 259.** Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filipatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;40:3297-3317.
- 260.** Ho JE, Zern EK, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, Eisman AS, Hardin KM, Zampierollo GA, Jarolim P, Pappagianopoulos PP, Malhotra R, Naylor M, Lewis GD. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. *Circulation* 2019;140:353-365.
- 261.** Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018;138:861-870.
- 262.** Segar MW, Patel KV, Berry JD, Grodin JL, Pandey A. Generalizability and implications of the H2FPEF score in a cohort of patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2019;139:1851-1853.
- 263.** Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Lam CSP, Desai AS, Anand IS, Sweitzer NK, Fang JC, O'Meara E, Shah SJ, Shah AM, Lewis EF, Rouleau J, Pitt B, Solomon SD. Application of the H2 FPEF score to a global clinical trial of patients with heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1288-1291.
- 264.** Sepehrvand N, Alemayehu W, Dyck GJB, Dyck JRB, Anderson T, Howlett J, Paterson I, McAlister FA, Ezekowitz JA. External validation of the H2F-PEF model in diagnosing patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation* 2019;139:2377-2379.
- 265.** Sueta D, Yamamoto E, Nishihara T, Tokitsu T, Fujisue K, Oike F, Takae M, Usuku H, Takashio S, Arima Y, Suzuki S, Nakamura T, Ito M, Kanazawa H, Sakamoto K, Kaikita K, Tsujita K. H2FPEF score as a prognostic value in HFpEF patients. *Am J Hypertens* 2019;32:1082-1090.
- 266.** Barandiaran Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Heymans S, Beussink-Nelson L, Shah SJ, van Empel VPM. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:413-421.
- 267.** Sanders-van Wijk S, Barandiaran Aizpurua A, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Weerts J, Knackstedt C, Uszko-Lencer N, Heymans S, van Empel V. The HFA-PEFF and H2 FPEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2021;23:838-840.
- 268.** Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW, Borlaug BA, Shah AM, Solomon SD. Application of diagnostic algorithms for heart failure with preserved ejection fraction to the community. *JACC Heart Fail* 2020;8:640-653.
- 269.** Ouwwerkerk W, Tromp J, Jin X, Jaufeerally F, Yeo PSD, Leong KTG, Ong HY, Ling LH, Loh SY, Sim D, Lee S, Soon D, Chin C, Richards AM, Lam CSP. Heart failure with preserved ejection fraction diagnostic scores in an Asian population. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1737-1739.
- 270.** Playford D, Strange G, Celermajer DS, Evans G, Scalia GM, Stewart S, Prior D, NEDA Investigators. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:505-515.
- 271.** Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, Tayal U, Auger D, Midwinter W, Whiffin N, Rajani R, Dungu JN, Pantazis A, Cook SA, Ware JS, Baksi AJ, Pennell DJ, Rosen SD, Cowie MR, Cleland JGF, Prasad SK. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393:61-73.
- 272.** Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, Lopez-Ayerbe J, Domingo M, Nunez J, Zamora E, Moliner P, Santiago-Vacas E, Santemas J, Bayes-Genis A. Heart failure with preserved ejection fraction infrequently evolves toward a reduced phenotype in long-term survivors. *Circ Heart Fail* 2019;12:e005652.
- 273.** Savarese G, Vedin O, D'Amario D, Ujil A, Dahlstrom U, Rosano G, Lam CSP, Lund LH. Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. *JACC Heart Fail* 2019;7:306-317.
- 274.** Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, Lam CSP, Voors AA, van Melle JP. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1303-1311.
- 275.** Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic accuracy of tissue Doppler index E/e' for evaluating left ventricular filling pressure and diastolic dysfunction/heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002078.
- 276.** Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, Cunningham TF, Hardin KM, Baggish AL, Ho JE, Malhotra R, Lewis GD. Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004750.
- 277.** Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, O'Mahony D, Polonski L, Taylor J. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. The PEP Investigators. *Eur J Heart Fail* 1999;1:211-217.
- 278.** Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A, I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-2467.
- 279.** Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghide M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation* 2006;114:397-403.
- 280.** Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, LeWinter MM, Joseph SM, Shah SJ, Semigran MJ, Felker GM, Cole RT, Reeves GR, Tedford RJ, Tang WH, McNulty SE, Velazquez EJ, Shah MR, Braunwald E, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2015;373:2314-2324.
- 281.** Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, Shah SJ, Levine JA, Koepp GA, Givertz MM, Felker GM, LeWinter MM, Mann DL, Margulies KB, Smith AL, Tang WHW, Whellan DJ, Chen HH, Davila-Roman VG, McNulty S, Desvigne-Nickens P, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM, National Heart, Lung, and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Effect of inorganic nitrite vs placebo on exercise capacity among patients with heart failure with preserved ejection fraction: the INDIE-HFpEF randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:1764-1773.
- 282.** Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, O'Connor CM, Pieske B, Ponikowski P, Shah SJ, Solomon SD, Voors AA, She L, Vlahjan V, Carvalho F, Bamber L, Blaustein RO, Roessig L, Butler J, VITALITY-HFpEF Study Group. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1512-1521.
- 283.** Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, Zile MR, Redfield MM, Burnett J, Jr., Parker J, Seferovic JP, Wilson P, Mittleman RS, Profy AT, Konstam MA. Effect of praliquat on peak rate of oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the CAPACITY HFpEF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1522-1531.
- 284.** Omar W, Pandey A, Haykowsky MJ, Berry JD, Lavie CJ. The evolving role of cardiorespiratory fitness and exercise in prevention and management of heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2018;15:75-80.
- 285.** Kitzman DW, Upadhyay B, Reeves G. Hospitalizations and prognosis in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: time to treat the whole patient. *JACC Heart Fail* 2015;3:442-444.
- 286.** Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Williet P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koening W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidkin KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, 2nd, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Griioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulos A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhainen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J. Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513-1523.

287. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Jr., Berge KG, Cohen JD, Lacy CR, Perry HM, Jr., Blaufox MD, Wassertheil-Smoller S, Black HR, Schron E, Berkson DM, Curb JD, Smith WM, McDonald R, Applegate WB. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997;278:212-216.

288. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmell PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-2116.

289. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2011;171:384-394.

290. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.

291. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E, PROVE IT-TIMI Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326-2331.

292. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249-254.

293. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.

294. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.

295. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.

296. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Cherney DZL, Dwyer JP, Scirica BM, Bailey CJ, Diaz R, Ray KK, Udell JA, Lopes RD, Lapuerta P, Steg PG, SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;384:129-139.

297. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederick R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZL, McGuire DK, VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-1435.

298. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1677-1682.

299. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, Hakansson N, Wolk A, Mittleman MA. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail* 2015;8:422-427.

300. Goncalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilair D, Shah AM, Cheng S, Solomon SD. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2015;36:939-945.

301. Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, Mayo HG, de Lemos JA, Berry JD. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation* 2015;132:1786-1794.

302. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ, Cowie MR, Rich M, Pocock S, Swedberg K, Maggioni A, Gamble G, Ariti C, Earle N, Whalley G, Poppe KK, Doughty RN, Bayes-Genis A, Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:1110-1114.

303. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Ekman I, Lainscak M, McDonald K, Ryder M, Stromberg A, Jaarsma T, European Society of Cardiology Heart Failure Association Committee on Patient Care. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;13:235-241.

304. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Dickstein K, Ekman I, McDonagh T, McMurray JJ, Ryder M, Stewart S, Stromberg A, Jaarsma T. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:115-126.

305. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray JJ, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine-short version. *Eur Heart J* 2015;36:1958-1966.

306. McDonagh TA, Gardner RS, Lainscak M, Nielsen OW, Parisis J, Filippatos G, Anker SD. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology specialist heart failure curriculum. *Eur J Heart Fail* 2014;16:151-162.

307. Riley JP, Astin F, Crespo-Leiro MG, Deaton CM, Kienhorst J, Lambrinou E, McDonagh TA, Rushton CA, Stromberg A, Filippatos G, Anker SD. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology heart failure nurse curriculum. *Eur J Heart Fail* 2016;18:736-743.

308. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C, Coppens M, Brian Haynes R, Connolly S. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1427-1443.

309. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RH, Agren S, Anguita M, Blue L, Bruggink-Andre de la Porte PW, DeWalt DA, Hebert PL, Heisler M, Jaarsma T, Kempen GJ, Leventhal ME, Lok DJ, Martensson J, Muniz J, Otsu H, Peters-Klirm F, Rich MW, Riegel B, Stromberg A, Tsuyuki RT, Trappenburg JC, Schuurmans MJ, Hoes AW. What are effective program characteristics of self-management interventions in patients with heart failure? An individual patient data meta-analysis. *J Card Fail* 2016;22:861-871.

310. Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease management interventions for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD002752.

311. Kalogirou F, Forsyth F, Kyriakou M, Mantle R, Deaton C. Heart failure disease management: a systematic review of effectiveness in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2020;7:194-212.

312. Hill L, Prager Geller T, Baruah R, Beattie JM, Boyne J, de Stoutz N, Di Stolfo G, Lambrinou E, Skibellund AK, Uchmanowicz I, Rutten FH, Celutkienė J, Piepoli MF, Jankowska EA, Chioncel O, Ben Gal T, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJS, Stromberg A, Jaarsma T. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2327-2339.

313. Kyriakou M, Middleton N, Ktisti S, Philippou K, Lambrinou E. Supportive care interventions to promote health-related quality of life in patients living with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2020;29:1633-1647.

314. Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:774-784.

315. Blue L, Lang E, McMurray JJ, Davie AP, McDonagh TA, Murdoch DR, Petrie MC, Connolly E, Norrie J, Round CE, Ford I, Morrison CE. Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ* 2001;323:715-718.

316. Lambrinou E, Kalogirou F, Lamnisos D, Sourtzi P. Effectiveness of heart failure management programmes with nurse-led discharge planning in reducing readmissions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2012;49:610-624.

317. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159:257-261.

318. Ekman I, Wolf A, Olsson LE, Taft C, Dudas K, Schaufelberger M, Swedberg K. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCC-HF study. *Eur Heart J* 2012;33:1112-1119.

319. Riegel B, Bennett JA, Davis A, Carlson B, Montague J, Robin H, Glaser D. Cognitive impairment in heart failure: issues of measurement and etiology. *Am J Crit Care* 2002;11:520-528.

320. Laufs U, Rettig-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J* 2011;32:264-268.

321. Abraityte A, Aukrust P, Kou L, Anand IS, Young J, McMurray JJV, van Veldhuisen DJ, Gullestad L, Ueland T. T cell and monocyte/macrophage activation markers associate with adverse outcome, but give limited prognostic value in anemic patients with heart failure: results from RED-HF. *Clin Res Cardiol* 2019;108:133-141.

322. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, Fine LJ, Howlett JG, Keteyian SJ, Kitzman DW, Kraus WE, Miller NH, Schulman KA, Spertus JA, O'Connor CM, Weinfurt KP, HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1451-1459.

323. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL, HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-1450.

324. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, Whellan D, O'Connor C, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista LS, Jolly K, Myers J, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY, ExTraMATCH II Collaboration. Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1430-1443.

325. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, O'Connor

- C, Whellan D, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista L, Jolly K, Myers J, McKelvie RS, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY, Zwisler AO, ExTraMATCH II Collaboration. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1735-1743.
- 326.** Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, Levine B, Drazner M, Berry J. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015;8:33-40.
- 327.** Taylor RS, Long L, Mordi IR, Madsen MT, Davies EJ, Dalal H, Rees K, Singh SJ, Gluud C, Zwisler AD. Exercise-based rehabilitation for heart failure: Cochrane Systematic Review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *JACC Heart Fail* 2019;7:691-705.
- 328.** Taylor RS, Walker S, Ciani O, Warren F, Smart NA, Piepoli M, Davos CH. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019;23:1-98.
- 329.** Cooper LB, Mentz RJ, Sun JL, Schulte PJ, Fleg JL, Cooper LS, Pina IL, Leifer ES, Kraus WE, Whellan DJ, Keteyian SJ, O'Connor CM. Psychosocial factors, exercise adherence, and outcomes in heart failure patients: insights from Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION). *Circ Heart Fail* 2015;8:1044-1051.
- 330.** Gomes Neto M, Duraes AR, Conceicao LSR, Saquetto MB, Ellingsen O, Carvalho VO. High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;261:134-141.
- 331.** Ellingsen O, Halle M, Conraads V, Stoylen A, Dalen H, Delagardelle C, Larsen AL, Hole T, Mezzani A, Van Craenenbroeck EM, Videm V, Beckers P, Christle JW, Winzer E, Mangner N, Woitek F, Hollriegel R, Pressler A, Monk-Hansen T, Snoer M, Feiereisen P, Valborgland T, Kjekshus J, Hambrecht R, Gielen S, Karlsen T, Prescott E, Linke A, SMARTEx Heart Failure Study Group. Highintensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation* 2017;135:839-849.
- 332.** Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Topper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1780-1791.
- 333.** Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen HD, Duvingage A, Hoischen N, von Oehsen K, Schwarz S, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B, Edelmann F. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:582-593.
- 334.** Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013;1:514-522.
- 335.** Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, Abdelhamed A, Haykowsky MJ. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:584-592.
- 336.** Ismail H, McFarlane J, Smart NA. Is exercise training beneficial for heart failure patients taking beta-adrenergic blockers? A systematic review and meta-analysis. *Congest Heart Fail* 2013;19:61-69.
- 337.** Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, Eggebeen J, Nicklas BJ. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:36-46.
- 338.** Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD003331.
- 339.** Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, Tuxen C, Keller N, Handberg J, Sejr Knudsen A, Espersen G, Markenvard J, Egstrup K, Ulriksen H, Hildebrandt PR, the NorthStar Investigators, all members of The Danish Heart Failure Clinics Network. Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). *Eur Heart J* 2013;34:432-442.
- 340.** Thorvaldsen T, Benson L, Dahlstrom U, Edner M, Lund LH. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003-2012. *Eur J Heart Fail* 2016;18:503-511.
- 341.** Lund LH, Braunschweig F, Benson L, Stahlberg M, Dahlstrom U, Linde C. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1270-1279.
- 342.** Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, Anker SD, Rosano GMC, Dahlstrom U, Lund LH. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1326-1334.
- 343.** Lund LH, Carrero JJ, Farahmand B, Henriksson KM, Jonsson A, Jernberg T, Dahlstrom U. Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality—a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1107-1116.
- 344.** Clark AL, Goode K, Cleland JG. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:696-702.
- 345.** Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-1130.
- 346.** Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, Wagner B, Pacher R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure: a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:645-653.
- 347.** Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloc A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733-1739.
- 348.** Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, Hamid AK, Nicholls MG, Richards AM. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:53-60.
- 349.** Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, Vuillonmenet A, Jeker U, Dubach P, Beer H, Yoon SI, Suter T, Osterhues HH, Schieber MM, Hiltl P, Schindler R, Brunner-La Rocca HP, TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009;301:383-392.
- 350.** Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Jr., Mark DB, Pina IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:713-720.
- 351.** Porapaktham P, Porapaktham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010;170:507-514.
- 352.** Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Ertell H, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Karlstrom P, Dahlstrom U, Gaggini HK, Januzzi JL, Berger R, Richards AM, Pinto YM, Nicholls MG. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:1559-1567.
- 353.** Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN, Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278-1283.
- 354.** Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, Swedberg K, Desai AS, Gong J, Shi VC, Solomon SD. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2425-2436.
- 355.** Brahmabhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies. *Card Fail Rev* 2019;5:86-92.
- 356.** Cleland JG, Clark RA, Pellicori P, Inglis SC. Caring for people with heart failure and many other medical problems through and beyond the COVID-19 pandemic: the advantages of universal access to home telemonitoring. *Eur J Heart Fail* 2020;22:995-998.
- 357.** Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JG. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Heart* 2017;103:255-257.
- 358.** Frederix I, Caiani EG, Dendale P, Anker S, Bax J, Bohm A, Cowie M, Crawford J, de Groot N, Dilaveris P, Hansen T, Koehler F, Krstacic G, Lambrou E, Lancellotti P, Meier P, Neubeck L, Parati G, Piotrowicz E, Tubaro M, van der Velde E. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper: Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1166-1177.
- 359.** Lin MH, Yuan WL, Huang TC, Zhang HF, Mai JT, Wang JF. Clinical effectiveness of telemedicine for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med* 2017;65:899-911.
- 360.** Adamson PB, Ginn G, Anker SD, Bourge RC, Abraham WT. Remote haemodynamic-guided care for patients with chronic heart failure: a metaanalysis of completed trials. *Eur J Heart Fail* 2017;19:426-433.
- 361.** Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, Phillips CO, Hodshon BV, Cooper LS, Krumholz HM. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2301-2309.
- 362.** Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Bohm M, Boll H, Baumann G, Honold M, Koehler K, Gelbrich G, Kirwan BA, Anker SD, Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Investigators. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation* 2011;123:1873-1880.
- 363.** Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Winkler S, Vettorazzi E, Polze A, Stangl K, Hartmann O, Marx A, Neuhaus P, Scherf M, Kirwan BA, Anker SD. Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF2), a randomised, controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in heart failure patients: study design and description of the intervention. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1485-1493.

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

- 364.** Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA, Winkler S, Vettorazzi E, Bruch L, Oeff M, Zugck C, Doerr G, Naegele H, Stork S, Butter C, Sechtem U, Angermann C, Gola G, Prondzinsky R, Edelmann F, Spethmann S, Schellong SM, Schulze PC, Bauersachs J, Wellge B, Schoebel C, Tajsic M, Dreger H, Anker SD, Stangl K. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 2018;392:1047-1057.
- 365.** Kaiter-Leibovici O, Freimark D, Freedman LS, Kaufman G, Ziv A, Murad H, Benderly M, Silverman BG, Friedman N, Cukierman-Yaffe T, Asher E, Grupper A, Goldman D, Amitai M, Matetzky S, Shani M, Silber H, Israel Heart Failure Disease Management Study Investigators. Disease management in the treatment of patients with chronic heart failure who have universal access to health care: a randomized controlled trial. *BMC Med* 2017;15:90.
- 366.** Jayaram NM, Khariton Y, Krumholz HS, Chaudhry SI, Matterna J, Tang F, Herrin J, Hodshon B, Spertus JA. Impact of telemonitoring on health status. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e004148.
- 367.** Shochat MK, Shotan A, Blondheim DS, Kazatsker M, Dahan I, Asif A, Rozenman Y, Kleiner I, Weinstein JM, Frimerman A, Vasilenko L, Meisel SR. Non-invasive lung IMPEDANCE-guided preemptive treatment in chronic heart failure patients: a randomized controlled trial (IMPEDANCE-HF Trial). *J Card Fail* 2016;22:713-722.
- 368.** van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, Ford I, Cowie MR, Jondeau G, Kautzner J, Aguilera RM, Lunati M, Yu CM, Gerritse B, Borggrefe M, DOT-HF Investigators. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation* 2011;124:1719-1726.
- 369.** Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Huser D, Piorkowski C, Sogaard P, IN-TIME Study Group. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:583-590.
- 370.** Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, Ng GA, Raftery J, Roderick P, Seed A, Williams SG, Witte KK, Wright DJ, Harris S, Cowie MR. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J* 2017;38:2352-2360.
- 371.** Bohm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C, Klein G, Gerritse B, Monteiro J, Israel C, Bimmel D, Kaab S, Huegl B, Brachmann J, OptiLink HF Study Investigators. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37:3154-3163.
- 372.** Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB, CHAMPION Trial Study Group. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016;387:453-461.
- 373.** Lindenfeld J, Abraham WT, Maisel A, Zile M, Smart F, Costanzo MR, Mehra MR, Ducharme A, Sears SF, Desai AS, Paul S, Sood P, Johnson N, Ginn G, Adamson PB. Hemodynamic-GUIDED management of Heart Failure (GUIDE-HF). *Am Heart J* 2019;214:18-27.
- 374.** Dierckx R, Inglis SC, Clark RA, Prieto-Merino D, Cleland JG. Telemedicine in heart failure: new insights from the Cochrane meta-analyses. *Eur J Heart Fail* 2017;19:304-306.
- 375.** Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, Dickinson MG, Levy P, Stough WG, Sweitzer NK, Teerlink JR, Whellan DJ, Albert NM, Krishnamani R, Rich MW, Walsh MN, Bonnell MR, Carson PE, Chan MC, Dries DL, Hernandez AF, Hershberger RE, Katz SD, Moore S, Rodgers JE, Rogers JG, Vest AR, Givertz MM, Heart Failure Society of America Guidelines Committee. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail* 2015;21:519-534.
- 376.** Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hulsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkousiouta A, Ruppel P, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1505-1535.
- 377.** Truby LK, Rogers JG. Advanced heart failure: epidemiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *JACC Heart Fail* 2020;8:523-536.
- 378.** Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL, Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-1443.
- 379.** Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007;115:1563-1570.
- 380.** Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, Aragam J, Benjamin EJ, Cheng S, Wang TJ, Mitchell GF, Vasan RS. Prevalence, neurohormonal correlates, and prognosis of heart failure stages in the community. *JACC Heart Fail* 2016;4:808-815.
- 381.** Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ulinsey K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535-541.
- 382.** Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Villa-Arranz A, Delgado-Jimenez J, Lage-Galle E, Perez-Villa F, Lambert-Rodriguez JL, Manito-Lorite N, Arizon-Del Prado JM, Brossa-Loidi V, Pascual-Figal D, Fuente-Galan Lde L, Sanz-Julve M, Muniz-Garcia J, Crespo-Leiro M. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. *Circ Heart Fail* 2013;6:763-772.
- 383.** Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, Netuka I, Shaw S, Yanase M, Kirklin JK. Third annual report from the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: a comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:352-363.
- 384.** Kittleson MM, Shah P, Lala A, McLean RC, Pamboukian S, Horstmannshof DA, Thibodeau J, Shah K, Teuteberg J, Gilotra NA, Taddei-Peters WC, Cascino TM, Richards B, Khalatbari S, Jeffries N, Stevenson LW, Mann D, Aaronson KD, Stewart GC, REVIVAL Investigators. INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: a report from the REVIVAL Registry. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:16-26.
- 385.** Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A, International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1-23.
- 386.** Baumwol J. "I need help"—a mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:593-594.
- 387.** Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzel FR, Lyon AR, Manstein DJ, Metzger J, Papp Z, Tocchetti CG, Yilmaz MB, Anker SD, Balligand JL, Bauersachs J, Brutsaert D, Carrier L, Chlopicki S, Cleland JG, de Boer RA, Dietl A, Fischmeister R, Harjola VP, Heymans S, Hilfiker-Kleiner D, Holzmeister J, de Keulenaer G, Limongelli G, Linke WA, Lund LH, Masip J, Metra M, Mueller C, Pieske B, Ponikowski P, Ristic A, Ruschitzka F, Seferovic PM, Skouri H, Zimmermann WH, Mebazaa A. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J* 2019;40:3626-3644.
- 388.** Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psotka M, Bohm M, Allen LA, Teerlink JR, Rosano GMC, Lindenfeld J. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1064-1078.
- 389.** Comin-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, Garcia Pinilla JM, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Sionis A, Blasco T, Pascual-Figal D, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodriguez JL, Grau M, Bruguera J, LION-HEART Study Investigators. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1128-1136.
- 390.** Nizamic T, Murad MH, Allen LA, McIlvennan CK, Wordingham SE, Matlock DD, Dunlay SM. Ambulatory inotrope infusions in advanced heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2018;6:757-767.
- 391.** Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofilio EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E, Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-2304.
- 392.** Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA, UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-683.
- 393.** Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail* 2017;19:595-602.
- 394.** Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodriguez JL, Gonzalez-Costello J, Segovia-Cubero J, Castel-Lavilla MA, Delgado-Jimenez J, Garrido-Bravo IP, Rangel-Sousa D, Martinez-Selles M, De la Fuente-Galan L, Rabago-Aracil Juan G, Sanz-Julve M, Hervas-Sotomayor D, Mirabet-Perez S, Muniz J, Crespo-Leiro MG. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:178-186.
- 395.** Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Farber G, Hannan MM, Kuckucka M, de Jonge N, Loforte A, Lund LH, Mohacs P, Morshuis M, Netuka I, Ozbaran M, Pappalardo F, Scandroglio AM, Schweiger M, Tsui S, Zimpfer D, Gustafsson F. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;56:230-270.
- 396.** Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, Pierson RN, 3rd, INtREPID Investigators. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INtREPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:741-747.
- 397.** Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM, 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH, HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241-2251.
- 398.** Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee EC, Jr., Cotts WG, DeNofrio D, Pham DT, Farrar DJ, Pagani FD. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as

- a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1890-1898.
- 399.** Rogers JG, Pagani FD, Tatroles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Boyce SW, Najjar SS, Jeevanandam V, Anderson AS, Gregoric ID, Mallidi H, Leadley K, Aaronson KD, Frazier OH, Milano CA. Intraoperative left ventricular assist device for advanced heart failure. *N Engl J Med* 2017;376:451-460.
- 400.** Truby LK, Farr MA, Garan AR, Givens R, Restaino SW, Latif F, Takayama H, Naka Y, Takeda K, Topkara VK. Impact of bridge to transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices on posttransplantation mortality. *Circulation* 2019;140:459-469.
- 401.** Goldstein DJ, Naka Y, Horstmanshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J, Itoh A, Uriel N, Cleveland JC, Jr, Raval NY, Cogswell R, Suarez EE, Lowes BD, Kim G, Bonde P, Sheikh FH, Sood P, Farrar DJ, Mehra MR. Association of clinical outcomes with left ventricular assist device use by bridge to transplant or destination therapy intent: the Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:411-419.
- 402.** Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Hutchins SW, Ransom J, Ewald GA, Itoh A, Raval NY, Silvestry SC, Cogswell R, John R, Bhimaraj A, Bruckner BA, Lowes BD, Um JY, Jeevanandam V, Sayer G, Mangi AA, Molina EJ, Sheikh F, Aaronson K, Pagani FD, Cotts WG, Tatroles AJ, Babu A, Chomsky D, Katz JN, Tessmann PB, Dean D, Krishnamoorthy A, Chuang J, Topuria I, Sood P, Goldstein DJ, MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated left ventricular assist device – final report. *N Engl J Med* 2019;380:1618-1627.
- 403.** Kirklin JK, Naftel BC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1495-1504.
- 404.** Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Vilella MA, Kokkinidis DG. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:3-11.
- 405.** Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC, Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno C, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Ewald GA, Itoh A, Dean D, Krishnamoorthy A, Cotts WG, Tatroles AJ, Jorde UP, Bruckner BA, Estep JD, Jeevanandam V, Sayer G, Horstmanshof D, Long JW, Gulati S, Skipper ER, O'Connell JB, Heatley G, Sood P, Naka Y, MOMENTUM 3 Investigators. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:1386-1395.
- 406.** Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitt J, Berchtold-Herz M, Morshuis M, Shaw SM, Saeed D, Lavee J, Heatley G, Gazzola C, Garbade J. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J* 2020;41:3801-3809.
- 407.** Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, Loebe M, Moazami N, Long JW, Stehlik J, Kasirajan V, Haas DC, O'Connell JB, Boyle AJ, Farrar DJ, Rogers JG, ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1747-1761.
- 408.** Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, Bruckner BA, Lee S, Long JW, Selzman CH, Kasirajan V, Haas DC, Boyle AJ, Chuang J, Farrar DJ, Rogers JG, ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results. *JACC Heart Fail* 2017;5:518-527.
- 409.** Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG, Gregoric I, Howard Frazier O, Icenogle T, Najjar SS, Boyce SW, Acker MA, John R, Hathaway DR, Najarian KB, Aaronson KD, HeartWare Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:675-683.
- 410.** Karason K, Lund LH, Dalen M, Bjorklund E, Grinnemo K, Braun O, Nilsson J, van der Wal H, Holm J, Hubbert L, Lindmark K, Szabo B, Holmberg E, Dellgren G, SweVAD Investigators. Randomized trial of a left ventricular assist device as destination therapy versus guideline-directed medical therapy in patients with advanced heart failure. Rationale and design of the SWEdish evaluation of left Ventricular Assist Device (SweVAD) trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:739-750.
- 411.** Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Jr, Hsieh E, Meiser B, Potena L, Robinson A, Rossano JW, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J, International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report—2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1056-1066.
- 412.** Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J, International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:951-964.
- 413.** Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR, Panjraht GS, Patel JK, Starling RC, Bozkurt B, ACC Heart Failure and Transplant Member Section and Leadership Council. Evaluation for heart transplantation and LVAD implantation: JACC Council perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1471-1487.
- 414.** Bernhardt AM, Schloghofer T, Lauenroth V, Mueller F, Mueller M, Schoede A, Klopsch C, Driveline Expert Staging and care DESTINE study group, a Ventricular Assist Device Driveline Infection Study Group. Prevention and early treatment of driveline infections in ventricular assist device patients – the DESTINE staging proposal and the first standard of care protocol. *J Crit Care* 2020;56:106-112.
- 415.** DeFillippis EM, Breathett K, Donald EM, Nakagawa S, Takeda K, Takayama H, Truby LK, Sayer G, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, Uriel N, Farr MA, Topkara VK. Psychosocial risk and its association with outcomes in continuous-flow left ventricular assist device patients. *Circ Heart Fail* 2020;13:e006910.
- 416.** Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, La Rocca HB, Castiello T, Celutkiene J, Marques-Sule E, Plymen CM, Piper SE, Riegel B, Rutten FH, Ben Gal T, Bauersachs J, Coats AJS, Chioncel O, Lopatin Y, Lund LH, Lainscak M, Moura B, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Seferovic P, Stromberg A. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021;23:157-174.
- 417.** Jorde UP, Kushwaha SS, Tatroles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, Horstmanshof DA, Kormos RL, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Birks EJ, Farrar DJ, Park SJ, HeartMate II Clinical Investigators. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1751-1757.
- 418.** Sahllovey N, Lee CKS, Shirin A, Joseph P. The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2340-2346.
- 419.** Fendler TJ, Swetz KM, Allen LA. Team-based palliative and end-of-life care for heart failure. *Heart Fail Clin* 2015;11:479-498.
- 420.** Brannstrom M, Boman K. Effects of person-centred and integrated chronic heart failure and palliative home care. PREFER: a randomized controlled study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1142-1151.
- 421.** O'Donnell AE, Schaefer KG, Stevenson LW, DeVoe K, Walsh K, Mehra MR, Desai AS. Social worker-aided palliative care intervention in high-risk patients with Heart Failure (SWAP-HF): a pilot randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018;3:516-519.
- 422.** Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure—a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:753-756.
- 423.** Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Repeat dose opioids may be effective for breathlessness in chronic heart failure if given for long enough. *J Palliat Med* 2013;16:250-255.
- 424.** Blinderman CD, Billings JA. Comfort care for patients dying in the hospital. *N Engl J Med* 2015;373:2549-2561.
- 425.** Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L, EuroHeart Survey Investigators, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725-2736.
- 426.** Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP, ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1242-1254.
- 427.** Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Lainscak M, Ponikowski P, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, Coats AJS, Lund LH, ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes: insights from the ESC-EORP-HFA heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1338-1352.
- 428.** Miro O, Garcia Sarasola A, Fuenzalida C, Calderon S, Jacob J, Aguirre A, Wu DM, Rizzi MA, Malchair P, Haro A, Herrera S, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Llorens P, Herrero Puente P, Bueno H, Dominguez Rodriguez A, Muller CE, Mebazaa A, Chioncel O, Alquezar-Arbe A, ICA-SEMES Research Group. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1231-1244.
- 429.** Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Young JB, Michelson EL, Pfeffer MA, Candèsartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1482-1487.
- 430.** Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: more questions than answers. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:599-606.
- 431.** Butt JH, Fosbol EL, Gerds TA, Andersson C, McMurray JJV, Petrie MC, Gustafsson F, Madelaire C, Kristensen SL, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Kober L, Schou M. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1777-1785.
- 432.** Javaloyes P, Miro O, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Jacob J, Herrero P, Takagi K, Alquezar-Arbe A, Lopez Diez MP, Martin E, Bibiano C, Escoda R, Gil C, Fuentes M, Llopis Garcia G, Alvarez Perez JM, Jerez A, Tost J, Llauger L, Romero R,

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

- Garrido JM, Rodriguez-Adrada E, Sanchez C, Rossello X, Parissis J, Mebazaa A, Chioncel O, Llorens P, ICA-SEMES Research Group. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1353-1365.
- 433.** Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330-337.
- 434.** Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, Nagurney JT, Nowak RM, Pang PS, Patel D, Peacock WF, Rivers EJ, Walters EL, Gaggin HK, ICON-RELOADED Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the emergency department: the ICON-RELOADED study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1191-1200.
- 435.** Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062-2076.
- 436.** Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Bueno H, Celutkiene J, Chioncel O, Coats AJS, Collins SP, de Boer RA, Filippatos G, Gayat E, Hill L, Laine M, Lassus J, Lommi J, Masip J, Mebazaa A, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Peacock WF, Pentikainen M, Piepoli MF, Polyzogopoulos E, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sionis A, Teerlink JR, Thum T, Varpula M, Weinstein JM, Yilmaz MB. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1298-1314.
- 437.** Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Chioncel O, Collins SP, Doehner W, Filippatos GS, Flammer AJ, Fuhrmann V, Lainscak M, Lassus J, Legrand M, Masip J, Mueller C, Papp Z, Parissis J, Platz E, Rudiger A, Ruschitzka F, Schafer A, Seferovic PM, Skouri H, Yilmaz MB, Mebazaa A. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017;19:821-836.
- 438.** Harjola VP, Parissis J, Brunner-La Rocca HP, Celutkiene J, Chioncel O, Collins SP, De Backer D, Filippatos GS, Gayat E, Hill L, Lainscak M, Lassus J, Masip J, Mebazaa A, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Nieminen MS, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic PM, Sionis A, Vieillard-Baron A, Weinstein JM, de Boer RA, Crespo-Leiro MG, Piepoli M, Riley JP. Comprehensive in-hospital monitoring in acute heart failure: applications for clinical practice and future directions for research. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2018;20:1081-1099.
- 439.** Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, Givertz MM, Metra M, O'Connor CM, Teerlink JR, Ponikowski P, Cotter G, Davison B, Cleland JG, Bloomfield DM, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Testani JM. Hypochloremia, diuretic resistance, and outcome in patients with acute heart failure. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003109.
- 440.** Nunez J, Llacer P, Garcia-Blas S, Bonanad C, Ventura S, Nunez JM, Sanchez R, Facila L, de la Espinella R, Vaquer JM, Cordero A, Roque M, Chamorro C, Bodi V, Valero E, Santos E, Moreno MDC, Minana G, Carratala A, Rodriguez E, Mollar A, Palau P, Bosch MJ, Bertomeu-Gonzalez V, Lupon J, Navarro J, Chorro FJ, Gorri J, Sanchis J, Voors AA, Bayes-Genis A. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med* 2020;133:370-380.e4.
- 441.** Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde MF, Kivikko M, Laribi S, Paugam-Burtz C, Cai D, Pohjanjous P, Laterre PF, Deye N, Polder P, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:742-749.
- 442.** Mockel M, de Boer RA, Slagman AC, von Haehling S, Schou M, Vollert JO, Wiemer JC, Ebmeyer S, Mart-in-S-anchez FJ, Maisel AS, Giannitsis E. Improve Management of acute heart failure with ProACITonin in Europe: results of the randomized clinical trial IMPACT EU Biomarkers in Cardiology (BIC) 18. *Eur J Heart Fail* 2020;22:267-275.
- 443.** Masip J, De Mendoza D, Planas K, Paez J, Sanchez B, Cancio B. Peripheral venous blood gases and pulse-oximetry in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:275-280.
- 444.** Masip J, Gaya M, Paez J, Betbesa A, Vecilla F, Manresa R, Ruiz P. Pulse oximetry in the diagnosis of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:879-884.
- 445.** Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Piro SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K, ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.
- 446.** Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797-1804.
- 447.** Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, Dickstein K, Drazner MH, Fonarow GC, Jaarsma T, Jondeau G, Sendon JL, Mebazaa A, Metra M, Nieminen M, Pang PS, Seferovic P, Stevenson LW, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Anker SD, Rhodes A, McMurray JJ, Filippatos G, European Society of Cardiology, European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010;12:423-433.
- 448.** Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, Maisel AS, Miro O, Filippatos G, Vrints C, Christ M, Cowie M, Platz E, McMurray J, DiSomma S, Zeymer U, Bueno H, Gale CP, Lettino M, Tavares M, Ruschitzka F, Mebazaa A, Harjola VP, Mueller C, Acute Heart Failure Study Group of the Acute Cardiovascular Care Association and the Committee on Acute Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J* 2018;39:17-25.
- 449.** Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226-241.
- 450.** Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, Harjola VP, Antohi EL, Arrigo M, Gal TB, Celutkiene J, Collins SP, DeBacker D, Iliescu VA, Jankowska E, Jaarsma T, Keramida K, Lainscak M, Lund LH, Lyon AR, Masip J, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Nikolaou M, Piepoli M, Price S, Rosano G, Vieillard-Baron A, Weinstein JM, Anker SD, Filippatos G, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1315-1341.
- 451.** Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J* 2019;40:2671-2683.
- 452.** Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, Hajjar LA, Lassus J, Lebreton G, Montalescot G, Park JJ, Price S, Sionis A, Yannopoulos D, Harjola VP, Levy B, Thiele H. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med* 2018;44:760-773.
- 453.** Zymalski R, Biegus J, Sokolski M, Siwolowski P, Nawrocka-Millward S, Todd J, Jankowska EA, Banasiak W, Cotter G, Cleland JG, Ponikowski P. Increased blood lactate is prevalent and identifies poor prognosis in patients with acute heart failure without overt peripheral hypoperfusion. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1011-1018.
- 454.** Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med* 2000;108:374-380.
- 455.** Harjola P, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Escalada X, Freund Y, Penaloza A, Christ M, Cone DC, Laribi S, Kuisma M, Tarvasmaki T, Harjola VP, EMS-AHF Study Group. Pre-hospital management protocols and perceived difficulty in diagnosing acute heart failure. *ESC Heart Fail* 2020;7:289-296.
- 456.** Takahashi M, Kohsaka S, Miyata H, Yoshikawa T, Takagi A, Harada K, Miyamoto T, Sakai T, Nagao K, Sato N, Takayama M, Tokyo CCU Network Council. Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients. *J Card Fail* 2011;17:742-747.
- 457.** Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;96:533-538.
- 458.** Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359:142-151.
- 459.** Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010;152:590-600.
- 460.** Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semirgan MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM, Network NHF-CR. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
- 461.** Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1178-1195.
- 462.** Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, Tang WH, Testani JM. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. *J Card Fail* 2016;22:753-760.
- 463.** Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, Cleland JG, Komajda M, Wedel H, Waagstein F, McMurray JJ. Loop diuretics, renal function and clinical outcome

in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016;18:328-336.

464. Ter Maaten JM, Martens P, Damman K, Dickstein K, Ponikowski P, Lang CC, Ng LL, Anker SD, Samani NJ, Filippatos G, Cleland JG, Zannad F, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Metra M, Voors AA, Mullens W. Higher doses of loop diuretics limit up-titration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2020;109:1048-1059.

465. Cubbon RM, Woolston A, Adams B, Gale CP, Gilthorpe MS, Baxter PD, Kearney LC, Mercer B, Rajwani A, Batin PD, Kahn M, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation. *Heart* 2014;100:923-929.

466. Kapelios CJ, Laroche C, Crespo-Leiro MG, Anker SD, Coats AJS, Diaz-Molina B, Filippatos G, Lainscak M, Maggioni AP, McDonagh T, Mebazaa A, Metra M, Moura B, Mullens W, Piepoli MF, Rosano GMC, Ruschitzka F, Seferovic PM, Lund LH, Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1424-1437.

467. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;17:544-558.

468. Damman K, Ter Maaten JM, Coaster JE, Krikken JA, van Deursen VM, Krijnen HK, Hofman M, Nieuwland W, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van der Meer P. Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1438-1447.

469. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E, Bruckers L, Droogne W, Troisfontaines P, Damman K, Lassus J, Mebazaa A, Filippatos G, Ruschitzka F, Dupont M. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1591-1600.

470. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T trial. *JACC Heart Fail* 2020;8:157-168.

471. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015;36:1437-1444.

472. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, Maggioni AP, Cook T, Swedberg K, Burnett JC, Jr, Grinfeld L, Udelson JE, Zannad F, Gheorghiade M, EVEREST Trial Investigators. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J* 2013;34:835-843.

473. Faselis C, Arundel C, Patel S, Lam PH, Gottlieb SS, Zile MR, Deedwania P, Filippatos G, Sheriff HM, Zeng Q, Morgan CJ, Woppper S, Nguyen T, Allman RM, Fonarow GC, Ahmed A. Loop diuretic prescription and 30-day outcomes in older patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:669-679.

474. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, Blatt A, Simovitz A, Shaham O, Faigenberg Z, Metzger M, Stav D, Yogev R, Golik A, Krakover R, Vered Z, Cotter G. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:832-837.

475. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-1540.

476. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;351:389-393.

477. Levy P, Compton S, Welch R, Delgado G, Jennett A, Penugonda N, Dunne R, Zalenski R. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. *Ann Emerg Med* 2007;50:144-152.

478. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Maggioni AP, Chioncel O, Akiyama E, Harjola VP, Seferovic P, Laroche C, Julve MS, Roig E, Ruschitzka F, Filippatos G, ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:332-341.

479. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S, Gualandro DM, de Oliveira Junior MT, Sabti Z, Muller B, Noveanu M, Socrates T, Ziller R, Bayes-Genis A, Sionis A, Simon P, Michou E, Gujer S, Gori T, Wenzel P, Pfister O, Conen D, Kapos I, Kobza R, Rickli H, Breidhardt T, Munzel T, Erne P, Mueller C, Investigators G, Mueller C, Erne P, Muller B, Rickli H, Maeder M, Tavares de Oliveira M Jr, Munzel T, Bayes-Genis A, Sionis A, Goudev A, Dimov B, Hartwiger S, Arenja N, Glatz B, Herr N, Isenrich R, Mosimann T, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Freese M, Vogele J, Meissner K, Martin J, Strebel I, Wussler D, Schumacher C, Osswald S, Vogt F, Hiltl J, Barata S, Schneider D, Schwarz J, Fitze B, Hartwiger S, Arenja N, Glatz B, Herr N, Isenrich

R, Mosimann T, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Freese M, Vogele J, Meissner K, Martin J, Strebel I, Wussler D, Schumacher C, Osswald S, Vogt F, Hiltl J, Barata S, Schneider D, Schwarz J, Fitze B, Arenja N, Rentsch K, Bossa A, Jallad S, Soeiro A, Georgiev D, Jansen T, Gebel G, Bossard M, Christ M. Effect of a strategy of comprehensive vasodilation vs usual care on mortality and heart failure rehospitalization among patients with acute heart failure: the GALACTIC randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:2292-2302.

480. Freund Y, Cachanado M, Delannoy Q, Laribi S, Yordanov Y, Gorlicki J, Chouihed T, Feral-Pierrssens AL, Truchot J, Desmetre T, Occeci C, Bobbia X, Khellaf M, Ganansia O, Bokobza J, Balen F, Beaune S, Bloom B, Simon T, Mebazaa A. Effect of an emergency department care bundle on 30-day hospital discharge and survival among elderly patients with acute heart failure: the ELISABETH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1948-1956.

481. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, Mills RM, Thomas JD, Tuzcu EM, Hammer D, Nissen SE, Francis GS. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003;348:1756-1763.

482. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009;11:304-311.

483. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, Dei Cas L. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1248-1258.

484. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, Padley RJ, Thakkar R, Delgado-Herrera L, Salon J, Garratt C, Huang B, Saraphoja T, REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:103-111.

485. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL, SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-789.

486. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, Quenet JP, Kimmoun A, Cariou A, Lassus J, Harjola VP, Meziani F, Louis G, Rossignol P, Duarte K, Gierd N, Mebazaa A, Vignon P, Collaborators. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:173-182.

487. Leopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmaki T, Lassus J, Harjola VP, Champion S, Zannad F, Valente S, Urban P, Chua HR, Bellomo R, Popovic B, Ouweneel DM, Henriques JPS, Simonis G, Levy B, Kimmoun A, Gaudard P, Basir MB, Markota A, Adler C, Reuter H, Mebazaa A, Chouihed T. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med* 2018;44:847-856.

488. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008;25:205-209.

489. Gil V, Dominguez-Rodriguez A, Masip J, Peacock WF, Miro O. Morphine use in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema and its effects on patient outcome: a systematic review. *Curr Heart Fail Rep* 2019;16:81-88.

490. Miro O, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Herrero-Puente P, Jacob J, Mebazaa A, Harjola VP, Rios J, Hollander JE, Peacock WF, Llorens P, ICA-SEMES Research Group. Morphine use in the ED and outcomes of patients with acute heart failure: a propensity score-matching analysis based on the EAHFE registry. *Chest* 2017;152:821-832.

491. Caspi O, Naami R, Halfin E, Aronson D. Adverse dose-dependent effects of morphine therapy in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2019;293:131-136.

492. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 2018;13:e0193924.

493. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmill I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944-1951.

494. Tebbe U, Schellong SM, Haas S, Gerlach HE, Abletshaus C, Sieder C, Bramlage P, Riess H. Certoparin versus unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in patients hospitalized because of heart failure: a subgroup analysis of the randomized, controlled CERTIFY study. *Am Heart J* 2011;161:322-328.

495. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278-288.

496. Seferovic PM, Piepoli MF, Lopatin Y, Jankowska E, Polovina M, Anguita-Sanchez M, Stork S, Lainscak M, Milicic D, Milinkovic I, Filippatos G, Coats AJS, Heart Failure Association Board of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology quality of care centres programme: design and accreditation document. *Eur J Heart Fail* 2020;22:763-774.

497. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, Desai S, Tran HA, Epps KC, Singh R, Psofka M, Shah P, Cooper LB, Rosner C, Raja A, Barnett SD, Saulino P, deFilippi CR, Gurbel PA, Murphy CE, O'Connor CM. Standardized team-based care for cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1659-1669.

498. Basir MB, Kapur NK, Patel K, Salam MA, Schreiber T, Kaki A, Hanson I, Almany S, Timmis S, Dixon S, Kolski B, Todd J, Senter S, Marso S, Lasorda D, Wilkins C, Lalonde T, Attallah A, Larkin T, Dupont A, Marshall J, Patel N, Overly

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

- T, Green M, Tehrani B, Truesdell AG, Sharma R, Akhtar Y, McRae T, 3rd, O'Neill B, Finley J, Rahman A, Foster M, Askari R, Goldsweig A, Martin S, Bharadvaj A, Khuddus M, Caputo C, Korpas D, Cawich I, McAllister D, Blank N, Alraies MC, Fisher R, Khandelwal A, Alaswad K, Lemor A, Johnson T, Hacala M, O'Neill WW, National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Improved outcomes associated with the use of shock protocols: updates from the National Cardiogenic Shock Initiative. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;93:1173-1183.
- 499.** Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, Rosner C, Singh R, Sinha SS, Dam-luji AA, Batchelor WB. A standardized and comprehensive approach to the management of cardiogenic shock. *JACC Heart Fail* 2020;8:879-891.
- 500.** Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennesdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287-1296.
- 501.** Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennesdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, Intra-aortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;382:1638-1645.
- 502.** Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Bohm M, Werdan K, Felix SB, Hennesdorf M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, de Waha-Thiele S, IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation* 2019;139:395-403.
- 503.** Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Frohlich G, Bott-Flugel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schomig A. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1584-1588.
- 504.** Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Koch KT, Baan J, de Winter RJ, Piek JJ, Lagrand WK, de Mol BA, Tijssen JG, Henriques JP. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:278-287.
- 505.** Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, Werner N, Sinning JM, Pappalardo F, Pieri M, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Westenfeld R, Horn P, Pauschinger M, Eckner D, Twerenbold R, Nordbeck P, Salinger T, Abel P, Empen K, Busch MC, Felix SB, Sieweke JT, Moller JE, Pareek N, Hill J, McCarthy P, Bergmann MW, Henriques JPS, Mobius-Winkler S, Schulze PC, Ouarrak T, Zeymer U, Schneider S, Blankenberg S, Thiele H, Schafer A, Westermann D. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 2019;139:1249-1258.
- 506.** Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, Hurley NC, Krumholz HM, Curtis JP, Berkowitz A, Masoudi FA, Messenger JC, Parzynski CS, Ngufo C, Girotra S, Amin AP, Shah ND, Desai NR. Association of use of an intravascular microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump with in-hospital mortality and major bleeding among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2020;323:734-745.
- 507.** Kar B, Gregoric ID, Basra SS, Idelchik GM, Loyalka P. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:688-696.
- 508.** Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjaauw KD, Engstrom AE, Lagrand WK, Cherpanath TGV, Driessen AHG, de Mol B, Henriques JPS. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016;42:1922-1934.
- 509.** Combes A, Price S, Slutsky AS, Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet* 2020;396:199-212.
- 510.** Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, Schrage B, Contri R, Soeffker G, Greco T, Lembo R, Mullerleile K, Colombo A, Sydow K, De Bonis M, Wagner F, Reichen-spurner H, Blankenberg S, Zangrillo A, Westermann D. Concomitant implantation of Impella(R) on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2017;19:404-412.
- 511.** Anderson MB, Goldstein J, Milano C, Morris LD, Kormos RL, Bhama J, Kapur NK, Bansal A, Garcia J, Baker JN, Silvestry S, Holman WL, Douglas PS, O'Neill W. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: the prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1549-1560.
- 512.** Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, Fabien V, Filippatos G, Gohring UM, Keren A, Khintibidze I, Kragten H, Martinez FA, Metra M, Millicic D, Nicolau JC, Ohlsson M, Parkhomenko A, Pascual-Figal DA, Ruschitzka F, Sim D, Skouri H, van der Meer P, Lewis BS, Comin-Colet J, von Haehling S, Cohen-Solal A, Danchin N, Doehner W, Dargie HJ, Motro M, Butler J, Friede T, Jensen KH, Pocock S, Jankowska EA, AFFIRM-AHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020;396:1895-1904.
- 513.** Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, continuation, switching, and withdrawal of heart failure medical therapies during hospitalization. *JACC Heart Fail* 2019;7:1-12.
- 514.** Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2015;3:647-653.
- 515.** Metra M, Gheorghiade M, Bonow RO, Dei Cas L. Postdischarge assessment after a heart failure hospitalization: the next step forward. *Circulation* 2010;122:1782-1785.
- 516.** Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:220-229.
- 517.** Lee KK, Yang J, Hernandez AF, Steimle AE, Go AS. Post-discharge Follow-up characteristics associated with 30-day readmission after heart failure hospitalization. *Med Care* 2016;54:365-372.
- 518.** Edmonston DL, Wu J, Matsuoka RA, Yancy C, Heidenreich P, Pina IL, Hernandez A, Fonarow GC, DeVore AD. Association of post-discharge specialty outpatient visits with readmissions and mortality in high-risk heart failure patients. *Am Heart J* 2019;212:101-112.
- 519.** Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:131-147.
- 520.** Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *JACC Heart Fail* 2019;7:447-456.
- 521.** Gorenek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, Bueno H, Van Gelder IC, Lettino M, Marin F, Masip J, Mueller C, Okutucu S, Poess J, Potpara TS, Price S, Lip GYH. Atrial fibrillation in acute heart failure: a position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:348-357.
- 522.** Slawik J, Adrian L, Hohl M, Lothschutz S, Laufs U, Bohm M. Irregular pacing of ventricular cardiomyocytes induces pro-fibrotic signalling involving paracrine effects of transforming growth factor beta and connective tissue growth factor. *Eur J Heart Fail* 2019;21:482-491.
- 523.** Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2217-2228.
- 524.** Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1030-1040.
- 525.** Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005;26:1303-1308.
- 526.** Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Køber L, McMurray JJJ, PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Investigators and Committees. Type of atrial fibrillation and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2490-2500.
- 527.** Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006;114:18-25.
- 528.** Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
- 529.** Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D, PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Circulation* 2013;127:720-729.
- 530.** Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1-12.
- 531.** Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ, RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935-942.
- 532.** Hess PL, Sheng S, Matsuoka R, DeVore AD, Heidenreich PA, Yancy CW, Bhatt DL, Allen LA, Peterson PN, Ho PM, Lewis WR, Hernandez AF, Fonarow GC, Piccini JP. Strict versus lenient versus poor rate control among patients with atrial fibrillation and heart failure (from the Get With The Guidelines – Heart Failure Program). *Am J Cardiol* 2020;125:894-900.
- 533.** Sartipy U, Savarese G, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:471-479.
- 534.** Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;388:818-828.
- 535.** Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, Packer M, Coats AJS, Manzano L, Bohm M, van Veldhuisen DJ, Andersson B, Wedel H, von Lueder TG, Rigby AS, Hjalmarson A, Kjekshus J, Cleland JGF, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2885-2896.
- 536.** Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, Haynes S, Calvert MJ, Deeks JJ, Steeds RP, Strauss VY, Rahimi K, Camm AJ, Griffith M, Lip GYH, Townend JN, Kirchhof P, Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate

- control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2497-2508.
- 537.** Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypka A, Leisch F. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. *Int J Cardiol* 2006;110:27-32.
- 538.** Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138-1144.
- 539.** Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 2007;9:498-505.
- 540.** Gasparini M, Kloppe A, Lunati M, Anselme F, Landolina M, Martinez-Ferrer JB, Proclemer A, Morani G, Biffi M, Ricci R, Rordorf R, Mangoni L, Manotta L, Grammatico A, Leyva F, Boriani G. Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalizations. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1472-1481.
- 541.** Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;98:2574-2579.
- 542.** Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (A.D.E.G.). A multicentre, randomized trial on the benefit/risk profile of amiodarone, flecainide and propafenone in patients with cardiac disease and complex ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 1992;13:1251-1258.
- 543.** Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cornel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH, PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-2276.
- 544.** Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, Aikatt S, Mukherjee D. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. *Am J Cardiol* 2012;110:607-613.
- 545.** Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, Cleland JG. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009;95:924-930.
- 546.** Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:66-73.
- 547.** Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JJ, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840.
- 548.** Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
- 549.** Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-1696.
- 550.** Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-2677.
- 551.** Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbuchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns H, Breithardt G, EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1305-1316.
- 552.** Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bansch D, CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417-427.
- 553.** Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashv A, Revishvili A, Wilber JA, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL, CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1261-1274.
- 554.** Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, Poole JE, Bahnson TD, Lee KL, Mark DB, CABANA Investigators. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation* 2021;143:1377-1390.
- 555.** Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schluter M, Tilz RR, Piorkowski C, Geller L, Kleemann T, Hindricks G. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007731.
- 556.** Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016;133:1637-1644.
- 557.** Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL, CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1275-1285.
- 558.** Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1192-1200.
- 559.** Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2016;6:27410.
- 560.** Latchamsetty R, Bogun F. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:537-550.
- 561.** Mondesert B, Khairy P, Schram G, Shohoudi A, Talajic M, Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Roy D, Dyrda K, Thibault B, Barrero M, Diaz A, Kouz S, McNicoll S, Nowakowska D, Rivard L. Impact of revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias, prior myocardial infarction, and preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm* 2016;13:1221-1227.
- 562.** Yarlagadda RK, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Shah BK, Cheung JW, Tan V, Lerman BB, Mittal S. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation* 2005;112:1092-1097.
- 563.** Berrueto A, Penela D, Jauregui B, Soto-Iglesias D, Aguinaga L, Ordóñez A, Fernández-Armenta J, Martínez M, Tercedor L, Bisbal F, Acosta J, Martí-Almor J, Acena M, Anguera I, Rossi L, Linhart M, Borrás R, Doltra A, Sánchez P, Ortiz-Perez JT, Perea RJ, Prat-González S, Teres C, Bosch X. Mortality and morbidity reduction after frequent premature ventricular complexes ablation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Europace* 2019;21:1079-1087.
- 564.** Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, Berrueto A, Callans DJ, Chung MK, Cuculich P, d'Avila A, Deal BJ, Della Bella P, Deneke T, Dickfeld TM, Hadid C, Haqqani HM, Kay GN, Latchamsetty R, Marchlinski F, Miller JM, Nogami A, Patel AR, Pathak RK, Saenz Morales LC, Santangeli P, Sapp JL, Sarkozy A, Soejima K, Stevenson WG, Tedrow UB, Tzou WS, Varma N, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group. 2019 HRS/EHRA/APHR/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace* 2019;21:1143-1144.
- 565.** Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, Chun KJ, Park KM, On YK, Kim JS, Park SJ. Clinical features, predictors, and long-term prognosis of pacing-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019;21:643-651.
- 566.** Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, Gajek J. His-optimized cardiac resynchronization therapy to maximize electrical resynchronization: a feasibility study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006934.
- 567.** Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, Oren JW, Dandamudi G, Vijayaraman P. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2319-2330.
- 568.** Ziff OJ, Samra M, Howard JP, Bromage DI, Ruschitzka F, Francis DP, Kotecha D. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Med* 2020;18:103.
- 569.** Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337-2345.
- 570.** Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107-1114.
- 571.** Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856-863.
- 572.** IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-1275.
- 573.** Kanamasa K, Hayashi T, Kimura A, Ikeda A, Ishikawa K. Long-term, con-

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

tinuous treatment with both oral and transdermal nitrates increases cardiac events in healed myocardial infarction patients. *Angiology* 2002;53:399-408.

574. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buros JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510-1516.

575. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011;97:278-286.

576. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, Volterrani M, Rosano GM. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:1814-1821.

577. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, Ge J. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:913-922.

578. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;83:52-60.

579. Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghiadu M, Lam CSP, Mehra MR, Neaton JD, Nessel CC, Spiro TE, van Veldhuisen DJ, Greenberg B, COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *N Engl J Med* 2018;379:1332-1342.

580. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, Bosch J, Maggioni AP, Cheng RK, Bhatt DL, Avezum A, Fox KAA, Connolly SJ, Shestakovska O, Yusuf S. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease. *Circulation* 2019;140:529-537.

581. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL, STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511-1520.

582. Panza JA, Holly TA, Asch FM, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ, Lee KL, Borges-Neto S, Farsky PS, Jones RH, Berman DS, Bonow RO. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1860-1870.

583. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, Chatopadhyay S, Norell MS, Pennell DJ, Senior R. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail* 2011;13:227-233.

584. Perera D, Clayton T, Petrie MC, Greenwood JP, O'Kane PD, Evans R, Sculpher M, McDonagh T, Gershlick A, de Belder M, Redwood S, Carr-White G, Marber M, REVIVED Investigators. Percutaneous revascularization for ischemic ventricular dysfunction: rationale and design of the REVIVED-BICIS2 trial: percutaneous coronary intervention for ischemic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2018;6:517-526.

585. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2016;133:2132-2140.

586. Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, McAlister FA, Appoo JJ, Moon MC, Freed DH, Nagendran J. Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:819-827.

587. Park S, Ahn JM, Kim TO, Park H, Kang DY, Lee PH, Jeong YJ, Hyun J, Lee J, Kim JH, Yang Y, Choe K, Park SJ, Park DW, IRIS-MAIN Registry Investigators. Revascularization in patients with left main coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1395-1406.

588. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, Tanaka S, Sakata R, CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of five-year outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fractions \leq 50% versus $>$ 50% (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol* 2014;114:988-996.

589. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, Kolodziejczak M, Jung C, Scicchitano P, Devito F, Zito A, Occhipinti M, Castiglioni B, Calveri G, Maisano F, Ciccone MM, De Servi S, Navarese EP. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003255.

590. Gaudio M, Hameed I, Khan FM, Tam DY, Rahouma M, Yongle R, Naik A, Di Franco A, Demetres M, Petrie MC, Jolicoeur EM, Girardi LN, Fremes SE. Treatment strategies in ischaemic left ventricular dysfunction: a network meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;59:293-301.

591. Genereux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, Svensson LG, Kapadia S, Tuzcu EM, Thourani VH, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY, Cohen DJ, Lindman BR, McAndrew T, Alu MC, Douglas PS, Hahn RT, Kodali SK, Smith CR, Miller DC, Webb JG, Leon MB. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017;38:3351-3358.

592. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Johann B, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Juni P, Pierard L, Prendergast PD, Rafael S-adaba J, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab395.

593. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu

EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.

594. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198.

595. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK, US CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-1798.

596. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, Hermiller J, Jr., Hughes GC, Harrison JK, Coselli J, Diez J, Kafi A, Schreiber T, Gleason TG, Conte J, Buchbinder M, Deeb GM, Caraballo B, Serruys PW, Chenoweth S, Oh JK, CoreValve United States Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1972-1981.

597. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Gleason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG, PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-1620.

598. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP, SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-1331.

599. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser J, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, 3rd, Forrest JK, Tchetcha D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ, Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-1715.

600. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR, PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-1705.

601. Elder DH, Wei L, Szejewski BR, Libianto R, Nadir A, Pauriah N, Rekhraj S, Lim TK, George J, Doney A, Pringle SD, Choy AM, Struthers AD, Lang CC. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2084-2091.

602. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106:2687-2693.

603. Tornos P, Sambola A, Permyner-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1012-1017.

604. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, Schofer N, Fiorina C, Munoz-Garcia AJ, Yzeiraj E, Amat-Santos IJ, Tchetcha D, Jung C, Fujita B, Mangieri A, Deutsch MA, Ubben T, Deuschl F, Kuwata S, De Biase C, Williams T, Dhoble A, Kim WK, Ferrari E, Barbanti M, Vollema EM, Miceli A, Giannini C, Attizzani GF, Kong WKF, Gutierrez-Ibanez E, Jimenez Diaz VA, Wijeysondera HC, Kaneko H, Chakravarty T, Makar M, Sievert H, Hengstenberg C, Prendergast BD, Vincent F, Abdel-Wahab M, Nombela-Franco L, Silaschi M, Tarantini G, Butter C, Ensminger SM, Hildick-Smith D, Petronio AS, Yin WH, De Marco F, Testa L, Van Mieghem NM, Whisenant BK, Kuck KH, Colombo A, Kar S, Morris C, Delgado V, Maisano F, Nietlispach F, Mack MJ, Schofer J, Schaefer U, Bax JJ, Frerker C, Latib A, Makkar RR. Transcatheter aortic valve replacement in pure native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2752-2763.

605. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Lughin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L, EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;364:1395-1406.

606. Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Lin G, Egbe AC, Nishimura RA, Borlaug BA. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:489-498.

607. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Michelena H, Maalouf J, Nkomo V, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Outcome and undertreat-

ment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet* 2018;391:960-969.

608. Golasch G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, Lang IM, Strunk G, Hulsmann M. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2018;39:39-46.

609. Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, Vandervoort PM. Exercise dynamics in secondary mitral regurgitation: pathophysiology and therapeutic implications. *Circulation* 2017;135:297-314.

610. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucourt-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297-2306.

611. Lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, Lefevre T, Messika-Zeitoun D, Guerin P, Cormier B, Brochet E, Thibault H, Humbert D, Thivolet S, Leurent G, Bonnet G, Donal E, Piriou N, Piot C, Habib G, Rouleau F, Carrie D, Nejari M, Ohlmann P, Saint Etienne C, Leroux L, Gilard M, Samson G, Riufof G, Maucourt-Boulch D, Obadia JF, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1619-1627.

612. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock JJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-2318.

613. Senni M, Adamo M, Metra M, Alfieri O, Vahanian A. Treatment of functional mitral regurgitation in chronic heart failure: can we get a 'proof of concept' from the MITRA-FR and COAPT trials? *Eur J Heart Fail* 2019;21:852-861.

614. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:353-362.

615. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, Alfieri O, von Bardeleben RS, Bauersachs J, Bax JJ, Boveda S, Celutkienė J, Cleland JG, Dagres N, Deneke T, Farmakis D, Filippatos G, Hausleiter J, Hindricks G, Jankowska EA, Lainscak M, Leclercq C, Lund LH, McDonagh T, Mehra MR, Metra M, Mewton N, Mueller C, Mullens W, Muneretto C, Obadia JF, Ponikowski P, Praz F, Rudolph V, Ruschitzka F, Vahanian A, Windecker S, Zamorano JL, Edvardsson T, Heidbuchel H, Seferovic PM, Prendergast B. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:1254-1269.

616. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, D'Ortona R, Lupi L, Giannini C, Silva G, Fiorina C, Branca L, Chiari E, Chizzola G, Spontoni P, Espada Guerreiro C, Curello S, Petronio AS, Metra M. COAPT-like profile predicts long-term outcomes in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:15-25.

617. Godino C, Munafo A, Scotti A, Estevez-Loureiro R, Portoles Hernandez A, Arzamendi D, Fernandez Peregrina E, Taramasso M, Fam NP, Ho EC, Asgar A, Vitrella G, Raineri C, Adamo M, Fiorina C, Montalto C, Fraccaro C, Giannini C, Fiorelli F, Popolo Rubbio A, Ooms JF, Compagnone M, Maffeo D, Bettari L, Furholz M, Tamburino C, Petronio AS, Grasso C, Agricola E, Van Mieghem NM, Tarantini G, Curello S, Praz F, Pascual I, Potena L, Colombo A, Maisano F, Metra M, Margonato A, Crimi G, Saia F. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International Mitra-Bridge Registry. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:1353-1362.

618. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, Meredith IT, Malkin CJ, Goldberg SL, Stark MA, von Bardeleben RS, Cremer PC, Jaber WA, Celermajer DS, Kaye DM, Sievert H. The REDUCE FMR trial: a randomized sham-controlled study of percutaneous mitral annuloplasty in functional mitral regurgitation. *JACC Heart Fail* 2019;7:945-955.

619. Geyer M, Keller K, Sotiriou E, Tamm AR, Ruf TF, Kreidel F, Beiras-Fernandez A, Gori T, Schulz E, Munzel T, von Bardeleben RS. Association of transcatheter direct mitral annuloplasty with acute anatomic, haemodynamic, and clinical outcomes in severe mitral valve regurgitation. *ESC Heart Fail* 2020;7:3336-3344.

620. Giallauria F, Di Lorenzo A, Parlato A, Testa C, Bobbio E, Vigorito C, Coats AJS. Individual patient data meta-analysis of the effects of the CARILLONVR mitral contour system. *ESC Heart Fail* 2020;7:3383-3391.

621. Lipiecki J, Fahrt H, Monzy S, Caillot N, Siminiak T, Johnson T, Vogt S, Stark MA, Goldberg SL. Long-term prognosis of patients treated by coronary sinus-based percutaneous annuloplasty: single centre experience. *ESC Heart Fail* 2020;7:3329-3335.

622. Ruf TF, Kreidel F, Tamm AR, Geyer M, Mahad O, Zirbs JC, Schwidtal BL, Beiras-Fernandez A, Witte KK, Munzel T, von Bardeleben RS. Transcatheter indirect mitral annuloplasty induces annular and left atrial remodelling in secondary mitral regurgitation. *ESC Heart Fail* 2020;7:1400-1408.

623. Sorajja P, Moat N, Badhwar V, Walters D, Paone G, Bethea B, Bae R, Dahle G, Mumtaz M, Grayburn P, Kapadia S, Babaliaros V, Guerrero M, Satler L, Thourani V, Bedogni F, Rizik D, Denti P, Dumonteil N, Modine T, Sinhal A, Chuang ML, Popma JJ, Blanke P, Leipsic J, Muller D. Initial feasibility study of a new transcatheter mitral prosthesis: the first 100 patients. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1250-1260.

624. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, Reddy YNV, Bennett CE, Stulak JM, Miller VM, Nishimura RA. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2953-2960.

625. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntane-Carol G, Nazif T, Nickening G, Pedrazzini G, Philippou F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodes-Cabau J, Schafer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Topolsky Y, Rommel KP, Delgado V, Vahanian A, Von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Hahn RT, Bax JJ, Enriquez-Sarano M, Maisano F. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2998-3008.

626. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899-1911.

627. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ, MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;5:659-667.

628. Kato S, Onishi K, Yamanaka T, Takamura T, Dohi K, Yamada N, Wada H, Nobori T, Ito M. Exaggerated hypertensive response to exercise in patients with diastolic heart failure. *Hypertens Res* 2008;31:679-684.

629. Ujji A, Savarese G, Vaartjes I, Dahlstrom U, Brugs JJ, Linszen GCM, van Empel V, Brunner-La Rocca HP, Asselbergs FW, Lund LH, Hoes AW, Koudstaal S. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2021;23:973-982.

630. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 - effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. *J Hypertens* 2018;36:1637-1647.

631. Vaduganathan M, Pareek M, Kristensen AMD, Biering-Sorensen T, Byrne C, Almarzooq Z, Olesen TB, Olsen MH, Bhatt DL. Prevention of heart failure events with intensive versus standard blood pressure lowering across the spectrum of kidney function and albuminuria: a SPRINT substudy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:384-392.

632. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009;54:1084-1091.

633. Cautela J, Tartiere JM, Cohen-Solal A, Bellemain-Appaix A, Theron A, Tibi T, Januzzi JL, Jr., Roubille F, Giered N. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1357-1365.

634. Kang SH, Kim J, Park JJ, Oh IY, Yoon CH, Kim HJ, Kim K, Choi DJ. Risk of stroke in congestive heart failure with and without atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017;248:182-187.

635. Abdul-Rahim AH, Perez AC, Fulton RL, Jhund PS, Latini R, Tognoni G, Wikstrand J, Kjekshus J, Lip GY, Maggioni AP, Tavazzi L, Lees KR, McMurray JJ, Investigators of the Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA), GISSI-Heart Failure (GISSI-HF) Committees and Investigators. Risk of stroke in chronic heart failure patients without atrial fibrillation: analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) trials. *Circulation* 2015;131:1486-1494; discussion 1494.

636. Abdul-Rahim AH, Perez AC, MacIsaac RL, Jhund PS, Claggett BL, Carson PE, Komajda M, McKelvie RS, Zile MR, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, Solomon SD, Lip GYH, Lees KR, McMurray JJV, Candèsartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved (CHARM-Preserved) and the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-Preserve) Steering Committees. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials. *Eur Heart J* 2017;38:742-750.

637. Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JGF, Lam CSP, van Veldhuisen DJ, Byra WM, Spiro TE, Deng H, Zannad F, Greenberg B. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *Eur Heart J* 2019;40:3593-3602.

638. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol* 2016;203:660-666.

639. Adelborg K, Szepligeti S, Sundboll J, Horvath-Puho E, Henderson VW, Ording A, Pedersen L, Sorensen HT. Risk of stroke in patients with heart failure: a population-based 30-year cohort study. *Stroke* 2017;48:1161-1168.

640. Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman KV, Meverden RA, Roger VL. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J* 2006;152:102-109.

641. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GY, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R, WARCEF Investigators. War-

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

farin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366:1859-1869.

642. Hopper I, Skiba M, Krum H. Updated meta-analysis on antithrombotic therapy in patients with heart failure and sinus rhythm. *Eur J Heart Fail* 2013;15:69-78.

643. Bauersachs J, König T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mlakwem A, Hamdan R, Jackson AM, Forsyth P, de Boer RA, Mueller C, Lyon AR, Lund LH, Piepoli MF, Heymans S, Chioncel O, Anker SD, Ponikowski P, Seferovic PM, Johnson MR, Mebazaa A, Sliwa K. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019;21:827-843.

644. Singh DP, Patel H. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021; PMID 30725710.

645. Subahi A, Hassan AAI, Abubakar H, Ibrahim W. Isolated left ventricular noncompaction (LVNC) and recurrent strokes: to anticoagulate or not to anticoagulate, that is the question. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017220954.

646. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, Paulus WJ, Komajda M, Cosentino F, de Boer RA, Farmakis D, Doehner W, Lambrinou E, Lopatin Y, Piepoli MF, Theodorakis MJ, Wiggers H, Lekakis J, Mebazaa A, Mamas MA, Tschöpe C, Hoes AW, Seferovic JP, Logue J, McDonagh T, Riley JP, Milinkovic I, Polovina M, van Veldhuisen DJ, Lainscak M, Maggioni AP, Ruschitzka F, McMurray JVV. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853-872.

647. Seferovic PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, Polovina MM, Komajda M, Seferovic J, Sari I, Cosentino F, Ambrosio G, Metra M, Piepoli M, Chioncel O, Lund LH, Thum T, De Boer RA, Mullens W, Lopatin Y, Volterrani M, Hill L, Bauersachs J, Lyon A, Petrie MC, Anker S, Rosano GMC. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:196-213.

648. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Prasley R, Dago-go-Jack S, Frederich R, Charbonnel B, Mancuso J, Shih WJ, Terra SG, Cater NB, Gantz I, McGuire DK, VERTIS CV Investigators. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial. *Circulation* 2020;142:2205-2215.

649. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dago-go-Jack S, Prasley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148-158.

650. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, de Boer RA, Drexler H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJS. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1169-1186.

651. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013;6:395-402.

652. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH, Lange T, Abildstrom SZ, Schramm TK, Vaag A, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010;53:2546-2553.

653. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326.

654. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB, EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-2076.

655. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-242.

656. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79.

657. McMurray JVV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, Lewsey JD, Krum H, VIVID Trial Committees and Investigators. Effects of vilaglipitin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail* 2018;6:8-17.

658. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;150:8-16.

659. Savarese G, D'Amore C, Federici M, De Martino F, DelleGrottaglie S, Marciano C, Ferrazzano F, Losco T, Lund LH, Trimarco B, Rosano GM, Perrone-Filardi P. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;220:595-601.

660. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kober L, Petrie MC, McMurray JVV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776-785.

661. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hanselmann A, Nilsson B, Moller JE, Hjort J, Rasmussen J, Boesgaard TW, Schou M, Videbaek L, Gustafsson I, Flyvbjerg A, Wiggers H, Tarnow L. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:69-77.

662. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:500-508.

663. Gerstein HC, Jung H, Ryden L, Diaz R, Gilbert RE, Yusuf S, ORIGIN Investigators. Effect of basal insulin glargine on first and recurrent episodes of heart failure hospitalization: the ORIGIN trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation* 2018;137:88-90.

664. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG, Cohn JN, Cosmi D, De Berardis G, Dickstein K, Franzosi MG, Gullestad L, Jhund PS, Kjekshus J, Kober L, Lepore V, Lucisano G, Maggioni AP, Masson S, McMurray JVV, Nicolucci A, Petrarolo V, Robusto F, Staszewsky L, Tavazzi L, Teli R, Tognoni G, Wikstrand J, Latini R. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail* 2018;20:888-895.

665. Shen L, Rorth R, Cosmi D, Kristensen SL, Petrie MC, Cosmi F, Latini R, Kober L, Anand IS, Carson PE, Granger CB, Komajda M, McKelvie RS, Solomon SD, Staszewsky L, Swedberg K, Huynh T, Zile MR, Jhund PS, McMurray JVV. Insulin treatment and clinical outcomes in patients with diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:974-984.

666. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731.

667. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, Presley C, Grijalva CG, Hackstadt AJ, Hung AM, Greevy RA, Elasy T, Griffin MR. Comparative safety of sulfonylurea and metformin monotherapy on the risk of heart failure: a cohort study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005379.

668. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129-1136.

669. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A. Thyroid dysfunction and heart failure: mechanisms and associations. *Curr Heart Fail Rep* 2017;14:48-58.

670. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, Brandimarto J, Fang JC, Sweitzer NK, Cappola TP, Cappola AR. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes. *Circ Heart Fail* 2018;11:e005266.

671. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y. Low T3 syndrome is associated with high mortality in hospitalized patients with heart failure. *J Card Fail* 2019;25:195-203.

672. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, Sattar N, Aubert CE, Aujesky D, Bauer DC, Baumgartner C, Blum MR, Browne JP, Byrne S, Collet TH, Dekkers OM, den Elzen WPI, Du Puy RS, Ellis G, Feller M, Floriani C, Hendry K, Hurley C, Jukema JW, Kean S, Kelly M, Krebs D, Langhorne P, McCarthy G, McCarthy V, McConnachie A, McDade M, Messow M, O'Flynn A, O'Riordan D, Poortvliet RKE, Quinn TJ, Russell A, Sinnott C, Smit JWA, Van Dorland HA, Walsh KA, Walsh EK, Watt T, Wilson R, Gussekloo J, TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2534-2544.

673. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, Ford I, Gussekloo J, Kearney PM, Mooijaart S, Quinn T, Stott D, Westendorp R, Rodondi N, Dekkers OM. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320:1349-1359.

674. Peeters RP. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2556-2565.

675. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Maurer MS, Borlaug BA. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure and a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1551-1567.

- 676.** Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2017;136:6-19.
- 677.** Rao VN, Fudim M, Mentz RJ, Michos ED, Felker GM. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1540-1550.
- 678.** Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. *Mayo Clin Proc* 2017;92:266-279.
- 679.** Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61:151-156.
- 680.** Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, Karatzidou K, Ovalle F, White M, Aban I, Love TE, Deedwania P, Anker SD, Ahmed A. Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:200-206.
- 681.** Zamora E, Lupon J, Enjuanes C, Pascual-Figal D, de Antonio M, Domingo M, Comin-Colet J, Vila J, Penafiel J, Farre N, Alonso N, Santesmases J, Troya M, Bayes-Genis A. No benefit from the obesity paradox for diabetic patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:851-858.
- 682.** Piepoli MF, Corra U, Veglia F, Bonomi A, Salvioni E, Cattadori G, Metra M, Lombardi C, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Magri D, Belardinelli R, Parati G, Mina C, Scardovi AB, Guazzi M, Cicciola M, Scrutinio D, Di Lenarda A, Bussotti M, Frigerio M, Correale M, Villani GQ, Paolillo S, Passino C, Agostoni P, MECKI Score Research Group. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. *Eur J Heart Fail* 2016;18:545-553.
- 683.** Streng KW, Voors AA, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filipatos G, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Zannad F, Damman K, van der Meer P, Lang CC. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1269-1277.
- 684.** Carbone S, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity and mortality risk in heart failure: when adipose tissue distribution matters. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1278-1280.
- 685.** Packer M. Do most patients with obesity or type 2 diabetes, and atrial fibrillation, also have undiagnosed heart failure? A critical conceptual framework for understanding mechanisms and improving diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2020;22:214-227.
- 686.** Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, Lainscak M, Jaarsma T, Ponikowski P, Rosano GMC, Seferovic P, Coats AJ. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1299-1305.
- 687.** Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;236:283-289.
- 688.** Bielecka-Dabrowa A, Ebner N, Dos Santos MR, Ishida J, Hasenfuss G, von Haehling S. Cachexia, muscle wasting, and frailty in cardiovascular disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2314-2326.
- 689.** Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Newman AB, Harris TB, Rondoni N, Bauer DC, Kritchevsky SB, Butler J. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J* 2013;166:887-894.
- 690.** Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, Masaki K, Murray A, Newman AB, Women's Health Initiative. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1321-1330.
- 691.** Vidan MT, Blaya-Novakova V, Sanchez E, Ortiz J, Serra-Rexach JA, Bueno H. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in nondependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:869-875.
- 692.** Dewan P, Jackson A, Jhund PS, Shen L, Ferreira JP, Petrie MC, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Kober L, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJV. The prevalence and importance of frailty in heart failure with reduced ejection fraction – an analysis of PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2123-2133.
- 693.** Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, Liu J, Claggett B, Pfeffer MA, Desai AS, Sweitzer NK, Solomon SD, Fang JC. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1570-1577.
- 694.** Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-799.
- 695.** Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:246-260.
- 696.** von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009;121:227-252.
- 697.** Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, von Haehling S, Haverkamp W, Jatoi A, Morley JE, Strasser F, Landmesser U, Coats AJS, Anker SD. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10:22-34.
- 698.** Bauer J, Morley JE, Schols A, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, Baracos VE, Crawford JA, Doehner W, Heymsfield SB, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lainscak M, Landi F, Laviano A, Mancuso M, Muscaritoli M, Prado CM, Strasser F, von Haehling S, Coats AJS, Anker SD. Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10:956-961.
- 699.** Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Lopez-Fernandez T, Lainscak M, Pudil R, Ruschtskita F, Seferovic P, Filipatos G, Coats A, Suter T, Von Haehling S, Ciardiello F, de Boer RA, Lyon AR, Tocchetti CG, Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail* 2018;20:879-887.
- 700.** Fonseca G, Dos Santos MR, de Souza FR, Takayama L, Rodrigues Pereira RM, Negrao CE, Alves MNN. Discriminating sarcopenia in overweight/obese male patients with heart failure: the influence of body mass index. *ESC Heart Fail* 2020;7:84-91.
- 701.** Emami A, Saitoh M, Valentova M, Sandek A, Evertz R, Ebner N, Loncar G, Springer J, Doehner W, Lainscak M, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail* 2018;20:1580-1587.
- 702.** Fulster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 2013;34:512-519.
- 703.** Springer J, Springer J, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail* 2017;4:492-498.
- 704.** von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, Springer J, Anker SD. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:323-341.
- 705.** Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, Mammì C, Piepoli M, Fini M, Rosano GM. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:919-927.
- 706.** Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation* 2018;138:80-98.
- 707.** Iorio A, Senni M, Barbati G, Greene SJ, Poli S, Zambon E, Di Nora C, Cioffi G, Tarantini L, Gavazzi A, Sinagra G, Di Lenarda A. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1257-1266.
- 708.** Okonko DO, Mandal AK, Missouri CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1241-1251.
- 709.** McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, Cohen-Solal A, Kindermann I, Manito N, Pfister O, Pohjantahti-Maaroos H, Taylor J, Comin-Colet J. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1664-1672.
- 710.** Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, Macdougall IC, Rogler G, Camaschella C, Kadir R, Kassebaum NJ, Spahn DR, Taher AT, Musallam KM, IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017;92:1068-1078.
- 711.** Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387:907-916.
- 712.** Sierpinski R, Josiak K, Suchocki T, Wojtas-Polc K, Mazur G, Butrym A, Rozentryt P, van der Meer P, Comin-Colet J, von Haehling S, Kosmala W, Przewlocka-Kosmalac M, Banasiak W, Nowak J, Voors AA, Anker SD, Cleland JGF, Ponikowski P, Jankowska EA. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality. *Eur J Heart Fail* 2020 Oct 27. doi: 10.1002/ehf.2036 [Epub ahead of print].
- 713.** Rocha BML, Cunha GJL, Falcao Menezes LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:782-793.
- 714.** Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165:575-582.e3.
- 715.** Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Polonski L, Filipatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872-1880.
- 716.** von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:659-669.
- 717.** Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2016;18:762-773.
- 718.** Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, Macdougall IC, Weiss G, McMurray JJ, Anker SD, Gheorghide M, Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:827-834.
- 719.** Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJ, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ, RED-HF Committees, RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:1210-1219.
- 720.** Anker SD, Comin-Colet J, Filipatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P, FAIR-HF Trial Inves-

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENZO CARDIACO

- tigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-2448.
- 721.** Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Luscher TF, Mori C, Willenheimer R, Ponikowski P, Anker SD. 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;34:30-38.
- 722.** Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD, CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657-668.
- 723.** van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Bohm M, Doletsky A, Voors AA, Macdougall IC, Anker SD, Roubert B, Zakin L, Cohen-Solal A, EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* 2017;136:1374-1383.
- 724.** Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2016;18:786-795.
- 725.** Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, Luscher TF, Arutyunov GP, Motro M, Mori C, Roubert B, Pocock SJ, Ponikowski P. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20:125-133.
- 726.** Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Luscher TF, Willenheimer R, Parisis J, Gaudesius G, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Greenlaw N, Ford I, Ponikowski P, Anker SD. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1267-1276.
- 727.** von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail* 2019;7:36-46.
- 728.** Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WHW, LaRue SJ, Redfield MM, Semigran MJ, Givertz MM, Van Buren P, Whellan D, Anstrom KJ, Shah MR, Designe-Nickens P, Butler J, Braunwald E, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1958-1966.
- 729.** Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, Tang WHW, Skouri H, Verbrugge FH, Orso F, Hill L, Ural D, Lainscak M, Rossignol P, Metra M, Mebazaa A, Seferovic P, Ruschitzka F, Coats A. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:584-603.
- 730.** Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C, van Heerebeek L, Hillege HL, Lam CS, Navis G, Voors AA. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail* 2016;18:588-598.
- 731.** van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail* 2019;21:425-435.
- 732.** Lofman I, Szummer K, Dahlstrom U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1606-1614.
- 733.** Lofman I, Szummer K, Evans M, Carrero JJ, Lund LH, Jernberg T. Incidence of, associations with and prognostic impact of worsening renal function in heart failure with different ejection fraction categories. *Am J Cardiol* 2019;124:1575-1583.
- 734.** Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:610-623.
- 735.** Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455-469.
- 736.** Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis* 2019;62:298-302.
- 737.** Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Hauske SJ, Brueckmann M, Pfarr E, Schnee J, Wanner C, Packer M. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021;143:310-321.
- 738.** Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertov GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjoström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
- 739.** Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, Piovaneli B, Carubelli V, Bugatti S, Lombardi C, Cotter G, Dei Cas L. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail* 2012;5:54-62.
- 740.** Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail* 2011;4:685-691.
- 741.** Damman K, Tang WH, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H, McMurray JJ. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:853-871.
- 742.** House AA. Management of heart failure in advancing CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;72:284-295.
- 743.** Kotecha D, Gill SK, Flather MD, Holmes J, Packer M, Rosano G, Bohm M, McMurray JJV, Wikstrand J, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Manzano L, von Lueder TG, Rigby AS, Andersson B, Kjekshus J, Wedel H, Ruschitzka F, Cleland JGF, Damman K, Redon J, Coats AJS, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Impact of renal impairment on beta-blocker efficacy in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2893-2904.
- 744.** Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Bohm M, Chopra V, de Boer RA, Desai AS, Ge J, Kitakaze M, Merkley B, O'Meara E, Shou M, Tereshchenko S, Verma S, Vinh PN, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Bengtsson O, Langkilde AM, Sjostrand M, McMurray JJV. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation* 2021;143:298-309.
- 745.** Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, Sutton MG, Heublein DM, Kruger KM, Hill MR, McCullough PA, Burnett JC Jr. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail* 2008;14:539-546.
- 746.** Roehm B, Vest AR, Weiner DE. Left ventricular assist devices kidney disease and dialysis. *Am J Kidney Dis* 2018;71:257-266.
- 747.** Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Hall WJ, Greenberg H, Case RB, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigators. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2006;98:485-490.
- 748.** Goldenberg I, Younis A, Aktas MK, McNitt S, Zareba W, Kutiyafa V. Competing risk analysis of ventricular arrhythmia events in heart failure patients with moderately compromised renal dysfunction. *Europace* 2020;22:1384-1390.
- 749.** Coiro S, Girerd N, Sharma A, Rossignol P, Tritto I, Pitt B, Pfeffer MA, McMurray JJV, Ambrosio G, Dickstein K, Moss A, Zannad F. Association of diabetes and kidney function according to age and systolic function with the incidence of sudden cardiac death and non-sudden cardiac death in myocardial infarction survivors with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1248-1258.
- 750.** Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sorensen T, Bohm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlstrom U, Echeverria Correa LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Abbasi SA, Varin C, Malik FI, Kurtz CE, GALACTIC-HF Investigators. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2160-2171.
- 751.** Orso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. *Heart Fail Rev* 2015;20:493-503.
- 752.** Butler J, Vijayakumar S, Pitt B. Need to revisit heart failure treatment guidelines for hyperkalemia management during the use of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1247-1251.
- 753.** Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, Pitt B, Solomon SD, Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail* 2014;7:573-579.
- 754.** Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, Swedberg K, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Messig M, Vincent J, Girerd N, Bakris G, Pitt B, Zannad F. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail* 2014;7:51-58.
- 755.** Nunez J, Bayes-Genis A, Zannad F, Rossignol P, Nunez E, Bodi V, Minana G, Santos E, Chorro FJ, Mollar A, Carratala A, Navarro J, Gorri JL, Lupon J, Husser O, Metra M, Sanchis J. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation* 2018;137:1320-1330.
- 756.** Linde C, Qin L, Bakhai A, Furuland H, Evans M, Ayoubkhani D, Palaka E, Bennett H, McEwan P. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. *ESC Heart Fail* 2019;6:280-290.
- 757.** Cooper LB, Benson L, Mentz RJ, Savarese G, DeVore AD, Carrero JJ, Dahlstrom U, Anker SD, Lainscak M, Hernandez AF, Pitt B, Lund LH. Association between potassium level and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: a cohort study from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1390-1398.
- 758.** Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Piepoli MF, Filippatos G, Rosano GMC, Savarese G, Anker SD, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats

- AJS, Mebazaa A, McDonagh T, Sahuquillo A, Penco M, Maggioni AP, Lund LH, Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1378-1389.
- 759.** Ahmed A, Zannad F, Love TE, Tallaj J, Gheorghide M, Ekundayo OJ, Pitt B. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007;28:1334-1343.
- 760.** Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, Ceconi C, Coats AJS, Drexel H, Filippatos G, Kaski JC, Lund L, Niessner A, Ponikowski P, Savarese G, Schmidt TA, Seferovic P, Wassmann S, Walther T, Lewis BS. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:180-188.
- 761.** Ferreira JP, Mogensen UM, Jhund PS, Desai AS, Rouleau JL, Zile MR, Rossignol P, Zannad F, Packer M, Solomon SD, McMurray JVV. Serum potassium in the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2056-2064.
- 762.** Rossignol P, Duarte K, Girend N, Karoui M, McMurray JVV, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, Pocock S, Dickstein K, Zannad F, Pitt B. Cardiovascular risk associated with serum potassium in the context of mineralocorticoid receptor antagonist use in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1402-1411.
- 763.** Desai AS, Liu J, Pfeffer MA, Claggett B, Fleg J, Lewis EF, McKinlay S, O'Meara E, Shah SJ, Sweitzer NK, Solomon S, Pitt B. Incident hyperkalaemia, hypokalaemia, and clinical outcomes during spironolactone treatment of heart failure with preserved ejection fraction: analysis of the TOPCAT trial. *J Card Fail* 2018;24:313-320.
- 764.** Desai AS. Hyperkalaemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:272-280.
- 765.** Savarese G, Xu H, Trevisan M, Dahlstrom U, Rossignol P, Pitt B, Lund LH, Carrero JJ. Incidence, predictors, and outcome associations of dyskalaemia in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2019;7:65-76.
- 766.** Rosano GMC, Spoletini I, Agewall S. Pharmacology of new treatments for hyperkalaemia: patiromer and sodium zirconium cyclosilicate. *Eur Heart J Suppl* 2019;21:A28-A33.
- 767.** Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Pina IL, McCullough PA, Filippatos G, van der Meer P, Ponikowski P, Rasmussen HS, Lavin PT, Singh B, Yang A, Deedwania P. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1050-1056.
- 768.** Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stavis Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1057-1065.
- 769.** Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocco R, Barany P, Jernberg T, Lund LH, Carrero JJ. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1217-1226.
- 770.** Ferreira JP, Rossello X, Pocock SJ, Rossignol P, Claggett BL, Rouleau JL, Solomon SD, Pitt B, Pfeffer MA, Zannad F. Spironolactone dose in heart failure with preserved ejection fraction: findings from TOPCAT. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1615-1624.
- 771.** Volterrani M, Perrone V, Sangiorgi D, Giacomini E, Iellamo F, Degli Esposti L, LHUs Study Group. Effects of hyperkalaemia and non-adherence to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy in patients with heart failure in Italy: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2049-2055.
- 772.** Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ, Investigators PEARL-HF. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011;32:820-828.
- 773.** Pitt B, Bakris GL, Weir MR, Freeman MW, Lainscak M, Mayo MR, Garza D, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. *ESC Heart Fail* 2018;5:592-602.
- 774.** Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1540-1550.
- 775.** Rossignol P, Williams B, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Ackourey G, White WB, Agarwal R. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): results in the pre-specified subgroup with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1462-1471.
- 776.** Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, Rossignol P, Du Mond C, Garza D, Berman L, Lainscak M, Patiromer Investigators. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail* 2018;5:257-266.
- 777.** Ali W, Bakris G. Evolution of patiromer use: a review. *Curr Cardiol Rep* 2020;22:94.
- 778.** Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, Kremastinos DT, Gheorghide M. Hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev* 2009;14:59-63.
- 779.** Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, Kashani KB, Riaz I, Rangaswami J, Herzog E, Guglin M, Krittanawong C. Hyponatremia in heart failure: pathogenesis and management. *Curr Cardiol Rev* 2019;15:252-261.
- 780.** Albert NM, Nutter B, Forney J, Sliccak E, Tang WH. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALT-HF). *J Card Fail* 2013;19:1-9.
- 781.** Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, Chase SL, Chiodo JA, 3rd, Chiong JR, Dasta JF. Current management of hyponatremia in acute heart failure: a report from the Hyponatremia Registry for Patients With Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia (HN Registry). *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005261.
- 782.** Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-1331.
- 783.** Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, Patel CB, Echols M, Khouri MG, Tauras JM, Gupta D, Mondy P, Roberts R, O'Connor CM. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1399-1406.
- 784.** Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, Ono Y, Fujii H, Kitai T, Nishioka T, Sugi K, Onishi Y, Noda M, Kagiya N, Satoh Y, Yoshida K, van der Meer P, Damman K, Voors AA, Goldsmith SR. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction. *Clin Res Cardiol* 2017;106:802-812.
- 785.** Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, Haught WH, Wagoner L, Gupta D, Patten R, Gordon P, Korr K, Fleccia R, Pressler SJ, Gregory D, Wedge P, Dowling D, Romeling M, Konstam JM, Massaro JM, Udelson JE, SECRET of CHF Investigators, Coordinators, and Committee Members. Short-term effects of tolvaptan in patients with acute heart failure and volume overload. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1409-1419.
- 786.** Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, Argano C, Tuttolomondo A, Paterna S. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J* 2003;145:459-466.
- 787.** Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, Giubilato A, Licata G. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2:305-313.
- 788.** Griffin M, Soufer A, Goljo E, Colna M, Rao VS, Jeon S, Raghavendra P, D'Ambrosi J, Riello R, Coca SG, Mahoney D, Jacoby D, Ahmad T, Chen M, Tang WHW, Turner J, Mullens W, Wilson FP, Testani JM. Real world use of hypertonic saline in refractory acute decompensated heart failure: a U.S. center's experience. *JACC Heart Fail* 2020;8:199-208.
- 789.** Cuthbert JJ, Pellicori P, Rigby A, Pan D, Kazmi S, Shah P, Clark AL. Low serum chloride in patients with chronic heart failure: clinical associations and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1426-1435.
- 790.** Testani JM, Hanberg JS, Arroyo JP, Brisco MA, Ter Maaten JM, Wilson FP, Bellumkonda L, Jacoby D, Tang WH, Parikh CR. Hypochloreaemia is strongly and independently associated with mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:660-668.
- 791.** Marchenko R, Sigal A, Wasser TE, Reyer J, Green J, Mercogliano C, Khan MS, Donato AA. Hypochloreaemia and 30 day readmission rate in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail* 2020;7:903-907.
- 792.** Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, Wu Y, Jackson G, Halkar M, Starling RC, Testani JM, Tang WH. Prognostic role of serum chloride levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:659-666.
- 793.** Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Perry Wilson F, Grodin JL, Assefa M, Samuel Broughton J, Planavsky NJ, Ahmad T, Bellumkonda L, Tang WH, Parikh CR, Testani JM. Hypochloreaemia and diuretic resistance in heart failure: mechanistic insights. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003180.
- 794.** Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, Tang WHW, Droogne W, Mullens W. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1415-1422.
- 795.** Axson EL, Ragutheswaran K, Sundaram V, Bloom CI, Bottle A, Cowie MR, Quint JK. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2020;21:54.
- 796.** Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, Fernandez-Vivancos C, Piniella JMG, Nylczas N, Temporelli PL, Mebazaa A, Lainscak M, Laroche C, Maggioni AP, Piepoli MF, Coats AJS, Ferrari R, Tavazzi L, ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:100-110.
- 797.** Ujjl A, Koudstaal S, Direk K, Denaxas S, Groenwold RHH, Banerjee A, Hoes AW, Hemingway H, Asselbergs FW. Risk factors for incident heart failure in age- and sex-specific strata: a population-based cohort using linked electronic health records. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1197-1206.
- 798.** Caravita S, Vachery JL. Obstructive ventilatory disorder in heart failure—caused by the heart or the lung? *Curr Heart Fail Rep* 2016;13:310-318.
- 799.** Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenk-

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

- ranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail* 2017;19:1222-1229.
- 800.** Canepa M, Franssen FME, Olschewski H, Lainscak M, Bohm M, Tavazzi L, Rosenkranz S. Diagnostic and therapeutic gaps in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail* 2019;7:823-833.
- 801.** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19-WMV.pdf> (31 May 2020).
- 802.** Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. www.ginasthma.org (28 May 2021).
- 803.** Brook RD, Anderson JA, Calverley PM, Celli BR, Crim C, Denvir MA, Magder S, Martinez FJ, Rajagopal S, Vestbo J, Yates J, Newby DE, SUMMIT Investigators. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. *Heart* 2017;103:1536-1542.
- 804.** Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, Martinez F, Yates J, Newby DE, SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-1826.
- 805.** Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann HC, Hiltl S, Bauersachs J, Welte T. Effect of lung deflation with inhaled terbutaline plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:368-378.
- 806.** Pearce SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:353-361.
- 807.** Cowie MR, Gallagher AM. Sleep disordered breathing and heart failure: what does the future hold? *JACC Heart Fail* 2017;5:715-723.
- 808.** Cowie MR, Woehle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015;373:1095-1105.
- 809.** Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, Augustini R, Goldberg L, Holcomb R, Kao A, Khayat RN, Oldenburg O, Stellbrink C, Abraham WT, remede System Pivotal Trial Study Group. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:974-982.
- 810.** Costanzo MR, Ponikowski P, Coats A, Javaheri S, Augustini R, Goldberg LR, Holcomb R, Kao A, Khayat RN, Oldenburg O, Stellbrink C, McKane S, Abraham WT, remede System Pivotal Trial Study Group. Phrenic nerve stimulation to treat patients with central sleep apnoea and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1746-1754.
- 811.** Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Janosi A, Kamensk-y G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaefelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J, CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.
- 812.** Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioni R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G, GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.
- 813.** Al-Gobari M, Le HH, Fall M, Gueyffier F, Burnand B. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12:e0171168.
- 814.** Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Bohm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;2:289-297.
- 815.** Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, Ning H, Maggioni A, Wikstrand J, Kjekshus J, Tavazzi L, McMurray J, Lloyd-Jones DM. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail* 2015;17:434-441.
- 816.** Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:1358-1364.
- 817.** Borghi C, Palazzuoli A, Landolfo M, Cosentino E. Hyperuricemia: a novel old disorder-relationship and potential mechanisms in heart failure. *Heart Fail Rev* 2020;25:43-51.
- 818.** Doehner W, Springer J, Landmesser U, Struthers AD, Anker SD. Uric acid in chronic heart failure—current pathophysiological concepts. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1269-1270.
- 819.** Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, Jing X, Chen J, Wang J. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014;16:15-24.
- 820.** White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L, CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378:1200-1210.
- 821.** Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C, Jr., Freudenberger R, Colucci WS, Mann DL, Liu P, Givertz MM, Schwarz RP, OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2301-2309.
- 822.** Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, Kinugawa T, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C, Anker SD, Doehner W. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010;3:73-81.
- 823.** Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, Tang WH, Dunlap ME, LeWinter MM, Mann DL, Felker GM, O'Connor CM, Goldsmith SR, Ofili EO, Saltzberg MT, Margulies KB, Cappola TP, Konstam MA, Semigran MJ, McNulty SE, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) study. *Circulation* 2015;131:1763-1771.
- 824.** Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, Friedrich JO. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:96.
- 825.** Frommeyer G, Krawczyk J, Dechering DG, Kochhauser S, Leitz P, Fehr M, Eckardt L. Colchicine increases ventricular vulnerability in an experimental whole-heart model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;120:505-508.
- 826.** Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, Schink T, Garbe E, Herings R, Straatman H, Schade R, Villa M, Lucchi S, Valkhoff V, Romio S, Thiessard F, Schuemie M, Pariente A, Sturkenboom M, Corrao G, Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857.
- 827.** Khalid Y, Dasu N, Shah A, Brown K, Kaell A, Levine A, Dasu K, Raminfarid A. Incidence of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a review of literature and meta-regression analysis. *ESC Heart Fail* 2020;7:3745-3753.
- 828.** Mantel A, Holmqvist M, Andersson DC, Lund LH, Asklung J. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1275-1285.
- 829.** Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-3140.
- 830.** Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djan J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenstrom A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-1602.
- 831.** Kotyla PJ. Bimodal function of anti-TNF treatment: shall we be concerned about anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis and heart failure? *Int J Mol Sci* 2018;19:1739.
- 832.** Baumhakel M, Schlimmer N, Kratz M, Hackett G, Jackson G, Bohm M. Cardiovascular risk, drugs and erectile function—a systematic analysis. *Int J Clin Pract* 2011;65:289-298.
- 833.** Jaarsma T. Sexual function of patients with heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail* 2017;4:3-7.
- 834.** Levine AB, Punihale D, Levine TB. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. *Cardiology* 2012;122:55-68.
- 835.** Giannetta E, Feola T, Gianfrilli D, Pofi R, Dall'Armi V, Badagliacca R, Barbagallo F, Lenzi A, Isidori AM. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2014;12:185.
- 836.** Angermann CE, Ertl G. Depression, anxiety, and cognitive impairment: comorbid mental health disorders in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2018;15:398-410.
- 837.** Sbolli M, Fuzat M, Ciani D, O'Connor CM. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2007-2017.
- 838.** Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrugh JW. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1827-1845.
- 839.** Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N, Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) randomized trial. *JAMA* 2003;289:3106-3116.
- 840.** O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R, SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:692-699.
- 841.** Angermann CE, Gelbrich G, Stork S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Pretin C, Gottwik M, Bohm M, Faller H, Deckert J, Ertl G, MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: the MOOD-HF randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2683-2693.
- 842.** de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1515-1525.
- 843.** Farmakis D, Mantzourani M, Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: secrets and lies. *Eur J Heart Fail* 2018;20:907-909.
- 844.** Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano

- R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Carerj S, Dean V, Erol C, Fitzsimons D, Gaemperli O, Kirchhof P, Kolh P, Lancellotti P, Lip GY, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Roffi M, Torbicki A, Vaz Carneiro A, Windecker S, Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines, Document Reviewers. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017;19:9-42.
- 845.** Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, Cardinale D, Cardone A, Feijen EAM, Ferdinandy P, Lopez-Fernandez T, Gale CP, Maduro JH, Moslehi J, Ormland T, Plana Gomez JC, Scott J, Suter TM, Minotti G. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2290-2309.
- 846.** Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS, von Haehling S, Maack C, Pudit R, Barac A, Thavendirathan P, Ky B, Neilan TG, Belenkov Y, Rosen SD, Iakobishvili Z, Sverdlov AL, Hajjar LA, Macedo AVS, Manisty C, Ciardiello F, Farmakis D, de Boer RA, Skouri H, Suter TM, Cardinale D, Wittles RM, Fradley MG, Herrmann J, Cornell RF, Wechelaker A, Mauro MJ, Milojkovic D, de Lavalade H, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic PM, Chioncel O, Thum T, Bauersachs J, Andres MS, Wright DJ, Lopez-Fernandez T, Plummer C, Lenihan D. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945-1960.
- 847.** Ganatra S, Carver JR, Hayek SS, Ky B, Leja MJ, Lenihan DJ, Lenneman C, Mousavi N, Park JH, Perales MA, Ryan TD, Scherrer-Crosbie M, Steingart RM, Yang EH, Zaha V, Barac A, Liu JE. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for cancer and heart: JACC council perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3153-3163.
- 848.** Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res* 2016;118:1008-1020.
- 849.** Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018;19:e447-e458.
- 850.** Boekel NB, Duane FK, Jacobse JN, Hauptmann M, Schaapveld M, Sonke GS, Gietema JA, Hoening MJ, Seynaeve CM, Maas A, Darby SC, Aleman BMP, Taylor CV, van Leeuwen FE. Heart failure after treatment for breast cancer. *Eur J Heart Fail* 2020;22:366-374.
- 851.** Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:945-953.
- 852.** Tromp J, Boerman LM, Sama IE, Maass S, Maduro JH, Hummel YM, Berger MY, de Bock GH, Gietema JA, Berendsen AJ, van der Meer P. Long-term survivors of early breast cancer treated with chemotherapy are characterized by a proinflammatory biomarker profile compared to matched controls. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1239-1246.
- 853.** Hasin T, Gerber Y, Weston SA, Jiang R, Killian JM, Manemann SM, Cernan JR, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction is associated with increased risk of cancer. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:265-271.
- 854.** Banke A, Schou M, Videbaek L, Moller JE, Torp-Pedersen C, Gustafsson F, Dahl JS, Kober L, Hildebrandt PR, Gislason GH. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail* 2016;18:260-266.
- 855.** Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res* 2019;115:844-853.
- 856.** de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, Aboumsallem JP, Ameri P, Anker SD, Bauersachs J, Bertero E, Coats AJS, Celutkiene J, Chioncel O, Dodion P, Eschenhagen T, Farmakis D, Bayes-Genis A, Jager D, Jankowska EA, Kitsis RN, Konety SH, Larkin J, Lehmann L, Lenihan DJ, Maack C, Moslehi JJ, Muller OJ, Nowak-Sliwinska P, Piepoli MF, Ponikowski P, Pudit R, Rainer PP, Ruschitzka F, Sawyer D, Seferovic PM, Suter T, Thum T, van der Meer P, Van Laake LW, von Haehling S, Heymans S, Lyon AR, Backs J. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:2272-2289.
- 857.** Selvaraj S, Bhatt DL, Claggett B, Djousse L, Shah SJ, Chen J, Imran TF, Qazi S, Sesso HD, Gaziano JM, Schrag D. Lack of association between heart failure and incident cancer. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1501-1510.
- 858.** Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, Oberhuber R, Kiener LM, de Jong S, Haubner BJ, Nagengast WB, Lyon AR, van der Vegt B, van Veldhuisen DJ, Westenbrink BD, van der Meer P, Sillje HHW, de Boer RA. Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors. *Circulation* 2018;138:678-691.
- 859.** Lancellotti P, Suter TM, Lopez-Fernandez T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, Cohen Solal A, Zamorano JL, Jerusalem G, Moonen M, Aboyans V, Bax JJ, Asteggiano R. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;40:1756-1763.
- 860.** Farmakis D, Keramida K, Filippatos G. How to build a cardio-oncology service? *Eur J Heart Fail* 2018;20:1732-1734.
- 861.** Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacological therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-220.
- 862.** Cardinale D, Colombo A, Bacchini G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-1988.
- 863.** Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravelhaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storas TH, Hagve TA, Rosjog H, Steine K, Geisler J, Ormland L. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671-1680.
- 864.** Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow L, Thompson RB, Vos LJ, Ghosh S, Oudit GY, Ezekowitz JA, Paterson DI. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;35:870-877.
- 865.** Celutkiene J, Pudit R, Lopez-Fernandez T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskauf FA, Ceponiene I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:1504-1524.
- 866.** Keramida K, Farmakis D, Bingchang J, Suleman S, Sutherland S, Bingchang RA, Ramachandran K, Tzavara C, Charalampopoulos G, Filippiadis D, Kouris N, Nihoyannopoulos P. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. *Eur J Heart Fail* 2019;21:529-535.
- 867.** Thavendirathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick TH, SUCCOUR Investigators. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:392-401.
- 868.** Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settlemier S, Al-Rashid F, Rassaf T, Totzeck M. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2020;22:350-361.
- 869.** Pudit R, Mueller C, Celutkiene J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, Barac A, Stanway S, Moslehi J, Suter TM, Ky B, Sterba M, Cardinale D, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Farmakis D, Bergler-Klein J, Anker MS, Von Haehling S, Belenkov Y, Iakobishvili Z, Maack C, Ciardiello F, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P, Lainscak M, Piepoli MF, Chioncel O, Bax J, Hulot JS, Skouri H, Hagler-Laube ES, Asteggiano R, Fernandez TL, de Boer RA, Lyon AR. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1966-1983.
- 870.** Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, Lyon AR, Padera RF, Johnson DB, Moslehi J. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019;115:854-868.
- 871.** Banke A, Fosbol EL, Moller JE, Gislason GH, Andersen M, Bernsdorf M, Jensen MB, Schou M, Ejertsen B. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1447-1453.
- 872.** Platz E, Jhund PS, Claggett BL, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Yusuf S, Solomon SD, McMurray JJ. Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality. *Eur J Heart Fail* 2018;20:295-303.
- 873.** Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD, Metra M. COVID 19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:957-966;23:512-526.
- 874.** Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, Newman A, Loehr L, Folsom AR, Elkind MS, Lyles MF, Kronmal RA, Yende S. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2015;313:264-274.
- 875.** Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Vannucchi V, Nozzoli C, Venditti M, Chirinos JA, Corrales-Medina VF, SIXTUS Study Group. Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2017;64:1486-1493.
- 876.** Rey JR, Caro-Codon J, Rosillo SO, Iniesta AM, Castrejon-Castrejon S, Marco-Clement I, Martin-Polo L, Merino-Argos C, Rodriguez-Sotelo L, Garcia-Veas JM, Martinez-Marin LA, Martinez-Cossiani M, Buno A, Gonzalez-Valle L, Herrero A, Lopez-Sendon JL, Merino JL, CARD-COVID Investigators. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2205-2215.
- 877.** Cannata A, Bromage DI, Rind IA, Gregorio C, Bannister C, Albarjas M, Piper S, Shah AM, McDonagh TA. Temporal trends in decompensated heart failure and outcomes during COVID-19: a multisite report from heart failure referral centres in London. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2219-2224.
- 878.** Konig S, Hohenstein S, Meier-Hellmann A, Kuhlen R, Hindricks G, Bollmann A, Helios Hospitals G. In-hospital care in acute heart failure during the COVID-19 pandemic: insights from the German-wide Helios hospital network. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2190-2201.

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

- 879.** Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, Adamo M, Ambrosio G, Anker SD, Butler J, Xu D, Mao J, Khan MS, Bai L, Mebazaa A, Ponikowski P, Tang Q, Ruschitzka F, Seferovic P, Tschope C, Zhang S, Gao C, Zhou S, Senni M, Zhang J, Metra M. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:941-956.
- 880.** Modin D, Jorgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Kober L, Claggett B, Hegde SM, Solomon SD, Torp-Pedersen C, Biering-Sorensen T. Influenza vaccine in heart failure. *Circulation* 2019;139:575-586.
- 881.** Vardeny O, Claggett B, Udell JA, Packer M, Zile M, Rouleau J, Swedberg K, Desai AS, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD, PARADIGM-HF Investigators. Influenza vaccination in patients with chronic heart failure: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail* 2016;4:152-158.
- 882.** Gotsman I, Shuvy M, Tahiroglu I, Zwas DR, Keren A. Influenza vaccination and outcome in heart failure. *Am J Cardiol* 2020;128:134-139.
- 883.** Bhatt AS, Jering KS, Vaduganathan M, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Signorovitch J, Thune JJ, Vardeny O, Solomon SD. Clinical outcomes in patients with heart failure hospitalized with COVID-19. *JACC Heart Fail* 2021;9:65-73.
- 884.** Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-3241.
- 885.** Sliwa K, van der Meer P, Petrie MC, Frogoudaki A, Johnson MR, Hilfiker-Kleiner D, Hamdan R, Jackson AM, Ibrahim B, Mbakwem A, Tschope C, Regitz-Zagrosek V, Omerovic E, Roos-Hesselink J, Gatzoulis M, Tutarel O, Price S, Heymans S, Coats AJS, Muller C, Chioncel O, Thum T, de Boer RA, Jankowska E, Ponikowski P, Lyon AR, Rosano G, Seferovic PM, Bauersachs J. Risk stratification and management of women with cardiomyopathy/heart failure planning pregnancy or presenting during/after pregnancy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:527-540.
- 886.** Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Jackson AM, Maggioni AP, Laroche C, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, Roos-Hesselink JW, Seferovic P, van Spaendonck-Zwarts K, Mbakwem A, Bohm M, Mouquet F, Pieske B, Johnson MR, Hamdan R, Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, McMurray JJV, Bauersachs J. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. *Eur Heart J* 2020;41:3787-3797.
- 887.** Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:207-221.
- 888.** Mouliv P, Pfeffer TJ, Ricke-Hoch M, Schlothauer S, Koenig T, Schwab J, Berlin D, Pfister R, Michels G, Haghikia A, Falk CS, Duncun D, Veltmann C, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J. Long-term follow-up in peripartum cardiomyopathy patients with contemporary treatment: low mortality, high cardiac recovery, but significant cardiovascular co-morbidities. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1534-1542.
- 889.** Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Erschow S, Knutti J, Silvola JM, Roivainen A, Saraste A, Nickel AG, Saar JA, Sieve I, Pietzsch S, Muller M, Bogeski I, Kappl R, Jauhiainen M, Thackeray JT, Scherr M, Bengel FM, Hagl C, Tudorache I, Bauersachs J, Maack C, Hilfiker-Kleiner D. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of beta-adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017;38:349-361.
- 890.** Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berlin D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, Schwarzkopf M, Ehlermann P, Pfister R, Michels G, Westenfeld R, Stangl V, Kindermann I, Kuhl U, Angermann CE, Schlitt A, Fischer D, Podewski E, Bohm M, Sliwa K, Bauersachs J. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;38:2671-2679.
- 891.** Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struman I, Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;121:1465-1473.
- 892.** Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, Marwick T, Pinney S, Bellazzi R, Favalli V, Kramer C, Roberts R, Zoghbi WA, Bonow R, Tavazzi L, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2046-2072.
- 893.** Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, Sanders-van Wijk S, Gerretsen SC, Dennert R, Merken J, Kuznetsova T, Staessen JA, Brunner-La Rocca HP, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, Heymans S. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol* 2015;199:170-179.
- 894.** Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Bohm M, Duboc D, Gimeno J, de Groote P, Imazio M, Heymans S, Klingel K, Komajda M, Limongelli G, Linhart A, Mogensen J, Moon J, Pieper PG, Seferovic PM, Schueeler S, Zamorano JL, Caforio AL, Charron P. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016;37:1850-1858.
- 895.** Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, Felix SB, Arbustini E, Caforio ALP, Farmakis D, Filippatos GS, Gialafos E, Kanjuh V, Krijanac G, Limongelli G, Linhart A, Lyon AR, Maksimovic M, Milicic D, Milinkovic I, Noutsias M, Oto A, Oto O, Pavlovic SU, Piepoli MF, Ristic AD, Rosano GMC, Seggewiss H, Asanin M, Seferovic JP, Ruschitzka F, Celutkiene J, Jaarsma T, Mueller C, Moura B, Hill L, Volterrani M, Lopatin Y, Metra M, Backs J, Mullens W, Chioncel O, de Boer RA, Anker S, Rapezzi C, Coats AJS, Tschope C. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:553-576.
- 896.** Members Authors/Task Force, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-2779.
- 897.** Bondue A, Arbustini E, Bianco A, Ciccarelli M, Dawson D, De Rosa M, Hamdani N, Hilfiker-Kleiner D, Meder B, Leite-Moreira AF, Thum T, Tocchetti CG, Varricchi G, Van der Velden J, Walsh R, Heymans S. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2018;114:1287-1303.
- 898.** Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, Morales A, Taylor MRG, Vatta M, Ware SM. Genetic evaluation of cardiomyopathy – a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 2018;24:281-302.
- 899.** Merlo M, Cannata A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018;20:228-239.
- 900.** Linschoten M, Teske AJ, Baas AF, Vink A, Dooijes D, Baars HF, Asselbergs FW. Truncating titin (TTN) variants in chemotherapy-induced cardiomyopathy. *J Card Fail* 2017;23:476-479.
- 901.** Wasielewski M, van Spaendonck-Zwarts KY, Westerink ND, Jongbloed JD, Postma A, Gietema JA, van Tintelen JP, van den Berg MP. Potential genetic predisposition for anthracycline-associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. *Open Heart* 2014;1:e000116.
- 902.** Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchia J, Garcia-Pinilla JM, Pascual-Figal DA, Nunez J, Guzzo-Merello G, Gonzalez-Vioque E, Bardaji A, Manito N, Lopez-Garrido MA, Padron-Barthe L, Edwards E, Whiffin N, Walsh R, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Prasad S, Pantazis A, Baski J, O'Regan DP, Alonso-Pulpon L, Cook SA, Lara-Pezzi E, Barton PJ, Garcia-Pavia P. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2293-2302.
- 903.** Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F, Cook SA, Halder I, Prasad SK, Pisarcik J, Hanley-Yanez K, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Elkayam U, Sheppard R, Kealey A, Alexis J, Ramani G, Safirstein J, Boehmer J, Pauly DF, Wittstein IS, Thohan V, Zucker MJ, Liu P, Gorsan J, 3rd, McNamara DM, Seidman CE, Seidman JG, Arany Z, IMAC-2 and IPAC Investigators. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374:233-241.
- 904.** van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, Hilfiker-Kleiner D, Bollen IA, Sliwa K, Alders M, Almomani R, van Langen IM, van der Meer P, Sinke RJ, van der Velden J, Van Veldhuisen DJ, van Tintelen JP, Jongbloed JD. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2165-2173.
- 905.** Choi SH, Weng LC, Roselli C, Lin H, Haggerty CM, Shoemaker MB, Barnard J, Arking DE, Chasman DJ, Albert CM, Chaffin M, Tucker NR, Smith JD, Gupta N, Gabriel S, Margolin L, Shea MA, Shaffer CM, Yoneda ZT, Boerwinkle E, Smith NL, Silverman EK, Redline S, Vasani RS, Burchard EG, Gogarten SM, Laurie C, Blackwell TW, Abecasis G, Carey DJ, Fornwalt BK, Smelser DT, Baras A, Dewey FE, Jaquish CE, Papanicolaou GJ, Sotoodehnia N, Van Wagoner DR, Psaty BM, Kathiresan S, Darbar D, Alonso A, Heckbert SR, Chung MK, Roden DM, Benjamin EJ, Murray MF, Lunetta KL, Lubitz SA, Ellinor PT, DiscovEHR study and the NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium. Association between titin loss-of-function variants and early-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2018;320:2354-2364.
- 906.** Hazebroek MR, Krapels I, Verdonschot J, van den Wijngaard A, Vanhoutte E, Hoos M, Snijders L, van Montfort L, Witjens M, Dennert R, Crijns H, Brunner-La Rocca HP, Brunner HG, Heymans S. Prevalence of pathogenic gene mutations and prognosis do not differ in isolated left ventricular dysfunction compared with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004682.
- 907.** Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, Bruneval P, Burke M, Butany J, Calabrese F, d'Amati G, Edwards WD, Fallon JT, Fishbein MC, Gallagher PJ, Halushka MK, McManus B, Pucci A, Rodriguez ER, Saffitz JE, Sheppard MN, Steenbergen C, Stone JR, Tan C, Thieme G, van der Wal AC, Winters GL. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012;21:245-274.
- 908.** Halliday BP, Owen R, Gregson J, Vassiliou VS, Chen X, Wage R, Lota AS, Khaliq Z, Tayal U, Hammersley DJ, Jones RE, Baksi AJ, Cowie MR, Cleland JGF, Pennell DJ, Prasad SK. Myocardial remodelling after withdrawing therapy for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy: insights from TRED-HF. *Eur J Heart Fail* 2021;23:293-301.
- 909.** Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD,

- Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D, EXPLORER-HCM Study Investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:759-769.
- 910.** Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie OH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, Guertin MC, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele A, James CA. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019;40:1850-1858.
- 911.** Leren IS, Saberniak J, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Combination of ECG and echocardiography for identification of arrhythmic events in early ARVC. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:503-513.
- 912.** Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM, 3rd, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;16:e301-e372.
- 913.** Kristensen SL, Levy WC, Shadman R, Nielsen JC, Haarlo J, Videbaek L, Bruun NE, Eiskjaer H, Wiggers H, Brandes A, Thogersen AM, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Signorovitch J, Kober L, Thune JJ. Risk models for prediction of implantable cardioverter-defibrillator benefit: insights from the DANISH trial. *JACC Heart Fail* 2019;7:717-724.
- 914.** Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, Baucé B, Basso C, Brunchhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NA, 3rd, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015;36:3227-3237.
- 915.** Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, Basso C, Baucé B, Brooke MA, Calkins H, Corrado D, Duru F, Green KJ, Judge DP, Kelsell D, Lambiase PD, McKenna WJ, Pilichou K, Protonotarios A, Saffitz JE, Syrris P, Tandri H, Te Riele A, Thiene G, Tsatsopoulou A, Tintelen JP. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail* 2019;21:955-964.
- 916.** Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Whiffin N, Govind R, Mazaika E, de Marvao A, Dawes TJW, Felkin LE, Ahmad M, Theotokis PJ, Edwards E, Ing AY, Thomson KL, Chan LLH, Sim D, Baksi AJ, Pantazis A, Roberts AM, Watkins H, Funke B, O'Regan DP, Olivetto I, Barton PJR, Prasad SK, Cook SA, Ware JS, Walsh R. Reevaluation of the genetic contribution of monogenic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2020;141:387-398.
- 917.** Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM, European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-2648, 2648a-2648d.
- 918.** Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT, Jr. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2348-2364.
- 919.** Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, Hare JM, Heidecker B, Heymans S, Hubner N, Kelle S, Klingel K, Maatz H, Parwani AS, Spillmann F, Starling RC, Tsutsui H, Seferovic P, Van Linthout S. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:169-193.
- 920.** Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, Stalens C, Sacher F, Babuty D, Trochu JN, Moubarak G, Sawvatis K, Porcher R, Laforet P, Faysoil A, Marjion E, Stojkovic T, Behin A, Leonard-Louis S, Sole G, Labombarda F, Richard P, Metay C, Quijano-Roy S, Dabaj I, Klug D, Vantghem MC, Chevalier P, Ambrosi P, Salort E, Sadoul N, Waintraub X, Chikhaoui K, Mabou P, Combes N, Maury P, Sellal JM, Tedrow UB, Kalman JM, Vohra J, Androulakis AFA, Zeppenfeld K, Thompson T, Barnerias C, Becane HM, Bieth E, Boccara F, Bonnet D, Bouhour F, Boule S, Brehin AC, Chapon F, Cintas P, Cuisset JM, Davy JM, De Sandre-Giovannoli A, Demurger F, Desguerre I, Dieterich K, Durigneux J, Echaniz-Laguna A, Eschalier R, Ferreiro A, Ferrer X, Francannet C, Fradin M, Gaborit B, Gay A, Hagege A, Isapof A, Jeru I, Juntas Morales R, Lagrue E, Lamblin N, Lascols O, Laugel V, Lazarus A, Leturcq F, Levy N, Magot A, Manel V, Martins R, Mayer M, Mercier S, Meune C, Michaud M, Minot-Myhrie MC, Muehrich A, Nadaj-Pakleza A, Pereaon Y, Petiot P, Petit F, Praline J, Rollin A, Sabouraud P, Sarret C, Schaeffer S, Taithe F, Tard C, Tiffreau V, Toutain A, Vatiar C, Walther-Louvier U, Eymard B, Charron P, Vigouroux C, Bonne G, Kumar S, Elliott P, Duboc D. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation* 2019;140:293-302.
- 921.** Echeverria LE, Marcus R, Novick G, Sosa-Estani S, Ralston K, Zaidel EJ, Forsyth C, ALP RI, Mendoza I, Falconi ML, Mitelman J, Morillo CA, Pereira AC, Pinazo MJ, Salvatella R, Martinez F, Perel P, Liprandi AS, Pineiro DJ, Molina GR. WHF IASC roadmap on Chagas disease. *Glob Heart* 2020;15:26.
- 922.** Martinez F, Perna E, Perrone SV, Liprandi AS. Chagas disease and heart failure: an expanding issue worldwide. *Eur Cardiol* 2019;14:82-88.
- 923.** Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, Kimmestiel C, Kittleson M, Link MS, Maron MS, Martinez MW, Miyake CY, Schaff HV, Semsarian C, Sorajja P. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;142:e533-e557.
- 924.** Walsh R, Mazzarotto F, Whiffin N, Buchan R, Midwinter W, Wilk A, Li N, Felkin L, Ingold N, Govind R, Ahmad M, Mazaika E, Allouba M, Zhang X, de Marvao A, Day SM, Ashley E, Colan SD, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, Ho CY, Thomson KL, Watkins H, Barton PJR, Olivetto I, Cook SA, Ware JS. Quantitative approaches to variant classification increase the yield and precision of genetic testing in Mendelian diseases: the case of hypertrophic cardiomyopathy. *Genome Med* 2019;11:5.
- 925.** Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, Dougherty K, Harrison SM, McGlaughon J, Milko LV, Morales A, Seifert BA, Strand N, Thomson K, Peter van Tintelen J, Wallace K, Walsh R, Wells J, Whiffin N, Witkowski L, Semsarian C, Ware JS, Hershberger RE, Funke B. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med* 2019;12:e002460.
- 926.** Thomson KL, Ormondroyd E, Harper AR, Dent T, McGuire K, Baksi J, Blair E, Brennan P, Buchan R, Bueser T, Campbell C, Carr-White G, Cook S, Daniels M, Deevi SVV, Goodship J, Hayesmoore JBG, Henderson A, Lamb T, Prasad S, Rayner-Matthews P, Robert L, Sneddon L, Stark H, Walsh R, Ware JS, Farrell M, Watkins HC, NIHR BioResource - Rare Diseases Consortium. Analysis of 51 proposed hypertrophic cardiomyopathy genes from genome sequencing data in sarcomere negative cases has negligible diagnostic yield. *Genet Med* 2019;21:1576-1584.
- 927.** Tuohy CV, Kaul S, Song HK, Nazer B, Heitner SB. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. *Eur J Heart Fail* 2020;22:228-240.
- 928.** O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasios Z, Guttman OP, Vriesendorp PA, Michels M, Magri D, Autore C, Fernandez A, Ochoa JP, Leong KMW, Varnava AM, Monserrat L, Anastasakis A, Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, Omar RZ, Elliott PM. Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2019;105:623-631.
- 929.** O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christians I, Arbustini E, Garcia-Pavia P, Cecchi F, Olivetto I, Kitaoka H, Gotsman I, Carr-White G, Mogensen J, Antoniadou L, Mohiddin SA, Maurer MS, Tang HC, Geske JB, Siontis KC, Mahmoud KD, Vermeer A, Wilde A, Favalli V, Guttman OP, Gallego-Delgado M, Dominguez F, Tanini I, Kubo T, Keren A, Bueser T, Waters S, Issa IF, Malcolmson J, Burns T, Sekhri N, Hoeger CW, Omar RZ, Elliott PM. International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on Sudden Cardiac Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation* 2018;137:1015-1023.
- 930.** O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM, Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010-2020.
- 931.** Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martin A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;39:1883-1948.
- 932.** Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Baucé B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533-1541.
- 933.** Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastasakis A, Asimaki A, Basso C, Baucé B, Brunchhorst C, Bucciarelli-Ducci C, Duru F, Elliott P, Hamilton RM, Haugaa KH, James CA, Judge D, Link MS, Marchlinski FE, Mazzanti A, Mestroni L, Pantazis A, Pelliccia A, Marra MP, Pilichou K, Platonov PG, Protonotarios A, Rampazzo A, Saffitz JE, Saguner AM, Schmied C, Sharma S, Tandri H, Te Riele A, Thiene G, Tsatsopoulou A, Zareba W, Zorzi A, Wichter T, Marcus FI, Calkins H, International Experts. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J* 2020;41:1414-1429.
- 934.** Reichl K, Kreykes SE, Martin CM, Shenoy C. Desmoplakin variant-associated arrhythmogenic cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e002373.
- 935.** Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, Lopez-Cuenca D, Sanchez-Munoz JJ, Oliva-Sandoval MJ, Gimeno JR. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm* 2015;12:766-773.
- 936.** Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, La Gerche A, Niebauer J, Pressler A, Schmied CM, Serratos L, Halle M, Van Buuren F, Borjesson M, Carre F, Panhuyzen-Goedkoop NM, Heidbuechel H, Olivetto I, Corrado D, Sinagra G, Sharma S. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019;40:19-33.
- 937.** Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geir C, Kayvanpour E, Liss M, Lai A, Frese K, Pribe-Wolferts R, Amr A, Li DT, Samani OS, Carstensen A, Bordalo DM, Muller M, Fischer C, Shao J, Wang J, Nie M, Yuan L, Hassfeld S, Schwartz C,

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

- Zhou M, Zhou Z, Shu Y, Wang M, Huang K, Zeng Q, Cheng L, Fehlmann T, Ehlermann P, Keller A, Dieterich C, Streckfuss-Bomeke K, Liao Y, Gotthardt M, Katus HA, Meder B. Clinical genetics and outcome of left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017;38:3449-3460.
- 938.** Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet* 2015;386:813-825.
- 939.** Towbin JA, Jefferies JL. Cardiomyopathies due to left ventricular noncompaction, mitochondrial and storage diseases, and inborn errors of metabolism. *Circ Res* 2017;121:838-854.
- 940.** Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial myopathy. *JACC Basic Transl Sci* 2019;4:640-654.
- 941.** Reddy YNV, Borlaug BA. Left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:486-488.
- 942.** Reddy YNV, Obokata M, Gersh BJ, Borlaug BA. High prevalence of occult heart failure with preserved ejection fraction among patients with atrial fibrillation and dyspnea. *Circulation* 2018;137:534-535.
- 943.** Packer M, Lam CSP, Lund LH, Redfield MM. Interdependence of atrial fibrillation and heart failure with a preserved ejection fraction reflects a common underlying atrial and ventricular myopathy. *Circulation* 2020;141:4-6.
- 944.** To AC, Flamm SD, Marwick TH, Klein AL. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:788-798.
- 945.** Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J* 2020;41:4050-4056.
- 946.** Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:472-483.
- 947.** Santema BT, Kloosterman M, Van Gelder IC, Mordi I, Lang CC, Lam CSP, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Van der Harst P, Hillege HL, Ter Maaten JM, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, Van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Zannad F, Damman K, Van der Meer P, Rienstra M, Voors AA. Comparing biomarker profiles of patients with heart failure: atrial fibrillation vs. sinus rhythm and reduced vs. preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018;39:3867-3875.
- 948.** Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Clopton P, Filippatos GS, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Shah K, Christenson R, Hartmann O, Anker SD, Maisel A. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2013;1:192-199.
- 949.** Kamel H, Longstreth WT, Jr, Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, Meinzer C, Dillon C, Ewing I, Spilker JA, Di Tullio MR, Hod EA, Soliman EZ, Chaturvedi S, Moy CS, Janis S, Elkind MS. The AtRIal Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods. *Int J Stroke* 2019;14:207-214.
- 950.** Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Budaj A, Kiss RG, Padilla F, Gause-Nilsson I, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation* 2020;141:1227-1234.
- 951.** Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:748-800.
- 952.** Cooper LT Jr, Keren A, Sliwa K, Matsumori A, Mensah GA. The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. *Glob Heart* 2014;9:121-129.
- 953.** Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, Verdonschot J, Van Empel V, Knackstedt C, Abdul Hamid M, Seiler M, Kolb J, Hoermann P, Ensinger C, Brunner-La Rocca HP, Poelzl G, Heymans S. Immunosuppressive therapy improves both short- and long-term prognosis in patients with virus-negative nonfulminant inflammatory cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004228.
- 954.** Ammirati E, Frigerio M, Adler LH, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschope C, Cooper LT, Jr, Camici PG. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007405.
- 955.** Grigoratos C, Di Bella G, Aquaro GD. Diagnostic and prognostic role of cardiac magnetic resonance in acute myocarditis. *Heart Fail Rev* 2019;24:81-90.
- 956.** Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158-3176.
- 957.** Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:411-421.
- 958.** Bang V, Ganatra S, Shah SP, Dani SS, Neilan TG, Thavendiranathan P, Resnic FS, Piemonte TC, Barac A, Patel R, Sharma A, Parikh R, Chaudhry GM, Vesely M, Hayek SS, Leja M, Venesy D, Patten R, Lenihan D, Nohria A, Cooper LT. Management of patients with giant cell myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1122-1134.
- 959.** Sinagra G, Porcari A, Gentile P, Artico J, Fabris E, Bussani R, Merlo M. Viral presence-guided immunomodulation in lymphocytic myocarditis: an update. *Eur J Heart Fail* 2021;23:211-216.
- 960.** Gannon MP, Schaub E, Grines CL, Saba SG. State of the art: evaluation and prognostication of myocarditis using cardiac MRI. *J Magn Reson Imaging* 2019;49:e122-e131.
- 961.** Maisch B, Hufnagel G, Kolsch S, Funck R, Richter A, Rupp H, Herzum M, Pankuweit S. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz* 2004;29:624-636.
- 962.** Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, Shah RV, Sims DB, Thieme G, Vardeny O, American Heart Association Heart Failure Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e69-e92.
- 963.** Felix SB, Staudt A, Dorffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, Docke WD, Morgera S, Neumayer HH, Wernecke KD, Wallukat G, Stangl K, Baumann G. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1590-1598.
- 964.** Bajaj NS, Gupta K, Gharpure N, Pate M, Chopra L, Kalra R, Prabhu SD. Effect of immunomodulation on cardiac remodelling and outcomes in heart failure: a quantitative synthesis of the literature. *ESC Heart Fail* 2020;7:1319-1330.
- 965.** Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)* 2018;18:s30-s35.
- 966.** Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2872-2891.
- 967.** Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585-2594.
- 968.** Helder MR, Schaff HV, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Ommen SR, Mereuta OM, Theis JD, Dogan A, Edwards WD. Impact of incidental amyloidosis on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing septal myectomy for left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol* 2014;114:1396-1399.
- 969.** Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, Roberts N, Hutt DF, Rowczenio DM, Whelan CJ, Ashworth MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e005066.
- 970.** Cavalante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, Soman P, Forman DE, Schindler JT, Gleason TG, Lee JS, Schelbert EB. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:98.
- 971.** Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, Rubin J, Chiuzan C, Nazif T, Vahl T, George I, Kodali S, Leon MB, Hahn R, Bokhari S, Maurer MS. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879-2887.
- 972.** Nitsche C, Aschauer S, Kammerlander AA, Schneider M, Poschner T, Duca F, Binder C, Koschutnik M, Stiftinger J, Gollasch G, Siller-Matula J, Winter MP, Anvari-Pirschi A, Andreas M, Geppert A, Beitzke D, Loewe C, Hacker M, Agis H, Kain R, Lang I, Bonderman D, Hengstenberg C, Mascherbauer J. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1852-1862.
- 973.** Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021;23:512-526.
- 974.** Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, Aimo A, Baggiano A, Martinez-Naharro A, Whelan C, Quarta C, Passino C, Castiglione V, Chubuchnyi V, Spini V, Taddei C, Vergaro G, Petrie A, Ruiz-Guerrero L, Monivas V, Mingo-Santos S, Mirelis JG, Dominguez F, Gonzalez-Lopez E, Perlini S, Pontone G, Gillmore J, Hawkins PN, Garcia-Pavia P, Emdin M, Fontana M. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:909-920.
- 975.** Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AV, Rezak T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-2412.
- 976.** Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:129.
- 977.** Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, Ruberg FL, Packman J, Cheung K, Grogan M, Maurer MS. Pressure-volume relationships in patients with transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis secondary to V122I mutations and wild-type transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). *Circ Heart Fail* 2011;4:121-128.
- 978.** Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, Bennett MT, Davis MK. Arrhythmias in cardiac amyloidosis: challenges in risk stratification and treatment. *Can J Cardiol* 2020;36:416-423.
- 979.** Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM,

- Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C, ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-1016.
- 980.** Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson TA, Riley S, Schwartz JH, Sultan MB, Wittles R. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail* 2021;23:277-285.
- 981.** Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH, 3rd, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnav A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation* 2019;139:431-443.
- 982.** Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, Schmidt H, Waddington-Cruz M, Campistol JM, Bettencourt BR, Vaishnav A, Gollob J, Adams D. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:109.
- 983.** Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004769.
- 984.** Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation* 2011;124:2253-2263.
- 985.** Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, Parissis J. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail* 2017;19:479-489.
- 986.** Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moysakiss I, Karagiorga M. Thalassaemia heart disease: a comparative evaluation of thalassaemia major and thalassaemia intermedia. *Chest* 2005;127:1523-1530.
- 987.** Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation* 2011;123:1227-1232.
- 988.** Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563-645.
- 989.** Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, Babu-Narayan S, Wort SJ, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation* 2015;132:2118-2125.
- 990.** Budts W, Roos-Hesselink J, Radle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, Lambrinou E, Crespo-Leiro MG, Walker F, Frogoudaki AA. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:1419-1427.
- 991.** Lluri G, Lin J, Reardon L, Miner P, Whalen K, Aboulhoss J. Early experience with sacubitril/valsartan in adult patients with congenital heart disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2019;10:292-295.
- 992.** Appadurai V, Thoreau J, Malpas T, Nicolae M. Sacubitril/valsartan in adult congenital heart disease patients with chronic heart failure – a single centre case series and call for an international registry. *Heart Lung Circ* 2020;29:137-141.
- 993.** Maurer SJ, Pujol Salvador C, Schiele S, Hager A, Ewert P, Tutarel O. Sacubitril/valsartan for heart failure in adults with complex congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2020;300:137-140.
- 994.** Van De Bruaene A, Meier L, Droogne W, De Meester P, Troost E, Gewilleg M, Budts W. Management of acute heart failure in adult patients with congenital heart disease. *Heart Fail Rev* 2018;23:1-14.
- 995.** Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;379:948-957.
- 996.** Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;381:252-263.
- 997.** Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, Ludman P, Maggioni AP, Price S, Weston C, Casadei B, Gale CP. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa069.
- 998.** Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobbán T, Pak HN, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagnes N, Reviewers, Boveda S, Deneke T, Defaye P, Conte G, Lenarczyk R, Providencia R, Guerra JM, Takahashi Y, Pisani C, Nava S, Sarkozy A, Glotzer TV, Martins Oliveira M. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:494-495.
- 999.** Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, Fox KAA, Gale CP, Huber K, Iakobishvili Z, Keys A, Lambrinou E, Leonardi S, Lettino M, Masoudi FA, Price S, Quinn T, Swahn E, Thiele H, Timmis A, Tubaro M, Vrints CJM, Walker D, Bueno H, Scientific Document Group ESC, Halvorsen S, Jernberg T, Jortveit J, Blondal M, Ibanez B, Hassager C. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTE-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:224-233.
- 1000.** Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehili J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-1367.
- 1001.** Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei B. EuroHeart: European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials. *Eur Heart J* 2019;40:2745-2749.