

Esperienza nel mondo reale dell'uso precoce di vericiguat nel *worsening heart failure*

Michela Giovanna Coccia¹, Laura Scelsi²

¹U.O.C. Cardiologia, Ospedale Civile di Voghera, Voghera-ASST Pavia

²U.O.C. Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Background. Despite guideline-directed medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), a residual risk of adverse outcomes persists, particularly after worsening heart failure (WHF). The VICTORIA trial demonstrated the benefit of adding vericiguat in high-risk patients. However, its real-world adoption in Italy remains unclear. The aim of this study was to assess the use, safety, and prescription patterns of vericiguat in Italian patients with recent WHF.

Methods. The multicenter VeriChange survey was conducted across 28 hospitals in Northern Italy. A total of 399 anonymized clinical records of HFrEF patients with recent WHF were collected. The survey included demographic, clinical, therapeutic data and safety outcomes.

Results. Overall, 68% of patients were classified as NYHA III-IV and 77% had a left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$. Vericiguat was initiated after the first WHF episode in 54% of cases, and during hospitalization in 50%. The target dose of 10 mg/day was reached in 56% of patients. Tolerability was high, with only 3% treatment discontinuation. Prescription occurred in a context of strong adherence to guideline-based therapy.

Conclusions. Vericiguat was introduced early and safely in Italian real-world practice, especially in tertiary and referral centers. Broader implementation and earlier WHF recognition are still needed to reduce residual risk in advanced heart failure patients.

Key words. Heart failure; Optimal medical therapy; Residual risk; Therapeutic adherence; Worsening heart failure.

G Ital Cardiol 2025;26(8 Suppl 1):e1-e7

INTRODUZIONE

La storia naturale dell'insufficienza cardiaca è caratterizzata da una notevole variabilità del rischio nel tempo. In questo contesto, il concetto di rischio residuo di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (SC) – ovvero la probabilità di un nuovo ricovero nonostante trattamento ottimale nel paziente – riveste un ruolo cruciale nella gestione clinica della malattia¹.

Numerosi studi clinici evidenziano come, anche in presenza di una terapia farmacologica conforme alle linee guida, una percentuale significativa di pazienti continui a presentare un rischio elevato di recidiva o peggioramento. In sintesi, nonostante l'implementazione di tutte le terapie di provata efficacia, rimane un rischio residuo di ospedalizzazione del 15% annuo nei pazienti cronici che supera il 30% nel periodo immediatamente successivo a un ricovero per instabilizzazione clinica². Tale rischio è influenzato da fattori non modificabili,

come l'età avanzata e la presenza di comorbidità (es. broncopneumopatia cronica ostruttiva, diabete mellito, insufficienza renale), ma anche da una scarsa aderenza terapeutica e dalla naturale progressione della patologia³.

Negli ultimi anni, la definizione di aggravamento dello SC (*worsening heart failure*, WHF) si è evoluta, superando il tradizionale criterio basato esclusivamente sul ricovero ospedaliero; è stata infatti estesa a quei pazienti in cui il peggioramento clinico viene gestito senza ospedalizzazione, riconoscendo che la decisione di ricovero è fortemente influenzata da fattori non biologici⁴.

Poiché il luogo di trattamento non rappresenta un criterio biologico, i pazienti con WHF possono presentare un rischio clinico simile, indipendentemente dal contesto assistenziale. La definizione attuale di WHF si basa quindi sul peggioramento dei segni e sintomi di SC in pazienti con diagnosi preesistente di SC cronico, tale da richiedere un'intensificazione terapeutica, escludendo i casi di SC de novo o recentemente diagnosticati⁴.

Dalla letteratura emerge chiaramente come il paziente recentemente ospedalizzato per WHF abbia un'alta probabilità di essere nuovamente ricoverato e presenti un rischio residuo di eventi molto alto che è possibile arginare con l'aggiunta di vericiguat³. I risultati dello studio VICTORIA dimostrano chiaramente la netta riduzione dell'endpoint combinato di morte cardiovascolare e/o riospedalizzazione nel paziente con recente WHF⁵. Gli studi di "real-world" hanno ulteriormente conferma-

© 2025 Il Pensiero Scientifico Editore
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Michela Giovanna Coccia Ospedale Civile di Voghera,
Viale Volturno 14, 27058 Voghera (PV)
e-mail: michela_coccia@asst-pavia.it

Dr.ssa Laura Scelsi Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo,
Viale Golgi 19, 27100 Pavia
e-mail: l.scelsi@smatteo.pv.it

to l'efficacia di vericiguat in aggiunta alla terapia raccomandata dalle linee guida in questa categoria di pazienti⁶⁻⁹.

In questo contesto rimane da esplorare l'utilizzo nella pratica clinica di vericiguat dopo un episodio di WHF in Italia. Obiettivo della survey VeriChange è stato verificare quanto il messaggio dello studio VICTORIA abbia modificato la pratica clinica nella gestione del paziente con SC cronico dopo un episodio di WHF.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Nel 2024 è stata condotta una survey denominata "VeriChange", in 28 Centri ospedalieri situati nelle Regioni del Nord-Ovest italiano, quali Liguria, Lombardia e Piemonte. I centri partecipanti comprendevano 17 Centri di secondo livello e 11 Centri di terzo livello, di cui due trapiantologici. Tutti i presidi erano dotati di Dipartimento d'Emergenza-Accettazione, Reparto di Cardiologia, UTIC e Ambulatorio dedicato allo SC e/o alle cardiomiopatie. Per ciascun Centro è stato designato un unico Dirigente Medico, incaricato della compilazione del questionario.

Lo studio non ha richiesto la sottoscrizione del consenso informato dei pazienti, poiché la raccolta dati è avvenuta in modalità anonima, in conformità al GDPR 2016/679.

La progettazione prevedeva tre fasi principali (Figura 1):

- Start-up: sviluppo della survey basata sui dati dello studio VICTORIA, sulle caratteristiche farmacologiche della molecola stimolatore della guanilato ciclasasi solubile (sGCS) e sulle linee guida 2021 e 2023 della Società Europea di Cardiologia (ESC)^{4,10}.
- Fase 1: compilazione della survey.
- Fase 2: web meeting per discussione dei risultati e condivisione delle esperienze cliniche

Il questionario comprendeva 9 quesiti finalizzati alla fenotipizzazione dei pazienti, alla modalità di prescrizione di vericiguat e alla conferma del profilo di sicurezza del farmaco (Figura 2).

Definizioni operative

- WHF: episodio acuto o subacuto di peggioramento dei sintomi e segni di SC in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra <45%, con necessità di intensificazione terapeutica.
- Intensificazione terapeutica: necessità di diuretici per via endovenosa in regime di urgenza o potenziamento della terapia diuretica per os, in contesto ospedaliero o ambulatoriale.
- Eventi avversi monitorati: ipotensione, sincope, anemia, morte, ospedalizzazione per SC.

Per la stratificazione del rischio e il monitoraggio, è stato scelto il frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) rispetto al peptide natriuretico di tipo B (BNP), per la sua maggiore stabilità e minore variabilità in relazione alla terapia farmacologica¹¹.

Durante la fase di raccolta dati, sono state compilate 389 schede paziente, con una media di 14 pazienti per Centro (range: 3-45). I dati aggregati sono stati presentati e discussi collegialmente.

La survey VeriChange ha permesso di raccogliere dati di mondo reale utili a definire i profili dei pazienti trattati con sGCS, le modalità di prescrizione del farmaco e la tollerabilità e sicurezza del farmaco, in linea con quanto osservato nei principali trial regolatori^{5,12}.

RISULTATI

La survey ha coinvolto 28 Centri del Nord-Ovest italiano che hanno raccolto informazioni cliniche di 389 pazienti affetti da SC cronico con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) con recente episodio di WHF. Il 67% dei pazienti aveva un'età <75 anni, con una buona rappresentazione di pazienti di età <65 anni, pari al 28% della popolazione totale arruolata. I pazienti presentavano un quadro clinico, ecocardiografico e bioumorale indicativo di SC avanzato: il 68% era inquadrabile funzionalmente in classe NYHA III-IV, il 77% aveva una frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 35\%$ e il 51% dei pazienti presentava valori di NT-proBNP >2816 pg/ml. Nonostante un profilo clinico indicativo di malattia cardiaca avanzata, solo il 22% aveva una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) ≤ 30 ml/min/1.73m². Dato estremamente positivo è risultata l'elevata percentuale di pazienti in terapia medica ottimizzata con la quasi totalità di pazienti che assumevano beta-bloccanti, gliflozine e antialdosteronici, più dell'85% assumeva diuretici dell'ansa, mentre la percentuale di pazienti in trattamento con inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI) era del 60.7% con il 19.8% in trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) o antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB), mentre il restante 20% non assumeva alcun farmaco con azione inibitoria dell'asse renina-angiotensina (Figura 3). Più del 50% dei pazienti ha iniziato vericiguat dopo il primo episodio di WHF ed entro i 12 mesi dalla dimissione e ben la metà dei pazienti ha iniziato il farmaco durante l'ospedalizzazione.

L'assunzione del farmaco è stata regolare e la titolazione ben condotta permettendo al 56% dei pazienti di raggiungere il dosaggio massimo di 10 mg/die al momento della chiusura della survey; solo il 3% dei pazienti ha sospeso il farmaco per effetti indesiderati e il 9% ha mantenuto il farmaco a bassa dose.

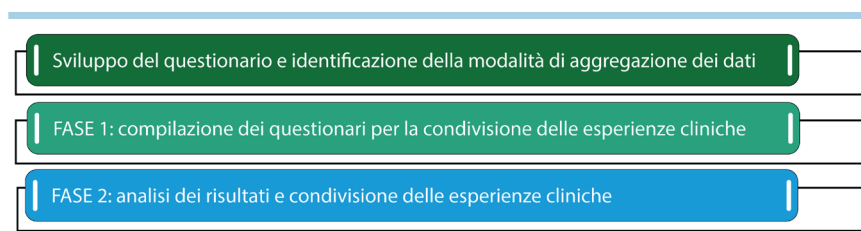


Figura 1. Rappresentazione grafica della timeline progettuale.

SURVEY

** indica i campi obbligatori

Età del paziente *

- <65 anni
 65-75
 >75 anni

Classe NYHA *

- II
 III
 IV

FE% *

- ≤35
 36-40
 >40

NT-proBNP pg/ml² *

- <1556.0
 1556.0-2816.0
 2816.0-5314.0
 >5314.0

GFR ml/min/1,73 m² *

- <30
 30-60
 >60

Terapia in atto al momento dell'aggiunta di Vericiguat (È possibile selezionare più opzioni di risposta) *

- Beta-bloccante
 ACEi-ARB
 ARNI
 MRA
 Gliflozine
 Diuretici

Vericiguat è stato aggiunto: *

- dopo trattamento ambulatoriale con diuretico ev
 durante l'ospedalizzazione per worsening heart failure
 in ambulatorio dopo un ricovero ospedaliero per worsening heart failure

Quando il paziente ha iniziato Vericiguat? *

- dopo il primo worsening heart failure (entro 12 mesi)
 dopo due episodi di worsening heart failure (entro 12 mesi)
 dopo molteplici ospedalizzazioni per worsening heart failure (entro 12 mesi)

Vericiguat è successivamente

- stato sospeso per evento avverso (quale evento avverso: sarebbe utile saperlo)
 titolato fino a 10 mg
 titolato fino a 5 mg
 mantenuto a 2.5 mg

Figura 2. Esempio di scheda paziente compilata dai Centri partecipanti.

ACEi, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; FE, frazione di eiezione; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; NYHA, New York Heart Association.

DISCUSSIONE

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio BRING-UP-3 Scopenso, uno studio multicentrico, prospettico e osservazionale condotto in Italia, con l'obiettivo di valutare la trasferibilità dei risultati dei grandi trial clinici e delle linee guida nella pratica clinica quotidiana. Il quadro di HFrEF è risultato quello più rappresentativo tra le casistiche raccolte¹³.

I dati raccolti evidenziano come, nella realtà italiana, la terapia farmacologica per lo SC sia generalmente ottimizzata in base al profilo di tollerabilità del paziente con una percentuale prescrittiva di ACEi/ARB e ARNI superiore al 90% e dell'80% per gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 e gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi. Tuttavia, emerge la difficoltà di raggiungere le dosi target di farmaco raccomandate dalle linee guida europee^{4,10}, non consentendo così di ridurre al minimo il rischio di eventi come morte e/o ospedalizzazioni nel follow-up.

Nella coorte di pazienti con HFrEF avanzato coinvolti nella survey VeriChange, la terapia medica era ben condotta, tuttavia con un utilizzo di ARNI o ACEi/ARB più basso rispetto ai risultati dello studio BRING-UP-3 Scopenso, probabilmente per il profilo avanzato dei pazienti arruolati nella survey e per un 20% di pazienti con valori di eGFR <30 ml/min/1.73 m²¹³.

Come si evince dalla letteratura, i pazienti con HFrEF, nonostante terapia medica massimale, hanno un rischio di eventi quali morte cardiovascolare e/o ospedalizzazione del 15% e questo segna la grave progressione della malattia. Per i pazienti che vengono dimessi dopo un'ospedalizzazione, il rischio di riospedalizzazione entro i successivi 30 giorni rimane alto e su questo rischio i risultati dello studio VICTORIA^{5,12} dimostrano l'efficacia di vericiguat nel ridurre il rischio assoluto dell'endpoint combinato di morte cardiovascolare/ospedalizzazione del 4.2% entro 1 anno.

Terapia in atto al momento dell'aggiunta di Vericiguat

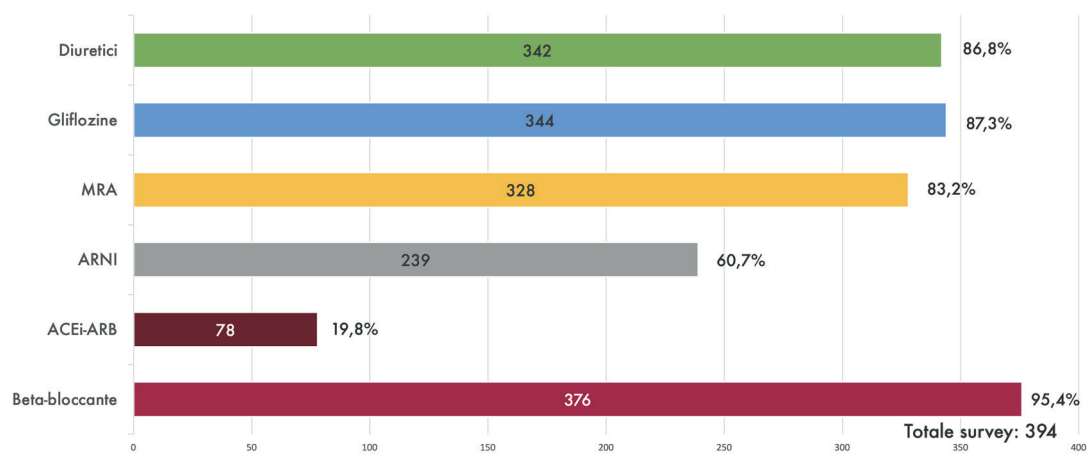


Figura 3. Terapia in atto al momento dell'aggiunta di vericiguat. ACEi, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi.

La popolazione della survey VeriChange ha le stesse caratteristiche dello studio VICTORIA – popolazione di pazienti affetti da HFrEF con SC avanzato e in terapia farmacologica massimale – e la realtà italiana ha dimostrato il corretto e precoce utilizzo di vericiguat nei pazienti già al primo episodio di WHF; in più del 50% il farmaco è stato aggiunto durante il ricovero stesso, in linea con le più recenti evidenze e raccomandazioni della letteratura.

I dati sottolineano l'aderenza delle strutture italiane alle linee guida internazionali e l'attenzione verso una precoce ottimizzazione terapeutica, anche con farmaci innovativi come vericiguat. L'introduzione tempestiva del farmaco dopo il primo episodio di peggioramento clinico, spesso durante l'ospedalizzazione, rappresenta un approccio proattivo che può migliorare significativamente la gestione dello SC avanzato (Figura 4)¹⁴.

La quadruplica terapia medica è fondamentale, se tollerata, per tutti i pazienti idonei con aggravamento dell'HFrEF, ma terapie aggiuntive possono essere seriamente prese in considerazione per ridurre il rischio clinico residuo. L'uso di un ACEi/ARB è fortemente raccomandato quando l'uso di un ARNI non è fattibile.

Questo dimostra che i Centri di secondo e terzo livello che si interessano di insufficienza cardiaca hanno compreso l'importanza di riconoscere tempestivamente il WHF e di ottimizzare le strategie terapeutiche dedicate. Tale consapevolezza è fondamentale per garantire un trattamento efficace e personalizzato, in grado di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti con patologie avanzate (Figura 5). Questa scelta strategica riflette la volontà di non somministrare trattamenti potenzialmente inefficaci, evitando effetti collaterali inutili e garantendo un approccio etico e responsabile. Il riconoscimento precoce di un episodio di WHF e l'ottimizza-

Fase #1 Inizio rapido e simultaneo delle terapie che modificano il decorso della malattia	Quadruplica Terapia				Fase #2 Aumento delle dosi di terapia orale	Quintuplica Terapia con Vericiguat				
	ARNI	BB	MRA	SGLT2i		↑ARNI	↑BB	↑MRA	Continua	↑Vericiguat
	Quintuplica Terapia con Vericiguat					Quintuplica Terapia con Vericiguat				
	<ul style="list-style-type: none"> Dare priorità all'inizio (almeno a basse dosi) Dare priorità all'avvio di più farmaci (idealmente tutti), prima di aumentare la dose di uno solo 					<ul style="list-style-type: none"> Raggiungere la dose massima tollerata o target entro 4-6 settimane Dare priorità all'aumento di dose dei beta-bloccanti (migliore evidenza dose-risposta) Considerare visite virtuali/remoto per facilitare una titolazione rapida 				

Figura 4. La quadruplica terapia medica è fondamentale per tutti i pazienti idonei con *worsening heart failure* e ridotta frazione di eiezione, in quanto tollerata, ma per ridurre il rischio clinico residuo può essere presa in considerazione l'aggiunta di vericiguat. ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; BB, beta-bloccante; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; SGLT2i, inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2. Adattata da Greene et al.¹⁴

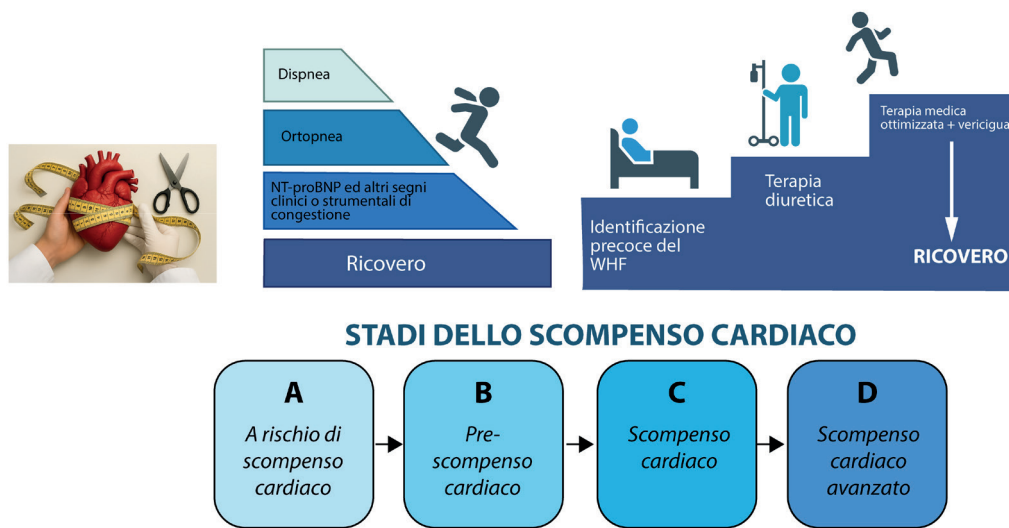


Figura 5. Esempio di concetto di terapia personalizzata dello scompenso cardiaco in grado di migliorare la qualità di vita del paziente.
 NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; WHF, worsening heart failure.

zione delle strategie terapeutiche rappresentano gli obiettivi fondamentali della pratica clinica, che si basa su un approccio “incentrato sul paziente”, riconosciuto come unico pilastro.

Il paziente con SC è ad alto rischio di ospedalizzazione, nonostante terapia medica ottimizzata, con un rischio residuo di eventi pari al 15%. L’evento principale è il WHF, che peggiora la prognosi, aumentando mortalità e ospedalizzazioni, come dimostrato negli studi PARADIGM-HF e DAPA-HF^{15,16}.

Lo studio VICTORIA ha inoltre dimostrato che pazienti sopravvissuti a WHF hanno un rischio doppio di mortalità cardiovascolare o ospedalizzazione rispetto ai pazienti non ospedalizzati⁵. Per ridurre questo rischio residuo, l’aggiunta di vericiguat nel paziente con recente WHF è oggi raccomandata dalle linee guida, indipendentemente dalla terapia di base. Come indicato dal Focus Seminar 2023 di JACC, vericiguat dovrebbe essere introdotto al più presto, preferibilmente durante l’ospedalizzazione, una volta stabilizzato il paziente¹⁴.

Lo studio STRONG-HF ha evidenziato come l’ospedalizzazione sia il momento ideale per implementare le terapie raccomandate, permettendo di raggiungere metà della dose raccomandata prima della dimissione e una titolazione completa entro 2 settimane, con una riduzione del 34% dell’endpoint combinato di morte cardiovascolare e/o riospedalizzazione a 180 giorni¹⁷.

Nella survey VeriChange, più della metà dei medici ha iniziato vericiguat dopo il primo episodio di WHF (54%) e la maggior parte durante la prima ospedalizzazione, in linea con la letteratura^{5,15-17}. Circa il 20% ha iniziato vericiguat in ambulatorio dopo un aumento della terapia diuretica senza necessità di ricovero, dimostrando attenzione nel ridurre il rischio residuo nei pazienti più fragili con recente WHF. Tuttavia, il 46% ha iniziato la terapia solo dopo almeno due episodi di instabilizzazione, probabilmente per mancata esperienza nella gestione; tale percentuale sottolinea l’importanza della cultura di condivisione e di rete tra i Centri Hub-Spoke e Territorio per favorire una linea comune di intervento.

L’applicazione pratica del modello può sembrare complessa, ma la sicurezza e maneggevolezza di vericiguat ne facilita-

no l’uso nella pratica quotidiana. I dati recenti di un registro tedesco hanno mostrato un incremento dal 29% al 44% dei pazienti in terapia medica ottimizzata dopo l’inizio di vericiguat⁷.

Vericiguat è un farmaco sicuro e ben tollerato: nello studio VICTORIA, la riduzione della pressione sistolica media è stata modesta (1-1.5 mmHg), senza effetti negativi su funzione renale o equilibrio elettrolitico, anche in pazienti con eGFR ≤ 30 ml/min/1.73 m²¹². Il profilo di tollerabilità del farmaco è risultato soddisfacente: vericiguat è stato ben tollerato e proseguito nel 97% della popolazione con solo il 3% di pazienti che hanno interrotto il farmaco, percentuale inferiore ai dati di mondo reale dai registri spagnoli (11.5%) e tedeschi (13.1%). La dose massima raggiunta nella survey è stata del 56%, al momento della chiusura della survey, non potendo quindi fornire dati conclusivi sulla successiva titolazione che negli studi di registro spagnoli e tedeschi raggiungevano percentuali del 78% e 36%⁷.

Un’attenzione particolare va riservata ai pazienti anziani in terapia con ARNI con valori di pressione arteriosa sistolica ≤ 100 mmHg, dove la prudenza suggerisce di iniziare con dosaggi bassi (2.5 mg/die), nonostante i dati del trial VELOCITY che hanno dimostrato la sicurezza di partire anche con dosi di 5 mg/die¹⁸.

Questi aspetti rendono vericiguat semplice da usare anche in pazienti già in terapia medica ottimizzata o in fase di titolazione. La survey dimostra una crescente confidenza nell’uso del farmaco, ma resta necessario un maggiore sforzo per implementare il suo precoce utilizzo, indipendentemente dalla terapia farmacologica in corso.

CONCLUSIONI

Il paziente che sperimenta un episodio di WHF è un paziente fragile il cui rischio residuo di eventi come morte cardiovascolare e riospedalizzazione è elevato entro i primi 12 mesi. I risultati dello studio VICTORIA dimostrano che l’uso precoce

di vericiguat migliora sensibilmente l'outcome di questi pazienti. L'esperienza della survey italiana VeriChange dimostra chiaramente come i medici che si interessano di insufficienza cardiaca hanno appreso il messaggio dello studio VICTORIA, utilizzando precocemente il farmaco nel paziente con WHF, già al primo episodio di instabilizzazione clinica e durante l'ospedalizzazione seguendo le raccomandazioni dello studio STRONG-HF. L'ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità di vericiguat rendono possibile una rapida e adeguata titolazione anche nella "real life".

RIASSUNTO

Razionale. Nonostante la terapia consigliata dalle attuali linee guida della Società Europea di Cardiologia sullo scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), persiste un importante rischio residuo di eventi avversi, specialmente dopo un episodio di aggravamento dello scompenso cardiaco (*worsening heart failure*, WHF). Lo studio VICTORIA ha dimostrato il beneficio clinico dell'aggiunta di vericiguat in questa specifica popolazione di pazienti ad alto rischio di eventi. Tuttavia, l'adozione di tale strategia nella pratica clinica reale italiana non è stata fino ad ora descritta. Obiettivo della survey VeriChange è stato quello di analizzare l'uso di vericiguat nella realtà italiana dopo la pubblicazione dello studio VICTORIA e le nuove indicazioni delle linee guida.

Materiali e metodi. La survey multicentrica VeriChange ha coinvolto 28 Centri del Nord Italia che si interessano di insufficienza cardiaca. Sono stati raccolti dati clinici anonimi aggregati su 389 pazienti con HFrEF e recente WHF. Il questionario includeva variabili demografiche, cliniche, terapeutiche ed eventi avversi.

Risultati. Il 68% dei pazienti era in classe funzionale NYHA III-IV e il 77% presentava una frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$. Vericiguat è stato prescritto nel 54% dei casi dopo il primo episodio di WHF e nel 50% durante l'ospedalizzazione. Il 56% dei pazienti ha raggiunto la dose target di 10 mg/die, solo il 3% dei pazienti ha sospeso il farmaco per mancata tollerabilità. La terapia è stata implementata in un contesto di alta aderenza alle linee guida.

Conclusioni. Vericiguat è stato introdotto in modo precoce e sicuro nella pratica clinica italiana per pazienti con WHF, specialmente nei Centri di secondo e terzo livello. Rimane necessario promuovere una maggiore diffusione del farmaco e una precoce identificazione del WHF per ridurre il rischio residuo dei pazienti più fragili affetti da HFrEF.

Parole chiave. Aderenza terapeutica; Rischio residuo; Scompenso cardiaco; Terapia medica ottimizzata; Worsening heart failure.

BIBLIOGRAFIA

1. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk profiles in heart failure: baseline, residual worsening, and advanced heart failure risk. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007132. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132>
2. Lavalley C, Di Lullo L, Jabbour JP, et al. New challenges in heart failure with reduced ejection fraction: managing worsening events. *J Clin Med* 2023;12:6956. <https://doi.org/10.3390/jcm12226956>
3. Green SJ, Bauersachs J, Brugts JJ, et al. Worsening heart failure: nomenclature, epidemiology, and future directions: JACC review top-

ic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:413-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.023>

4. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627-39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
5. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al.; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>
6. Galván Ruiz M, Fernández de Sanmamed Girón M, Del Val Groba Marco M, et al. Clinical

profile, associated events and safety of vericiguat in a real-world cohort: the VERITA study. *ESC Heart Fail* 2024;11:4222-30. <https://doi.org/10.1002/ehf2.15032>

7. Kerwagen F, Ohlmeier C, Evers T, et al. Realworld characteristics and use patterns of patients treated with vericiguat: a nationwide longitudinal cohort study in Germany. *Eur J Clin Pharmacol* 2024;80:931-40. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03654-0>
8. Okami S, Ohlmeier C, Takeichi M, et al. Vericiguat use in patients with heart failure in real-world settings during the first year after the drug authorization in Japan. *J Clin*

APPENDICE

Partecipanti alla survey VeriChange

- Chiara Accorsi: U.O. UTIC e Cardiologia, Ospedale di Gravedona ed Uniti, Gravedona (CO)
- Eleonora Aiolfi: S.C. Cardiologia, ASST Lodi, Lodi
- Valeria Antonazzo: S.C. Cardiologia, Ospedale ASST Santi Paolo e Carlo, Milano
- PierPaolo Bocchino: S.C. Cardiologia, A.O.U. "Città della Salute e della Scienza di Torino", Torino
- Alessio Cappelleri: U.O. Cardiologia, Emodinamica ed UTIC, Humanitas Gavazzeni, Bergamo
- Lorenzo Caprini: U.C. Cardiologia - Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero, Brescia
- Antonino Cardile: U.O.S. UTIC, ASST Bergamo OVEST Treviglio-Caravaggio, Treviglio (BG)
- Fabrizio Delnevo: S.C. Cardiologia, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino
- Brunella Demichelis: S.S. UTIC Cardiologia, Ospedale Maria Vittoria, Torino
- Alessandro Galluzzo: S.C. Cardiologia, Ospedale degli Infermi, Rivoli (TO)
- Paola Ghione: S.C. Cardiologia e UTIC Ponente, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure (SV)
- Carol Gravinese: S.C. Cardiologia, A.O.U. "Città della Salute e della Scienza di Torino", Torino
- Ester Innocenti: U.O. Cardiologia, Istituto Clinico Città Studi, Milano
- Corinna Inserra: U.O.S. Cardiologia Diagnostica non Invasiva, Ospedale Nuovo di Legnano - ASST Ovest Milanese, Legnano
- Giuseppe Musumeci: S.C. Cardiologia, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino
- Savina Nodari: Dipartimento Specialità Medico-Chirurgiche Università degli Studi e Spedali Civili, Brescia
- Dimitri Paola: Centro Emostasi e Trombosi - Servizio Immunologia Clinica e Medicina Trasmfusionale, Ospedale Imperia Asl 1 Imperiese, Imperia
- Antonello Parodi: U.O.C. Cardiologia, Ospedale Padre Antero Micone, Genova
- Claudio Pedrinazzi: U.O. Cardiologia-UTIC, ASST di Crema, Crema
- Marta Pellegrino: U.O.C. Cardiologia, Ospedale Maggiore di Lodi, Lodi
- Simona Pierini: S.C. Cardiologia e U.C.C. Ospedali Bassini e Città di Sesto San Giovanni, ASST Nord Milano, Milano
- Domenica Raccagni: U.O. Cardiologia e UTIC, ASST Franciacorta - Ospedale M. Mellini, Chiari (BS)
- Silvia Rogiani: U.O. Cardiologia 1, ASST Sette Laghi, Varese
- Francesco Tafuni: U.O. Cardiologia, ASST Garda - Ospedale di Desenzano del Garda, Desenzano del Garda (BS)
- Matteo Toma: U.O.C. Malattie dell'Apparato Cardiovascolare e UTIC, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Med 2024;13:3222. <https://doi.org/10.3390/jcm13113222>

9. Gheorghade M, Greene SJ, Butler J, et al.; SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA* 2015;314:2251-62. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15734>

10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

11. Januzzi JL Jr, Ahmad T, Mulder H, et al. Natriuretic peptide response and outcomes in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1205-17. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.055>

12. Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. Re-

nal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFref) trial. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1313-21. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2221>

13. Oliva F, Orso F, Colivichi F, et al. Medical treatments in patients with ambulatory heart failure: first data from the BRINGUP3 Heart Failure study. *J Card Fail* 2025 Mar 20. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2025.02.019> [Epub ahead of print].

14. Greene SJ, Bauersachs J, Brugts JJ, et al. Management of worsening heart failure with reduced ejection fraction: JACC Focus Seminar 3/3. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:559-71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.057>

15. Okumura N, Takahashi J, Fujii T, et al. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting: evidence from the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality

and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Circulation* 2016;133:2254-62. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020729>

16. Docherty KF, Jhund PS, Anand I, et al.. Effect of dapagliflozin on outpatient worsening of patients with heart failure and reduced ejection fraction: a prespecified analysis of DAPA-HF. *Circulation* 2020;142:1623-32. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047480>

17. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of uptitration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONGHF): a multinational, openlabel, randomised, trial. *Lancet* 2022;400:1938-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)

18. Greene SJ, Corda S, McMullan CJ, et al. Safety and tolerability of a 5 mg starting dose of vericiguat among patients with heart failure: the VELOCITY study. *Eur J Heart Fail* 2025 May 19. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3699>