

**I NUOVI FARMACI PER IL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO.
Una nuova arma per i cardiologi e la Medicina Generale**



Maria Grazia Baldin

Palmanova 19 Maggio 2022

ESC 2021

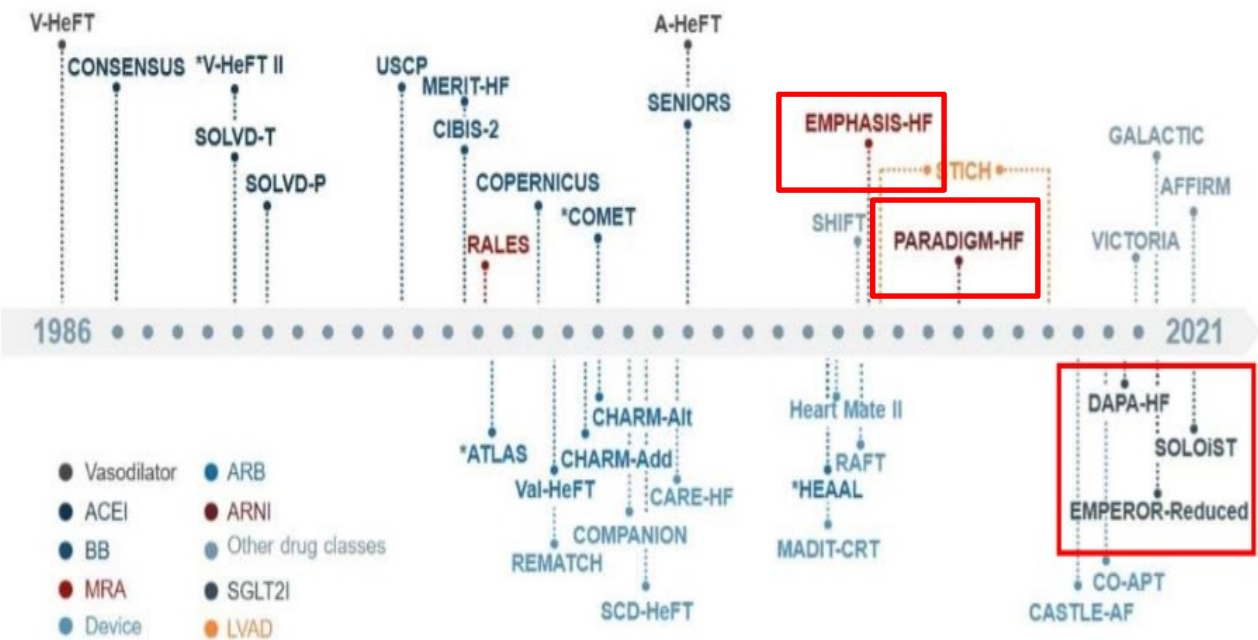
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Un ACE-inibitore è raccomandato nei pazienti con SC a FE ridotta per ridurre il rischio di ospedalizzazioni per SC e la mortalità.	I	A
Un beta-bloccante è raccomandato nei pazienti con SC a FE ridotta, stabile, per ridurre il rischio di ospedalizzazioni per SC e la mortalità.	I	A
Un antagonista recettoriale dei mineralcorticoidi è raccomandato nei pazienti con SC a FE ridotta per ridurre il rischio di ospedalizzazioni per SC e la mortalità.	I	A
Dapagliflozin ed empagliflozin sono raccomandati nei pazienti con SC a FE ridotta per ridurre il rischio di ospedalizzazioni per SC e la mortalità.	I	A
Sacubitril/valsartan è raccomandato, in sostituzione a un ACE-inibitore, nei pazienti con SC a FE ridotta per ridurre il rischio di ospedalizzazioni per SC e la mortalità.	I	B

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; FE, frazione di eiezione; SC, scompenso cardiaco.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

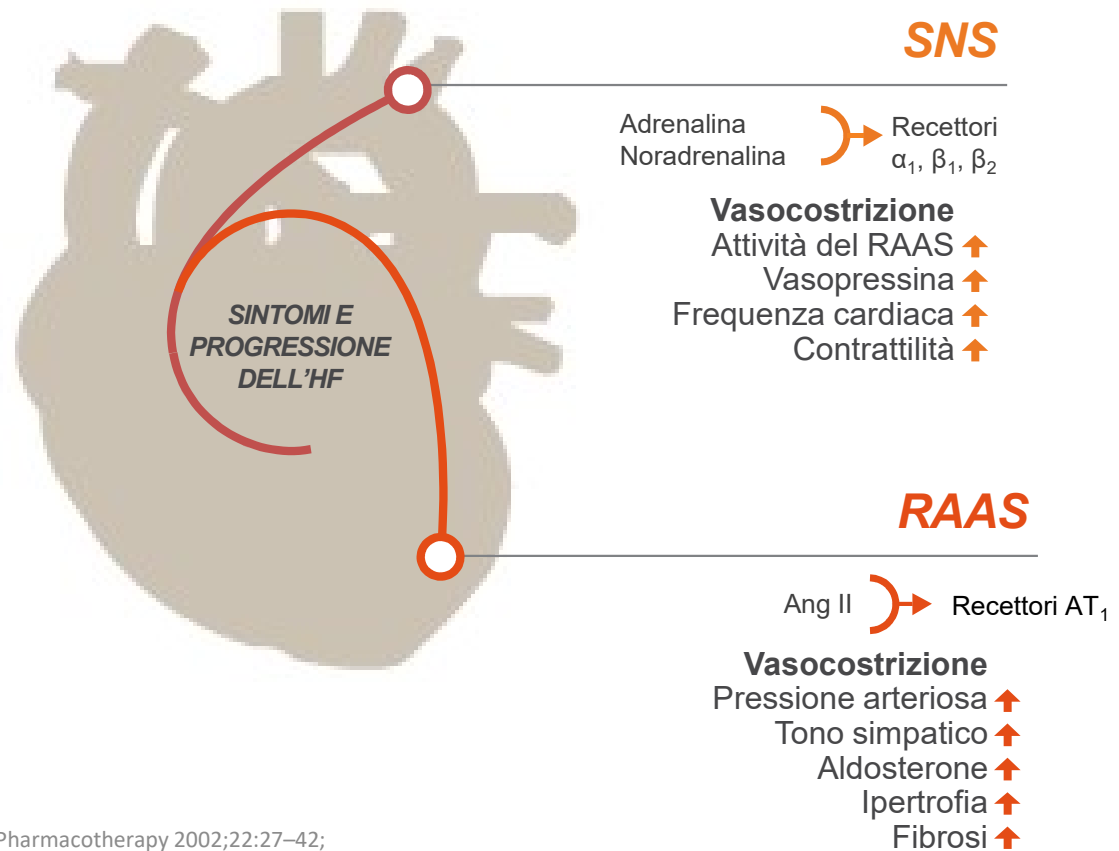
Positive Outcome Trials in HFrEF (or Subsets Thereof)



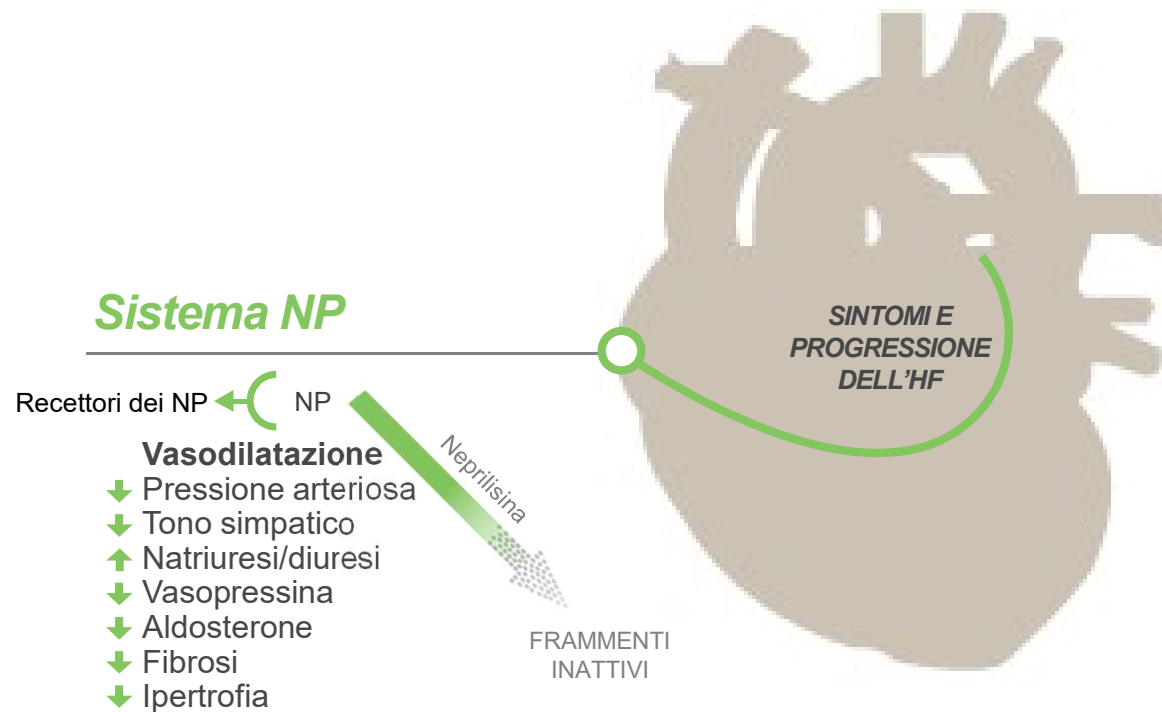
Slide courtesy of Andrew JS Coats, DM, DSc, MBA.

*Dose-response or comparative study

Nell'HF il SNS e il RAAS sono attivati in maniera inappropriata e sono responsabili di molte risposte fisiopatologiche che contribuiscono alla progressione della malattia

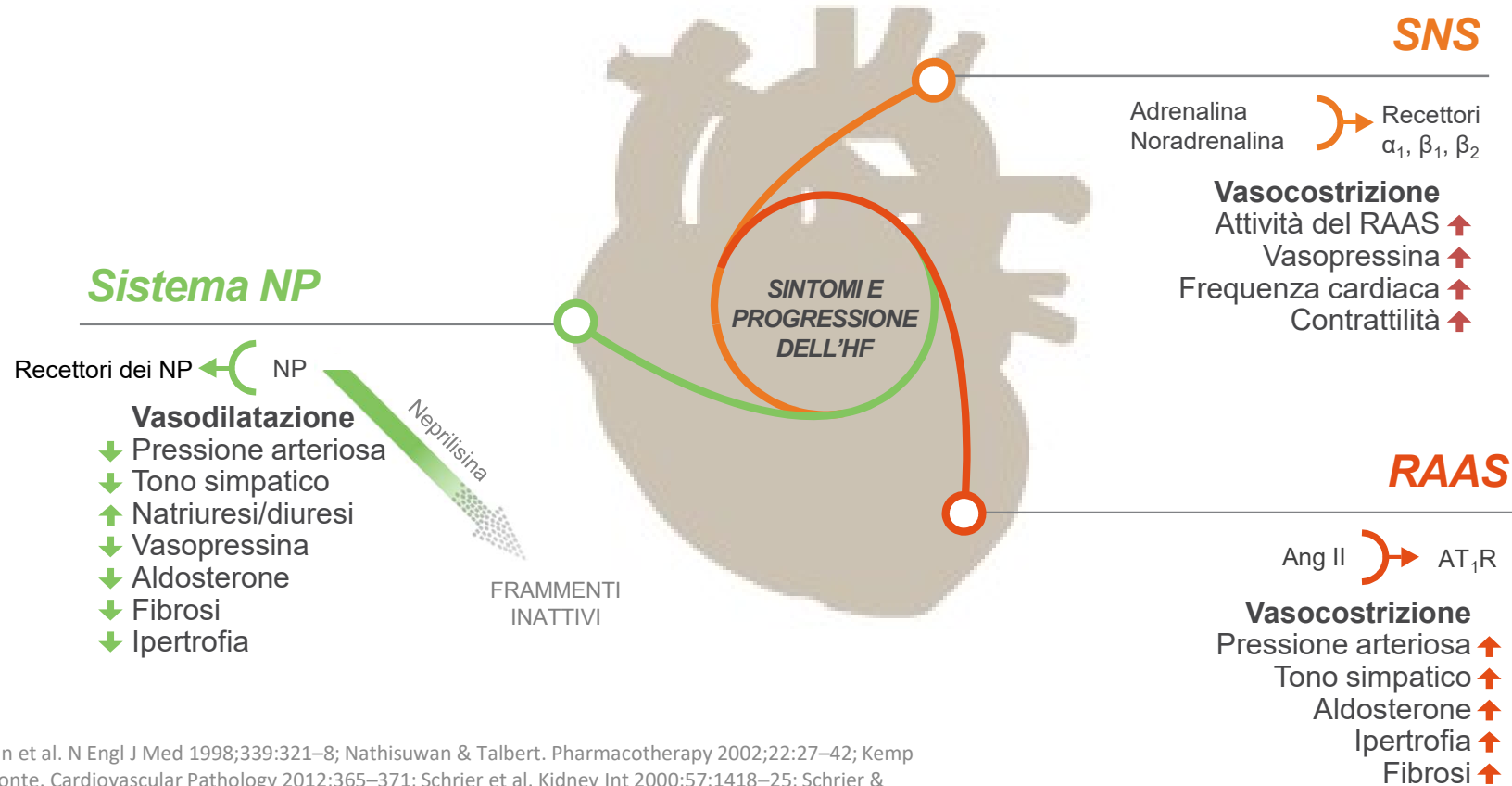


Peptidi natriuretici (NP) riducono i sintomi e la progressione dell'HF



Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27–42; Kemp & Conte. Cardiovascular Pathology 2012;365–371; Schrier et al. Kidney Int 2000;57:1418–25; Schrier & Abraham N Engl J Med 2009;341:577–85; Boerrigter & Burnett. Expert Opin Invest Drugs 2004;13:643–52; Ferro et al. Circulation 1998;97:2323–30; Brewster et al. Am J Med Sci 2003;326:15–24

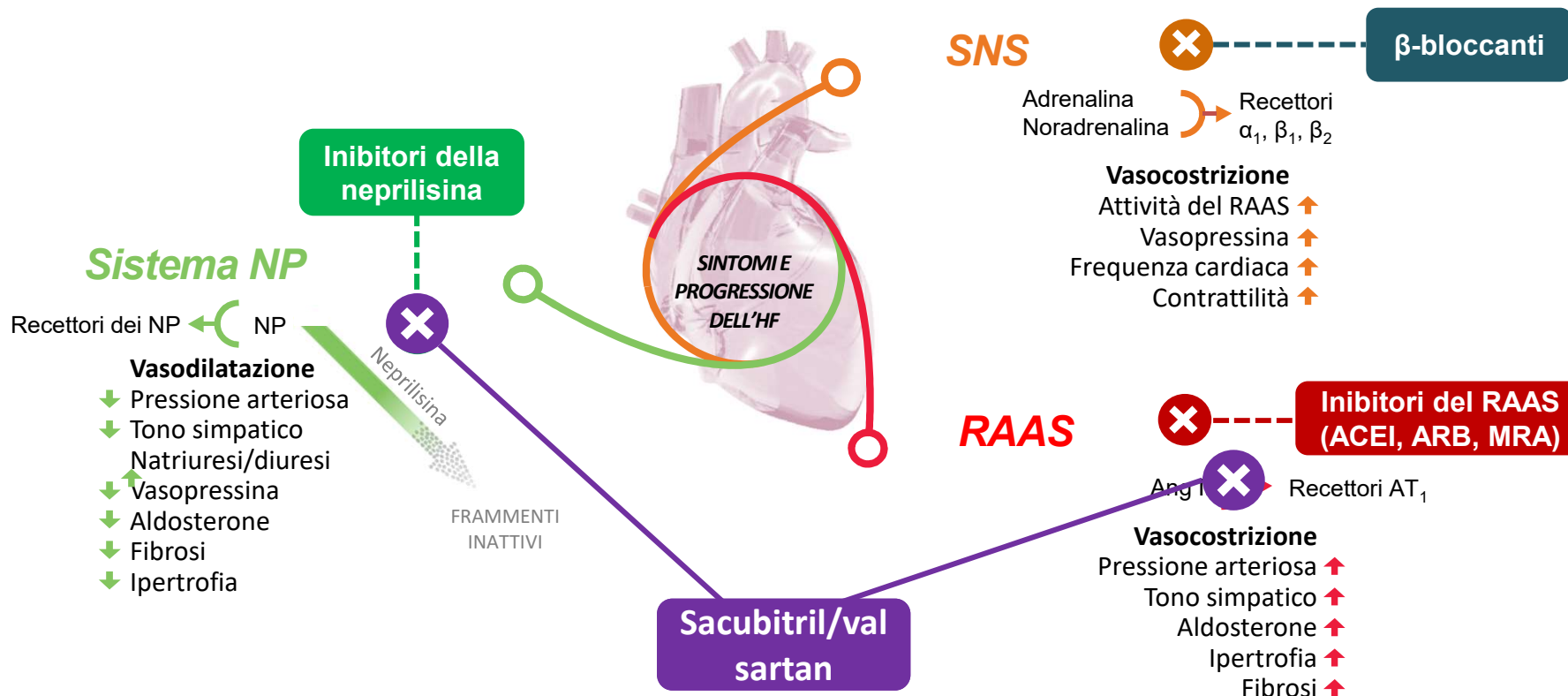
Con il progredire dell'HF, l'attivazione del RAAS e del SNS assume un ruolo negativo progressivamente crescente



Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27–42; Kemp & Conte. Cardiovascular Pathology 2012;365–371; Schrier et al. Kidney Int 2000;57:1418–25; Schrier & Abraham N Engl J Med 2009;341:577–85; Boerrigter & Burnett. Expert Opin Invest Drugs 2004;13:643–52; Ferro et al. Circulation 1998;97:2323–30; Brewster et al. Am J Med Sci 2003;326:15–24



Sacubitril/valsartan è il primo farmaco che dimostra un significativo beneficio clinico, con un potenziamento del sistema NP nell'HF cronico con frazione d'eiezione ridotta



Sacubitril/valsartan: potenziamento dei peptidi natriuretici e di altri peptidi vasoattivi, con simultanea soppressione del RAAS

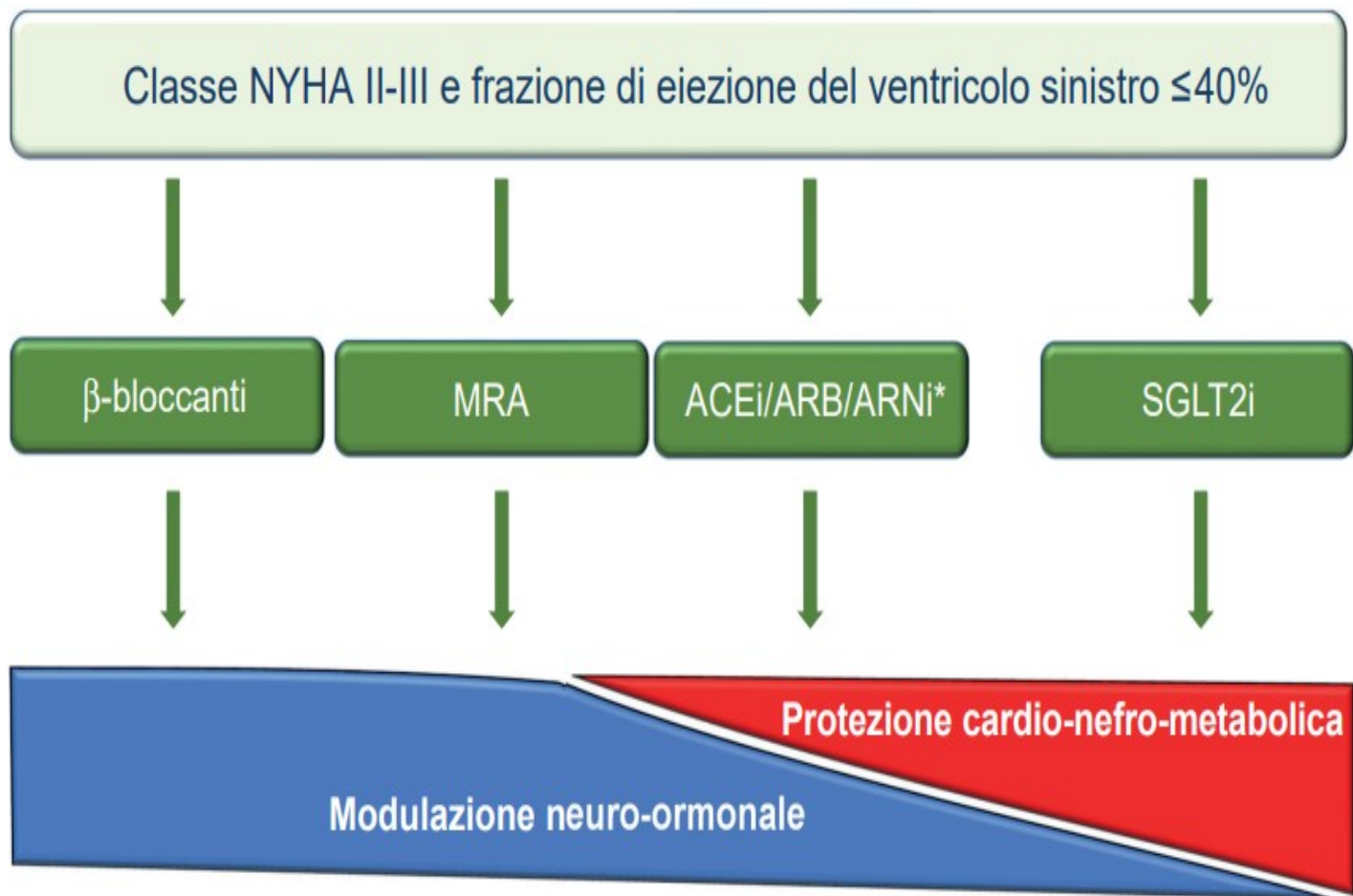
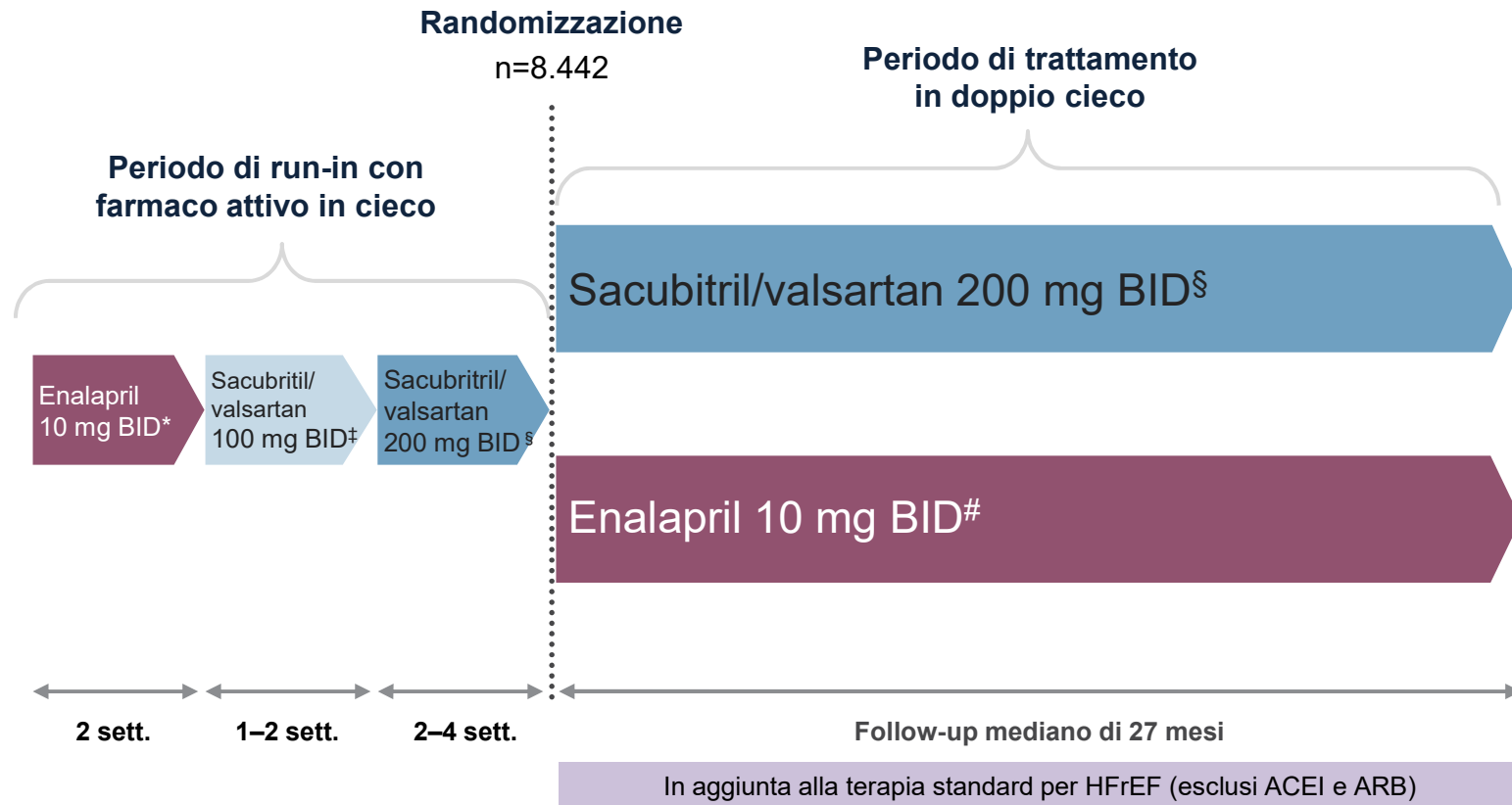


Figura 1. L'approccio farmacologico nel paziente con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta. L'uso combinato delle diverse classi farmacologiche agisce in maniera sinergica su diversi meccanismi d'azione, consentendo un maggiore beneficio prognostico.



PARADIGM-HF: disegno dello studio



*Enalapril 5 mg BID (10 mg TDD) per 1-2 settimane seguito da enalapril 10 mg BID (20 mg TDD) come dose ottimale di partenza del run-in per quei pazienti trattati con ARB o ACEI a bassa dose; ‡200 mg TDD; §400 mg TDD; #20 mg TDD

McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:1062-73; McMurray et al. Eur J Heart Fail 2014;16:817-25; McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004

Studio PARADIGM-HF: criteri chiave di inclusione

- HF cronico di classe funzionale NYHA II–IV con LVEF $\leq 35\%$ *
- Livelli di BNP (o NT-proBNP) come segue:
 - ≥ 150 (o ≥ 600 pg/ml), oppure
 - ≥ 100 (o ≥ 400 pg/ml) e un'ospedalizzazione per HFrEF entro gli ultimi 12 mesi
- Trattamento stabile per ≥ 4 settimane con un ACEI o un ARB# e un β -bloccante
- Per tutti i pazienti si deve considerare un antagonista dell'aldosterone (con un trattamento con una dose stabile per ≥ 4 settimane, se somministrato)

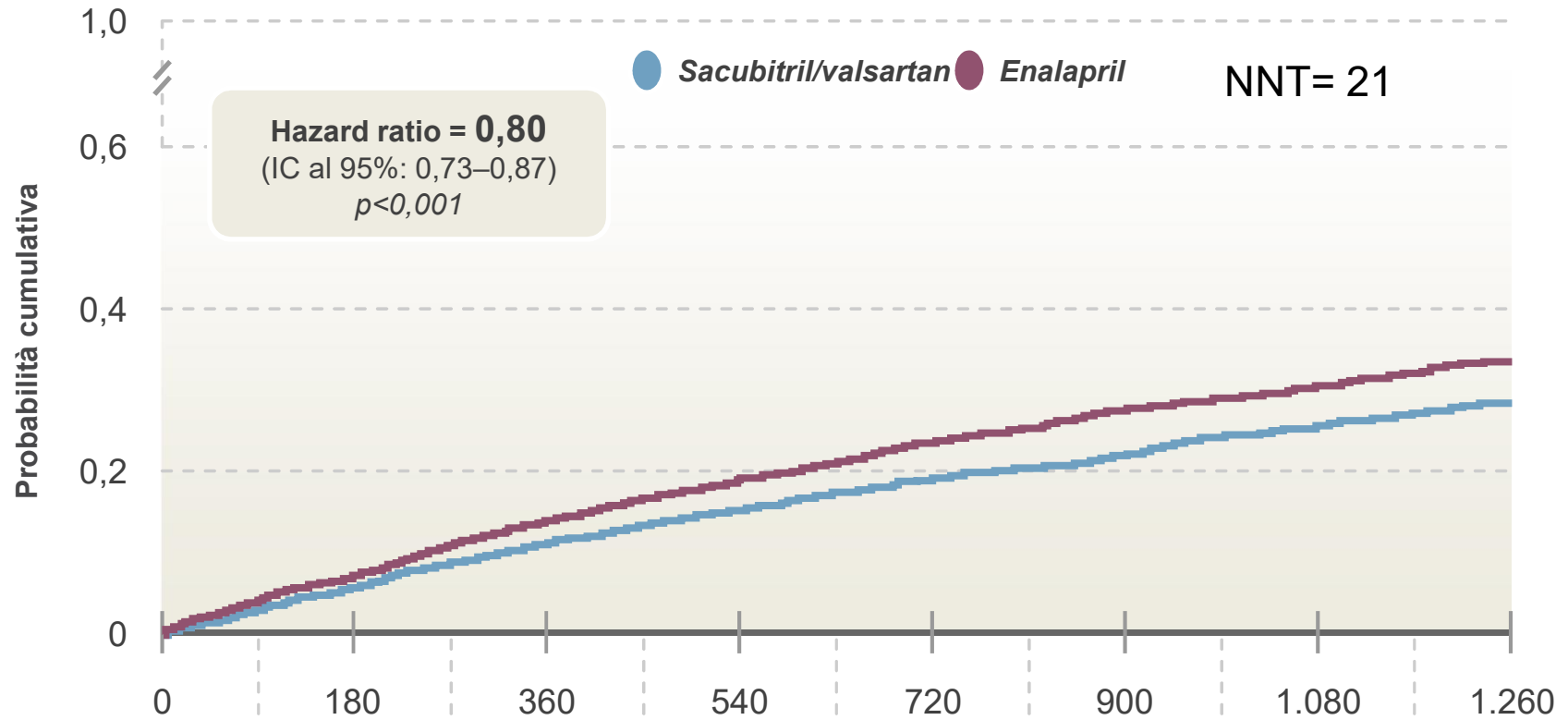
*Nel protocollo originale il criterio di inclusione della frazione d'eiezione era $\leq 40\%$; #Dosaggio equivalente a ≥ 10 mg/die di enalapril.

Studio PARADIGM-HF: criteri chiave di esclusione

- eGFR <30 ml/min/1,73 m² allo screening, alla fine del run-in con enalapril o alla randomizzazione, oppure una riduzione >35% della eGFR tra lo screening e la fine del run-in con enalapril oppure tra lo screening e la randomizzazione
- Potassio sierico >5,2 mmol/l allo screening OPPURE >5,4 mmol/l alla fine del run-in con enalapril o alla fine del run-in con sacubitril/valsartan
- Necessità di trattamento con ACEI e/o ARB
- Ipotensione sintomatica, PAS <100 mmHg allo screening, OPPURE PAS <95 mmHg alla fine del run-in con enalapril o alla randomizzazione
- Anamnesi positiva per angioedema
- HF scompensato acuto in atto
- Anamnesi positiva per grave pneumopatia
- Sindrome coronarica acuta, ictus, attacco ischemico transitorio, intervento chirurgico cardiaco, alla carotide o altro intervento di chirurgia maggiore, PCI o angioplastica carotidea entro i **3 mesi** precedenti lo screening



End point primario: decesso per cause CV o prima ospedalizzazione per HF



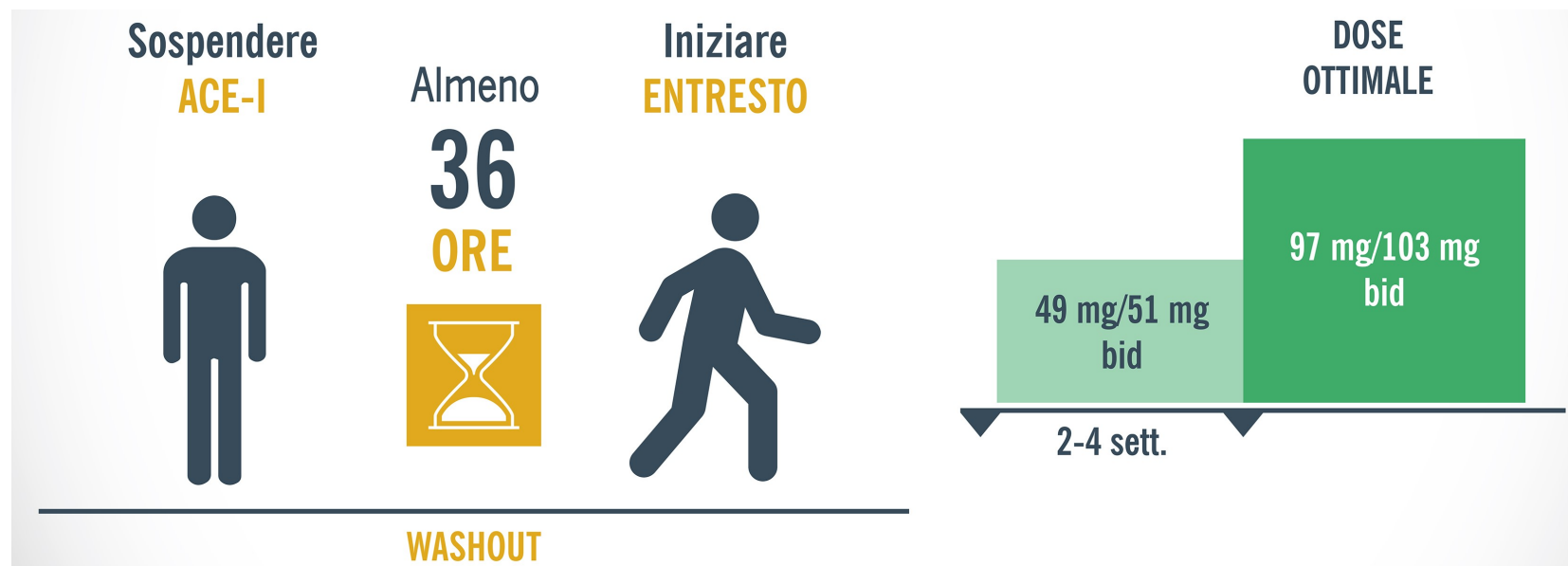
	N° a rischio							
	0	180	360	540	720	900	1.080	1.260
Sacubitril/valsartan	4.187	3.922	3.663	3.018	2.257	1.544	896	249
Enalapril	4.212	3.883	3.579	2.922	2.123	1.488	853	236

McMurray et al. N Engl Med 2014;371:993–1004.

Sacubitril/valsartan nella pratica clinica: washout e titolazione¹

Sacubitril/valsartan è indicato in pazienti adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica con ridotta frazione di eiezione¹

Come iniziare la terapia con sacubitril/valsartan¹ – Già in terapia con ACE-I*



*Al dosaggio raccomandato. Per ulteriori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Sacubitril/valsartan nella pratica clinica: washout e titolazione¹

Sacubitril/valsartan è indicato in pazienti adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica con ridotta frazione di eiezione¹

Come iniziare la terapia con Sacubitril/valsartan¹ – Già in terapia con **sartano***



*Al dosaggio raccomandato. Per ulteriori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.


The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 21, 2019

VOL. 381 NO. 21

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

J.J.V. McMurray, S.D. Solomon, S.E. Inzucchi, L. Køber, M.N. Kosiborod, F.A. Martinez, P. Ponikowski, M.S. Sabatine, I.S. Anand, J. Böhlávek, M. Böhm, C.-E. Chiang, V.K. Chopra, R.A. de Boer, A.S. Desai, M. Diez, J. Drozd, A. Dukát, J. Ge, J.G. Howlett, T. Katova, M. Kitakaze, C.E.A. Ljungman, B. Merkely, J.C. Nicolau, E. O'Meara, M.C. Petrie, P.N. Vinh, M. Schou, S. Tereshchenko, S. Verma, C. Held, D.L. DeMets, K.F. Docherty, P.S. Jhund, O. Bengtsson, M. Sjöstrand, and A.-M. Langkilde, for the **DAPA-HF Trial** Committees and Investigators 

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

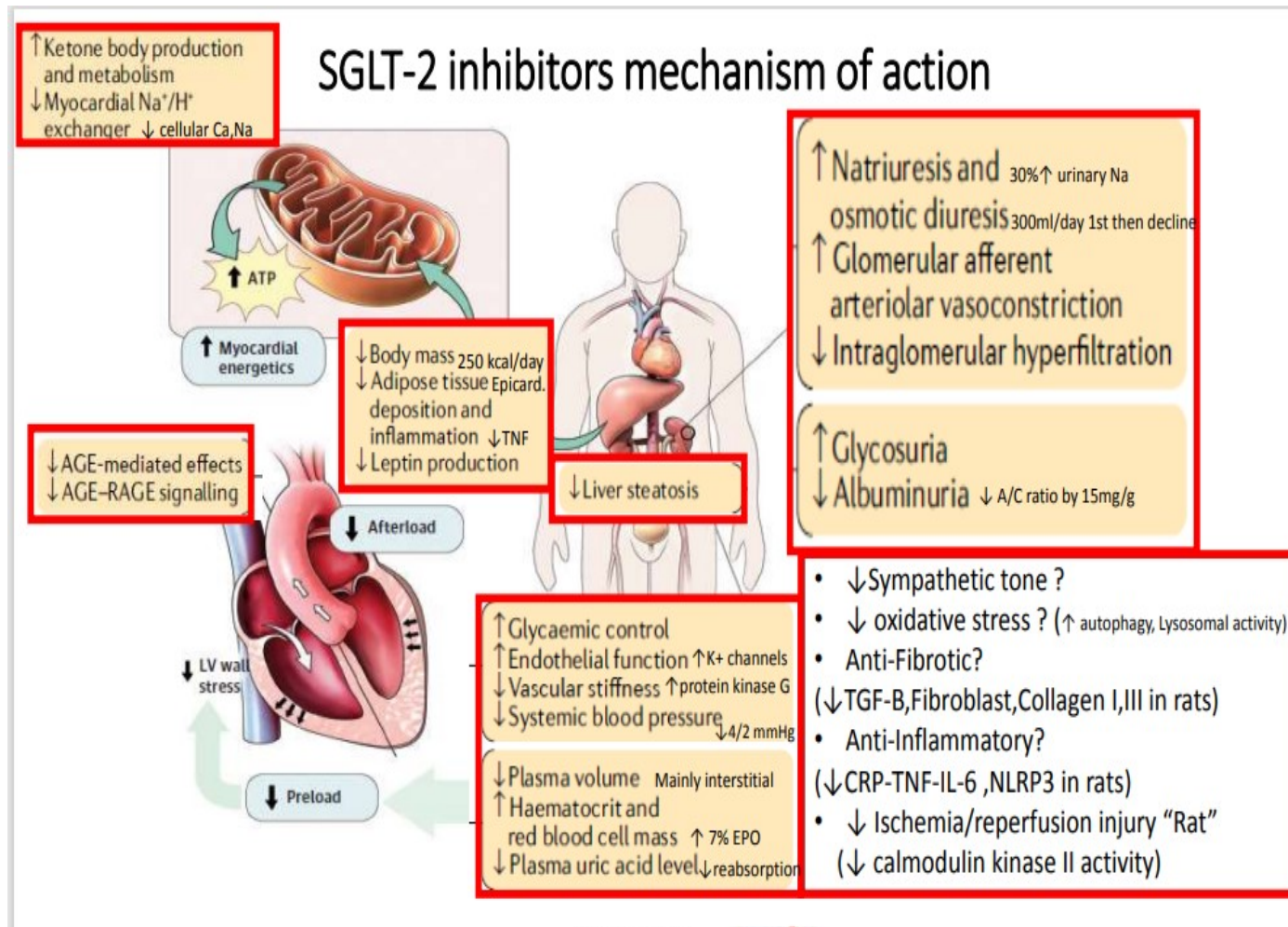
OCTOBER 8, 2020

VOL. 383 NO. 15

Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure

M. Packer, S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, S.J. Pocock, P. Carson, J. Januzzi, S. Verma, H. Tsutsui, M. Brueckmann, W. Jamal, K. Kimura, J. Schnee, C. Zeller, D. Cotton, E. Bocchi, M. Böhm, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure, N. Giannetti, S. Janssens, J. Zhang, J.R. Gonzalez Juanatey, S. Kaul, H.-P. Brunner-La Rocca, B. Merkely, S.J. Nicholls, S. Perrone, I. Pina, P. Ponikowski, N. Sattar, M. Senni, M.-F. Seronde, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, C. Wanner, and F. Zannad, for the **EMPEROR-Reduced** Trial Investigators*

La “serendipity” degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2: un nuovo paradigma nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta



Verma et al, JAMA 2017

primary composite outcome

- worsening heart failure (hospitalization or an urgent visit resulting in intravenous therapy for heart failure)
- or death from cardiovascular

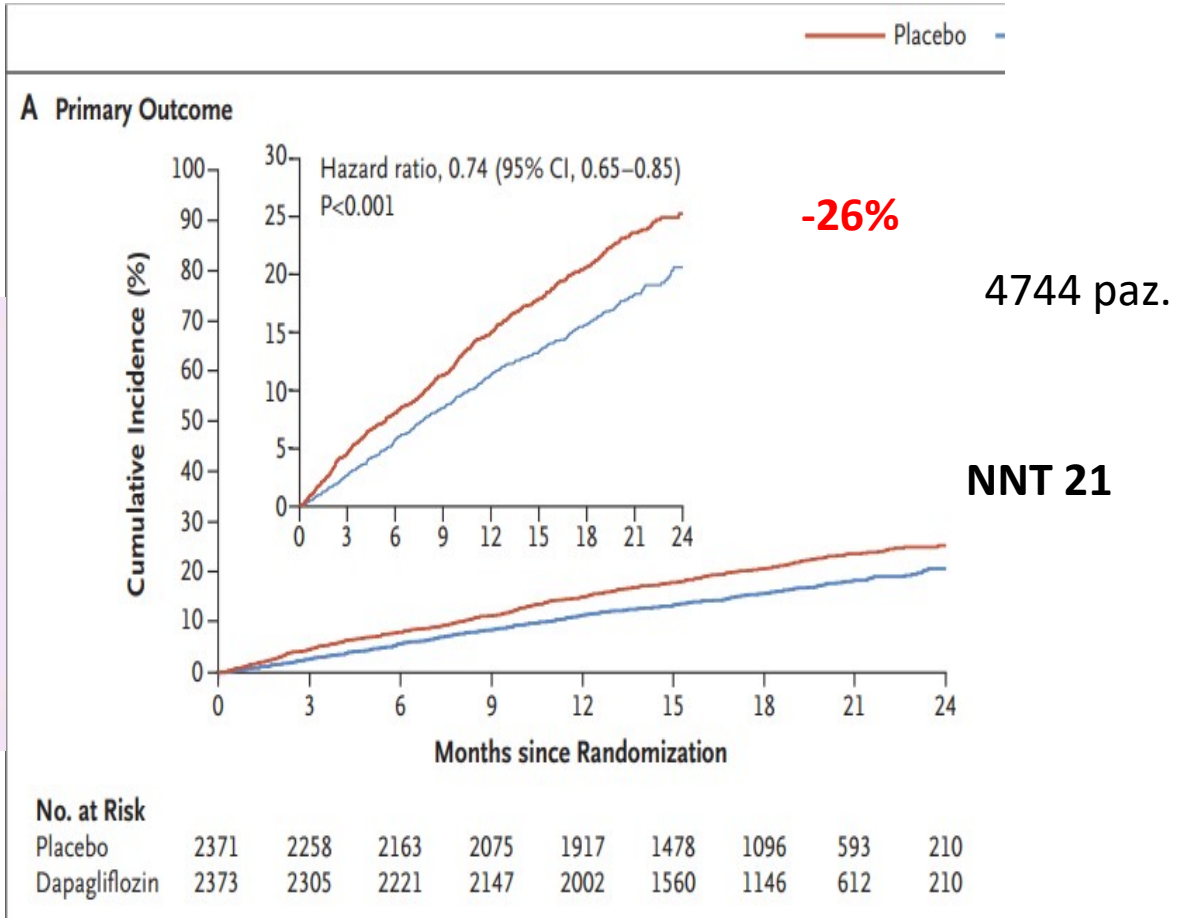
55% senza diabete
41 % IRC

Inclusion:

- NYHA class II-IV
- LVEF $\leq 40\%$
- NT-proBNP ≥ 600 pg/ml*

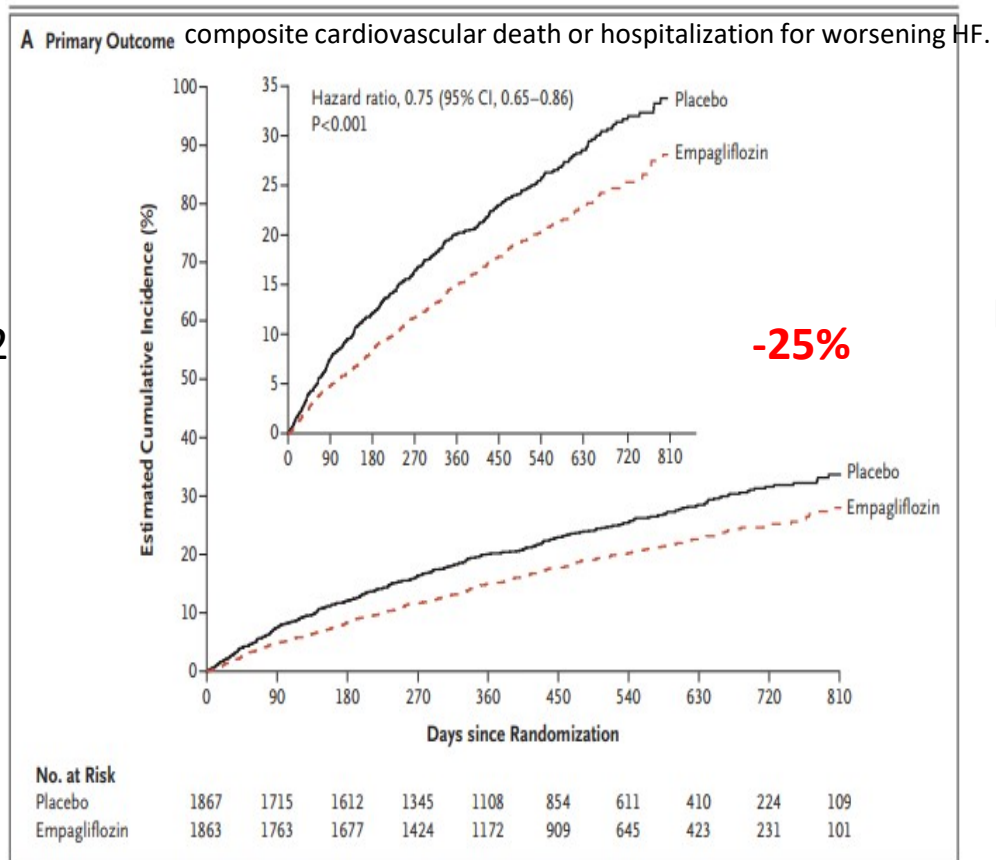
Exclusion:

- eGFR < 30 ml/min/1.73 m²
- SBP < 95 mmHg
- type 1 diabetes



3730 paz

FEVS = \approx 40%
CF II-IV NYHA
48% IRC
50% non diabetic
<60 ml/min/1.73 m²



NNT 19

Emperor reduced 2020

The second secondary outcome was the rate of the decline in the estimated GFR

Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

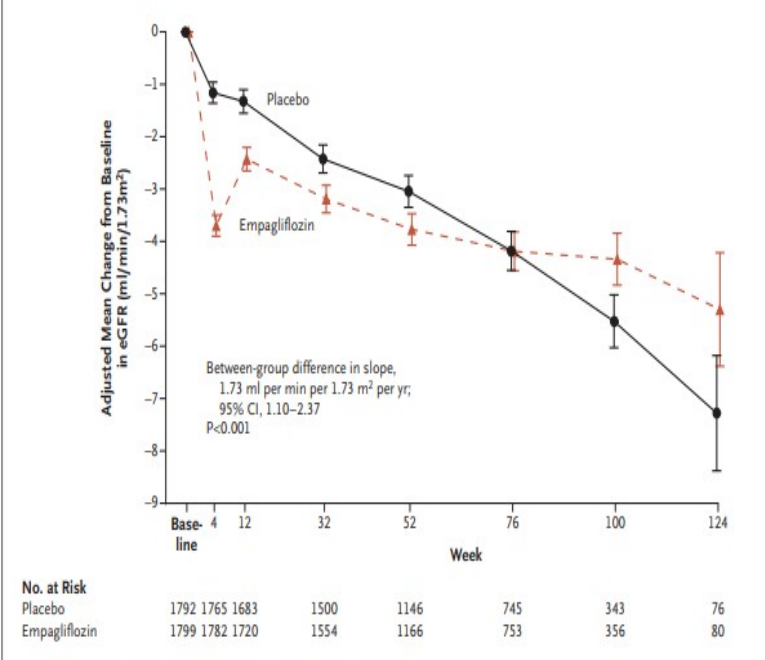
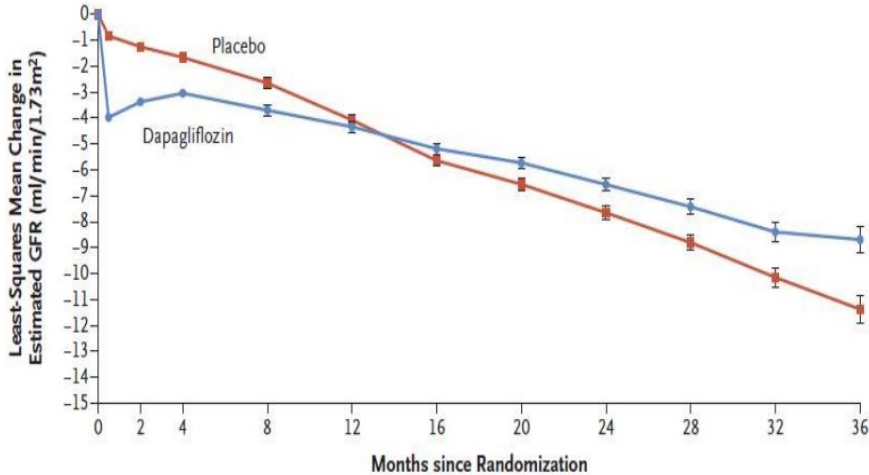
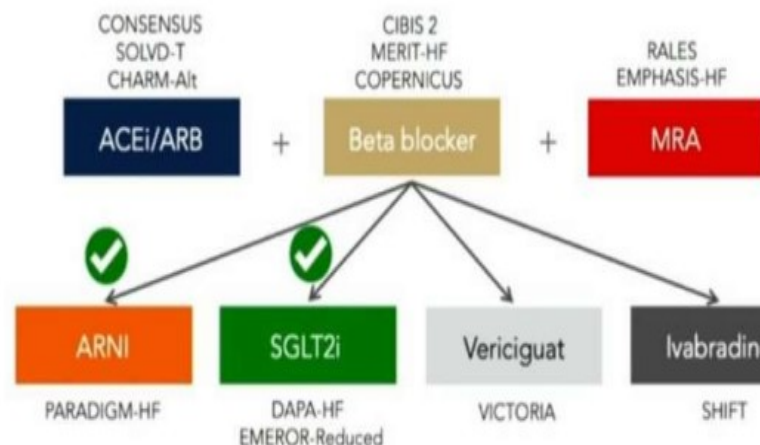


Figure 3. Changes in the Estimated Glomerular Filtration Rate.
 Shown are the adjusted mean changes from baseline in the estimated GFR, as calculated with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation. The I bars indicate the standard error. The on-treatment data were analyzed with the use of a mixed model for repeated measures that included age and baseline estimated GFR as linear covariates and sex, region, baseline left ventricular ejection fraction, baseline diabetes status, last projected visit

- Advantages of SGLT-2i**
- Once daily
 - No need for up titration
 - Few side effects

Quadruple therapy (ARNI+BB+MRA-SGLT-2i)
 Number needed to treat to prevent one death= 3.9

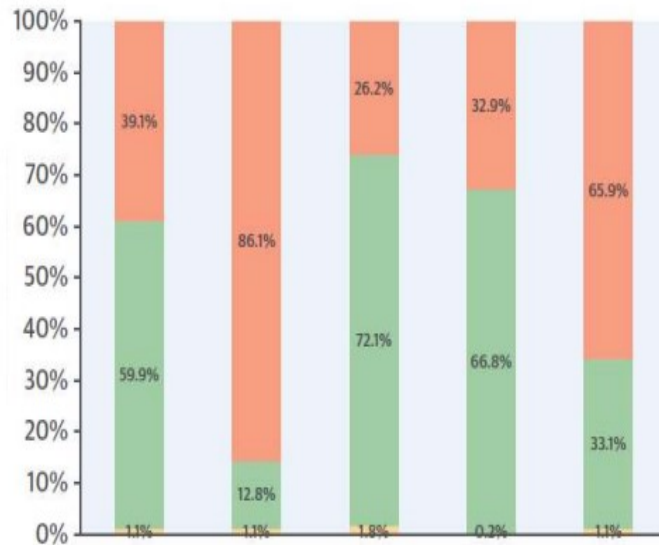
Pharmacologic Approaches to HF with Reduced EF (HFrEF)



Evidence-based therapy	Relative risk reduction in all-cause mortality, %	Mortality at 24 mo, %	Absolute reduction in all-cause mortality, %
None	NA	35	NA
ARNI (vs imputed placebo)	28	25	10
β-Blocker	35	16	9
Aldosterone antagonist	30	12	5
SGLT2-i	17	10	2
Quadruple therapy ^b	73	10	26

The CHAMP-HF Registry

3185 HFREF patients
150 US centers



ACEI/ARB ARNI ACEI/ARB/ARNI Beta-Blocker MRA

Without Contraindication and Not Treated
Treated
With Contraindication

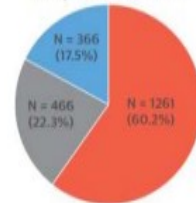
% of patients reaching the target dose

- ARNI (14%)
- ACEI/ARB (17%)
- Beta-blocker (28%)
- MRA therapy (77%)
- ACEI+BB+MRA (1%)

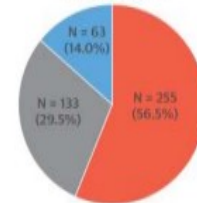
Current gap in GDMT

- Need uptitration

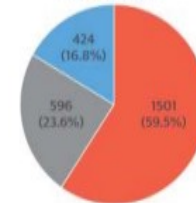
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)/Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)



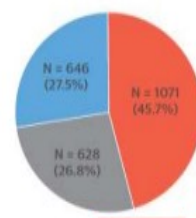
Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibitor (ARNI)



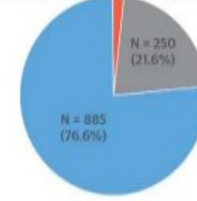
ACEI/ARB/ARNI



Beta-Blocker



Mineralocorticoid Receptor Antagonist (MRA)



<50% 50 to <100% ≥100%

Fda

Fda approva empagliflozin per il trattamento dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata

🕒 *Domenica 27 Febbraio 2022* ✎ *Redazione*

0

CONDIVISIONI

 Condividi

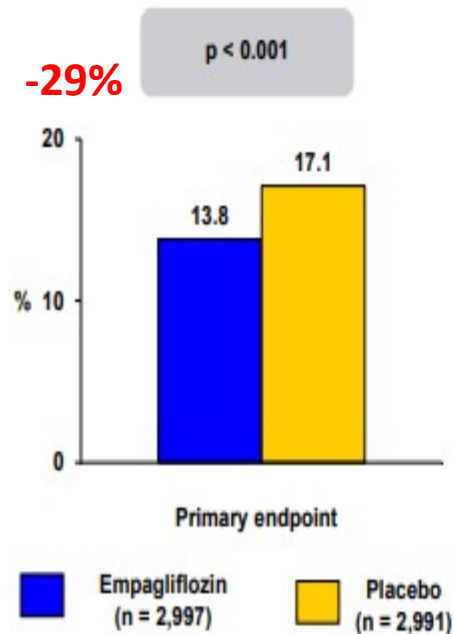
 Tweet

 Condividi

L'Fda ha annunciato che empagliflozin è ora approvato per il trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca con eiezione preservata (HFpEF), rendendolo il primo inibitore del cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2) ad essere autorizzato per questi pazienti, un gruppo per il quale pochi trattamenti si sono dimostrati efficaci.

Trial Description: Patients with HFpEF (EF >40%) were randomized in a 1:1 fashion to either empagliflozin 10 mg or placebo, irrespective of diabetes status. Patients were followed for a median of 26.2 months.

NNT 31



RESULTS

- Primary endpoint, CV death or HF hospitalization, for empagliflozin vs. placebo: 13.8% vs. 17.1% (HR = 0.79 95% CI 0.69 – 0.9; p < 0.001)
- CV death: 7.3% vs. 8.2% (p>0.05); HF hospitalization: 8.6% vs. 11.8% (HR 0.71, 95% CI 0.60-0.83); All-cause mortality: 13.4% vs. 14.2% (p > 0.05)
- Composite renal outcome: 3.6% vs. 3.7% (p > 0.05)

CONCLUSIONS

- Empagliflozin is superior to placebo in improving HF outcomes among patients with HFpEF (EF >40%)
- The benefit was largely driven by reduction in HF hospitalization without significant difference on mortality
- HF hospitalization reduction was seen in patients with and without diabetes.

Anker SD, et al. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61.

Developed by Dr. Neil Keshvani in collaboration with the ACC.org Editorial Board

Date: November 10, 2021

Clinical Topics: Arrhythmias and Clinical EP, Diabetes and Cardiometabolic Disease, Geriatric Cardiology, Heart Failure and Cardiomyopathies, Prevention, Atrial Fibrillation/Supraventricular Arrhythmias, Acute Heart Failure, Heart Failure and Cardiac Biomarkers