

Novità dall'ESC 2019. Presentazione dei risultati di due importanti trial.

Manuela Benvenuto, M. D. ¹, Leonarda Cassaniti, M. D. ²

¹ U.O.C. Cardiologia-UTIC-Emodinamica Ospedale G. Mazzini – Teramo

² U.O.C. Cardiologia - UTIC Ospedale E. Muscatello – Augusta, Siracusa

Siamo sicuri che gran parte di voi è già a conoscenza dei risultati dei trial presentati al Congresso ESC 2019, ma abbiamo pensato, comunque, di segnalarvi i risultati di due dei trial tra i più attesi.

Il **DAPA-HF** aveva l'obiettivo di dimostrare il possibile beneficio del Dapagliflozin, un inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con funzione sistolica compromessa *indipendentemente dalla presenza di malattia diabetica*. Lo studio ha arruolato 4.744 pazienti con insufficienza cardiaca e ridotta frazione di eiezione, che sono stati randomizzati a trattamento a dapagliflozin 10 mg una volta al giorno o placebo. L'endpoint primario composito era basato sul primo episodio di peggioramento dell'insufficienza cardiaca (ricovero per insufficienza cardiaca o visita urgente per insufficienza cardiaca che richiedeva terapia endovenosa) o morte per cause cardiovascolari. I trattamenti assegnati sono stati somministrati in aggiunta alla terapia standard: il 94% ha ricevuto un inibitore della conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina o un inibitore del recettore dell'angiotensina-neprilisina; il 96% un beta-bloccante ed il 71% ha assunto un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi. Nel corso di un follow-up mediano di 18,2 mesi, l'outcome primario si è verificato in 386 su 2.373 pazienti (16,3%) nel gruppo dapagliflozin e in 502 su 2.371 pazienti (21,2%) nel gruppo placebo (HR 0,74; 95% CI: 0,65-0,85; $p < 0,00001$).

La significativa riduzione del rischio ottenuta con la somministrazione di dapagliflozin permaneva anche analizzando separatamente il primo episodio di peggioramento dell'insufficienza cardiaca (HR 0,70; 95% CI: 0,59-0,83; $p < 0,00004$) ed il decesso per cause cardiovascolari (HR 0,82; 95% CI: 0,69-0,98; $p = 0,029$).

Si è osservata, infine, anche una riduzione di morte per tutte le cause (RRR 17%; $p = 0,022$) ed un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Ma il dato ancor più rilevante proveniente da questo studio è che l'effetto favorevole non varia nei pazienti diabetici e nei pazienti non diabetici. Un risultato che conferma le enormi aspettative di questa classe di farmaci che comprende oltre al dapagliflozin, empagliflozin e canagliflozin, e si aggiunge alla loro già dimostrata capacità di ridurre, nei pazienti diabetici, il rischio di ospedalizzazione scompenso cardiaco, la mortalità e la progressione del danno renale.

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=24&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjnr-bmOzkAhXowAIHJaJSCfEQFjAXegQIBhAB&url=https%3A%2F%2Fwww.nejm.org%2Fdoi%2F10.1056%2FNEJMoa1911303&usq=AOvVaw3sHsjqEoQ-3AG_Z5Z7LtH5

Il **PARAGON-HF** era stato disegnato per verificare l'efficacia del sacubitril / valsartan nei pazienti con HFpEF. Un totale di 4.822 pazienti con segni e sintomi di insufficienza cardiaca, frazione di eiezione ventricolare sinistra $\geq 45\%$, evidenza di aumento del peptide natriuretico e cardiopatia strutturale sono stati randomizzati a sacubitril / valsartan o valsartan. L'endpoint primario composito era basato sui ricoveri per insufficienza cardiaca totali (primi e ricorrenti) e morte cardiovascolare.

La terapia con sacubitril/valsartan ha ridotto l'endpoint primario (RR 0,87; 95% 0,75–1,01; $p =$

0,059), sebbene questa riduzione era appena al di sotto della significatività statistica ed era guidata da un declino del ricovero per insufficienza cardiaca senza effetti sulla morte cardiovascolare o sulla mortalità per tutte le cause.

È importante sottolineare che c'era eterogeneità nella popolazione rispetto alla risposta al trattamento. In particolare, vi è stato un beneficio maggiore nei pazienti con una frazione di eiezione inferiore alla mediana del 57%, con una riduzione del 22% (ratio rate 0,78; IC 95% 0,64-0,95) e nelle donne, con una riduzione del 28% (ratio rate 0,73; 95% CI 0,59-0,90) nell'endpoint primario.

Il Prof. Solomon, commentando lo studio, ha osservato che i risultati all'estremità inferiore dell'intervallo della frazione di eiezione dovrebbero essere considerati alla luce dello studio PARADIGM-HF che ha mostrato benefici sostanziali in quelli con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione inferiore al 40%. Il beneficio di sacubitril / valsartan osservato in PARADIGM-HF potrebbe estendersi, alla luce dei risultati del PARAGON-HF, ai pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione al di sotto del range normale, compresi quelli designati HFmrEF. Una considerazione questa che andrà valutata in prospettiva.

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiK2ljQmOzkAhWD26QKHdgRDx8QFjABegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.nejm.org%2Fdoi%2Ffull%2F10.1056%2FNEJMoa1908655&usg=AOvVaw1NMy7Y1JBeBxg8pJDe4HW6>