

## I Trial sullo scompenso cardiaco presentati al Congresso ESC 2020



### EMPEROR - Reduced (a cura di Mauro Gori)

Lo **Studio EMPEROR - Reduced** ha dimostrato la superiorità di empagliflozin, un farmaco ipoglicemizzante inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) a livello del renale, rispetto al placebo nel migliorare l'outcome di pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF). I 3730 pazienti arruolati erano sintomatici per dispnea (classe NYHA II-IV), avevano valori di FE  $\leq 40\%$  e potevano avere o meno il diabete mellito. Tra i criteri di inclusione vi erano inoltre un ricovero per scompenso cardiaco negli ultimi 12 mesi, un valore elevato di peptide natriuretico (NT-proBNP  $\geq 600$  pg/ml se FE  $\leq 30\%$ ;  $\geq 1000$  pg/ml se EF 31-35%;  $\geq 2500$  pg/ml se EF  $> 35\%$ ) con valore soglia superiore raddoppiato in caso di fibrillazione atriale, l'assenza di scompenso acuto.

In questo trial randomizzato doppio cieco 1863 pazienti sono stati assegnati a empagliflozin 10 mg e 1867 a placebo. La proporzione di pazienti trattati con i farmaci raccomandati per l'insufficienza cardiaca era elevata (94% betabloccanti, 71% antagonista del recettore dei mineralcorticoidi, 70% ACE-inibitori o sartani, 19% inibitore del recettore dell'angiotensina-nepрилisina). L'età media era 67 anni, 24% dei pazienti erano donne. 75% erano in II classe funzionale NYHA, la FE media era 27%. Metà dei pazienti avevano il diabete di tipo 2 e circa la metà avevano una ridotta velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Durante un follow-up mediano di 16 mesi l'outcome primario, morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, è stato del 19,4% per empagliflozin vs. 24,7 % con placebo (hazard ratio [HR] 0,75, intervallo di confidenza 95% [CI] 0,65-0,86,  $p < 0,001$ ), risultato legato principalmente alla riduzione dei ricoveri per scompenso cardiaco. L'analisi di outcome secondari predefiniti ha mostrato una minore incidenza di esito renale composito avverso nel braccio in trattamento con empagliflozin (emodialisi cronica, trapianto renale, riduzione marcata e sostenuta dell'eGFR: HR 0,50, IC 95% 0,32-0,77,  $p < 0,01$ ). È importante notare come tale risultato sia stato ugualmente ottenuto nei diabetici e nei non diabetici e come non vi siano stati eventi ipoglicemici confermati in numero diverso tra i 2 bracci di trattamento. La pressione arteriosa sistolica è calata di 2,4 mmHg con empagliflozin contro 1,7 mmHg con placebo ( $p > 0,05$ ).

Anche se gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) sono stati introdotti come farmaci per la gestione del diabete di tipo 2, i risultati dello studio EMPA-REG OUTCOME prima, del DAPA-HD poi ed infine dell'EMPEROR REDUCED hanno indicato un chiaro beneficio nella gestione dello scompenso cardiaco. Questo studio ha arruolato una popolazione con HFrEF e mostra in modo conclusivo un beneficio in questa popolazione di pazienti, indipendentemente dallo stato del diabete. Questi farmaci avranno probabilmente

un ruolo di primo piano nelle future linee guida per la gestione dello scompenso cardiaco come sembra confermare anche la metanalisi di EMPEROR e DAPA-HF di seguito riportata.

*Riferimenti:*

*Packer M, Anker SD, Butler J, et al., on behalf of the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes With Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020;Aug 29:[Epub ahead of print].*

*Editorial: Jarcho JA. More Evidence for SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. N Engl J Med 2020;Aug 29:[Epub ahead of print].*



## Metanalisi da EMPEROR-Reduced e DAPA-HF trials - (a cura di Annamaria Municinò)

Nella Metanalisi presentata da Zannad e pubblicata online da The Lancet, il 30 Agosto 2020, vengono analizzati i dati provenienti dagli 8474 pazienti arruolati nello studio EMPEROR e nel DAPA-HF, che aveva dimostrato gli effetti favorevoli del Dapaglifozin 10 mg/die versus placebo.

Entrambi i trials hanno incluso pazienti affetti da HFrEF (FE <40%), sintomatici, con elevati valori di peptide natriuretico, diabetici e non, in terapia medica ottimale.

Rispetto ai pazienti DAPA-HF, quelli arruolati nell'EMPEROR-Reduced avevano una frazione di eiezione più ridotta (FE 27% vs 31%), concentrazioni più alte di NT proBNP, una peggiore funzione renale ed erano più frequentemente in terapia con inibitori della neprilisina al baseline (20 vs 11%)

Nella metanalisi, il trattamento con inibitori SGLT2 ha determinato una riduzione degli eventi fatali pari al 13% nella mortalità per tutte le cause (HR 0.87, 95% CI 0.77-0.98; p=0.018) e pari al 14% nella mortalità cardiovascolare (HR 0.86, 95% CI 0.76-0.98; p=0.027). Inoltre, l'inibizione SGLT2 è risultata associata ad una significativa (26%) riduzione nel rischio combinato di morte cardiovascolare o primo ricovero per scompenso cardiaco (HR 0.74, 95% CI 0.68-0.82; p=0.001), ad una significativa (25%) riduzione nell'endpoint composto di ricoveri ricorrenti per scompenso o morte cardiovascolare (HR 0.75, 95% CI 0.68-0.84; p<0.001) e ad una significativa (31%) riduzione nel rischio di prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Anche il rischio di un endpoint composto renale è risultato ridotto (HR 0.62, 95% CI 0.43-0.90; p=0.013). Non è stata evidenziata eterogeneità significativa.

Questa metanalisi contribuisce a confermare il ruolo importante dell'empaglifozin e dapaglifozin nel ridurre le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco in pazienti con HFrEF e l'effetto favorevole sulla riduzione del danno renale e della mortalità cardio-vascolare e per tutte le cause.

Un risultato promettente per l'utilizzo degli inibitori SGLT2 come parte integrante della terapia standard nei pazienti con HFrEF.

### Riferimenti:

Zannad F. et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)



**EXPLORER-HCM: l'inibitore della miosina cardiaca passa il primo importante esame nel trial che dimostra la sua efficacia nella cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva - (a cura di Enrico Ammirati)**

Nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, l'ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro, ritenuta significativa per gradienti superiori a 50 mmHg, è associata ad un incremento della mortalità e allo sviluppo di scompenso cardiaco. L'intervento chirurgico di miectomia è lo standard di trattamento in caso di persistenza di sintomi significativi nonostante terapia farmacologica comprendente beta-bloccanti, calcio antagonisti non-diidropiridinici e la disopiramide.

Ad oggi non ci sono trial randomizzati che abbiano dimostrato l'efficacia di un farmaco specifico nella cardiomiopatia ipertrofica. Un nuovo farmaco, il mavacamten, un inibitore della miosina cardiaca (*Green et al., Science, 2016*) aveva già dimostrato in studi su un numero ridotto di pazienti di ridurre il gradiente dinamico all'efflusso sinistro, con una riduzione della frazione d'eiezione (FE) a dosaggi elevati (10-20 mg) (*Heitner et al., Ann Intern Med. 2019*), ed i livelli dell'NTpro-BNP e della troponina (*Ho et al., J Am Coll Cardiol, 2020*).

Il trial EXPLORED-HCM pubblicato su *Lancet* a primo autore Iacopo Olivetto (Firenze) ha testato il mavacamten, partendo dal dosaggio di 5 mg al giorno, in uno studio randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto 251 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Lo studio condotto tra maggio 2018 e luglio 2019 in 13 nazioni ha arruolato pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva con un gradiente all'efflusso di 50 mmHg o superiore (sia a riposo, che dopo manovra di Valsalva o post-esercizio) e in classe NYHA 2 o 3. Gli altri criteri di inclusione erano età di almeno 18 anni, uno spessore parietale  $\geq 15$  mm, oppure  $\geq 13$  mm nei casi di cardiomiopatia ipertrofica familiare e una FE  $\geq 55\%$ , mentre venivano esclusi i pazienti con sincope, con intervallo QT corretto  $>500$  msec, con fibrillazione atriale parossistica o con aritmie ventricolari sostenute. L'età media dei soggetti randomizzati è stata di 59 anni e il 46% erano donne, circa il 75% era in terapia con beta-bloccanti e il 22-23% aveva un defibrillatore. L'endpoint principale era costituito dal raggiungimento di un miglioramento clinico significativo misurato come un incremento del picco di consumo di ossigeno  $\geq 1,5$  mL/Kg/min e del miglioramento di almeno una classe NYHA oppure dell'incremento del picco di consumo di ossigeno  $\geq 3$  mL/Kg/min a 30 settimane dalla randomizzazione. La terapia di fondo con beta-bloccante o con calcio antagonista in monoterapia poteva essere mantenuta durante lo studio, mentre non veniva permesso l'uso della disopiramide. Il 37% dei pazienti in mavacamten rispetto al 17% dei pazienti nel gruppo controllo hanno raggiunto l'endpoint principale ( $p=0,005$ ).

Nel braccio di trattamento con mavacamten si è osservato un miglioramento della capacità di esercizio valutata con il test cardiopolmonare (+1,4 mL/Kg/min di picco di consumo di ossigeno), del gradiente all'efflusso sinistro (in media -36 mmHg in più rispetto al gruppo placebo) e della classe NYHA (decremento

di almeno una classe funzionale nel 34% in più dei pazienti nel gruppo mavacamten). Solo un paziente è morto durante lo studio per morte improvvisa nel gruppo placebo (*Olivotto et al., Lancet, 2020*).

Lo studio con i suoi favorevoli risultati si conferma una “esplorazione” promettente e sicuramente vedremo altri trial con questa piccola molecola i cui effetti probabilmente vanno oltre la semplice riduzione del gradiente all’efflusso ventricolare sinistro, ma potrebbero andare ad influenzare l’evoluzione stessa della cardiomiopatia ipertrofica. Va però ricordato che gli effetti sono rapidamente reversibili e quindi trattamenti a vita devono essere attesi.

*Riferimenti:*

*Olivotto I et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Sep 12;396(10253):759-769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.*



## **PARALLAX Trial: risultati contrastanti nello scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata - (a cura di Leonarda Cassaniti)**

Lo Scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF) interessa circa il 50% dei pazienti con Scompenso cardiaco ed è più frequente nei pazienti anziani con co-morbilità, quali ipertensione, diabete, obesità e fibrillazione atriale. I pazienti hanno una ridotta qualità di vita, una minore capacità fisica e frequenti ospedalizzazioni. Attualmente la terapia è rivolta al miglioramento dei sintomi e al trattamento delle co-morbilità utilizzando, nei soggetti ipertesi, Ace-inibitori e Sartani.

Il trial Parallax è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che aveva lo scopo di valutare, nei pazienti con Scompenso cardiaco e frazione di eiezione > 40%, la superiorità di Sacubitril /valsartan comparato con gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi). Gli endpoints primari erano la riduzione dei livelli di NT-proBNP, a 12 settimane, e le modifiche nel test del cammino di 6 minuti, a 24 settimane. Gli endpoints secondari erano rivolti alle modifiche della qualità di vita e della classe funzionale NYHA.

Il trial ha mostrato, a 12 settimane, una superiorità di Sacubitril/valsartan sulla riduzione dei livelli di NT-proBNP, ma i due gruppi di pazienti si sono dimostrati sovrapponibili per quanto riguarda il secondo endpoint primario, il test del cammino di 6 minuti, e gli endpoints secondari riguardanti la classe funzionale NYHA e la qualità di vita. Gli eventi severi avversi di Scompenso cardiaco, che richiedevano ospedalizzazione, sono stati maggiori nel gruppo di pazienti in trattamento con RAASi e pertanto, un'analisi post-hoc, evidenzia che Sacubitril/valsartan riduce del 50% il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei pazienti con Scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata. Ma questa in realtà è un'analisi post-hoc di sicurezza, dalla quale possiamo trarre la conclusione che Sacubitril/valsartan è un farmaco sicuro in questa tipologia di pazienti, nei quali potremmo aspettarci eventi di Scompenso cardiaco meno severi.

### *Riferimenti:*

*Wachter R et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition versus individualized RAAS blockade: design and rationale of the **PARALLAX** trial. ESC Heart Fail. 2020 Jun;7(3):856-864. doi: 10.1002/ehf2.12694.*

<https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/PIESKE>