



DI MAURO GORI, MARCO MARINI, SAMUELA CARIGI, LUISA DE GENNARO, PIERO GENTILE,
GIUSEPPE LEONARDI, FRANCESCO ORSO, DENITZA TINTI, RENATA DE MARIA

Associazione tra triplo blocco neuroormonale e outcome Dati dal registro IN-HF

Associazione tra blocco neuroormonale combinato e outcome in pazienti con scompenso cardiaco cronico e frazione di eiezione lievemente ridotta o preservata

In un setting cardiologico ambulatoriale di pazienti affetti da scompenso cardiaco con FE >40% la prescrizione di triplice terapia NHM è aumentata nel tempo e si è associata a miglioramento dell'outcome dei pazienti

Introduzione

L'invecchiamento della popolazione e la crescente prevalenza di comorbilità contribuiranno all'aumento del numero assoluto di ricoveri ospedalieri per i pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione lievemente ridotta (HFmrEF) e conservata (HFpEF) in futuro [1]. Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2 rappresentano la prima classe di farmaci in grado di migliorare l'outcome nei pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FE) >40% [2]. Purtroppo, a causa di ritardi normativi, non è

ancora possibile prescrivere questi farmaci per questa indicazione in molti paesi, almeno nei pazienti non affetti da diabete mellito. Al contrario, i farmaci che influenzano la modulazione neuro-umorale

L'età avanzata si è associata a una prescrizione più elevata di nessuna o singola terapia neuromodulante in pazienti HFmrEF; il contrario è stato osservato in pazienti HFpEF

(NHM), inclusi gli inibitori del sistema renina-angiotensina (RAS), i betabloccanti (BB) e gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) hanno deboli evidenze di possibile efficacia solo nei pazienti con HFmrEF, ma non in HFpEF. Tali dati derivano da analisi post-hoc di studi sullo scompenso cardiaco e sono stati inclusi nelle linee guida con una classe di raccomandazione debole in HFmrEF (IIB) [3-8]. Pertanto, al giorno d'oggi c'è ancora un grande "unmet need" nello scompenso cardiaco, servono altre strategie farmacologiche efficaci in HFmrEF e HFpEF.

Dati originali derivati dal registro IN-HF

Partendo da tali presupposti, l'area Scompenso Cardiaco dell'ANMCO ha recentemente pubblicato su *Journal of Clinical Medicine* un articolo relativo alla casistica di pazienti ambulatoriali affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione >40% del registro IN-HF, volto a valutare l'impatto su mortalità ed eventi cardiovascolari del blocco neuroormonale combinato [9]. I farmaci NHM considerati sono stati RASI, BB, MRA. Tra il 1999 e il 2018 sono stati reclutati nel registro cardiologico nazionale IN-HF 4707 pazienti (HFmrEF n = 2298, HFpEF n = 2409). Sono state analizzate le caratteristiche cliniche e la mortalità per tutte le cause a 1 anno/ il ricovero cardiovascolare in base alla prescrizione di nessuna/singola terapia NHM, a una doppia terapia NHM o tripla terapia NHM. I tassi di prescrizione di nessuna/singola NHM e di tripla terapia NHM sono stati rispettivamente del 25,1% e del 26,7% per HFmrEF; del 36,5% e 17,9% per i pazienti con HFpEF. L'età avanzata si è associata a una prescrizione più elevata di nessuna/singola terapia NHM in HFmrEF, mentre la stessa era più bassa per HFpEF. Il triplo blocco NHM è aumentato nella coorte temporale più recente in entrambi i fenotipi. Inoltre i pazienti con HFmrEF e HFpEF che hanno ricevuto triplo blocco NHM avevano caratteristiche simili: erano più fragili, avevano un carico di comorbidità più elevato e una storia più lunga di scompenso cardiaco, erano stati arruolati in epoche più recenti rispetto ai soggetti con blocco NHM assente/singolo

o doppio. Nell'analisi multivariata il triplo blocco NHM, ma non il doppio, era associato ad outcome migliori sia in HFmrEF (HR 0,700, 95% CI 0,505-0,969, p = 0,032) che in HFpEF (HR 0,700, 95% CI 0,499-0,983, p = 0,039), se confrontato con nessun o singolo blocco NHM. Non c'è stata alcuna interazione tra il trattamento NHM e l'età.

I tassi di prescrizione di nessuna/singola e tripla terapia neuromodulante erano rispettivamente del 25,1% e del 26,7% per i pazienti con HFmrEF, del 36,5% e del 17,9% per i pazienti con HFpEF. Tra il 1999 e il 2018, la prescrizione del triplo blocco neuroumorale è aumentata in entrambi i fenotipi

Questi dati potrebbero suggerire di implementare il triplo trattamento NHM nei pazienti ambulatoriali con scompenso cardiaco con FE >40.

Discussione

Per giustificare l'associazione tra triplo blocco NHM e outcome in pazienti con HFmrEF e HFpEF,

a dispetto dei risultati degli studi randomizzati controllati [2,10-16], si possono considerare varie ipotesi. Nelle ultime linee guida sullo scompenso cardiaco europee e statunitensi il trattamento delle comorbidità è una raccomandazione di classe I per HFpEF e HFmrEF [2,3]. La maggior parte dei pazienti del registro IN-HF con HFmrEF (80%) e HFpEF (81%) aveva almeno una condizione per la quale gli agenti NHM potevano essere indicati. Inoltre, nel gruppo HFpEF, la proporzione di pazienti che presentavano una comorbidità cardiaca che richiedeva un farmaco NHM era significativamente più alta tra i pazienti con doppio, e in particolare con triplo, blocco NHM rispetto a quelli senza o con singolo blocco NHM. Anche il cambiamento demografico degli ultimi due decenni, con una vita complessivamente più lunga dei pazienti con scompenso cardiaco, può aver contribuito alla presenza di più comorbidità che possono beneficiare di RASI, BB o MRA [17]. Altra considerazione, soprattutto nei pazienti con HFmrEF, riguarda la traiettoria della FE nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. I pazienti potrebbero aver migliorato la loro FE proprio grazie alla prescrizione di triplo blocco NHM, gruppo di pazienti soprannominato HFimpEF nelle ultime linee guida [18, 19]. I valori più bassi di FE osservati nei pazienti con HFmrEF e HFpEF con triplo blocco NHM rispetto a quelli con doppio/singolo/nessun blocco NHM potrebbero supportare questa ipotesi. Dati di letteratura mostrano un alto tasso di recidiva di scompenso dopo la sospensione



del blocco NHM nei pazienti con HFimpEF e questo verosimilmente contribuisce a spiegare il miglioramento dell'outcome con triplo blocco NHM [20]. È importante sottolineare come, in entrambi i gruppi HFmrEF e HFpEF, il triplo blocco NHM sia stato più comunemente prescritto negli ultimi anni (2012-2018), rispetto alle epoche precedenti. Questa tendenza rispecchia l'alta percentuale di blocco NHM osservata come terapia di background nei pazienti arruolati in un recente studio su HFpEF, il DELIVER [21]. Di nota, analisi post hoc di studi clinici randomizzati come TOPCAT, PARAGON-HF e CHARM Preserved [5-8,22] hanno suggerito che il blocco NHM potrebbe essere importante, almeno in pazienti con HFmrEF [8]. Infine, un trial randomizzato di pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto, lo STRONG HF, ha recentemente mostrato che anche in pazienti con HFpEF una rapida titolazione e implementazione della triplice terapia di blocco NHM con RASI, BB e MRA porta a miglioramento dell'outcome, confermando quanto osservato nel registro IN-HF nel setting cronico [23].

Conclusioni

In un setting ambulatoriale cardiologico, la tripla terapia di blocco NHM si è associata a migliori outcome, rispetto a nessuno o singolo blocco NHM, sia per i pazienti con HFmrEF che con HFpEF. Questi dati mostrano potenziali benefici dell'utilizzo di una combinazione di BB, RASI e MRA per i pazienti con frazione di eiezione superiore al 40%.♥

Referenze

1. Conrad, N.; Judge, A.; Tran, J.; Mohseni, H.; Hedgecott, D.; Crespiello, A.P.; Allison, M.; Hemingway, H.; Cleland, J.G.; McMurray, J.J.V.; et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: A population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018, 391, 572–580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)325205](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)325205).
2. Anker, S.D.; Butler, J.; Filippatos, G.; Ferreira, J.P.; Bocchi, E.; Böhm, M.; Brunner-La Rocca, H.P.; Choi, D.J.; Chopra, V.; Chu-quiure-Valenzuela, E.; et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, 1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
3. Lund, L.H.; Claggett, B.; Liu, J.; Lam, C.S.; Jhund, P.S.; Rosano, G.M.; Swedberg, K.; Yusuf, S.; Granger, C.B.; Pfeffer, M.A.; et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: Characteristics, outcomes and effect of candesartan across the en-tire ejection fraction spectrum. *Eur. J. Heart Fail.* 2018, 20, 1230–1239. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1149>.
4. Solomon, S.D.; Claggett, B.; Lewis, E.F.; Desai, A.; Anand, I.; Sweitzer, N.K.; O'Meara, E.; Shah, S.J.; McKinlay, S.; Fleg, J.L.; et al. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone

- in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2016, 37, 455–462. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv464>.
5. Vaduganathan, M.; Jhund, P.S.; Claggett, B.L.; Packer, M.; Widimský, J.; Seferovic, P.; Rizkala, A.; Lefkowitz, M.; Shi, V.; McMurray, J.J.V.; et al. A putative placebo analysis of the effects of sacubitril/valsartan in heart failure across the full range of ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2020, 41, 2356–2362. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa184>.
6. Böhm, M.; Bewarder, Y.; Kindermann,

In base ai dati del registro cardiologico nazionale IN-HF comprendente 4707 pazienti con EF>40% (HFmrEF n=2298, HFpEF n=2409), la tripla modulazione neuro-umorale con inibitori del sistema renina-angiotensina, betabloccanti e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi è associata ad un migliore outcome del paziente, rispetto a coloro che assumono nessuno o solo un modulatore neuro-umorale. Il doppio blocco neuro-umorale non ha avuto alcun effetto significativo sugli outcome dei pazienti

1. Ejection fraction in heart failure revisited- where does the evidence start? *Eur. Heart J.* 2020, 41, 2363–2365. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa281>.
7. McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; elutkien, J.; Chioncel, O.; et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2022, 24, 4–131. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2333>.
8. Heidenreich, P.A.; Bozkurt, B.; Aguilar,

D.; Allen, L.A.; Byun, J.J.; Colvin, M.M.; Deswal, A.; Drazner, M.H.; Dunlay, S.M.; Evers, L.R.; et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022, 79, e263–e421.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>.

9. Gori M, Marini M, Gonzini L, Carigi S, De Gennaro L, Gentile P, Leonardi G, Orso F, Tinti D, Lucci D, Iacoviello M, Navazio A, Ammirati E, Muncinò A, Benvenuto M, Cassaniti L, Tavazzi L, Maggioni AP, De Maria R; Italian Network on Heart Failure (IN-HF) Investigators. Combined Neuro-Humoral Modulation and Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Clin Med.* 2022 Nov 8;11(22):6627. doi: 10.3390/jcm11226627.

10. Solomon, S.D.; McMurray, J.J.V.; Anand, I.S.; Ge, J.; Lam, C.S.P.; Maggioni, A.P.; Martinez, F.; Packer, M.; Pfeffer, M.A.; Pieske, B.; et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 1609–1620.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>.

11. Yusuf, S.; Pfeffer, M.A.; Swedberg, K.; Granger, C.B.; Held, P.; McMurray, J.J.; Michelson, E.L.; 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7).

12. Pitt, B.; Pfeffer, M.A.; Assmann, S.F.; Boineau, R.; Anand, I.S.; Claggett, B.; Clausell, N.; Desai, A.S.; Diaz, R.; Fleg, J.L.; et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2014, 370, 1383–1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>.

13. Gori, M.; Senni, M.; Gupta, D.K.; Charytan, D.M.; Kraigher-Krainer, E.; Pieske, B.; Claggett, B.; Shah, A.M.; Santos, A.B.; Zile, M.R.; et al. PARAMOUNT Investigators. Association between renal function and cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection

fraction. *Eur. Heart J.* 2014, 35, 3442–3451.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu254>.

14. D’Elia, E.; Vaduganathan, M.; Gori, M.; Gavazzi, A.; Butler, J.; Senni, M. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: Critical appraisal and practical use. *Eur. J. Heart Fail.* 2015, 17, 1231–1239.

<https://doi.org/10.1002/ejhf.430>.

15. Quarta, G.; Gori, M.; Iorio, A.; D’Elia, E.; Moon, J.C.; Iacovoni, A.; Burocchi, S.; Schelbert, E.B.; Brambilla, P.; Sironi, S.; et al. Cardiac magnetic

**Rispetto a nessun/
singolo blocco neuro-
umorale, il blocco
triplo, ma non il
doppio, ha portato a
migliori outcome sia
in pazienti HFmrEF
che in quelli affetti da
HFpEF**

resonance in heart failure with preserved ejection fraction: Myocyte, interstitium, microvascular, and metabolic abnormalities. *Eur. J. Heart Fail.* 2020, 22, 1065–1075.

<https://doi.org/10.1002/ejhf.1961>.

16. Gori, M.; Lam, C.S.; Gupta, D.K.; Santos, A.B.; Cheng, S.; Shah, A.M.; Claggett, B.; Zile, M.R.; Kraigher-Krainer, E.; Pieske, B.; et al. PARAMOUNT Investigators. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2014, 16, 535–542. <https://doi.org/10.1002/ejhf.67>.

17. Groenewegen, A.; Rutten, F.H.; Mosterd, A.; Hoes, A.W. Epidemiology of heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2020, 22, 1342–1356. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>.

18. Savarese, G.; Stolfo, D.; Sinagra, G.; Lund, L.H. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat. Rev. Car-diol.* 2022, 19, 100–116.

<https://doi.org/10.1038/s41569-021-00605-5>.

19. Manca, P.; Stolfo, D.; Merlo, M.; Gregorio, C.; Cannatà, A.; Ramani, F.; Nuzzi, V.; Lund, L.H.; Savarese, G.; Sinagra, G. Transient versus persistent improved ejection fraction in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2022, 24, 1171–1179. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2512>.

20. Halliday, B.P.; Wassall, R.; Lota, A.S.;

Khalique, Z.; Gregson, J.; Newsome, S.; Jackson, R.; Rahneva, T.; Wage, R.; Smith, G.; et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X).

21. Solomon, S.D.; Vaduganathan, M.; Claggett, B.L.; de Boer, R.A.; DeMets, D.; Hernandez, A.F.; Inzucchi, S.E.; Kosiborod, M.N.; Lam, C.S.P.; Martinez, F.; et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail.* 2022, 10, 184–197.

<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.11.006>.

22. Dewan, P.; Jackson, A.; Lam, C.S.P.; Pfeffer, M.A.; Zannad, F.; Pitt, B.; Solomon, S.D.; McMurray, J.J.V. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2020, 22, 898–901. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1776>

23. Pagnesi M, Metra M, Cohen-Solal A, Edwards C, Adamo M, Tomasoni D, Lam CSP, Chioncel O, Diaz R, Filippatos G, Ponikowski P, Sliwa K, Voors AA, Kimmoun A, Novosadova M, Takagi K, Barros M, Damasceno A, Saidu H, Gayat E, Pang PS, Celutkiene J, Cotter G, Mebazaa A, Davison B. Uptitrating Treatment After Heart Failure Hospitalization Across the Spectrum of Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Jun 6;81(22):2131–2144.

doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.426.