



Semaglutide nei pazienti con Scompenso Cardiaco, frazione di eiezione preservata (HFpEF) e obesità (STEP - HFpEF Trial): l'importanza del fenotipo

Al Congresso ESC 2023, la semaglutide si affaccia, per la prima volta, sul fronte cardiovascolare. Hot Topic Trial di quest'anno è lo STEP HFpEF Trial (1), pubblicato sul New England Journal of Medicine. La semaglutide è un agonista del recettore del GLP1, il cui meccanismo in toto è ancora da comprendere, ma che riduce efficacemente il peso, specialmente diminuendo il grasso addominale e pericardico. La semaglutide, dopo l'uscita degli studi STEP, ha cavalcato il successo dei risultati di questi studi, non solo su giornali di medicina, ma di costume, di attualità e non ultimo di economia, provocando l'impennata delle azioni di Novo Nordisk in borsa. Questo farmaco ha acceso interesse trasversale tra filosofi, giornalisti, medici ed economisti. Si affaccia finalmente sul mercato un farmaco che riduce efficacemente il peso corporeo nei pazienti obesi, senza particolari

effetti collaterali, farmaco che finalmente riesce a combattere il *mal du siècle*: l'obesità. La semaglutide è un farmaco che riduce la glicemia tramite la stimolazione della secrezione dell'insulina, riduce il rilascio di glucagone, riduce la secrezione epatica di glucosio, ritarda lo svuotamento gastrico, incrementa la sazietà. Dopo la serie degli studi STEP, in cui la semaglutide ha mostrato la sua efficacia nella riduzione del peso della popolazione obesa arruolata, con la sua formulazione iniettiva di 2.4 mg, 1 volta a settimana sc, è arrivato il momento, per questo farmaco di essere testato su una popolazione obesa con HFpEF, con lo studio STEP HFpEF. Il trial STEP HFpEF è un trial randomizzato controllato, doppio cieco, placebo vs controllo che è stato condotto su 529 pazienti affetti da HFpEF e obesità di diverso grado. La mediana di BMI è stata di 37. L'endpoint

primario dello studio era quello di dimostrare che, dopo un anno di trattamento con semaglutide sc 2.4 mg die, in questi pazienti ci sono stati miglioramenti dei sintomi legati all'HFpEF, calcolato con il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score (KCCQ-CSS) ed una riduzione significativa di peso. Gli Endpoint secondari erano: un cambiamento nel test del cammino ed un endpoint combinato in maniera gerarchica di morte, ospedalizzazioni, cambiamento della qualità della vita e riduzione della concentrazione della proteina C reattiva (CRP). I risultati hanno confermato un miglioramento significativo dei sintomi legati allo scompenso cardiaco ed una significativa perdita di peso di questi pazienti - 13.3% con semaglutide e - 2.6% con placebo (differenza stimata, - 10.7 punti percentuali; 95% CI, - 11.9 to - 9.4; P<0.001). Inoltre, l'analisi dell'endpoint secondario



Management of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

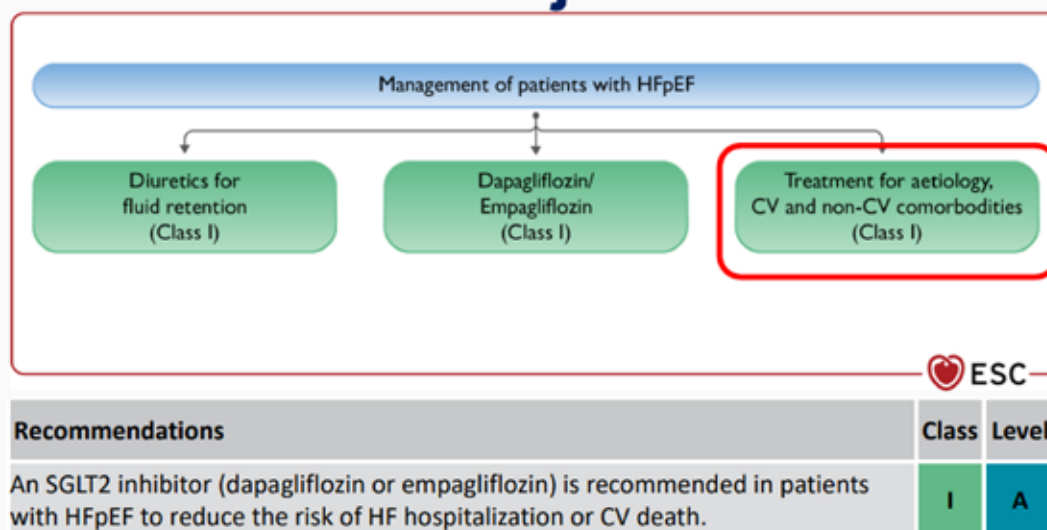


Figura 1 - Rappresentazione del focus update del 2023 delle linee guida ESC dello scompenso cardiaco congestizio acuto e cronico del 2021

ha mostrato una percentuale di “vittorie” a favore di semaglutide rispetto a placebo e una riduzione significativa dei livelli di CRP nei pazienti che assumevano semaglutide rispetto a placebo - 43.5% semaglutide e - 7.3% con placebo ($P < 0.001$). Per quanto riguarda gli eventi avversi, il gruppo semaglutide ha riportato un 13% di eventi contro il 26% del gruppo placebo. HFpEF è una patologia che affligge 3.2 milioni di pazienti in U.S., e, anche se la sua definizione rimane a noi ancora un po' fumosa, di sicuro non possiamo negare la sua esistenza. Ricordiamoci che l'obesità è presente in 1/3 dei pazienti con HFpEF e “pesa” su di essi come un macigno. Facciamo un passo indietro, ovvero alle nostre Linee Guida ESC 2023 sul trattamento del HFpEF, ricordandoci che a fianco dei diuretici ed alle

glifozine, dobbiamo trattare le comorbidità cardiovascolari e non cardiovascolari in questi pazienti (Figura 1). I risultati di questo studio hanno suscitato interesse e domande che cercano risposta e la troveranno nel nostro prossimo futuro. La riduzione del peso in questi pazienti ha mostrato degli ottimi risultati, ma cosa guida esattamente il beneficio? Ridurre il beneficio di questo farmaco al solo sillogismo sono obeso, perdo peso e sto meglio... forse è troppo semplicistico. I recettori GLP1 sono in tutto il corpo ed ancora non sappiamo bene come funzionino i GLP1 RA. Non sempre, infatti, questo sillogismo è vero, perché la perdita di peso nel paziente più anziano può essere indotta dalla sarcopenia, dalla perdita di massa magra, che non è certo una buona premessa per migliorare i sintomi,

né per la prognosi. È pur vero, che, comunque, il merito è anche quello di aver dimostrato che la riduzione di peso nei pazienti con HFpEF produce un effetto benefico, quanto maggiore sia stata la perdita di peso. La perdita di peso più è maggiore e più produce un vantaggio in termini di riduzione di morte cardiovascolare e riospedalizzazione ed anche in termini di miglioramento dei sintomi, come dimostrato dallo studio DELIVER, eseguito su pazienti con HFpEF o HFmEF trattati con dapagliflozin ed obesi. Lo stesso nello studio STEP HFpEF, il beneficio è tanto maggiore quanto maggiore è stata la perdita di peso. È alle porte anche la pubblicazione del SELECT TRIAL, in cui è stata preannunciata ad ESC 2023 una riduzione di eventi cardiovascolari in pazienti obesi senza diabete, ma del quale ancora



non conosciamo i dettagli. Ci sono anche dei limiti per quanto riguarda la popolazione selezionata, infatti, i non-bianchi sono scarsamente rappresentati, non sappiamo bene come risponderebbero altre popolazioni con distribuzioni di grasso corporeo diverse dai bianchi. I presupposti, quindi, per la semaglutide per entrare nella lista di farmaci di trattamento dello HFpEF ed HFrEF ci sono tutti. Quello che manca ora, sono gli studi con un potere statistico adeguatamente calcolato su endpoint forti come mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare e riospedalizzazione,

per avere un posto anch'essa tra i 4 pilastri delle Linee Guida ESC. Inoltre, mancano gli studi di sicurezza del farmaco nei pazienti con HF non obesi, per valutare quale dosaggio e per quale cut off di peso, il paziente possa essere escluso o incluso nel trattamento. Non ci sono quindi scorciatoie, quando si parla di HFpEF e HFrEF, se non far affrontare, alla semaglutide, trial impegnativi con degli "hard endpoint", come tutti gli altri farmaci, entrati di diritto nelle Linee Guida e che ad oggi meritano il nome di "pilastri".♥

Reference

Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, Hovingh GK, Kitzman DW, Lindegaard ML, Møller DV, Shah SJ, Treppendahl MB, Verma S, Abhayaratna W, Ahmed FZ, Chopra V, Ezekowitz J, Fu M, Ito H, Lelonek M, Melenovsky V, Merkely B, Núñez J, Perna E, Schou M, Senni M, Sharma K, Van der Meer P, von Lewinski D, Wolf D, Petrie MC; *STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity.* N Engl J Med. 2023 Sep 21;389(12):1069-1084. doi: 10.1056/NEJMoa2306963. Epub 2023 Aug 25. PMID: 37622681.



Foto di Roger Braun - arura.pexels.com