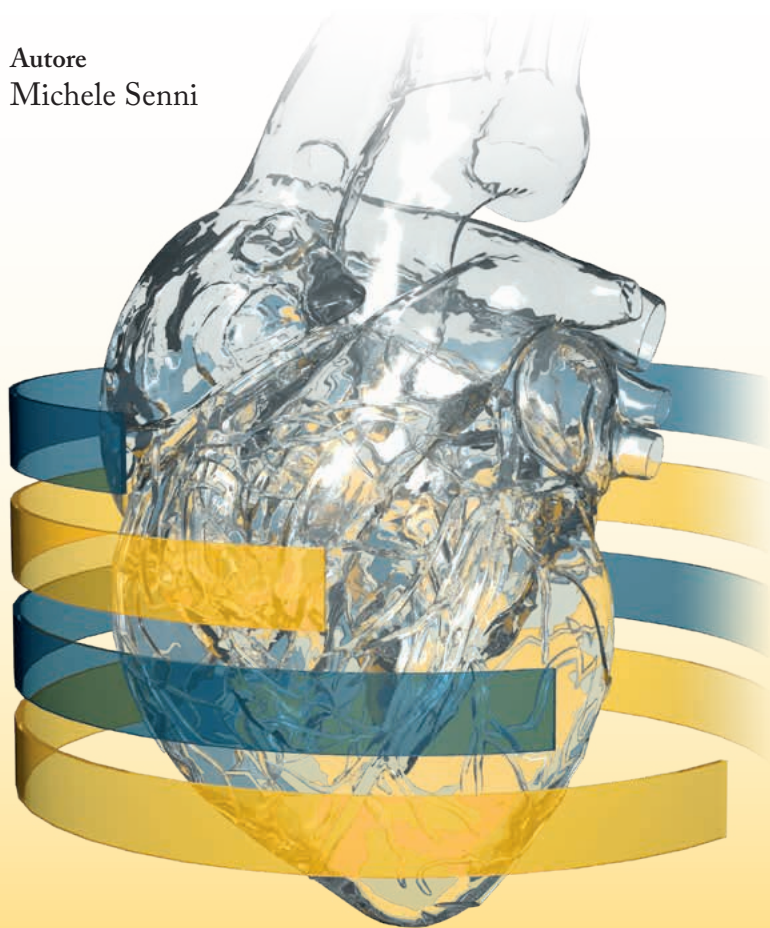


Monografia Entresto[®] (sacubitril/valsartan)

Volume II

Autore
Michele Senni



Springer Healthcare

Communications

Monografia Entresto® (sacubitril/valsartan)

Volume II

Autore

Michele Senni

Direttore del Reparto Cardiologia 1, Scompenso e Trapianti di cuore,
Ospedale Papa Giovanni XXIII - Bergamo

Anno XXII, N. 7, settembre 2019

ISBN 978 88 6756 490 3

ISSN 2035 0252

Redazione

<https://www.springerhealthcare.it/redazione/>

Produzione

<https://www.springerhealthcare.it/produzione/>



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2019 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Registrazione del Tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di settembre 2019 da Geca S.r.l. – San Giuliano Milanese (MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia S.r.l. Springer Healthcare Italia S.r.l. è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia S.r.l.: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia S.r.l. non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione *peer reviewed*. Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle dell'Autore e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa iniziativa è stata realizzata grazie al contributo di *Novartis*.

Monografia Entresto® (sacubitril/valsartan)

Volume II

Indice

Abbreviazioni	2
Capitolo 1. Scompenso cardiaco: una sindrome progressiva a rischio elevato	3
Capitolo 2. Sacubitril/valsartan e lo studio PARADIGM-HF	5
2.1. Risultati principali dello studio PARADIGM-HF	6
2.2. Riduzione della morte improvvisa e della morte correlata allo scompenso cardiaco	7
2.3. Riduzione della progressione dello scompenso cardiaco	8
2.4. Riduzione delle riospedalizzazioni	8
2.5. La qualità della vita del paziente con HFrEF	9
Capitolo 3. Reverse remodelling e insufficienza mitralica funzionale	11
Capitolo 4. Le evidenze di sacubitril/valsartan nel paziente con HFrEF ricoverato a seguito di riacutizzazione dello scompenso cardiaco	13
4.1. Il periodo di vulnerabilità nel paziente con SC	13
4.2. Lo studio PIONEER-HF	14
4.3. Lo studio TRANSITION	19
Capitolo 5. Aggiornamento del posizionamento di sacubitril/valsartan nella Expert Consensus dell'Heart Failure Association	24
Capitolo 6. Aspetti gestionali	25
6.1. Paziente ipoteso: evidenze dagli studi clinici con sacubitril/valsartan	25
6.2. Paziente diabetico: evidenze dagli studi clinici con sacubitril/valsartan	27
6.3. Paziente con insufficienza renale: evidenze dagli studi clinici con sacubitril/valsartan	28
6.4. Paziente con BPCO: evidenze dagli studi clinici con sacubitril/valsartan	31
6.5. Riduzione dell'uso del diuretico: evidenze dagli studi clinici con sacubitril/valsartan	32
Capitolo 7. Dai clinical trial alla pratica clinica	34
Conclusioni	36
Messaggi chiave	37
Bibliografia	38
Appendici (inserite in tasca)	
Studio PARADIGM-HF	
Studio TITRATION	
Studio PIONEER-HF	
Studio TRANSITION	

Abbreviazioni

ACC: *American College of Cardiology*
 ACE-I: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina
 ARB: antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina II o sartani
 ARNI: *Angiotensin Receptor and Nephylisin Inhibitors*
 ATP: adenosina trifosfato
 AT1: recettore di tipo 1 dell'angiotensina II
 b.i.d.: due volte al giorno
 BNP: peptide natriuretico di tipo B
 BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva
 CV: cardiovascolare
 EA: evento avverso
 eGFR: filtrato glomerulare stimato
 EROA: area dell'orifizio di rigurgito effettivo mitralico
 ESC: *European Society of Cardiology*
 FE: frazione di eiezione
 ev: endovena
 HFrEF: scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta
 HR: *Hazard Ratio*
 HRQL: qualità della vita correlata allo stato di salute
 KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*
 IMF: insufficienza mitralica funzionale
 MRA: mineralcorticoidi o antialdosteronici
 NEP: neprilisina
 NYHA: *New York Heart Association*
 OMT: trattamento medico ottimizzato
 PAS: pressione arteriosa sistolica
 PN: peptidi natriuretici
 RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterone
 ROS: *Reactive Oxygen Species*
 RRR: riduzione relativa del rischio
 SC: scompenso cardiaco
 SNS: sistema nervoso simpatico
 UACR: rapporto albumina/creatinina nelle urine

Capitolo 1.

Scompenso cardiaco: una sindrome progressiva a rischio elevato

Lo scompenso cardiaco (SC) nonostante le terapie disponibili è ancora oggi una patologia con implicazioni prognostiche sfavorevoli, almeno quanto alcune patologie tumorali.¹ Nei pazienti arruolati nel registro italiano IN-HF (*Italian Network-Heart Failure*), infatti, è stata evidenziata una riduzione significativa di mortalità a un anno nei pazienti ambulatoriali, che dal 15% nel 1995 è passata al 6% nel 2009, mentre nei pazienti che vanno incontro a peggioramento dello scompenso e necessitano di ricovero la prognosi continua a essere negativa, con un tasso di mortalità a un anno che supera il 27% e un percentuale di riospedalizzazione a un anno del 30,7%.^{1,2}

I pazienti con scompenso cardiaco cronico a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) rappresentano il 50-60% della popolazione totale con SC. Tale ampio range di prevalenza dipende dalla definizione utilizzata, dal contesto clinico e dalla fascia di età.¹

Lo HFrEF è una patologia progressiva, caratterizzata da fasi di apparente stabilità alternate a fasi di instabilità-peggioramento, che frequentemente richiedono l'ospedalizzazione o l'accesso in Pronto Soccorso.¹ In una coorte italiana di 2528 pazienti ambulatoriali con SC stabile e in terapia con ACE-Inibitori (ACE-I), beta-bloccanti e/o antialdosteronici (MRA), la progressione di malattia a 4 anni è stata osservata nel 39% dei pazienti e il 18% è deceduto prima della comparsa di qualsiasi segno di SC.³

L'assenza o la stabilità dei sintomi nei pazienti con SC non significa "stabilità di malattia" e non è indicativa di una prognosi favorevole. Molti pazienti con HFrEF considerati "clinicamente stabili" perché senza sintomi o con una sintomatologia lieve, vanno comunque incontro a un progressivo deterioramento strutturale e funzionale del cuore che li pone a rischio elevato di eventi cardiovascolari (CV) anche fatali, come la morte improvvisa.⁴

La progressione della cardiopatia ischemica è la causa eziologica di SC in oltre il 50% dei pazienti.⁵ Numerosi meccanismi cellulari e molecolari sono stati proposti per spiegare il progressivo deterioramento funzionale e strutturale cardiaco nei pazienti con HFrEF: apoptosi dei cardiomiociti per effetto di un aumento dello stress parietale, alterazioni mitocondriali nei cardiomiociti con diminuita sintesi di ATP e aumentata formazione di ROS, alterazioni del calcio intracellulare, ipertrofia dei cardiomiociti e fibrosi interstiziale reattiva con conseguente rimodellamento e disfunzione ventricolare, progressiva dilatazione del ventricolo sinistro, aumento dello stress parietale e del consumo di ossigeno.⁴

Lo scompenso cardiaco cronico a FE ridotta è una patologia progressiva, caratterizzata da fasi di apparente stabilità alternate a fasi di instabilità-peggioramento.

Il riconoscimento di questi meccanismi che guidano il progressivo deterioramento funzionale e strutturale del cuore nell'HF_rEF è essenziale per lo sviluppo di nuove terapie mirate a prevenire o, per lo meno, a contrastare la progressione della malattia verso una condizione patologica non più trattabile.⁴

Capitolo 2. Sacubitril/valsartan e lo studio PARADIGM-HF

Lo HFrEF cronico è una sindrome caratterizzata dall'attivazione di diversi sistemi neuro-ormonali come il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), il sistema nervoso simpatico (SNS) e il sistema dei peptidi natriuretici (PN). Tale attivazione rappresenta una risposta fisiologica dell'organismo per supportare la gittata cardiaca e aumentare la vasocostrizione periferica al fine di mantenere l'omeostasi circolatoria.⁴

Sacubitril/valsartan (Entresto®), capostipite della classe degli ARNI (Angiotensin Receptor and Nephylisin Inhibitors), determinando la simultanea inibizione del RAAS e della neprilisina (NEP), enzima responsabile della degradazione dei PN, rappresenta un efficace intervento farmacologico orientato a modulare in maniera completa la sindrome neuro-ormonale nei pazienti con HFrEF.⁶

Con sacubitril/valsartan si verificano contemporaneamente due effetti farmacologici fondamentali: incremento degli effetti positivi del sistema dei PN e blocco degli effetti negativi dell'iperattivazione del RAAS.

Sacubitril/valsartan, determinando la simultanea inibizione del RAAS e della neprilisina, modula in maniera completa la sindrome neuro-ormonale nei pazienti con HFrEF.

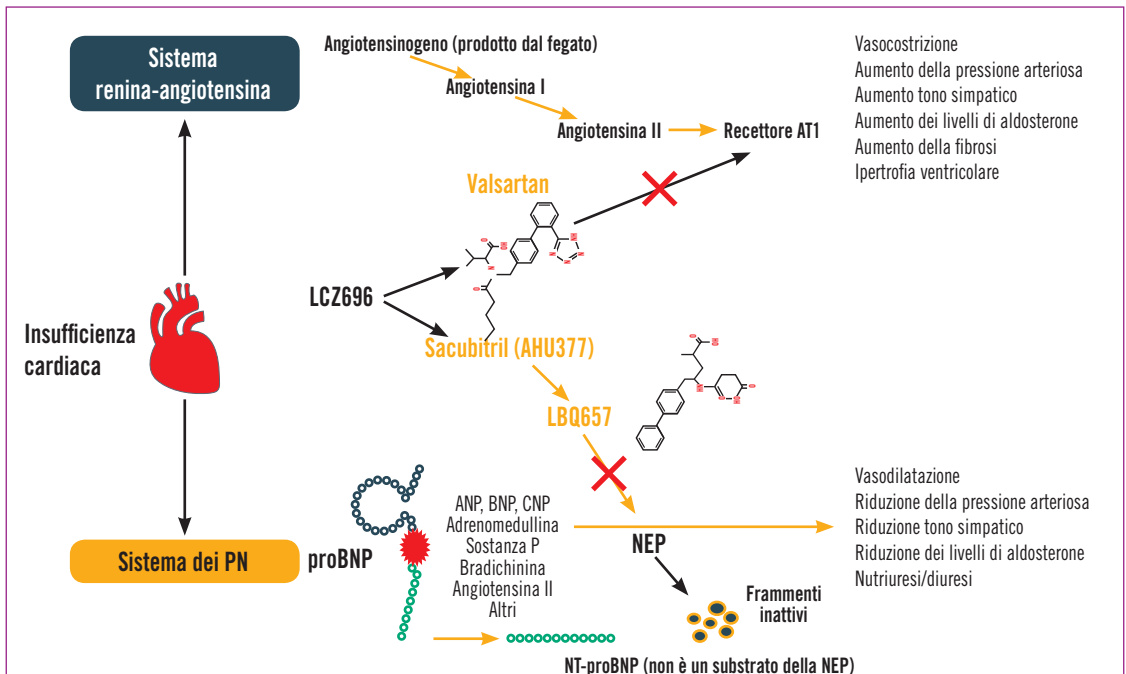


Fig. 1. Meccanismo d'azione di sacubitril/valsartan (Adattata da 8).

Sacubitril, inibendo la NEP, aumenta la disponibilità dei PN, con conseguente vasodilatazione, inibizione del rilascio di renina e di aldosterone, riduzione del tono simpatico, riduzione della fibrosi e dell'ipertrofia a livello cardiaco e vascolare e aumento della natriuresi e della diuresi.⁶ Valsartan, grazie alla sua elevata selettività sul recettore AT1, modula efficacemente il RAAS, inibendo gli effetti negativi CV e renali causati dall'angiotensina II, con conseguente riduzione delle resistenze vascolari sistemiche, dell'aldosterone, del tono simpatico, dell'ipertrofia e della fibrosi cardiaca e aumento della diuresi e della natriuresi (Fig. 1).^{6,7} Inoltre, le proprietà combinate natriuretiche e vasodilatorie di sacubitril/valsartan riducono la pressione intraglomerulare e la proteinuria.^{1,4}

2.1. Risultati principali dello studio PARADIGM-HF

Lo studio PARADIGM-HF è fino ad ora il più grande studio condotto sullo scompenso cardiaco pubblicato, avendo arruolato 8.442 pazienti in tutto il mondo. Questo studio multicentrico, prospettico, randomizzato e in doppio cieco, ha confrontato gli effetti di sacubitril/valsartan vs enalapril in pazienti nell'ambito dello *standard of care*.^{9,10}

- a. di età ≥ 18 anni;
- b. con frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro inizialmente $\leq 40\%$, successivamente emendata a $\leq 35\%$;
- c. con valori di peptide natriuretico (BNP) ≥ 150 pg/mL (o NT-proBNP ≥ 600 pg/mL) alla visita di *screening* oppure BNP ≥ 100 pg/mL (o NT-proBNP ≥ 400 pg/mL) e una ospedalizzazione per SC nei precedenti 12 mesi;

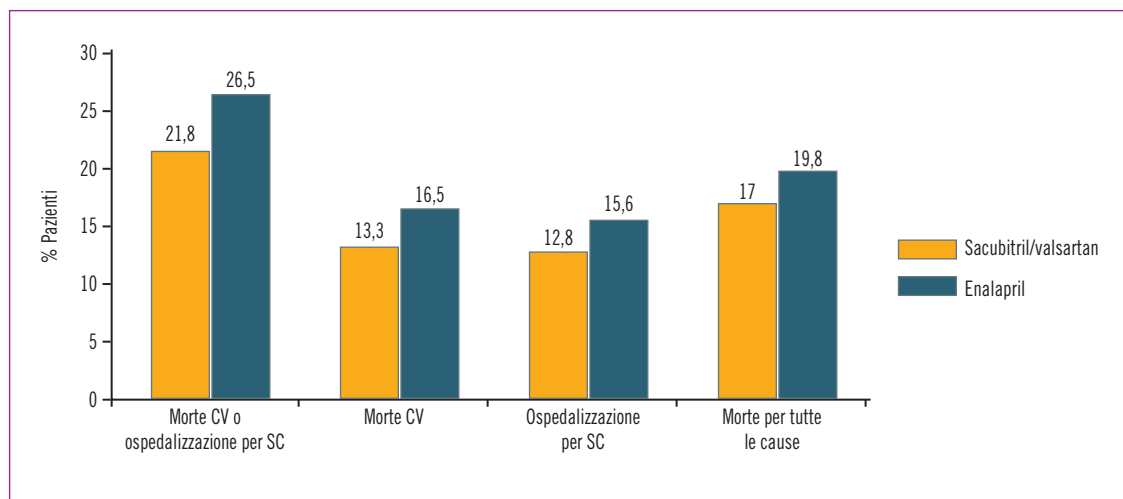


Fig. 2. Outcome principali nel trial PARADIGM-HF.⁹

d. in trattamento con dosi stabili di ACE-I o di ARB o equivalenti a enalapril ≥ 10 mg/die per almeno 4 settimane prima dello *screening*;

e. in terapia ottimale per SC cronico con diuretici, beta-bloccanti e MRA.⁹

Lo studio è stato interrotto anticipatamente dopo un *follow up* mediano di 27 mesi in seguito alla **riduzione altamente significativa del 20% del rischio relativo dell'endpoint primario composto di morte CV e ospedalizzazione per SC con sacubitril/valsartan rispetto a enalapril (HR 0,80; IC 95% 0,73-0,87; $p < 0,0001$)** (Fig. 2).^{9,11}

Sacubitril/valsartan inoltre rispetto a enalapril **ha ridotto significativamente:**^{9,11}

- **del 20% il rischio relativo di morte CV** (HR 0,80; IC 95% 0,71-0,89; $p < 0,0001$), raddoppiando i benefici finora evidenziati dagli ACE-I (Fig. 3);
- **del 21% il rischio relativo di prima ospedalizzazione per SC** (HR 0,79; IC 95% 0,71-0,89; $p < 0,0001$);
- **del 16% il rischio relativo di mortalità per tutte le cause** (HR 0,84, IC 95% 0,76-0,93; $p < 0,001$).

Sacubitril/valsartan ha ridotto in modo altamente significativo, vs enalapril, il rischio relativo di morte CV od ospedalizzazione per SC.

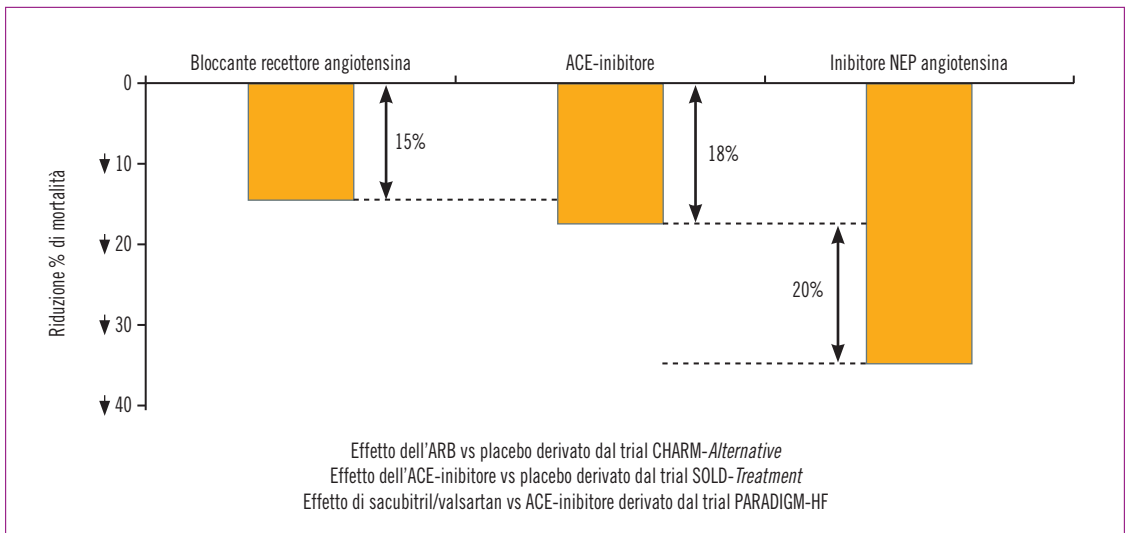


Fig. 3. L'inibizione dell'angiotensina e della NEP con sacubitril/valsartan raddoppia gli effetti benefici sulla mortalità degli attuali inibitori del sistema renina-angiotensina.⁶

2.2. Riduzione della morte improvvisa e della morte correlata allo scompenso cardiaco

Sacubitril/valsartan rispetto a enalapril ha **ridotto del 21% il rischio di morte per peggioramento dello SC** (HR 0,79; IC 95% 0,64-0,98; $p = 0,034$) e **del 20% il rischio di morte improvvisa** (HR 0,80; IC 95% 0,68-0,94; $p = 0,008$).¹²

2.3. Riduzione della progressione dello scompenso cardiaco

Sacubitril/valsartan ha dimostrato di essere superiore a enalapril nel ridurre tutti gli eventi di progressione di SC.

Sacubitril/valsartan ha dimostrato di essere superiore a enalapril nel **ridurre tutti gli eventi di progressione di SC**. Infatti, un numero minore di pazienti nel gruppo sacubitril/valsartan rispetto ai pazienti del gruppo enalapril ha richiesto un'intensificazione della terapia farmacologica di base ($p=0,003$), una visita in PS per SC ($p=0,001$), il ricovero in terapia intensiva ($p=0,019$), la somministrazione di agenti inotropi per ev ($p<0,001$) l'impianto di un *device* o il trapianto cardiaco ($p=0,07$).¹³

Inoltre, sacubitril/valsartan vs enalapril ha **ridotto del 23% le ospedalizzazioni per peggioramento dello scompenso** ($p<0,001$), **del 29% le riospedalizzazioni per scompenso** ($p=0,001$), del 16% le ospedalizzazioni per cause CV ($p<0,001$) e del 15,6% le ospedalizzazioni per tutte le cause ($p<0,001$).¹³ La riduzione del rischio della prima ospedalizzazione per SC con sacubitril/valsartan vs enalapril era **significativa già entro 30 giorni dalla randomizzazione con una riduzione del rischio relativo del 40%** (HR 0,60; IC 95% 0,38-0,94; $p=0,027$) (Fig. 4).¹³

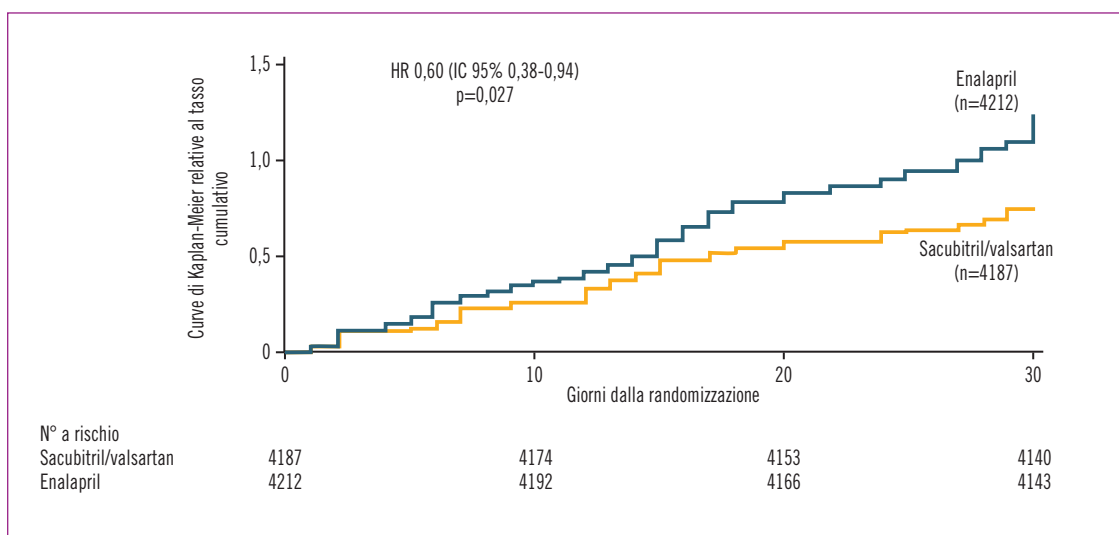


Fig. 4. Curve di Kaplan-Meier relative al tempo alla prima ospedalizzazione per SC nei 30 giorni successivi alla randomizzazione.¹³

2.4. Riduzione delle riospedalizzazioni

Sacubitril/valsartan ha **ridotto** significativamente rispetto a enalapril **del 38% l'incidenza di riospedalizzazione per SC a 30 giorni** e del 26% l'incidenza di

riospedalizzazione per tutte le cause a 30 giorni (Fig. 5). Questi benefici si mantengono anche a 60 giorni dopo l'ospedalizzazione per SC.¹⁴

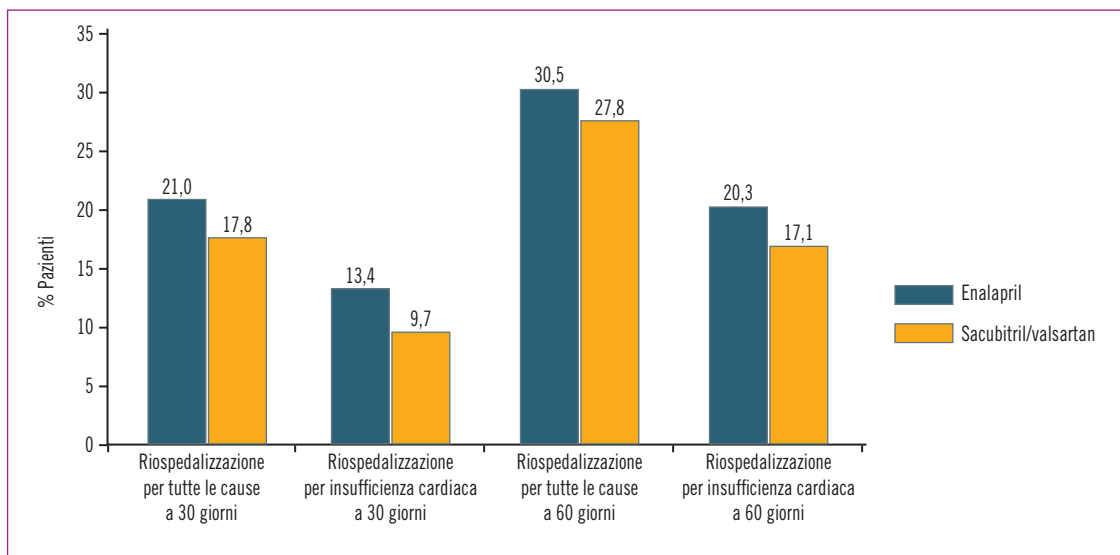


Fig. 5. Effetto su riospedalizzazione per tutte le cause e per scompenso cardiaco a 30 e 60 giorni dalla dimissione: confronto tra sacubitril/valsartan ed enalapril.¹⁴

2.5. La qualità della vita del paziente con HFrEF

Lo SC è una sindrome clinica gravata da un'importante compromissione della qualità della vita correlata allo stato di salute (HRQL), addirittura superiore a quella di altre patologie croniche, che ne limita in modo significativo le attività fisiche e sociali.¹⁵ Nello studio PARADIGM-HF, la HRQL è stata valutata in 7.623 pazienti a cui è stato somministrato il KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) alla randomizzazione, dopo 4, 8, 12, 24 e 36 mesi o alla visita finale.¹⁵ Entro 4 mesi di trattamento con sacubitril/valsartan rispetto a enalapril è stato osservato un minor peggioramento della HRQL globale e questo beneficio si è mantenuto per tutti i 36 mesi di osservazione. Tale evidenza è stata documentata anche nei pazienti ospedalizzati per SC.¹⁶ Una successiva analisi secondaria ha valutato in modo specifico gli effetti di sacubitril/valsartan rispetto a enalapril sullo svolgimento di attività fisiche e sociali particolarmente rilevanti. Rispetto ai pazienti trattati con enalapril quelli che hanno ricevuto sacubitril/valsartan presentavano un miglioramento significativo già a 8 mesi della maggior parte delle attività fisiche e sociali (Fig. 6) e questo beneficio si è mantenuto per tutti i 36 mesi di osservazione.¹⁵

Sacubitril/valsartan ha migliorato significativamente, vs enalapril, la maggior parte delle attività fisiche e sociali.

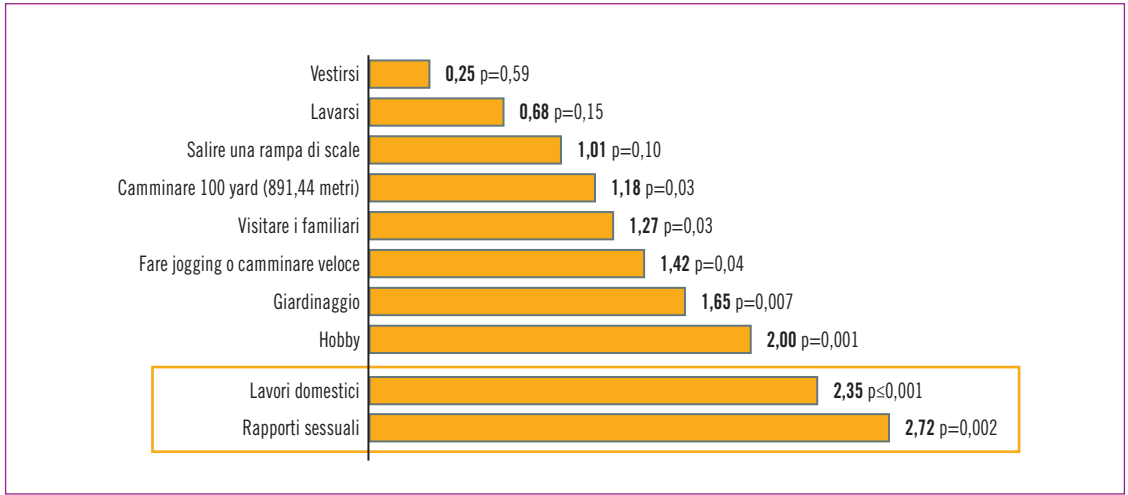


Fig. 6. Miglioramento dei punteggi del KCCQ per ciascuna attività con sacubitril/valsartan rispetto a enalapril calcolato mediante regressione lineare multivariata. Tutte le analisi sono state corrette per il punteggio medio basale di ciascuna attività (Elaborato da tab. 2 rif. 15).¹⁵

Il miglioramento a 8 mesi del punteggio combinato relativo alle attività fisiche e sociali corrispondeva a una differenza di 9 anni di invecchiamento a favore di sacubitril/valsartan rispetto a enalapril (IC 95% 4-13 anni) (Fig. 7).¹⁵

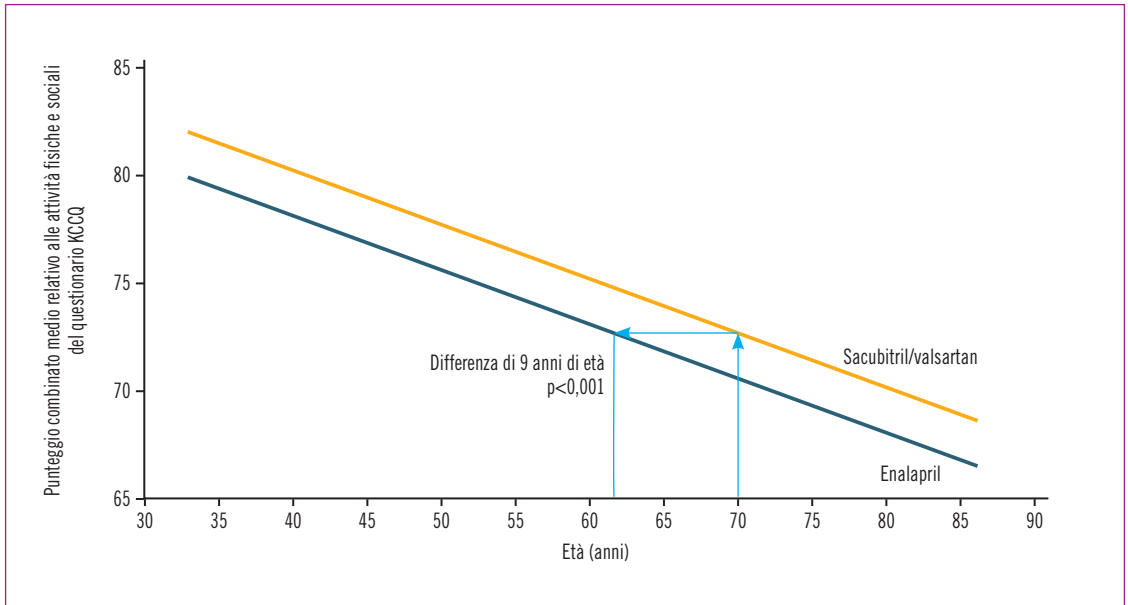


Fig. 7. Analisi di equivalenza non aggiustata per l'età dei punteggi relativi alle attività fisiche e sociali del questionario KCCQ a 8 mesi di *follow up* nel gruppo sacubitril/valsartan vs il gruppo enalapril.¹⁵

Capitolo 3.

Reverse remodelling e insufficienza mitralica funzionale

Le principali classi terapeutiche utilizzate nello HFrEF (ACE-I, ARB, beta-bloccanti, MRA) hanno dimostrato di prevenire il rimodellamento ventricolare e in alcuni casi di indurre rimodellamento inverso (*reverse remodeling*), inducendo così un miglioramento graduale della funzione cardiaca e di conseguenza della prognosi del paziente con HFrEF.¹⁷ In uno studio longitudinale, la somministrazione di sacubitril/valsartan a dosi comprese tra 24/26 mg e 97/103 mg/die in 125 pazienti con HFrEF ha dimostrato di migliorare diverse misure di *reverse remodeling*. Infatti, dopo un *follow up* mediano di 118 giorni, sacubitril/valsartan ha dimostrato di migliorare la funzione sistolica e diastolica ventricolare sinistra aumentando significativamente la FE ventricolare sinistra (29,6 vs 34,8; $p < 0,001$) e la gittata sistolica (66,7 mL vs 59,5 mL; $p = 0,004$) e riducendo significativamente il volume telesistolico e telediastolico del ventricolo sinistro (147 mL vs 129 mL; $p < 0,001$; 206 mL vs 197 mL; $p = 0,027$).¹⁸

A causa del rimodellamento ventricolare, quasi il 90% dei pazienti con SC presenta IMF, che a sua volta ha un effetto negativo sulla disfunzione ventricolare e se con corretta si associa a una ridotta sopravvivenza a lungo termine.¹⁹⁻²¹

Nello studio PRIME (*Pharmacological Reduction of Functional, Ischemic Mitral Regurgitation*) 118 pazienti con un'età media di $62,6 \pm 1,2$ anni, SC stabile in classe NYHA II o III, FE compresa tra 25% e $< 50\%$ e una significativa IMF (EROA $> 0,1$ cm²) da almeno 6 mesi nonostante la terapia con dosi stabili di beta-bloccanti, ACE-I o ARB, sono stati randomizzati e trattati in condizioni di doppia cecità con sacubitril/valsartan ($n = 60$) o valsartan ($n = 58$) in associazione alla terapia standard per lo SC.²² *Endpoint* primario dello studio era la variazione dell'EROA dal basale al 12° mese di *follow up*. Le variazioni del volume del rigurgito mitralico, del volume telesistolico ventricolare sinistro, del volume telediastolico ventricolare sinistro e dell'area dell'incompleta chiusura dei lembi mitralici rappresentavano gli *endpoint* secondari.²²

Alla randomizzazione, interrotta la terapia con ACE-I o ARB, i pazienti assumevano valsartan 40-80 mg b.i.d. o sacubitril/valsartan 24/26 - 49/51 mg b.i.d. Queste dosi, se ben tollerate, sono state titolate ogni 4 settimane fino a raggiungere la dose massima di 160 mg di valsartan o 97/103 mg di sacubitril/valsartan b.i.d.²²

Dopo 12 mesi di terapia, la massima dose tollerata di **sacubitril/valsartan** si è dimostrata **più efficace di valsartan nel migliorare l'insufficienza mitralica funzionale**, riducendo significativamente l'EROA del 30% vs il 9% con valsartan

Sacubitril/valsartan ha migliorato significativamente diverse misure di reverse remodeling in pazienti con HFrEF.

Sacubitril/valsartan è più efficace di valsartan nel migliorare l'insufficienza mitralica funzionale correlata allo scompenso cardiaco cronico.

($-0,058 \pm 0,095$ vs $-0,018 \pm 0,105$ cm²; $p=0,032$), il volume del rigurgito mitralico del 33% vs 12% con valsartan ($p=0,009$) e del 6,8% il volume telediastolico ventricolare sinistro vs 4,2% con valsartan ($p=0,08$) (Tabella 1).²²

Questo studio ha dimostrato che sacubitril/valsartan è più efficace di valsartan nel migliorare l'IMF associata allo SC e potrebbe quindi rappresentare un valido trattamento per i pazienti con IM associata a HFrEF.²²

Tabella 1. Outcome nella popolazione ITT nei due gruppi di trattamento.²²

Outcome	Basale			Follow up			Variazione			
	Valsartan (n=58)	Sacubitril/valsartan (n=59)	p	Valsartan (n=58)	Sacubitril/valsartan (n=59)	p	Valsartan (n=58)	Sacubitril/valsartan (n=59)	Differenza (IC 95%)	p*
Endpoint primario										
EROA di MR, cm ²	0,210±0,107	0,195±0,094	0,41	0,192±0,161	0,137±0,089	0,022	-0,018±0,105	-0,058±0,095	-0,040 (-0,076 a -0,094)	0,032
Endpoint secondari										
Volume del rigurgito mitralico, mL	35,9±17,4	34,7±14,7	0,69	31,6±23,7	23,1±13,3	0,019	-4,3±15,1	-11,6±14,4	-7,3 (-12,6 a -1,9)	0,009
Volume telesistolico, mL	144,9±66,9	126,3±50,1	0,09	135,1±70,2	110,7±57,4	0,042	-9,9±31,0	-15,6±26,0	-5,7 (-16,1 a 4,6)	0,28
ESVI, mL/m ²	81,1±32,9	74,6±29,5	0,26	75,7±36,1	65,1±31,2	0,09	-5,4±17,1	-9,5±15,1	-4,2 (-10,1 a 1,7)	0,16
Volume telediastolico, mL	212,0±83,5	189,6±62,6	0,10	202,9±84,6	170,0±66,9	0,021	-9,0±35,9	-19,6±29,8	-10,6 (-22,5 a 1,3)	0,08
EDVI, mL/m ²	119,0±40,4	111,8±36,6	0,31	114,2±42,6	100,0±36,4	0,055	-4,8±19,9	-11,8±17,3	-7,01 (-13,83 a -0,19)	0,044
ILCA, cm ²	1,73±0,48	1,62±0,48	0,21	1,57±0,57	1,42±0,46	0,11	-0,16±0,42	-0,20±0,36	-0,04 (-0,18 a -0,10)	0,58

EDVI: volume telediastolico indicizzato; EROA: area dell'orifizio di rigurgito effettivo mitralico; ESVI: volume telesistolico indicizzato; ILCA: incompleta chiusura dei lembi mitralici; MR: rigurgito mitralico.

* i valori di p sono calcolati con il modello lineare a effetti misti.

Capitolo 4.

Le evidenze di sacubitril/valsartan nel paziente con HFrEF ricoverato a seguito di riacutizzazione dello scompenso cardiaco

4.1. Il periodo di vulnerabilità nel paziente con SC

I primi 30 giorni post-dimissione sono una fase particolarmente vulnerabile per il paziente con SC essendo caratterizzati dal più alto tasso di mortalità e di riospedalizzazione.²³ Nel registro italiano IN-HF *Outcome*, su 1520 pazienti dimessi per un episodio di SC acuto il 6,2% è stato nuovamente ospedalizzato entro 30 giorni dalla dimissione (di cui il 91% per cause CV e il 60% per un nuovo episodio di SC) e il 2,8% è deceduto.²⁴

Ogni successivo ricovero per riacutizzazione di SC si associa a un aumento del rischio di mortalità, ossia **il numero di ospedalizzazioni per SC rappresenta un importante fattore predittivo indipendente di mortalità nei pazienti scompensati.**²⁵ In una corte di oltre 14.000 pazienti con una prima ospedalizzazione per SC la sopravvivenza mediana era di 2,4 anni dopo il primo ricovero e si riduceva progressivamente a 1,4, 1 e 0,6 anni dopo il secondo, terzo e quarto ricovero (Fig. 8).²⁵

Nel paziente con SC, le linee guida internazionali ACC ed ESC raccomandano di iniziare e ottimizzare le terapie *evidence based* nel corso dell'ospedalizzazione, dopo la fase di stabilizzazione emodinamica.^{26,27} Il periodo dell'ospedalizzazione

L'ospedalizzazione rappresenta una concreta opportunità per ottimizzare le terapie evidence based allo scopo di migliorare l'aderenza del paziente alle terapie prescritte, la sua qualità di vita e la prognosi sia nel periodo vulnerabile dopo la dimissione sia a lungo termine.

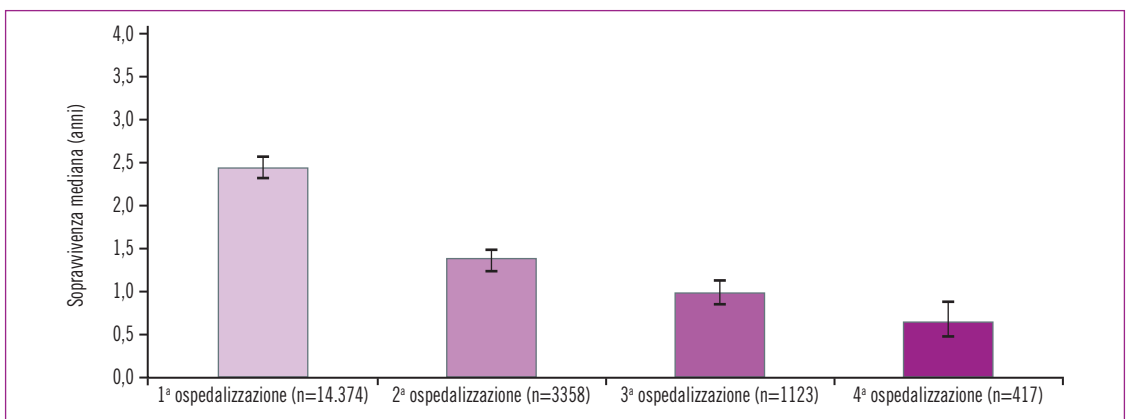


Fig. 8. Sopravvivenza mediana (50% mortalità) e limiti di confidenza al 95% nei pazienti con episodi di riacutizzazione di SC dopo ogni ricovero ospedaliero.²⁵

zione rappresenta, infatti, una concreta opportunità per ottimizzare le terapie di *background* raccomandate, allo scopo di migliorare l'aderenza del paziente alle terapie prescritte, la sua qualità di vita e la sua prognosi sia nel periodo vulnerabile dopo la dimissione sia a lungo termine.^{5,28,29} Un'analisi dell'ESC *Heart Failure Long-Term Registry* ha evidenziato un significativo aumento delle prescrizioni delle terapie farmacologiche orali raccomandate alla dimissione rispetto al periodo precedente il ricovero (Fig. 9).⁵

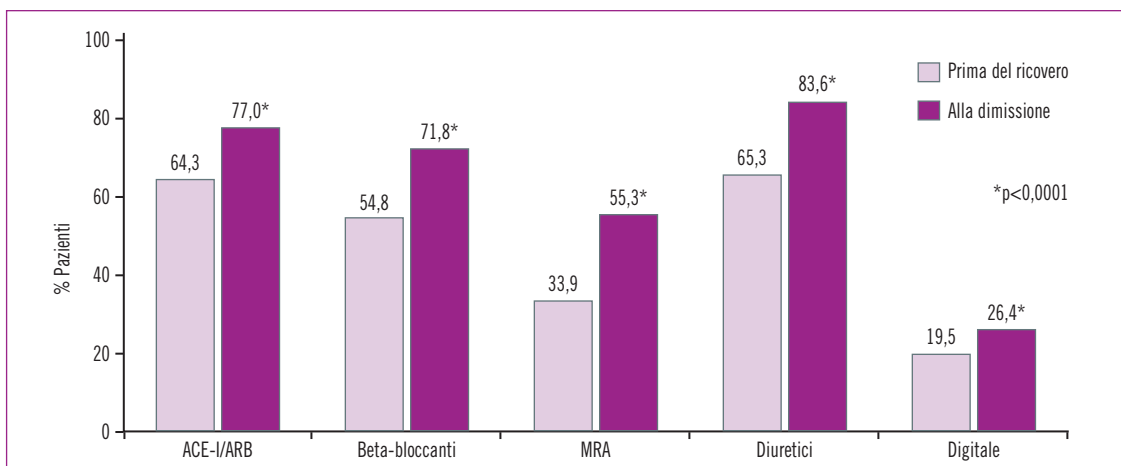


Fig. 9. Prescrizioni delle principali terapie farmacologiche orali alla dimissione e nel periodo precedente il ricovero nell'ESC *Heart Failure Long-Term Registry* (Elaborato da tab. 3 in rif. 5).⁵

Gli studi PIONEER-HF e TRANSITION, di recente pubblicazione, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dell'inizio terapia con sacubitril/valsartan durante la fase di ricovero in pazienti con SC cronico ospedalizzati per episodio di riacutezza di SC (una volta stabilizzati emodinamicamente) e quindi particolarmente vulnerabili.^{28,30}

4.2. Lo studio PIONEER-HF

Lo studio PIONEER-HF (*Comparison Of sacubitril/valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in patients stabilized from an acute Heart Failure episode*) prospettico, multicentrico, controllato, randomizzato, in doppio cieco, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia dell'inizio in ospedale di sacubitril/valsartan rispetto ad enalapril, in 887 pazienti con HFrEF, ospedalizzati per un episodio di SC acuto (di prima diagnosi o *de novo* 34,4% e 65,4% con riacutezza di SC) e stabilizzati emodinamicamente.³⁰ L'endpoint primario dello studio misurava la riduzione dei livelli di NT-proBNP dal basale fino a 8 settimane.³⁰

Il NT-proBNP è considerato un *biomarker* di attivazione neuro-ormonale e stress emodinamico ed è correlato con successivi eventi CV. I tassi di peggioramento della funzionalità renale (aumento $\geq 0,5$ mg/dl della creatininemia e riduzione $\geq 25\%$ dell'eGFR), iperkaliemia (potassiemia $\geq 5,5$ mmol/l), ipotensione sintomatica e angioedema rappresentavano i principali *outcome* di sicurezza.³⁰ Dopo stabilizzazione emodinamica i pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di sacubitril/valsartan (24/26 mg b.i.d. oppure 49/51 mg b.i.d.) o di enalapril (2,5 mg o 5 mg b.i.d.) in base ai livelli di pressione arteriosa sistemica (PAS) secondo un algoritmo prespecificato (Fig. 10). La stabilizzazione emodinamica veniva definita come mantenimento della PAS ≥ 100 mmHg nelle precedenti 6 ore senza incremento della dose di diuretici ev o l'impiego di vasodilatatori ev nelle precedenti 6 ore e di inotropi ev nelle precedenti 24 ore. Nel corso delle 8 settimane dello studio, secondo protocollo, le dosi sono state titolate fino alla dose target di 97/103 mg b.i.d. di sacubitril/valsartan e 10 mg b.i.d. di enalapril sulla base dei valori di PAS e della tollerabilità.³⁰

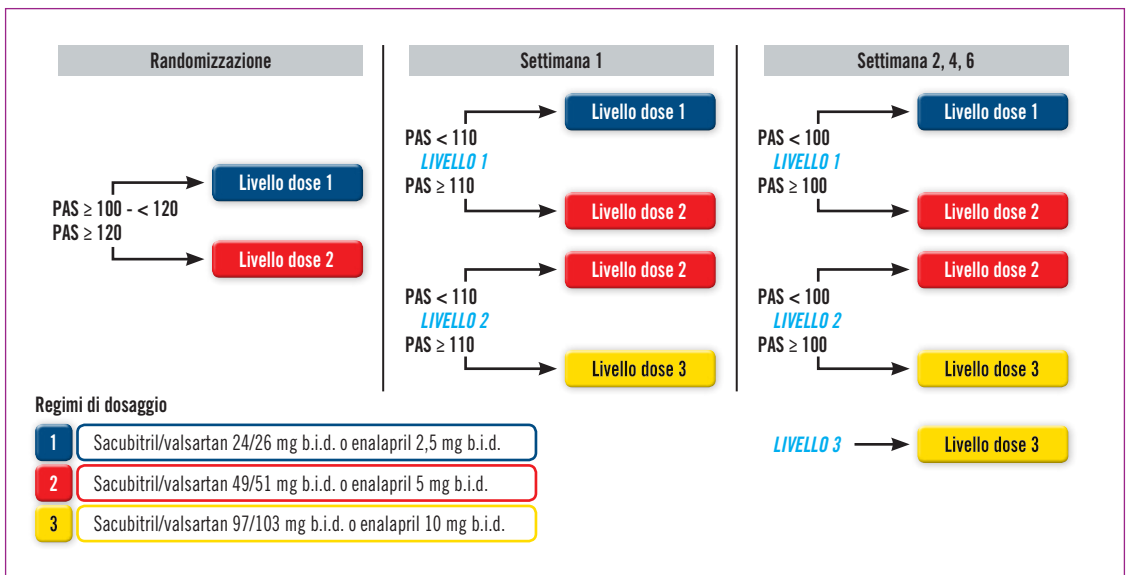


Fig. 10. Algoritmo di titolazione della dose di sacubitril/valsartan e di enalapril in rapporto ai valori di PAS.³⁰

Effetto sui livelli di NT-proBNP

La riduzione media nel tempo della concentrazione di NT-proBNP è risultata significativamente superiore nel gruppo sacubitril/valsartan rispetto al gruppo enalapril: il rapporto tra la media geometrica dei valori ottenuti alle settimane 4 e 8 rispetto al valore basale si è **ridotto del 46,7% nel gruppo sacubitril/valsar-**

La riduzione media nel tempo della concentrazione di NT-proBNP è risultata significativamente più rapida e più marcata con sacubitril/valsartan rispetto a enalapril.

tan e del 25,3% nel gruppo enalapril ($p < 0,001$) (Fig. 11).^{30,31} La riduzione di NT-proBNP con sacubitril/valsartan rispetto a enalapril è stata rapida, **evidente fin dalla prima settimana di trattamento (rapporto di variazione 0,76, IC 95% 0,69-0,85).**³⁰ Il rapporto di riduzione dei livelli del biomarker tra i due gruppi di trattamento è risultato superiore per sacubitril/valsartan rispetto ad enalapril con un valore pari a -29,4% (HR 0,71; IC 95% 0,63-0,81; $p < 0,001$).³⁰ Nell'estensione in aperto dello studio, in cui tutti i pazienti hanno ricevuto sacubitril/valsartan per ulteriori 4 settimane, la diminuzione della concentrazione di NT-proBNP era più marcata nei 415 pazienti passati da enalapril a sacubitril/valsartan rispetto ai 417 pazienti che hanno continuato ad assumere sacubitril/valsartan: **-35,8%** (IC 95% da -30,6 a -40,7) **vs -18,5%** (IC 95% da -11,8 a -24,7) rispettivamente ($p < 0,001$) (Fig. 11).³¹

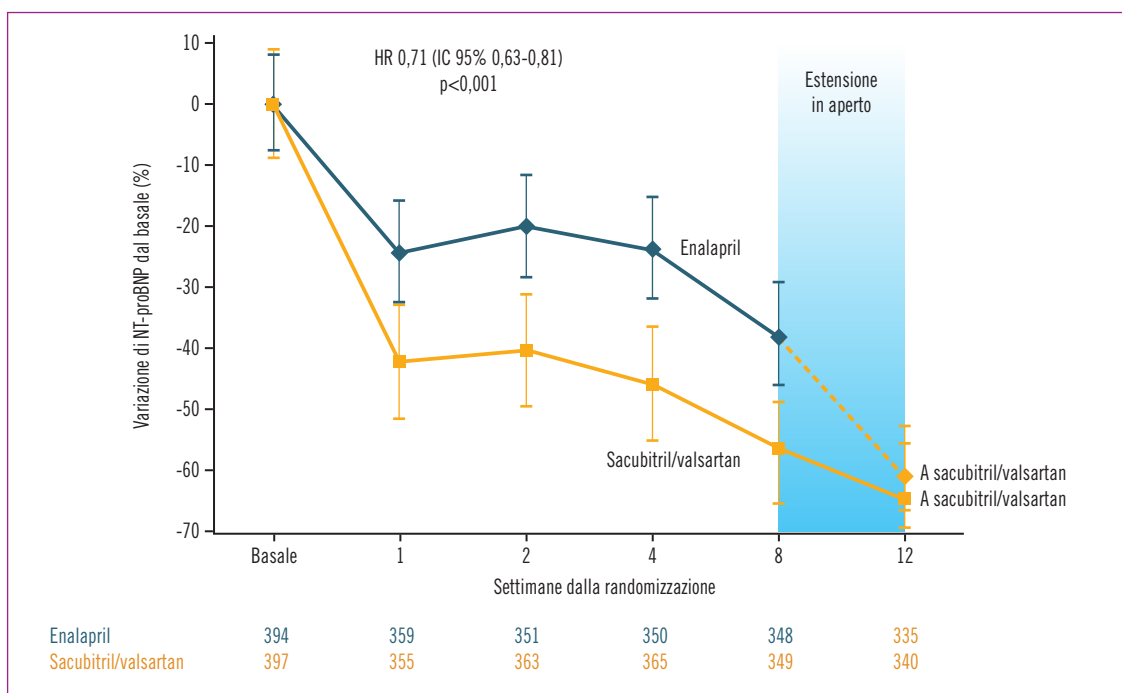


Fig. 11. Variazione nel tempo della concentrazione di NT-proBNP con sacubitril/valsartan vs enalapril.³¹

La diminuzione della concentrazione plasmatica di NT-proBNP nel gruppo sacubitril/valsartan vs enalapril si associava a una maggiore riduzione della concentrazione di troponina T ad alta sensibilità e della proteina solubile del recettore ST2 (sST2). La sST2 è un biomarker di infiammazione miocardica e di rimodellamento cardiaco ed è associato a una prognosi più sfavorevole nei pazienti con SC (Fig. 12).³²

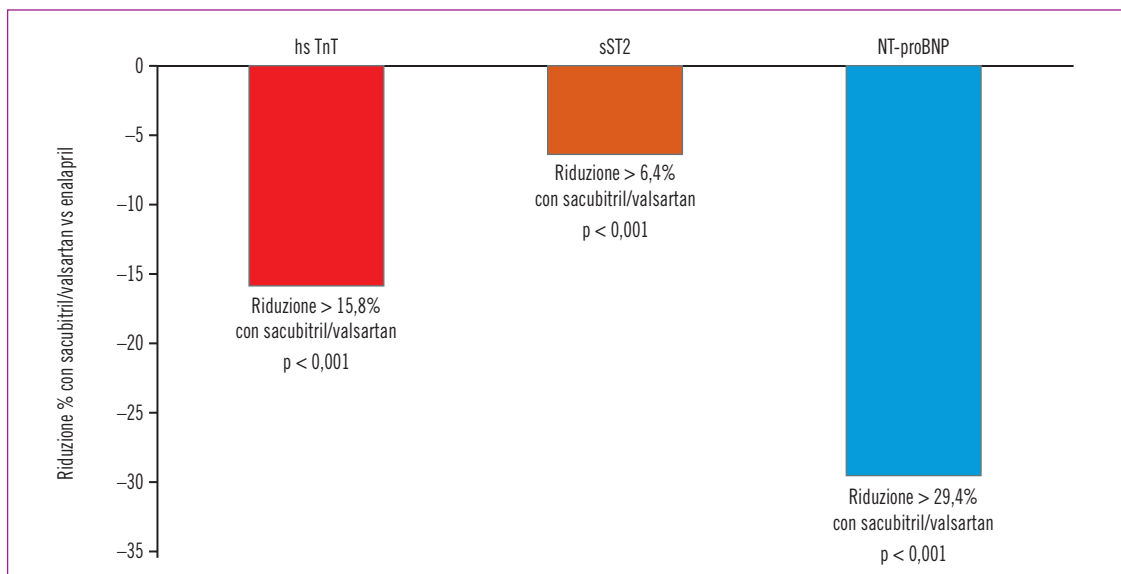


Fig. 12. Effetto relativo di sacubitril/valsartan vs enalapril sulle concentrazioni plasmatiche di NT-proBNP, troponina T ad alta sensibilità (hs TnT) e di sST2, calcolato dal rapporto delle medie geometriche, dal basale a 8 settimane.³²

Sicurezza e tollerabilità

Non sono state osservate differenze tra sacubitril/valsartan ed enalapril nei tassi di peggioramento della funzione renale (13,6% vs 14,7%), iperkaliemia (11,6% vs 9,3%), ipotensione sintomatica (15,0% vs 12,7%) e angioedema (0,2% vs 1,4%).³⁰

Effetto sugli *outcome* clinici

Dopo 8 settimane, **sacubitril/valsartan ha ridotto** significativamente rispetto a enalapril:

- del 46% il rischio di eventi clinici gravi (morte, riospedalizzazione per SC, impianto di un dispositivo ventricolare sinistro e inclusione nella lista dei pazienti eleggibili a trapianto cardiaco) (HR 0,54; IC 95% 0,37-0,79),³³ l'efficacia di sacubitril/valsartan è stata confermata fino a 12 settimane dalla randomizzazione (Fig. 13);³¹
- del 42% il rischio dell'*endpoint* combinato di morte da qualsiasi causa, riospedalizzazione per SC, impianto di un dispositivo di assistenza ventricolare sinistra o inserimento in lista per trapianto cardiaco (9,8% vs 16,3%; HR 0,58; IC 95% 0,40-0,85; p=0,005) (Fig. 14A);³³
- del 42% il rischio di morte CV o riospedalizzazione per SC (9,2% vs 15,2%; HR 0,58; IC 95% 0,39-0,87; p=0,007) (Fig. 14B).³³

L'inizio intraospedaliero di sacubitril/valsartan era più efficace di enalapril nel ridurre il rischio di riospedalizzazione per SC acuto a 30 giorni dalla dimissione e il rischio di riospedalizzazione per SC acuto nelle 8 otto settimane di follow up.

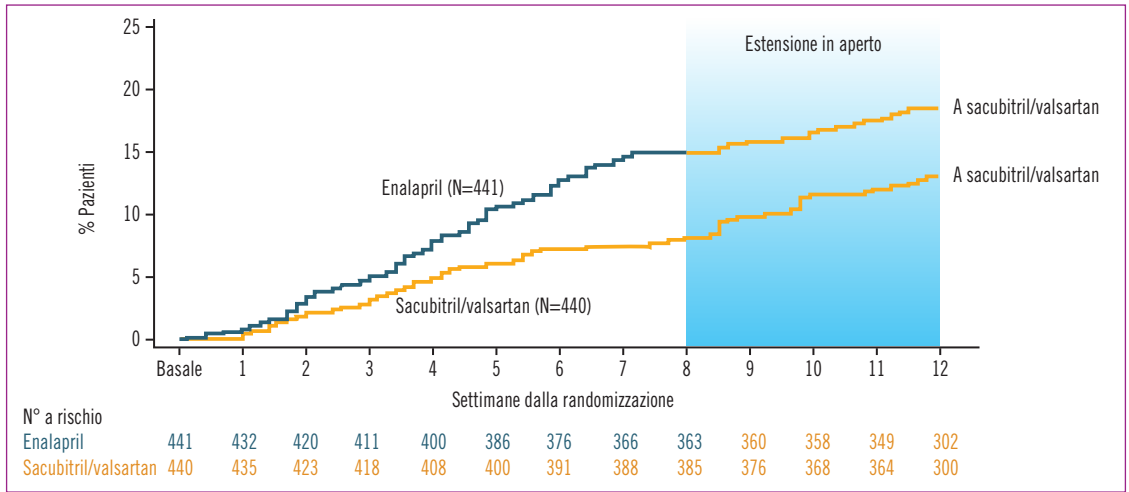


Fig. 13. Curve di Kaplan-Meier dell'incidenza di eventi clinici gravi con sacubitril/valsartan vs enalapril.³¹

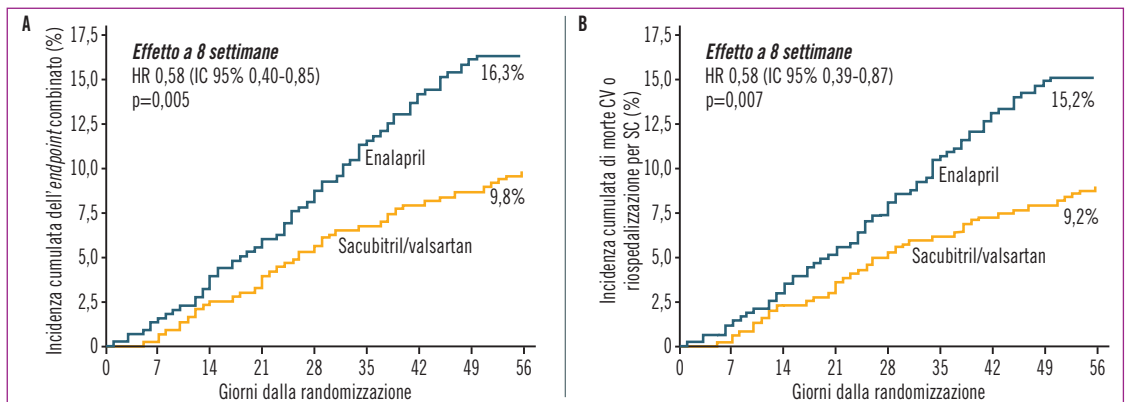


Fig. 14. Curve di Kaplan-Meier dell'incidenza cumulata stimata: (A) dell'endpoint combinato di morte da qualsiasi causa, riospedalizzazione per SC, impianto di un dispositivo di assistenza ventricolare sinistra o inserimento in lista per trapianto cardiaco; (B) dell'endpoint combinato di morte CV o riospedalizzazione per SC.³³

L'inizio intraospedaliero di **sacubitril/valsartan** si è dimostrato più efficace di enalapril nel **ridurre del 27% il rischio di riospedalizzazione per SC acuto a 30 giorni dalla dimissione** (HR 0,73; IC 95% 0,42-1,27; p=0,261) e **del 39% il rischio di riospedalizzazione per SC acuto nelle 8 otto settimane di follow up** (HR 0,61; IC 95% 0,39-0,95; p=0,028) (Fig. 15).³⁴

I risultati ottenuti nello studio PIONEER-HF dimostrano che sacubitril/valsartan iniziato durante l'ospedalizzazione (dopo la fase di stabilizzazione emodinamica) è efficace e ha un profilo di sicurezza favorevole e i suoi benefici si mantengono nella fase di transizione domiciliare post-ricovero e per tutto il "perio-

do vulnerabile”.³⁰ L’inizio del trattamento con sacubitril/valsartan nei pazienti ospedalizzati rappresenta, pertanto, un’importante opportunità per migliorare la prognosi post-dimissione dei pazienti con HFrEF.³⁴

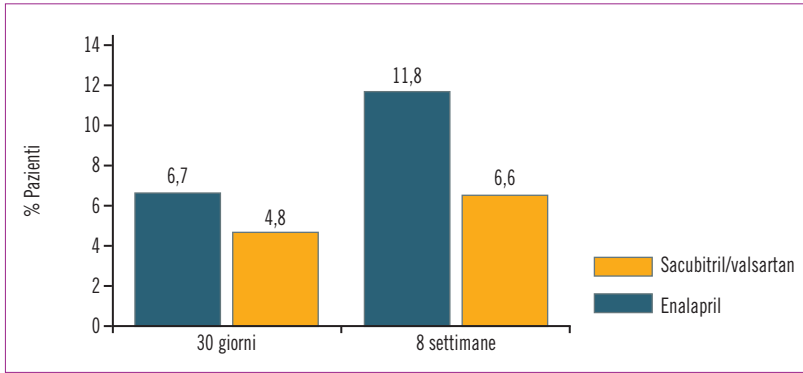


Fig. 15. Tasso di riospedalizzazione per SC acuto a 30 giorni e a 8 settimane nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan ed enalapril nello studio PIONEER-HF.³⁴

L’inizio intraospedaliero di sacubitril/valsartan è efficace e ha un profilo di sicurezza favorevole e i suoi benefici si mantengono nella fase di transizione domiciliare post-ricovero e per tutto il periodo vulnerabile. Rappresenta pertanto un’importante opportunità per migliorare la prognosi post-dimissione dei pazienti con HFrEF.

4.3. Lo studio TRANSITION

Lo studio TRANSITION, multicentrico, randomizzato, in aperto e a gruppi paralleli, è stato effettuato con l’obiettivo di valutare due diverse strategie di inizio del trattamento con sacubitril/valsartan in pazienti stabilizzati dopo un episodio di SC acuto.²⁸ Lo studio ha arruolato 991 pazienti di entrambi i sessi, ≥ 18 anni, ricoverati per un episodio di SC acuto (di prima diagnosi o per esacerbazione di uno scompenso cronico), in classe NYHA II-IV, con pressione arteriosa ≥ 110 mmHg e FE ventricolare sinistra $\leq 40\%$.²⁸

I pazienti sono stati stratificati in tre gruppi in base al trattamento assunto prima del ricovero: (a) pazienti in trattamento con un ACE-I; (b) pazienti in trattamento con un ARB; (c) pazienti ACE-I/ARB-*naïve*. Per ogni strato, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a due differenti strategie di inizio del trattamento con sacubitril/valsartan: nella prima sacubitril/valsartan è stato iniziato in pre-dimissione dopo almeno 24 ore di adeguata stabilizzazione emodinamica (definita come nessuna necessità di diuretici ev nelle 24 ore precedenti e una PAS ≥ 110 mmHg per almeno 6 ore prima della randomizzazione), da almeno 12 ore dalla dimissione ed entro 7 giorni dalla randomizzazione; nella seconda sacubitril/valsartan è stato iniziato dopo 1-14 giorni dalla dimissione.²⁸

All’interno di ciascuna strategia, il clinico in base alla tollerabilità e non su uno schema di implementazione prefissato, poteva scegliere fra due schemi di titolazione previsti anche dalla scheda tecnica di prodotto:²⁸

- 24/26 mg b.i.d. → 49/51 mg b.i.d. → 97/103 mg b.i.d.

oppure

- 49/51 mg b.i.d. → 97/103 mg b.i.d.

Il trattamento medico ottimizzato (OMT) è proseguito per tutta la durata dello studio (Fig. 16).

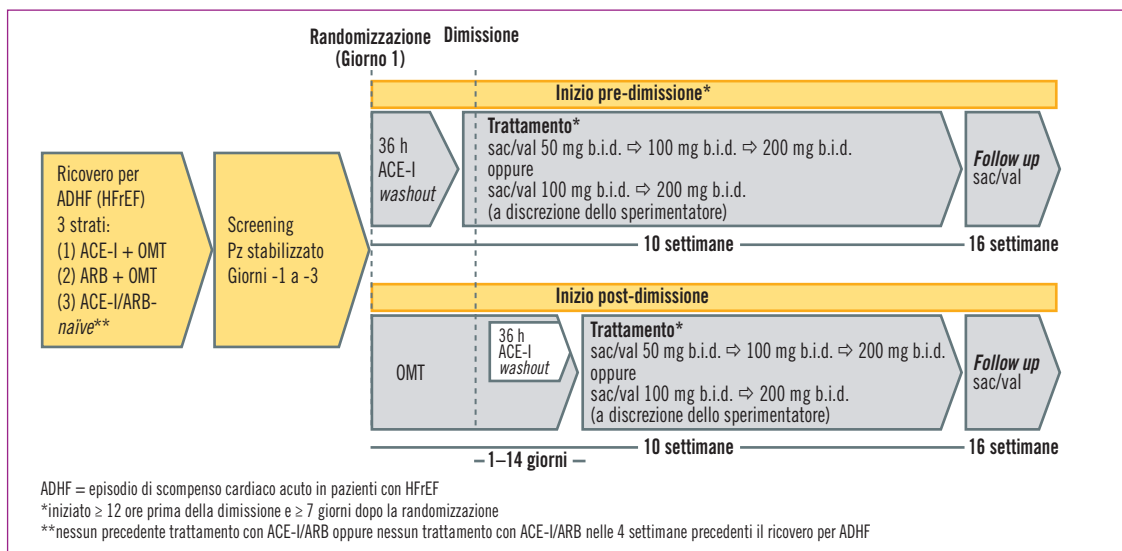


Fig. 16. Disegno dello studio TRANSITION.²³

L'endpoint primario dello studio era costituito dalla percentuale di pazienti che raggiungeva la dose target di 97/103 mg b.i.d. di sacubitril/valsartan a 10 settimane dalla randomizzazione.²⁸

Endpoint secondari erano: (a) la percentuale di pazienti che raggiungeva e manteneva la dose di sacubitril/valsartan di 49/51 o 97/103 mg b.i.d. per ≥2 settimane su 10 dopo la randomizzazione; (b) la percentuale di pazienti che manteneva qualsiasi dose di sacubitril/valsartan per ≥2 settimane su 10; (c) la percentuale di pazienti che interrompeva definitivamente il trattamento in studio per eventi avversi (EA) nelle 10 settimane di studio.²⁸

La dose target di 97/103 mg b.i.d. di sacubitril/valsartan è stata raggiunta in una percentuale di pazienti sovrapponibile nel gruppo pre-dimissione e nel gruppo post-dimissione.

Risultati

A 10 settimane dalla randomizzazione, **la dose target di 97/103 mg b.i.d.** di sacubitril/valsartan è stata raggiunta in una percentuale di pazienti sovrapponibile nei due gruppi: **45,4%** (n=224) nel gruppo pre-dimissione e **50,7%** nel gruppo post-dimissione (n=248) (Riduzione Relativa del Rischio o RRR 0,90; IC 95% 0,79-1,02; Fig. 17).²⁸ La dose di 49/51 mg b.i.d. o di 97/103 mg b.i.d. di sacubitril/valsartan è stata mantenuta per ≥2 settimane su 10 dopo la ran-

domizzazione dal 62,1% dei pazienti nel gruppo pre-dimissione e dal 68,5% in quelli del gruppo post-dimissione (RRR 0,91; IC 95% 0,83-0,99). La percentuale di pazienti che ha mantenuto qualsiasi dose di sacubitril/valsartan per ≥ 2 settimane su 10 dopo la randomizzazione era sovrapponibile nei due gruppi (86,0% e 89,6% rispettivamente nel gruppo pre-dimissione e nel gruppo post-dimissione; RRR 0,96; IC 95% 0,92-1,01) (Fig. 17).²⁸

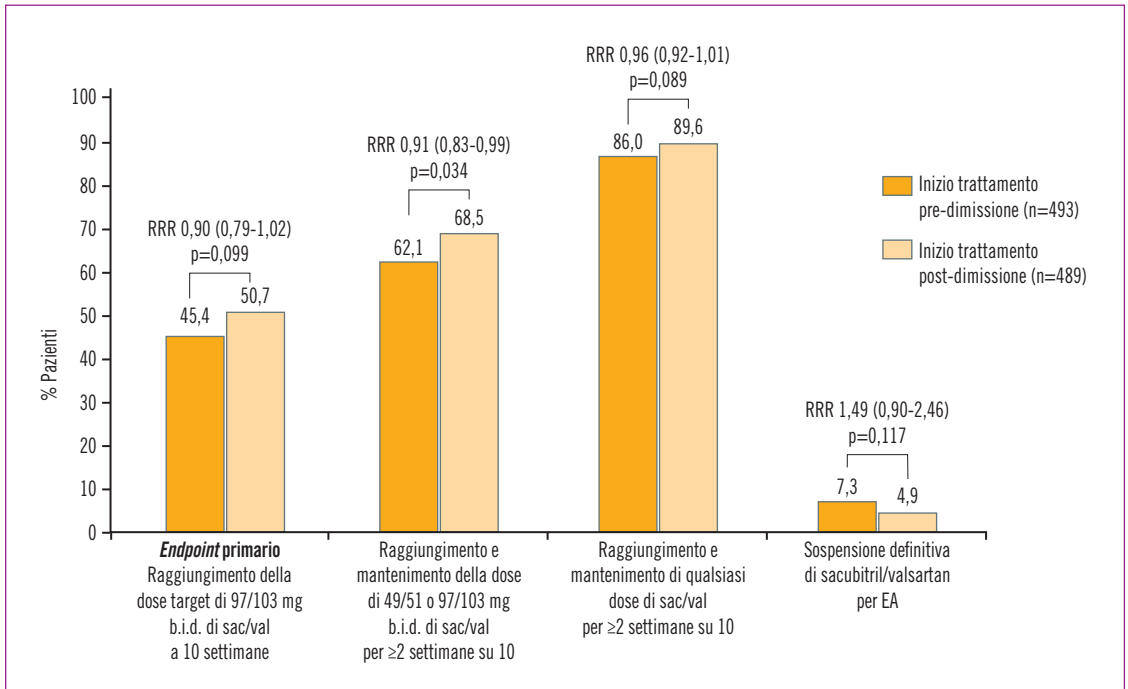


Fig. 17. Endpoint primario e secondari nei gruppi pre-dimissione e post-dimissione trattati con sacubitril/valsartan.²⁸

Il **7,3%** dei pazienti nel gruppo pre-dimissione e il **4,9%** dei pazienti nel gruppo post-dimissione ha **interrotto definitivamente** il trattamento in studio per EA (RRR 1,49; IC 95% 0,90-2,46) durante le 10 settimane dello studio.²⁸

Un'analisi *post hoc* dello studio TRANSITION ha valutato l'efficacia e la sicurezza di sacubitril/valsartan nei pazienti con HFrEF di prima diagnosi (n=286, 29%) in confronto ai pazienti ricoverati per peggioramento di un SC (pregressa diagnosi di HFrEF) (n=705, 71%).³⁵

I pazienti con HFrEF di prima diagnosi rappresentano il 24-53% di tutti i casi di ospedalizzazione per SC acuto. I pazienti ospedalizzati per SC di prima diagnosi hanno una prognosi sfavorevole con un tasso di mortalità a 1 anno del 15-27% e un rischio di mortalità nel periodo vulnerabile di 30 giorni post-dimissione simile a quello dei pazienti con pregressa diagnosi di SC (10%).³⁵

Nei pazienti con HFrEF di prima diagnosi, una percentuale significativamente più elevata di pazienti ha raggiunto la dose target di sacubitril/valsartan ed ha migliori risultati sulla tollerabilità, biomarker e riospedalizzazioni.

In quest'analisi, una percentuale significativamente più elevata di pazienti con HFrEF di prima diagnosi ha raggiunto la dose target di sacubitril/valsartan rispetto ai pazienti con pregressa diagnosi di HFrEF (56% vs 45%; RRR 1,30; IC 95% 1,12-1,52; $p < 0,001$); il 72% vs il 63% dei pazienti rispettivamente (RRR 1,18; IC 95% 1,07-1,31; $p = 0,002$) ha raggiunto e mantenuto le dosi di sacubitril/valsartan di 49/51 mg e/o di 97/103 mg b.i.d. per ≥ 2 settimane su 10 e il 91% dei soggetti con HFrEF di prima diagnosi vs l'87% dei pazienti con pregressa diagnosi di HFrEF ha mantenuto qualsiasi dose di sacubitril/valsartan per ≥ 2 settimane (RRR 1,05; IC 95% 1,00-1,11; $p = 0,075$).³⁵

Nel corso delle 26 settimane di *follow up* il tasso di riospedalizzazione per SC tendeva a essere minore nei pazienti con HFrEF di prima diagnosi (16%) rispetto ai pazienti con pregressa diagnosi di HFrEF (21%) (RR 0,75; IC 95% 0,54-1,04; $p = 0,08$).³⁵

L'inizio del trattamento con sacubitril/valsartan era associato a una riduzione precoce, marcata e progressiva di NT-proBNP e hs TnT in entrambi i gruppi, ma la riduzione di NT-proBNP era maggiore nei pazienti con HFrEF di prima diagnosi.³⁵

Sicurezza

Gli EA riportati con maggior frequenza nel gruppo pre-dimissione vs il gruppo post-dimissione erano l'iperkalemia (11,3% vs 11,3%), l'ipotensione (12,7% vs 9,5%), lo SC (7,1% vs 8,5%), le vertigini (5,7% vs 4,2%) e il danno renale (5,1% vs 3,2%). Complessivamente gli EA che hanno portato più frequentemente all'interruzione del trattamento in studio sono stati l'ipotensione (0,7%), lo SC (0,6%), il danno renale acuto (0,6%) e l'iperkalemia (0,6%).²⁸

La mortalità è stata bassa in entrambi i gruppi: 2,6% nel gruppo pre-dimissione vs 2,0% nel gruppo post-dimissione (RRR 1,30; IC 95% 0,58-2,94) e nessun decesso è stato attribuito al trattamento in studio.²⁸

La tollerabilità globale e il profilo di sicurezza di sacubitril/valsartan erano generalmente migliori nei pazienti con HFrEF di prima diagnosi rispetto ai pazienti con pregressa diagnosi di IC. EA seri e interruzioni temporanee o definitive del trattamento per EA sono risultati, infatti, meno frequenti nei pazienti con SC di prima diagnosi rispetto ai pazienti con pregressa diagnosi di IC (rispettivamente 3,2% vs 7,3%; RRR 0,42; IC 95% 0,21-0,85; $p = 0,012$).³⁵

In conclusione, lo studio TRANSITION ha dimostrato che è possibile iniziare il trattamento con sacubitril/valsartan in un'ampia percentuale di pazienti con HFrEF, stabilizzati dopo un episodio di SC acuto, sia in ospedale sia subito dopo la dimissione.²⁸

Sacubitril/valsartan può essere iniziato anche nei pazienti con HFrEF di prima diagnosi e questi pazienti sembrano avere maggiori possibilità di raggiungere la

L'inizio di sacubitril/valsartan è possibile sia in pre- sia in post-dimissione in un'ampia percentuale di pazienti con HFrEF, stabilizzati dopo un episodio di SC acuto, consentendo così di semplificare la gestione della malattia da parte del medico e del paziente.

dose target e di mantenere il trattamento con sacubitril/valsartan per 10 settimane rispetto ai pazienti con HFrEF già diagnosticato.³⁵

I dimostrati vantaggi dell'iniziare precocemente la terapia con sacubitril/valsartan potrebbero portare a una semplificazione della gestione della malattia sia da parte del paziente sia da parte del clinico. Sacubitril/valsartan dovrebbe essere considerato come **prima linea di trattamento in pazienti con HFrEF di prima diagnosi emodinamicamente stabili dopo un episodio di SC acuto.**³⁵

Capitolo 5.

Aggiornamento del posizionamento di sacubitril/valsartan nella *Expert Consensus dell'Heart Failure Association*

Alla luce dei risultati dello studio PARADIGM-HF, nel 2016 le linee guida ESC per la gestione dello SC hanno inserito sacubitril/valsartan nell'algoritmo terapeutico:³⁶

- con un **livello di raccomandazione IB** in sostituzione dell'ACE-I/sartano per ridurre ulteriormente il rischio di morte e di ospedalizzazione per SC in pazienti con frazione di eiezione ridotta ($FE \leq 35\%$) che, nonostante la terapia con inibitori del RAAS, beta-bloccanti e antagonisti dell'aldosterone, rimangano sintomatici;
- con un **livello di raccomandazione IA** nei pazienti con SC, FE ridotta e aritmie ventricolari perché (in associazione con beta-bloccanti e MRA) riduce il rischio di morte improvvisa.

A seguito della pubblicazione degli studi TRANSITION e PIONEER-HF, l'*Heart Failure Association* dell'ESC ha di recente rivisto e sintetizzato questi importanti risultati in un documento di consenso in base al quale:³⁶

- **conferma la raccomandazione di utilizzo di sacubitril/valsartan** in sostituzione a un ACE-I/ARB per ridurre il rischio di ospedalizzazione e morte da SC **in pazienti ambulatoriali con HFREF** sintomatici nonostante un trattamento farmacologico con un ACE-I, un beta-bloccante e un antagonista dell'aldosterone;
- **propone di considerare l'inizio di sacubitril/valsartan in alternativa a un ACE-I o a un ARB nel paziente ospedalizzato per SC di prima diagnosi o per peggioramento di uno SC**, per ridurre il rischio a breve termine di EA e semplificare la gestione (evitando la necessità di titolare l'ACE-I prima e poi passare a sacubitril/valsartan).³⁶

Capitolo 6.

Aspetti gestionali

Il paziente con SC si caratterizza oltre che per l'età avanzata anche per la presenza di comorbidità, come l'ipotensione, il diabete, l'insufficienza renale, che possono rappresentare un serio ostacolo alla corretta ed efficace attuazione della terapia raccomandata dalle linee guida.

6.1. Paziente ipoteso: evidenze dagli studi clinici con sacubitril/valsartan

È ampiamente dimostrato che la presenza di bassi valori di PAS nei pazienti con SC si associa a una prognosi sfavorevole.³⁷

Come la maggior parte dei farmaci raccomandati dalle linee guida nei pazienti con SC, sacubitril/valsartan, bloccando contemporaneamente il RAAS e incrementando l'attività dei PN e di diverse sostanze vasoattive, grazie all'inibizione della NEP, esercita un effetto di riduzione dei valori pressori.³⁷

Nello studio PARADIGM-HF è stata analizzata l'efficacia e la sicurezza di sacubitril/valsartan vs enalapril in rapporto ai valori basali di PAS in 8.399 pazienti con HFrEF, suddivisi in 5 gruppi in rapporto ai valori di PAS al basale: <110 mmHg, da 110 a <120 mmHg, da 120 a <130 mmHg, da 130 a <140 mmHg e ≥ 140 mmHg.³⁷

In entrambi i gruppi di trattamento, la PAS è aumentata nei pazienti con i più bassi valori di PAS al basale ed è diminuita in quelli con la PAS basale più alta e queste evidenze si sono mantenute nell'intero periodo di *follow up*. Tuttavia, l'aumento di PAS era minore con sacubitril/valsartan rispetto a enalapril e la riduzione della PAS era maggiore con sacubitril/valsartan rispetto a enalapril. A 4 mesi è stata rilevata una riduzione della PAS di circa 4-6 mmHg con sacubitril/valsartan rispetto a enalapril in tutte le fasce di pressione arteriosa considerate.³⁷ La mortalità (da tutte le cause e CV) è risultata più elevata nei pazienti con valori di PAS più bassi e il rischio di morte tendeva a mantenersi stabile nei pazienti con PAS >120 mmHg; il tasso di ospedalizzazione per SC invece era più elevato sia nei pazienti con valori di PAS più bassi sia nei soggetti con valori più elevati di PAS (PAS ≥ 140 mmHg) (effetto curva ad U).³⁷

Rispetto a enalapril, sacubitril/valsartan è stato più efficace nel ridurre il rischio dell'*endpoint* primario composito di morte CV e ospedalizzazione per SC e il rischio di morte CV, ospedalizzazione per SC e morte per tutte le cause in tutte le fasce di PAS considerate [HR di sacubitril/valsartan rispetto a enalapril per

Sacubitril/valsartan è più efficace ed egualmente tollerato di enalapril nei pazienti con HFrEF e valori di PAS basale ≤ 110 mmHg.

l'endpoint primario: 0,88 (IC 95% 0,74-1,06) nei pazienti con PAS ≤ 100 mmHg e 0,81 (IC 95% 0,65-1,02) nei pazienti con PAS ≥ 140 mmHg; $p=0,55$ per l'interazione PAS-trattamento] (Fig. 18).³⁷

L'ipotensione sintomatica, la riduzione della dose e l'interruzione del trattamento in studio erano più frequenti nei pazienti con i valori di PAS basale più bassi. Solo 13 pazienti (1,3%) hanno sospeso sacubitril/valsartan rispetto a 9 (1,0%) pazienti che hanno sospeso enalapril nel gruppo di PAS < 110 mmHg. Le interruzioni sono state $\leq 1\%$ in tutti gli altri gruppi di PAS basale.³⁷

In conclusione, questa analisi ha dimostrato che sacubitril/valsartan è più efficace di enalapril anche nei pazienti con HF_rEF e valori di PAS basale ≤ 110 mmHg.³⁷

Dal momento che i pazienti con i più bassi valori di PAS avevano *outcome* più sfavorevoli rispetto ai pazienti con PAS più alta, nonostante fossero più giovani e non presentassero una malattia più avanzata, né livelli più elevati di PN né una eGFR più ridotta, questi risultati confermano l'ipotesi che i bassi valori pressori identifichino un sottogruppo di pazienti con SC di per sé a rischio più elevato, nei quali un trattamento ottimale potrebbe apportare importanti benefici in termini di prognosi CV.^{37,38}

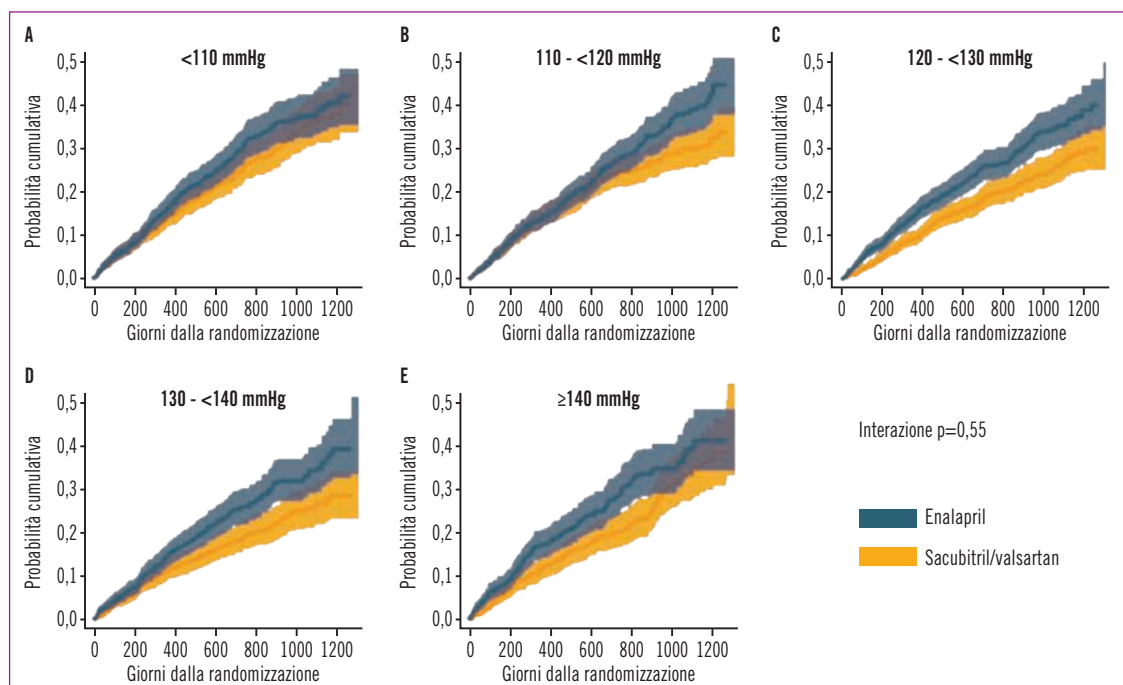


Fig. 18. Curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario nei pazienti con (A) PAS < 110 mmHg, (B) PAS da 110 a < 120 mmHg, (C) PAS da 120 a < 130 mmHg, (D) PAS da 130 a < 140 mmHg e (E) PAS ≥ 140 mmHg, trattati con enalapril o sacubitril/valsartan. Le aree ombreggiate rappresentano i limiti di confidenza al 95%.³⁷

Pertanto, è necessario **rassicurare i medici sull'importanza della prescrizione di farmaci salvavita nei pazienti con HFrEF cronico, superando il timore che la riduzione della pressione arteriosa indotta dai farmaci possa peggiorarne la prognosi.**³⁸

In particolare, riguardo a sacubitril/valsartan è importante ricordare che nello studio TITRATION circa l'80% dei pazienti con bassi valori di PAS allo *screening* (100–110 mmHg) ha tollerato la dose target effettuando una graduale titolazione della dose e la graduale titolazione della dose ha indotto una riduzione media della PAS di solo 1,4 mmHg dopo 12 settimane di trattamento.³⁹

6.2. Paziente diabetico: evidenze dagli studi clinici con sacubitril/valsartan

Il 35-40% dei pazienti scompensati è affetto da diabete mellito, che è un importante fattore prognostico negativo indipendente che aumenta il rischio di ospedalizzazione per SC e di morte. Il livello di rischio è correlato all'entità del controllo glicemico e una grave iperglicemia si associa a una maggiore compromissione della struttura e della funzione del miocardio.⁴⁰ La simultanea inibizione della NEP e dell'angiotensina II ha dimostrato di migliorare la sensibilità tissutale all'insulina, facilitare la mobilizzazione dei lipidi, il rilascio di adiponectina e la capacità ossidativa muscolare.¹

In un'analisi *post hoc* nel PARADIGM-HF, effettuata su 3.778 pazienti diabetici (o con emoglobina glicata $\geq 6,5\%$), a 12 mesi di *follow up* un miglior controllo glicemico è risultato associato a sacubitril/valsartan rispetto a enalapril: infatti la riduzione dell'emoglobina glicata era significativamente maggiore nel gruppo sacubitril/valsartan vs enalapril (0,26% e 0,16% rispettivamente; riduzione tra gruppi 0,13%, IC 95% 0,05-0,22; $p=0,0023$). La concentrazione di emoglobina glicata è rimasta stabilmente più bassa con sacubitril/valsartan vs enalapril al controllo a 3 anni (riduzione tra gruppi 0,14%, IC 95% 0,06-0,23; $p=0,0055$) (Fig. 19).⁴⁰ L'introduzione in terapia dell'insulina è stata del 29% più bassa nel gruppo sacubitril/valsartan rispetto ai pazienti trattati con enalapril (7% vs 10% rispettivamente; HR 0,71; IC 95% 0,56–0,90; $p=0,0052$), così come si è ridotto del 23% l'utilizzo di farmaci antidiabetici orali nel gruppo sacubitril/valsartan (HR 0,77; IC 95% 0,58-1,02; $p=0,073$).⁴⁰

La presenza di diabete nei pazienti con SC comporta anche un aumentato rischio di deterioramento della funzione renale. Nello studio PARADIGM-HF, l'inibizione della NEP da parte di sacubitril/valsartan in associazione all'inibizione del RAAS ha dimostrato una minore progressione della nefropatia rispetto ad enalapril. Questo effetto si è rivelato indipendente e addizionale rispetto al

Sacubitril/valsartan è associato a un miglior controllo glicemico, un ritardo dell'inizio della terapia insulinica e al rallentamento della progressione della nefropatia nei pazienti con HFrEF e diabete di tipo 2.

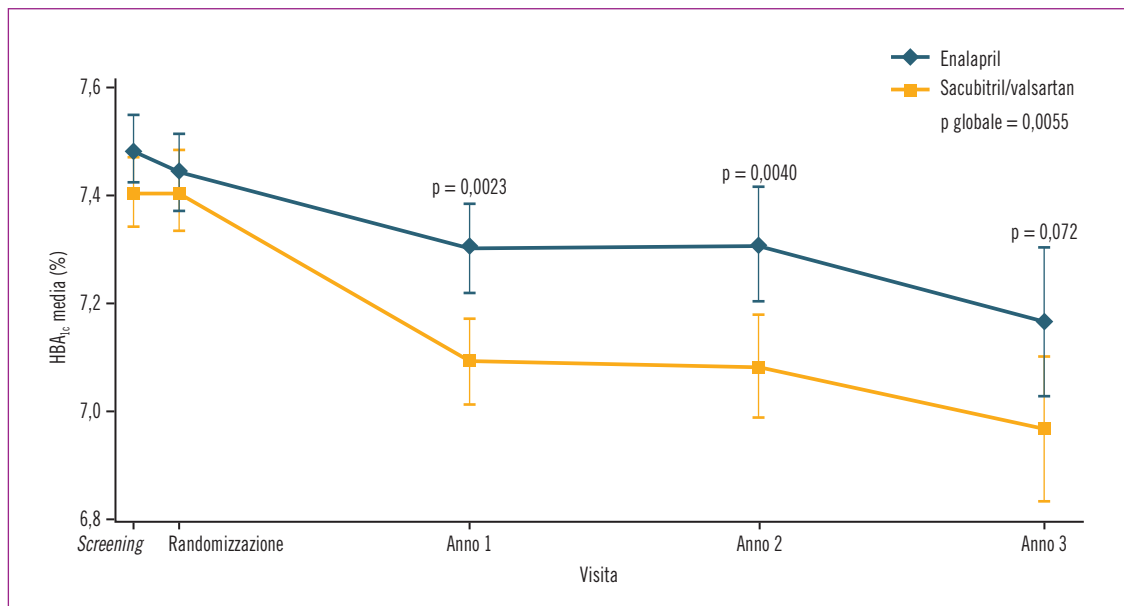


Fig. 19. Variazioni di emoglobina glicata (HbA_{1c}) nel corso dello studio PARADIGM-HF.⁴⁰

trattamento standard dello scompenso e del diabete. L'effetto di sacubitril/valsartan potrebbe essere dovuto a una maggiore disponibilità renale di guanosina monofosfato ciclico (cGMP), un meccanismo in grado di modificare la funzione tubulare e glomerulare e ridurre lo sviluppo di fibrosi a livello tissutale.⁴¹

In conclusione, questi risultati suggeriscono che sacubitril/valsartan possa esercitare un effetto favorevole sul metabolismo glucidico nei pazienti diabetici con SC. Ciò potrebbe avere una rilevanza clinica e **comportare la riduzione della terapia ipoglicemizzante** nei pazienti diabetici trattati con sacubitril/valsartan.⁴⁰

Anche la dimostrazione degli effetti favorevoli sulla progressione della nefropatia di sacubitril/valsartan, associato ad alte dosi di farmaci che bloccano il RAAS e hanno benefici sulla nefropatia diabetica, ha importanti implicazioni per il trattamento del diabete di tipo 2, indipendentemente dalla riduzione dei livelli glicemici.⁴¹

6.3. Paziente con insufficienza renale: evidenze dagli studi clinici con sacubitril/valsartan

L'insufficienza renale cronica è una condizione di frequente riscontro nei pazienti con HFrEF e di fatto complica la gestione terapeutica del paziente scom-

pensato, limitando l'utilizzo di alcuni farmaci di comprovata efficacia come gli inibitori del RAAS.⁴² Damman e coll. hanno valutato in 8.399 pazienti arruolati nello studio PARADIGM-HF sia gli effetti di sacubitril/valsartan e di enalapril sul filtrato glomerulare stimato (eGFR) e sull'escrezione urinaria di albumina (valutata mediante rapporto albumina/creatinina nelle urine o UACR) sia la relazione tra le variazioni di eGFR e di albuminuria e gli *outcome* CV e renali nei due gruppi di trattamento.⁴²

L'*endpoint* CV, come nello studio principale, era rappresentato dalla morte CV od ospedalizzazione per SC e l'*outcome* renale prespecificato era costituito dall'intervallo di tempo alla prima comparsa di uno qualsiasi fra: 1) riduzione del 50% dell'eGFR rispetto al basale; 2) riduzione dell'eGFR >30 mL/min/1,73 m² a <60 mL/min/1,73 m² rispetto al basale; 3) progressione a malattia renale in stadio terminale. In un'analisi *post hoc* è stato valutato anche l'*outcome* combinato di riduzione del 50% dell'eGFR rispetto al basale o progressione a malattia renale in stadio finale, che rappresenta l'*endpoint* più utilizzato nei trial clinici.⁴² I pazienti arruolati allo *screening* presentavano un eGFR medio di 70 ± 20 mL/min/1,73 m² e un UACR mediano di 1,0 mg/mmol. Il 33% dei pazienti presentava malattia renale cronica (eGFR <60 mL/min/1,73 m²) e il 24% micro- o macroalbuminuria.⁴²

Dallo *screening* all'ultimo *follow up*, l'eGFR è diminuito di 7,8 mL/min/1,73 m² (IC 95% 9,6-6,0 mL/min/1,73 m²) con sacubitril/valsartan e 10,2 mL/min/1,73 m² (IC 95% 12,1-8,3 mL/min/1,73 m²) con enalapril (Fig. 20). Sacubitril/valsartan rispetto a enalapril ha rallentato significativamente la perdita di filtrato glomerulare [-1,61 mL/min/1,73 m²/anno; (IC 95% -1,77 a -1,44 mL/min/1,73 m²/anno) vs -2,04 mL/min/1,73 m²/anno; (IC 95% -2,21 a -1,88 mL/min/1,73 m²/anno); p<0,001], indipendentemente dalla presenza di malattia renale cronica e nonostante un maggiore incremento di albuminuria con sacubitril/valsartan rispetto a enalapril [1,20 mg/mmol (IC 95% 1,04-1,36 mg/mmol) vs 0,90 mg/mmol (IC 95% 0,77-1,03 mg/mmol); p<0,001].⁴²

Anche nei pazienti con un aumento ≥25% dell'UACR, sacubitril/valsartan è risultato associato a un declino minore dell'eGFR rispetto a enalapril.⁴²

Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'incidenza dell'*outcome* renale prespecificato tra pazienti con e senza malattia renale cronica allo *screening* e tra i due gruppi di trattamento. Sacubitril/valsartan rispetto a enalapril ha ridotto del 37% il rischio dell'*endpoint* renale combinato (progressione a malattia renale in stadio terminale o riduzione ≥50% dell'eGFR rispetto al basale) (HR 0,63; IC 95% 0,42-0,95; p=0,028) in tutta la popolazione come pure nei pazienti con e senza malattia renale cronica.⁴²

L'incremento di albuminuria si associava a un rischio maggiore di *outcome* renale prespecificato nel gruppo enalapril (HR 4,21; IC 95% 1,66-10,68), ma non

Sacubitril/valsartan è più efficace e meglio tollerato di enalapril nel ridurre significativamente gli eventi CV nei pazienti con HFrEF, con e senza malattia renale cronica e con o senza albuminuria. È, inoltre, associato a un minor deterioramento della funzione renale.

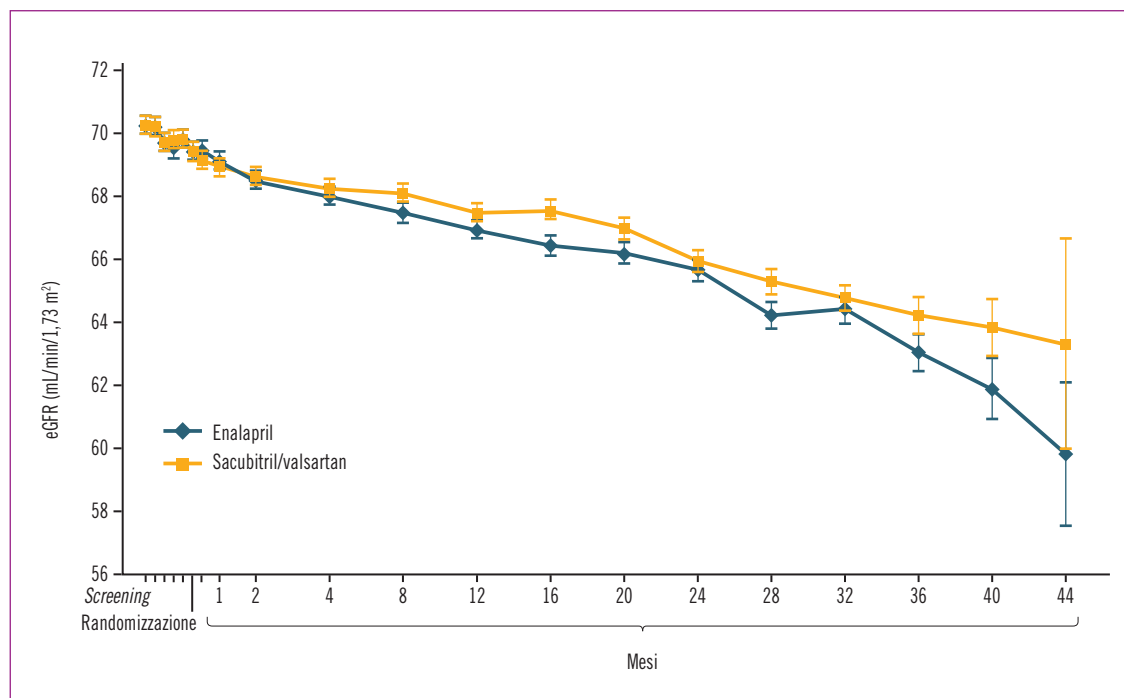


Fig. 20. Andamento dei valori di eGFR nel corso dello studio PARADIGM-HF nei due gruppi di trattamento.⁴²

in quello sacubitril/valsartan (HR 0,50; IC 95% 0,07-3,77; $p=0,06$ per l'interazione) e anche l'aumento del 25% dell'UACR si associava a un rischio maggiore dell'*endpoint* renale combinato nel gruppo enalapril (HR 2,53; IC 95% 1,09-5,84), ma non in quello sacubitril/valsartan (HR 0,28; IC 95% 0,08-1,01; $p=0,005$ per l'interazione).⁴²

Agli effetti osservati con sacubitril/valsartan sugli *outcome* renali si sono sommati i benefici sugli *endpoint* CV. Sacubitril/valsartan ha infatti ridotto il rischio di morte CV od ospedalizzazione per SC vs enalapril nei pazienti sia senza malattia renale cronica (HR 0,81; IC 95% 0,73-0,91; $p=0,70$ per l'interazione) sia con malattia renale cronica (HR 0,79; IC 95% 0,69-0,90), inclusi i pazienti in stadio 3b (Fig. 21).⁴²

Sacubitril/valsartan ha dimostrato un profilo di tollerabilità e sicurezza a livello renale più favorevole rispetto a enalapril. Gli EA renali hanno causato l'interruzione del trattamento in studio in una percentuale di pazienti significativamente minore con sacubitril/valsartan rispetto a enalapril (0,7% vs 1,4%; HR 0,49; IC 95% 0,31-0,76; $p=0,002$). Questo risultato è stato confermato tanto nei pazienti senza malattia renale cronica (0,49% vs 0,82%; HR 0,59; IC 95% 0,30-1,15; $p=0,12$) quanto nei pazienti con malattia renale cronica (2,6% vs 1,1%; HR 0,43 IC 95% 0,24-0,80; $p=0,008$).⁴²

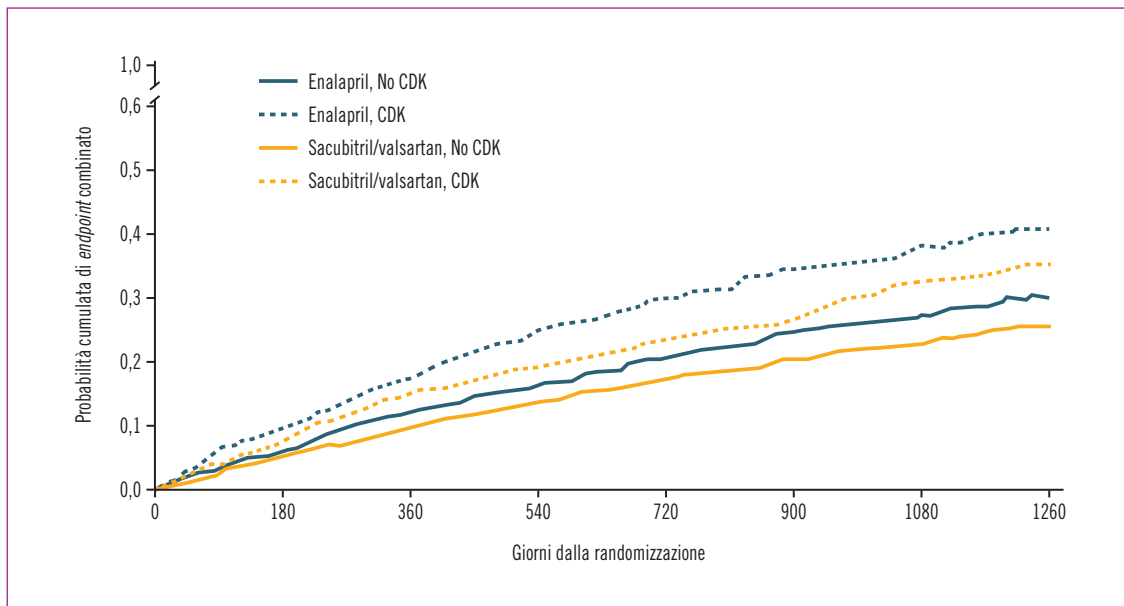


Fig. 21. Outcome primario nei due gruppi di trattamento in rapporto alla presenza o assenza di malattia renale cronica (CKD) allo screening.⁴²

In conclusione, questo studio ha dimostrato che sacubitril/valsartan è più efficace e meglio tollerato di enalapril nel ridurre significativamente gli eventi CV nei pazienti con HFrEF, con e senza malattia renale cronica e con o senza albuminuria. Sacubitril/valsartan, inoltre, è associato a un minor deterioramento della funzione renale. Il modesto incremento di UACR osservato con sacubitril/valsartan si è stabilizzato nel corso dello studio e non ha influenzato i benefici del trattamento.⁴²

6.4. Paziente con BPCO: evidenze dagli studi clinici con sacubitril/valsartan

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una comorbilità di frequente riscontro nei pazienti con SC, che può contribuire all'attivazione del sistema dei PN e si associa al rischio di un trattamento non ottimale e una prognosi sfavorevole per il paziente.⁴³

Per valutare gli effetti del trattamento con sacubitril/valsartan vs enalapril nei pazienti con BPCO (n=1080, 12,9%) e senza BPCO sono stati analizzati 8.399 pazienti arruolati nello studio PARADIGM-HF.⁴³ I pazienti con BPCO rispetto a quelli senza BPCO, oltre a un'età più avanzata, presentavano una FE paragonabile (29,4% vs 29,9% rispettivamente), livelli plasmatici di NT-proBNP signifi-

tivamente più elevati (valori mediani 3285 vs 2840 pg/mL), una classe NYHA superiore (NYHA III 36% vs 22%) e un numero maggiore di fattori di rischio CV e di patologie CV, quali fibrillazione atriale (45% vs 37%), angina (29% vs 20%), pregresso infarto miocardico (48% vs 43%) e pregressa angioplastica coronarica (26% vs 21%). I pazienti erano trattati in maniera analoga per quanto riguarda la somministrazione di MRA (54% vs 56%), digossina (30% vs 30%), diuretici (85% vs 80%), ma non di beta-bloccanti (87% vs 94%).⁴³

La presenza di BPCO ha aumentato il rischio di ospedalizzazione per SC (HR 1,27; IC 95% 1,08-1,49), ma non il rischio di morte CV o di ospedalizzazione per SC (HR 1,14; IC 95% 1,00-1,29), né di morte CV (HR 1,04; IC 95% 0,87-1,23) o di morte da tutte le cause (HR 1,07; IC 95% 0,93-1,25).⁴³

In conclusione, quest'analisi ha dimostrato che sacubitril/valsartan è più efficace di enalapril su tutti gli *endpoint* nei pazienti con BPCO rispetto a quelli senza BPCO e che in una popolazione di pazienti trattata in modo ottimale, la BPCO è un fattore predittivo indipendente di ospedalizzazione per SC ma non di ridotta sopravvivenza.⁴³

6.5. Riduzione dell'uso del diuretico: evidenze dagli studi clinici con sacubitril/valsartan

I diuretici dell'ansa, pur essendo utilizzati frequentemente nei pazienti con SC, possono indurre attivazione neuro-ormonale e alterazioni elettrolitiche e peggiorare la funzione renale. L'impiego dei diuretici dell'ansa, soprattutto a dosi elevate, nei pazienti con SC si associa a un aumento del rischio di ospedalizzazione o morte per peggioramento dello scompenso, di morte per tutte le cause, di morte CV e di morte improvvisa.⁴⁴

Per valutare la differenza di utilizzo dei diuretici dopo la randomizzazione tra i pazienti trattati con sacubitril/valsartan e quelli trattati con enalapril nello studio PARADIGM-HF, sono stati analizzati 8.399 pazienti di cui l'80,8% al basale era in trattamento con diuretici (n=6.290 con diuretici dell'ansa e n=496 con altri diuretici per esempio tiazidici).⁴⁴

I pazienti randomizzati a sacubitril/valsartan sono andati incontro a più frequenti riduzioni della dose di diuretico e a meno frequenti incrementi della dose di diuretico rispetto ai pazienti trattati con enalapril a 6, 12 e 24 mesi. Conseguentemente, nell'analisi *on treatment*, sacubitril/valsartan ha prodotto una **riduzione netta dell'uso di diuretici** pari a **2% a 6 mesi** ($p=0,02$), **4,3% a 12 mesi** ($p<0,001$) e **6,5% a 24 mesi** ($p<0,001$) rispetto a enalapril (Fig. 22).⁴⁴

La riduzione dell'uso dei diuretici nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan potrebbe essere secondaria al miglioramento emodinamico prodotto dal far-

Sacubitril/valsartan rispetto a enalapril consente di ridurre l'uso di diuretici nei pazienti con HFrEF, con importanti risvolti per il clinico che quotidianamente gestisce il paziente scompensato in terapia con diuretici e sacubitril/valsartan.

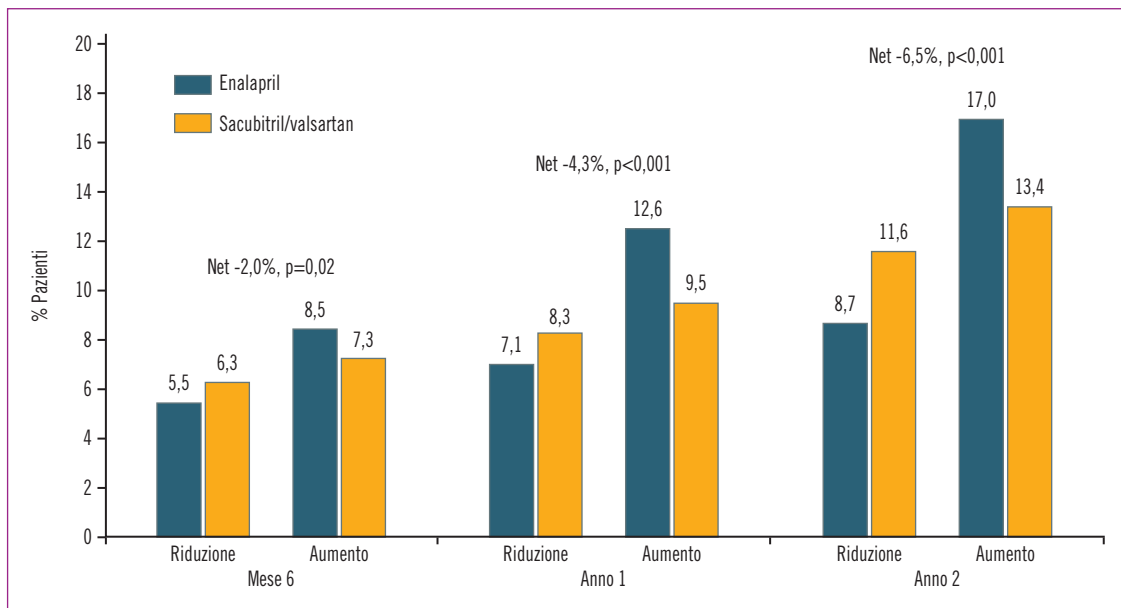


Fig. 22. Riduzione o aumento dell'uso di diuretici a 6, 12 e 24 mesi nei due bracci di trattamento nello studio PARADIGM-HF.⁴⁴

maco, già confermato in precedenza dalla diminuzione significativa dei livelli di NT-proBNP entro 4 settimane di terapia con sacubitril/valsartan.⁴⁴

In conclusione, lo studio PARADIGM-HF ha dimostrato che il trattamento con **sacubitril/valsartan consente di ridurre l'uso di diuretici nei pazienti con HFrEF**. Queste evidenze hanno un importante risvolto per il medico che nella pratica clinica quotidiana gestisce il paziente scompensato in terapia concomitante con diuretici e sacubitril/valsartan.⁴⁴

Capitolo 7.

Dai *clinical trial* alla pratica clinica

Come hanno dimostrato i risultati degli studi clinici, l'impiego di sacubitril/valsartan rappresenta l'esempio di un farmaco la cui efficacia e sicurezza dipende anche dalle modalità di impiego.

Il candidato al trattamento sacubitril/valsartan è attualmente il paziente con **HFrEF** cronico.¹¹

La dose iniziale raccomandata di sacubitril/valsartan è una compressa da 49/51 mg b.i.d. Questa dose va raddoppiata ogni 24 settimane fino al raggiungimento della dose ottimale di una compressa da 97/103 mg b.i.d., in base alla tollerabilità del paziente. Se i pazienti manifestano problemi di tollerabilità (PAS \leq 95 mmHg, ipotensione sintomatica, iperkaliemia, disfunzione renale), si raccomanda un aggiustamento della dose dei farmaci somministrati in concomitanza, la temporanea riduzione della dose o l'interruzione di sacubitril/valsartan.¹¹

Nell'iniziare la terapia è necessario **prestare maggiore attenzione** nei pazienti con tendenza all'ipotensione, con insufficienza renale cronica, con pregressi episodi di iperkaliemia e nei pazienti anziani, perché sono questi i casi in cui è più frequente la comparsa di effetti collaterali.¹¹

Compromissione renale

- Non è richiesto un aggiustamento della dose di sacubitril/valsartan nei pazienti con lieve compromissione renale (eGFR 60-90 mL/min/1,73 m²).¹¹
- Nei pazienti con moderata compromissione renale (eGFR 30-60 mL/min/1,73 m²) deve essere considerata una dose iniziale di sacubitril/valsartan di 24/26 mg b.i.d.¹¹
- Nei pazienti con grave compromissione renale (eGFR $<$ 30 mL/min/1,73 m²) sacubitril/valsartan deve essere usato con cautela e si raccomanda una dose iniziale di 24/26 mg b.i.d., poiché in questo *setting* di pazienti l'esperienza clinica è molto limitata.¹¹
- Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale l'uso di sacubitril/valsartan non è raccomandato perché non vi è esperienza clinica.¹¹

L'impiego di sacubitril/valsartan può essere associato a una diminuzione della funzione renale soprattutto se è presente disidratazione o uso concomitante di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). **Nei pazienti che sviluppano una diminuzione clinicamente significativa della funzione renale deve essere considerata la riduzione della dose.**¹¹

La valutazione di pazienti con SC deve comprendere sempre l'esame della fun-

zione renale. I pazienti con compromissione renale da lieve a moderata sono più a rischio di sviluppare ipotensione.¹¹

Ipotensione

Il trattamento con sacubitril/valsartan va iniziato nei pazienti con un valore della PAS ≥ 100 mmHg. Poiché sono stati riportati casi di ipotensione sintomatica in pazienti trattati con sacubitril/valsartan nel corso degli studi clinici, specialmente nei pazienti di età ≥ 65 anni, in pazienti con malattia renale e in pazienti con bassa PAS (< 112 mmHg), quando **si inizia la terapia o durante la titolazione della dose di sacubitril/valsartan, la pressione del sangue deve essere monitorata di routine.**¹¹ La valutazione di routine dei livelli di pressione arteriosa è condivisa con tutte le terapie ad effetto vasoattivo, comunemente utilizzate per la condizione di SC.

Se si verifica ipotensione, si raccomanda una temporanea riduzione della dose o la sospensione di sacubitril/valsartan. Si deve considerare anche un aggiustamento del dosaggio dei diuretici, degli antipertensivi concomitanti, dei farmaci alfa bloccanti usati per il trattamento dell'ipertrofia prostatica e il trattamento di altre cause di ipotensione (per es. ipovolemia). Poiché è più probabile che l'ipotensione sintomatica insorga se il paziente è stato volume depleto, per esempio da terapia diuretica, restrizioni saline dietetiche, diarrea o vomito, la deplezione di sodio e/o volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con sacubitril/valsartan, tale azione correttiva deve essere attentamente valutata rispetto al rischio di un sovraccarico di volume.¹¹

Iperkaliemia

Il trattamento con **sacubitril/valsartan** non deve essere iniziato se il livello sierico di potassio è $> 5,4$ mmol/l.¹¹

Poiché l'uso di **sacubitril/valsartan** può essere associato a un aumento del rischio di iperkaliemia, si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico, specialmente nei pazienti che presentano fattori di rischio come compromissione renale, diabete mellito o ipoaldosteronismo o sono in dieta ad alto contenuto di potassio o in trattamento con antagonisti dei mineralcorticoidi.¹¹

Se i pazienti manifestano **un'iperkaliemia clinicamente rilevante, si raccomanda l'aggiustamento della dose dei medicinali concomitanti o la temporanea riduzione della dose o la sospensione.** Se il livello di potassio sierico è $> 5,4$ mmol/l, **va considerata l'interruzione di sacubitril/valsartan.**¹¹

Conclusioni

Alla luce dei dati derivanti da tutti gli studi effettuati, possiamo concludere che il trattamento con sacubitril/valsartan ha un favorevole profilo di sicurezza ed è efficace e maneggevole non solo nel paziente ambulatoriale con HFrEF, ma anche nel particolare contesto clinico del post fase acuta dello scompenso. Sacubitril/valsartan può essere iniziato in ospedale, dopo stabilizzazione emodinamica, e continuato durante la fase di transizione al domicilio e il periodo immediatamente successivo al ricovero, una fase particolarmente vulnerabile per il rischio elevato di morbilità e mortalità dei pazienti con scompenso acuto. L'ospedalizzazione rappresenta quindi un'occasione per iniziare la terapia con sacubitril/valsartan, così come raccomandano le linee guida ESC.

In definitiva, sacubitril/valsartan si conferma a pieno titolo come *disease modifying drug*, che sta modificando profondamente la gestione dei pazienti con HFrEF cronico, in particolare dei pazienti *de novo* agli ACE-I o ai sartani.

Messaggi chiave

Sacubitril/valsartan rappresenta la più importante novità farmacologica degli ultimi 20 anni nell'ambito del trattamento dei pazienti con HFrEF. Nello studio **PARADIGM-HF**, nei pazienti ambulatoriali con HFrEF, trattati stabilmente con ACE-I o sartani, sacubitril/valsartan aveva dimostrato:

- di essere significativamente **superiore a enalapril nel ridurre il rischio di mortalità CV e di ospedalizzazione, comprese le riospedalizzazioni;**
- di avere **un'efficacia doppia rispetto all'ACE-I nel ridurre la mortalità CV;**
- di **migliorare la QoL;**
- di possedere un **profilo di maneggevolezza sovrapponibile** all'ACE-I.

Ora, a più di quattro anni dalla presentazione di questi risultati, nuove evidenze supportano l'utilizzo di questa terapia anche nel paziente in regime di ricovero ospedaliero per una riacutizzazione di scompenso cardiaco.

Lo **studio TRANSITION**, che ha valutato la sicurezza e la tollerabilità dell'inizio della terapia con sacubitril/valsartan nella fase pre-dimissione rispetto al periodo post-dimissione in pazienti con HFrEF ricoverati per un episodio di scompenso acuto, stabili emodinamicamente, ha dimostrato che:

- l'inizio di terapia con sacubitril/valsartan è **possibile sia in pre- sia in post-dimissione** ospedaliera e presenta un favorevole profilo di sicurezza;
- il **50%** dei pazienti raggiunge e mantiene la **dose target;**
- **89,6% dei pazienti tollera e mantiene una qualsiasi dose** di sacubitril/valsartan;
- nei pazienti con HFrEF di prima diagnosi, sacubitril/valsartan ha migliori risultati sulla tollerabilità, *biomarker* e riospedalizzazioni.

Lo **studio PIONEER-HF**, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di inizio di sacubitril/valsartan vs ACE-I in pazienti con HFrEF ricoverati in ospedale per un episodio di scompenso acuto ed emodinamicamente stabili, ha dimostrato che **l'inizio in regime ospedaliero della terapia con sacubitril/valsartan**, rispetto all'ACE-I, **garantisce una riduzione statisticamente significativa:**

- **e più rapida dei livelli di NT-proBNP;**
- di **eventi clinici maggiori** nella fase di post-dimissione;
- del **rischio di riospedalizzazione per SC acuto** rispetto a enalapril sia a 30 giorni dalla dimissione sia dopo 8 settimane di *follow up*.

A sostegno del valore clinico degli studi PIONEER-HF e TRANSITION il documento di consenso dell'Heart Failure Association dell'ESC conferma l'opportunità di trattare il paziente in ospedale, allargando il potenziale uso di sacubitril/valsartan anche ai pazienti con SC di prima diagnosi.

Bibliografia

1. Di Tano G et al. Position paper ANMCO sull'utilizzo della terapia con sacubitril/valsartan nel paziente con scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 2018;19(10):568-90.
2. Tavazzi L et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):473-81.
3. Iorio A et al. HF progression among outpatients with HF in a community setting. *Int J Cardiol* 2019;277:140-6.
4. Sabbah NH. Silent disease progression in clinically stable heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19(4):469-78.
5. Maggioni AP et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*;15(10):1173-84.
6. Volpe M et al. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci* 2016;130:57-77.
7. Gori M, Senni M. Sacubitril/valsartan (LCZ696) for the treatment of heart failure. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2016;4:145-53.
8. Vardeny O et al. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol Heart Fail* 2014;2:663-70.
9. McMurray JJ et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
10. McMurray JJ et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Failure* 2013;15:1062-73.
11. Entresto®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
12. Desai AS et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990-97.
13. Packer M et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015;131:54-61.
14. Desai AS et al. Influence of sacubitril/valsartan (LCZ696) on 30-day readmission after heart failure hospitalization. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:241-8.
15. Chandra A et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiol* 2018;3(6):498-505.
16. Lewis EF et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003430.
17. Filho J et al. Reverse cardiac remodeling: a marker of better prognosis in heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2015;104(6):502-6.
18. Martens P et al. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther* 2018;36(4):e12435.
19. Acker MA et al. Mitral Valve Repair in Patients With Advanced Heart Failure and Severe Functional Mitral Insufficiency Reverses Left Ventricular Remodeling and Improves Symptoms. *Circ Heart Fail*. 2008;1:281-4.

20. Senni M. L'insufficienza mitralica funzionale nello scompenso cardiaco: "an unmet clinical need"? *G Ital Cardiol* 2012;13(5):366-8.
21. Borghetti V et al. L'insufficienza mitralica nella disfunzione ventricolare sinistra: aspetti fisiopatologici e terapia chirurgica. *G Ital Cardiol* 2007;8 (8):498-507.
22. Kang DH et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation PRIME Study. *Circulation* 2019;139:1354-65.
23. Pascual-Figal D et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. *ESC Heart Failure* 2018;5:327-36.
24. Di Tano G et al. The 30-day metric in acute heart failure revisited: data from IN-HF Outcome, an Italian nationwide cardiology registry. *Eur J Heart Fail* 2015;17(10):1032-41.
25. Setoguchi S et al. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* 2007;154:26026.
26. Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
27. Iacovoni A et al. Treating patients following hospitalisation for acute decompensated heart failure: an insight into reducing early rehospitalisations. *Card Fail Rev* 2019;5(2):78-82.
28. Wachter R et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomized TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21(8):998-1007
29. Albert NM et al. In-hospital initiation of guideline-directed heart failure pharmacotherapy to improve long-term patient adherence and outcomes. *Crit Care Nurse* 2018;38(5):16-24.
30. Velazquez EJ et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *And Suppl Appendix. N Engl J Med* 2019;380:539-48.
31. DeVore AD et al. Initiation of angiotensin-neprilysin inhibition after acute decompensated heart failure: results of the open-label extension of the PIONEER-HF trial. <http://www.ccrtonline.org/presentation-detail/initiation-of-angiotensin-neprilysin-inhibition-af>.
32. Morrow DA et al. Cardiovascular biomarkers in patients with acute decompensated heart failure randomized to sacubitril-valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. *Eur Heart J* 2019. [Epub ahead of print].
33. Morrow DA et al. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation* 2019;139:2285-88.
34. DeVore AD et al. Effect of sacubitril/valsartan on readmissions after a hospitalization for acute decompensated heart failure: a secondary analysis of the PIONEER-HF Trial. https://cslide-us.ctimeetingtech.com/acc2019_eposter/attendee/eposter_2/poster/1053.
35. Senni M et al. Initiation of sacubitril/valsartan shortly after hospitalisation for acutely decompensated heart failure in patients with newly diagnosed (de novo) HF: A subgroup analysis of the TRANSITION study. In press
36. Seferovic PM et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019 [Epub ahead of print].

37. Bohm M et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/ valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2017;38:1132–43.
38. Bruno RM, Taddei S. Sacubitril/valsartan and low blood pressure in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2017;38:1144-46.
39. Senni M et al. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study. *Eur Heart Fail* 2018;20:491-500.
40. Seferovic JP et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:333-40.
41. Packer M et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:547-54.
42. Damman K et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2018;6:489-98.
43. Enhteshami-Afshar S et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic obstructive pulmonary disease: insights from PARADIGM-HF. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(11):734
44. Vardeny O et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:337-41.

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film. Ogni compressa rivestita con film contiene 24,3 mg di sacubitril e 25,7 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film. Ogni compressa rivestita con film contiene 48,6 mg di sacubitril e 51,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film. Ogni compressa rivestita con film contiene 97,2 mg di sacubitril e 102,8 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa). **Entresto 24 mg/26 mg**

Compressa rivestita con film di colore bianco violaceo, ovaloide, biconvessa, con bordo "NVR" su un lato e "L2" sull'altro. Dimensioni approssimative: 13,1 mm x 5,2 mm. **Entresto 49 mg/51 mg**

Compressa rivestita con film di colore giallo pallido, ovaloide, biconvessa, con bordo "NVR" su un lato e "L1" sull'altro. Dimensioni approssimative: 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film. Compressa rivestita con film di colore bianco, ovaloide, biconvessa, con bordo "L11" su un lato e "L1" sull'altro. Dimensioni approssimative: 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film. Compressa rivestita con film di colore bianco, ovaloide, biconvessa, con bordo "L11" su un lato e "L1" sull'altro. Dimensioni approssimative: 13,1 mm x 5,2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Insufficienza cardiaca sintomatica cronica. **Indicazioni e modo di somministrazione**

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film. La dose deve essere raddoppiata a una compressa da 97 mg/103 mg.

Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film. Se il paziente ha una pressione sanguigna <95 mmHg, l'ipotesi di riduzione della dose del medicinale o l'interruzione di Entresto somministrato in associazione o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II.

si (vedere paragrafo 4.2). • Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego. Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS).** • L'associazione di Entresto con un ACE inibitore è controindicata a causa dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Entresto non deve essere iniziato fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose della terapia con ACE inibitore. Se il trattamento con Entresto viene interrotto, la terapia con ACE inibitore non deve essere iniziata fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose di Entresto (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5). • L'associazione di Entresto con inibitori diretti della renina come aliskiren non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). L'associazione di Entresto con medicinali contenenti aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). • Entresto contiene valsartan e pertanto non deve essere co-somministrato con un altro medicinale contenente ARB (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). **Ipotensione.** Il trattamento non deve essere iniziato a meno che il valore della PAS sia ≥100 mmHg. I pazienti con PAS <100 mmHg non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.1). Sono stati riportati casi di ipotensione sintomatica in pazienti trattati con Entresto durante gli studi clinici (vedere paragrafo 4.8), specialmente in pazienti di età ≥65 anni, in pazienti con malattia renale e in pazienti con bassa PAS (<112 mmHg). Quando si

Dosaggio e prezzo al pubblico

ENTRESTO 24/26 mg 28 CPR - 106,29 €	ENTRESTO 49/51 mg 56 CPR - 212,57 €
ENTRESTO 49/51 mg 28 CPR - 106,29 €	ENTRESTO 97/103 mg 56 CPR - 212,57 €

Classe A* - Prezzo al pubblico al lordo delle riduzioni di legge ai sensi delle Determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e del 27 settembre 2006.

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: cardiologo, internista, geriatra (RRL).*

Prescrizione soggetta a diagnosi e piano terapeutico (PT)-PHT secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA, piattaforma web, all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>