



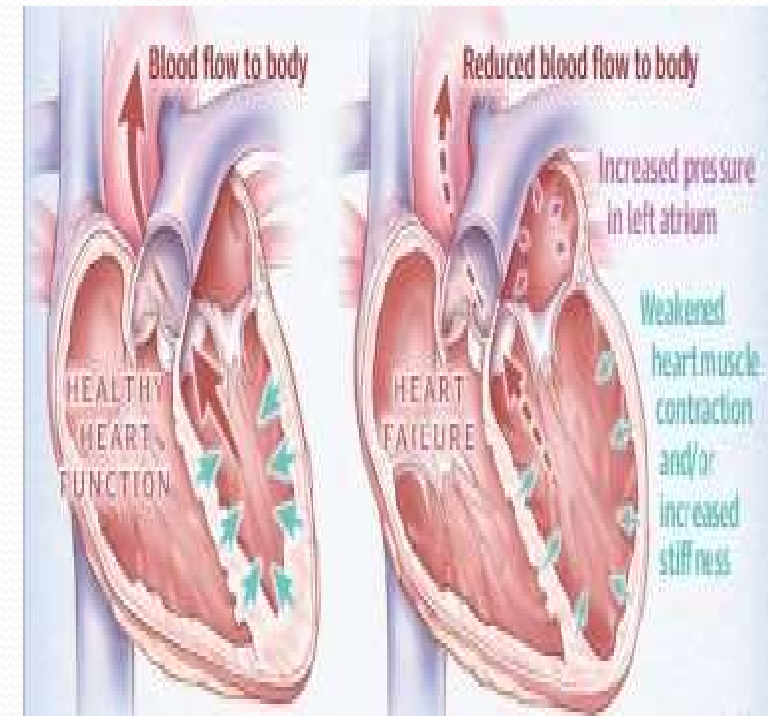
L'INSUFFICIENZA CARDIACA A FRAZIONE DI EIEZIONE CONSERVATA E RIDOTTA: DALLA FISIOPATOLOGIA ALLE COLONNE PORTANTI DEL TRATTAMENTO

Dott.ssa Maria Luisa Cavallo

***Dirigente Medico UOC Medicina
Ospedale di Ostuni-ASL Br***

SCOMPENSO CARDIACO: DEFINIZIONE

Lo SC non costituisce la diagnosi di una singola condizione patologica ma è una sindrome clinica caratterizzata da sintomi tipici (dispnea, edemi declivi ed affaticabilità), talvolta accompagnati da segni clinici (elevata pressione venosa giugulare, rantoli polmonari ed edema periferico), causata da alterazioni cardiache strutturali e/o funzionali che determinano elevate pressioni intracardiache e/o una inadeguata portata cardiaca a riposo e/o sotto sforzo.



Baman JR, Ahmad FS. Heart Failure. JAMA. 2020 Sep 8;324(10):1015. doi: 10.1001/jama.2020.13310. PMID: 32749448.

Definizione e classificazione dello scompenso cardiaco

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

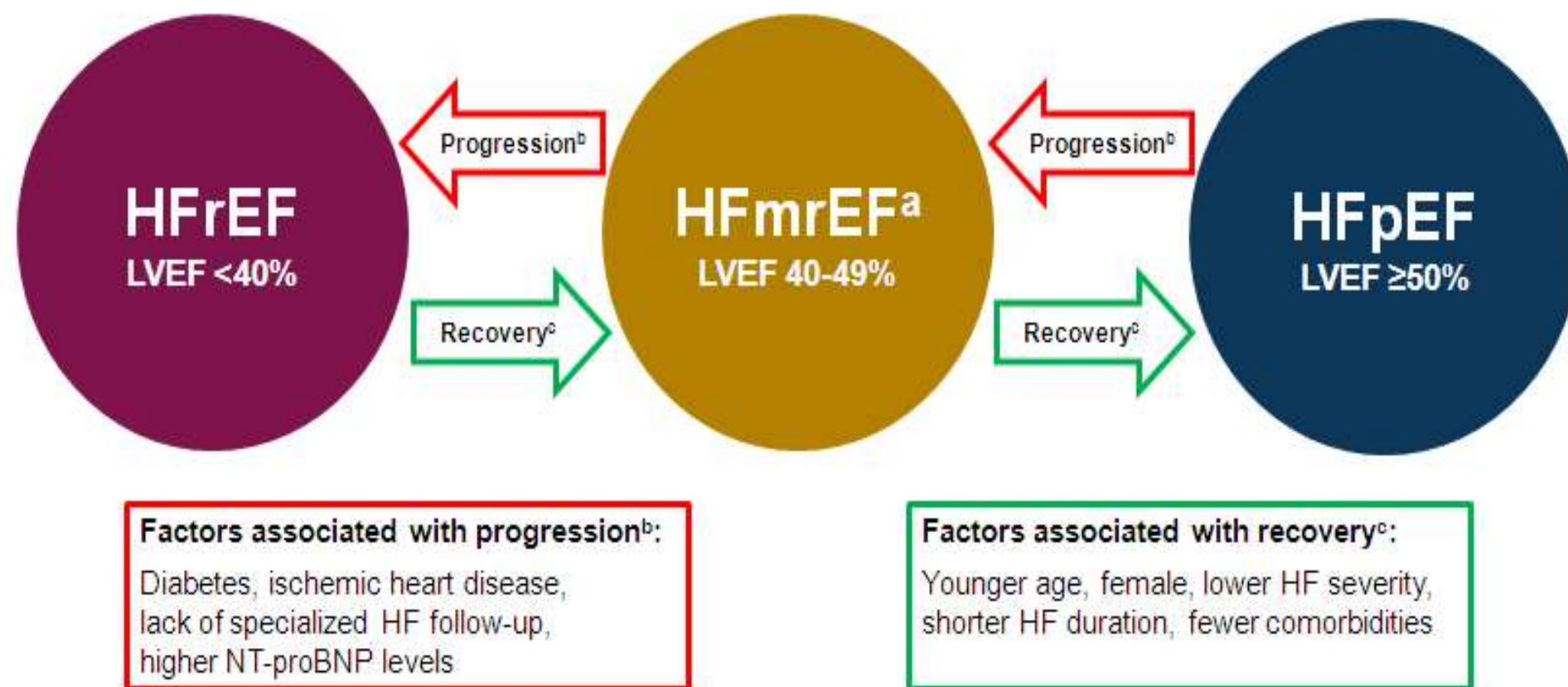
Tabella 3. Definizione di scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta, lievemente ridotta e preservata.

Tipo di SC		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERI	1	Sintomi $\pm$ segni ^a	Sintomi $\pm$ segni ^a	Sintomi $\pm$ segni ^a
	2	FEVS $\leq 40\%$	FEVS 41-49% ^b	FEVS $\geq 50\%$
	3	–	–	Evidenza oggettiva di alterazioni cardiache funzionali e/o strutturali suggestive della presenza di disfunzione diastolica VS/elevate pressioni di riempimento VS, inclusi elevati livelli dei peptidi natriuretici ^c

Pazienti con **LVEF 41-49%** hanno una funzione sistolica moderatamente ridotta, **HFmrEF**. Un'analisi retrospettiva su RCTs ha dimostrato che questi pazienti **possono beneficiare della stessa terapia per i pazienti con LVEF $\leq 40\%$** .

patterns of cardiac remodelling, and outcomes among the LVEF categories in HF. Patients with HFmrEF have, on average, features that are more similar to HFrEF than HFpEF, in that they are more com-

Changes in LVEF Occur Over Time and Are Associated With Specific Patient Characteristics



Data from patients with ≥2 EF measurements in the SwedeHF study (N=4942) between May 2000 and December 2012.

^aReference uses the term HF with midrange EF (EF 40-49%) for this group; ^bEF decrease; ^cEF increase.

EF = ejection fraction; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

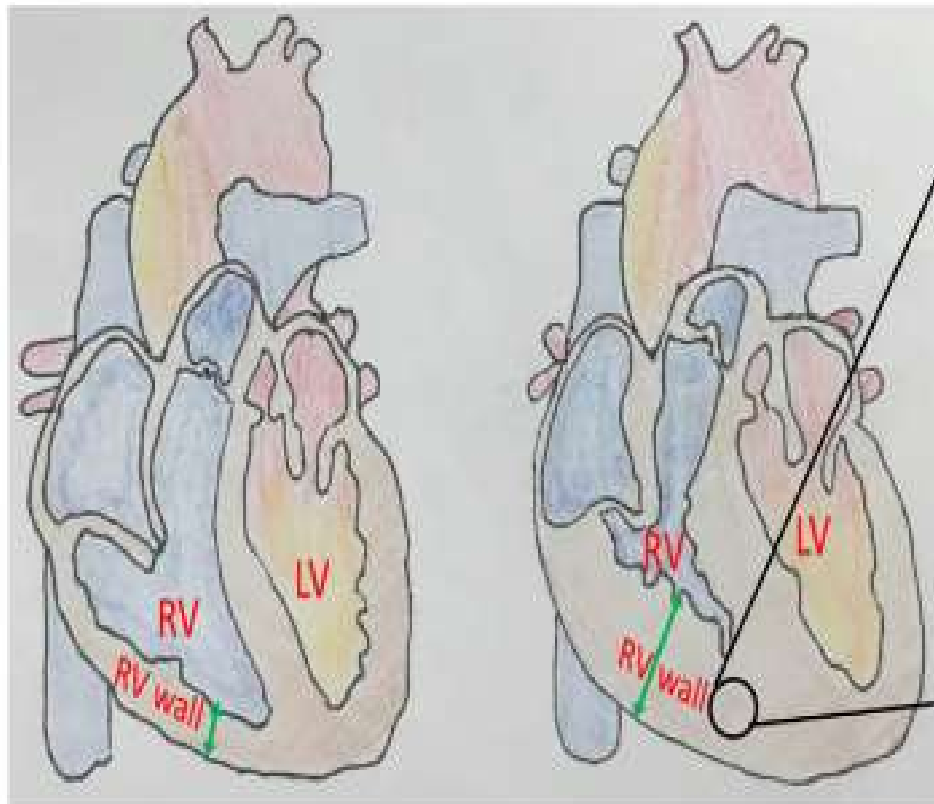
Savarese G et al. *JACC Heart Fail.* 2019;7:306-317.

SCOMPENSO CARDIACO DESTRO

Pathophysiology of Right Heart Failure

Normal RV

RV Failure



Cardiomyocyte

Hypertrophy and apoptosis

Fibrosis

Increased inflammatory cytokines
and collagen synthesis

Oxidative stress

Increased ROS and reduced antioxidants

Angiogenesis

Reduced capillary density

Neurohormonal activation

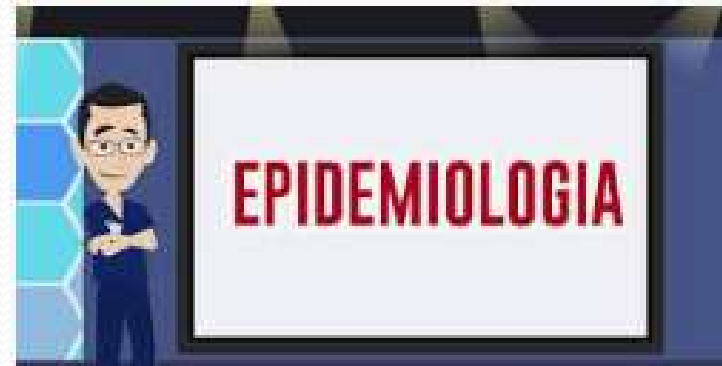
Increased angiotensin II

Metabolism

Reduced fatty acid oxidation, increased
glycolysis

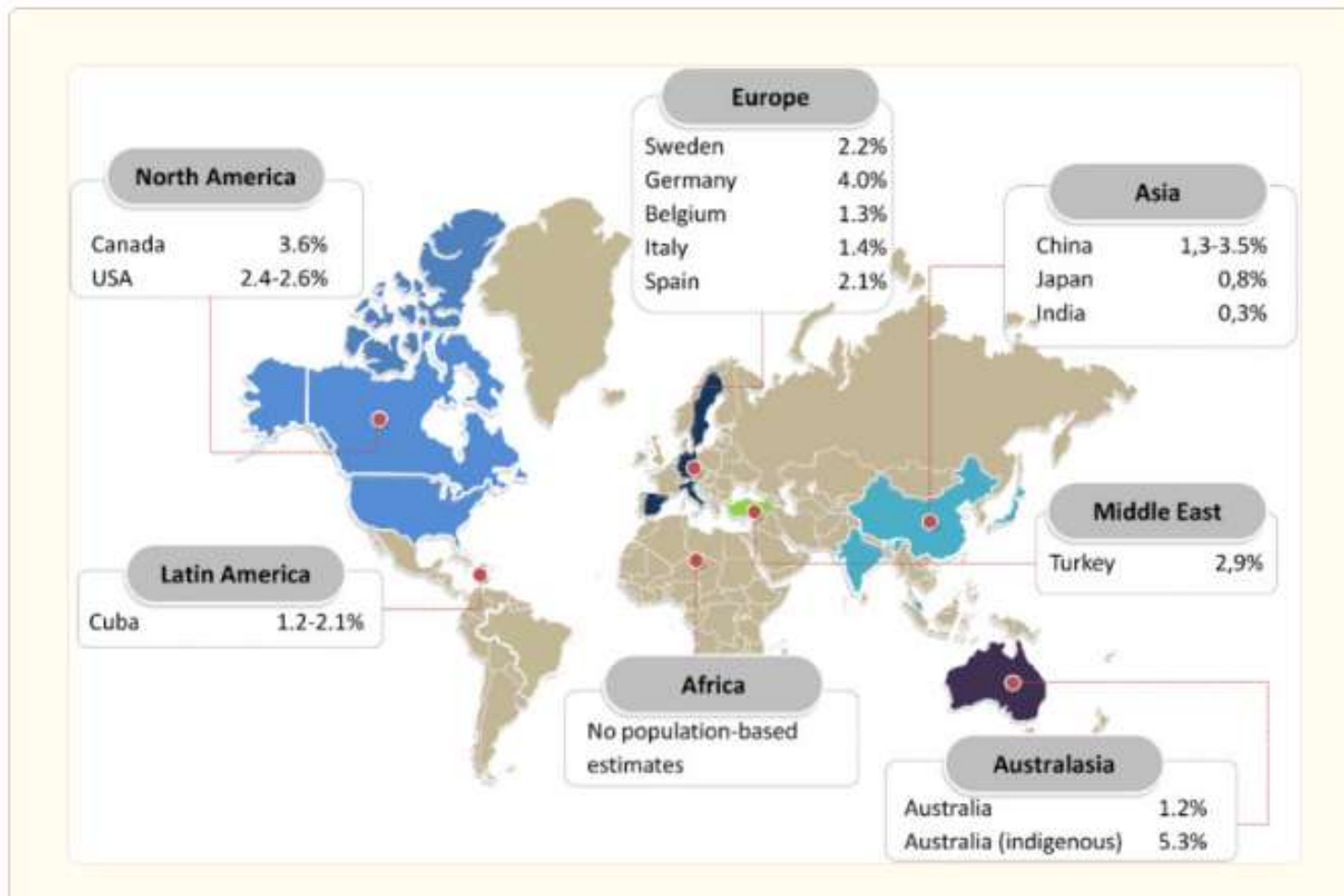
INCIDENZA

❖ L'incidenza di SC in Europa è di circa **3 nuovi casi per 1000 persone/anno** (per tutte le fasce di età) e di circa **5 nuovi casi per 1000 persone/anno nei soggetti adulti**



PREVALENZA

❖ La prevalenza di SC sembra attestarsi all'1-2% ma, tenuto conto che gli studi includono generalmente solo i casi di SC accertati/diagnosticati, è probabile che la reale prevalenza sia più elevata



Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020 Aug;22(8):1342-1356. doi: 10.1002/ejhf.1858. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32483830; PMCID: PMC7540043.

HFpEF prevalence is increasing more than other types of HF, and patients are more likely to be older and female

HFpEF has a prevalence of 1–2% of the adult population in the developed countries¹

1

HFpEF accounts for 50% of all diagnoses of HF, and its prevalence is expected to increase to overtake HFrEF in the next few years¹

2

Patients with HFpEF tend to be older and female and have several comorbidities including coronary artery disease, hypertension, anemia, diabetes, and chronic renal failure²

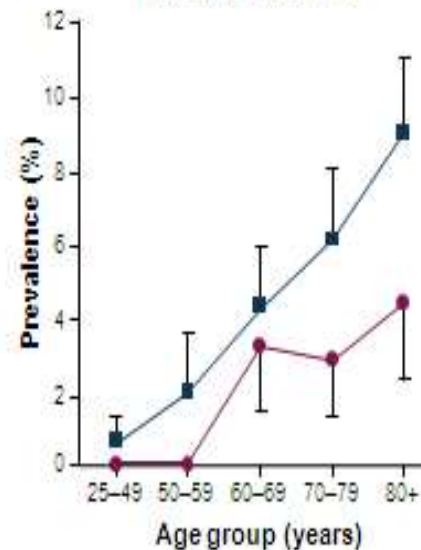
3

Treatment for HFpEF has been described as the “single largest unmet need in cardiovascular medicine”³

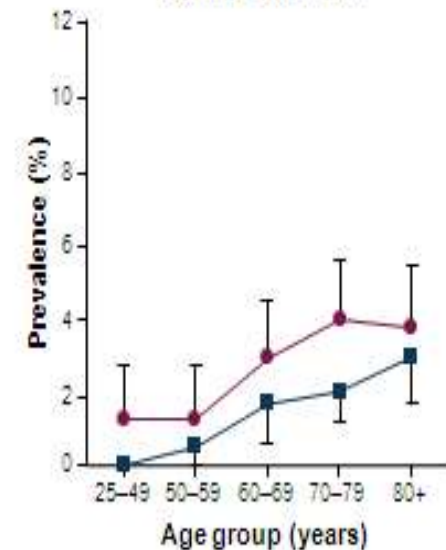
4

Data from a southwest European community-based cohort showed that the prevalence of HFpEF increases with age, and is higher in women compared with men⁴

Prevalence of HFpEF by age and sex⁴



Prevalence of HFrEF by age and sex⁴



● Male ■ Female

HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction

1. Graziani F, et al. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1385–1391; 2. Goyal P, et al. *Am J Med* 2016;129:635; 3. Lewis GA, et al. *JACC* 2017;70:2186–2200; 4. Dunlay SM, et al. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:591–602

Lo SC acuto rappresenta una delle cause primarie di ospedalizzazione nei soggetti di età >65 anni ed e' associato ad elevati tassi di mortalita' e riospedalizzazione che superano anche il 45%.

La mortalità intraospedaliera è compresa tra il 4-10%, quella ad 1 anno post-dimissione tra il 25-30%.

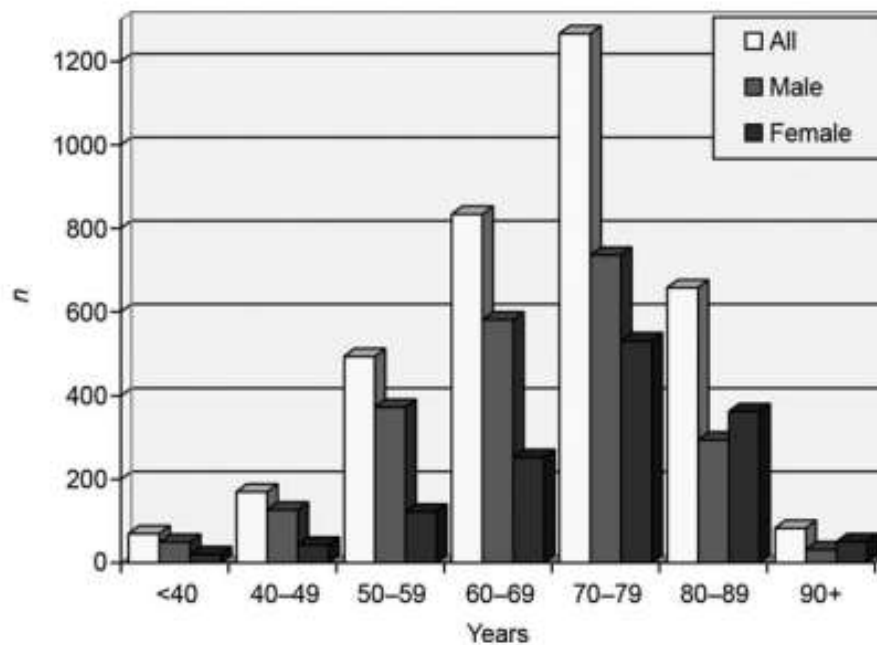


Figure 1 Age distribution by gender in EHFS II.

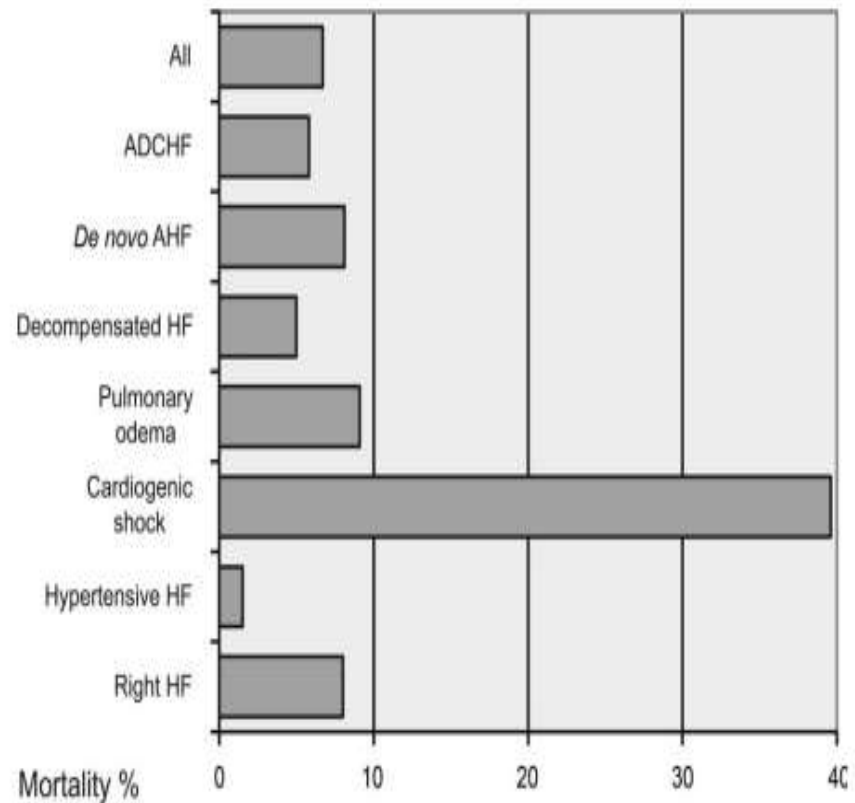
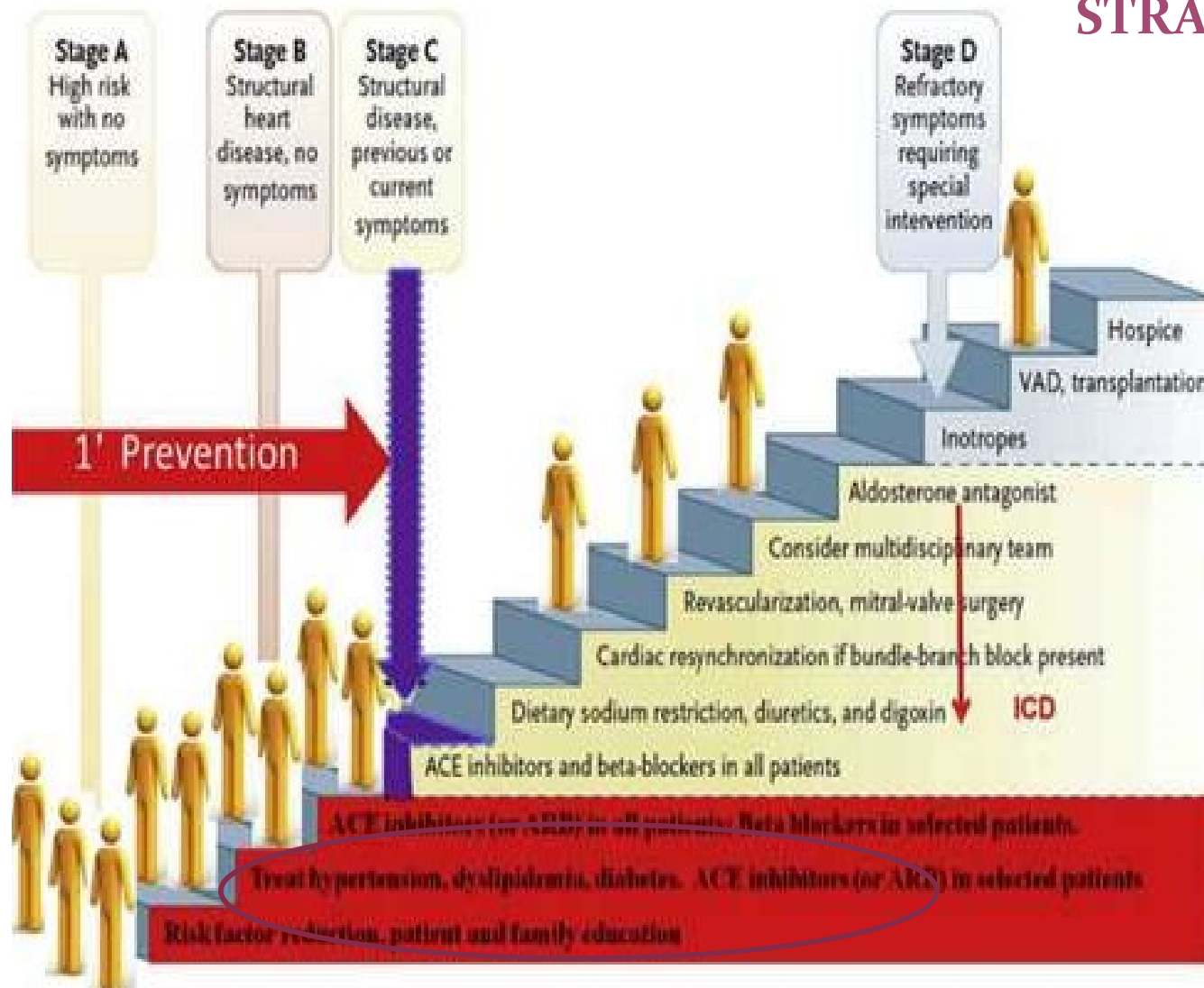


Figure 4 In-hospital mortality in EHFS II by history of HF and clinical class.

Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J. 2006 Nov;27(22):2725-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehl193. Epub 2006 Sep 25. PMID: 17000631.

STRATEGIE PREVENTIVE



Fattori di rischio per scompenso cardiaco	Strategie preventive
Sedentarietà	Attività fisica regolare
Fumo di sigaretta	Smettere di fumare
Obesità	Attività fisica e sana alimentazione
Abuso di alcool ²⁸⁶	Popolazione generale: nessun consumo o un basso consumo alcolico ha effetti benefici I pazienti con CMP alcolica devono astenersi dall'assumere alcolici
Virus influenzale	Vaccinazione antinfluenzale
Infezioni (es. <i>Trypanosoma cruzi</i> , streptococchi)	Diagnosi tempestiva, terapia antibatterica specifica a fini preventivi e/o terapeutici
Farmaci cardiotossici (es. antracicline)	Monitorare la funzione cardiaca e gli effetti collaterali, adattare il dosaggio, modificare la chemioterapia
Esposizione a radiazioni al torace	Monitorare la funzione cardiaca e gli effetti collaterali, adattare il dosaggio
Iipertensione arteriosa	Modifiche dello stile di vita, terapia antipertensiva
Dislipidemie	Sana alimentazione, terapia statinica
Diabete mellito	Attività fisica e sana alimentazione, inibitori di SGLT2
CAD	Modifiche dello stile di vita, terapia statinica

fig. 2. Stages of heart failure and treatment options for systolic heart failure. (Adapted from Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med 2003;348:2013.)



2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Intravenous iron supplementation is recommended in symptomatic patients with HFrEF and HFmrEF, and iron deficiency, to alleviate HF symptoms and improve quality of life. ^{c 12,41,47–49}	I	A
Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose or ferric derisomaltose should be considered in symptomatic patients with HFrEF and HFmrEF, and iron deficiency, to reduce the risk of HF hospitalization. ^{c 12,41,43–46}	IIa	A

© ESC 2023

HF, heart failure; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cMost of the evidence refers to patients with left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$.

LE CAUSE DI SC

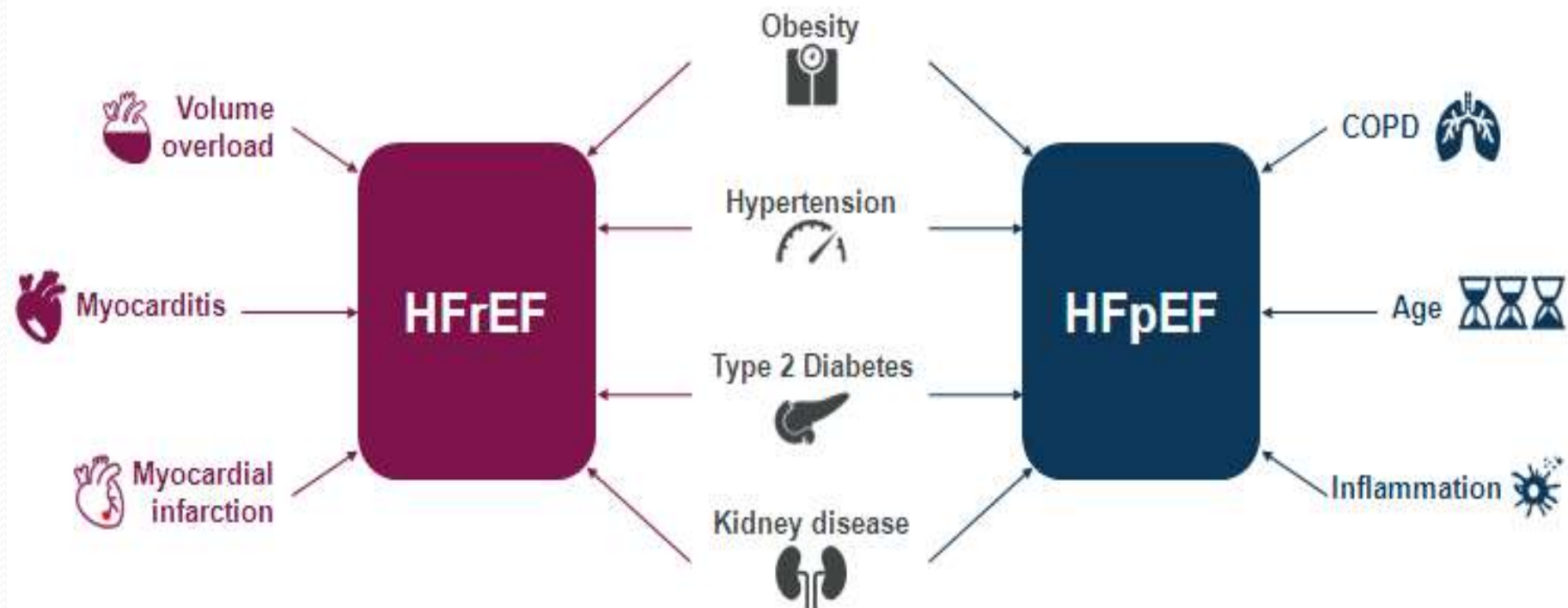
CAD	Infarto miocardico Angina o "equivalente anginoso" Aritmie
Iipertensione	Scompenso cardiaco con funzione sistolica preservata Emergenza ipertensiva/edema polmonare acuto
Valvulopatia	Valvulopatia primaria, es. stenosi aortica Valvulopatia secondaria, es. insufficienza valvolare funzionale Valvulopatia congenita
Aritmie	Tachiaritmie atriali Aritmie ventricolari
CMP	Qualsiasi Dilatativa Ipertrofica Restrittiva ARVC Peripartum Sindrome Takotsubo Tossine: alcool, cocaina, ferro, rame
Cardiopatie congenite	Trasposizione delle grandi arterie congenitamente corretta/riparata Lesioni da shunt Tetralogia di Fallot riparata Anomalia di Ebstein
Infettiva	Miocardite virale Malattia di Chagas HIV Malattia di Lyme

Farmaci	Antracicline Trastuzumab Inibitori del VEGF Inibitori del checkpoint immunitario Inibitori del proteasoma Inibitori RAF+MEK
Infiltrativa	Amiloide Sarcoidosi Neoplasia
Malattie da accumulo	Emocromatosi Malattia di Fabry Malattie da accumulo di glicogeno
Malattia endomiocardica	Radioterapia Fibrosi endomiocardica/eosinofilia Da carcinoide
Malattia del pericardio	Calcificazione Infiltrativa
Metabolica	Malattia endocrina Disturbi nutrizionali (carenza di tiamina, vitamina B1 e selenio) Malattia autoimmune
Malattia neuromuscolare	Atassia di Friedreich Distrofia muscolare

2/3 dei pazienti con SC ha una storia pregressa di ipertensione arteriosa



HFrEF and HFpEF Share Many Comorbidities and Risk Factors, While Others Differ

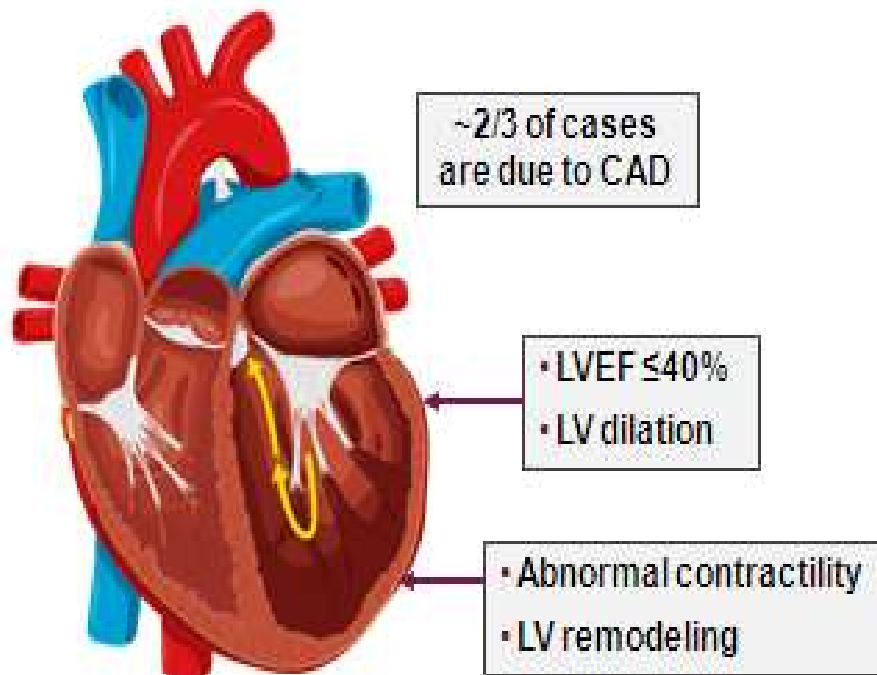


COPD = chronic obstructive pulmonary disease; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction.

Differences in HF Pathophysiology¹⁻³

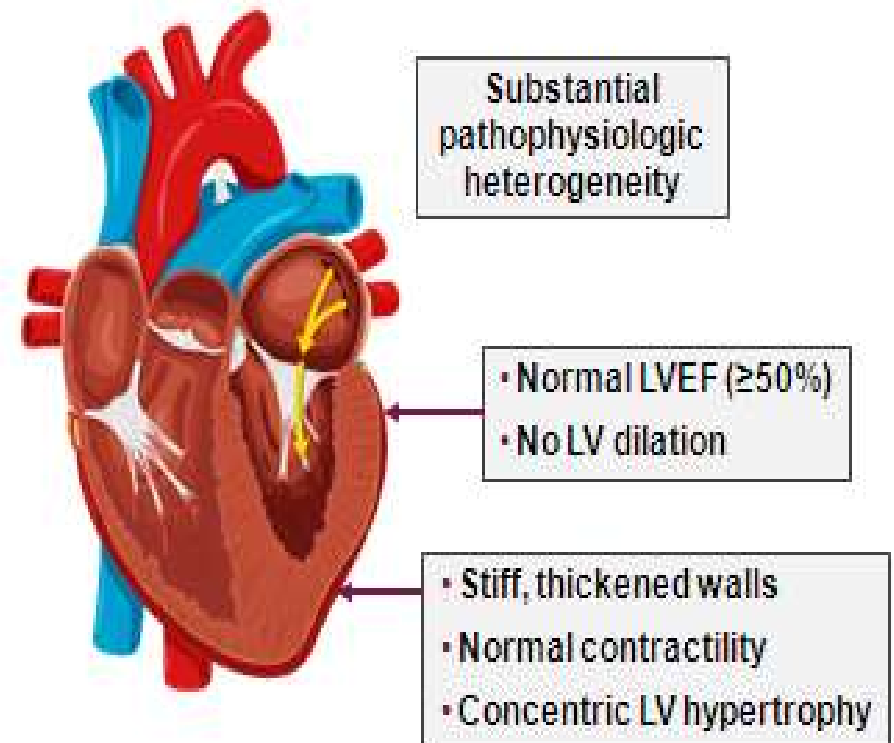
HFrEF

LV contraction is reduced resulting in inadequate cardiac output.



HFpEF

LV filling is reduced so that, even though LVEF is normal, cardiac output is reduced.



LA FISIOPATOLOGIA

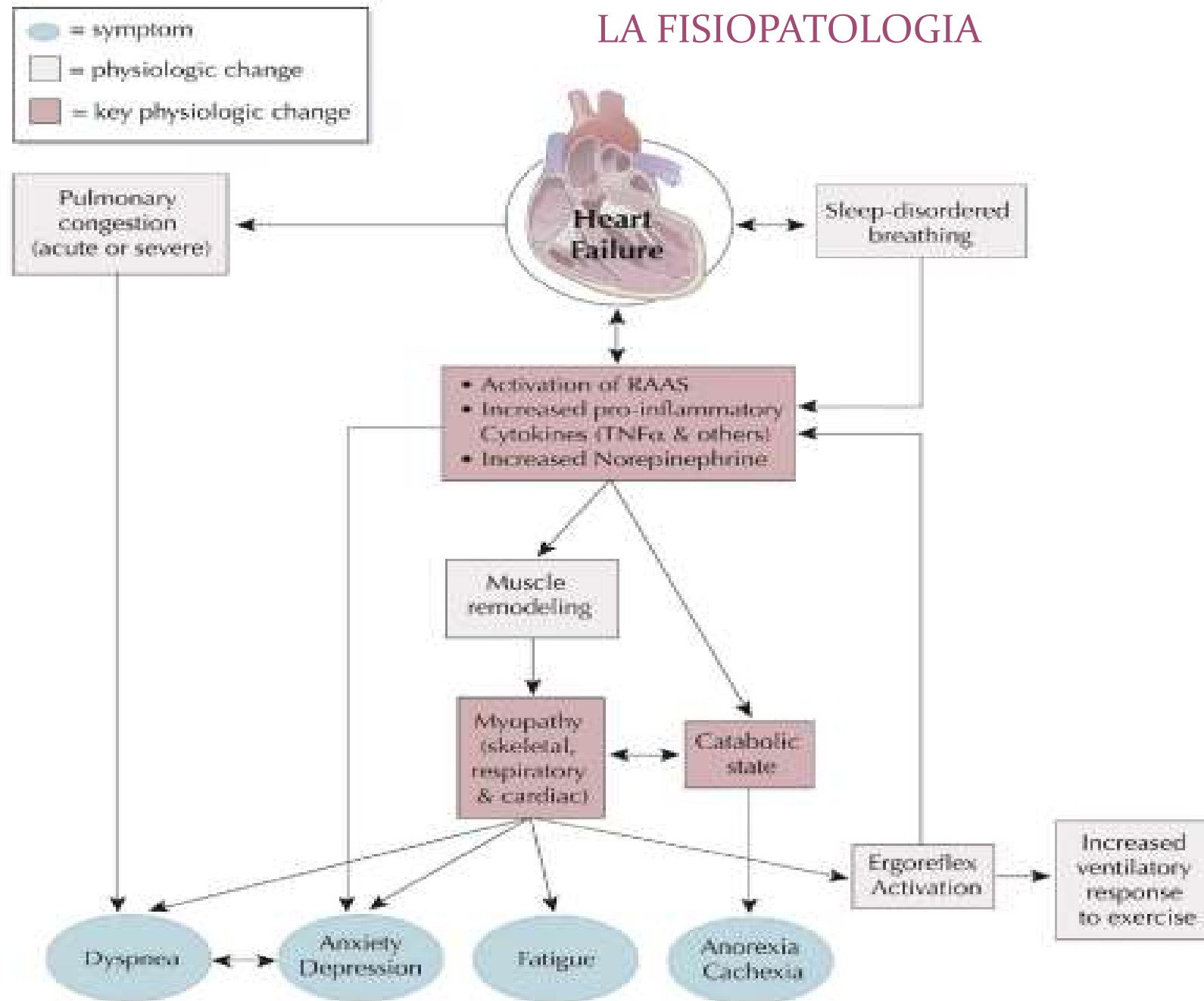
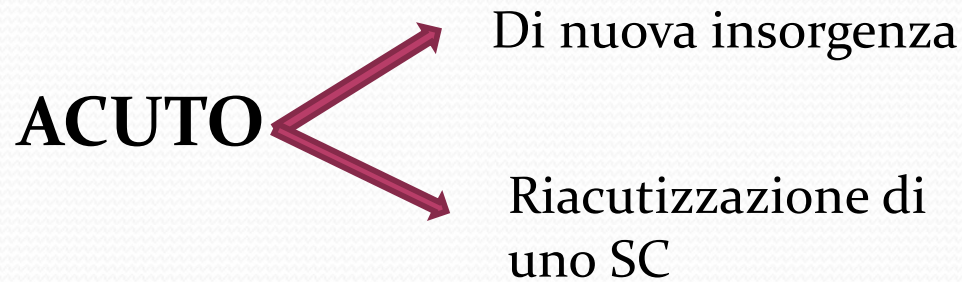


Fig. 1. Physiologic alterations in the development of HF. TNF, tumor necrosis factor. (From Goodlin SJ. Palliative care in congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2009;54:389; with permission.)

SCOMPENSO CARDIACO



- Per **SC acuto** si intende la rapida o graduale insorgenza di sintomi e/o segni di SC, la cui gravità è tale da indurre il paziente a richiedere con urgenza l'attenzione del medico, con conseguente ricovero ospedaliero non programmato o accesso in PS.

CRONICO

- La diagnosi di **SC cronico** viene posta sulla base della presenza di segni e/o sintomi di SC unitamente all'evidenza oggettiva di disfunzione cardiaca.
- I segni e i sintomi di SC hanno scarsa accuratezza e non sono sufficienti per porre diagnosi di SC.

SCOMPENSO CARDIACO

SINTOMI

SEGNI

Tipici	Più specifici
Dispnea Ortopnea Dispnea parossistica notturna Ridotta tolleranza all'esercizio Affaticabilità, astenia, tempi di recupero prolungati post-esercizio Edemi declivi	Elevata pressione venosa giugulare Reflusso epatogiugulare Terzo tono (ritmo di galoppo) Impulso apicale lateralizzato
Meno tipici	Meno specifici
Tosse notturna Respiro sibilante Senso di gonfiore Perdita di appetito Stato confusionale (specie nell'anziano) Depressione Palpitazioni Vertigini Sincope Bendopnea ^a	Incremento ponderale (>2 kg/settimana) Calo ponderale (nello SC avanzato) Deperimento tissutale (cachessia) Soffio cardiaco Edemi periferici (caviglie, scroto, sacrali) Crepitii polmonari Versamento pleurico Tachicardia Polso aritmico Tachipnea Respiro di Cheyne-Stokes Epatomegalia Ascite Estremità fredde Oliguria Ridotta pressione pulsatoria



CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE

Tabella 4. Classificazione funzionale della New York Heart Association basata sulla severità dei sintomi e sull'attività fisica.

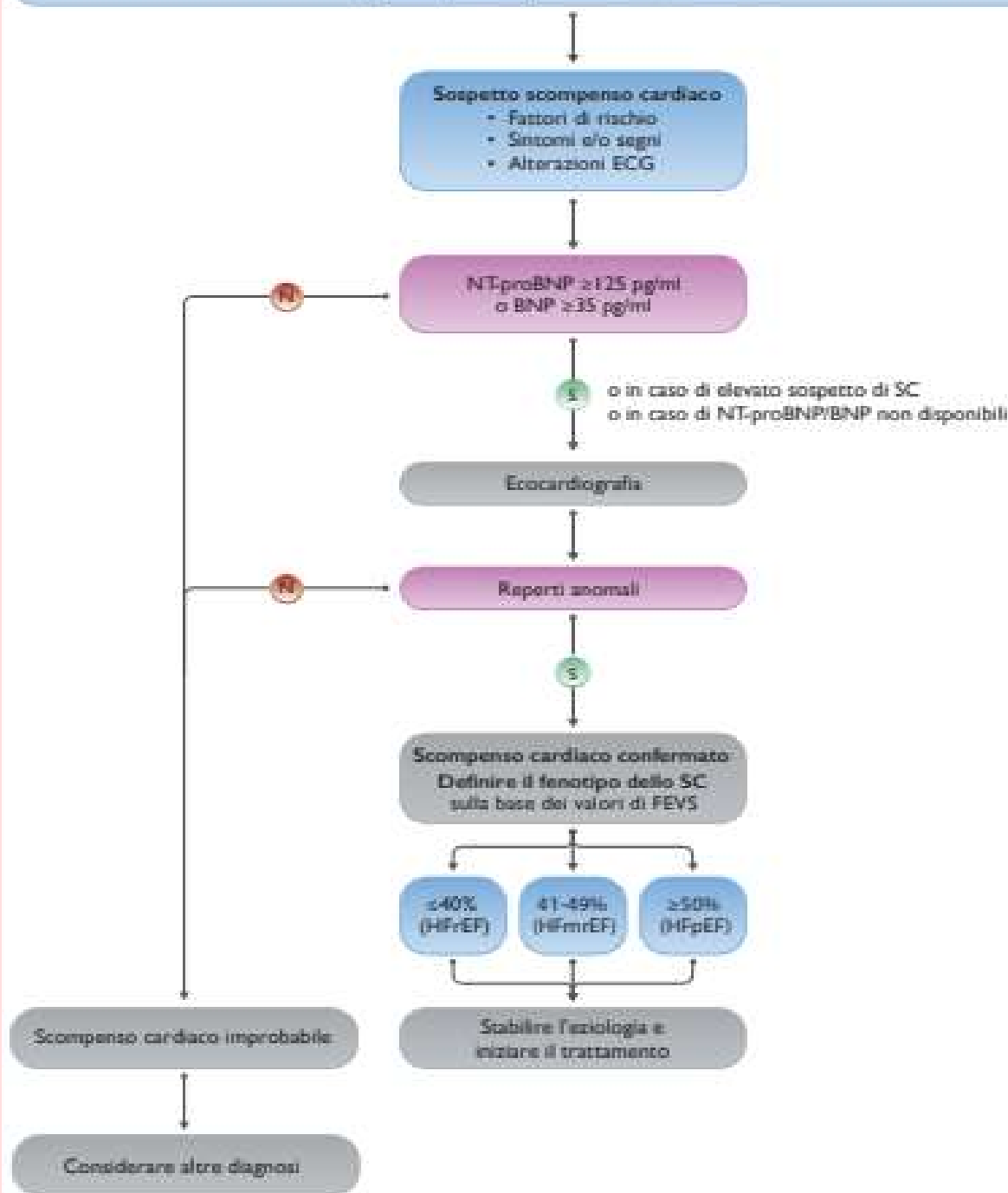
Classe I	Nessuna limitazione dell'attività fisica: l'esercizio fisico abituale non provoca dispnea, affaticabilità o palpitazioni.
Classe II	Lieve limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo ma l'esercizio fisico abituale provoca dispnea, affaticabilità o palpitazioni.
Classe III	Grave limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo ma il minimo esercizio fisico abituale provoca dispnea, affaticabilità o palpitazioni.
Classe IV	Impossibilità a svolgere qualsiasi attività fisica senza disturbi: sintomatologia presente anche a riposo e che peggiora con qualunque attività fisica.

Algoritmo per la diagnosi di scompenso cardiaco

LINEE GUIDA ESC 2021 SCOMPENSO CARDIACO

Tabella 7. Condizioni che possono determinare un aumento dei livelli dei peptidi natriuretici.

Cardiache	Scompenso cardiaco
	SCA
	Embolia polmonare
	Miocardite
	Ipertrofia ventricolare sinistra
	Cardiomiopatia ipertrofica o restrittiva
	Valvulopatie
	Cardiopatie congenite
	Tachiaritmie atriali e ventricolari
	Contusione miocardica
	Cardioversione, shock dell'ICD
	Procedure cardiocirurgiche
	Iperensione polmonare
Non cardiache	Età avanzata
	Ictus ischemico
	Emorragia subaracnoidea
	Disfunzione renale
	Disfunzione epatica (soprattutto cirrosi epatica con ascite)
	Sindromi paraneoplastiche
	BPCO
	Infezioni gravi (come polmonite e sepsi)
	Ustioni gravi
	Anemia
	Disturbi ormonali e metabolici gravi (es. tireotossicosi, chetoacidosi diabetica)



Work-up diagnostico dello scompenso cardiaco di nuova insorgenza

Anamnesi, segni e/o
sintomi sospetti per SC acuto

- Elettrocardiogramma
- Pulsossimetria
- Ecocardiografia
- Indagini di laboratorio iniziali^a
- Rx torace
- Ultrasonografia polmonare
- Altri esami specifici^b

Dosaggio dei peptidi natriuretici

- BNP <100 pg/ml
- NT-proBNP <300 pg/ml
- MR-proANP <120 pg/ml

Scompenso cardiaco acuto escluso

- BNP ≥100 pg/ml
- NT-proBNP ≥300 pg/ml^c
- MR-proANP ≥120 pg/ml

Scompenso cardiaco acuto
confermato

Ecocardiogramma completo

Tabella 20. Test diagnostici per i pazienti con scompenso cardiaco acuto.

Test	Tempistica di esecuzione	Possibili risultati	Valore diagnostico per SC	Indicazione
ECG	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^{a,b} , pre-dimissione	Aritmie, ischemia miocardica	Di esclusione di SCA o aritmie	Raccomandato
Rx torace	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^a	Congestione, infezione polmonare	Di conferma	Può essere preso in considerazione
LUS	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^a , pre-dimissione	Congestione	Di conferma	Può essere preso in considerazione
Ecocardiografia	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^a , pre-dimissione	Congestione, disfunzione cardiaca, cause meccaniche	Maggiore	Raccomandato
Peptidi natriuretici (BNP, NT-proBNP, MR-proANP)	Al ricovero, pre-dimissione	Congestione	Elevato valore predittivo negativo	Raccomandato
Troponina sierica	Al ricovero	Danno miocardico	Di esclusione di SCA	Raccomandato
Creatinina sierica	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^a , pre-dimissione	Disfunzione renale	Nessuno	Raccomandato per la valutazione prognostica
Elettroliti sierici (sodio, potassio, cloruro)	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^a , pre-dimissione	Disordini elettrolitici	Nessuno	Raccomandato per la valutazione prognostica e per il trattamento
Livelli di ferro (transferrina, ferritina)	Pre-dimissione	Carenza marziale	Nessuno	Raccomandato per la valutazione prognostica e per il trattamento
TSH	Al ricovero	Ipo/ipertiroidismo	Nessuno	Raccomandato in caso di sospetto ipo/ipertiroidismo
D-dimero	Al ricovero	Embolia polmonare	Utile per escludere l'embolia polmonare	Raccomandato in caso di sospetta embolia polmonare
Procalcitonina	Al ricovero	Polmonite	Utile per la diagnosi di polmonite	Può essere preso in considerazione in caso di sospetta polmonite
Lattato	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^a	Acidosi lattica	Utile per valutare lo stato di perfusione	Raccomandato in caso di sospetta ipoperfusione periferica
Pulsossimetria ed emogasanalisi arteriosa	Al ricovero, durante l'ospedalizzazione ^a	Insufficienza respiratoria	Utile per valutare la funzione respiratoria	Raccomandato in caso di sospetta insufficienza respiratoria

BNP, peptide natriuretico di tipo B; ECG, elettrocardiogramma; LUS, ecografia polmonare; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; MR-proANP, frammento medio-regionale del propeptide natriuretico atriale; SC, scompenso cardiaco; TSH, ormone tireotropo.

^aIn base alle condizioni cliniche.

^bIn base alle condizioni cliniche può essere preso in considerazione il monitoraggio ECG continuo.

PRESENTAZIONI CLINICHE DELLO SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

	Riacutizzazione dello scompenso cardiaco	Edema polmonare acuto	Insufficienza ventricolare destra isolata	Shock cardiogeno
Meccanismi principali	Disfunzione VS Ritenzione idro-salina renale	Aumentato postcarico e/o predominante disfunzione diastolica VS Valvulopatia	Disfunzione VD e/o ipertensione polmonare pre-capillare	Disfunzione cardiaca severa
Causa principale dei sintomi	Accumulo di fluidi, elevata pressione intraventricolare	Ridistribuzione dei fluidi ai polmoni e insufficienza respiratoria acuta	Elevata pressione venosa centrale e spesso ipoperfusione sistemica	Ipoerfusione sistemica
Insorgenza	Graduale (giorni)	Rapida (ore)	Graduale o rapida	Graduale o rapida
Principali alterazioni emodinamiche	Elevate LVEDP e PCWP ^a Portata cardiaca bassa o normale PAS normale-bassa	Elevate LVEDP e PCWP ^a Portata cardiaca normale PAS normale-alta	Elevata RVEDP Portata cardiaca bassa PAS bassa	Elevate LVEDP e PCWP ^a Portata cardiaca bassa PAS bassa
Principali presentazioni cliniche^{1,446}	Congesto e caldo o Asciutto e freddo	Congesto e caldo ^b	Asciutto e freddo o Congesto e freddo	Congesto e freddo
Trattamento principale	Diuretici Agenti inotropi/vasopressori (in caso di ipoperfusione periferica/ipotensione) Sistema di MCS a breve termine o RRT se necessaria	Diuretici Vasodilatatori ^b	Diuretici per congestione periferica Agenti inotropi/vasopressori (in caso di ipoperfusione periferica/ipotensione) Sistema di MCS a breve termine o RRT se necessaria	Agenti inotropi/vasopressori Sistema di MCS a breve termine RRT

LVEDP, pressione telediastolica ventricolare sinistra; MCS, assistenza meccanica al circolo; PAS, pressione arteriosa sistolica; PCWP, pressione di incuneamento capillare polmonare; RRT, terapia sostitutiva renale; RVEDP, pressione telediastolica ventricolare destra; VD, ventricolare destra; VS, ventricolare sinistra.

^aPuò essere normale in presenza di bassa portata cardiaca.

^bIn alcuni rari casi, il profilo congesto e freddo può richiedere l'uso di inotropi e/o vasopressori.

QUALE TERAPIA?

...dagli studi clinici alle linee guida...



Trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco ACUTO

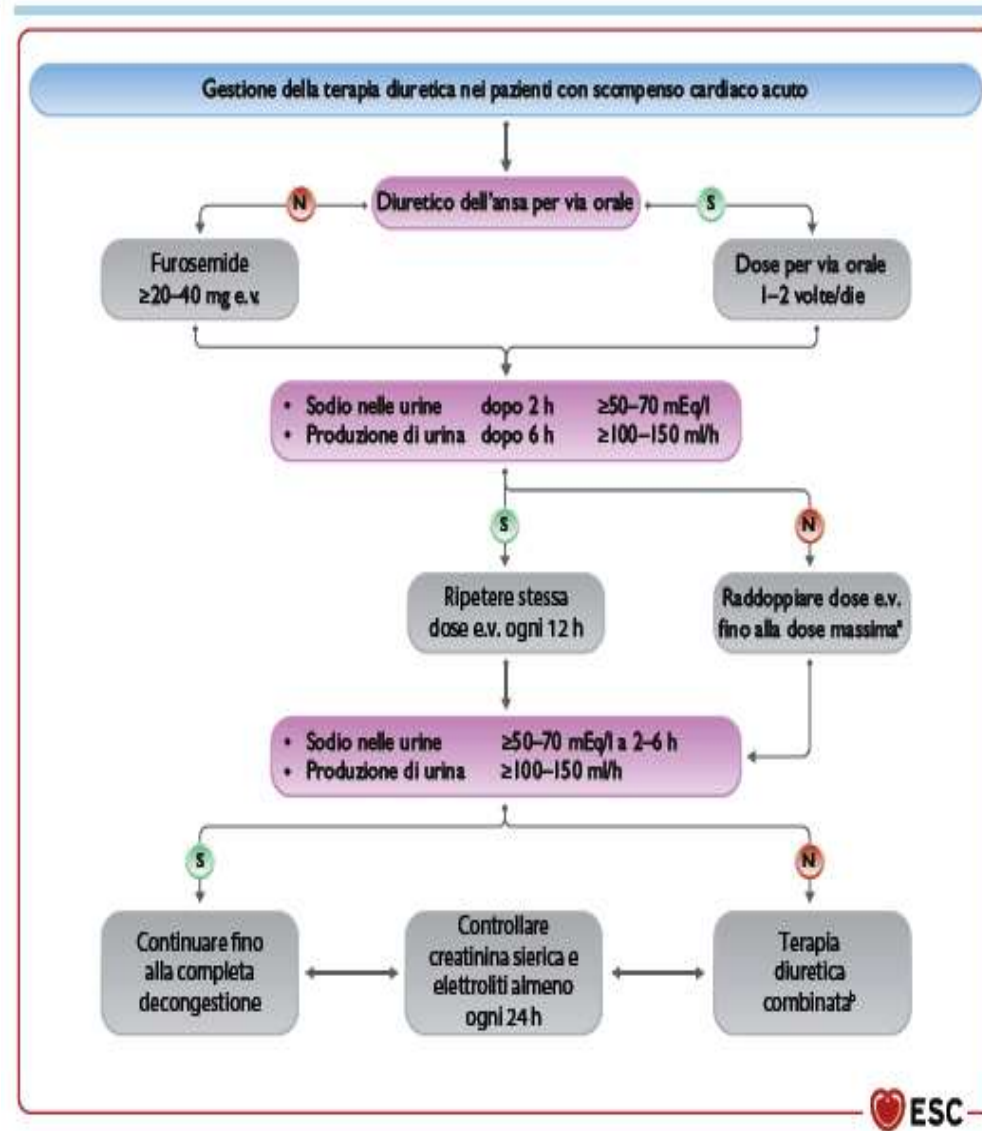
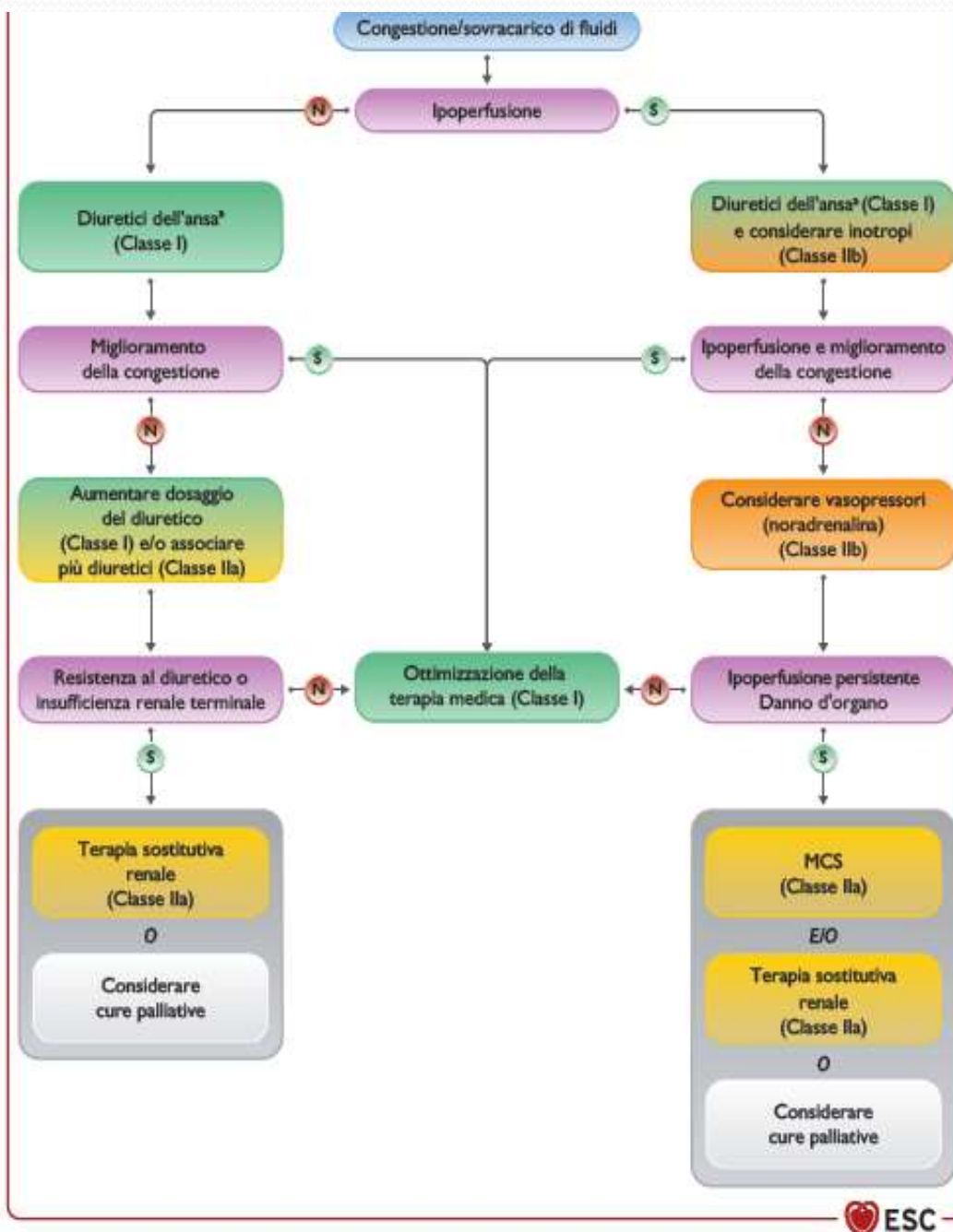


Figura 13. La terapia diuretica (furosemide) nei pazienti con scompenso cardiaco acuto. e.v., per via endovenosa.

*Per dose massima di diuretico dell'ansa e.v. nelle 24 h si intende generalmente furosemide 400-600 mg ma nei pazienti con grave compromissione della funzione renale può essere presa in considerazione una dose massima di 1000 mg.

*Per terapia diuretica combinata si intende l'associazione del diuretico dell'ansa con altri diuretici a diverso sito d'azione, come i diuretici tiazidici, il metolazone o l'acetazolamide.

Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D., for the PARADIGM-HF Investigators and Committees*

PARADIGM-HF

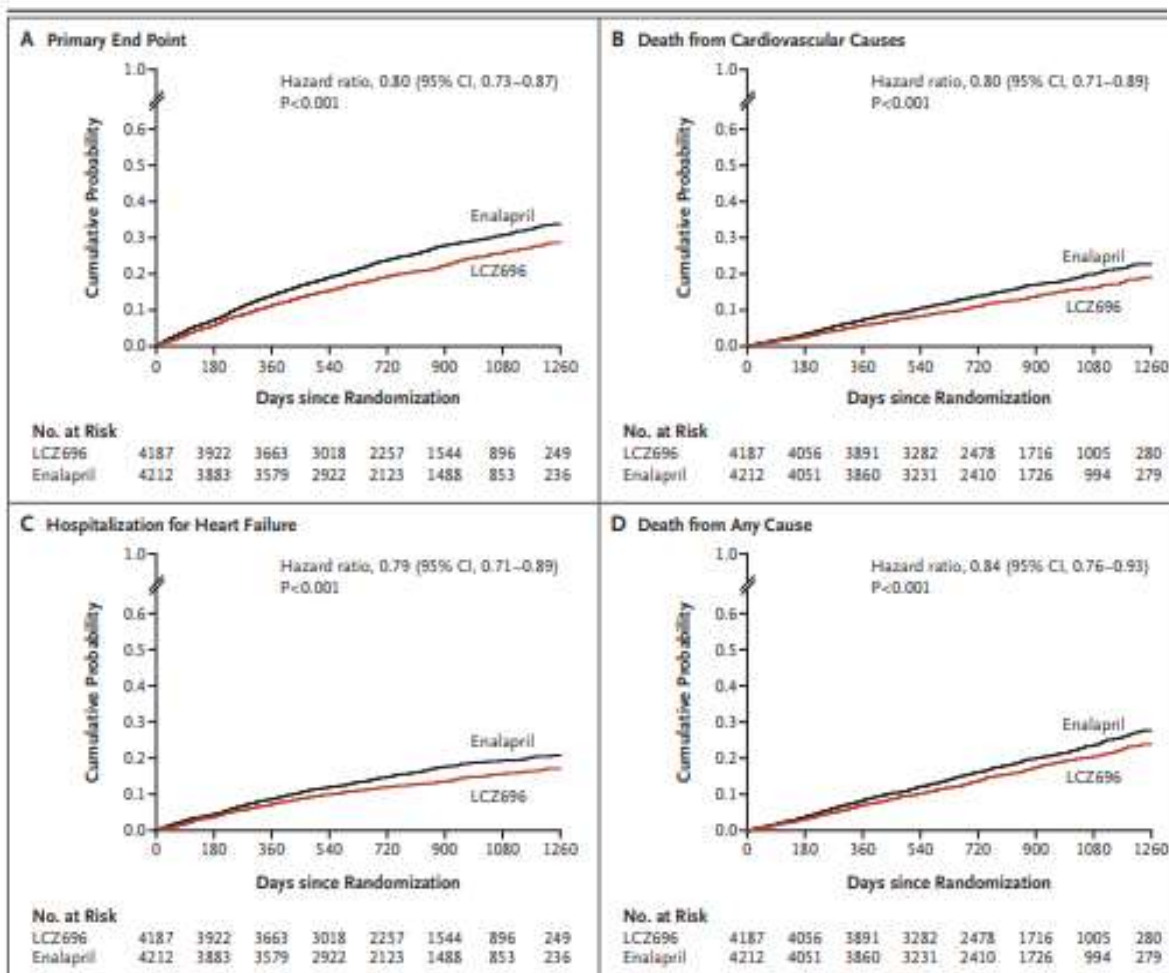


Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Key Study Outcomes, According to Study Group.

Shown are estimates of the probability of the primary composite end point (death from cardiovascular causes or first hospitalization for heart failure) (Panel A), death from cardiovascular causes (Panel B), first hospitalization for heart failure (Panel C), and death from any cause (Panel D).

The PARAGON-HF trial: the sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction

Edoardo Gronda^{1*}, Emilio Vanoli^{2,3}, and Massimo Iacoviello⁴

¹Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico di Milano UOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale dell'adulto Dipartimento Di Medicina e Specialità Mediche, Milan, Italy;

²Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy;

³Cardiovascular Department, IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni, Milan, Italy; and

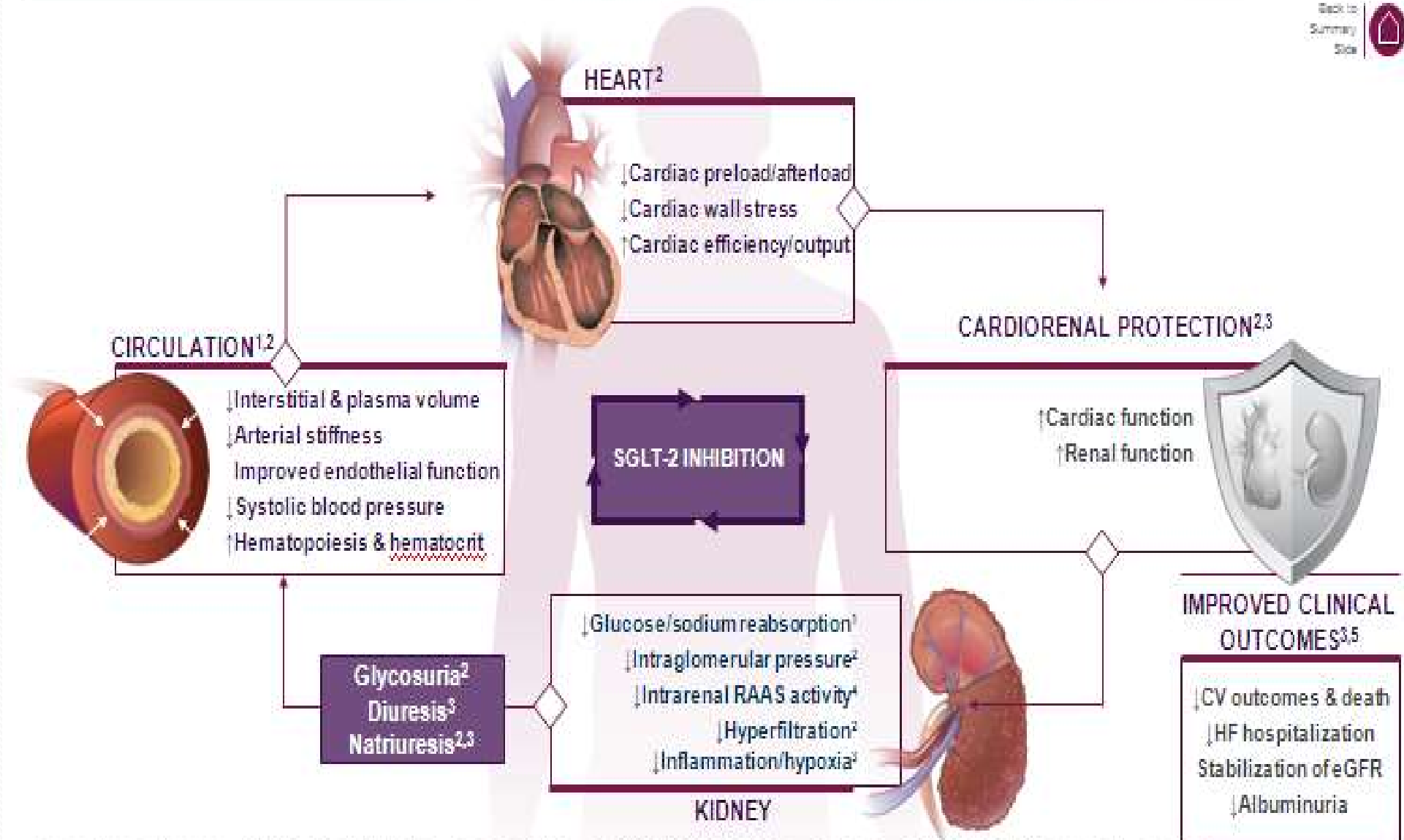
⁴Cardiothoracic Department, University Cardiology Unit, University Policlinic Hospital of Bari, Bari, Italy

Il PARAGON-HF non ha raggiunto la significatività statistica per quanto riguarda l'endpoint composito di ospedalizzazioni per SC e morte CV.

I risultati del trial, mostrano tuttavia che il trattamento può risultare efficace in alcuni sottogruppi specifici di pazienti, come le donne e i soggetti con frazione di eiezione inferiore al 57%.

SGLT-2i-mediated Adaptations to Glucose, Sodium and Fluid Dynamics Contribute to Cardiorenal Protection

Back to
Summary
Slide



EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced



Primary endpoint*:
Adjudicated CV death or
Heart failure hospitalisation



HR 0.75
(95% CI 0.65, 0.86)
 $p < 0.001$



Key secondary endpoint†:
Adjudicated first and recurrent
heart failure hospitalisations



HR 0.70
(95% CI 0.58, 0.85)
 $p < 0.001$

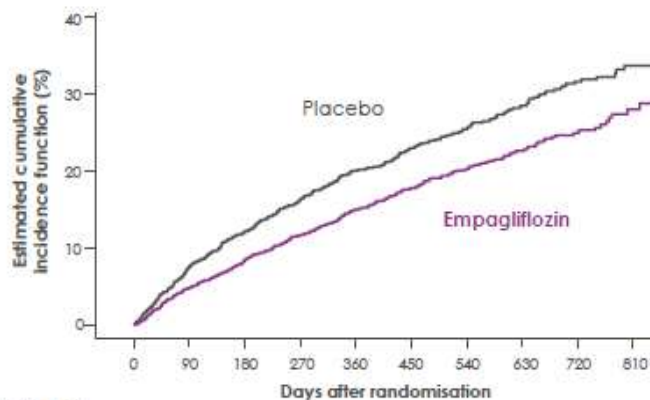


Key secondary endpoint‡:
eGFR slope



Slope difference
1.73 ml/min/1.73 m²
per year
(95% CI 1.1, 2.4)
 $p < 0.001$

Primary endpoint: First adjudicated CV death or hospitalisation for heart failure



RRR
25%

ARR
5.2%

NNT = 19

HR 0.75
(95% CI 0.65, 0.86)
 $p < 0.001$

Empagliflozin:
361 patients with event
Rate: 15.8/100 patient-years
Placebo:
462 patients with event
Rate: 21.0/100 patient-years

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 21, 2019

VOL. 381 NO. 21

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

J.J.V. McMurray, S.D. Solomon, S.E. Inzucchi, L. Køber, M.N. Kosiborod, F.A. Martinez, P. Ponikowski, M.S. Sabatine, I.S. Anand, J. Böhlhávek, M. Böhm, C.-E. Chiang, V.K. Chopra, R.A. de Boer, A.S. Desai, M. Diez, J. Drozd, A. Dukát, J. Ge, J.G. Howlett, T. Katova, M. Kitakaze, C.E.A. Ljungman, B. Merkely, J.C. Nicolau, E. O'Meara, M.C. Petrie, P.N. Vinh, M. Schou, S. Tereshchenko, S. Verma, C. Held, D.L. DeMets, K.F. Docherty, P.S. Jhund, O. Bengtsson, M. Sjöstrand, and A.-M. Langkilde, for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators*

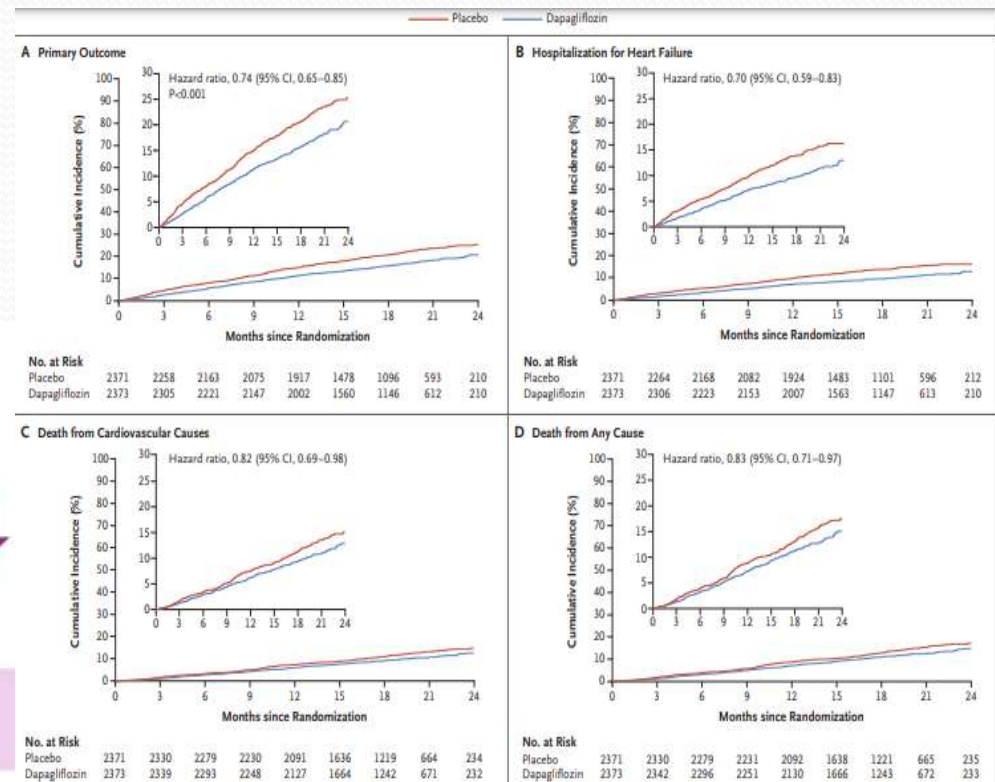


Figure 2. Cardiovascular Outcomes.

The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, hospitalization for heart failure, or an urgent visit resulting in intravenous therapy for heart failure (Panel A). The cumulative incidences of the primary outcome, hospitalization for heart failure (Panel B), death from cardiovascular causes (Panel C), and death from any cause (Panel D) were estimated with the use of the Kaplan-Meier method; hazard ratios and 95% confidence intervals were estimated with the use of Cox regression models, stratified according to diabetes status, with a history of hospitalization for heart failure and treatment-group assignment as explanatory variables. Included in these analyses are all the patients who had undergone randomization. The graphs are truncated at 24 months (the point at which less than 10% of patients remained at risk). The inset in each panel shows the same data on an enlarged y axis.

EMPEROR-Preserved study design

Phase III trial* in patients with HFpEF

Aim: To investigate the safety and efficacy of empagliflozin versus placebo in pati with preserved ejection fraction

Population: T2D and non-T2D, aged ≥18 years, chronic HF (NYHA class II-IV)

		EMPEROR-Preserved	
	Primary endpoint: Adjudicated CV death or HHF	HR: 0.79 (95% CI: 0.69, 0.90) p<0.001	Confirmatory* ✓
	Key secondary endpoint: Adjudicated first and recurrent HHF	HR: 0.73 (95% CI: 0.61, 0.88) p<0.001	Confirmatory† ✓
	Key secondary endpoint: eGFR slope	+1.36 mL/min/1.73 m ² per year p<0.001	Confirmatory‡ ✓

*Cox regression with $\alpha=0.0497$. †Joint frailty model that included CV death as source of information censoring. ‡Random coefficient model. See slide notes for more information.
CI, confidence interval; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HHF, hospitalization for heart failure; HR, hazard ratio.
Anker S et al. *N Engl J Med*. 2021; 10.1056/NEJMoa2107038.

RESEARCH SUMMARY

Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction

Solomon SD et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286

CLINICAL PROBLEM

Clinical guidelines recommend the use of sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction (a left ventricular ejection fraction of <40%), but the benefits in patients with a higher ejection fraction are less certain.

Dapagliflozin
10 mg daily
Usual therapy



Placebo
Daily
Usual therapy



CLINICAL TRIAL

Design: An international, double-blind, randomized, placebo-controlled trial examined the efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with stabilized heart failure and a mildly reduced or preserved ejection fraction.

Intervention: 6263 patients 40 years of age or older with a left ventricular ejection fraction of more than 40% were assigned to receive either dapagliflozin (10 mg once daily) or placebo, in addition to usual therapy. The primary outcome was a composite of worsening heart failure (an unplanned hospitalization for heart failure or an urgent visit for heart failure) or cardiovascular death.

RESULTS

Efficacy: Overall, during a median follow-up of 2.3 years, a primary-outcome event occurred in significantly fewer patients in the dapagliflozin group than in the placebo group. A similar benefit was observed in a subgroup of patients with a left ventricular ejection fraction of less than 60%.

Safety: The incidence of serious adverse events was similar in the two groups.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- Less than 5% of the patients enrolled were Black.
- All the subgroups were underpowered, so findings within subgroups should be interpreted with caution.
- Trials in higher-risk populations, or of longer duration, are needed to better assess the benefits of dapagliflozin with respect to mortality.

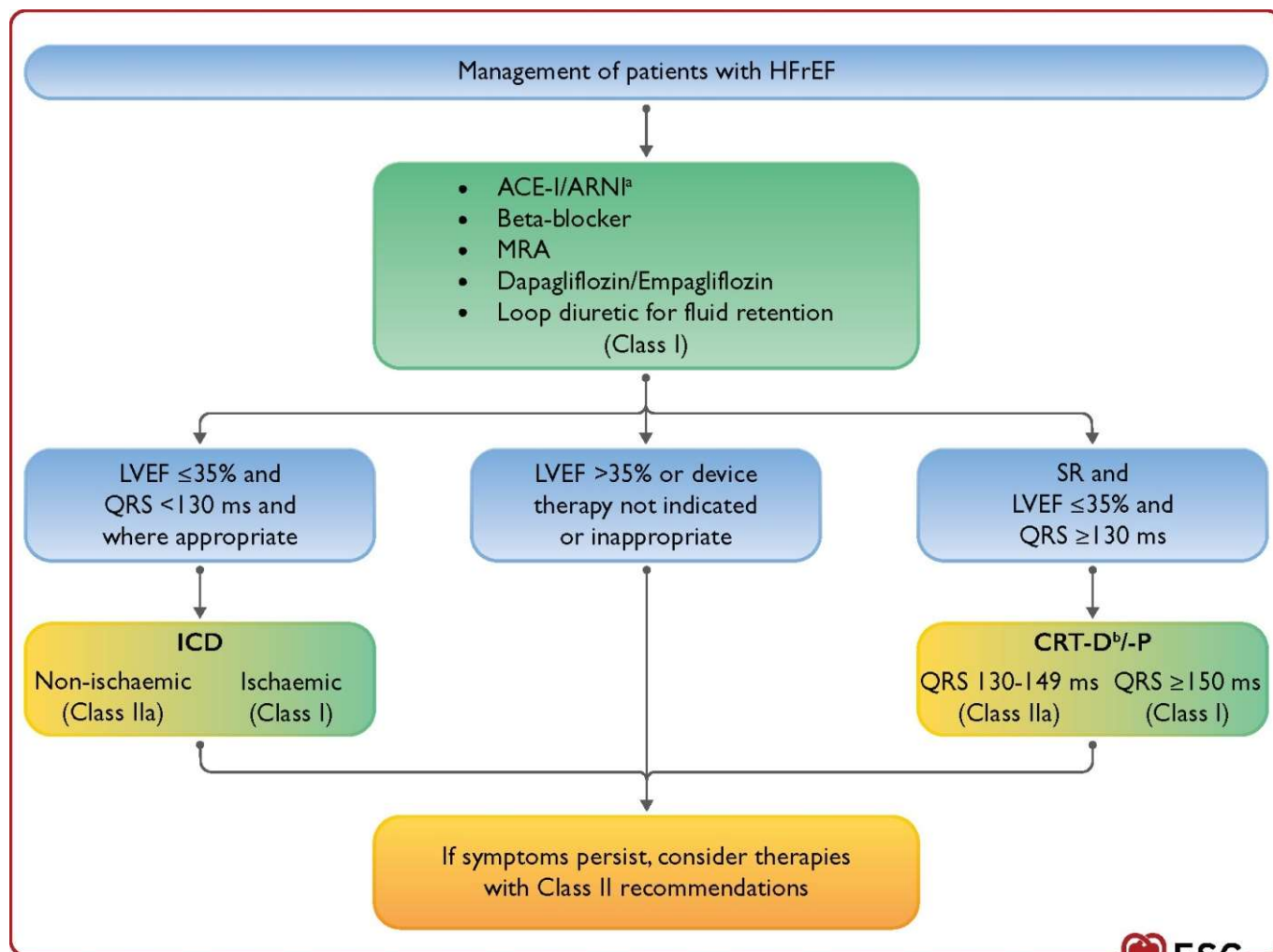
Links: Full Article | NEJM Quick Take | Editorial



CONCLUSIONS

The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduced the risk of worsening heart failure or cardiovascular death among patients with heart failure and a mildly reduced or preserved ejection fraction, with no excess of adverse events.

Therapeutic algorithm of Class I Therapy Indications for a patient with HFrEF



ACE-I

Captopril ^a	6.25 mg <i>t.i.d.</i>	50 mg <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	10–20 mg <i>b.i.d.</i>
Lisinopril ^b	2.5–5 mg <i>o.d.</i>	20–35 mg <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	5 mg <i>b.i.d.</i>
Trandolapril ^a	0.5 mg <i>o.d.</i>	4 mg <i>o.d.</i>

ARNI

Sacubitril/valsartan	49/51 mg <i>b.i.d.</i> ^c	97/103 mg <i>b.i.d.</i>
----------------------	-------------------------------------	-------------------------

Beta-blockers

Bisoprolol	1.25 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Carvedilol	3.125 mg <i>b.i.d.</i>	25 mg <i>b.i.d.</i> ^e
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 mg <i>o.d.</i>	200 mg <i>o.d.</i>

Nebivolol ^d	1.25 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
------------------------	---------------------	-------------------

MRA

Eplerenone	25 mg <i>o.d.</i>	50 mg <i>o.d.</i>
Spirolactone	25 mg <i>o.d.</i> ^f	50 mg <i>o.d.</i>

SGLT2 inhibitor

Dapagliflozin	10 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Empagliflozin	10 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>

Other agents

Candesartan	4 mg <i>o.d.</i>	32 mg <i>o.d.</i>
Losartan	50 mg <i>o.d.</i>	150 mg <i>o.d.</i>
Valsartan	40 mg <i>b.i.d.</i>	160 mg <i>b.i.d.</i>
Ivabradine	5 mg <i>b.i.d.</i>	7.5 mg <i>b.i.d.</i>
Vericiguat	2.5 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Digoxin	62.5 µg <i>o.d.</i>	250 µg <i>o.d.</i>
Hydralazine/ Isosorbide dinitrate	37.5 mg <i>t.i.d.</i> /20 mg <i>t.i.d.</i>	75 mg <i>t.i.d.</i> /40 mg <i>t.i.d.</i>

2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

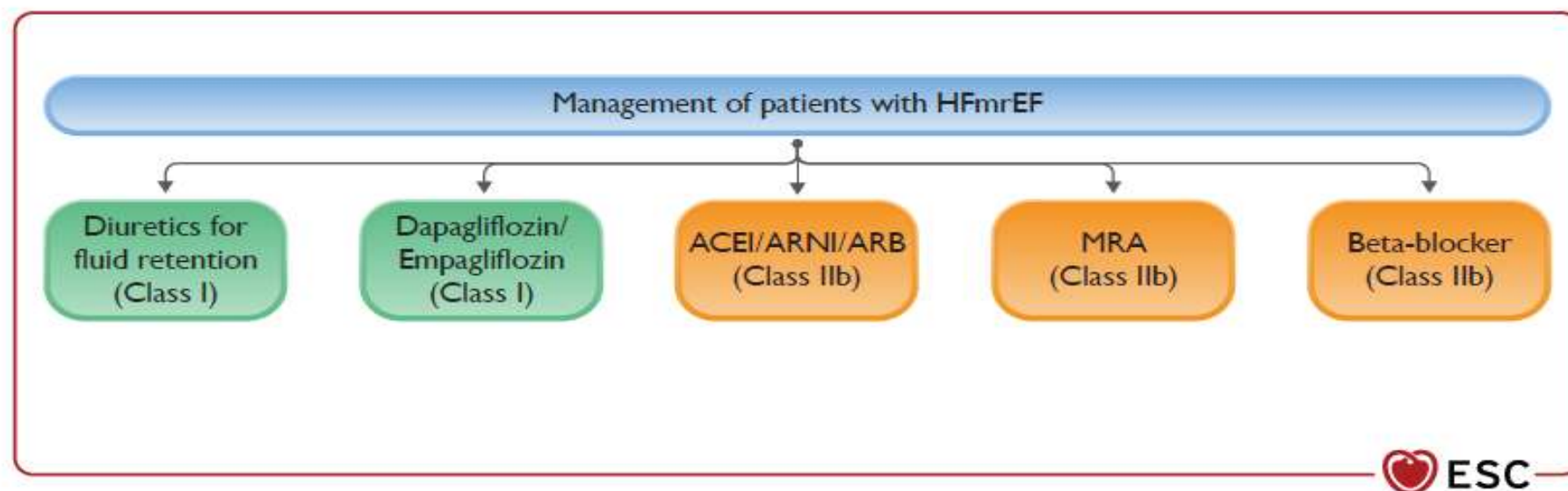


Figure 1 Management of patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction. ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.



ESC

European Society
of Cardiology

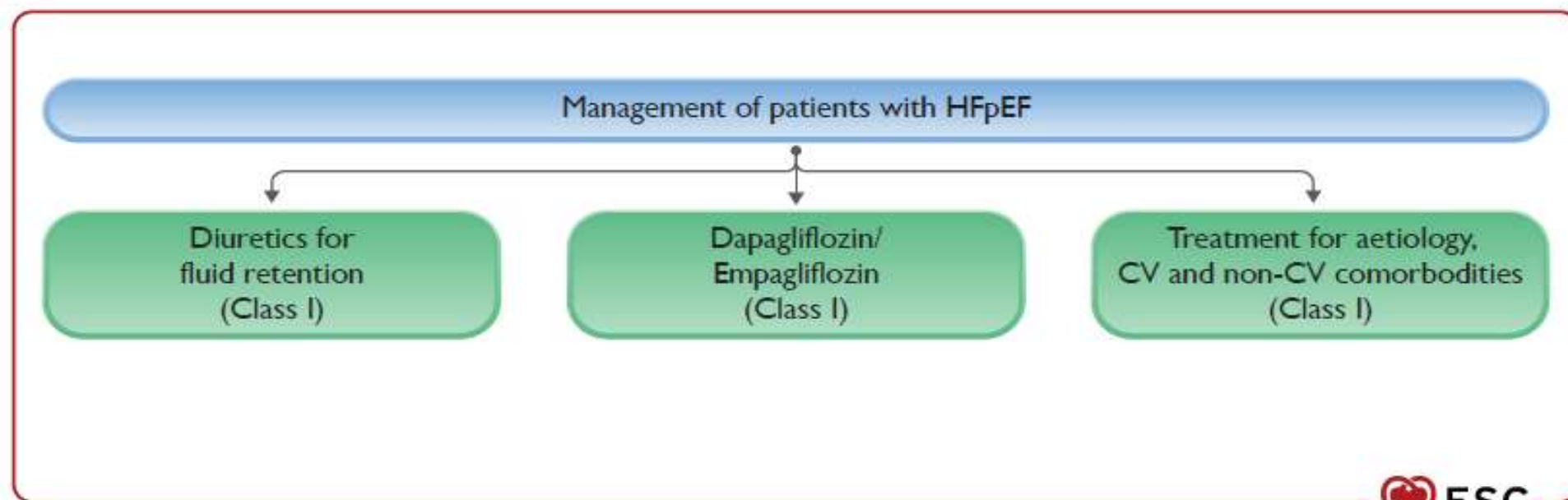
European Heart Journal (2023) 00, 1–13
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>

ESC GUIDELINES

2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

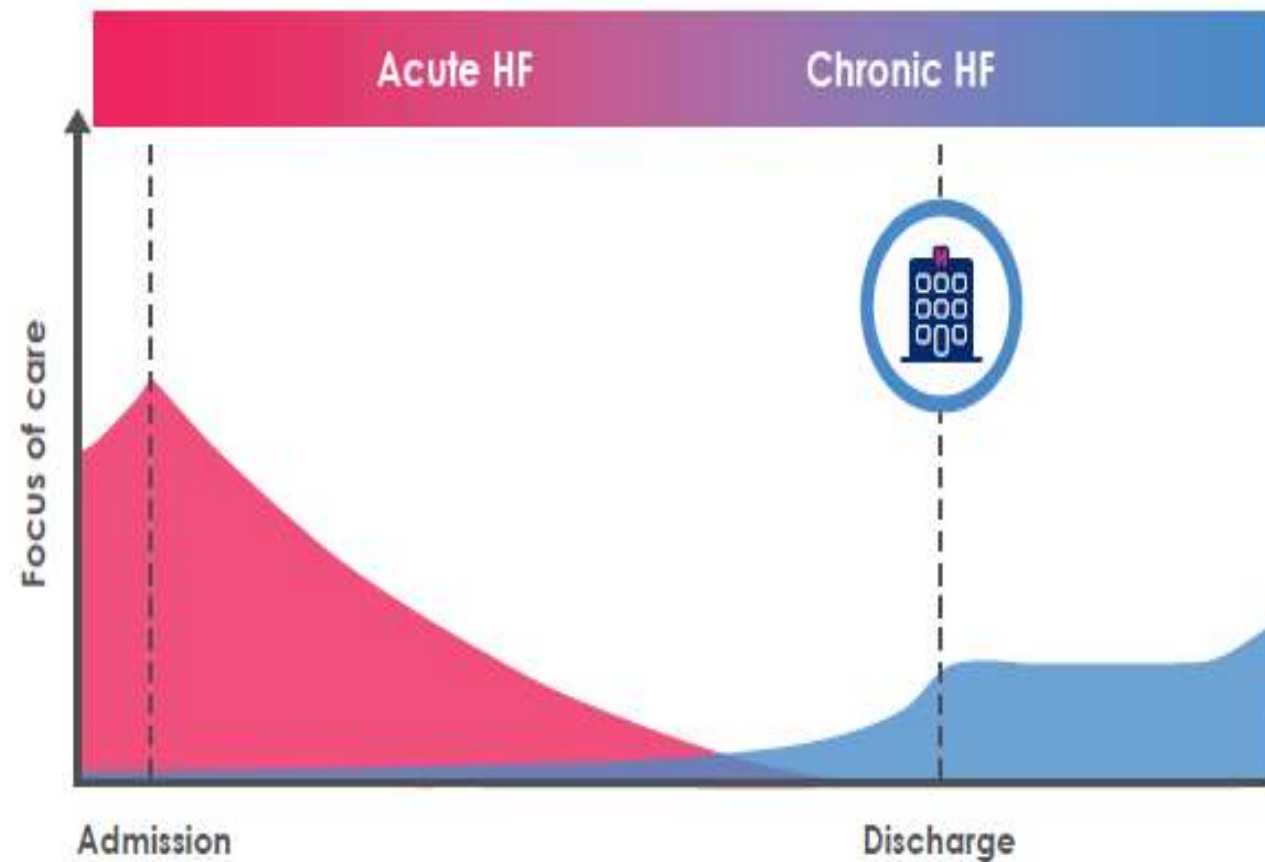
With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC



ESC

Figure 2 Management of patients with heart failure with preserved ejection fraction. CV, cardiovascular; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction.

Timeline of heart failure: The vulnerable period



Readmission rates after HHF are as high as **30%** within 60–90 days¹



Approximately **10%** of patients die within 1 month of HHF²

HF, heart failure; HHF, hospitalization for heart failure.

Figure adapted from Cox ZL et al. *Am Heart J.* 2021;232:116.

1. Fonarow GC et al. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:768; 2. Bueno H et al. *JAMA.* 2010;303:2141.

Randomized Controlled Trial > Lancet. 2022 Dec 3;400(10367):1938-1952.

doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1. Epub 2022 Nov 7.

Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial

Alexandre Mebazaa¹, Beth Davison², Ovidiu Chioncel³, Alain Cohen-Solal⁴, Rafael Diaz⁵, Gerasimos Filippatos⁶, Marco Metra⁷, Piotr Ponikowski⁸, Karen Sliwa⁹, Adriaan A Voors¹⁰, Christopher Edwards¹¹, Maria Novosadova¹¹, Koji Takagi¹¹, Albertino Damasceno¹², Hadiza Saidu¹³, Etienne Gayat¹⁴, Peter S Pang¹⁵, Jelena Celutkiene¹⁶, Gad Cotter²

Affiliations + expand

PMID: 36356631 DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1

Tra i pazienti ospedalizzati per scompenso acuto, la rapida titolazione dei trattamenti per scompenso cardiaco in un modello di cura ad alta intensità era sicura e associata a un rischio ridotto di morte o di riospedalizzazione per scompenso cardiaco a 180 giorni, indipendentemente dalla FE o dall'NT-probnp di partenza.

Article | [Open Access](#) | [Published: 28 February 2022](#)

The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial

[Adriaan A. Voors](#) , [Christiane E. Angermann](#), [John R. Teerlink](#), [Sean P. Collins](#), [Mikhail Kosiborod](#), [Jan Biegus](#), [João Pedro Ferreira](#), [Michael E. Nassif](#), [Mitchell A. Psotka](#), [Jasper Tromp](#), [C. Jan Willem Borleffs](#), [Changsheng Ma](#), [Joseph Comin-Colet](#), [Michael Fu](#), [Stefan P. Janssens](#), [Robert G. Kiss](#), [Robert J. Mentz](#), [Yasushi Sakata](#), [Henrik Schirmer](#), [Morten Schou](#), [P. Christian Schulze](#), [Lenka Spinarova](#), [Maurizio Volterrani](#), [Jerzy K. Wranicz](#), ... [Piotr Ponikowski](#) [+ Show authors](#)

[Nature Medicine](#) **28**, 568–574 (2022) | [Cite this article](#)

L'inizio del trattamento con empagliflozin nei pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca acuta è ben tollerato e determina un beneficio clinico significativo nei 90 giorni successivi all'inizio del trattamento.

**ESC**European Society
of CardiologyEuropean Heart Journal (2023) 00, 1–13
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>**ESC GUIDELINES**

2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

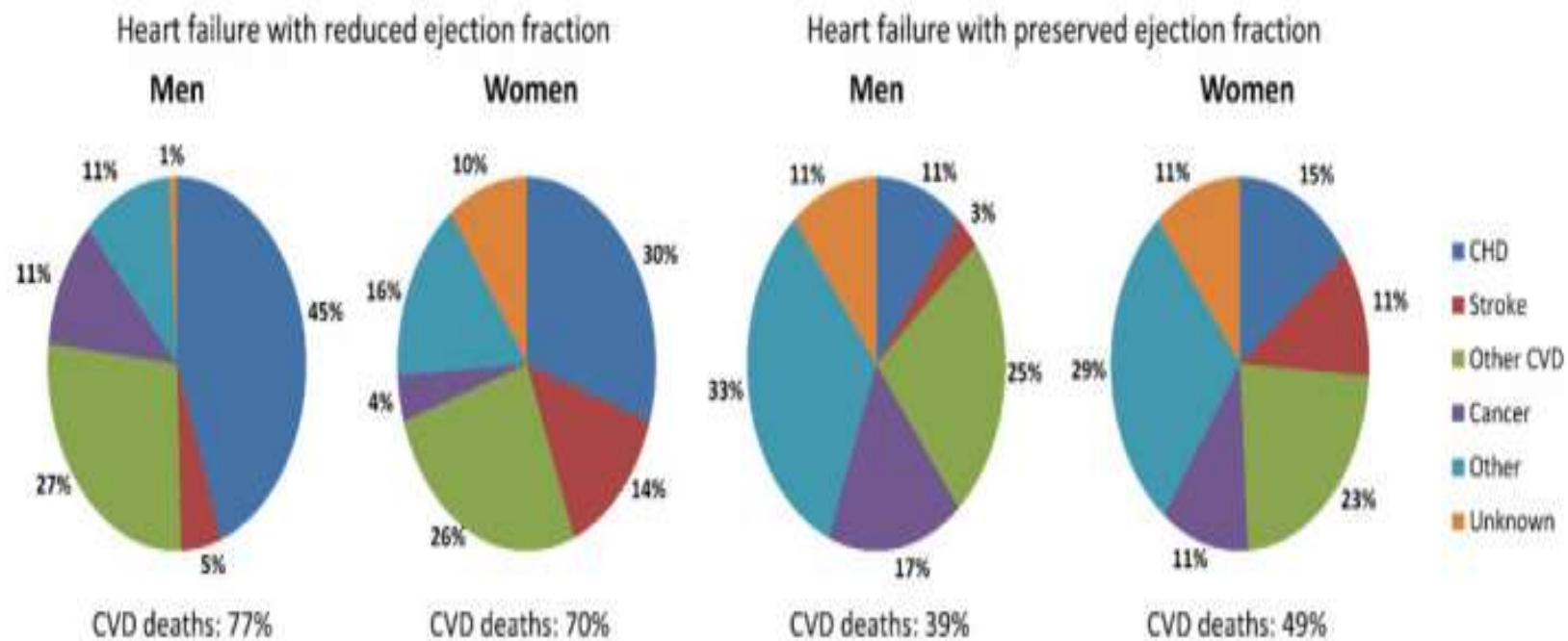
With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Recommendation Table 3 — Recommendation for pre-discharge and early post-discharge follow-up of patients hospitalized for acute heart failure

Recommendation	Class^a	Level^b
An intensive strategy of initiation and rapid up-titration of evidence-based treatment before discharge and during frequent and careful follow-up visits in the first 6 weeks following a HF hospitalization is recommended to reduce the risk of HF rehospitalization or death. ^{c,d,e 16}	I	B

© ESC 2023

Cause di morte nei pazienti con SC



Underlying causes of death by gender and left ventricular ejection fraction in 463 patients in the Framingham Heart Study.¹⁴⁰ CVD, cardiovascular disease; CHD, coronary heart disease. Adapted from Lee *et al.* [140](#)

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



*“Mai affrettarti. Fai un sacco di esercizio fisico.
Sii sempre allegro. Prendi tutto il sonno di cui hai bisogno. E
puoi aspettarti di stare bene.”*

JAMES FREEMAN CLARKE