

Giornate Mediche di Santa Maria Nuova 2016
7-8 Ottobre 2016

Nuove terapie farmacologiche dello scompenso cardiaco

DR. FRANCESCO GROSSI

S.O.S. CARDIOLOGIA ED ELETTROFISIOLOGIA

OSPEDALE SANTA MARIA NUOVA, FIRENZE

Scompenso cardiaco

Acuto

ADHF

Cronico

HFpEF

HFmrEF

HFrEF

FE 40-49% FE < 40%

- Condizione in cui la diagnosi ed il trattamento devono procedere di pari passo
- Obiettivi terapia farmacologica: Migliorare i sintomi, stabilizzare l'emodinamica
- Fasi del trattamento: immediata, intermedia (intra-ospedaliera), pre-dimissione e a lungo termine
- Ossigeno, diuretici, vasodilatatori, oppiacei, inotropi

- Denominatore comune di molte patologie cardiovascolari
- Obiettivi terapia farmacologica: alleviare sintomi, prevenire il ricovero, migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita.
- ACE-I, ARB, BB, MRA
- diuretici, digossina, ivabradina, idralazina-isosorbide dinitrato, inotropi
- start low, go slow, aim high

ADHF

Sul paziente con scompenso cardiaco acuto in particolare se di prima insorgenza è necessario concentrare le massime risorse per un inquadramento e gestione terapeutica immediati e nell'ottica di impostare un percorso diagnostico-terapeutico adeguato.

Diversi trial hanno fallito nel dimostrare efficacia di nuovi farmaci:

- ▶ NISÉTIRIDE (trial ASCEND HF)
- ▶ TOLVAPTAN (trial EVEREST)
- ▶ ROLOFYLLINA (trial PROTECT)

L'attenzione si così spostata dai farmaci che aumentano il calcio intracitoplasmatico a quelli che sensibilizzano il miofilamento al calcio

Levosimendan

- ▶ LEVOSIMENDAN: agente inotropo che sensibilizza il cardiomiocita all'azione del calcio.
- ▶ Nel trial LIDO è stata dimostrata aumentata sopravvivenza, ma l'entusiasmo è durato poco con il trial SURVIVE dove ha fallito nel dimostrare riduzione di mortalità vs dobutamina a 180 giorni. Nel trial REVIVE il farmaco dimostra di ridurre il peggioramento clinico ma è associato ad ipotensione ed aritmie cardiache durante l'infusione e un maggior rischio di morte comparato a placebo.

Table 12.5 Positive inotropes and/or vasopressors used to treat acute heart failure

Vasodilator	Bolus	Infusion rate
Dobutamine ^a	No	2–20 µg/kg/min (beta+)
Dopamine	No	3–5 µg/kg/min; inotropic (beta+)
		>5 µg/kg/min: (beta+), vasopressor (alpha+)
Milrinone ^{a,b}	25–75 µg/kg over 10–20 min	0.375–0.75 µg/kg/min
Enoximone ^a	0.5–1.0 mg/kg over 5–10 min	5–20 µg/kg/min
Levosimendan ^a	12 µg/kg over 10 min (optional) ^c	0.1 µg/kg/min, which can be decreased to 0.05 or increased to 0.2 µg/kg/min
Norepinephrine	No	0.2–1.0 µg/kg/min
Epinephrine	Bolus: 1 mg can be given i.v. during resuscitation, repeated every 3–5 min	0.05–0.5 µg/kg/min

i.v. = intravenous.

^aAlso a vasodilator.

^bNot recommended in acutely worsened ischaemic heart failure.

^cBolus not recommended in hypotensive patients.

Levosimendan

Table 1
 Medical treatment options in patients with AHF/CS and ACS after initial therapies^a.

Killip class	II, rales, pulmonary congestion		III, acute pulmonary oedema	IV, hypotension or CS
AHF/CS, segmentation by SBP	SBP > 110 mm Hg	85 < SBP < 110 mm Hg, worsening of HF	85 < SBP < 110 mm Hg, decreasing	SBP < 85 mm Hg, evidence of peripheral vasoconstriction
Loop diuretic (e.g. furosemide i.v.)	+	+	+	+
β-blocker	maintain	reduce or withdraw according to patient status ^b	withdraw ^b	withdraw
Vasodilator (e.g. nitrate)	+	+ initially	+ initially	–
Inotrope i.v. (e.g. dobutamine)	–	+ initially	+ in case of poor response to standard therapy	+ initially
Vasopressor i.v. (e.g. norepinephrine)	–	– not initially	– not initially	+ (aiming for SBP > 90 mm Hg, with inotropic inodilator)
Inodilator i.v. levosimendan	–/+ (when β-blocker is used and urinary output is insufficient after diuretics)	–/+ (when β-blocker is used and urinary output is insufficient after diuretics)	+ (when SBP > 90 mm Hg, if hypotensive response, consider filling or combining vasopressor)	+ (with vasopressor)
ECMO, LVAD, (IABP ^c)	–	–	–	+ (with CI < 1.8 L/min and not responding to medical treatment)

AHF, acute heart failure; CS, cardiogenic shock; ACS, acute coronary syndrome; SBP, systolic blood pressure; IABP, intra-aortic balloon pump; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; LVAD, left ventricular assist device; CI, cardiac index.

^a Monitoring, fluid challenge, arrhythmia care, cardiac catheter including angiography/Percutaneous Coronary Intervention (PCI).

^b Some patients in this class need beta-blockade despite hemodynamic impairment, to manage ventricular arrhythmias, or to rate control AF.

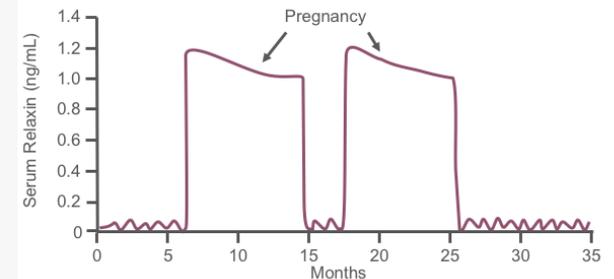
^c IABP is indeed not recommended by the most recent STEMI ESC guidelines but in case of mechanical complication.

Serelaxina

- ▶ La relaxina-2 è una molecola fisiologica durante la gravidanza che viene prodotta dal corpo luteo, che si lega ai recettori RXFP e che è responsabile di molti degli adattamenti del corpo materno alla gravidanza. Ha effetti emodinamici che comportano vasodilatazione, in particolare agisce sul sistema cardiovascolare e sui reni.
- ▶ Serelaxina è una forma ricombinante di relaxina-2 e che comporta effetti simili
- ▶ Il meccanismo comporta attraverso vari step la produzione di ossido nitrico (NO). La vasodilatazione avviene dopo pochi minuti dall'infusione.
- ▶ Inoltre serelaxina comporta una vasodilatazione più prolungata anche grazie all'effetto della mediazione di **bradichinine** e **prostaciline** nonché ad altri possibili effetti dovuti a metalloproteasi, modifiche sulla componente di matrice extracellulare della parete vasale, VEGF ed altri

Human relaxin-2 is a naturally occurring peptide hormone that mediates systemic hemodynamic and renal adaptive changes during pregnancy

- Pregnancy concentrations of relaxin:
 - mean relaxin levels are around 1 ng/mL during pregnancy, and higher during the first trimester¹
 - In IVF pregnancies mean= 10.8 ng/mL (upper end of range 23 ng/mL)²
- Physiological adaptations during the first trimester of pregnancy:³
 - 20% increase in cardiac output
 - 30% decrease in systemic vascular resistance
 - 30% increase in global arterial compliance
 - 45% increase in renal blood flow

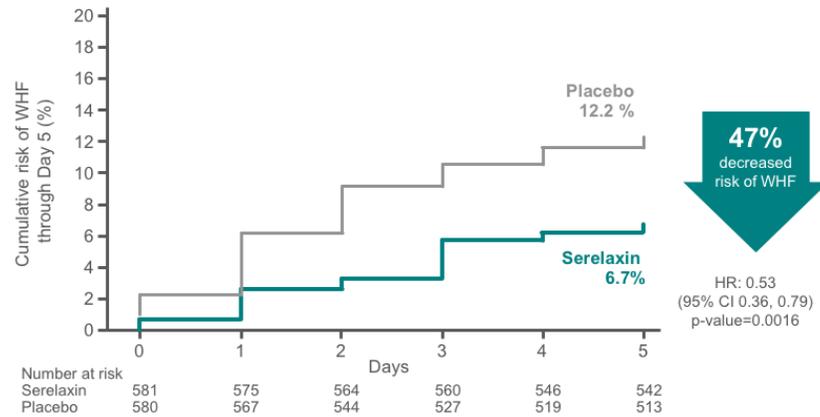


Serelaxina

- ▶ Nei primi studi la Serelaxina ha dimostrato di ridurre la RAP, PCWP, BNP, riduzione SVR.
- ▶ Questo ha portato a pre-RELAX-AHF in 234 pazienti randomizzati a placebo o serelaxina e.v. a varie dosi aggiunta alla terapia standard. I risultati più promettenti sembrano essere alla dose di 30 mcg/kg/day con riduzione di dispnea, distensione venosa giugulare, rantoli ed edema.
- ▶ RELAX-AHF ha dimostrato che l'infusione di serelaxina per 48 ore porta a miglioramento della sopravvivenza a 180 giorni.
- ▶ Per confermare questi dati è in corso Relax AHF II

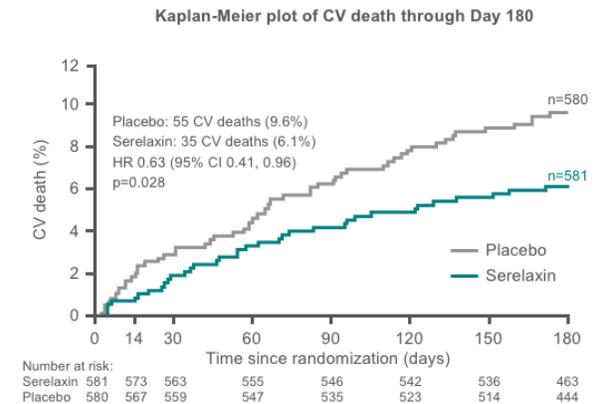
Serelaxina

RELAX-AHF: serelaxin significantly reduces the risk of in-hospital WHF by 47% through Day 5



RELAX-AHF: significant reduction in CV death through Day 180 with serelaxin in patients with AHF

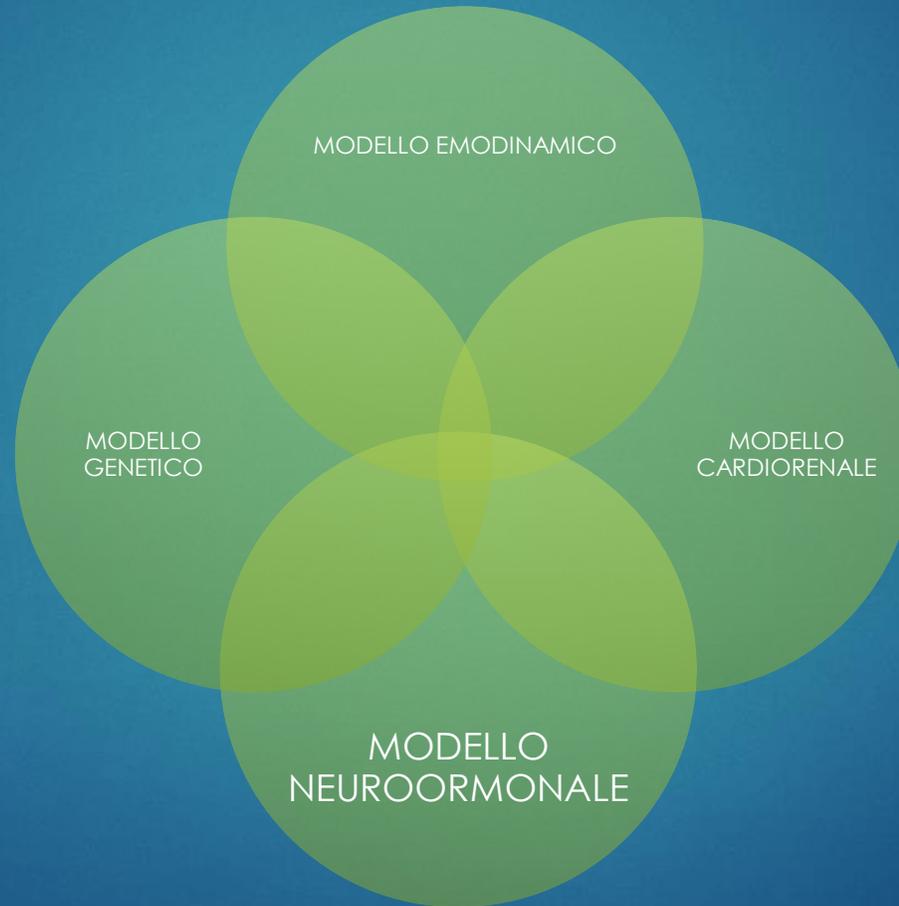
- Serelaxin treatment was associated with a 37% hazard reduction in CV mortality at Day 180 (NNT=29)
- Kaplan-Meier curves for CV death separated after Day 5 and remained separated through Day 180



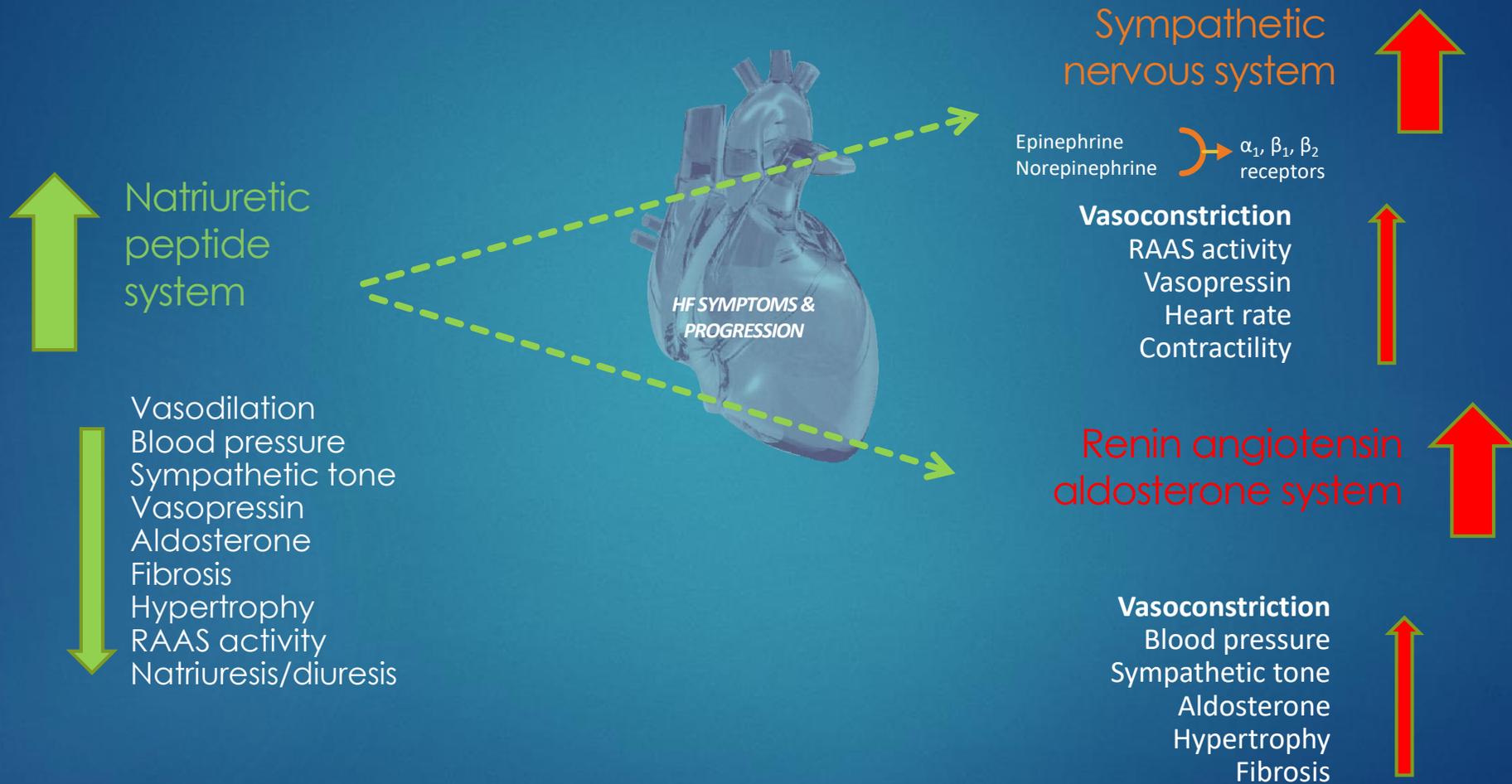
Ularitide

- ▶ L'incremento dei peptidi natriuretici nello scompenso cardiaco gioca molti ruoli nell'attenuare la ritenzione idrica, la vasocostrizione, il rimodellamento cellulare che sono stimolati dal sistema RAAS e dall'attivazione del simpatico.
- ▶ Urodilantina è un ormone peptidico renale secreto dalle cellule del tubulo distale e che funziona regolando l'escrezione renale di sodio e di acqua. La sua forma sintetica (Ularitide) ha dimostrato promettenti benefici nei pazienti con scompenso cardiaco. Gli effetti sono vasodilatazione, natriuresi e diuresi.
- ▶ SIRIUS I è un trial di fase 2 in cui è stata studiata Ularitide su 24 pazienti con scompenso acuto classe NYHA III o IV. I pazienti che hanno ricevuto ularitide e.v. (dose 15-30 ng/Kg/min) le SVR e SBP si sono ridotte.
- ▶ SIRIUS II ha studiato 221 pazienti con ADHF confrontando placebo a varie dosi di ularitide
- ▶ E' in corso TRUE-AHF uno studio di fase III su 4300 pazienti in cui si somministra ularitide a 15 ng/kg/min on-top della terapia standard.

Scompenso cronico: modelli a confronto



Lo scompenso cardiaco come stato di sbilanciamento neuro-ormonale. Il ruolo del sistema NP:



I peptidi natriuretici

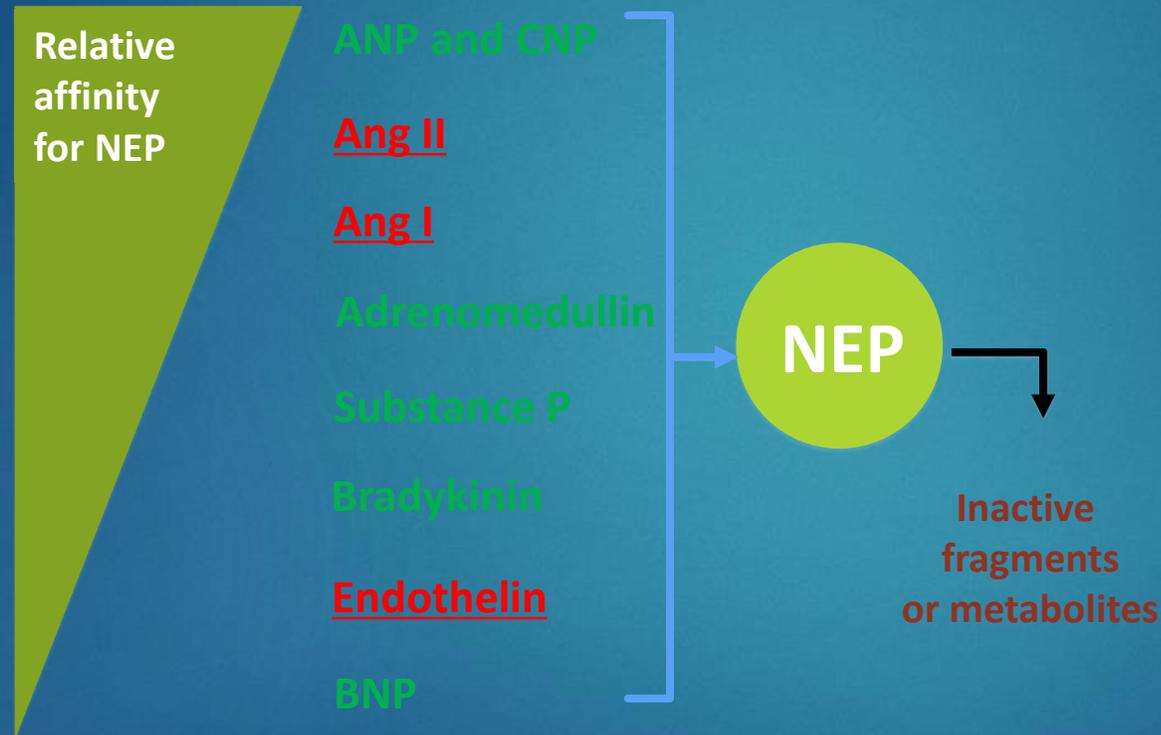
- ▶ Peptidi natriuretici atriali
- ▶ BNP
- ▶ Urodilantina

Secreti da cuore, rene, sistema circolatorio, SNC, hanno potenti effetti vasodilatatori e natriuretici. Inoltre inibiscono il sistema RAAS, i drive del sistema simpatico, hanno effetti anti-proliferativi ed anti-ipertrofia

Questi peptidi sono **degradati tramite due meccanismi**: degradazione enzimatica (neprilisina), clearance mediata da recettori per peptidi natriuretici

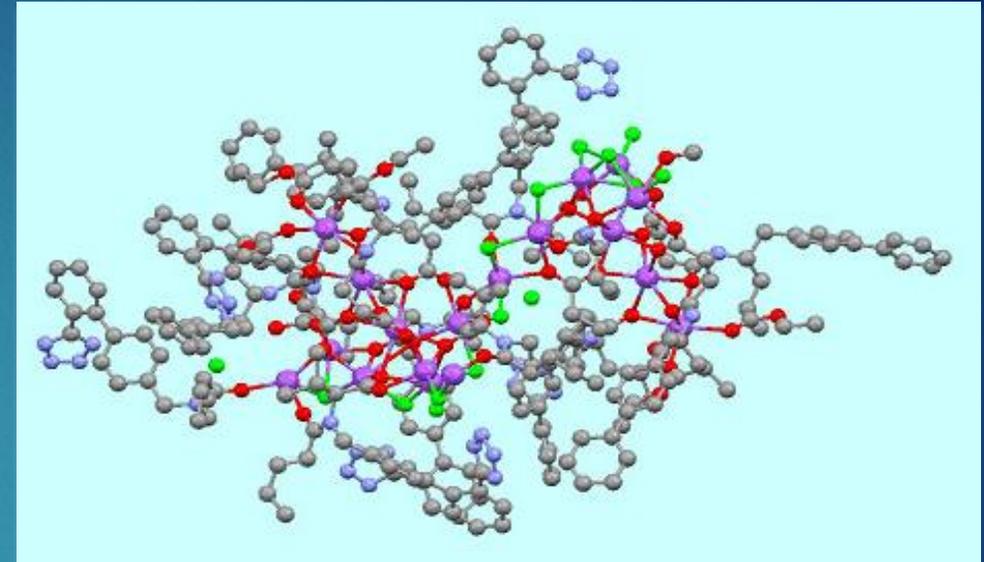
Inibire dunque la neprilisina comporta aumentate concentrazioni di peptidi natriuretici

La neprilisina ha vari substrati che metabolizza con diversi livelli di affinità

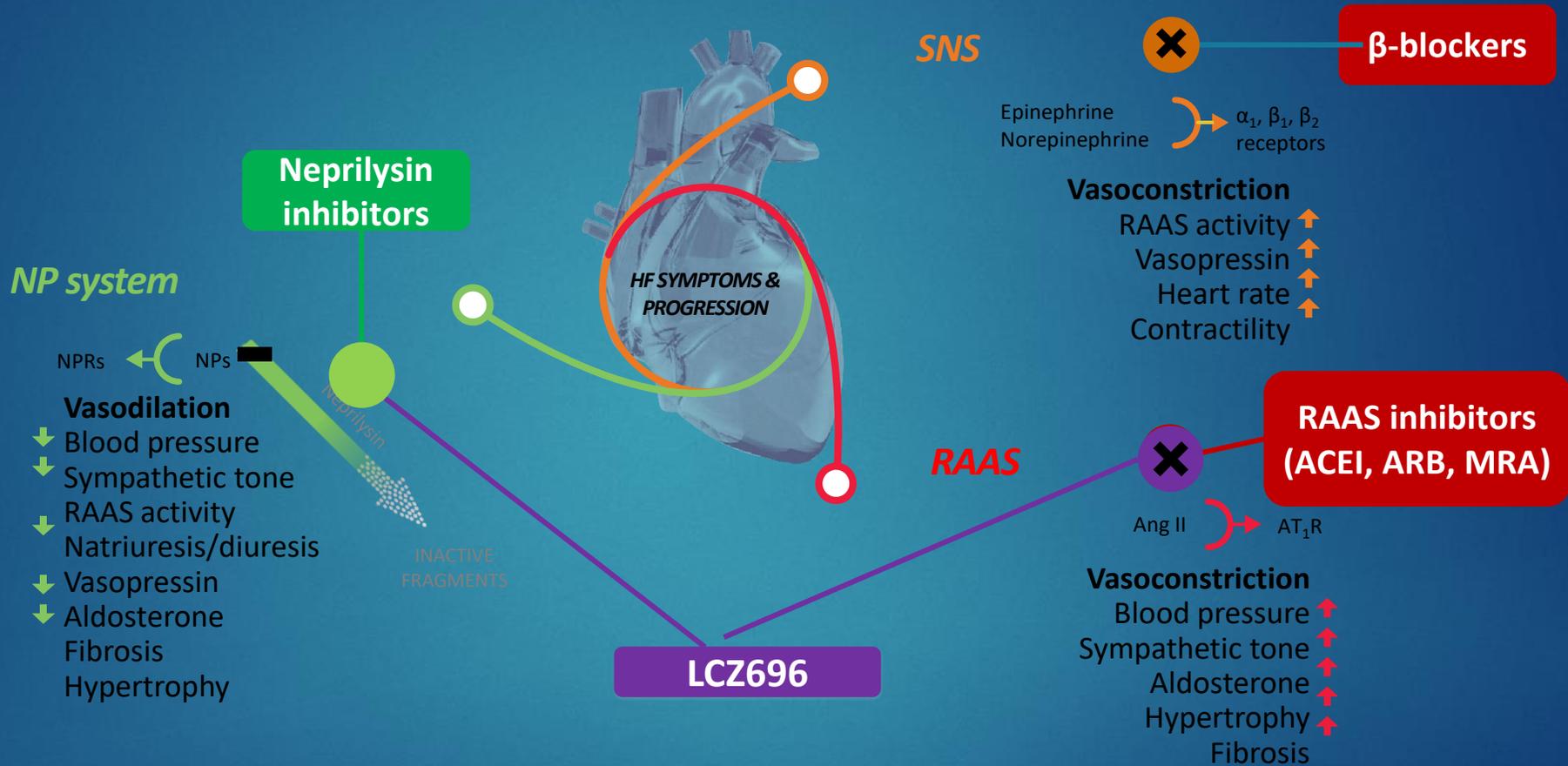


La neprilisina infatti riconosce diversi peptidi tra cui bradichinina, adrenomedullina, angiotensina II come suoi substrati. Dunque di per sé l'inibizione della Neprilisina comporta sia effetti vantaggiosi che non. Gli effetti della sola inibizione della neprilisina sono dunque modesti. Il successo di LCZ696 dipende dalla duplice inibizione di neprilisina e AT1.

LCZ 696 (Valsartan-Sacubitril) Contemporanea modulazione del RAS e inibizione della neprilisina



- ▶ Combinazione di sartanico e di inibitore della neprilisina
- ▶ Gli inibitori della neprilisina sono già stati sintetizzati negli anni '80 ma non hanno portato a soddisfacenti risultati clinici.
- ▶ Quando il farmaco è stato associato ad ACE-I e poi ad ARB i risultati sono stati migliori ma l'associazione con ACE-I ha portato a reazioni di angioedema.
- ▶ E' stato approvato da FDA negli USA nel Luglio 2015 per ridurre la morte cardiovascolare e l'ospedalizzazione in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV in presenza di ridotta frazione di eiezione.



Studi con LCZ696

- ▶ PARADIGM-HF: LCZ comparato ad enalapril, 8442 pazienti trattati con la terapia anti-scompenso secondo linee guida.
- ▶ LCZ riduce il rischio di morte da tutte le cause, morte da cause cardiovascolari, rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Migliora la qualità di vita basata sul Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Successive analisi hanno mostrato come LCZ sia superiore anche per riduzione di morte improvvisa e prevenzione della progressione di scompenso.
- ▶ Sono risultati importanti poiché ha risultati migliori di una molecola in classe IA
- ▶ Molecola promettente ma alcune perplessità:
 - Il trial è stato stoppato precocemente dopo 27 mesi per il chiaro beneficio nel gruppo che assumeva LCZ696, non ci sono dunque dati a lungo termine.
 - Poi i pazienti arruolati nel trial hanno avuto diverse settimane di run-in per dimostrare di tollerare LCZ ed enalapril due volte al giorno.
 - La componente di ARB nei 200 mg di LCZ corrisponde a 160 mg di Valsartan. Sono dosaggi elevati che a volte i pazienti con scompenso non arrivano a tollerare.
 - Elevato costo del farmaco, piano terapeutico.

Lo studio Paradigm HF

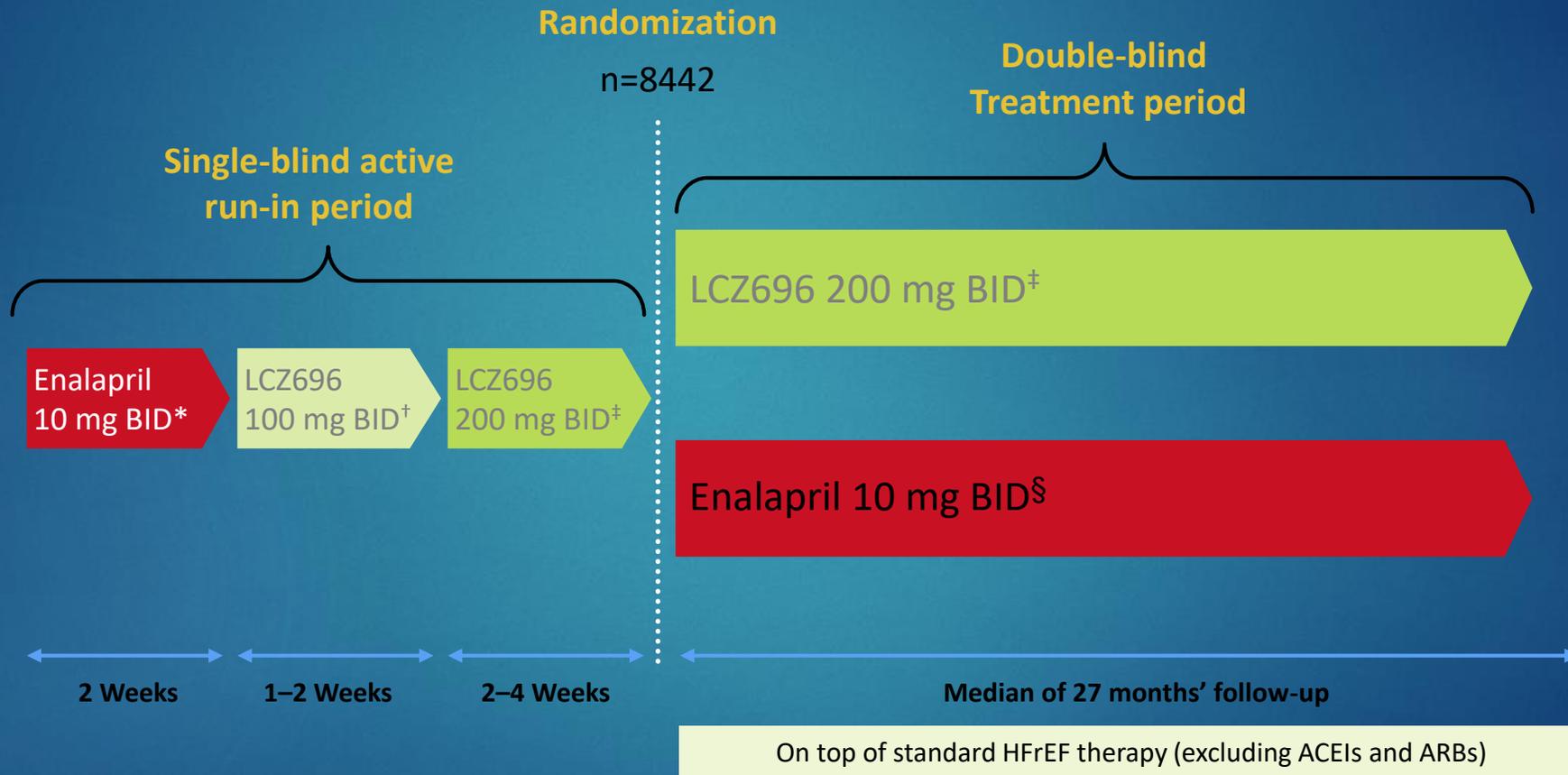
The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

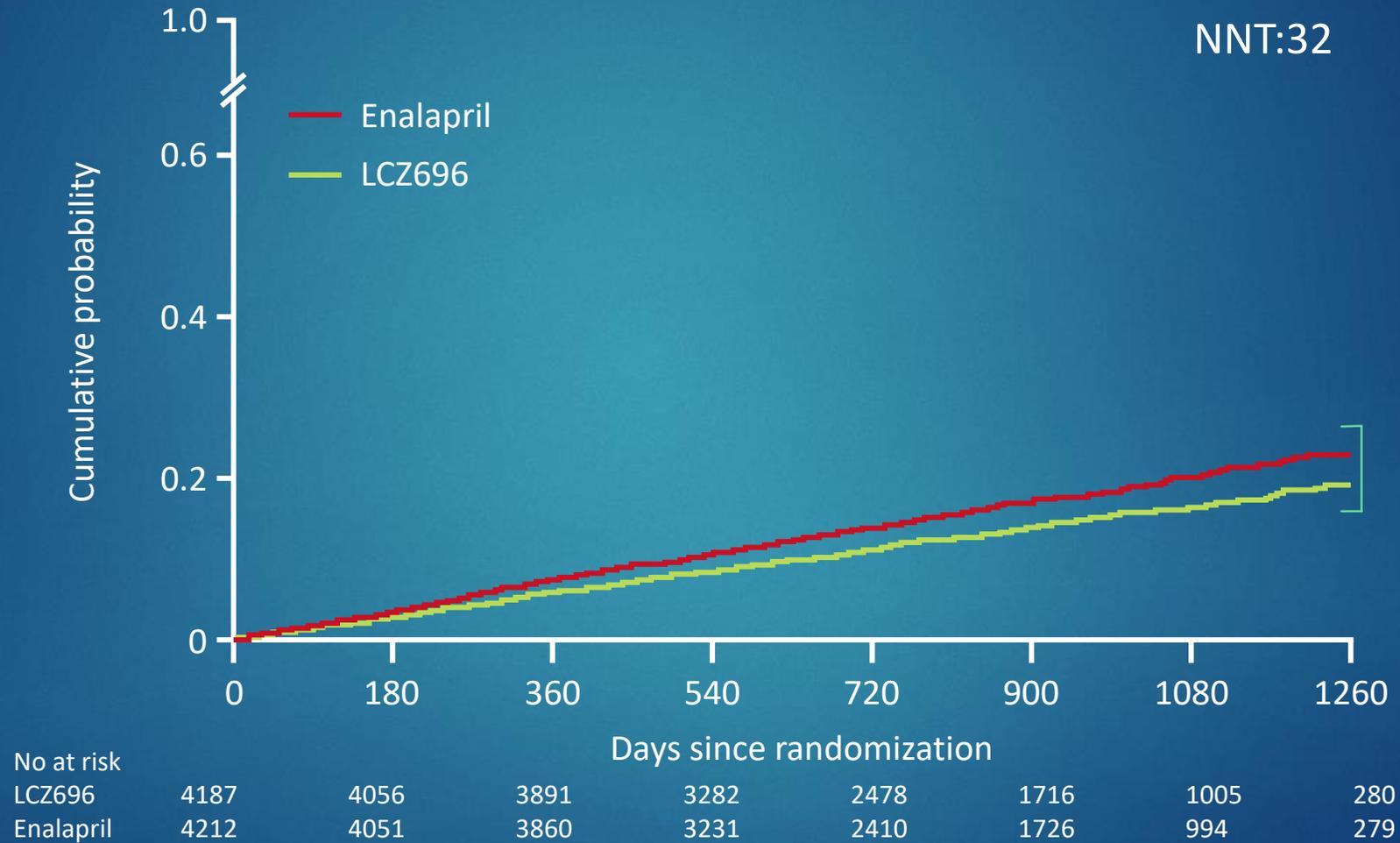
John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H.,
Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D.,
Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D.,
Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,
for the PARADIGM-HF Investigators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

PARADIGM-HF: disegno dello studio



Risultati: componenti dell' endpoint primario

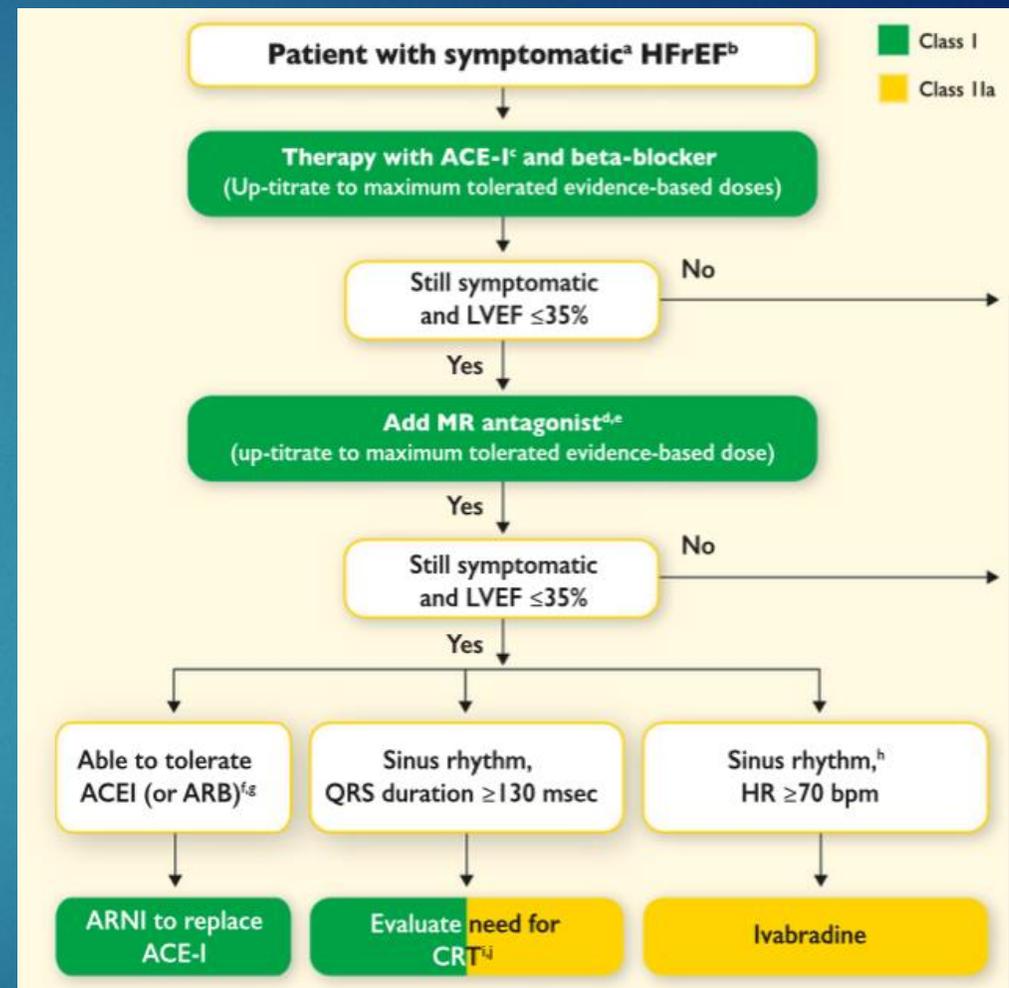
Morte per cause CV



Linee Guida ESC 2016

Pharmacological treatments indicated in patients with symptomatic (NYHA Class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
An ACE-I ^d is recommended, in addition to a beta-blocker, for symptomatic patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	2, 163-165
A beta-blocker is recommended, in addition an ACE-I ^d , for patients with stable, symptomatic HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	167-173
An MRA is recommended for patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with an ACE-I ^d and a beta-blocker, to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	174, 175



Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA^d

I

B

162

Possiamo continuare ad utilizzare il BNP come marker?

- ▶ La neprilisina ha effetto di degradazione del BNP ma con affinità non elevata
- ▶ Esistono in commercio diversi kit per il dosaggio del BNP
- ▶ L'NT-proBNP non è influenzato dalla terapia con LCZ696
- ▶ Dunque BNP non è più attendibile mentre NT-proBNP sì
- ▶ Sarà comunque un aspetto da valutare nella pratica clinica

Ivabradina

- ▶ Disponibile dal 2005 in Europa ed approvata per lo scompenso cardiaco in USA nel 2015 per i pazienti con FC > 70 bpm nonostante terapia betabloccante massimale.
- ▶ Inibisce le correnti If del nodo seno-atriale riducendo la FC.
- ▶ Nello SHIFT: riduzione di morte cardiovascolare del 18% rispetto a placebo. Nel SIGNIFY, su pazienti con CAD Ivabradina ha fallito a dimostrare benefici nella CAD stabile in assenza di scompenso cardiaco.
- ▶ Può essere utile ad esempio nel paziente ipoteso in aggiunta ad un betabloccante a basso dosaggio. Oppure da utilizzare nelle prime fasi dello scompenso riacutizzato in cui non si riesce a titolare il betabloccante.

If-channel inhibitor		
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization or cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤35%, in sinus rhythm and a resting heart rate ≥70 bpm despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE-I (or ARB), and an MRA (or ARB).	IIa	B 180
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤35%, in sinus rhythm and a resting heart rate ≥70 bpm who are unable to tolerate or have contra-indications for a beta-blocker. Patients should also receive an ACE-I (or ARB) and an MRA (or ARB).	IIa	C 181

Finerenone

- ▶ Sebbene gli antagonisti dei mineralcorticoidi abbiano dimostrato di ridurre la mortalità su grandi trial, la prescrizione di questi farmaci è ancora subottimale nella pratica clinica. Il principale motivo è l'iperkaliemia in particolare in pazienti con IRC.
- ▶ Finerenone rappresenta una nuova generazione di MRA sviluppato per ridurre il rischio di iperkaliemia, infatti è diverso dai precedenti (spironolattone ed eplerenone) che hanno struttura steroidea e che di solito si accumulano più nei reni che nel cuore. Si riduce così il rischio di iperpotassiemia e disfunzione renale
- ▶ ARTS è un trial di fase 2 in cui Finerenone ha dimostrato sicurezza e tollerabilità in pazienti con HF e IRC. L'incremento di potassio è risultato inferiore rispetto a spironolattone e vi è stata una minore riduzione del GFR.
- ▶ E' in corso il trial FINESSE-HF per valutare l'efficacia di Finerenone rispetto ad Eplerenone.

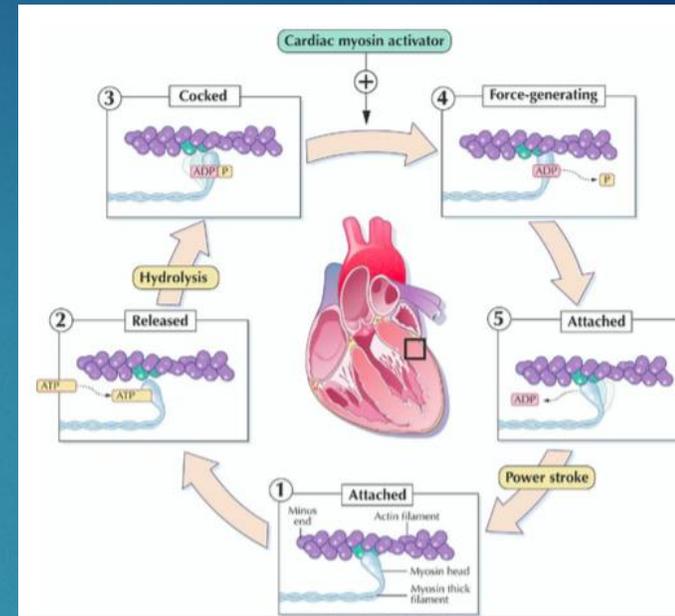
Vericiguat

- ▶ Le cellule endoteliali del cuore e dei vasi rispondono ad una serie di stimoli fisici ed ormonali incrementando la produzione ed il rilascio di NO tramite la eNOS.
- ▶ Tramite un complesso meccanismo di segnale questo promuove la vasodilatazione. Nel cuore disfunzionante vi è una riduzione di NO a causa della disfunzione endoteliale e dell'effetto di specie reattive dell'ossigeno a seguito di infiammazione che ne incrementano la distruzione.
- ▶ Per riattivare il meccanismo di segnalazione a valle del complesso dipendente dal NO si possono usare stimolatori o attivatori per incrementare il cGMP
- ▶ Cinaciguat è un attivatore che si lega a sGC ma i primi trial sono stati interrotti per ipotensione non fatale.
- ▶ Riociguat è uno stimolatore di sGC approvata da FDA per il trattamento della ipertensione polmonare tromboembolica. Nel trial LEPHTsu 201 pazienti con ipertensione polmonare sintomatica e FE<40% i pazienti trattati hanno visto ridurre la mPAP ma non significativo, è però incrementato CI, ridotte SVR e PVR e di indici funzionali con la dose più alta.
- ▶ Vericiguat uno stimolatore di sGC è stato testato nei trial SOCRATES, sia REDUCED che PRESERVED LVEF.
- ▶ I recenti risultati di SOCRATES-REDUCED non hanno mostrato significatività per gli endpoint primari ma una analisi secondaria ha mostrato un effetto dose dipendente sulla riduzione di proBNP, anche un miglioramento della LVEF e riduzione di eventi clinici.

Omecamtiv Mecarbil

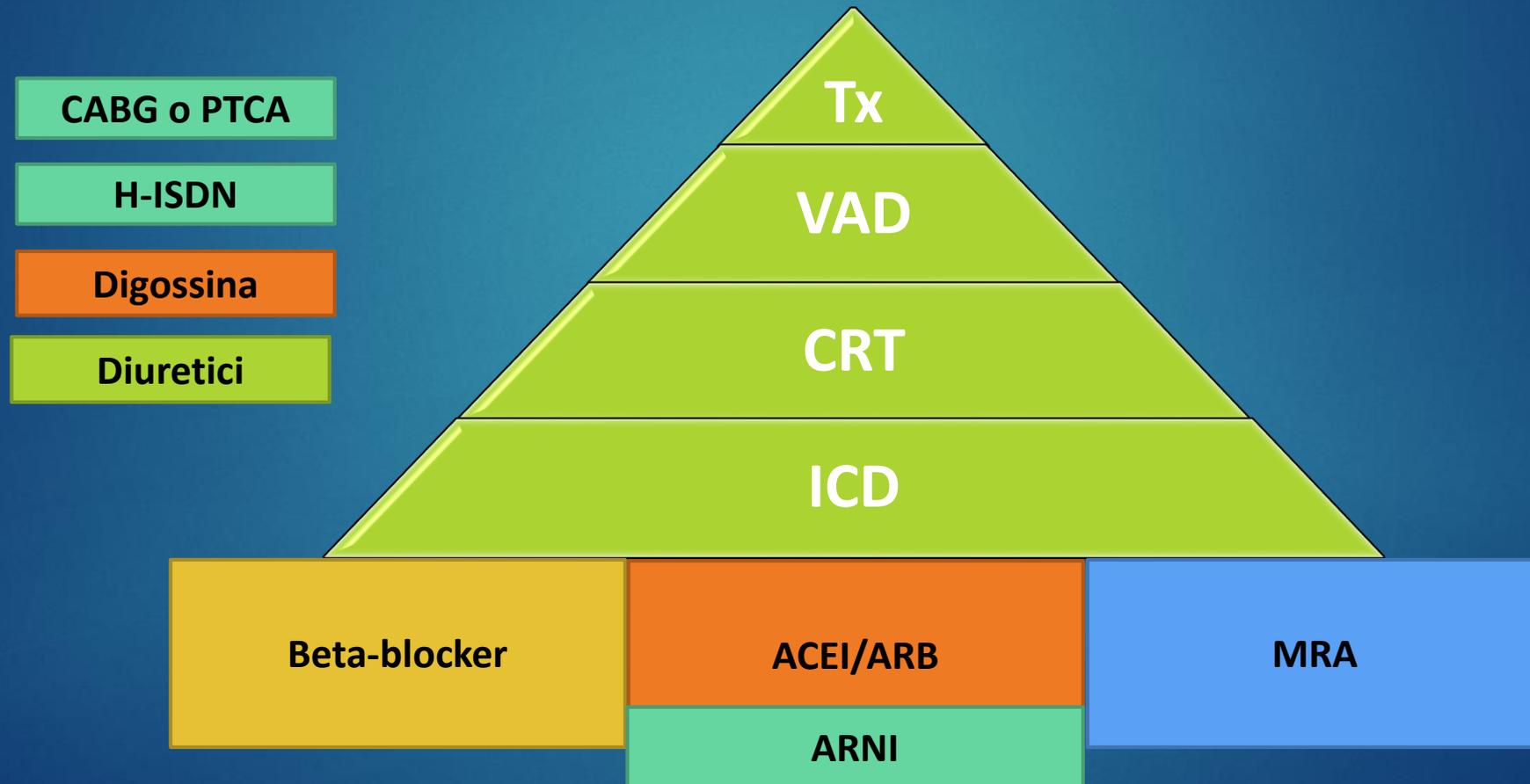
Il principio è quello di cercare di incrementare la funzione contrattile altrimenti depressa senza incrementare la spesa energetica del cuore. L'incremento di contrattilità determinato da farmaci come il Milrinone comporta un incremento della concentrazione di calcio intracellulare che causa un incremento delle richieste di ossigeno al miocardio.

- ▶ omecamtiv mercarbil in corso di studio, aumenta lo stroke volume prolungando il periodo di eiezione e aumentando il fractional shortening senza aumentare il consumo di ossigeno.
- ▶ ATOMIC-AHF studio in cui si studia l'infusione di questo farmaco



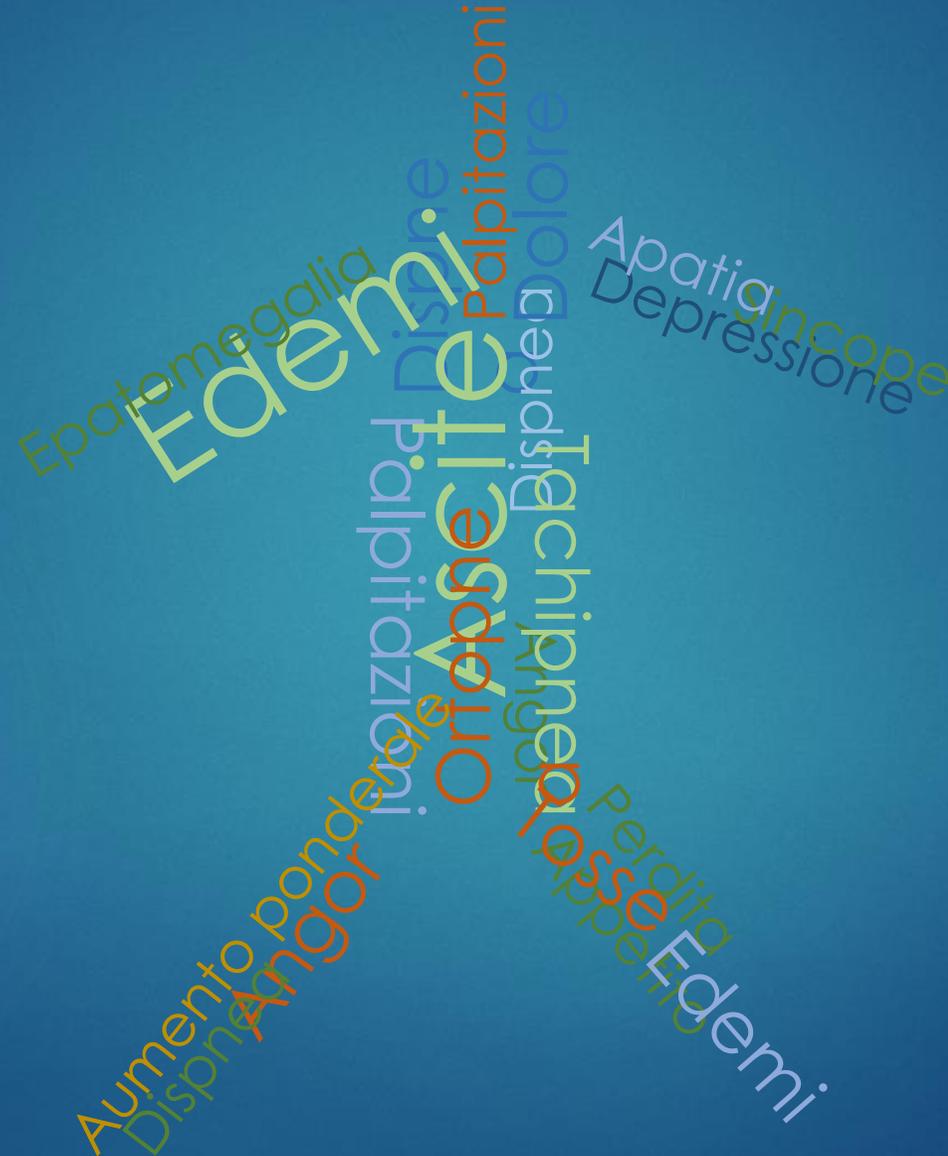
Ricordiamo infatti come la contrazione del cardiomiocita sia indotta dal legame del calcio alla troponina C che comporta un cambiamento strutturale nel filamento leggero che espone il sito di legame con la miosina sull'actina e permette il legame actina-miosina. Questa interazione per diventare da debole a forte ha bisogno di idrolisi di ATP da parte della testa della miosina e questo è lo step che limita la frequenza.

Terapia dello scompenso cardiaco



Complessità di ogni paziente:

- ▶ Età avanzata
- ▶ Diabete
- ▶ Depressione
- ▶ Dislipidemia
- ▶ Anemia
- ▶ Acido urico



- ▶ Differenti etnie
- ▶ Esercizio fisico
- ▶ Dieta
- ▶ Peso
- ▶ Fumo
- ▶ Consumo di alcool
- ▶ Attività sessuale

Grazie