

**CEFALÙ 2025:
AGGIORNAMENTI IN CARDIOLOGIA**



**4-5 APRILE 2025
HOTEL SANTA LUCIA LE SABBIE D'ORO, CEFALÙ (PA)**

La terapia con SGLT2-i Nuove evidenze

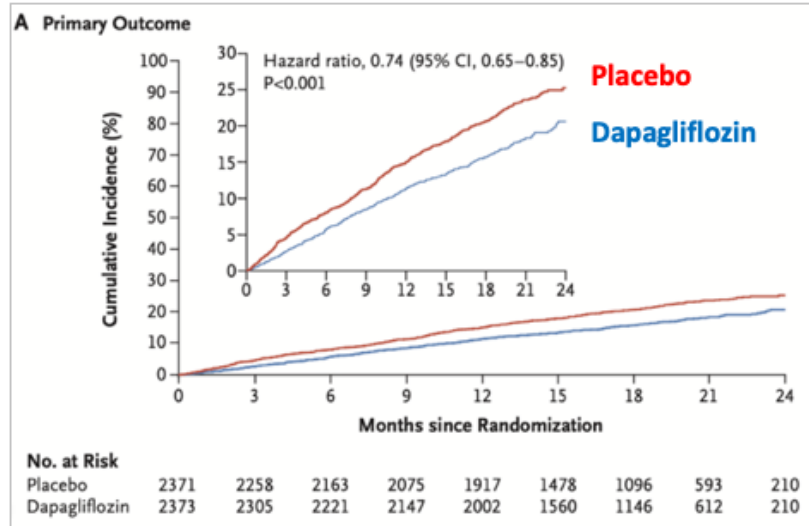
Tommaso Cipolla
Fondazione G. Giglio - Cefalù

Sabato 5 aprile 2025
09:15 - 10:15
9ª SESSIONE
SCOMPENSO CARDIACO HFpEF
Moderatori: Vincenzo Cirrincione, Filippo Sarullo, Josephal Salvia

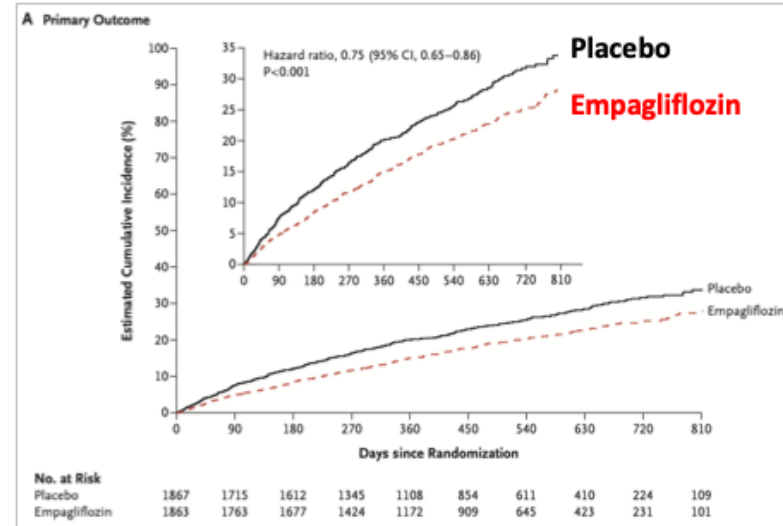
09:15 La diagnosi: un problema risolto? **Francesco Clemenza**
09:35 La terapia con SGLT2. Nuove evidenze **Tommaso Cipolla**
09:55 La terapia personalizzata: ruolo di finerenone e nebivololo **Andrea Di Lenarda**
Discussant: Salvatore Micciulla

Argomento di questa presentazione è la terapia con gli inibitori del cotrasportatore 2 del sodio-glucosio (SGLT2-i).

DAPA-HF, *NEJM* 2019



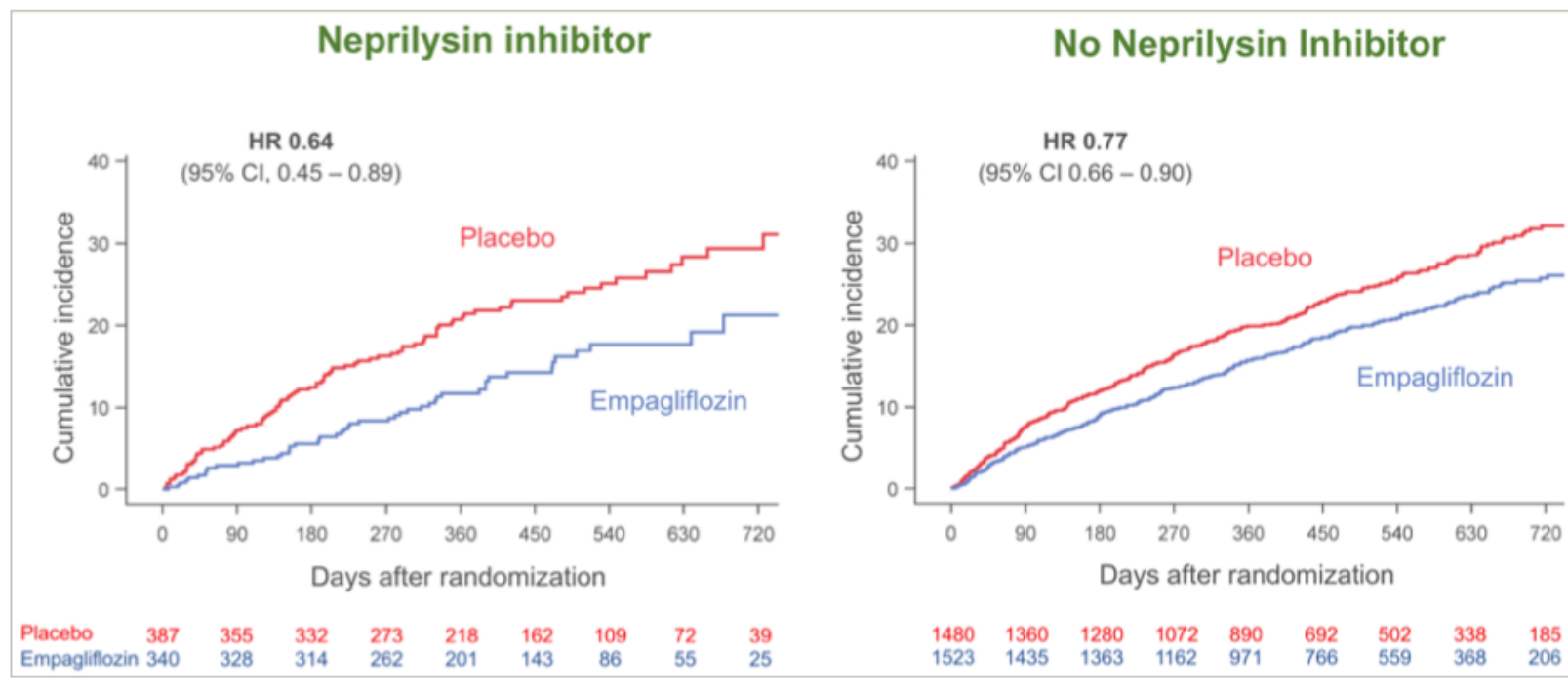
EMPEROR-Reduced, *NEJM* 2020



peggioramento di HF e morte C-V

Dopo essersi dimostrati efficaci nella cura del Diabete tipo-2, gli SGLT2-i hanno dimostrato di possedere un'efficacia ben più rilevante nella cura dell'insufficienza cardiaca a FE ridotta, anche nei pazienti non diabetici, rivelandosi tra i farmaci più rivoluzionari e sorprendenti degli ultimi anni.

Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial



La prima delle caratteristiche straordinarie di questa classe di farmaci è che la loro efficacia si somma, non si sostituisce, all'efficacia della migliore terapia dell'insufficienza cardiaca cronica, incluso l'inibitore della neprilisina, farmaco molto efficace, rispetto al quale gli SGLT2-i hanno un meccanismo d'azione sinergico

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

Management of HFrEF

To reduce mortality - for all patients

ACE-I/ARNI

IA/IB

BB

IA

MRA

IA

SGLT2i

IA

To reduce HF hospitalization/mortality - for selected patients

Volume overload

Diuretics

SR with LBBB ≥ 150 ms

CRT-P/D

SR with LBBB 130–149 ms or non LBBB ≥ 150 ms

CRT-P/D

Ischaemic aetiology

ICD

Non-ischaemic aetiology

ICD

Atrial fibrillation

Anticoagulation

Atrial fibrillation

Digoxin

PVI

Coronary artery disease

CABG

Iron deficiency

Ferric carboxymaltose

Aortic stenosis

SAVR/TAVI

Mitral regurgitation

TEE MV Repair

Heart rate SR > 70 bpm

Ivabradine

Black Race

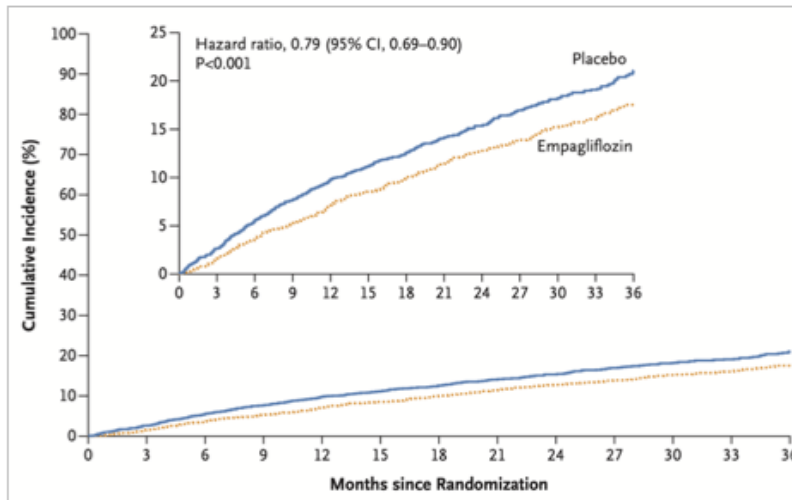
Hydralazine/ISDN

ACE-I/ARNI intolerance

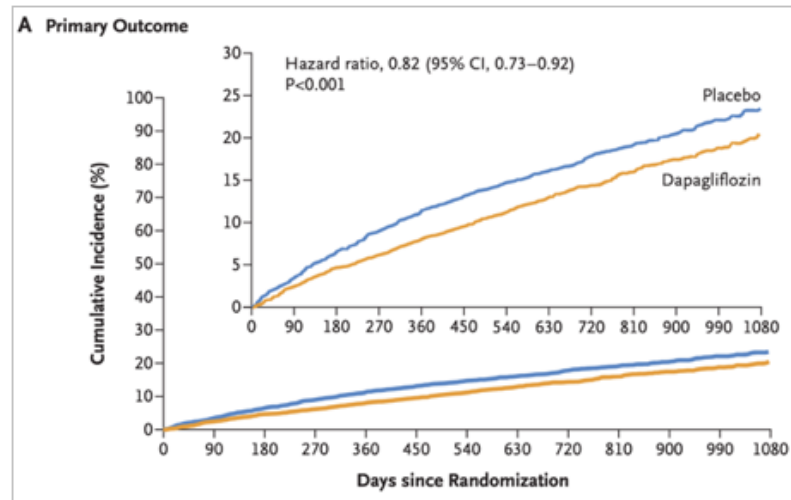
ARB

Sulla base di questi studi le gliflozine sono divenute il quarto dei «pilastri» della terapia dell'insufficienza cardiaca a FE ridotta, farmaci fondamentali e pertanto indicati tutti in prima classe di evidenza.

EMPEROR PRESERVED, *NEJM* 2021

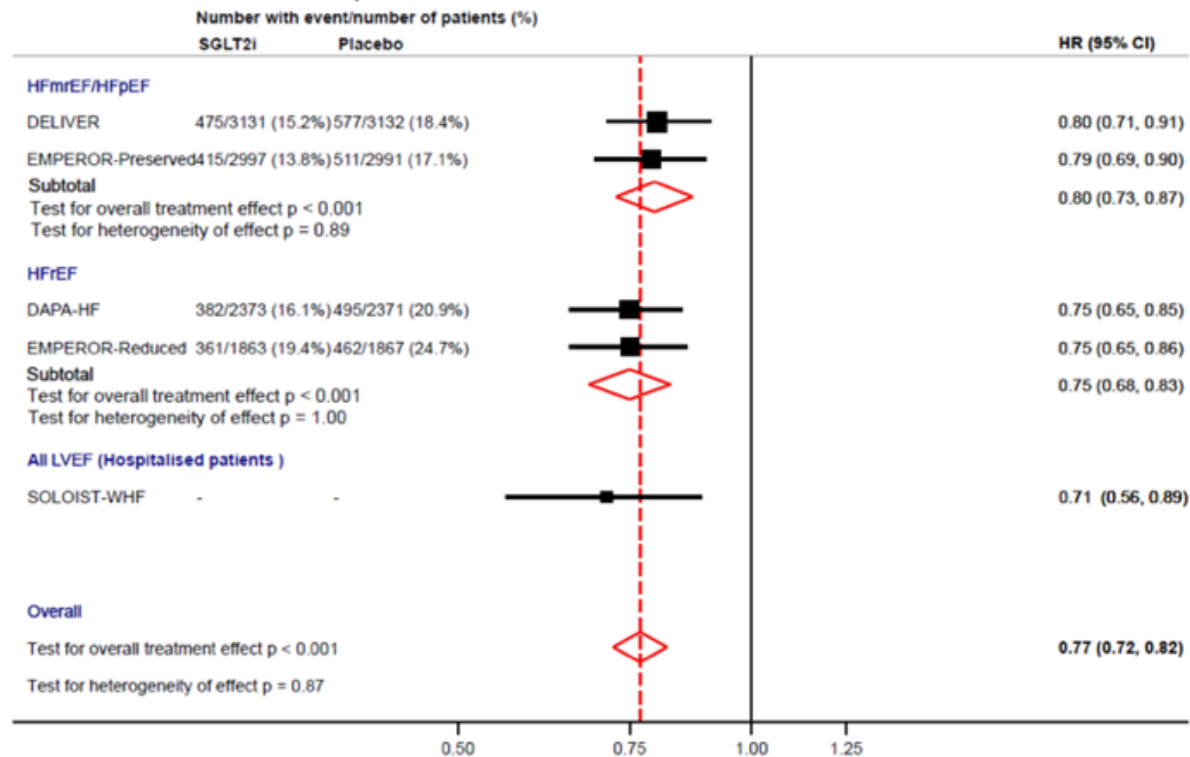


DELIVER, *NEJM* 2022



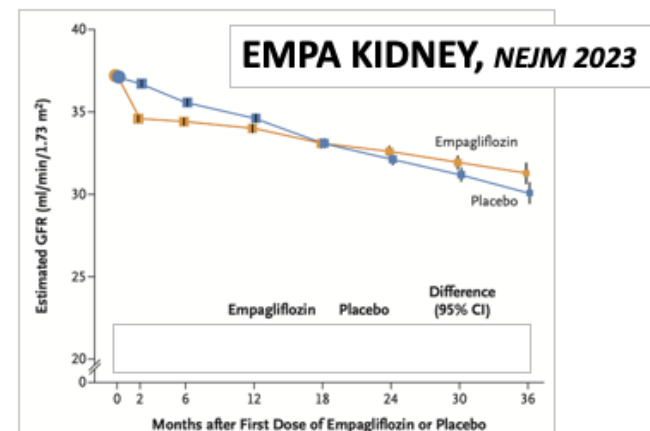
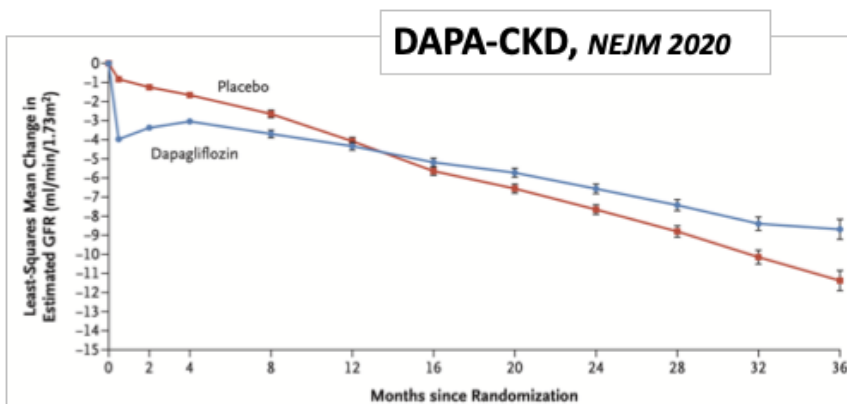
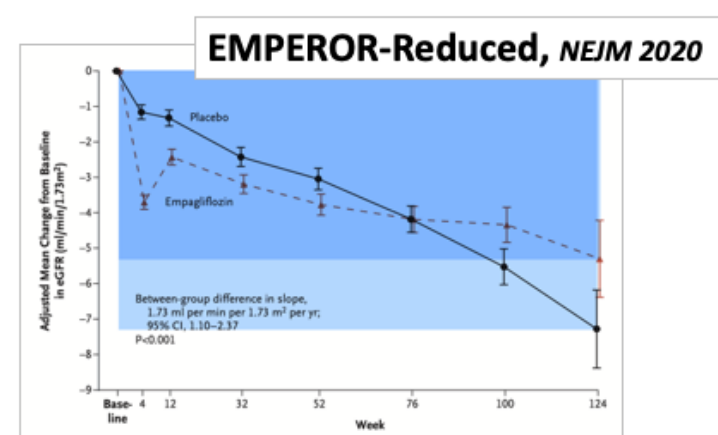
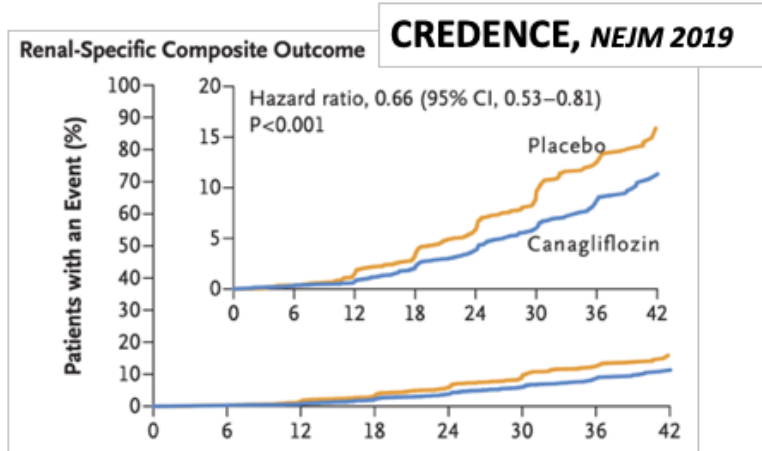
Ma c'è un'altra caratteristica, ben più straordinaria: la dimostrazione di efficacia anche nei pazienti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione lievemente ridotta e preservata (HFmrEF e HFpEF). Risultato veramente straordinario, se si considera che si tratta della prima e tuttora unica classe di farmaci ad essere efficace in questa tipologia di pazienti.

Cardiovascular Death or HF Hospitalisation



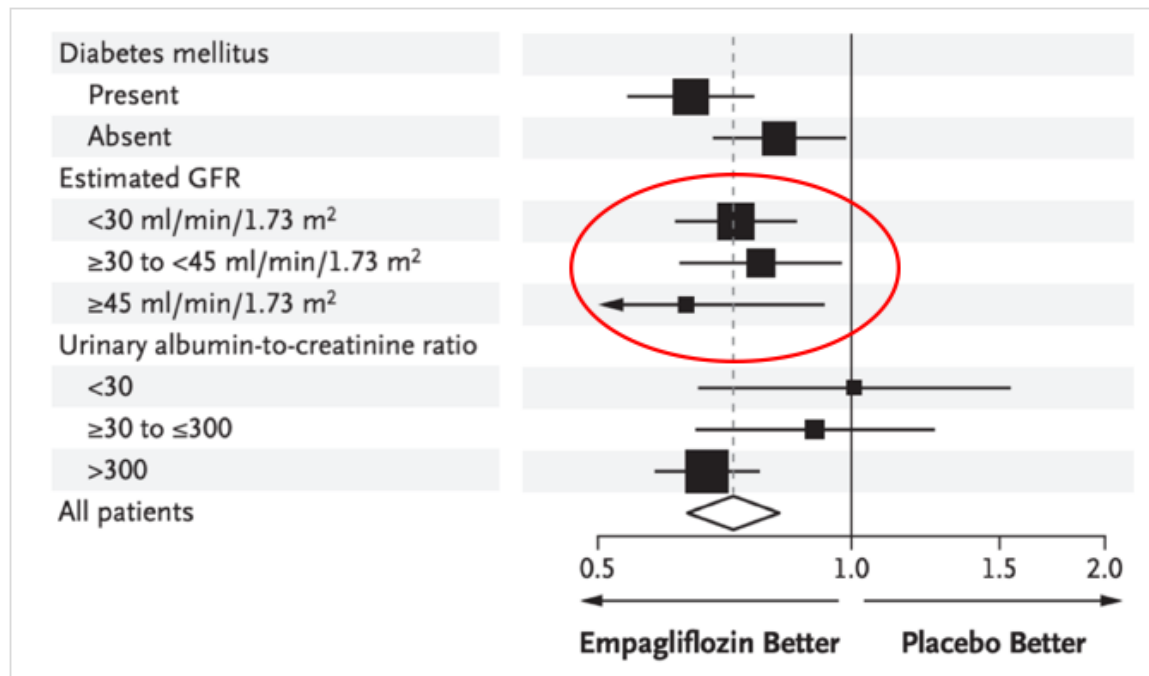
Vaduganathan M. et al. *Lancet* 2022

Mettendo insieme i risultati di questi studi, cioè nell'insufficienza cardiaca di tutti i tipi, si arriva ad una riduzione di quasi il 25% dell'end-point combinato di morte e nuova ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

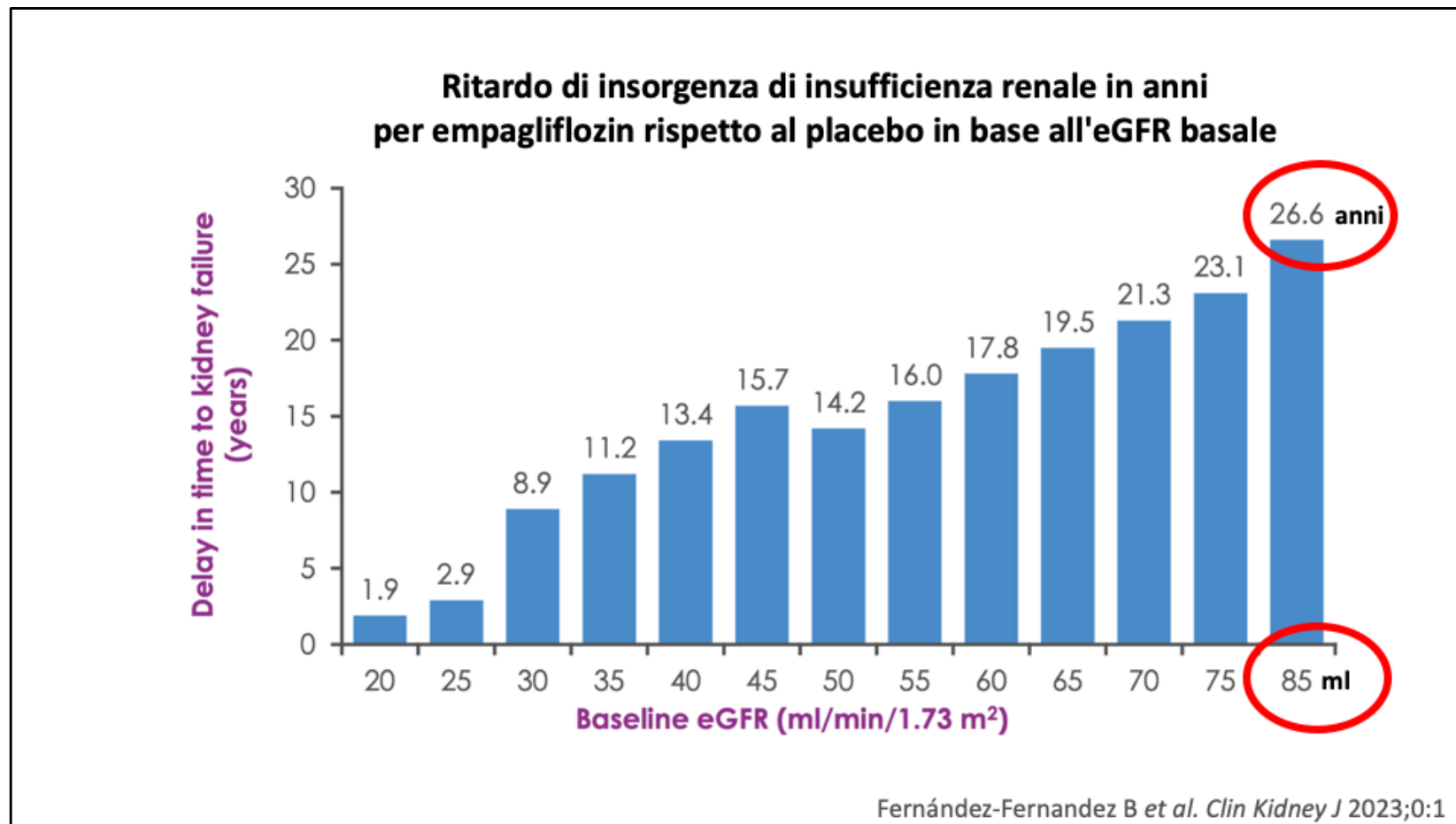


Ma non finisce qui, perché dopo avere dimostrato efficacia nella cura del diabete tipo-2 e dell'insufficienza cardiaca, questi farmaci si sono dimostrati efficaci nel ridurre significativamente la progressione dell'insufficienza renale. Di fatto, ad oggi, questi farmaci sono di gran lunga i più efficaci nella protezione renale. Anche questo è un effetto di classe: come si vede, le curve sono sostanzialmente identiche in tutti gli studi

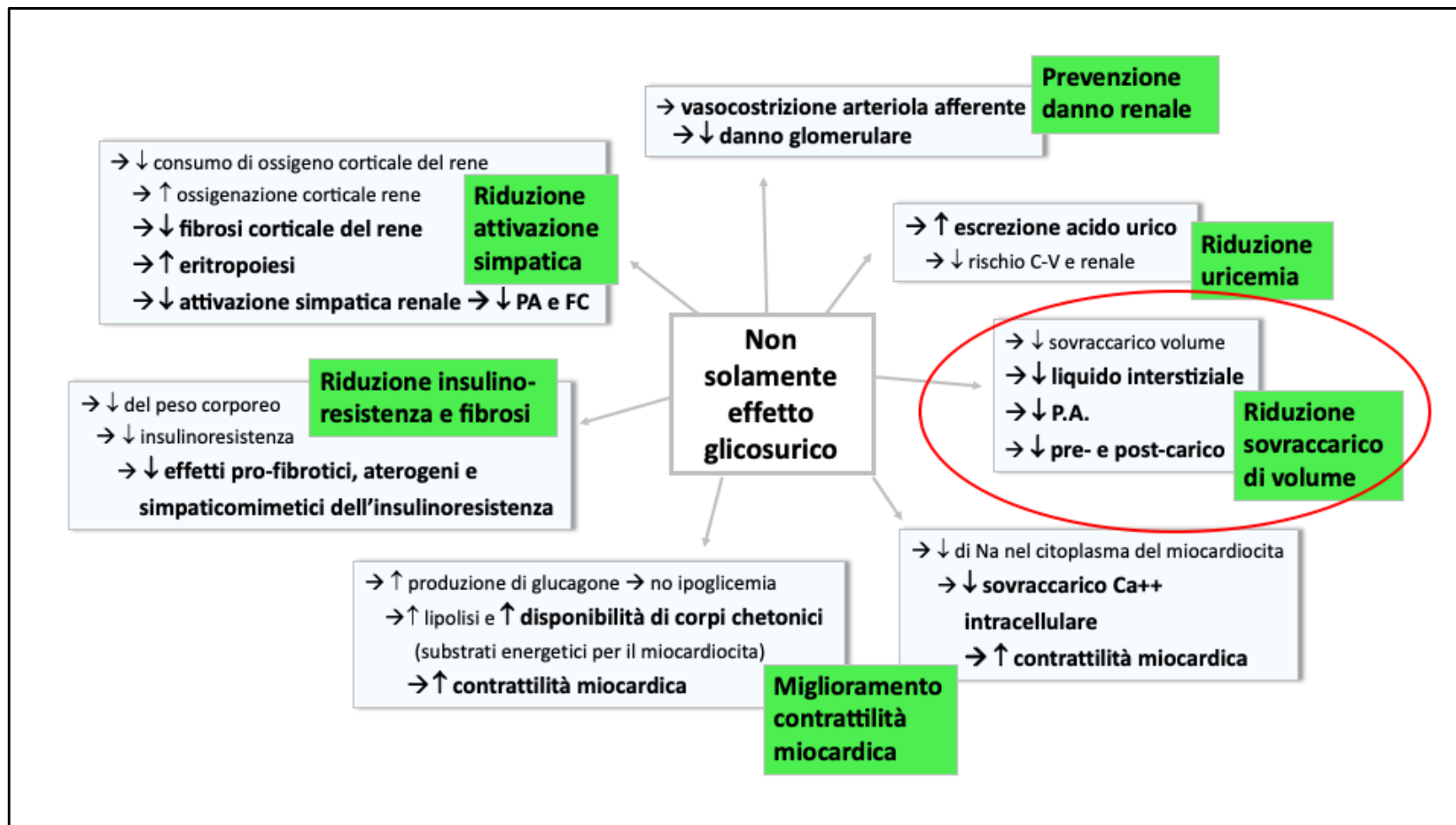
EMPA-KIDNEY *NEJM* 2023



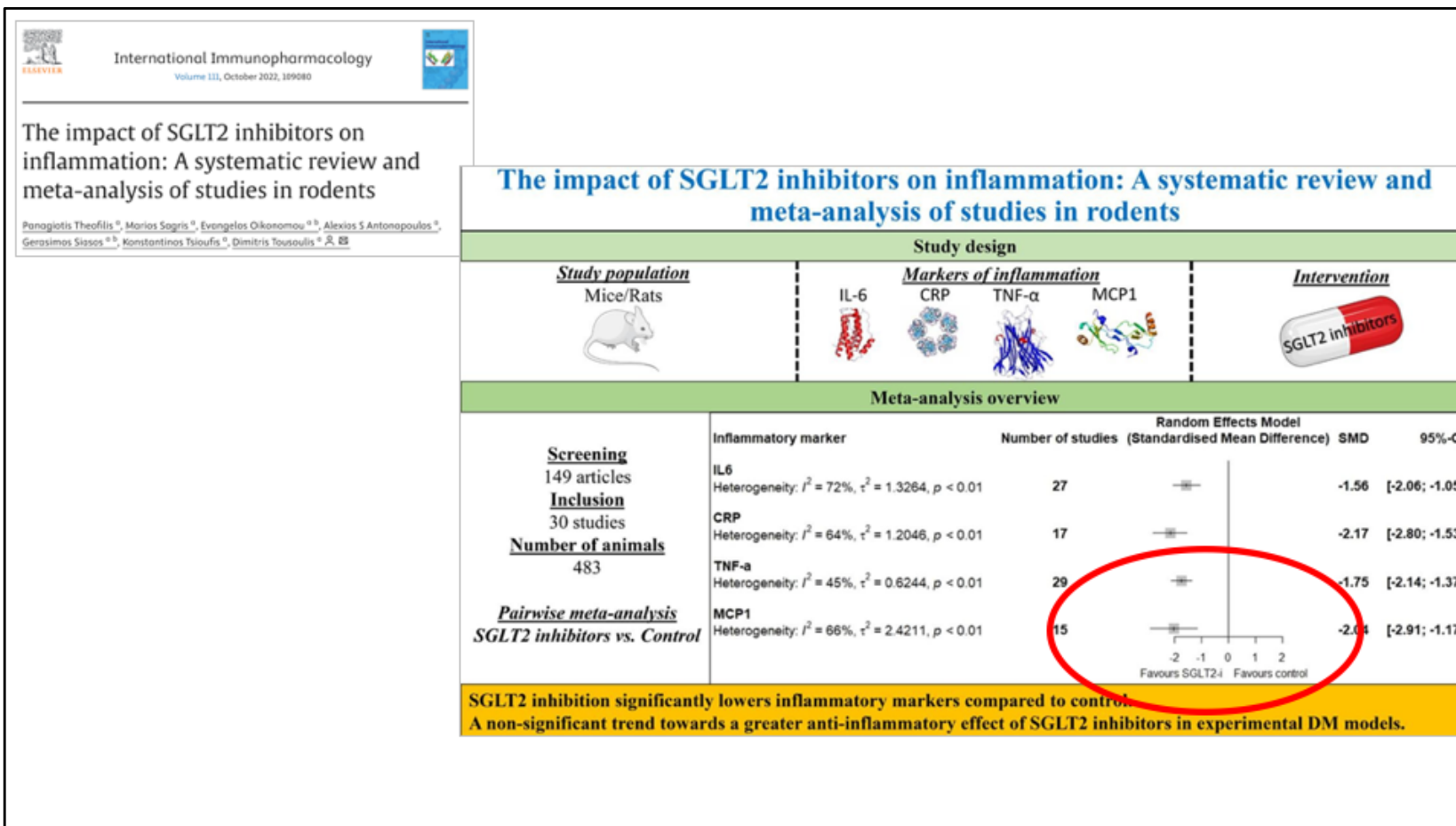
E' importante sottolineare che la protezione renale è completamente indipendente dal valore di filtrato renale al momento dell'inizio della terapia.



Il che significa che tanto più precoce è l'inizio della terapia, tanto più si ritarderà l'insorgenza dell'insufficienza renale terminale. E' stato ipotizzato che, iniziando la terapia con un filtrato di 85 ml, si potrebbe ritardare l'insorgenza della disfunzione di circa 26 anni.



I meccanismi alla base dell'efficacia di questa classe di farmaci è complesso e in parte poco conosciuto. Uno dei meccanismi è certamente quello della glicosuria e della natriuria. A questo proposito va sottolineato, tuttavia, che, a differenza dei diuretici dell'ansa, che caratteristicamente aumentano il volume delle urine, tendono a perdere sodio e potassio e iperattivano il sistema neuro-ormonale (in un modo che infine, paradossalmente, diviene svantaggioso), gli SGLT2-i fanno perdere glucosio, ma non fanno perdere sodio, in quanto l'attivazione della vasopressina riassorbe completamente l'eccesso di sodio non riassorbito nel tubulo prossimale. Quindi è stato ipotizzato che il beneficio sulla congestione dipenda da altri meccanismi, incluso un miglioramento dell'efficienza mitocondriale.



Un altro tra i possibili meccanismi d'azione è certamente quello della riduzione dell'infiammazione, da cui dipendono tanti altri effetti vantaggiosi, di cui non parleremo, su aterosclerosi, neuropatie periferiche, aritmie, etc..

Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction

The EMPEROR-Reduced Trial

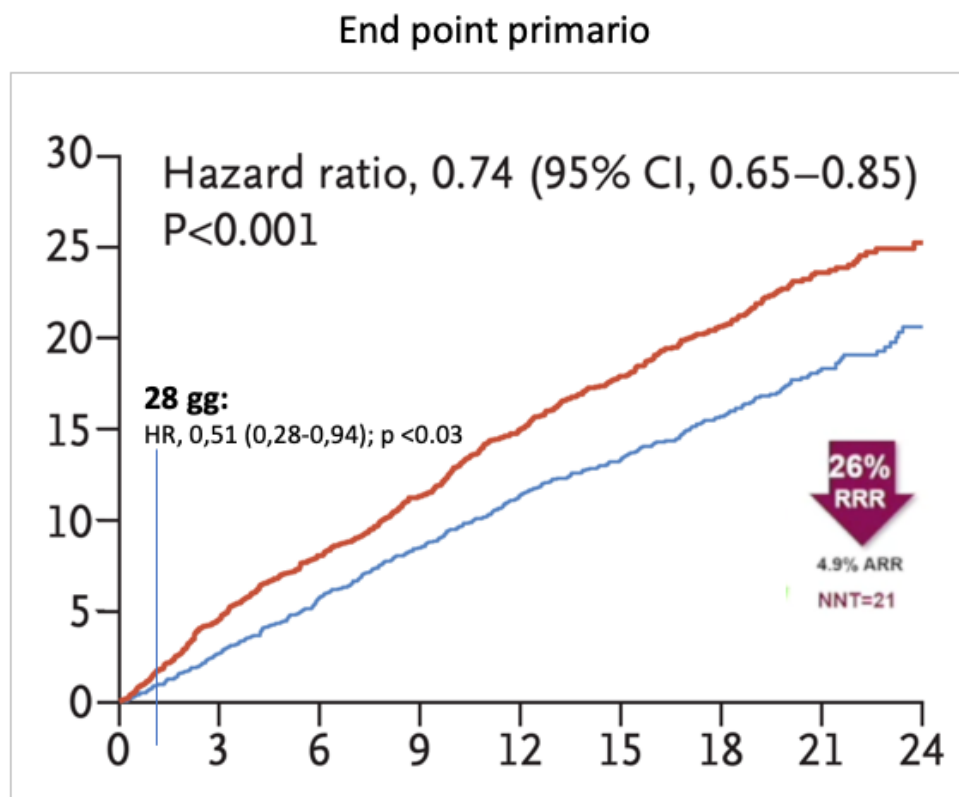
M. Packer et al., *Circulation* 2020

RR di visite per intensificare la terapia diuretica	0.67 (0.57-0.78	p <0.0001
RR di mortalità totale o nuova ospedalizzazione per intensificare le cure	0.76 (0.67-0.87)	p <0.0001

Quale che sia il meccanismo biochimico sottostante, è certo che questi farmaci determinano una riduzione dell'accumulo di liquidi e una concomitante minore necessità di diuretici dell'ansa.

Questo è un elemento di particolare importanza, perché i diuretici dell'ansa, a fronte del beneficio derivante dalla decongestione, esercitano anche un forte stimolo per l'attivazione del sistema renina-angiotensina, che esercita un effetto sfavorevole paradossale. In altri termini, gli SGLT2-i permettono di ridurre o eliminare la congestione con un minore livello di attivazione simpatica e neuro-ormonale.

Analisi dei dati del
DAPA-HF:
beneficio significativo
già dopo 28 giorni



JAMA Cardiol. 2021; 6 (5): 499-507

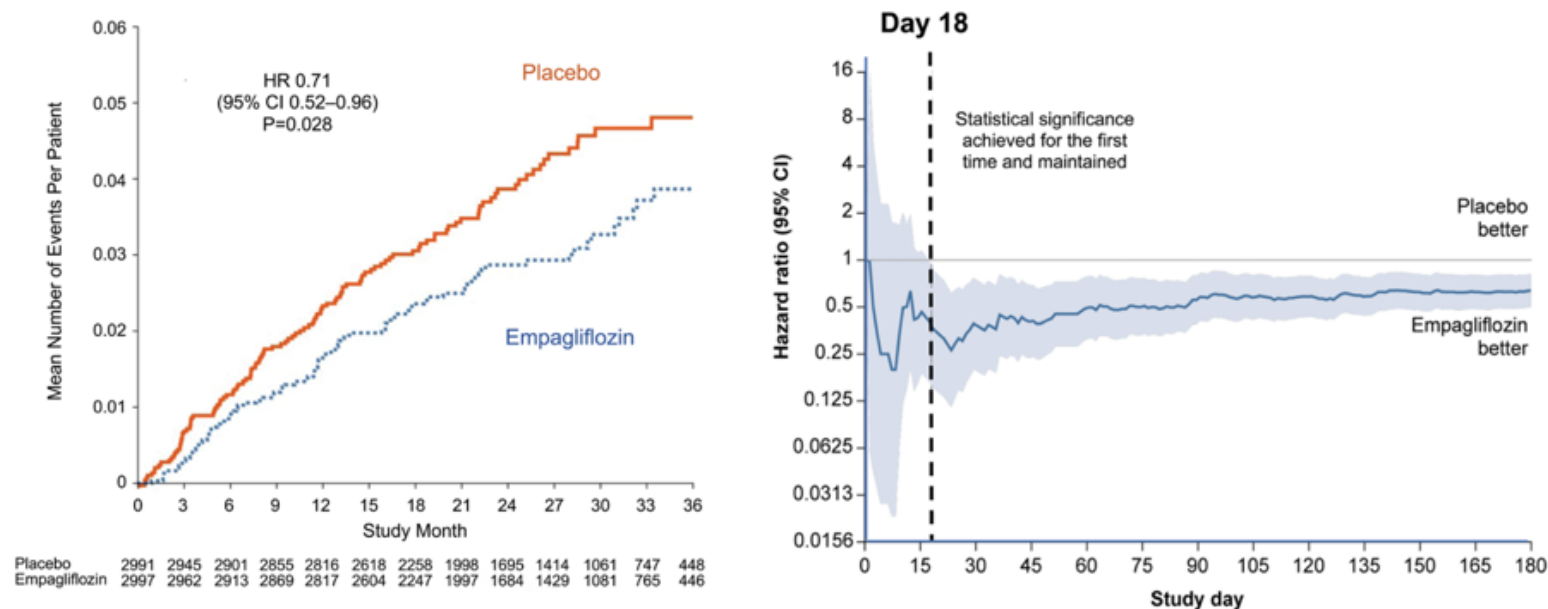
C'è poi quella che è, probabilmente, la più straordinaria caratteristica di questi farmaci: la capacità di essere efficaci molto precocemente. Nel DAPA-HF, che studiò il Dapagliflozin nei pazienti con insufficienza cardiaca a FE ridotta, la significatività statistica del beneficio sull'end-point primario venne raggiunta già entro il primo mese.

Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction

EMPEROR-Preserved Trial

Milton Packer¹, MD; Javed Butler, MD, MPH; Faiez Zannad, MD, PhD; Gerasimos Filippatos, MD; Joao Pedro Ferreira, MD, PhD; Stuart J. Pocock, PhD; Peter Carson, MD; Inder Anand, MD; Wolfram Doehner, MD, PhD; Markus Haass, MD; Michel Komajda², MD; Alan Miller³, MD; Steen Pehrson, MD; John R. Teerlink, MD; Sven Schwaiblmair, MD; Cordula Zeller; Digi Math; Janet M. Schneis, MD; Stefan D. Anker, MD, PhD; for the EMPEROR-Preserved Trial Study Group

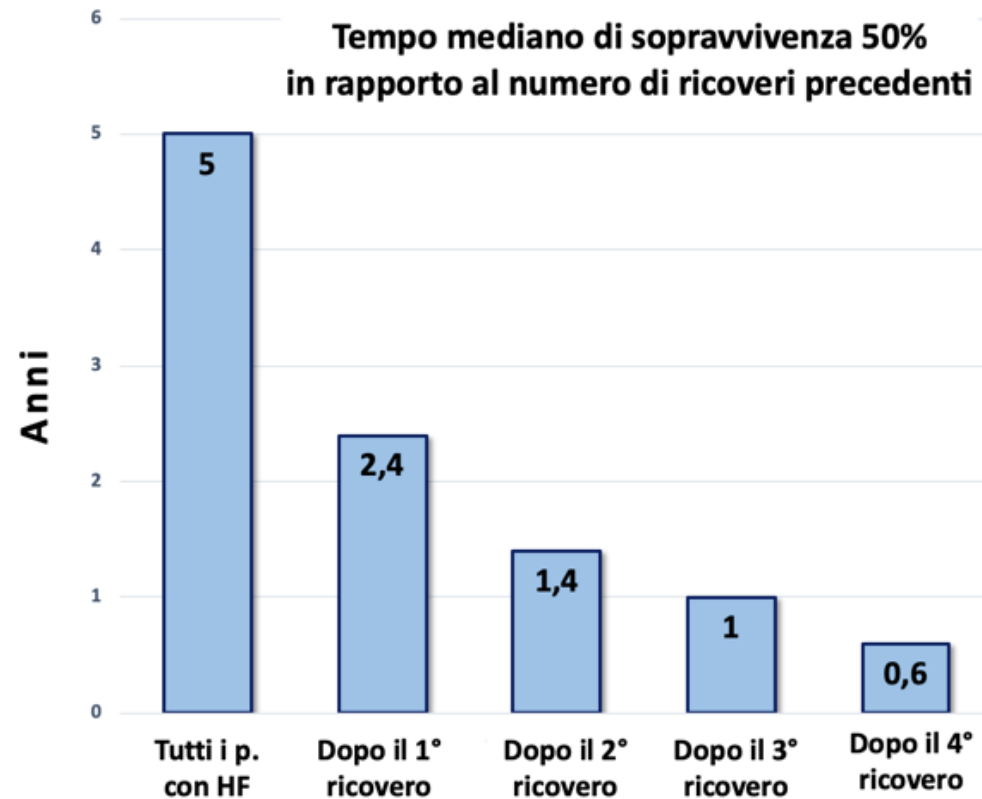
Circulation - October 19, 2021



Lo stesso avvenne con Empagliflozin nell'insufficienza cardiaca a FE preservata, dove il beneficio venne raggiunto addirittura dopo 18 giorni.

A questo punto la domanda è: questa immediatezza di azione ha ricadute importanti in termini prognostici?

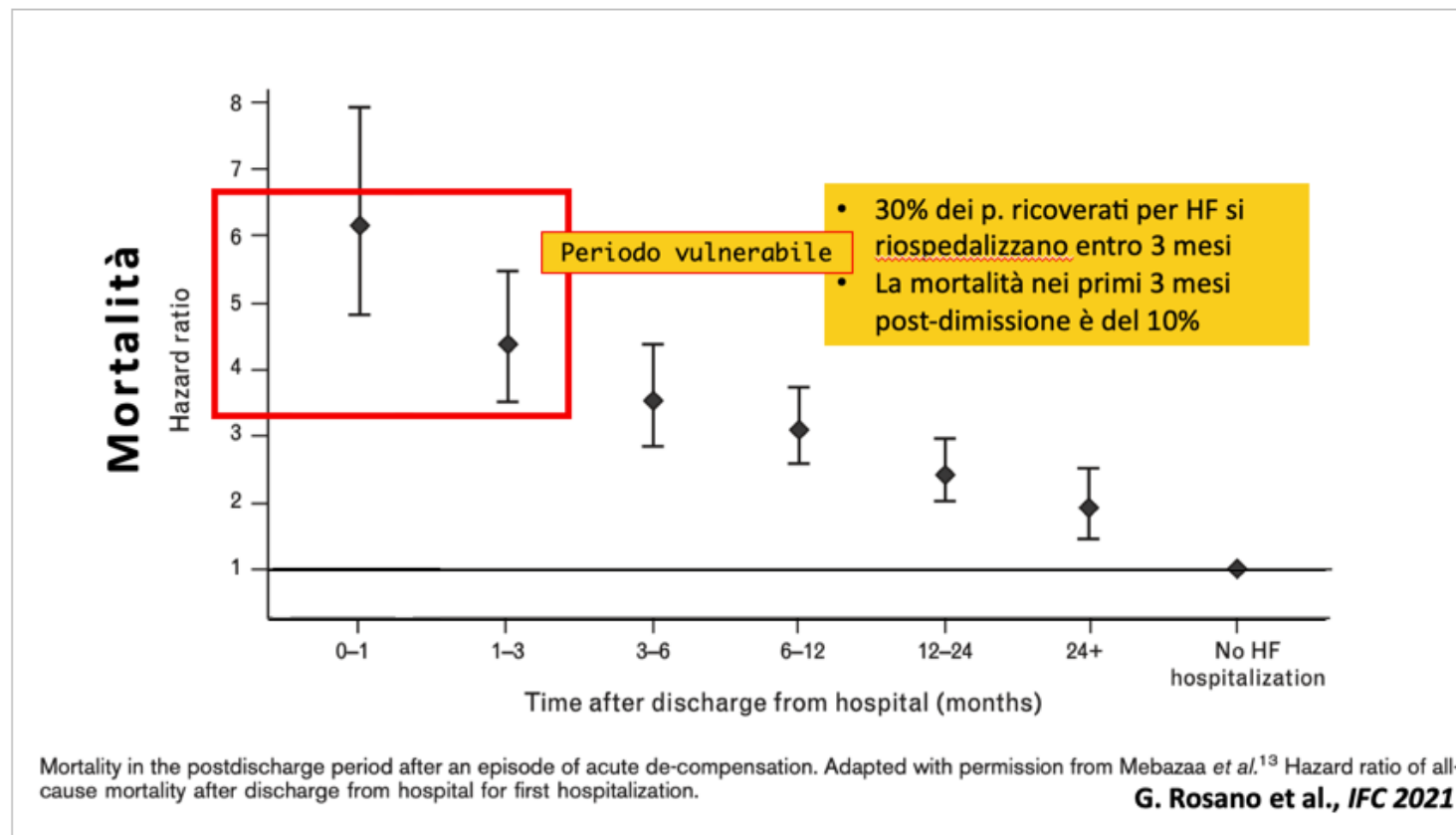
Vedremo che la risposta è sì.



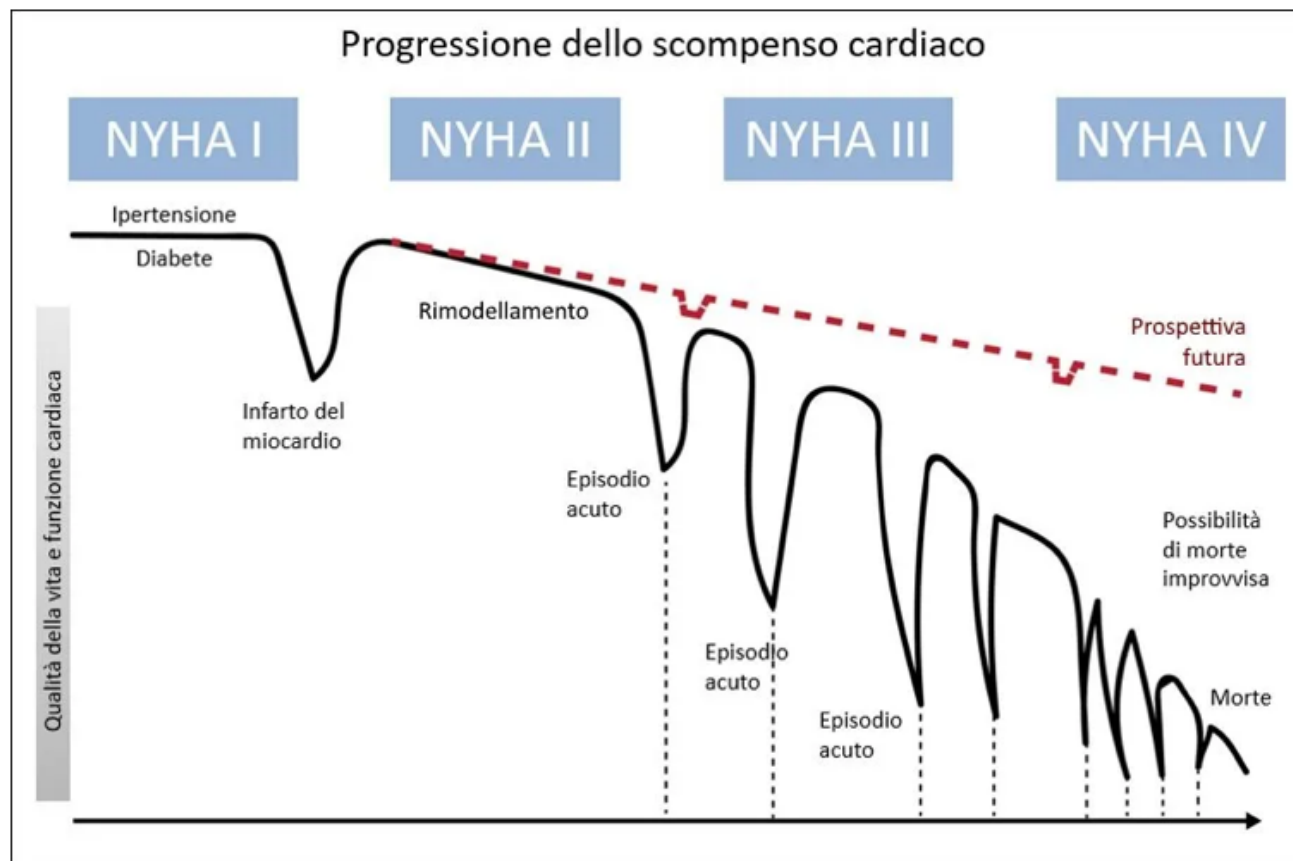
MODIFICATO da

«Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure» *Soko Setoguchi et al, AHJ 2007*

Ma dobbiamo fare un passo indietro e vedere la storia naturale dell'insufficienza cardiaca. Globalmente la mortalità dell'HF a 5 anni è approssimativamente il 50%. La sopravvivenza si dimezza dopo il primo ricovero e continua a peggiorare dopo ogni ricovero.



Questo accade perché la mortalità è molto più probabile nei primi mesi dopo un ricovero per scompenso acuto, il così detto PERIODO VULNERABILE: nel primo mese dopo la dimissione la mortalità è il doppio di quella dopo 6-12 mesi.



Si configura così la curva ormai ben nota, in cui ad ogni riacutizzazione dello scompenso fa seguito, ineluttabilmente, un peggioramento della curva di sopravvivenza.

Il punto è: dato che il numero e la precocità di recidiva di scompenso sono fedeli indicatori prognostici sfavorevoli, è possibile che terapie «aggressive» attuate precocemente nella fase vulnerabile migliorino la sopravvivenza, disegnando una nuova curva, meno ripida?

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

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

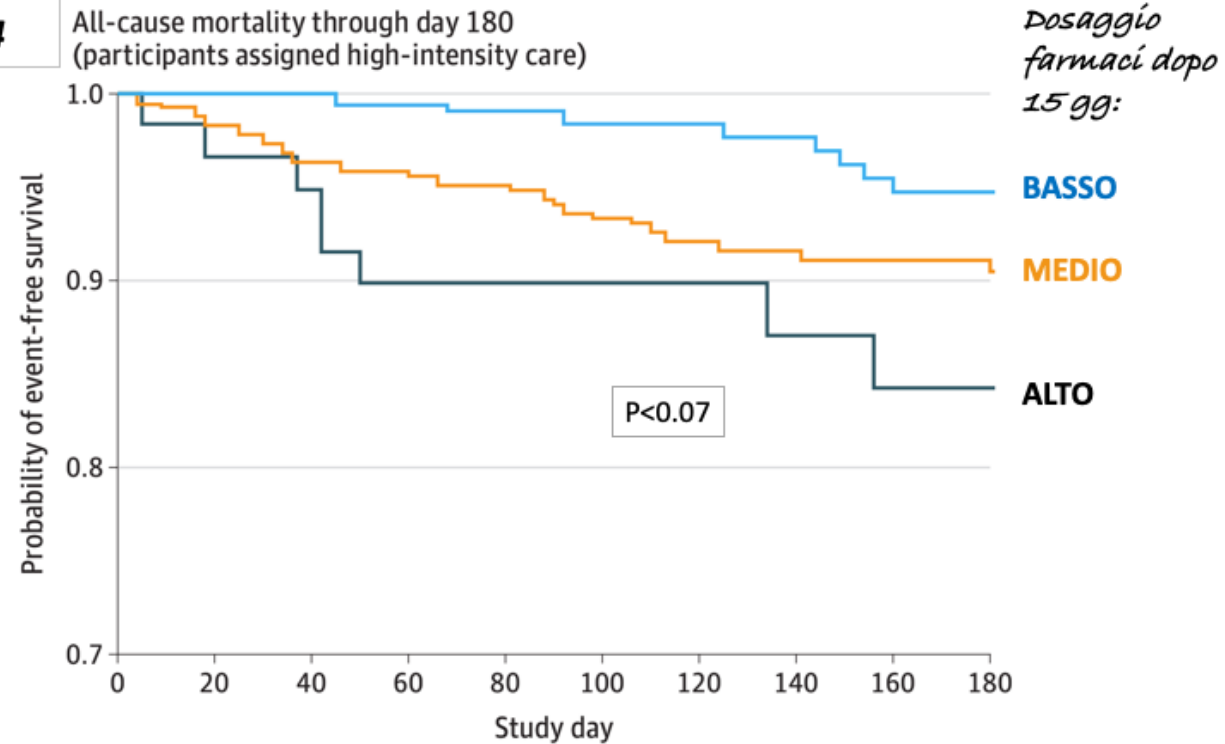
Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial

A. Mebazaa et al.; *Lancet 2022*

- 1641 p. ricoverati per HF acuta. Due strategie a confronto:
 - **INTENSIV** (titolazione intensiva di tutti i farmaci in 2 settimane)
 - **REGULAR** (titolazione convenzionale)
 - F-U 6 mesi
- **Risultati:**
 - **INTENSIV** migliore PA, FC, NYHA, Peso, pro-BNP
 - **INTENSIV** -8.1% ri-ospedalizzazioni o morte (RR 0.66 (0.50-0.86))
 - Nessuna differenza per eventi avversi severi ed eventi avversi fatali

La risposta è SI. In questo trial randomizzato i pazienti sottoposti a titolazione rapida di tutti i farmaci anti-scompenso avevano un decorso significativamente più favorevole a 6 mesi rispetto alla titolazione lenta tradizionale.

Analisi post hoc
STRONG HF trial
JAMA card. 2024



Ad ulteriore conferma di questi dati, un'analisi retrospettiva dello stesso studio dimostra che c'è una gradualità di beneficio man mano che si intensifica la precocità della terapia

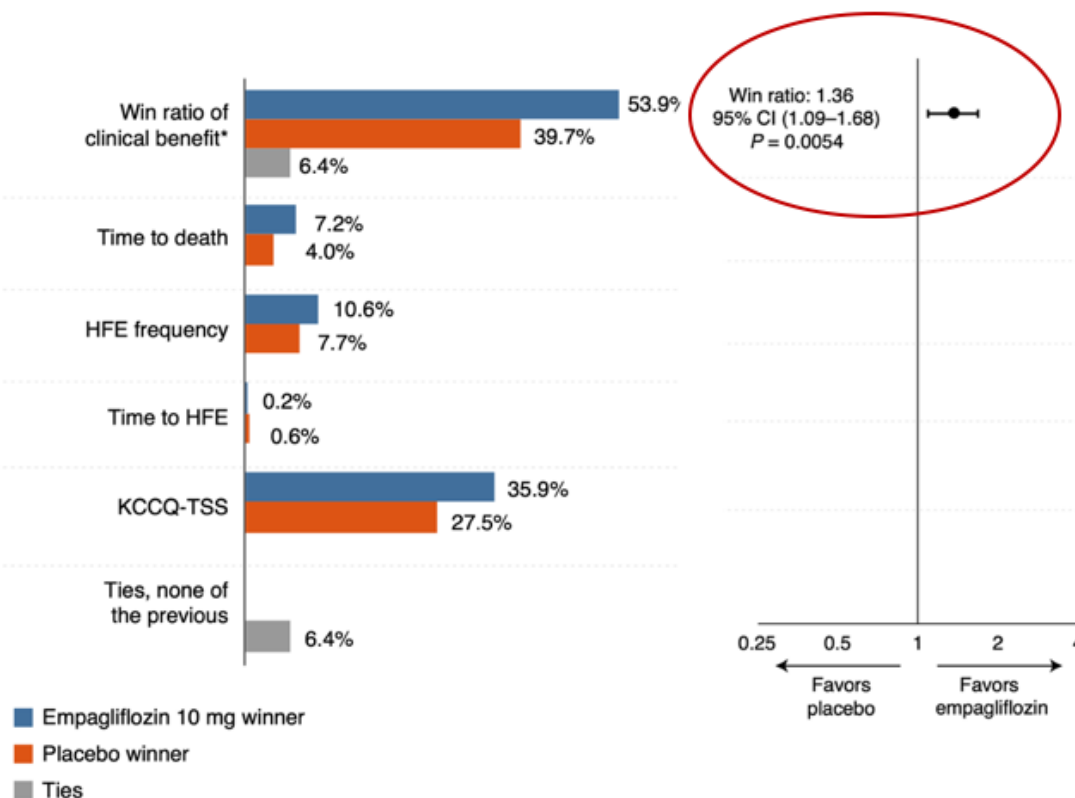
Recommendation	Class ^a	Level ^b
An intensive strategy of initiation and rapid up-titration of evidence-based treatment before discharge and during frequent and careful follow-up visits in the first 6 weeks following a HF hospitalization is recommended to reduce the risk of HF rehospitalization or death.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

© ESC 2023

Sulla base di queste evidenze, l'ultimo up-grade delle linee guida europee per il trattamento dello scompenso cardiaco, del 2023, pone in prima classe di indicazione, con livello di evidenza B, la titolazione rapida (in pre-dimissione) di tutti i farmaci disponibili. Purtroppo le attuali regole prescrittive impediscono il rispetto di queste indicazioni (ma di questo non parleremo).

EMPULSE NATURE medicine 2022

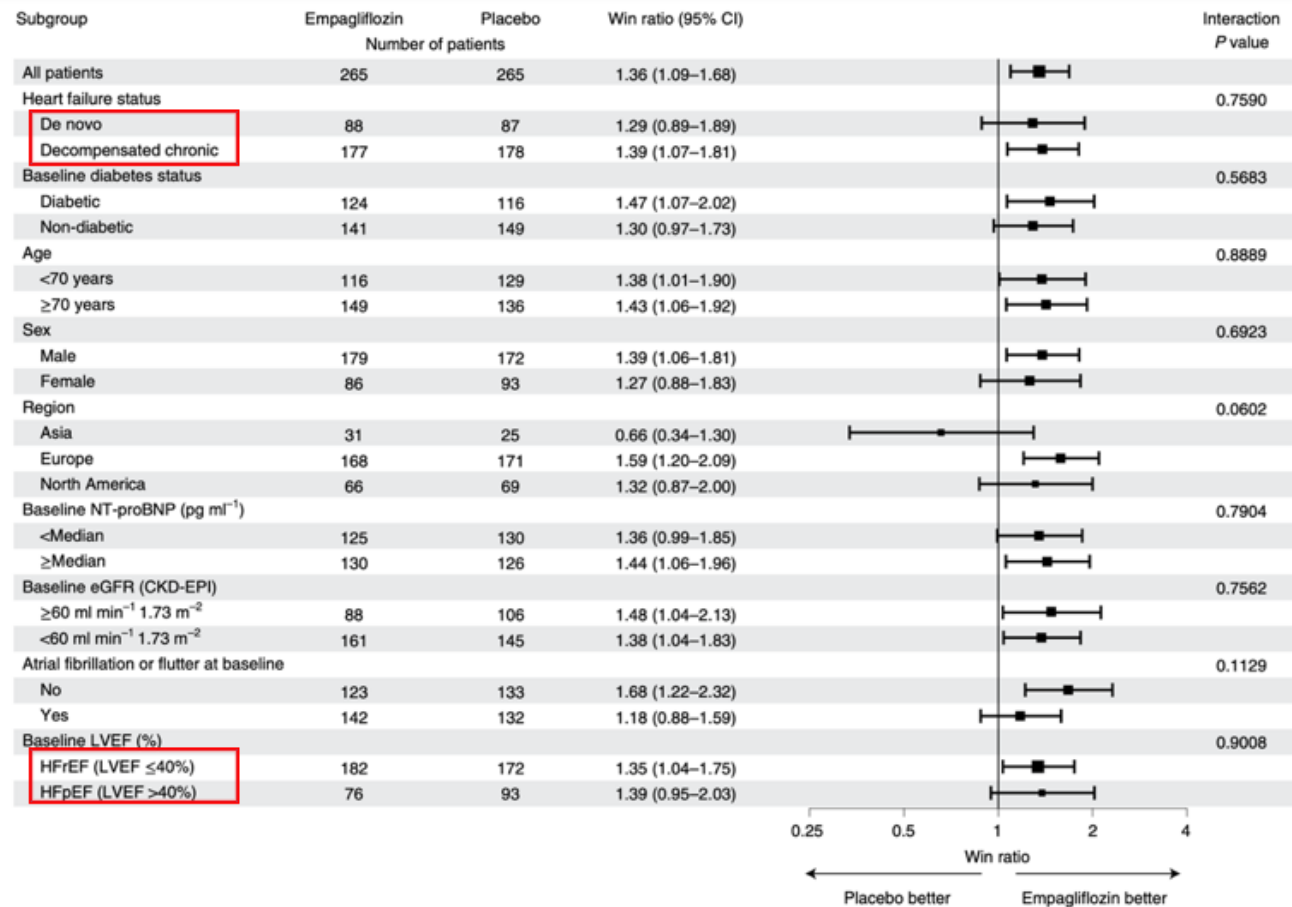
- 530 p. ricoverati per HF acuta
- Empagliflozin 10 precoce vs placebo
- F-U di 90 gg



Se il beneficio di una strategia di terapia precoce è dimostrato in generale, possiamo estendere queste conclusioni alle gliflozine? È plausibile rispondere affermativamente anche solo sulla base del dimostrato precoce beneficio clinico dimostrato retrospettivamente negli studi registrativi. Ma disponiamo anche dei dati di un trial randomizzato, il trial EMPULSE, che, in pazienti ricoverati per scompenso acuto, sia de novo sia riacutizzato, mise a confronto l'inizio precoce, entro i primi giorni di ricovero, di empagliflozin contro placebo. A 90 giorni, nonostante la limitata numerosità del campione e il breve periodo di osservazione, la strategia aggressiva era significativamente migliore rispetto alla strategia tradizionale in termini di beneficio clinico complessivo ma anche di mortalità, recidiva di scompenso e qualità della vita.

EMPULSE

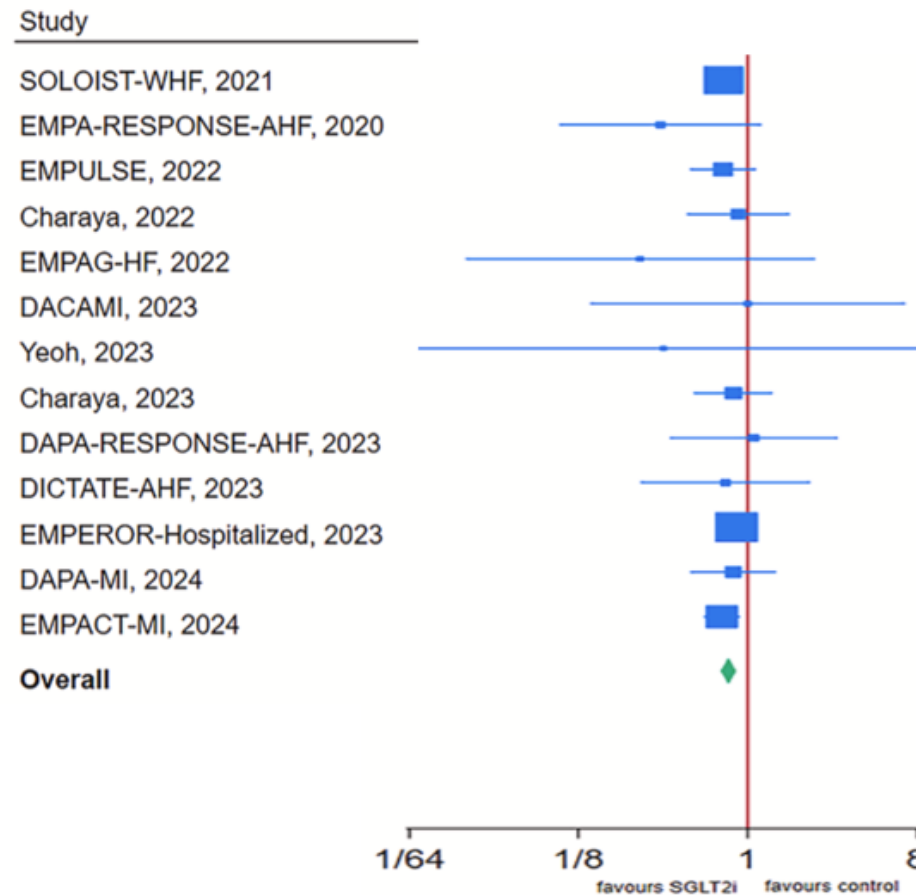
*NATURE
medicine
2022*



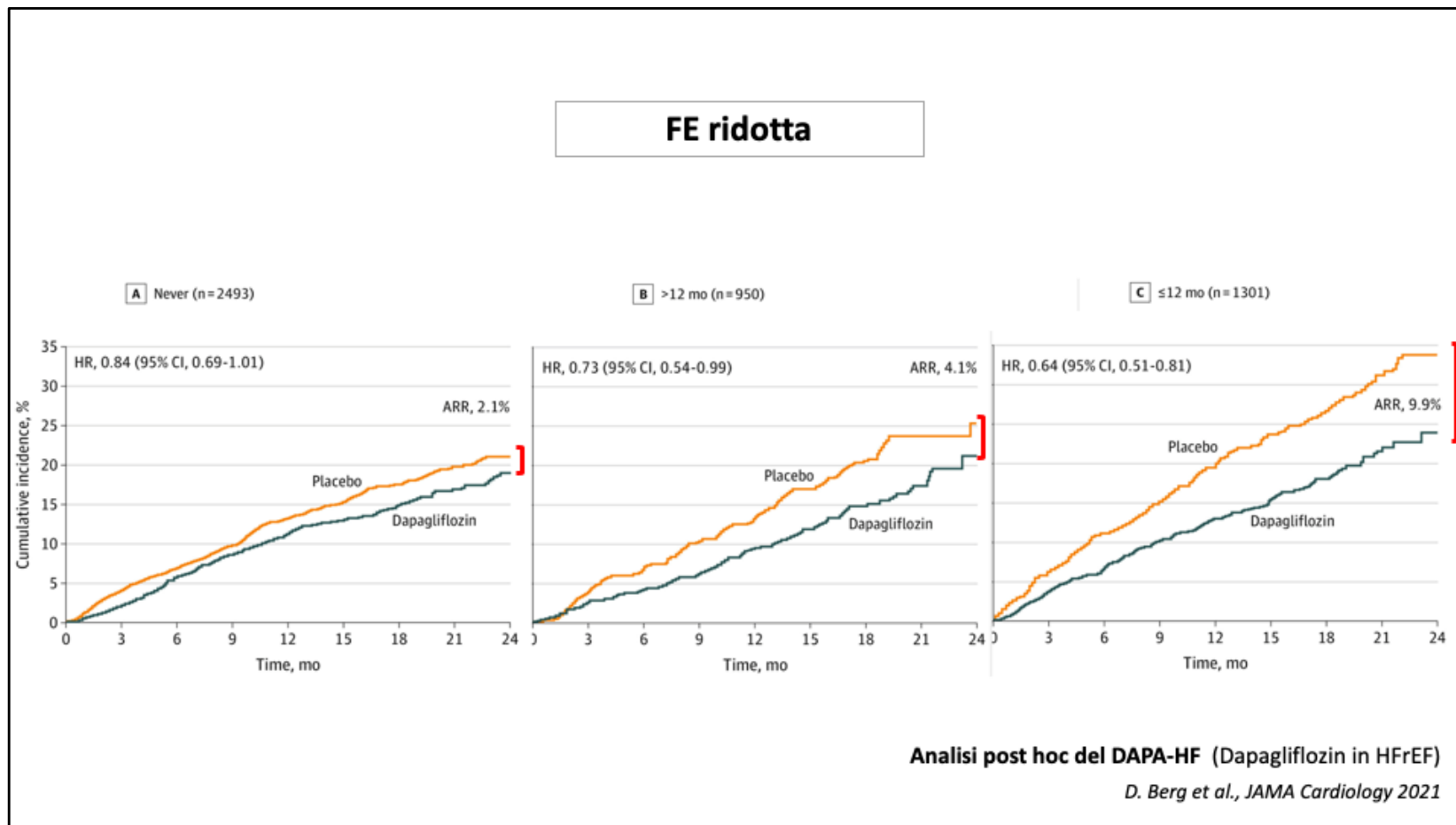
Va sottolineato che tale vantaggio era presente in tutti i sottogruppi e, in particolare, il beneficio era indipendente dal tipo di scompenso acuto (de novo o recidiva di scompenso) e dalla frazione di eiezione (FE minore o maggiore di 40%).

Metanalisi di trial randomizzati su inizio precoce di SGLT2-i in p. ricoverati per scompenso acuto

**Laborante et al.,
European Journal of Internal
Medicine, 2025**

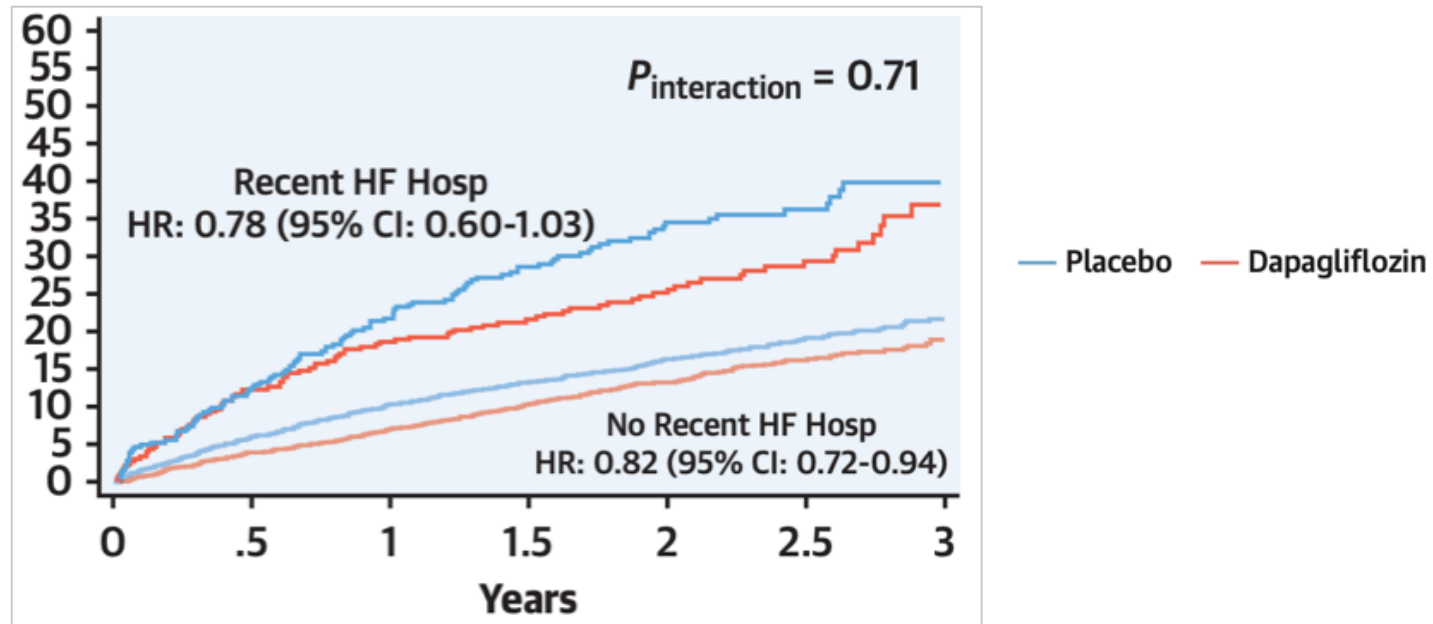


Infine, il vantaggio dell'inizio precoce di SGLT2-i in p. ricoverati per scompenso acuto è confermato da questa metanalisi di trial randomizzati.



Tutte queste osservazioni sono coerenti tra loro: più precoce è l'intervento terapeutico, tanto maggiore sarà il beneficio. Questo dato era evidente anche nell'analisi post hoc del DAPA-HF (pazienti a FE ridotta). Il beneficio, pur significativo nella globalità del campione, è maggiore nei pazienti che avevano avuto un pregresso ricovero e, se questo ricovero era recente (meno di 12 mesi prima) il beneficio era enormemente maggiore. In altre parole, più lo scompenso acuto è recente maggiore è il rischio ma, proporzionalmente, molto maggiore il beneficio.

FE preservata



Analisi post hoc del DELIVER (Dapagliflozin - HFpEF) *Cunningham et al., JACC 2022*

E lo stesso è stato dimostrato accadere nei pazienti a FE preservata (studio DELIVER; Dapagliflozin): recente ospedalizzazione = prognosi peggiore = beneficio maggiore

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 25, 2024

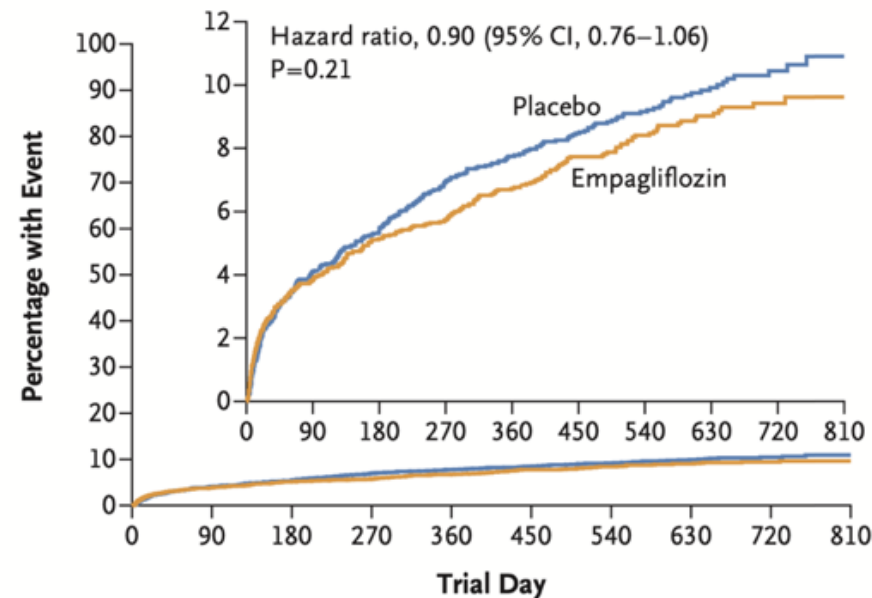
VOL. 390 NO. 16

Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction

J. Butler, W.S. Jones, J.A. Udell, S.D. Anker, M.C. Petrie, J. Harrington, M. Mattheus, I. Zwiener, O. Amir, M.C. Bahit, J. Bauersachs, A. Bayes-Genis, Y. Chen, V.K. Chopra, G. Figtree, J. Ge, S.G. Goodman, N. Gotcheva, S. Goto, T. Gaspior, W. Jamal, J.L. Januzzi, M.H. Jeong, Y. Lopatin, R.D. Lopes, B. Merkely, P.B. Parikh, A. Parkhomenko, P. Ponikowski, X. Rossello, M. Schou, D. Simic, P.G. Steg, J. Szachniewicz, P. van der Meer, D. Vinereanu, S. Zieroth, M. Brueckmann, M. Sumin, D.L. Bhatt, and A.F. Hernandez

EMPACT-MI, NEJM 2024

First Hospitalization for Heart Failure or Death from Any Cause



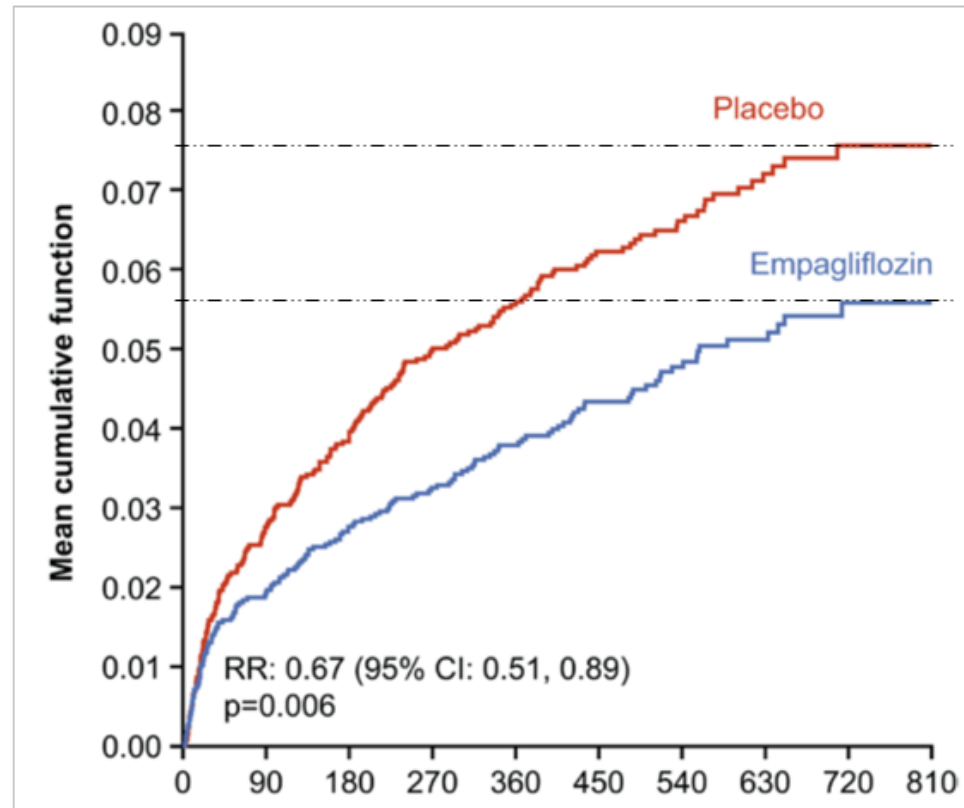
A proposito di precocità di terapia, va ricordato il trial EMPACT-MI, che inizialmente sembrava essere risultato in contraddizione con i risultati degli studi precedenti. In questo trial pazienti con infarto miocardico acuto con segni di scompenso cardiaco o FE uguale o inferiore a 45% erano randomizzati a terapia con empagliflozin o placebo. Nonostante un forte trend di beneficio, l'empagliflozin non dimostrò superiorità significativa per l'end point combinato di morte o prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Effect of Empagliflozin on Heart Failure Outcomes After Acute Myocardial Infarction: Insights From the EMPACT-MI Trial

Adrian F. Hernandez¹, MD, MHS; Jacob A. Udel², MD, W. Schuyler Jones³, MD; Stefan D. Anker⁴, MD, PhD; Mark C. Petrie⁵, MD; Josephine Harrington⁶, MD; Michaela Mattheus⁷, Dipl. Biometrie; Sergio Sordo, Dr. sc. hum.; Isabella Zwiener⁸, PhD; Ofer Amir⁹, MD; M. Cecilia Bahit¹⁰, MD; Johann Bauersachs¹¹, MD; Antoni Bayes-Genís¹², MD; Yundai Chen¹³, MD; Vijay K. Chopra¹⁴, MD; Gemma A. Figueira¹⁵, MD; Junbo Ge¹⁶, MD; Shaun G. Goodman¹⁷, MD; Nina Golcheva¹⁸, MD; Shinya Goto¹⁹, MD; Tomasz Gasior²⁰, MD; Waheed Jamal²¹, MD; James L. Januzzi²², MD; Myung Ho Jeong²³, MD; Yuri Lopatin²⁴, MD; Renato D. Lopes²⁵, MD, PhD; Béla Merkely²⁶, MD; Puja B. Parikh²⁷, MD, MPH; Alexander Parkhomenko²⁸, MD; Piotr Ponikvar²⁹, MD; Xavier Rossello³⁰, MD; Morten Schou³¹, MD; Dragan Simic³², MD; Philippe Gabriel Steg³³, MD; Joanna Szachniewicz³⁴, MD; Peller van der Meer³⁵, MD; Dragos Vinereanu³⁶, MD; Shelley Zieroth³⁷, MD; Martina Brueckmann³⁸, MD; Mikhail Sumin³⁹, MD; Deepak L. Bhatt⁴⁰, MD, MPH, MSA; Javed Butler⁴¹, MD, MPH, MSA

End point primario: totale di ricoveri
per HF



Tuttavia, nell'end-point secondario prespecificato, che includeva nell'analisi il totale delle ri-ospedalizzazioni per scompenso, il beneficio dell'empagliflozin fu non solamente statisticamente significativo ma anche molto rilevante: riduzione del 33% del rischio relativo.

SGLT2i and Primary Prevention of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Patients With Diabetes

Bhatti AW et al.,
JACC CardioOncol. 2024;6:863-875



STUDIO RETROSPETTIVO (TriNetX research network database)
95.203 p. in chemioterapia con anthracyclines, alkylating agents, antimetabolites, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors (TKIs), proteasome inhibitors.

- 8675 con SGLT2-i
- 8675 senza

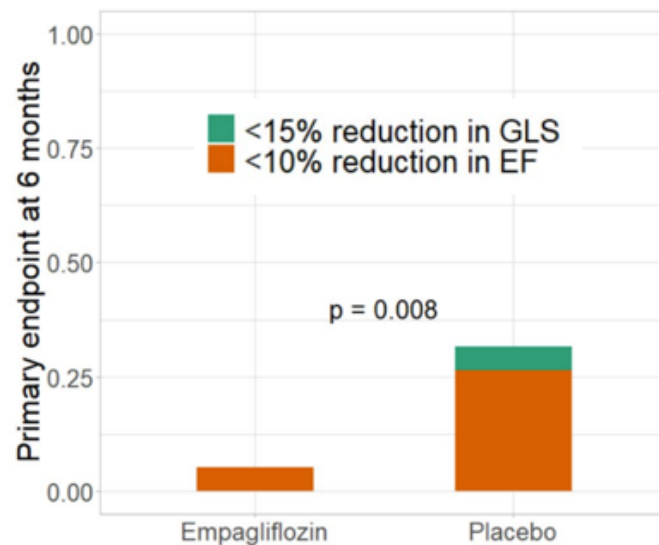
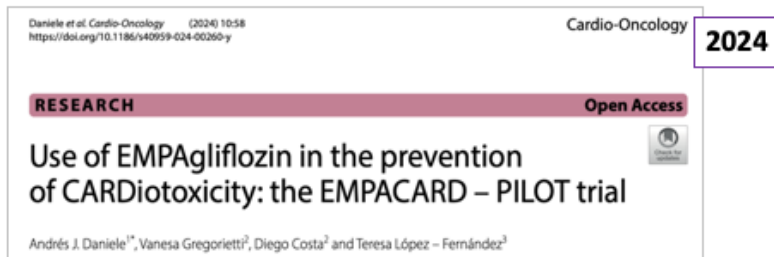
TABLE 3 Comparison of Outcomes With and Without SGLT2is in Patients Receiving Antineoplastic Therapy

	SGLT2i Cohort (N = 8,675) ^a	No SGLT2i Cohort (N = 8,675)	HR (95% CI)	P Value	E Value for HR	E Value for Lower CI of HR
Primary outcome						
CTRCD	646 (7.45)	948 (10.9)	0.76 (0.69-0.84)	<0.001	1.96	2.26
Secondary outcomes						
HF exacerbation	576 (6.6)	744 (8.6)	0.81 (0.72-0.90)	<0.001	1.81	2.11
All-cause mortality	657 (7.6)	1,033 (11.9)	0.67 (0.61-0.74)	<0.001	2.34	2.66
Hospitalization or ED visit	3,537 (40.8)	3,893 (44.9)	0.93 (0.89-0.97)	<0.001	1.39	1.51
New onset Afib/flutter	203 (2.34)	290 (3.34)	0.74 (0.62-0.89)	0.001	2.08	2.62
New onset metastatic cancer	394 (4.54)	656 (7.56)	0.66 (0.58-0.75)	<0.001	2.45	2.84
Systemic antineoplastic therapy	3,991 (46.0)	5,336 (61.5)	0.67 (0.64-0.69)	<0.001	2.40	2.51

Values are n (%). ^aRaw % noted.

Afib = atrial fibrillation; CTRCD = cancer therapy-related cardiac dysfunction; HF = heart failure; other abbreviations as in Table 1.

Per concludere questa breve carrellata sulle gliflozine, voglio ricordare due recenti studi che aprono un nuovo importante fronte di azione per questi farmaci: la prevenzione del danno miocardico da chemioterapici. Il primo è uno studio retrospettivo condotto su un grosso data base di pazienti affetti da varie forme di tumore e in trattamento con varie tipologie di farmaci antineoplastici. Tra gli oltre 95mila pazienti in chemioterapia, 8675 erano in cura anche con SGLT2-i. Questi furono confrontati con altrettanti pazienti con caratteristiche simili ma non in trattamento con SGLT2-i. I pazienti in trattamento con SGLT2-i avevano un rischio inferiore di sviluppare disfunzione cardiaca correlata alla chemioterapia (cancer therapy-related cardiac dysfunction: CTRCD), end-point primario. Il beneficio era esteso a tutti gli obiettivi secondari dello studio: riesacerbazione di scompenso cardiaco, morte per tutte le cause, fibrillazione atriale di nuova insorgenza. Infine, sorprendentemente, si osservò riduzione di nuova insorgenza di cancro metastatico e necessità di terapia antineoplastica sistemica. Dati che sembrano confermare che i meccanismi d'azione «metabolic» sono ben più importanti di quelli «emodinamici».



- Studio prospettico
- 76 p. con Ca della mammella
- Doxorubicina
- Endpoint primario: incidenza di disfunzione cardiaca
- **RR 0.18** (95% CI 0.04 to 0.75)

Anche questo piccolo studio prospettico condotto su 76 p. con Ca della mammella in terapia con doxorubicina, dimostra un beneficio notevolissimo: riduzione dell'88% dell'incidenza di disfunzione cardiaca (nonostante assenza di significatività su end-point hard come mortalità, a causa della piccola numerosità del campione in studio).

Conclusioni

- Gli SGLT2-i sono anche farmaci per la cura del diabete tipo-2
- Sono farmaci molto efficaci nella prevenzione della progressione di insufficienza renale
- Soprattutto sono efficaci nella terapia dell'insufficienza cardiaca cronica
 - sia a FE ridotta («contribuendo a formare i 4 pilastri» assieme ad ACE-i/ARNI, MRA e BB)
 - sia a FE lievemente ridotta o preservata (unico farmaco efficace in questi pazienti)
- Iniziare molto precocemente la terapia migliora la prognosi
- Molteplici meccanismi di azione, tra cui §) riduzione dell'infiammazione §) riduzione dell'attivazione simpatica §) migliore utilizzazione dei substrati energetici
- La riduzione della congestione avviene senza deplezione di sodio, con minore necessità di diuretici e con minore attivazione del sistema neuro-ormonale
- Potente capacità di ridurre la cardiotoxicità indotta da chemioterapici (in attesa di conferme)



grazie