

Le linee guida 2016 della Società Europea di Cardiologia sullo scompenso cardiaco: più ombre che luci

2016 ESC guidelines on heart failure: more shadows than lights

Mario Marzilli

U.O. Cardiologia Universitaria. Dipartimento Cardiotoracico e Vascolare, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana. Pisa

Nel Maggio 2016 sono state presentate a Firenze e contemporaneamente pubblicate sull'European Heart Journal, le nuove linee guida della Società Europea di Cardiologia sullo scompenso cardiaco (2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure)¹. Si tratta, di un documento poderoso, di ben 85 pagine, e viene spontaneo chiedersi cosa c'è di nuovo o di diverso rispetto alla versione del 2012².

Ebbene, le novità cui è stata data maggiore rilevanza dagli Autori stessi di queste ultime linee guida sono:

1. Una nuova classificazione clinica dello scompenso cardiaco.
2. Una nuova strategia di gestione dello scompenso acuto.
3. L'inserimento di nuovi farmaci nel bagaglio terapeutico.

LO SCOMPENSO A COMPROMISSIONE INTERMEDIA DELLA FUNZIONE CONTRATTILE

Nella classificazione clinica dello scompenso cardiaco è stata inserita una nuova categoria, intermedia tra lo scompenso a funzione contrattile compromessa (EF < 40%) e lo scompenso a funzione contrattile conservata (EF ≥ 50%): lo scompenso a compromissione intermedia della funzione contrattile (HFmrEF, EF 40-49%), letteralmente "HF with mid-range EF". Con le ultime linee guida quindi abbiamo tre tipi di scompenso: HFrEF, HFmrEF, e HFpEF.

Il primo tipo è definito clinicamente sulla base di segni e sintomi, oltre che dalla EF < 40%; gli altri due tipi, oltre che da segni e sintomi e dai valori della EF, richiedono anche livelli aumentati di peptidi natriuretici e almeno un altro criterio: o cardiopatia strutturale o disfunzione diastolica.

Il problema è che questa terza categoria di scompenso appare letteralmente inventata dagli Autori delle linee guida perché non c'è niente che suggerisca che questo terzo tipo di scompenso abbia meccanismi patogenetici diversi, o decorso clinico diverso, o che la gestione dei pazienti con HFmrEF differisca in qualche modo da quella dei pazienti con HFpEF. E la sua rilevanza clinica è del tutto teorica, tanto che gli stessi Autori sono stati costretti ad ammettere ufficialmente che questa categoria dello HFmrEF è stata creata "per stimolare la ricerca sulla gestione ottimale dei pazienti". Naturalmente questi obiettivi sono accettabili in una review o in un documento di consenso, ma sembrano fuori luogo in un documento che dovrebbe distillare le evidenze scientifiche.

LA STRATEGIA DI GESTIONE DELLO SCOMPENSO ACUTO

Anche il percorso diagnostico e terapeutico proposto per lo scompenso acuto ha suscitato molte perplessità. Nella fase diagnostica si raccomanda di fare riferimento, oltre che alla storia clinica, all'esame obiettivo e all'ecocardiografia, anche al dosag-

gio dei peptidi natriuretici. Questi biomarkers andrebbero misurati in tutti i pazienti con dispnea acuta e vengono anche stabilite due soglie: 35 pg/mL per il BNP e 125 pg/mL per il NT-proBNP. In realtà, soglie così basse possono aiutare ad escludere uno scompenso, ma hanno ovviamente un valore predittivo positivo molto basso. Basti pensare a quante cause, cardiache e non cardiache, che niente hanno a che fare con lo scompenso, possono determinare un aumento dei peptidi natriuretici e come il dosaggio di queste sostanze sia affetto da una ampia variabilità biologica. Deve essere inoltre sottolineato che i valori dei peptidi hanno una risposta temporale estremamente lenta alle variazioni delle condizioni cliniche.

Ma quello che ha suscitato maggiori perplessità è stato il tentativo di applicare allo scompenso acuto una strategia di intervento molto aggressiva, analoga a quella raccomandata nelle sindromi coronariche acute, finalizzata ad “iniziare precocemente” il trattamento. Le perplessità in questo senso sono ovvie se si considera che:

a. Non ci sono trattamenti di provata efficacia per lo scompenso acuto.

b. È difficile pensare che, se ci vogliono settimane prima che si arrivi alla congestione polmonare, un'ora di ritardo nell'avvio del trattamento possa fare una reale differenza. Ed infatti due trial di trattamento precoce dello scompenso acuto, con serelaxin (RELAX-AHF-2)³ e ularitide (TRUE-AHF)⁴ sono stati negativi, tanto da far concludere che, al momento, per ridurre la mortalità nello scompenso acuto, bisogna usare bene i farmaci classici (ACE-inibitori, β -bloccanti ed antagonisti dei mineralcorticoidi) quando i pazienti sono ancora stabili o sono stati stabilizzati.

LE NOVITÀ TERAPEUTICHE

Sul piano terapeutico la grande novità è stato l'inserimento, per la prima volta, di una associazione tra inibitore della neprilisin e dei recettori dell'angiotensina o ARNI (sacubitril-valsartan). È una

associazione che si aggiunge agli altri farmaci impiegati storicamente per bloccare il sistema renina-angiotensina: ACE-inibitori (ACE-I) e antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB). Per tutti, l'indicazione è di classe I. Il livello di evidenza è A per ACE-I e ARB, B-R per ARNI).

Negli ARNI, un ARB è associato ad un inibitore della neprilisin, un enzima che degrada i peptidi natriuretici, la bradichinina, l'adrenomedullina ed altri peptidi vasoattivi. Questa novità terapeutica è sostenuta dallo studio PARADIGM-HF⁵, che ha confrontato l'ARNI (sacubitril/valsartan) con l'enalapril. Lo studio è stato considerato positivamente, perché riporta una riduzione relativa del 20% del rischio di morte cardiovascolare e di reospedalizzazione.

È tuttavia possibile che l'impatto di questa nuova risorsa terapeutica nella pratica clinica si riveli inferiore alle aspettative. Intanto la riduzione assoluta degli eventi, per quanto statisticamente significativa, è quantitativamente modesta. Poi c'è da tener conto che l'uso dell'ARNI può provocare effetti collaterali importanti, sottolineati dalle stesse linee guida, come ipotensione, insufficienza renale e angioedema. Per questo si raccomanda di non somministrare l'ARNI insieme all'ACE-I o prima di 36 ore dall'ultima assunzione di ACE-I. Ed infine, la prescrizione dell'ARNI non può ignorare la lunga lista di criteri di esclusione dello studio PARADIGM-HF: storia di ipersensibilità o intolleranza, storia di angioedema, necessità di assumere ACE-I o ARB, scompenso acuto, ipotensione, filtrato glomerulare < 30ml/min, iperpotassiemia, sindromi coronariche acute, TIA, stroke, PCI entro 3 mesi, aterosclerosi carotidea o coronarica da trattare, CRT entro 3 mesi, grave pneumopatia, tachiaritmie ventricolari sintomatiche, bradicardia sintomatica, patologie gastro-intestinali infiammatorie, epatopatie, etc. Non sarà mai sottolineato abbastanza che quanto più lunga è la lista dei criteri di esclusione di un trial, tanto più lontano dalla pratica clinica è il paziente in esso arruolato. Questo è vero in particolare nel caso dello scompenso cardiaco “real-world”, composto solitamente da pazienti con una serie lunga ed impressionante di comorbidità.

Sempre sul versante terapeutico, merita di essere notata la raccomandazione (Classe IIa, livello di evidenza B) per l'*ivabradina* nello scompenso HFrEF, sintomatico nonostante terapia medica ottimale, in ritmo sinusale con HR \geq 70bpm o nei pazienti che non tollerano i β -bloccanti.

L'indicazione alla *terapia di resincronizzazione cardiaca* (CRT) è stata rafforzata (classe I, LOE A) solo quando la durata del QRS è $>$ 150ms e la morfologia è a blocco di branca sinistra; la CRT è stata invece considerata controindicata da queste linee guida (classe III), se la durata del QRS è $<$ 130msec.

È da sottolineare infine che l'*impianto di un defibrillatore* (ICD) è scoraggiato nei primi 40 giorni dopo un infarto e nei pazienti in classe NYHA IV, con sintomi severi refrattari al trattamento farmacologico.

Ma, al di là di questi aspetti particolari, pur rilevanti, sono due i commenti negativi veramente pesanti che molti esperti hanno rivolto alle linee guida 2016 sullo scompenso cardiaco della Società Europea di Cardiologia:

a. esprimono più opinioni personali degli Autori che evidenze scientifiche;

b. gli Autori sono condizionati da pesanti conflitti di interesse.

Personalmente ritengo che entrambe queste critiche abbiano reale fondamento. Secondo la definizione del National Institute of Health, le linee guida dovrebbero contenere raccomandazioni basate esclusivamente sulle evidenze prodotte dagli studi e sul-

la valutazione comparativa di diverse opzioni terapeutiche. Ora, basta scorrere queste linee guida per vedere che ci sono intere tabelle e pagine di raccomandazioni, anche di Classe I, con livello di evidenza C e nessuna voce bibliografica a supporto, quindi senza nessuna evidenza.

Non ci si può sorprendere quindi se un articolo su *Cardiology News* del 23 Giugno 2016 riporta esplicitamente che "*Elusive evidence pervades ESC's 2016 heart failure guidelines*" e conclude che, nelle raccomandazioni, le opinioni prevalgono largamente sulle evidenze scientifiche. Ed un articolo pubblicato sull'*International Journal of Cardiology*, ("*Concerns about the ESC heart failure guidelines*"), esprimeva profonda preoccupazione per i numeri elevatissimi di conflitti di interesse denunciati dagli Autori (33 il Chairman, 21 il Co-Chairman, etc.).

In sintesi, da una parte c'è una presenza eccessiva di opinioni rispetto alle evidenze scientifiche, dall'altra ci sono pesanti conflitti di interesse che minano la credibilità di queste opinioni.

In questa ottica, dovrebbe far molto riflettere il commento di Mariell Jessup, la responsabile delle linee guida sullo scompenso dell'ACC/AHA: "Chiaramente non stiamo facendo un bel lavoro nello scompenso. Non solo non abbiamo strategie basate sulle evidenze, ma spesso non curiamo bene i pazienti che continuano a morire negli ospedali".

Parole molto dure, ben diverse dai toni trionfalistici troppo spesso sentiti nei nostri Congressi e che meriterebbero una serena ma seria riflessione.

BIBLIOGRAFIA

1. Ponikowski P, Voors AA, Ankele SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats A, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano G, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 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). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129-2200.
2. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip G, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33 (14): 1787-1847.
3. Teerlink JR, Cotter J, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Ponikowski P, Enemori E, Voors AA, Adams KF Jr, Dorobantu MI, Grinfeld LR, Jondeau G,

- Marmor A, Masip J, Pang PS, Werdan K, Teichman SL, Trapani A, Bush CA, Saini R, Schumacher C, Severin TM, Metra M. RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) investigators. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for the treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381 (9860): 29-39.
4. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, Dickstein K, Filippatos G, Holcomb R, Krum H, Maggioni AP, Mebazaa A, Peacock F, Petrie MC, Pnikowski P, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, Kowarski LS, Schactman M, Holzmeister J, for the TRUE-AHF investigators. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med* 2017; 376: 1956-1964.
 5. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Prof. Mario Marzilli
Direttore, U.O. Cardiologia Universitaria
Dipartimento Cardiotoracico e Vascolare
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
Via Paradisa, 2
56124 – Pisa (Italy)
e-mail: mario.marzilli@med.unipi.it