

## Sacubitril-valsartan: benefici clinici, linee guida e indicazioni pratiche per il medico di medicina generale

### Introduzione

Da ormai quasi tre decenni, il trattamento farmacologico dell'insufficienza cardiaca (IC) o scompenso cardiaco (SC) è imperniato su una strategia basata sull'approccio neuroormonale, vale a dire sull'impiego di farmaci che sono in grado di antagonizzare la sfavorevole attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), soprattutto ACE inibitori (ACEi), antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) e antagonisti dei recettori dell'aldosterone (MRA), e il sistema nervoso simpatico (SNS), ovvero soprattutto farmaci beta bloccanti (BB). Infatti, questo approccio ha consentito di ottenere ottimi risultati in termini di riduzione dei sintomi, miglioramento della qualità di vita, morbilità, ospedalizzazioni e mortalità<sup>1,2</sup>. Allo stesso tempo peraltro, anche utilizzando insieme questi farmaci, quasi sempre anche associandoli ai diuretici nei pazienti sintomatici o con classe funzionale severamente compromessa, si assiste molto frequentemente a una inesorabile progressione della malattia e persiste un livello di mortalità a breve-medio termine molto elevato, dal momento che questi farmaci (ACEi, ARB, HRA, BB), che contrastano la sfavorevole attivazione del RAAS e del SNS, sono in grado di determinare una riduzione di morbilità, ospedalizzazione e mortalità che non supera il 20-25% anche nei numerosi grandi trial randomizzati condotti negli ultimi 30 anni<sup>3,4</sup>. In questo poco soddisfacente contesto

generale, si è fatto progressivamente strada il concetto che un più completo intervento sulla disregolazione neuroormonale che accompagna lo SC possa allo stesso tempo riequilibrare il profilo neuroormonale alterato e garantire migliori risultati clinici<sup>5</sup>. In questa ottica, una strategia, solidamente basata su anni di studi di fisiopatologia, che ha progressivamente attratto l'attenzione della comunità cardiologica, è quella costituita da un potenziamento del sistema dei peptidi natriuretici (NP), un gruppo di polipeptidi prodotti dal cuore e dotato di funzioni ormonali che possono risultare favorevoli nello SC soprattutto alla luce delle molteplici proprietà biologiche sostanzialmente opposte rispetto a quelle tipicamente esercitate dal RAAS e dal SNS<sup>5</sup>.

Dopo alcuni tentativi infruttuosi, condotti con inibitori della neprililina, enzima responsabile della degradazione dei NP (ANP, BNP, CNP) somministrati da soli o in associazione con gli ACEi, in entrambi i casi con insoddisfacente efficacia clinica e insorgenza di effetti collaterali talora gravi, si è pervenuti a testare con grande successo un composto di combinazione e cioè l'associazione preconstituita di un ARB, il valsartan, con un inibitore della neprililina, il sacubitril nei pazienti con SC. Il forte razionale di questa strategia innovativa, che consente di sfruttare appieno l'azione di potenziamento dei NP bloccando la possibile concomitante attivazione del RAAS, legata all'accumulo di angiotensina II, è basato sul principio di

associare un ARB a dosaggi che siano in grado di bloccare il legame dell'angiotensina II con i suoi recettori. Il prototipo della nuova classe definita ARNI (*angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) è LCZ696, un composto che raggruppa all'interno della molecola la combinazione di due distinte molecole, il valsartan e un NEP-inibitor, il sacubitril (poi metabolizzato a NEP-inibitor LBQ657) in un rapporto molare 1:1<sup>6,7</sup>.

### I risultati dello studio PARADIGM-HF

Nel primo grande trial "proof-of-concept" di morbilità-mortalità condotto con questa combinazione identificata per l'appunto dalla sigla LCZ696 e oggi disponibile in molti Paesi con la denominazione Entresto® (Novartis) lo studio PARADIGM-HF, pubblicato meno di due anni fa sul prestigioso *New England Journal of Medicine* e condotto su pazienti con SC utilizzando un confronto diretto di LCZ696 verso l'ACEi enalapril, LCZ696 (o Entresto®)<sup>8</sup>, ha fornito risultati eccellenti che aprono di fatto la strada per una nuova cura dello SC basata su un principio e approccio innovativo. Lo studio è stato condotto in 8842 pazienti con SC e frazione di eiezione ridotta LEF < 40% (e poi < 35% nel corso dello studio), in classe funzionale NYHA II-IV, elevati livelli di BNP ( $\geq 150$  pg/mol) o NT-proBNP ( $\geq 650$  pg/mol) o ospedalizzazione recente o per SC negli ultimi 12 mesi, con funzione rena-

le  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e in grado di tollerare periodi separati di trattamento con enalapril (10 mg/2 die) e LCZ696 (sacubitril/valsartan) (97 mg/103 mg: totale 200 mg/2 die durante il periodo di "run-in").

In queste popolazioni LCZ696-Entresto<sup>®</sup> ha dimostrato di essere significativamente superiore a enalapril del 20% nell'obiettivo cumulativo primario cardiovascolare (CV), determinando una riduzione di circa 20% anche nelle ospedalizzazioni per SC, nella mortalità CV e persino nella mortalità totale per tutte le cause (Fig. 1)<sup>9</sup>. Sulla base di questa vistosa superiorità clinica, che è stata confermata sistematicamente nella analisi predeterminata per sottogruppi di pazienti (età, sesso, diabete, funzione renale, ecc.), questo nuovo farmaco

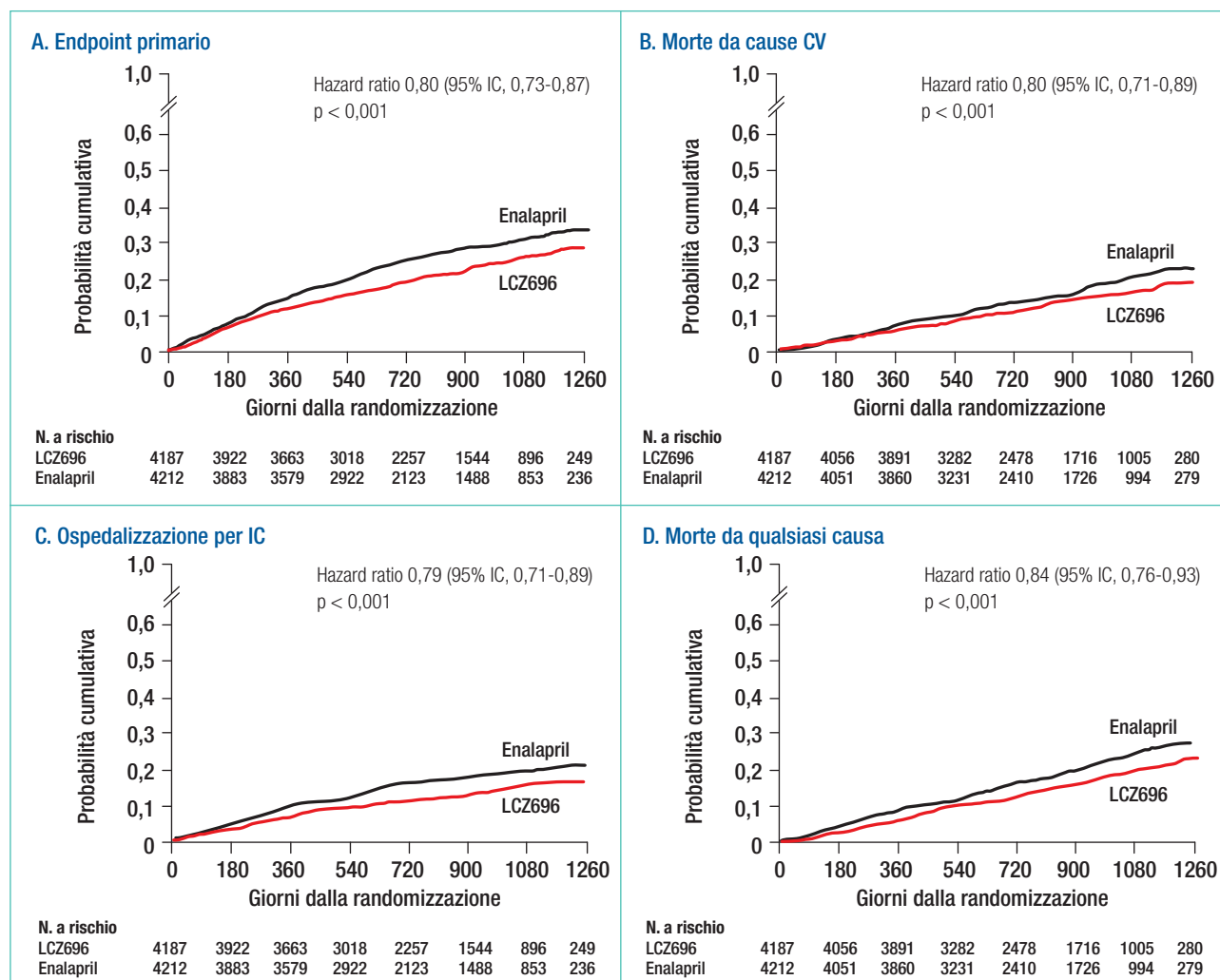
è stato introdotto nelle nuove linee guida 2016 dell'European Society of Cardiology per il trattamento di pazienti con le caratteristiche della popolazione dello studio e "raccomandato per rimpiazzare gli ACEi per ridurre ulteriormente le ospedalizzazioni e la mortalità in pazienti ambulatoriali con SC a funzione sistolica ridotta (HFrEF) che rimangono sintomatici nonostante il trattamento standard ottimale con ACEi, BB e MRA", con una classe di evidenza IB<sup>10</sup>. Questi risultati ottenuti in un confronto diretto testa a testa contro enalapril, "gold standard" nella terapia fino a oggi, suggeriscono infatti un nuovo standard di cura della malattia.

Va peraltro ricordato che nello studio PARADIGM-HF, l'ipotensione sintomatica

è stata più frequente nel gruppo LCZ696, soprattutto nei pazienti "over 75", senza peraltro aver causato più sospensioni del trattamento e che, quindi, è suggerita cautela nell'inizio o nella continuazione della terapia in pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica bassi (ad es. < 110 mmHg). Il rischio di angioedema, sebbene mai fatale, è stato presente ma raro in tutti e due i bracci di trattamento e lievemente superiore nel braccio LCZ696 (0,4%) vs enalapril (0,2%). È consigliato quindi, nel rimpiazzare un ACEi con Entresto<sup>®</sup> nella terapia attendere almeno 36h di sospensione dell'ACEi prima di iniziare la nuova terapia, al fine di minimizzare il rischio di angioedema, legato a un effetto combinato delle due classi. D'altra

## FIGURA 1.

Curve Kaplan-Mayer degli endpoint dello studio Paradigm-HF (da McMurray et al., 2014, mod.)<sup>9</sup>.



parte, va anche ricordato che, in termini di effetti indesiderati, l'enalapril ha determinato nello studio maggiore iperkaliemia e più frequente deterioramento della funzione renale<sup>5</sup>. Infine, in relazione agli effetti enzimatici molteplici della NEP, in un recente piccolo e breve studio con l'ARNI LCZ696 è stato riportato che il farmaco può causare accumuli di beta amiloide nella forma solubile piuttosto che in quella aggregata, potendo in tal modo, se confermato in studi più ampi e più prolungati, comportare problemi di "safety" cerebrale e cognitivi. D'altra parte, la più recenti osservazioni sembrano confutare in modo convincente la possibilità di questo tipo di effetti indesiderati<sup>11</sup>. Va ricordato, come aspetto molto rilevante nella pratica clinica attuale, che nell'impiego degli NP come biomarcatori nel follow-up di pazienti con SC, durante il trattamento con ARNI non si può impiegare il dosaggio plasmatico del BNP, ovviamente aumentato dall'inibizione con ARNI del suo catabolismo, mentre si può impiegare l'NT-proBNP che non è soggetto a questa degradazione e quindi non è influenzato dalla somministrazione di ARNI.

Infatti nel PARADIGM-HF, così come nello studio PARAMOUNT, condotto in pazienti con SC a funzione sistolica preservata (HFpEF), i livelli di NT-proBNP sono stati significativamente ridotti dalla somministrazione di LCZ696, a testimonianza dell'effetto positivo del farmaco sulla funzione cardiaca.

È attualmente in pieno svolgimento un altro grande trial di morbidità/mortalità, lo studio PARAGON, che sta testando l'efficacia di LCZ696-Entresto® in un elevato gruppo di

pazienti con SC a funzione sistolica preservata (HFpEF)<sup>12</sup>. Appare evidente sulla base di questi entusiasmanti risultati del PARADIGM-HF, così come dalle numerose sottoanalisi dello studio principale compiute successivamente, che hanno tra l'altro dimostrato marcata riduzione nella prima ospedalizzazione per IC e nell'ospedalizzazione cumulativa per scompenso, che la terapia innovativa dello SC con il primo farmaco della nuova classe degli ARNI (Entresto®) promette un grande progresso nel trattamento di questa temibile malattia, che tra l'altro è destinata ad aumentare notevolmente nella popolazione nel prossimo decennio, con tutte le sue deleterie conseguenze sugli individui affetti, le loro famiglie, la società e il Sistema Sanitario. L'opportunità terapeutica di disporre di un nuovo presidio terapeutico più efficace degli ACEi e similmente ben tollerato apre scenari di maggiore fiducia per un trattamento più efficace dei pazienti con SC.

### Bibliografia

- 1 Kiel RG, Deedwania P. *The safety and tolerability of beta blockers in heart failure with reduced ejection fraction: is the current underutilization of this evidence-based therapy justified?* Expert Opin Drug Saf 2015;14:1855-63.
- 2 Emdin CA, Callender T, Cao J, et al. *Meta-analysis of large-scale randomized trials to determine the effectiveness of inhibition of the renin-angiotensin aldosterone system in heart failure.* Am J Cardiol 2015;116:155-61.
- 3 Xie W, Zheng F, Song X, Zhong B, et al. *Renin-angiotensin-aldosterone system blockers for heart failure with reduced ejection fraction or left ventricular dysfunction: network meta-analysis.* Int J Cardiol 2016;205:65-71.
- 4 Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et

al. *Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis.* BMJ 2013;346:f55.

- 5 Volpe M, Battistoni A, Mastromarino V. *Natriuretic peptides and volume handling in heart failure: the paradigm of a new treatment.* Eur J Heart Fail 2016;18:442-4.
- 6 Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. *The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment.* Clin Sci (Lond) 2016;130:57-77.
- 7 Volpe M. *Natriuretic peptides and cardiovascular disease.* Int J Cardiol 2014;176:630-9.
- 8 McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Committees and Investigators. *Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEi to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF).* Eur J Heart Fail 2013;15:1062-73.
- 9 McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. *PARADIGM-HF Investigators and Committees Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure.* N Engl J Med 2014;371:993-1004.
- 10 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; Authors/Task Force Members. *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 J Heart Fail 2016;18:891-975.
- 11 Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. *Valsartan/sacubitril for heart failure: reconciling disparities between preclinical and clinical investigations.* JAMA 2016;315:25-6.
- 12 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920711>.

## L'opinione del Medico di Medicina Generale

**Gaetano D'Ambrosio**

SIMG

Il testo del prof. Volpe elenca molto chiaramente le caratteristiche cliniche della nuova terapia per lo scompenso e ci fornisce tutte le indicazioni per un utilizzo clinico appropriato e sicuro. Sacubitril-valsartan è un farmaco decisamente innovativo che si propone in sostituzione e non semplicemente in aggiunta alle classi di farmaci pre-esistenti e determina un beneficio sostanziale e non solo marginale in termini di ospedalizzazioni, mortalità, qualità della vita.

I benefici attesi sono tali per cui sarà ampiamente utilizzato nella pratica clinica e ciò ne impone una buona conoscenza anche da parte del medico di medicina generale.

C'è da aspettarsi (ahinoi) che la prescrizione, almeno nei primi anni di utilizzo, sia limitata agli specialisti e che anche l'informazione scientifica, almeno nei primi tempi, sia riservata ai prescrittori.

Dobbiamo tuttavia prepararci ad affrontare le legittime richieste di informazione da parte dei pazienti e dei loro familiari, selezionare correttamente i pazienti che potrebbero avvantaggiarsene, gestire in collaborazione con lo specialista l'introduzione del farmaco in terapia e il successivo follow-up.

Ne scaturiscono competenze per noi imprescindibili:

- assicurarsi che i pazienti abbiano ricevuto e seguano correttamente una terapia ottimizzata con ACE inibitori, beta bloccanti e anti aldosteronici (non sempre è così!);
- conoscere e applicare le indicazioni del farmaco e, quindi, saper valutare la frazione di eiezione, la classe funzionale NYHA, il significato dei peptidi natriuretici, la funzione renale;
- valutare e gestire i possibili effetti collaterali (ipotensione, angioedema);
- preferire fin d'ora il dosaggio di NT-proBNP a quello di BNP che risulta inutilizzabile nel follow-up in quanto modificato per effetto dell'inibitore della neprilisina.