

INSUFFICIENZA CARDIACA: HOT NEWS

CRT e terapie disease-modifying: efficacia tempo-dipendente su sopravvivenza e rischio aritmico

Teresa Strisciuglio, MD, PhD
Professore Associato di Cardiologia
Università di Napoli Federico II



I 4 PILASTRI DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLO SCOMPENSO CARDIACO A FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA (HFrEF)



ACE INIBITORI/ARNI



Riduce la mortalità e le ospedalizzazioni migliorando la rimodellizzazione cardiaca e riducendo il carico di lavoro del cuore.

Esempi:
Enalapril, Ramipril,
Sacubitril/Valsartan

GLIFLOZINE



Riduce il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e la mortalità cardiovascolare, indipendentemente dalla presenza di diabete.

Esempi:
Dapagliflozin,
Empagliflozin

β -BLOCCANTI



Riduce la mortalità e le ospedalizzazioni migliorando la funzione cardiaca e riducendo la frequenza cardiaca e l'attivazione simpatica.

Esempi:
Bisoprololo, Carvedilolo,
Metoprololo succinato,
Nebivololo

MRA



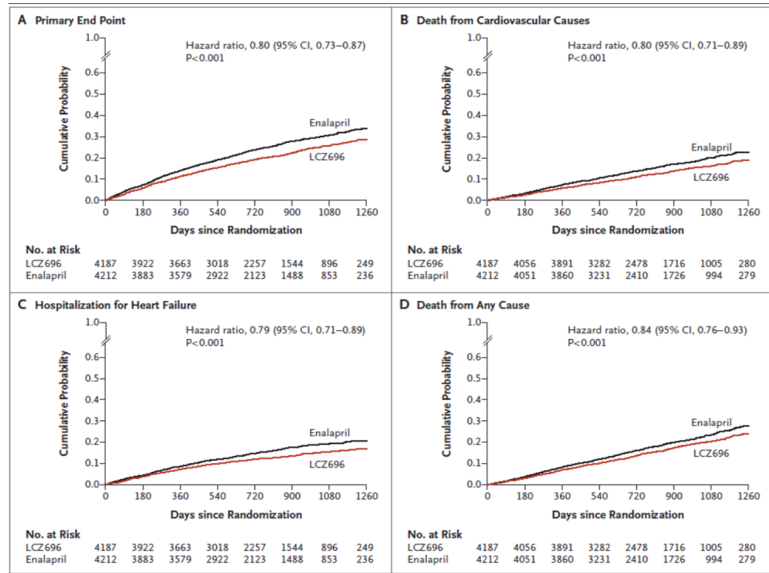
Riduce la mortalità e le ospedalizzazioni contrastando gli effetti del sistema renina-angiotensina-aldosterone e riducendo la ritenzione di sodio e acqua.

Esempi:
Spironolattone,
Eplerenone

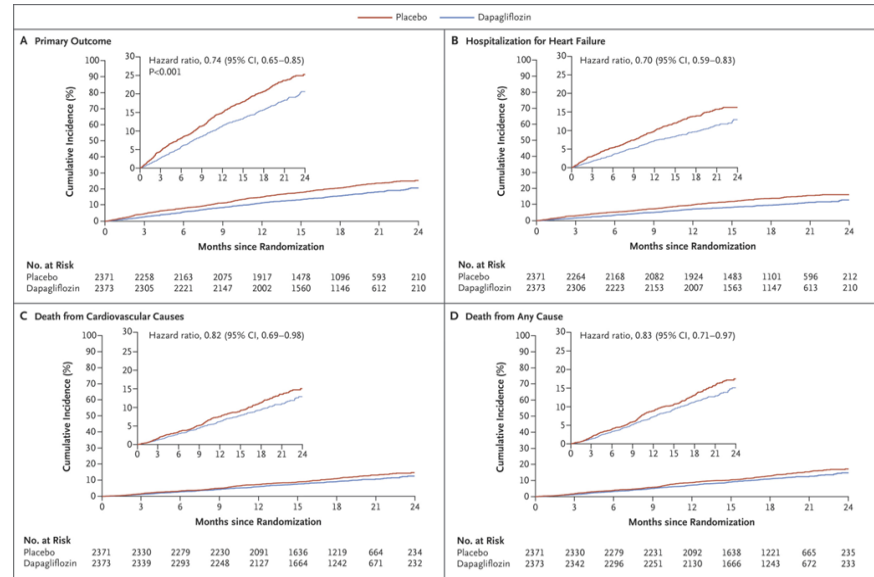


PLACE²⁰²⁶ Evidenze dei farmaci nei pazienti con HFrEF

PLATFORM OF LABORATORIES FOR ADVANCES IN CARDIAC EXPERIENCE



PARADIGM-HF (2014)



DAPA-HF (2019)



Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.^a

Characteristic	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)
Age — yr	63.8±11.5	63.8±11.3
Female sex — no. (%)	879 (21.0)	953 (22.6)
Race or ethnic group — no. (%) [†]		
White	2763 (66.0)	2781 (66.0)
Black	213 (5.1)	215 (5.1)
Asian	759 (18.1)	750 (17.8)
Other	452 (10.8)	466 (11.1)
Region — no. (%)		
North America	310 (7.4)	292 (6.9)
Latin America	713 (17.0)	720 (17.1)
Western Europe and other [‡]	1026 (24.5)	1025 (24.3)
Central Europe	1393 (33.3)	1433 (34.0)
Asia-Pacific	745 (17.8)	742 (17.6)
Systolic blood pressure — mm Hg	122±15	121±15
Heart rate — beats/min	72±12	73±12
Body-mass index [§]	28.1±5.5	28.2±5.5
Serum creatinine — mg/dl	1.13±0.3	1.12±0.3
Clinical features of heart failure		
Ischemic cardiomyopathy — no. (%)	2506 (59.9)	2530 (60.1)
Left ventricular ejection fraction — %	29.6±6.1	29.4±6.3
Median B-type natriuretic peptide (IQR) — pg/ml	255 (155–474)	251 (153–465)
Median N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (IQR) — pg/ml	1631 (885–3154)	1594 (886–3305)
Treatments at randomization — no. (%)		
Diuretic	3363 (80.3)	3375 (80.1)
Digitalis	1223 (29.2)	1316 (31.2)
Beta-blocker	3899 (93.1)	3912 (92.9)
Mineralocorticoid antagonist	2271 (54.2)	2400 (57.0)
Implantable cardioverter-defibrillator	623 (14.9)	620 (14.7)
Cardiac resynchronization therapy	292 (7.0)	282 (6.7)

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.^a

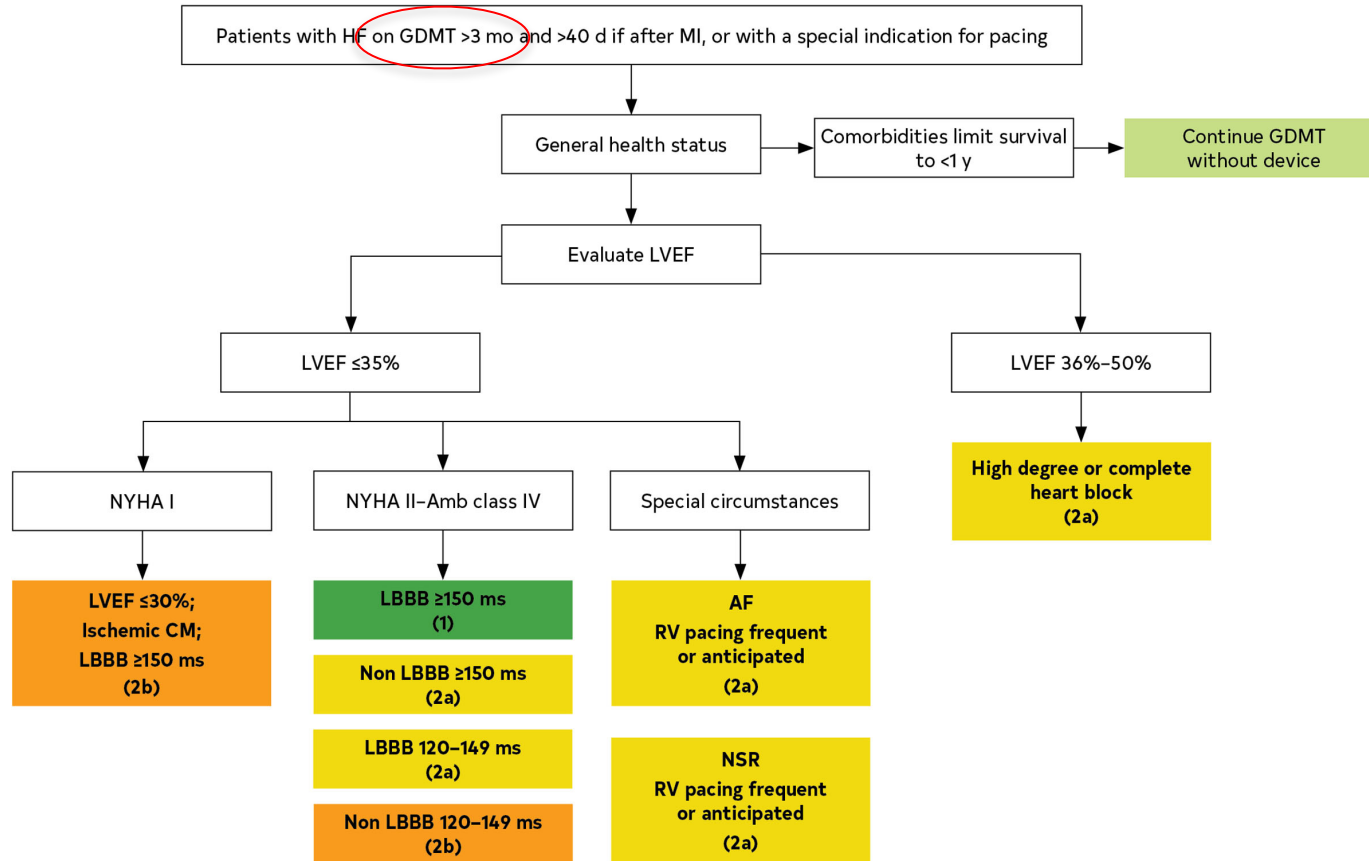
Characteristic	Dapagliflozin (N=2373)	Placebo (N=2371)
Age — yr	66.2±11.0	66.5±10.8
Female sex — no. (%)	564 (23.8)	545 (23.0)
Body-mass index [†]	28.2±6.0	28.1±5.9
Race — no. (%) [‡]		
White	1662 (70.0)	1671 (70.5)
Black	122 (5.1)	104 (4.4)
Asian	552 (23.3)	564 (23.8)
Other	37 (1.6)	32 (1.3)
Region — no. (%)		
North America	335 (14.1)	342 (14.4)
South America	401 (16.9)	416 (17.5)
Europe	1094 (46.1)	1060 (44.7)
Asia-Pacific	543 (22.9)	553 (23.3)
NYHA functional classification — no. (%)		
II	1606 (67.7)	1597 (67.4)
III	747 (31.5)	751 (31.7)
IV	20 (0.8)	23 (1.0)
Heart rate — beats/min	71.5±11.6	71.5±11.8
Systolic blood pressure — mm Hg	122.0±16.3	121.6±16.3
Left ventricular ejection fraction — %	31.2±6.7	30.9±6.9
Median NT-proBNP (IQR) — pg/ml	1428 (857–2655)	1446 (857–2641)
Principal cause of heart failure — no. (%)		
Ischemic	1316 (55.5)	1358 (57.3)
Nonischemic	857 (36.1)	830 (35.0)
Unknown	200 (8.4)	183 (7.7)
Medical history — no. (%)		
Hospitalization for heart failure	1124 (47.4)	1127 (47.5)
Atrial fibrillation	916 (38.6)	902 (38.0)
Diabetes mellitus [§]	993 (41.8)	990 (41.8)
Estimated GFR		
Mean — ml/min/1.73 m ²	66.0±19.6	65.5±19.3
Rate of <60 ml/min/1.73 m ² — no./total no. (%)	962/2372 (40.6)	964/2371 (40.7)
Device therapy — no. (%)		
Implantable cardioverter-defibrillator [¶]	622 (26.2)	620 (26.1)
Cardiac resynchronization therapy	190 (8.0)	164 (6.9)

PARADIGM-HF (2014)

DAPA-HF (2019)



CRT Recommendations



Primary prevention		
An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA class II–III) of an ischaemic aetiology (unless they have had a MI in the prior 40 days – see below), and an LVEF $\leq 35\%$ despite ≥ 3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than 1 year with good functional status. ^{161,165}	I	A
An ICD should be considered to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA class II–III) of a non-ischaemic aetiology, and an LVEF $\leq 35\%$ despite ≥ 3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than 1 year with good functional status. ^{161,166,167}	IIa	A

Recommendations	Class ^a	Level ^b
CRT is recommended for symptomatic patients with HF in SR with a QRS duration ≥ 150 ms and LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality. ^{205–215}	I	A
CRT rather than RV pacing is recommended for patients with HF _{rEF} regardless of NYHA class or QRS width who have an indication for ventricular pacing for high degree AV block in order to reduce morbidity. This includes patients with AF. ^{216–219}	I	A
CRT should be considered for symptomatic patients with HF in SR with a QRS duration ≥ 150 ms and non-LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality. ^{205–215}	IIa	B
CRT should be considered for symptomatic patients with HF in SR with a QRS duration of 130–149 ms and LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality. ^{211,220}	IIa	B
Patients with an LVEF $\leq 35\%$ who have received a conventional pacemaker or an ICD and subsequently develop worsening HF despite OMT and who have a significant proportion of RV pacing should be considered for 'upgrade' to CRT. ²²¹	IIa	B



- Che effetto hanno ARNI e SGLT1 sulla risposta alla CRTD?
- Quale impatto hanno la CRT e i farmaci ARNI /SGLT1 (singolarmente e separatamente) sulla sopravvivenza di pz con HFrEF?

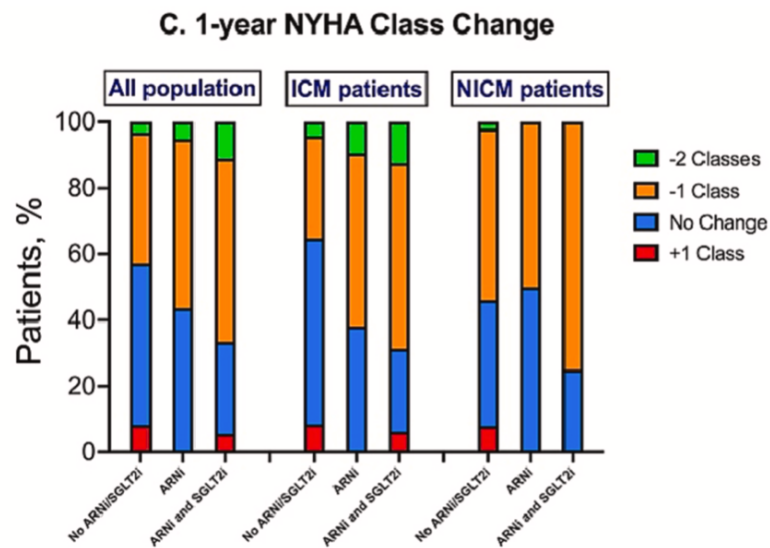
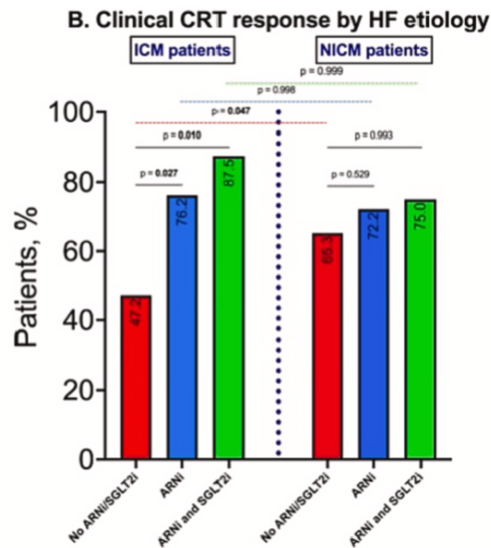
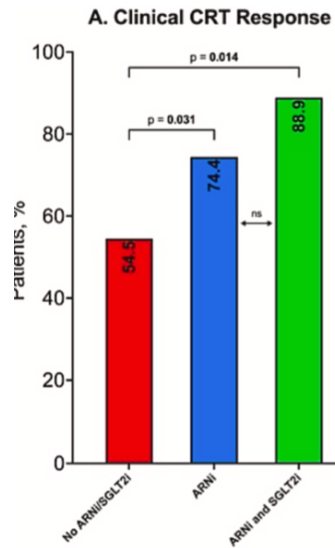


Impact of sacubitril/valsartan and gliflozins on cardiac resynchronization therapy response in ischemic and non-ischemic heart failure patients

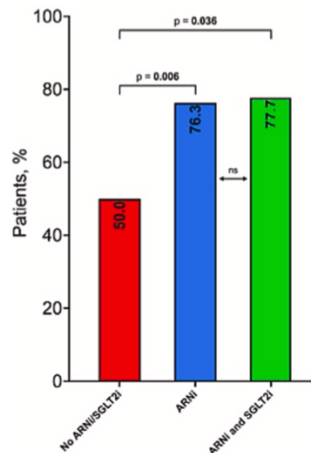
International Journal of Cardiology 393 (2023) 131391

- Single-center observational retrospective study including all HFrEF symptomatic patients consecutively referred for CRTD
- Patients were divided into the following categories based on the pharmacological therapy at implantation time: group 1, not on ARNi and SGLT2i; group 2, on ARNi only; and group 3, on both ARNi and SGLT2i treatments.

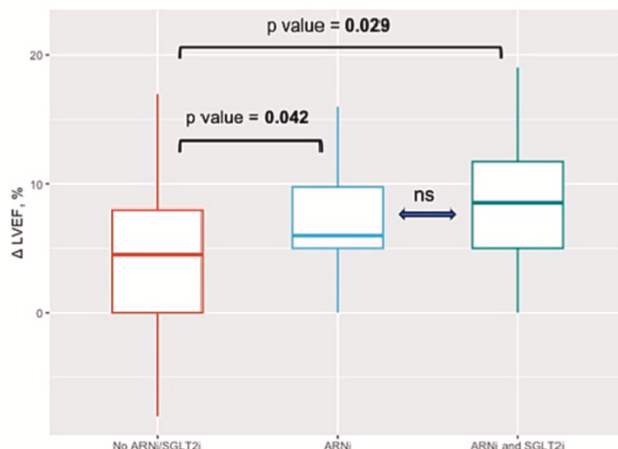




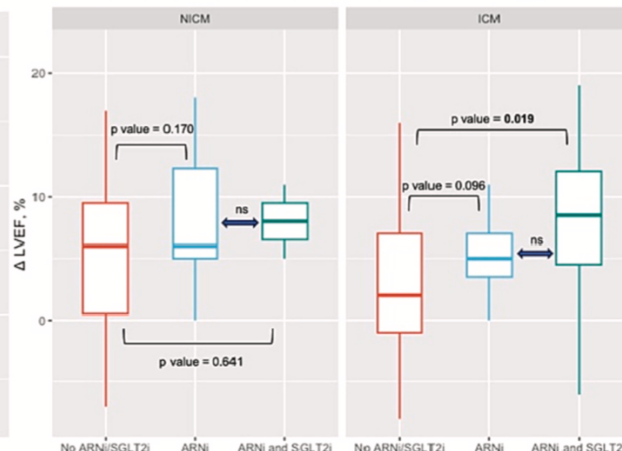
A. Echocardiographic CRT Response



B. 12-months Delta LVEF



C. 12-months Delta LVEF By Etiology

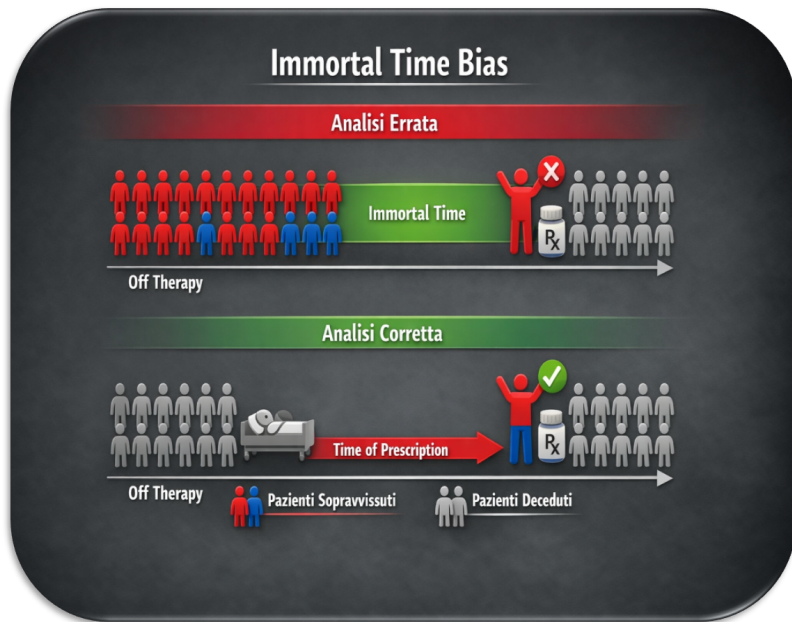


Conclusions: 1) ARNi alone or in combination with SGLT2i increases clinical and echocardiographic response rate to CRT and improve the cardiac function at 12-month follow-up; 2) their combined benefits along with CRT are especially tangible in ICM patients.



- Che effetto hanno ARNI e SGLT1 sulla risposta alla CRTD?
- Quale impatto hanno la CRT e i farmaci ARNI /SGLT1 (singolarmente e separatamente) sulla sopravvivenza di pz con HFrEF?





- Gli studi precedenti non considerano il momento esatto in cui i farmaci vengono iniziati.
 - Questo introduce un Immortal Time Bias: i pazienti devono sopravvivere abbastanza a lungo per iniziare la terapia.
- ⚠ Ne deriva un vantaggio apparente per i pazienti trattati, con possibile sovrastima del beneficio dei farmaci.



Valutare l'effetto dei farmaci e della CRT sulla sopravvivenza in un'analisi tempo-dipendente



Metodi

- Studio retrospettivo monocentrico di coorte.
- Analisi di sopravvivenza tempo-dipendente (Kaplan-Meier e Cox), aggiornando stato del trattamento (ARNi, SGLT2i), età, NYHA, LVEF, fibrillazione atriale.
- Definizione dei responders: LVEF +5% o LVESV -15% a 12 mesi.

Follow up

- Pazienti sottoposti a valutazione cardiologica completa a 1, 6 e 12 mesi dall'impianto di CRT.
- Successive visite programmate secondo necessità clinica.
- Al momento della prescrizione di ARNi/SGLT2i: ECG, Ecocardiogramma, classe NYHA.
- Controllo dell'aderenza terapeutica e delle sospensioni.
- Analisi stratificate per eziologia (ICM vs NICM)

• Endpoints primari

- Mortalità correlata a scompenso cardiaco: Decesso associato a peggioramento clinico dello scompenso congestizio o non attribuibile a infarto miocardico acuto, emorragia, embolia polmonare.
- Mortalità per qualsiasi causa durante il follow-up.



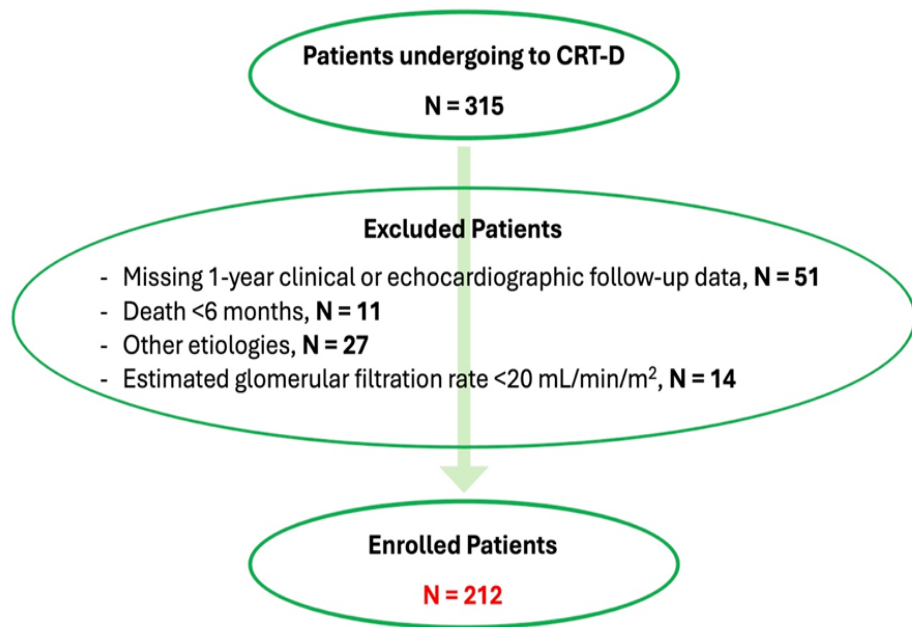
CRITERI DI INCLUSIONE

- ✓ Pazienti con HFrEF (LVEF $\leq 35\%$)
- ✓ Indicazione a CRT-D secondo linee guida ESC
- ✓ Eziologia ischemica (ICM) o non ischemica (NICM)
- ✓ eGFR ≥ 20 mL/min/1,73 m²
- ✓ Follow-up clinico ed ecocardiografico disponibile a 1 anno

CRITERI DI ESCLUSIONE

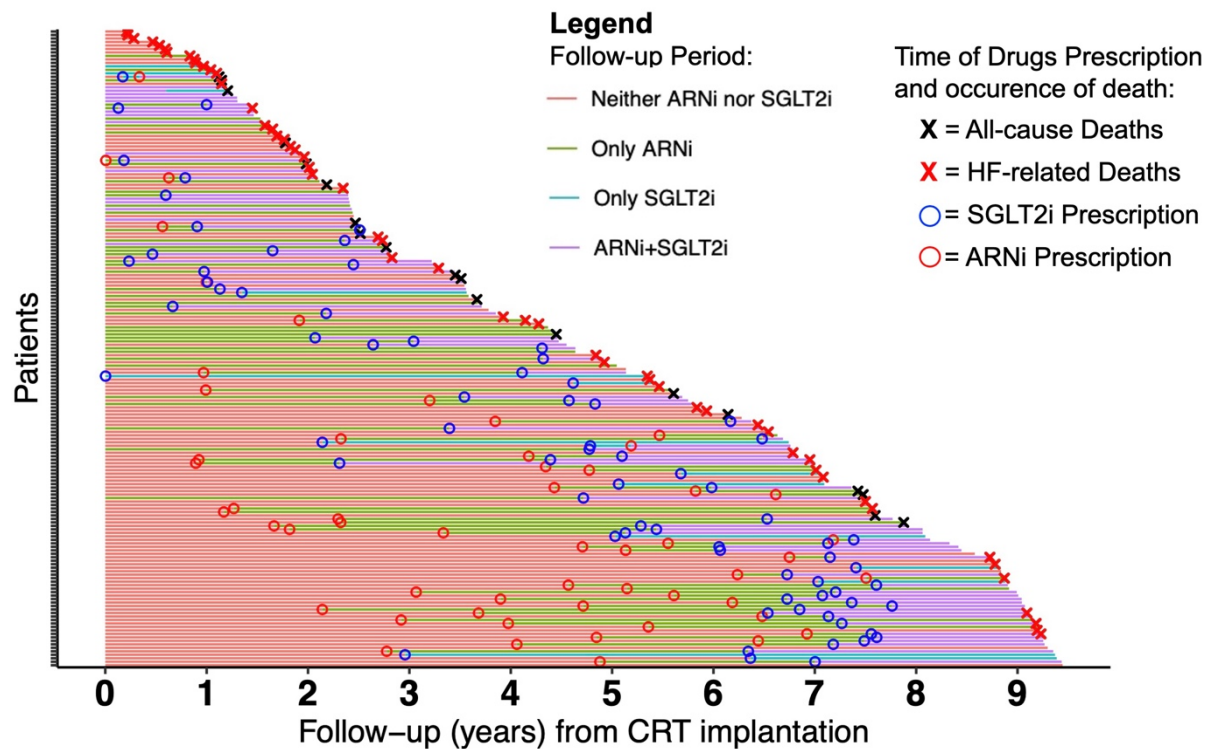
- Cause reversibili di scompenso
- Cardiopatie valvolari significative
- Cardiomiopatie da chemioterapia o fase dilatativa di HCM
- Pazienti con indicazione a pacing antibradicardico
- Pazienti candidati a upgrade per elevata % di pacing VD
- Decesso entro 6 mesi dall'impianto di CRT
- eGFR < 20 mL/min/1,73 m²
- Mancanza del follow-up a 1 anno

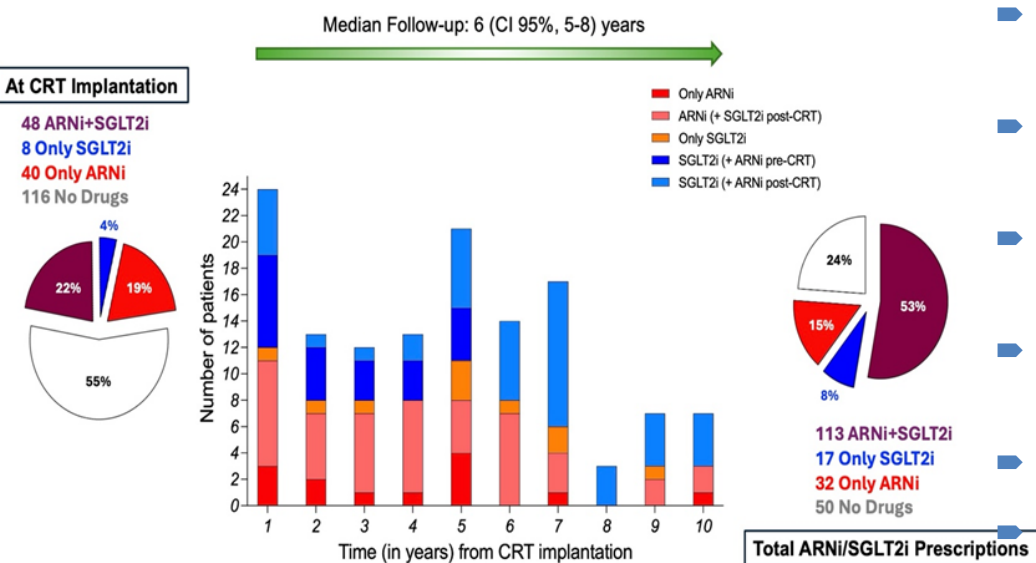




- Popolazione dello studio: 212 pazienti con HFrEF sottoposti a CRT-D
- Periodo di arruolamento consecutivo: 2015–2024
- Follow-up mediano: 6 anni
- Età mediana: 68,6 anni
- Sesso: 82% uomini
- Eziologia: 62% ischemica (ICM), 38% non ischemica (NICM)







- Al momento dell'impianto di CRT, il 55% dei pazienti non assumeva ARNi/SGLT2i.
- Solo il 45% era già in trattamento con almeno uno dei due farmaci.
- Durante il follow-up sono stati prescritti 57 ARNi e 74 SGLT2i aggiuntivi.
- Alla fine del follow-up, la maggior parte dei pazienti (53%) aveva ricevuto entrambe le terapie.
- Il follow-up mediano è stato di 6 anni (IC 95% 5-8).
- Le prescrizioni sono avvenute in momenti diversi → necessaria analisi di sopravvivenza tempo-dipendente.

Distribuzione delle prescrizioni di ARNi e SGLT2i in diversi momenti durante il periodo di follow-up



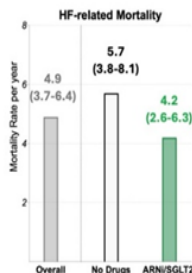
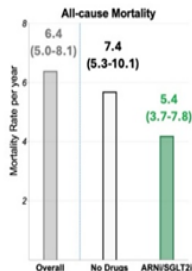
Verifica degli Endpoints

A)

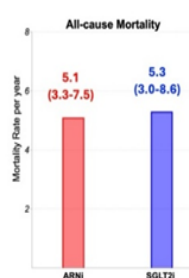
Entire Cohort
Person per years: 1081
HF-related Deaths: 53
All-cause Deaths: 69

No Drugs
Person per years: 529
HF-related Deaths: 30
All-cause Deaths: 39

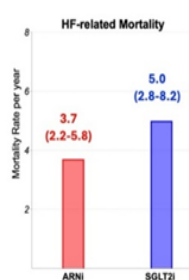
ARNi and/or SGLT2i
Person per years: 553
HF-related Deaths: 23
All-cause Deaths: 30



B)



ARNi
Person per years: 511
HF-related Deaths: 19
All-cause Deaths: 26

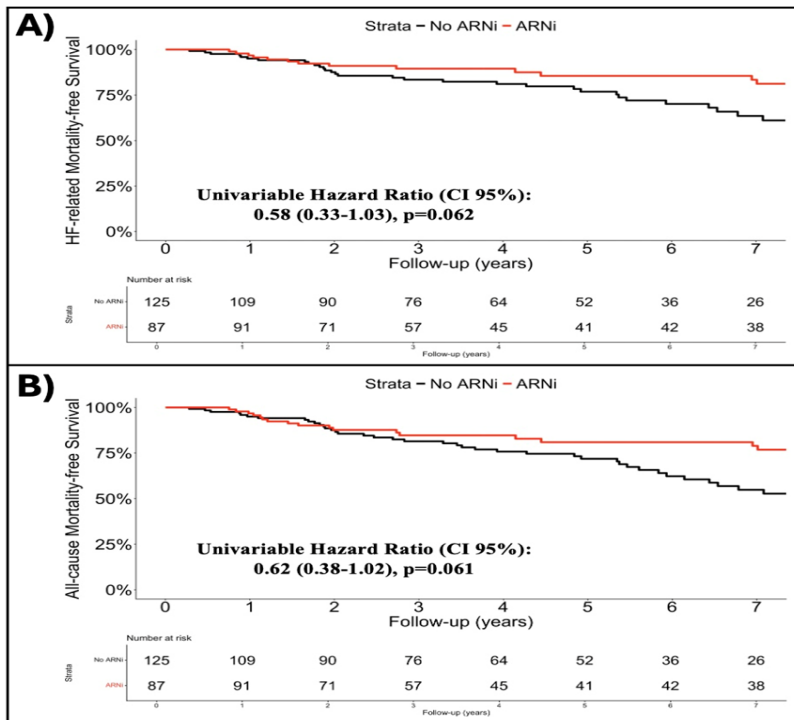


SGLT2i
Person per years: 303
HF-related Deaths: 15
All-cause Deaths: 16

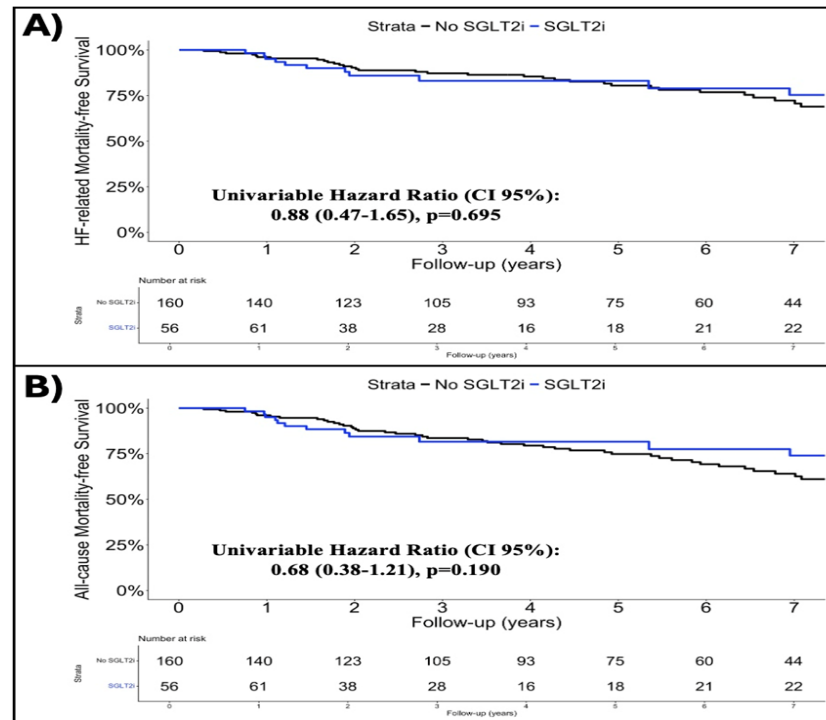
- 69 decessi totali (33%).
- 53 decessi per scompenso cardiaco (25%).
- Classificazione degli eventi tramite cartelle cl e contatti telefonici.
- Nessuna perdita significativa al follow-up.

Panorama complessivo degli esiti primari dello studio





Effetti variabili nel tempo sulla sopravvivenza del Sacubitril/Valsartan.



Effetti variabili nel tempo sulla sopravvivenza delle Gliflozine.



HF-related Mortality				
	Univariable Regression		Cox Multivariable Cox Regression	
	HR (95% CI)	P-values	HR (95% CI)	P-values
Model 1				
<i>1-year CRT response</i>	0.33 (0.19-0.58)	<0.001	0.28 (0.16-0.51)	<0.001
<i>ARNi Therapy</i>	0.58 (0.33-1.03)	0.062	0.92 (0.50-1.68)	0.788
Model 2				
<i>SGLT2i Therapy</i>	0.88 (0.47-1.65)	0.695	1.08 (0.56-2.07)	0.813
All-cause Mortality				
Model 3				
<i>ARNi Therapy</i>	0.62 (0.38-1.02)	0.061	0.99 (0.59-1.67)	0.980
Model 4				
<i>SGLT2i Therapy</i>	0.68 (0.38-1.21)	0.190	0.80 (0.44-1.47)	0.471

- La risposta alla CRT a 1 anno è risultata il più forte predittore di sopravvivenza nella nostra coorte ($p < 0,001$) e i pazienti responders mostrano una sopravvivenza nettamente superiore rispetto ai non-responders.
- I pazienti che iniziano ARNi/SGLT2i hanno parametri clinici migliori (NYHA, LVEF, GFR) e ciò introduce un bias di selezione che correggiamo grazie al modello di Cox multivariato
- Dopo aggiustamento (Tabella)l'effetto dei farmaci si attenua completamente
- La risposta alla CRT a 1 anno rimane fortemente significativa
- Nessuna interazione significativa tra ARNi/SGLT2i e risposta alla CRT

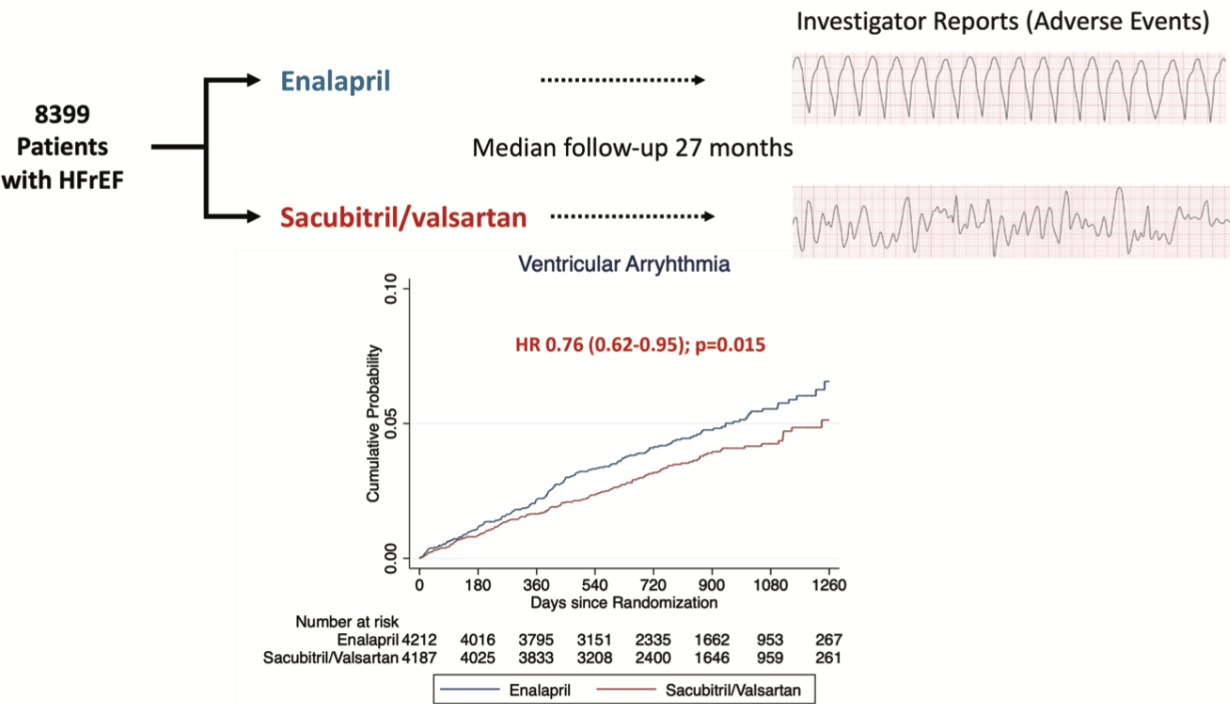


- Sacubitril/Valsartan migliora la sopravvivenza nei pazienti con HFrEF e CRT e la sua prescrizione dovrebbe essere incoraggiata, indipendentemente dal timing rispetto all'impianto.
- La CRT rimane il determinante principale della prognosi nei pazienti con dissincronia elettromeccanica e non deve essere ritardata in attesa di un miglioramento della funzione cardiaca ottenibile con la terapia farmacologica.
- Le Gliflozine rappresentano una terapia fondamentale nello scompenso cardiaco, ma sono necessari studi con follow-up più lungo per definirne l'impatto sulla sopravvivenza nei pazienti con CRT-D.
- Analisi Tempo-Dipendente: Essenziale per evitare bias metodologici e interpretazioni fuorvianti

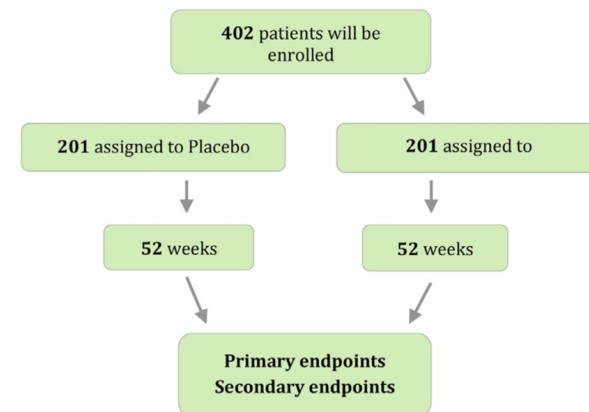


Effect of sacubitril/valsartan on investigator-reported ventricular arrhythmias in PARADIGM-HF

James P. Curtain¹, Alice M. Jackson¹, Li Shen^{1,2}, Pardeep S. Jhund¹,
Kieran F. Docherty¹, Mark C. Petrie¹, Davide Castagno³, Akshay S. Desai⁴,
Luis E. Rohde^{4,5}, Martin P. Lefkowitz⁶, Jean-Lucien Rouleau⁷, Michael R. Zile⁸,
Scott D. Solomon⁴, Karl Swedberg⁹, Milton Packer¹⁰, and John J.V. McMurray^{1*}



Ertugliflozin to reduce arrhythmic burden in ICD/CRT patients (ERASe-trial) – A phase III study



Flow chart trial design.

Table I. Ventricular arrhythmias in SGLT 2 inhibitor trials

Study, year of publication	SGLT2i events / patients	Control events / patients	Odds ratio M-H, 95% CI
EMPA-REG, 2015	11 / 4687	13 / 2333	0.42 [0.19, 0.94]
CANVAS, 2017	10 / 2886	9 / 1441	0.55 [0.22, 1.36]
CREDENCE, 2019	4 / 2200	6 / 2197	0.67 [0.19, 2.36]
DAPA-HF, 2019	55 / 2368	67 / 2368	0.82 [0.57, 1.17]
DECLARE-TIMI 58, 2018	19 / 8574	11/8569	1.73 [0.82, 3.63]

Incident ventricular arrhythmias with SGLT 2 inhibitors vs control. M-H = Mantel-Haenszel

