

INSUFFICIENZA CARDIACA: THE REVOLUTION

Antagonisti del recettore dei minerali corticoidi in HF indipendente dalla frazione d'eiezione?

Nadia Aspromonte



HFrEF: i quattro pilastri vanno introdotti presto

Prescrivere in parallelo, titolare in sicurezza

1

RASi / ARNI

ACEi/ARB/ARNI secondo profilo, pressione e tolleranza

2

Beta-bloccante

Titolazione progressiva con attenzione a FC, congestione e PA

3

MRA

Spironolattone/eplerenone; K ed eGFR come snodi decisionali

4

SGLT2i

Introduzione precoce; beneficio lungo lo spettro della FE

Sequenza pragmatica

Non attendere la dose target di una classe prima di introdurre le altre: l'obiettivo è completare rapidamente la protezione neuro-ormonale, emodinamica e metabolica.



Perché completare presto i quattro pilastri

Il valore prognostico della terapia combinata HFrEF

75 trial

95.444 pazienti
Network meta-analysis HFrEF

+5 anni

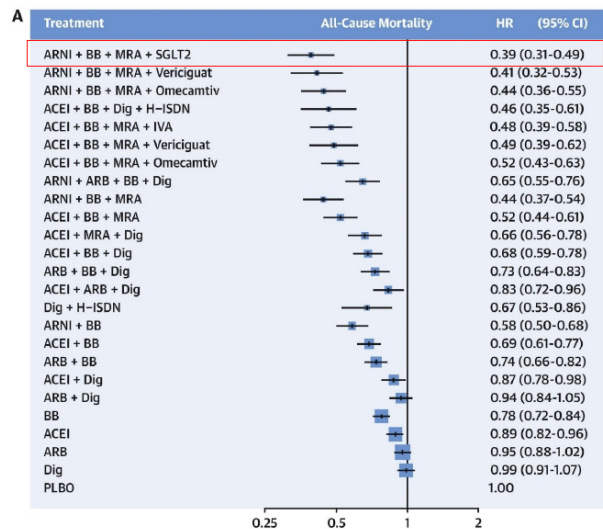
Stima di anni di vita guadagnati in un
paziente di 70 anni con ARNI + BB + MRA
+ SGLT2i vs nessuna terapia

Messaggio

L'MRA è parte della protezione combinata: il
beneficio clinico nasce dalla terapia completa, non
da una singola classe isolata.

**75 trials
95444 pts.**

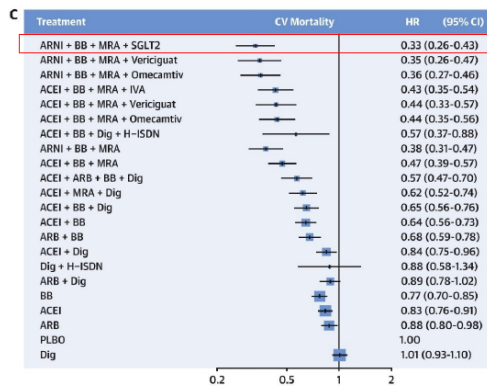
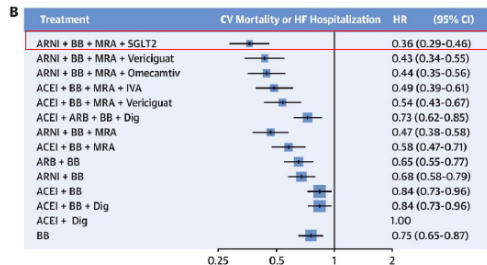
CENTRAL ILLUSTRATION: Relative Risk Reduction of Different Pharmacological Treatment Combinations for Heart Failure



Tromp, J. et al. J Am Coll Cardiol HF. 2022;10(2):73-84.

The estimated additional number of life-years gained for a 70-year-old patient on ARNi, BB, MRA, and SGLT2i was 5.0 years (2.5-7.5 years) compared with no treatment in secondary analyses.

CENTRAL ILLUSTRATION: Continued



Tromp, J. et al. J Am Coll Cardiol HF. 2022;10(2):73-84.



Perché gli MRA sono centrali nello scompenso

Beneficio clinico, ruolo nella quadruple therapy e valore organizzativo

HFrEF Beneficio prognostico

- Riduzione di mortalità e riospedalizzazioni
- Spironolattone/eplerenone come farmaci cardine
- Effetto neuro-ormonale, non solo diuretico

4 pilastri Quadruple therapy

- RASi/ARNI
- Beta-bloccante
- MRA
- SGLT2-inibitore

Valore clinico-economico

- Farmaci a basso costo diretto
- Impatto potenziale sui ricoveri
- Costo vero: monitoraggio e delivery system

Sintesi

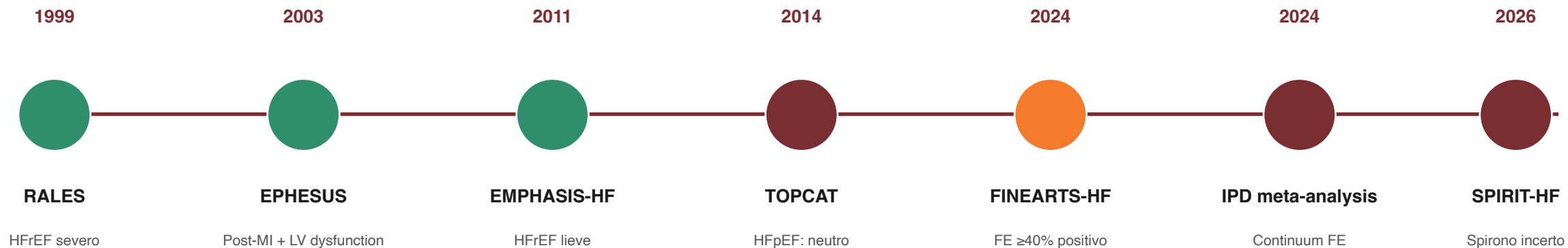
Contenuti integrati dalla presentazione caricata; RALES, EPHEUS, EMPHASIS-HF; AHA/ACC/HFSA 2022.

Nadia Aspromonte



Dal paradigma HFrEF al continuum della FE

Trial cardine e cambiamento interpretativo



RALES 1999; EPHESUS 2003; EMPHASIS-HF 2011; TOPCAT 2014; FINEARTS-HF 2024; SPIRIT-HF 2026

Nadia Aspromonte



HFrEF: il dominio di massima evidenza

Spironolattone/eplerenone sono pilastri prognostici

RALES

spironolattone: HFrEF severo

EPHESUS

eplerenone post-infarto

EMPHASIS-HF

eplerenone in HFrEF lieve

Classe I

raccomandazione nei pazienti eleggibili

Cosa dimostrano

Riduzione di mortalità, ospedalizzazioni e morbidità nello scompenso con FE ridotta, in aggiunta alla terapia standard.

Cosa non dimostrano

Non dimostrano automaticamente “indipendenza dalla FE”: il beneficio è stato costruito nel fenotipo HFrEF.

HFrEF = evidenza forte per MRA steroidei



HFrEF: MRA come terapia fondazionale

qui l'evidenza è prognostica e non opzionale

09

Spironolattone

RALES: riduzione di mortalità e ospedalizzazioni per peggioramento HF nei pazienti con scompenso severo.

Eplerenone

EPHESUS/EMPHASIS-HF: beneficio post-IMA con disfunzione VS e in HFrEF sintomatico lieve.

Messaggio clinico

Nel paziente HFrEF con K⁺ e funzione renale compatibili, l'MRA è parte della GDMT insieme ad ARNI/ACEi/ARB, beta-bloccante e SGLT2i.

In HFrEF il beneficio degli MRA non è “ipotetico”: è uno dei pilastri della modifica della storia naturale della malattia.

Fonte: Pitt et al., RALES NEJM 1999; Zannad et al., EMPHASIS-HF NEJM 2011; AHA/ACC/HFSA 2022

Nadia Aspromonte

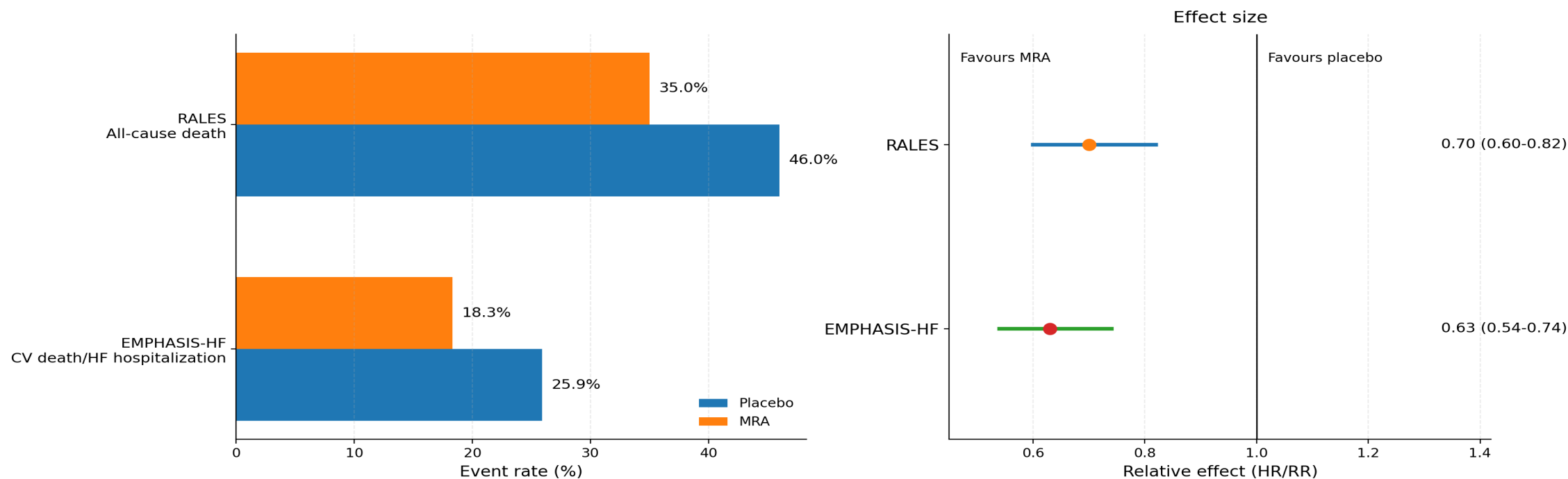


Figure chiave dai trial HFrEF

RALES ed EMPHASIS-HF: efficacia degli MRA steroidei (figura adattata dai paper originali)

10

Landmark HFrEF MRA trials: key efficacy results (adapted)

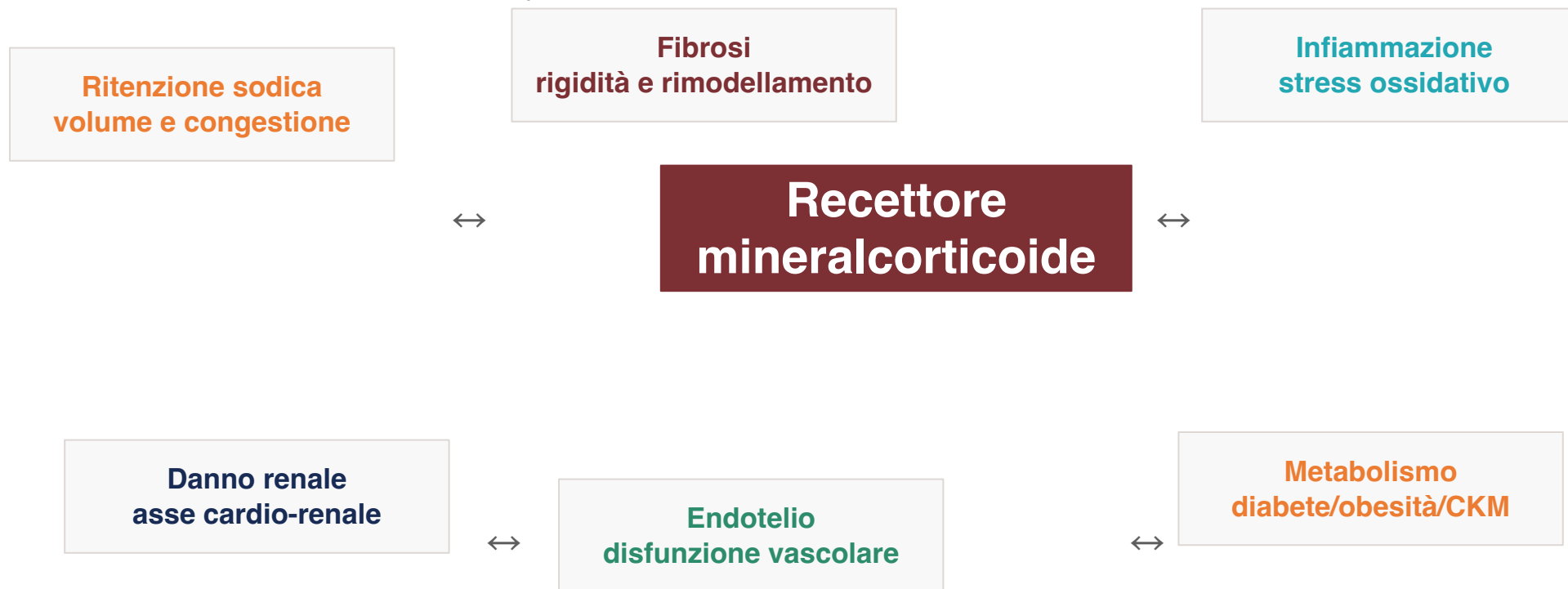


RALES: RR for death 0.70 (95% CI 0.60–0.82); EMPHASIS-HF: HR for primary outcome 0.63 (95% CI 0.54–0.74).

Figure adattate dai dati pubblicati: Pitt B et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. N Engl J Med 1999;341:709-717. Zannad F et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. N Engl J Med 2011;364:11-21.

Nadia Aspromonte

un asse cardio-renale-metabolico comune a fenotipi diversi



Target biologico trasversale ≠ beneficio clinico uniforme.

Fonte: EMA Kerendia EPAR/variation 2026; presentazione integrata

Nadia Aspromonte



HFmrEF e HFimpEF: il punto di transizione

11

dove la FE aiuta, ma non basta

HFmrEF 41–49%

Spesso fenotipo “HFrEF-like”: ischemia, rimodellamento, NT-proBNP elevato, congestione ricorrente, CKD/diabete. L’MRA è ragionevole se rischio e monitoraggio sono favorevoli.

HFimpEF

Non sospendere automaticamente la GDMT solo perché la FE migliora: il recupero è spesso remissione, non guarigione definitiva.

Messaggio operativo

Nell’HFmrEF considerare precocemente MRA se: storia di ospedalizzazione, congestione, NT-proBNP elevato, fenotipo cardio-renale-metabolico o vicinanza biologica all’HFrEF.

Fonte: Presentazione integrata; AHA/ACC/HFSA 2022; ESC Focused Update 2023

Nadia Aspromonte



lo spironolattone non ha risolto il problema HFpEF

TOPCAT: segnale ma non svolta

Nell'HFpEF, spironolattone non ridusse significativamente l'endpoint primario globale; emersero segnali su ospedalizzazioni HF e importanti problemi di eterogeneità/sicurezza.

Interpretazione pratica

Il dato non supporta uno spironolattone "per tutti" in HFpEF. La domanda diventa: quale paziente, quale molecola, quale outcome atteso?

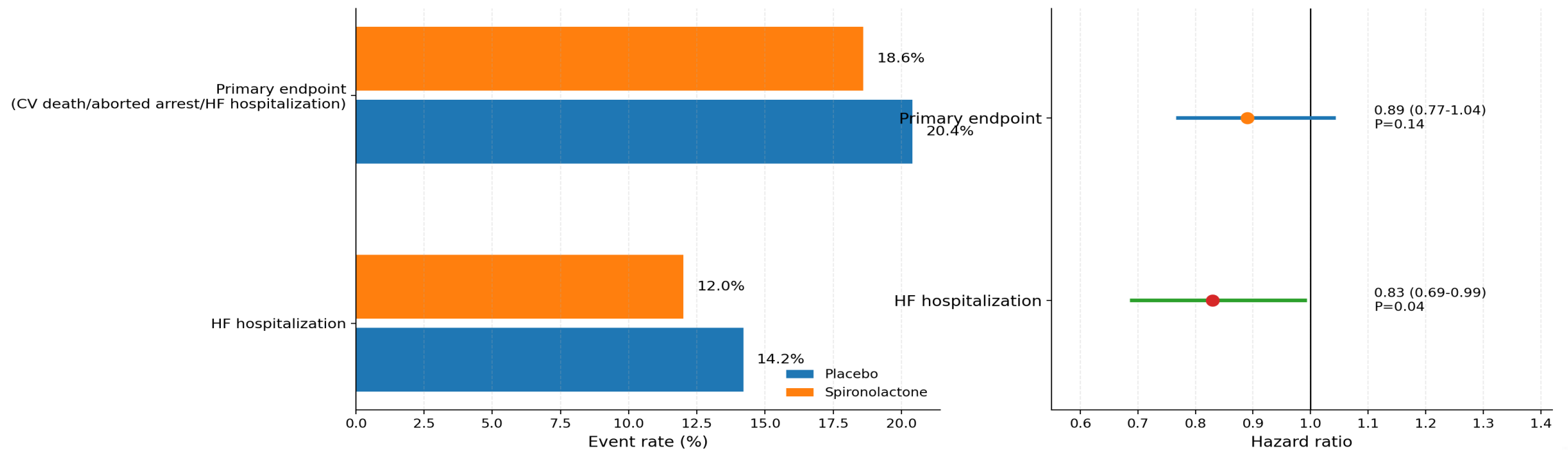
Nello HFpEF selezionato l'obiettivo realistico è ridurre worsening HF/ospedalizzazioni più che promettere un forte effetto sulla mortalità.

Fonte: Pitt et al., TOPCAT NEJM 2014; ACC TOPCAT trial summary

Nadia Aspromonte



TOPCAT: neutral primary outcome, signal on HF hospitalization (adapted)



TOPCAT did not significantly reduce the overall primary endpoint but lowered HF hospitalization in the overall trial.

Figura adattata dai dati pubblicati: Pitt B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2014;370:1383-1392.

Nadia Aspromonte



prima evidenza positiva solida di MRA non steroideo in HFmrEF/HFpEF

LVEF $\geq 40\%$

HF sintomatico

≈ 6000

pazienti randomizzati

2,7 anni

follow-up mediano

RR 0,84

95% CI 0,74–0,95
p=0,007

Endpoint

worsening HF totale
+ morte CV

Finerenone sposta gli MRA oltre la FE ridotta, soprattutto sugli eventi di peggioramento dello scompenso.

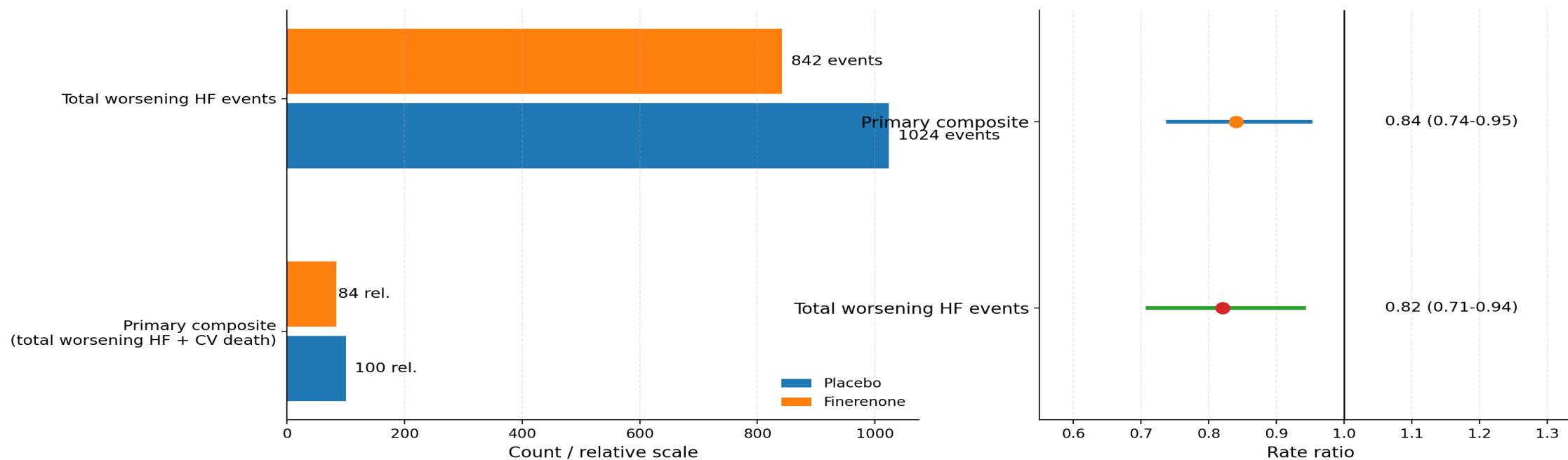
Fonte: Solomon et al., FINEARTS-HF NEJM 2024; ACC trial summary 2025

Nadia Aspromonte



Outcome primario e worsening HF in LVEF $\geq 40\%$

FINEARTS-HF: finerenone reduced worsening HF events and CV death (adapted)



NEJM 2024: symptomatic HF with LVEF $\geq 40\%$, $n \approx 6000$, median follow-up ≈ 2.7 years.

Figura adattata dai dati pubblicati: Solomon SD et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2024;391:1827-1838.

Nadia Aspromonte



l'analisi prespecificata sostiene il concetto "EF-transversal"

Rate ratio per endpoint primario

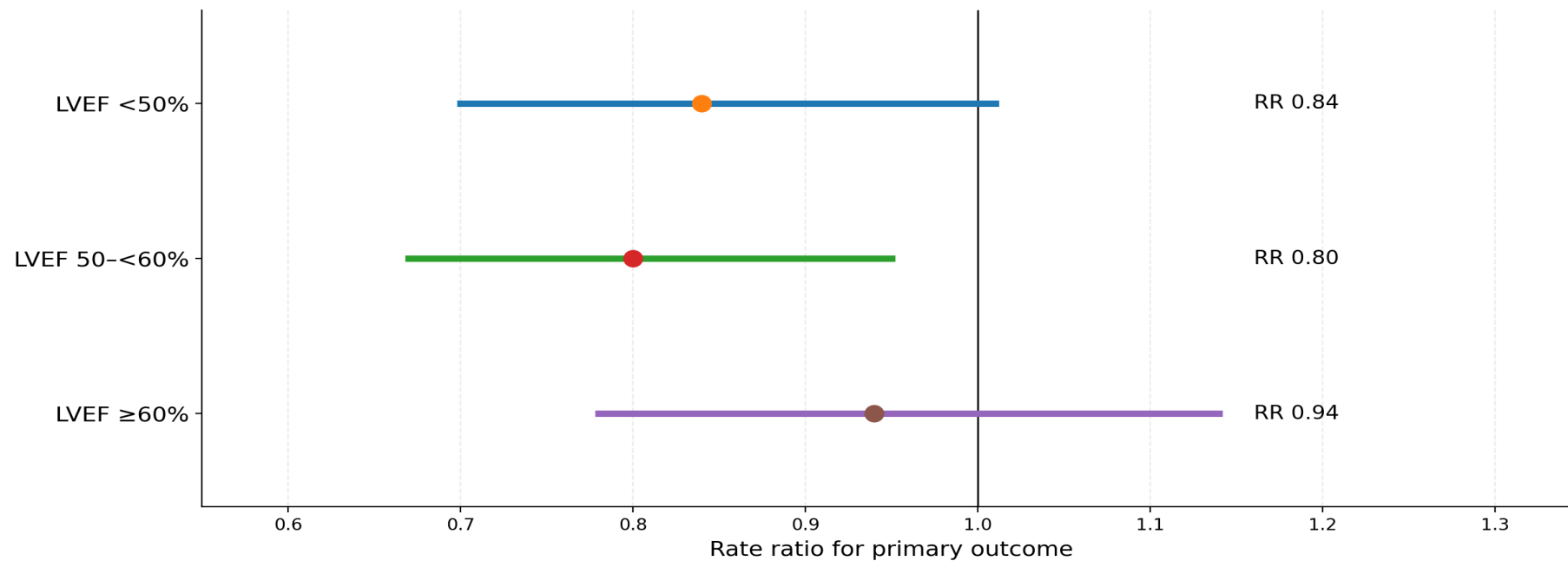


Interpretazione

P interaction = 0,70: nessuna evidenza di modificazione significativa dell'effetto per categorie di FE. Attenzione: beneficio non identico a ogni FE.



FINEARTS-HF: efficacy across the EF spectrum (adapted prespecified analysis)



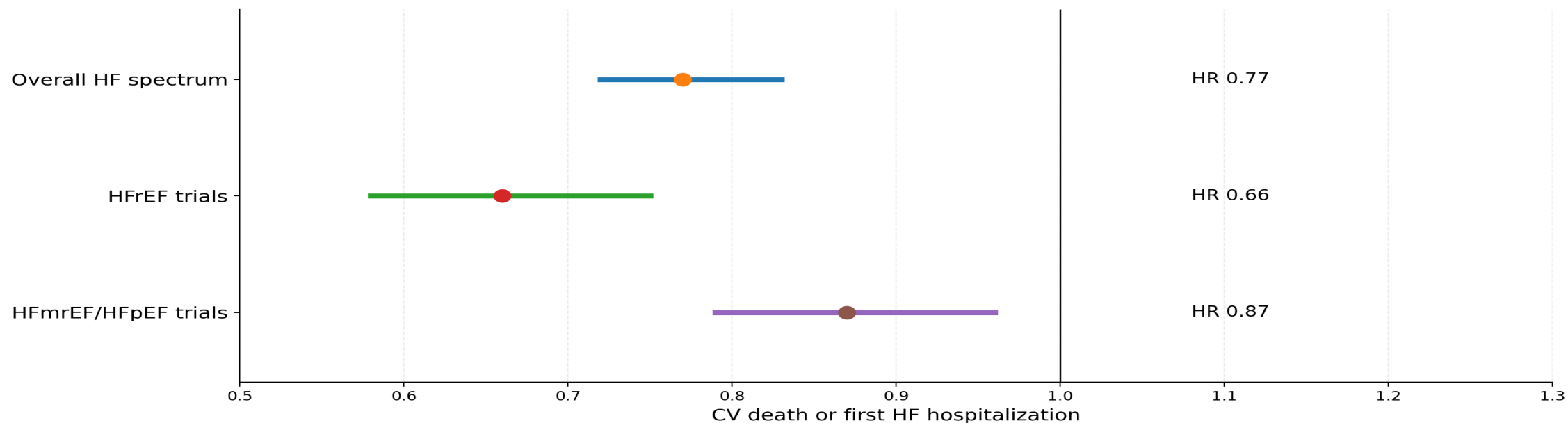
Interaction by EF category: $P=0.70$ (no significant effect modification). Whiskers approximate the published subgroup estimates; point estimates as reported in Circulation 2025.

Figura adattata dai dati pubblicati: Docherty KF et al. Efficacy and Safety of Finerenone Across the Ejection Fraction Spectrum in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the FINEARTS-HF Trial. Circulation. 2025.

Nadia Aspromonte

Beneficio lungo lo spettro della FE, ma più forte negli HFrEF (figura adattata)

Patient-level meta-analysis: benefit across EF, stronger in HFrEF (adapted)



Jhund et al., Lancet 2024; 13,846 patients. The overall effect was significant across the EF spectrum, with greater efficacy in HFrEF trials. Subgroup whiskers are schematic/adapted for presentation use; primary point estimates match the published meta-analysis.

Figura adattata dai dati pubblicati: Jhund PS et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: an individual patient-level meta-analysis. Lancet 2024;404:883-894.

Nadia Aspromonte

Beneficio presente, ma gradiente di effetto clinico

CV death o prima HF hospitalization

Fenotipo	HR	Lettura
HFrEF	0,66	beneficio più marcato
HFmrEF/HFpEF	0,87	beneficio più moderato

La biologia MR è trasversale; l'entità del beneficio clinico non è identica per ogni FE.

Lettura 1

La classe MRA riduce eventi HF/CV lungo la FE, ma l'effetto è più forte in HFrEF.

Lettura 2

Finerenone sostiene l'estensione in HFmrEF/HFpEF.

Lettura 3

Mortalità e safety restano i punti discriminanti.



SPIRIT-HF 2026: perché la molecola conta

20

spironolattone in HFpEF/HFmrEF non conferma una strategia generalizzata

Disegno

730 pazienti
HFpEF/HFmrEF
56 centri europei
follow-up 24 mesi

Risultato primario

Nessun miglioramento significativo
su ospedalizzazioni HF e morte
cardiovascolare.

Safety signal

Più ipotensione, eventi renali,
potassio elevato e ospedalizzazioni
totali nel gruppo spironolattone.

Interpretazione

Il dato non nega il MR pathway; conferma che sopra il 40% non basta dire “MRA”: serve distinguere molecola e fenotipo.

Fonte: ACC.26 Late-Breaking Clinical Trial news 2026; DZHK 2026

Nadia Aspromonte



La domanda clinica

MRA in HF: classe indipendente dalla frazione d'eiezione?

HFrEF

Spironolattone/epplerenone: beneficio prognostico robusto su mortalità e ospedalizzazioni.

HFmrEF

Area di transizione: effetto plausibile, più forte nella parte bassa dello spettro della FE.

HFpEF

Vecchia evidenza incerta con spironolattone; nuova evidenza positiva con finerenone.

FE $\geq 60\%$

Non esclusione automatica: serve fenotipo e safety.

Il blocco del recettore mineralcorticoide intercetta un pathway cardio-renale-metabolico trasversale alla FE, ma l'evidenza clinica è molecola-specifica.

Non solo FE: molecola, fenotipo, outcome, K/eGFR



Perché il target MR attraversa la FE

Aldosterone/MR: ritenzione sodica, infiammazione, fibrosi, asse cardio-renale-metabolico



Conseguenza clinica

La FE descrive il fenotipo emodinamico, ma non esaurisce biologia fibrotica, congestiva e cardio-renale: per questo gli MRA possono avere valore oltre l'HF_rEF.



Mappa delle evidenze lungo la FE

08

la classe è trasversale, ma il peso dell'evidenza cambia

≤40% HFrEF	41–49% HFmrEF	50–59% HFpEF	≥60% HFpEF alta
Steroidi forti	zona ponte HFrEF-like	finerenone positivo	selezione fenotipica
Evidenza massima mortalità + ospedalizzazioni	Evidenza crescente beneficio eventi HF	Riduzione worsening HF con FE ≥40%	Non “one size fits all” fenotipo congestizio/cardio-renale

La FE orienta il livello di evidenza; il fenotipo orienta la scelta del paziente.

Fonte: RALES 1999; EMPHASIS-HF 2011; TOPCAT 2014; FINEARTS-HF 2024; Jhund et al., Lancet 2024

Nadia Aspromonte



Barriere alla titolazione: safety come percorso

La persistenza terapeutica richiede monitoraggio strutturato e team multiprofessionale

Hypotension	Renal dysfunction	Electrolyte imbalance	Atrial fibrillation	Medication adherence	Physicians' understanding
					
- SGLT2i - MRA - β-blocker - ARNI	- β-blocker - SGLT2i - ARNI - MRA	- β-blocker - SGLT2i - ARNI - MRA	- β-blocker - SGLT2i - ARNI - MRA	- β-blocker - SGLT2i - ARNI - MRA	- β-blocker - SGLT2i - ARNI - MRA
- Dynamic monitoring of blood pressure - Adjust or halt medication titration in the event of notable hypotension or symptoms associated with shock	- Dynamic monitoring of renal function - Blood dialysis	- Dynamic monitoring of electrolytes - Endocrine evaluation - Sodium zirconium cyclosilicate (SZC)	- Anticoagulant therapy - Radiofrequency ablation	- Regular health education during hospitalization - Post discharge education - Financial support - Psychological counseling	- Regular monitoring of patients' improvement in cardiac function and complications - Offering appropriate educational courses, workshops, and materials - Regular professional theoretical training - Interventions led by cardiologists, NPs, and pharmacists

American Journal of Cardiovascular Drugs (2024) 24:329–342

8

Barriere cliniche

Ipotensione
Disfunzione renale
Iperkaliemia/elettroliti
Fibrillazione atriale

Barriere di sistema

Aderenza terapeutica
Educazione del paziente
Competenze del team
Follow-up post-dimissione

Soluzione

Protocollo K/eGFR
Visita/controllo precoce
Telemedicina e nurse-led titration
Audit su sospensioni evitabili



MRA appropriato, sicuro, persistente

La sicurezza non è solo proprietà del farmaco: è proprietà del percorso

MRA

APPROPRIATO

SICURO

PERSISTENTE

Evidenza

RALES • EPHESUS
EMPHASIS-HF • FINEARTS-
HF

Linee guida

ESC • AHA/ACC/HFSA
Indicazioni e classi di
raccomandazione

Sicurezza

K • eGFR • PA
Interazioni e iperkaliemia

Organizzazione

Bundle • clinic
Clinical decision support

Misurazione

KPI • audit • esiti
Persistenza, sospensioni, eventi renali/K



Risposta critica alla domanda

03

MRA “EF-independent”? Sì come pathway, no come beneficio uniforme

Sì: pathway trasversale

Il recettore mineralcorticoide contribuisce a congestione, fibrosi, infiammazione, danno renale e rimodellamento lungo tutto lo spettro HF.

Ma non in modo assoluto

L'effetto clinico è più forte e prognostico nell'HFrEF. Sopra il 40% è soprattutto riduzione di eventi HF e dipende dalla molecola.

Conclusione pratica

MRA fenotipo-guidato: FE + congestione + CKD/ diabete + rischio eventi + K⁺/eGFR.

Gli MRA sono sempre più “EF-transversal”, ma non ancora completamente “EF-agnostic”.



Take-home messages

29

cosa portare nella pratica clinica

- 1 Gli MRA non sono più confinati all'HFrEF.
- 2 La classe intercetta un pathway cardio-renale-metabolico trasversale alla FE.
- 3 L'indipendenza dalla FE è relativa: più forte in HFrEF, più fenotipo-guidata sopra il 40%.
- 4 Nell'HFrEF: spironolattone/eplerenone restano pilastri prognostici.
- 5 Nell'HFmrEF/HFpEF: il dato più moderno e solido riguarda finerenone.
- 6 La sicurezza dipende da monitoraggio K⁺/eGFR e appropriatezza del setting.

MRA oltre l'HFrEF, ma con medicina di precisione: molecola, fenotipo, K⁺/eGFR e outcome atteso.

Nadia Aspromonte

