

I pazienti con scompenso cardiaco hanno un minore rischio di ospedalizzazione e morte quando trattati con antialdosteronici

Patients with heart failure experience fewer hospitalizations and reduced mortality when treated with mineralocorticoid receptor antagonists.

ALICE SERAFINI^{1,2}, LINDA SPEER³, PETER K. KUROTSCHKA⁴

¹Dipartimento di Cure primarie, Ausl Modena, Italia; ²Dipartimento di Scienze biomediche, metaboliche e neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia; ³Department of Family medicine, The University of Toledo College of medicine and life sciences, Toledo, Ohio, Usa; ⁴Department of General practice, University Hospital Würzburg, Germany.

E-mail: kurotschka_p@uku.de

Domanda clinica. Il trattamento dello scompenso cardiaco con antagonisti dei recettori mineralcorticoidi (antialdosteronici) steroidei o non steroidei determina una riduzione dei ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco e della mortalità cardiovascolare?

Punto chiave. Questa meta-analisi su dati di pazienti individuali conferma che gli antialdosteronici steroidei (spironolattone ed eplerenone) riducono i ricoveri ospedalieri nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e conservata e riducono la mortalità cardiovascolare e la mortalità per tutte le cause nei pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta. L'antialdosteronico non steroideo finerenone riduce il rischio di mortalità nei pazienti con frazione di eiezione lievemente ridotta o conservata. Tuttavia, si osserva un aumento di iperkaliemia grave di circa 1,5 punti percentuali.

Finanziamento: nessun finanziamento specifico.

Disegno dello studio: meta-analisi su dati di pazienti individuali di studi sperimentali randomizzati controllati (Rct).

Livello di evidenza: 1a.

Setting: qualsiasi.

Sinossi. Questo studio presenta una meta-analisi basata su dati individuali* di 13.846 pazienti¹, provenienti da 4 ampi studi randomizzati e controllati sul trattamento con antagonisti del recettore mineralcorticoidi (Mra, o antialdosteronici) rispetto al placebo²⁻⁵. L'obiettivo era valutare la riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e della mortalità cardiovascolare in pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione (FE) ridotta (40% o meno), scompenso cardiaco con FE lievemente ridotta (41%-49%) e scompenso cardiaco con FE conservata (50% o più). Lo studio includeva due Mra steroidei (spironolattone ed eplerenone) e un Mra non steroideo (finerenone). Quest'ultimo è stato utilizzato in studi condotti su pazienti con FE preservata o lievemente ridotta, poiché nello studio TOPCAT, incluso nella meta-analisi, non ha dimostrato benefici nei pazienti con FE ridotta⁴.

Le caratteristiche basali dei pazienti in studio erano ben bilanciate. Gli esiti primari considerati sono stati il tempo alla prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco o alla morte per eventi cardiovascolari. Si è osservata una eterogeneità tra gli studi riguardo agli effetti del trattamento con Mra su questo esito composito: il beneficio era maggiore nei pazienti con FE ridotta rispetto a quelli con FE solo lievemente ridotta o conservata (hazard ratio** [HR] aggregato 0,66; IC 95% 0,59-0,73 vs HR 0,87; IC 95% 0,79-0,95). Per quanto riguarda la morte cardiovascolare come esito separato, il beneficio degli Mra è risultato significativo nei pazienti con FE ridotta, ma non in quelli con FE lievemente ridotta o FE conservata (HR 0,72; IC 95% 0,63-0,82 vs HR 0,92; IC 95% 0,60-1,05). Per la mortalità per tutte le cause, l'effetto è stato simile tra i gruppi.

L'effetto degli Mra sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco è risultato significativo (rischio relativo** [RR] 0,60; IC 95% 0,52-0,69 per scompenso con FE ridotta; RR 0,82; IC 95% 0,74-0,90 per per scompenso con FE lievemente ridotta o conservata, rispettivamente).

Sono stati inoltre valutati gli effetti avversi nei pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di Mra: l'iperkaliemia grave (definita come potassiemia >6,0 mmol/L) è risultata più frequente nei pazienti trattati con Mra rispetto a quelli trattati con placebo (odds ratio** [OR] 2,27; IC 95% 2,02-2,56), con una differenza di rischio assoluto dell'1,5%.

Contesto italiano. Tutti gli Mra citati in questa meta-analisi sono prescrittibili dai Mmg in regime di rimborsabilità totale a carico del Ssn (Fascia A).

Secondo i dati di Health Search⁶, un database privato ma alimentato da un campione di Mmg italiani, nel 2020 la prevalenza media dello scompenso cardiaco a livello italiano era dell'1,2%, in lieve crescita rispetto agli anni precedenti. Non esistono studi che abbiano esaminato sul territorio nazionale i trattamenti farmacologici ricevuti dai pazienti con scompenso cardiaco. Uno studio condotto nel 2020 su dati amministrativi della Regione Veneto ha evidenziato co-

me il 50% dei pazienti dimesso dall'ospedale con una diagnosi di scompenso cardiaco era in terapia con un antialdosteronico⁷, mentre uno studio condotto qualche anno prima (2013) sempre nella stessa regione ma nel setting delle cure primarie ha rilevato che soltanto il 30% dei pazienti affetti da scompenso cardiaco risultava in trattamento con questi farmaci⁸. Questi risultati suggeriscono come probabilmente in Italia gli antialdosteronici siano prescritti preferenzialmente a pazienti con forme di scompenso cardiaco più gravi, mentre sulla base dei risultati di questa meta-analisi può essere ragionevole incentivare il loro utilizzo anche nei pazienti con frazione di eiezione conservata o solo lievemente ridotta.

Una selezione di POEMs è gratuitamente concessa a Il Pensiero Scientifico Editore da Wiley-Blackwell Inc. È possibile abbonarsi alla newsletter Va' Pensiero per ricevere i POEMs del mese in lingua italiana direttamente sul proprio indirizzo e-mail (<https://pensiero.it/va-pensiero>).

Per avere accesso a tutti i POEMs in lingua inglese e ad altre risorse per un aggiornamento professionale basato sulle evidenze, quelle che vale la pena conoscere, informati su Essential Evidence Plus (<https://EssentialEvidencePlus.com>).

Note

*Le meta-analisi su dati individuali dei pazienti (*individual patient meta-analysis*) utilizzano i dati grezzi di ogni singolo paziente provenienti dagli studi inclusi, mentre le meta-analisi di dati aggregati si basano sui risultati riassuntivi (es., medie, hazard ratio) riportati nelle pubblicazioni⁹. Il vantaggio principale delle meta-analisi su dati individuali dei pazienti è la possibilità di eseguire analisi più dettagliate e personalizzate, come esplorare sottogruppi specifici, aggiustare per variabili confondenti, e utilizzare modelli statistici uniformi. Questo consente maggiore precisione e flessibilità, migliorando l'interpretazione dei risultati rispetto ai dati aggregati, che sono limitati a ciò che è stato pubblicato.

**Hazard ratio (HR), Rischio relativo (RR) e Odds ratio (OR) sono delle misure di rischio relativo interpretabili in maniera simile. Se =1 il rischio dell'esito clinico in studio nel gruppo di intervento è uguale a quello del gruppo di controllo, se <1 il rischio è ridotto, se >1 il rischio è aumentato.

Bibliografia

1. Jhund PS, Talebi A, Henderson AD, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: an individual patient level meta-analysis. *Lancet* 2024; 404: 1119-31.
2. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
3. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
4. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SE, et al.; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383-92.
5. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al.; FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2024; 391: 1475-85.
6. XVI Report Health Search. Disponibile su: <https://report.healthsearch.it/> [ultimo accesso 26 novembre 2024].
7. Degli Esposti L, Perrone V, Sangiorgi D, et al. Heart failure in the Veneto region of Italy: analysis of therapeutic pathways and the utilization of healthcare resources. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2020; 20: 499-505.
8. Cancian M, Battaglia A, Celebrano M, et al. The care for chronic heart failure by general practitioners. Results from a clinical audit in Italy. *Eur J Gen Pract* 2013; 19: 3-10.
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: e1-34.