

## **I BENEFICI DI SEMAGLUTIDE NEI PAZIENTI OBESI CON SCOMPENSO CARDIACO A FRAZIONE D'EIEZIONE PRESERVATA: I RISULTATI DELLO STUDIO STEP-HFPEF**

**Francesco Radico e Raffaele De Caterina**

**Keywords: scompenso cardiaco; frazione d'eiezione preservata; HFpEF; semaglutide; GPL-1 agonisti.**

Semaglutide, farmaco antidiabetico agonista del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1), induce un miglioramento della sintomatologia e della capacità funzionale, oltre che una maggiore perdita di peso rispetto al placebo, in soggetti obesi con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF). Questi gli interessanti risultati del trial randomizzato STEP-HFpEF, recentemente presentati all'annuale congresso dell'*European Society of Cardiology* (ESC) e contestualmente pubblicati sulla prestigiosa rivista *The New England Journal of Medicine*.

Si tratta di uno studio multicentrico coinvolgente 96 centri distribuiti in 13 Paesi di Asia, Europa, Nord-America e Sud-America, che ha arruolato 529 pazienti non diabetici con HFpEF (frazione d'eiezione ventricolare sinistra >45% e classe NYHA II-IV), indice di massa corporea (BMI) maggiore di 30 kg/m<sup>2</sup>, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-CSS) minore di 90 (il punteggio va da 0 a 100, e valori elevati indicano minore gravità dei sintomi e minore limitazione funzionale). I pazienti sono stati randomizzati a semaglutide sottocutanea al dosaggio di 2.4 mg a settimana o placebo per 52 settimane.

L'età media era di circa 69 anni, si è registrata un'elevata prevalenza di sesso femminile (56%), peso e BMI medi sono risultati rispettivamente 105 kg e 37,0 kg/m<sup>2</sup>. Il 66% dei pazienti era in classe NYHA II, con un KCCQ-CSS medio di 58 punti e distanza media percorsa al test del cammino dei 6 minuti (6MWT) di 320 metri.

Entrambi gli endpoint primari dello studio sono stati raggiunti: rispetto al placebo, semaglutide è difatti risultato associato a un miglioramento significativo dei sintomi legati

allo scompenso cardiaco al KCCQ-CSS (16.6 vs 8.7;  $p < 0.001$ ) e a una maggiore riduzione del peso corporeo (-13.3% vs -2.6%;  $p < 0.001$ ).

Inoltre, per quanto riguarda gli endpoint secondari, il trattamento con semaglutide è risultato associato a un miglioramento della performance al 6MWT (21.5 metri rispetto agli 1.2 metri nel gruppo placebo;  $p < 0.001$ ) e, sebbene lo studio non fosse potenziato per rilevare differenze negli esiti clinici, a risultati migliori nei confronti previsti dall'endpoint composito gerarchico (morte per tutte le cause a 57 settimane, episodi di scompenso cardiaco acuto a 57 settimane e variazioni di KCCQ-CSS e 6MWD rispetto al basale a 52 settimane) con *win ratio* di 1.72 (95% CI, 1.37 – 2.15;  $p < 0.001$ ). Infine, il trattamento con semaglutide è risultato associato ad una riduzione significativa della proteina C reattiva (PCR) e dell'NT-proBNP. In termini di sicurezza, l'incidenza di eventi avversi è risultata addirittura inferiore nel braccio semaglutide rispetto al placebo.

Questi risultati aprono quindi a nuove opzioni terapeutiche nell'ambito dei pazienti con HFpEF e concomitante obesità, fenotipo peraltro frequente in questi casi. Sebbene l'efficacia nella riduzione del peso fosse un risultato prevedibile in considerazione del meccanismo d'azione della semaglutide che aumenta la sensibilità all'insulina, inibisce la produzione di glucagone e aumenta il senso di sazietà, molto interessante è il miglioramento dei sintomi e della qualità di vita dei pazienti, indicato da un miglioramento del KCCQ-CSS di ben 8 punti rispetto al placebo (sacubitril-valsartan, SGLT2-i e spironolattone nei precedenti trial su HFpEF non avevano superato i 2 punti di miglioramento). L'entità di tale effetto potrebbe non essere completamente attribuibile alla sola perdita di peso, noto fattore concomitante dell'HFpEF. Questo dato ha dato adito a speculazioni su quali possano essere i meccanismi responsabili del beneficio clinico. La documentata riduzione della PCR suggerirebbe un effetto inibitorio sui meccanismi pro-infiammatori correlati al grasso viscerale, mentre la riduzione dei livelli di NT-proBNP lascia ipotizzare un miglioramento della performance cardiaca.

Ovviamente lo studio è limitato dal numero ridotto di pazienti arruolati che non ha permesso di valutare *end-point* clinici più solidi. Tuttavia, gli effetti positivi evidenziati dai precedenti trial sugli agonisti del GLP-1 nei pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare, rappresentano un background molto promettente, come lo era stato per gli inibitori di SGLT2. Seguiranno pertanto trial randomizzati di maggiori dimensioni dosati su end-point clinici maggiori.

## Bibliografia

1. Kosiborod MN, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med. 2023 Sep 21;389(12):1069-1084.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622681>

2. Kosiborod MN, et al. Design and Baseline Characteristics of STEP-HFpEF Program Evaluating Semaglutide in Patients With Obesity HFpEF Phenotype. JACC Heart Fail. 2023 Aug;11(8 Pt 1):1000-1010.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37294245/>