

## RISCHIO CV IN PAZIENTI CON DMT<sub>2</sub> IN TERAPIA CON DPP-IV INIBITORI: STUDI A CONFRONTO

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

La valutazione dell'efficacia e sicurezza dei farmaci anti-diabetici orali nel DMT<sub>2</sub> rappresenta sicuramente un argomento di interesse in continuo aggiornamento, soprattutto se consideriamo come *outcome* primario la mortalità e il rischio cardiovascolare (CV).

Scopo di questa rassegna è il confronto tra tre importanti studi sul rischio e mortalità CV nei pazienti in terapia con diversi inibitori della DPP-IV.

Lo studio **EXAMINE** (1) ha valutato in 2701 pazienti (vs 2679 con *placebo*) con sindrome coronarica acuta nei 15-90 giorni precedenti l'arruolamento, l'effetto dell'**alogliptin** sul rischio di comparsa dei maggiori eventi CV (morte, infarto miocardico acuto –IMA– non fatale, *ictus* non fatale).

Lo studio **SAVOR-TIMI** (2) ha studiato per una mediana di 2.1 anni 8220 pazienti in terapia con **saxagliptin** (vs 8212 con *placebo*) con *endpoint* primari: morte per patologia CV, IMA e *ictus*.

Lo studio **TECOS** (3) ha valutato per una mediana di 3.0 anni 7332 pazienti in terapia con **sitagliptin** (vs 7339 con *placebo*) con *endpoint* primari: morte per malattia CV, IMA non fatale, *ictus* non fatale e ospedalizzazione per angina instabile. La tabella 1 mette a confronto i criteri di inclusione dei tre studi e la tabella 2 le caratteristiche basali.

**Tabella 1**  
Criteri di inclusione

	SAVOR-TIMI	EXAMINE	TECOS
<b>Rischio CV</b>	Malattia CV comparsa dopo i 40 anni (55 anni nei maschi e 60 anni nelle donne), con almeno uno dei seguenti fattori di rischio: ipertensione, dislipidemia e fumo	Sindrome coronarica acuta insorta nei 15-90 giorni precedenti la randomizzazione	Storia di malattia coronarica, malattia ischemica vasculo-cerebrale, malattia aterosclerotica periferica, in pazienti con età > 50 anni
<b>HbA1c (%)</b>	6.5-12	6.5-11 (7-11 se trattati con insulina)	6.5-8.0

**Tabella 2**  
Caratteristiche basali

	SAVOR-TIMI	EXAMINE	TECOS
<b>Età media</b> (anni)	65	61	66
<b>Mediana di durata di malattia</b> (anni)	10.3	7.3	10.0
<b>HbA1c media basale</b> (%)	8.0	8.0	7.2
<b>Iperensione</b> (%)	82	83	86
<b>Dislipidemia</b> (%)	71	Non riportato	77
<b>Fumatori</b> (%)	Non riportato	14	11
<b>Insufficienza cardiaca precedente</b> (%)	13	28	18
<b>Mediana di durata del follow-up</b> (anni)	2.1	1.5	3.0

Caratteristica comune dei tre studi è la valutazione della sicurezza CV delle diverse molecole effettuata in maniera il più possibile indipendente dalla loro azione sulla glicemia. Infatti, il requisito fondamentale era che le due popolazioni avessero minime differenze nei valori glicemici, ovvero dovessero entrambe essere a *target* secondo quanto previsto dalle Linee Guida ADA, EASD e IDF, cui gli sperimentatori facevano riferimento.



Questo requisito imponeva, per raggiungere l'obiettivo terapeutico, di modificare la terapia, sia aumentando la dose che aggiungendo un nuovo farmaco:

- nello studio SAVOR-TIMI il 23.7% dei pazienti in terapia con saxagliptin ha richiesto l'aggiunta di un ulteriore farmaco ipoglicemizzante e il 5.5% di terapia insulinica;
- nello studio TECOS è stato documentato un minor ricorso a ulteriori farmaci per il compenso metabolico (sia ipoglicemizzanti orali che insulina) tra i pazienti in trattamento con sitagliptin rispetto ai pazienti trattati con *placebo*.

La tabella 3 illustra i risultati dei tre studi.

Tabella 3			
Risultati dei tre studi			
	SAVOR-TIMI	EXAMINE	TECOS
<b>Variazione media della HbA1c rispetto al placebo</b>	- 0.2 (p < 0.001)	- 0.36 (IC95% - 0.43, - 0.28)	- 0.29 (IC95% - 0.32, - 0.27)
<b>Endpoint primari</b>	Morte CV, IMA non fatale o <i>ictus</i> non fatale	Morte CV, IMA non fatale o <i>ictus</i> non fatale	Morte CV, IMA non fatale o <i>ictus</i> non fatale, ospedalizzazione per angina instabile
<b>Hazard ratio (HR) per outcome primario</b>	1.00 (p = 0.99)	0.96 (p = 0.315)	0.98 (p = 0.64)
<b>HR per tutte le cause di morte</b>	1.11 (p = 0.15)	0.88 (p = 0.23)	1.01 (p = 0.88)
<b>HR per ospedalizzazione per insufficienza cardiaca</b>	1.27 (p = 0.009)	1.19 (p = 0.23)	1.00 (p = 0.98)
HR 0-1 = a favore del trattamento; HR 1-2 = a favore del placebo			

Nello studio SAVOR-TIMI il **rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca** era **aumentato** del 27% durante il trattamento con **saxagliptin** (HR 1.27).

Nello studio EXAMINE in pazienti con recente episodio di sindrome coronarica acuta, il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca era aumentato durante il trattamento con alogliptin (HR 1.19), ma il dato non ha raggiunto la significatività statistica.

Nello studio TECOS non si rileva un aumento di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, rischio CV e morte durante il trattamento con sitagliptin (HR 1.00).

Prima di questi studi l'associazione tra l'incidenza di rischio CV e l'impiego di inibitori della DPP-IV era stata valutata cumulativamente, attraverso metanalisi e non con singoli studi appositamente disegnati per le singole molecole. Questi differenti risultati non possono trovare spiegazione nelle popolazioni selezionate, perfettamente comparabili, sia per il pregresso rischio CV che per il controllo glicemico. Anche le valutazioni del rischio CV risultano comparabili nei tre studi, sia dal punto di vista temporale che metodologico (4).

Quando si vogliono analizzare le possibili cause di eventuali effetti collaterali o pleotropici dei diversi farmaci, è importante studiare il diverso metabolismo e la farmacocinetica delle singole molecole. Il risultato dell'aumentata ospedalizzazione per scompenso CV con il saxagliptin, diversamente da quanto osservato con sitagliptin e alogliptin, potrebbe essere correlato al suo esclusivo metabolismo epatico. Inoltre, è diversa la modificazione strutturale dei tre farmaci nel corso del processo di eliminazione, per tutti esclusivamente renale: saxagliptin presenta una conformazione simile alla molecola originaria per il 12-29% e diversa per il 21-52%, mentre alogliptin e sitagliptin vengono escreti immutati rispettivamente per il 70% e 80% (5). La formazione di molecole intermedie potrebbe spiegare diversi effetti. Per tale conferma sono necessari ulteriori studi, ma il dato clinico va preso nella sua interezza ed è il motivo fondante della comunicazione di allerta della FDA del novembre 2014.

In **conclusione**, dal confronto dei tre studi il **sitagliptin, a parità di compenso metabolico, non determina un incremento del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con elevato rischio CV**, tuttavia sono necessari ulteriori studi per una corretta interpretazione dei diversi comportamenti delle altre molecole (4).

#### **Bibliografia**

1. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* [2013, 369: 1317-26](#).
2. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2013, 369: 1327-35](#).
3. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2015, 373: 232-42](#).
4. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* [2016, 1: 126-35](#).
5. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* [2011, 13: 7-18](#).