

NOVITÀ SU DAPAGLIFLOZIN

Al congresso annuale dell'American Diabetes Association (ADA) sono state rese note una serie di interessanti novità sul farmaco dapagliflozin, inibitore di SGLT-2.

Una nuova analisi dello studio DAPA-HF (1)

Nello studio DAPA-HF (*Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*, 2), condotto in 4744 pazienti con scompenso cardiaco e ridotta frazione di eiezione (FE), dapagliflozin ha ridotto il peggioramento dell'insufficienza cardiaca e la morte per cause cardio-vascolari (CV). Va sottolineato che il 55% dei soggetti inseriti nello studio non era affetto da diabete mellito tipo 2 (DM2). In un'analisi dello studio, si è voluto analizzare se dapagliflozin avesse ridotto l'insorgenza di DM nei soggetti senza patologia diabetica. Il risultato è stato che il trattamento con **dapagliflozin 10 mg ha ridotto il rischio di insorgenza di DM del 32%**. Dei 2605 partecipanti senza DM2, 157 hanno sviluppato DM, 93 soggetti con *placebo*, 64 con dapagliflozin. L'insorgenza di diabete è stata definita o a seguito dell'inizio di un farmaco per il trattamento del diabete o con il riscontro di due valori di HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol) in due visite consecutive post-randomizzazione. La cosa interessante è che il farmaco non ha indotto una riduzione significativa di HbA1c nei soggetti senza diabete, scongiurando l'effetto mascheramento sempre possibile in studi di questo tipo.

I soggetti che hanno maggiormente beneficiato sullo sviluppo di DM sono stati quelli con età ≤ 65 anni (nei quali la riduzione del DM è stata del 56%) e coloro che grazie al trattamento con il farmaco attivo hanno avuto maggior riduzione dell'NT-pro-BNP.

Saranno necessari ulteriori studi per dimostrare il mantenimento di questo effetto nel tempo.

Commento

Sulla base proprio dei risultati dello studio DAPA-HF, l'FDA ha approvato lo scorso maggio l'impiego di dapagliflozin per il trattamento dell'insufficienza cardiaca con ridotta FE anche nelle persone senza diabete. Quali sono stati i motivi di questa approvazione?

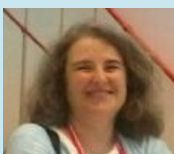
Il 50% dei pazienti con scompenso cardiaco vanno incontro a morte entro 5 anni dalla diagnosi. Lo studio DAPA-HF è stato il primo a valutare un inibitore SGLT-2 per il trattamento dello scompenso cardiaco in aggiunta allo *standard* di cura, in una popolazione di pazienti con classe NYHA II – IV con e senza DM2: dapagliflozin ha dimostrato di essere efficace nel migliorare la prognosi e la qualità di vita dei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta.

I risultati dello studio DAPA HF hanno mostrato:

- dapagliflozin in aggiunta allo *standard* di cura riduce significativamente rispetto al *placebo* del 26% il rischio di *end-point* composito primario determinato da morte per causa CV o peggioramento dello scompenso cardiaco (definito come ricovero ospedaliero o necessità di una visita urgente);
- una riduzione in ognuno dei singoli componenti dell'*end-point* composito: riduzione significativa del 30% del rischio di manifestazione di un primo episodio di peggioramento dello scompenso cardiaco e riduzione del 18% del rischio di decesso per cause CV.

L'effetto di dapagliflozin sull'*end-point* composito primario si è dimostrato coerente in tutti i sottogruppi analizzati. Cosa di non poco conto è stato il significativo miglioramento degli esiti clinici, quali miglioramento dei sintomi riferiti (migliore qualità di vita e maggiori possibilità di sentirsi bene).

Va sottolineata infine la riduzione significativa della mortalità per tutte le cause del 17% nei pazienti in trattamento con dapagliflozin.



Un'analisi *post-hoc* di DECLARE-TIMI 58, che ha dato forti evidenze di protezione a livello renale (3)

Nello studio DECLARE sono stati valutati 17160 pazienti con DM2, di cui 10186 senza malattia CV aterosclerotica accertata, seguiti per una mediana di 4.2 anni. Nella analisi per l'esito primario di sicurezza, dapagliflozin ha soddisfatto il criterio pre-specificato di non inferiorità rispetto a *placebo* per gli eventi cardiaci maggiori (morte CV, *ictus* non fatale, infarto non fatale) e ha ridotto il tasso di mortalità CV o ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Gli eventi avversi (compresi quelli gravi) sono stati minori nei soggetti in trattamento con dapagliflozin rispetto a quelli in trattamento con *placebo*.

I punti di forza dello studio DECLARE sono la casistica particolarmente ampia, il *follow-up* di quasi 5 anni, il coinvolgimento di 33 nazioni, tra cui l'Italia, e l'inclusione una popolazione particolarmente rappresentativa della pratica clinica ambulatoriale, poiché circa il 60% dei pazienti inclusi erano senza patologia CV al basale.

Il beneficio clinico dimostrato sullo scompenso cardiaco associato all'eccellente profilo di sicurezza e tollerabilità è di particolare importanza, considerato anche che in Italia lo scompenso cardiaco è la prima causa di ricovero.

Al convegno americano sono stati presentati i risultati riguardanti l'*end-point* renale composito: declino di almeno il 40% della funzione renale, malattia renale terminale, morte per cause renali o CV. **Il gruppo in trattamento con dapagliflozin ha dimostrato una significativa riduzione del declino della funzione renale**, indipendentemente dalla funzione renale di partenza e dalla presenza o meno di malattia CV.

La conclusione degli autori è che non solo l'impiego di dapagliflozin costituisce un'importante opzione per la prevenzione della malattia renale cronica, ma costituisce anche una strategia terapeutica nei pazienti affetti da DM2 con malattia renale cronica.

Commento

Le applicazioni pratiche che derivano da questi dati sono veramente tante e tutte molto interessanti: dall'assodato trattamento del DM2 alla prevenzione delle complicanze cardio-renali nei pazienti con diabete ma anche alla cura dei pazienti con scompenso cardiaco o con malattia renale cronica senza diabete. Nei fatti tanta speranza non solo per curare ma anche per prevenire e forse rallentare l'incremento costante e apparentemente inarrestabile finora del DM2, ma anche delle malattie degenerative del miocardio e del rene.

Publicato per gentile concessione dell'Editore di PharmaStar

Bibliografia

1. Inzucchi S, et al. Effect of Dapagliflozin on the incidence of diabetes: a prespecified exploratory analysis from DAPA-HF. ADA [2020: abstract 271-OR](#).
2. McMurray JJV, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med [2019, 381: 1995-2008](#).
3. Raz I, et al. Effect of dapagliflozin on risk for fast decline in EGFR: analyses from the DECLARE-TIMI 58 trial. ADA [2020: abstract 303-OR](#).