

Gli inibitori SGLT2 oltre il diabete; nuovi orizzonti per la terapia dello scompenso

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2, gliflozine) sono una classe di farmaci ipoglicemizzanti orali di introduzione relativamente recente, che agiscono a livello renale riducendo il riassorbimento tubulare di glucosio, e inducendo quindi un aumento della diuresi principalmente su base osmotica. Essi sono caratterizzati, oltre che da un'indubbia efficacia euglicemizzante, anche da effetti di protezione renale e cardiovascolare, con particolare efficacia nella prevenzione dello scompenso cardiaco, prima causa di ospedalizzazione nel paziente diabetico. L'ipotesi, nata da sottoanalisi dei trial registrativi condotti in popolazioni diabetiche (EMPA-REG OUTCOME per empagliflozin, DECLARE-TIMI-58 per dapagliflozin, e CANVAS per canagliflozin), che la prevenzione degli episodi di scompenso cardiaco potesse essere indipendente dalla riduzione della glicemia ha posto le basi per ulteriori studi intrapresi in pazienti con scompenso cardiaco ma senza diabete, al fine di dimostrare un beneficio prognostico. Il primo di questi studi ad essere completato è stato il DAPA-HF, i cui risultati sono stati recentemente presentati all'ultimo congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC) e contestualmente pubblicati sul New England Journal of Medicine.

In questo studio, oltre 4700 pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta ($FE < 40\%$, classe NYHA II-IV) sono stati randomizzati a dapagliflozin 10 mg o placebo per un periodo di 18 mesi, in aggiunta alla terapia ottimizzata anti-scompenso. La maggior parte dei pazienti arruolati (55%) non era affetta da diabete. L'endpoint primario, costituito da un composito di morte cardiovascolare e peggioramento dello scompenso (ospedalizzazione per scompenso o necessità di introduzione di terapia diuretica endovenosa), si è manifestato in percentuale significativamente minore (del 26%) dei pazienti in terapia con dapagliflozin rispetto a quelli del gruppo placebo (16.3 vs 21.2%; HR 0.74, 95% CI 0.59-0.83, $p < 0,001$), con un NNT (number needed to treat) particolarmente favorevole, pari a 21. Sono risultati significativamente ridotti con dapagliflozin anche i singoli componenti dell'endpoint primario: la morte cardiovascolare si è ridotta del 18% rispetto al placebo (9.6 vs 11.5%; HR 0.82; 95% CI 0.69-0.98), così come si è ridotta la morte per tutte le cause (11.6 vs 13.9%, HR 0.83; 95% CI 0.71-0.97), e il tasso di ospedalizzazioni per scompenso (10.0 vs 13.7%; HR 0.70; 95% CI 0.59-0.83). È interessante notare come all'analisi di interazione, i risultati siano risultati coerenti per tutti i vari outcomes primari e secondari analizzati, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete e dai livelli basali di emoglobina glicosilata, a supporto appunto dell'ipotesi di effetti cardioprotettivi del farmaco indipendenti dall'azione ipoglicemizzante. Anche la sicurezza del farmaco si è confermata ottimale: la frequenza di eventi avversi legati a ipovolemia, peggioramento della funzionalità renale e ipoglicemia è risultata molto bassa, e non differiva tra gruppo in trattamento e placebo.

Tali risultati, in attesa di conferme anche da altri trial in corso con altre molecole, come come EMPIRE HF con

empagliflozin, aprono quindi nuovi scenari nella terapia dello scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta, già recentemente rinvigorita dall'introduzione degli ARNI (Angiotensin Receptors Neprylisin Inhibitors). Sono inoltre in corso studi paralleli in pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata.

Fonte

McMurray J. N Engl J Med. 2019 Sep 19. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.