

Dapagliflozin riduce il tasso di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco in pazienti con diabete mellito di tipo 2

Lo studio DECLARE-TIMI 58

Fonti: N Engl J Med. 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389

Lancet. 2018 Nov 9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X

Dapagliflozin, farmaco ipoglicemizzante orale appartenente alla classe degli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), oltre a ridurre e normalizzare la glicemia, si è dimostrato sicuro in termini di eventi cardiovascolari, riducendo in maniera sostanziale anche il tasso di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Sono questi i risultati principali dello studio DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events)-TIMI 58, da poco presentato al congresso annuale dell'*American Heart Association*, tenutosi lo scorso Settembre a Chicago. I dati sono stati pubblicati in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*.

Questo trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, è stato disegnato per valutare l'effetto di dapagliflozin sugli eventi cardiovascolari in pazienti **con diabete di tipo 2 ad elevato rischio**, comprendenti sia quelli con soli fattori di rischio cardiovascolari multipli che quelli con malattia cardiovascolare già conclamata. 17160 pazienti sono stati randomizzati a ricevere dapagliflozin al dosaggio di 10 mg/die o placebo, e seguiti nel tempo, sino ad un follow-up medio di 4.2 anni. L'assunzione del farmaco ha ridotto significativamente, del 17%, rispetto al placebo, uno dei due endpoint primari di efficacia, cioè la combinazione di ospedalizzazioni e decessi per scompenso cardiaco (4.9% vs. 5.8%; HR 0.83 [95% CI 0.73-0.95], p=0.005). Questa differenza era stata prevalentemente trainata da una riduzione del 27% nel rischio di ospedalizzazioni (HR 0.73; 95% CI 0.61-0.88). Per quanto riguarda l'altro endpoint primario di efficacia, gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), ovvero morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus, non si sono ridotti in maniera statisticamente significativa con dapagliflozin rispetto al placebo (8.8% vs 9.4%; HR 0.93 [95% CI 0.84-1.03], p=0.17). Dapagliflozin non ha determinato un tasso inferiore di morte cardiovascolare o morte per qualsiasi causa rispetto al placebo, ma ha ridotto significativamente gli eventi avversi di natura renale (nefropatia di nuova diagnosi o peggioramento di quella preesistente), che si sono osservati nel 4.3% dei pazienti del gruppo dapagliflozin e nel 5.6% del gruppo placebo (HR 0.76; [95% CI 0.67-0.87], p<0.05).

L'assenza di riduzione di MACE e di mortalità cardiovascolare con dapagliflozin rispetto al placebo è un dato che contrasta con altri trial condotti sugli inibitori della SGLT2, come lo studio EMPAREG OUTCOME su empagliflozin e CANVAS su canagliflozin. Probabilmente tale dato è in parte dovuto al fatto che, rispetto agli altri trial condotti con questa classe di farmaci, lo studio DECLARE ha incluso pazienti meno compromessi e prevalentemente in prevenzione primaria, mentre CANVAS ed EMPAREG OUTCOME avevano arruolato pazienti in prevenzione secondaria con patologia già conclamata. Inoltre il disegno dello studio DECLARE prevedeva un'esclusione più restrittiva dei pazienti secondo la clearance della creatinina (venivano esclusi i pazienti con una

clearance della creatinina <60 mL/min). Poiché gli inibitori di SGLT2 agiscono a livello renale, riducendo il riassorbimento tubulare di glucosio e quindi inducendo un aumento della diuresi anche su base osmotica, è possibile che l'esclusione di questi pazienti possa avere limitato il beneficio. Infine va sottolineato che i tassi complessivi di morte cardiovascolare e per tutte le cause nel gruppo placebo erano inferiori nello studio attuale rispetto allo studio EMPA-REG OUTCOME, dato che evidenzia ancora una volta, differenze sostanziali tra le popolazioni testate.

L'impatto sulle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca è stato invece coerente con tutti e tre i precedenti studi con gli inibitori di SGLT2 nei sopracitati trial di registrazione. Per avere un'idea dell'effetto di classe di questi farmaci sugli esiti cardiovascolari, Zelniker e colleghi hanno condotto una meta-analisi dei tre trial, recentemente pubblicata su Lancet. Globalmente gli inibitori di SGLT2 hanno ridotto significativamente il rischio di MACE nei pazienti con malattia cardiovascolare già conclamata (HR 0.86; 95% CI 0.80-0.93), ma non in quelli con soli fattori di rischio (HR 1.00; 95% CI 0.87-1.16). Al contrario, il rischio di morte cardiovascolare o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca era inferiore in entrambi i gruppi di pazienti, sia in prevenzione primaria che secondaria. Anche il rischio di peggioramento della funzione renale era ridotto dagli inibitori di SGLT2, indipendentemente dalla presenza di malattia cardiovascolare, ma il beneficio in tal senso era maggiore in soggetti con nefropatia più severa al momento dell'arruolamento.