

# Prevenzione cardiovascolare nuove carte del rischio: un'esigenza condivisa

13 DICEMBRE 2017

È necessario adeguare gli strumenti per la valutazione del rischio cardiovascolare affinché siano in linea con le attuali esigenze. Per il loro aggiornamento la Medicina Generale, che mette a disposizione le informazioni raccolte nel database Health Search, ha promosso un confronto fra gli addetti ai lavori.

Roma, 13 dicembre 2017 – Verso il superamento delle attuali carte del rischio cardiovascolare? Un'esigenza che nasce dall'emergere di una serie di limitazioni di quelle in uso oltre che dai cambiamenti verificatisi nella popolazione, ma che passa anche attraverso l'evoluzione dell'epidemiologia del rischio cardiovascolare e degli strumenti di prevenzione, che a loro volta si ripercuotono sui costi sociosanitari.

“Le carte del rischio cardiovascolare sono state prodotte ormai molti anni fa quando il profilo del rischio nella popolazione mondiale e in quella italiana era sostanzialmente diverso da quello attuale – spiega Claudio Cricelli, Presidente SIMG – Questi strumenti sono stati estremamente utili: le carte sono state utilizzate innanzitutto dai medici per individuare il rischio nei singoli individui all'interno della popolazione, ma anche per stimolare la cultura del rischio cardiovascolare e per favorire un corretto impiego delle risorse e dei farmaci per la prevenzione cardiovascolare. Naturalmente con il passare del tempo sono invecchiate anche loro: non possiamo dire che siano superate, ma sono sicuramente da rivedere.”

Occasione per un confronto su questi temi è il Congresso “L'evoluzione della prevenzione cardiovascolare nel nuovo millennio: adeguamento degli strumenti per la valutazione del rischio” organizzato a Roma presso l'Istituto Superiore di Sanità, congresso reso possibile grazie al contributo non condizionato di Bayer. “Più che un congresso è una grande consultazione fra addetti ai lavori – prosegue Cricelli – Ci siamo fatti carico di riunire la comunità scientifica del Paese per discutere di questi temi. Si è trattato di mettere insieme le competenze specifiche di tutti i protagonisti, quindi non solo i medici di medicina generale, ma anche gli specialisti cardiologi, gli specialisti dell'ipertensione, gli specialisti dell'aterosclerosi, gli specialisti del distretto vascolare”.

Ma dove sono “invecchiate” le carte del rischio? Quali sono i loro potenziali limiti? “Il primo è che sono incentrate sul rischio ischemico, escludendo di conseguenza condizioni quali la fibrillazione atriale e lo scompenso cardiaco – sottolinea Francesco Lapi, Direttore della Ricerca Health Search, SIMG – Una seconda limitazione è che fanno essenzialmente riferimento alla popolazione italiana degli anni novanta.”

Una popolazione che presenta oggi caratteristiche molto diverse, che col tempo subito dei cambiamenti che non sono stati considerati dalle attuali carte del rischio. Ma c'è anche un altro limite: “Escludono una serie di fattori di rischio la cui importanza è già stata dimostrata in letteratura – aggiunge Lapi – Le carte del rischio attuali hanno pochi parametri che si combinano in base a un modello di stima del rischio caratterizzato da un certo grado di complessità statistica, ma escludono altri parametri altrettanto importanti e questo, data l'odierna presenza di software per alcuni setting specifici, che possono dare automaticamente una stima del rischio, rappresenta una limitazione”.

Fra i parametri non valutati vi sono l'iperuricemia, la familiarità cardiovascolare, la durata della malattia diabetica, i livelli dell'emoglobina glicata e le sue variazioni, la variabilità dell'ipertrigliceridemia e l'uso degli antipsicotici. Si rende quindi necessaria una loro revisione all'interno di uno sforzo coordinato per ottimizzare la prevenzione cardiovascolare che a sua volta si fonda su alcuni aspetti principali.

“Un primo punto nell'evoluzione della prevenzione è relativo all'importanza di estendere nella popolazione la valutazione della classe di rischio cardiovascolare da parte di tutte le figure coinvolte, il medico di medicina generale, che qui è tenuto a svolgere un ruolo fondamentale per l'utente apparentemente sano, e ovviamente il cardiologo che assume un ruolo da protagonista nel paziente a elevato rischio cardiovascolare, ma anche l'infermiere – spiega Andrea Di Lenarda, Direttore Centro Cardiovascolare dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata (ASUI) di Trieste e Presidente ANMCO – Il secondo aspetto riguarda il trattamento farmacologico.”

Nonostante la disponibilità di farmaci efficaci sono ancora troppo pochi i pazienti trattati correttamente, una situazione che deve sicuramente essere migliorata. Una conferma viene da una ricerca sulla popolazione friulana. “Dal data warehouse cardiovascolare della Regione Friuli Venezia Giulia abbiamo estratto i dati relativi a poco meno di 100.000 persone a rischio cardiovascolare molto elevato. – ricorda il Presidente ANMCO – Ebbene, in questa popolazione di pazienti le persone in trattamento con statine sono solo il 40% e la percentuale delle persone a target è del 30%.”

C'è molto spazio dunque per intervenire, anche perché la popolazione di pazienti si fa sempre più ampia. Ciò dipende in primo luogo dall'incremento della prevalenza delle malattie cardiovascolari secondario all'invecchiamento della popolazione, ma entrano in gioco anche altri fattori. “Per una serie di ragioni, negli ultimi anni in Italia si sta osservando un anticipo della data di prima insorgenza delle patologie cardiovascolari – dice Vincenzo Atella, Professore Ordinario, Facoltà di Economia – Università di Roma – Se 10 anni fa la prima diagnosi veniva posta in media all'età di 58 – 59 anni, adesso si verifica 4-5 anni prima, a 53-54 anni. Le ragioni di questo fenomeno sono riconducibili essenzialmente al fatto che, in seguito al cambiamento delle linee guida, piuttosto che per la maggiore attenzione per questi temi, i medici diagnosticano prima il problema. Tuttavia vi sono forti indizi, anche se non delle prove certe, che questo anticipo dipenda anche da un cambiamento dello stato di salute della popolazione.”

Quest'ultimo è riconducibile principalmente al fatto che le nuove generazioni, i quarantenni-cinquantenni di oggi, hanno livelli di obesità e sovrappeso maggiori rispetto a 10 anni fa e che hanno dovuto affrontare la crisi economica dell'ultimo decennio. “Vale la pena sottolineare che le persone in sovrappeso o obese fra i 45 e i 55 anni gravano di più sui costi del Sistema Sanitario rispetto alle persone normopeso della stessa età – aggiunge l'economista – Questo si spiega con il fatto che la presenza di sovrappeso o di obesità determina un anticipo dell'insorgenza delle patologie cardiovascolari.”

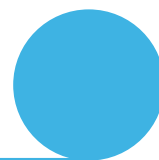
Un intervento di prevenzione può dunque riflettersi favorevolmente anche sui costi, intervento che può essere agevolato da un adeguamento degli strumenti a disposizione. Una fonte preziosa di dati utilizzabili per aggiornare le carte del rischio è rappresentata dalla medicina generale. “Grazie al nostro database Health Search potremo provare a sviluppare delle nuove carte del rischio utilizzando i dati della medicina generale che sicuramente copre il bacino di popolazione di maggior interesse, soprattutto in termini numerici – dice Lapi – Se si riuscirà a trovare un accordo con le altre società scientifiche per capire cosa è possibile realizzare col nostro database ci sono le potenzialità per mettere a punto uno strumento nuovo che in qualche modo consentirà di superare le carte del rischio oggi in uso.”

È questo l'auspicio con cui si aprono i lavori. “Ci auguriamo che ne esca un confronto multidisciplinare fra pochi addetti ai lavori, un primo approccio utile a identificare gli strumenti e i metodi migliori – afferma Cricelli – Il vero lavoro, quello della riscrittura delle carte del rischio, che comunque si svolgerà in continuità con le vecchie carte del rischio rispetto alle quali non c'è alcuna frattura, inizierà nel 2018 e dovrebbe durare per tutto il 2018 e il 2019.”

TUTTO DIABETE



NOTIZIE DAL MONDO  
DEL FARMACO



NOTIZIE DAL MONDO  
DELLA DIAGNOSTICA



NOTIZIE DAL MONDO  
DEI DEVICE



FOCUS



# Aggiornamento su Efficacia Terapeutica e Sicurezza di Dapaglifozin

## Introduzione

L'iperglicemia cronica è associata alla comparsa di complicanze micro- e macrovascolari, che riducono l'aspettativa di vita delle persone con diabete, delle quali solo un 50% è in grado di raggiungere i target terapeutici di emoglobina glicata, pressione arteriosa e assetto lipidico, come definiti dagli standard di cura del diabete<sup>1</sup>; addirittura in alcune casistiche solo il 20% delle persone diabetiche consegue tutti i tre obiettivi terapeutici<sup>2</sup>. Intolleranza ai farmaci, interazioni farmacologiche, malattie intercorrenti sono alcune delle cause responsabili della difficoltà a mantenere il buon compenso della malattia<sup>3</sup>.

D'altra parte anche quando il diabetico raggiunge i target terapeutici (ad es. emoglobina glicata < 53 mmol/mol) risulta difficile mantenere il risultato a lungo termine a causa della storia naturale della malattia<sup>4,5</sup>; pertanto la ricerca si è orientata verso molecole che oltre all'effetto antiperglicemico avessero anche una maggiore "durability".

Tra queste un ruolo di primo piano è ricoperto dagli inibitori del cotrasportatore sodio glucosio 2 (SGLT2), una nuova classe di farmaci orali antidiabetici che include tre molecole, canaglifozin, dapaglifozin ed empaglifozin. Dapaglifozin è approvato per l'uso terapeutico negli USA e in Europa da solo (10 mg) o in dose fissa con metformina (5 + 850 mg e 5 + 1000 mg). Dal punto di vista farmacologico dapaglifozin inibisce in maniera competitiva, reversibile e altamente selettiva SGLT2, espressi a livello del segmento S1 del tubulo contorto prossimale renale, fisiologicamente responsabili di circa il 90% del riassorbimento renale del glucosio<sup>6,7</sup>; il blocco dell'attività dei SGLT2 causa una significativa escrezione urinaria di glucosio.

In particolare la somministrazione di dapaglifozin determina un'escrezione urinaria di glucosio di circa 60 g al giorno in volontari sani<sup>8</sup>, mentre soggetti diabetici trattati con dapaglifozin a dosaggio tra 2,5 e 20 mg/die perdono con le urine tra i 38 e i 77 g al giorno<sup>9</sup>.

Defronzo ha dimostrato che l'escrezione urinaria quotidiana di glucosio prodotta da dapaglifozin corrisponde a circa il 40-50% del glucosio filtrato; probabilmente la quota non è superiore perché l'inibizione di SGLT2 è compensata dall'incrementata attività di SGLT1<sup>10</sup>.

Dapaglifozin, somministrato per via orale, ha una biodisponibilità del 78% ed è rapidamente assorbito, la sua emivita è circa 13 ore, rendendolo utilizzabile in monosomministrazione quotidiana orale<sup>11</sup>.

È stato valutato il suo uso insieme ad altri agenti antiperglicemizzanti (metformina, pioglitazone, sitagliptin) o ipoglicemizzanti (glimiperide) e in nessun caso si è dimostrata un'interferenza reciproca sul proprio metabolismo, né alterazione delle rispettive farmacocinetiche<sup>12</sup>.

Giuseppe Citro

Responsabile UOSD Diabetologia e Endocrinologia,  
Azienda Sanitaria Locale di Potenza

---

## Parole chiave

Dapaglifozin  
Inibitori SGLT2  
Safety Dapaglifozin

---

## Indirizzo per la corrispondenza

GIUSEPPE CITRO  
giuseppe.citro@aspbasilicata.it

## Efficacia clinica

### Uso in monoterapia

Diversi trial hanno dimostrato l'efficacia clinica di dapaglifozin in monoterapia: in 485 pazienti randomizzati a placebo o dapaglifozin 2,5-5 o 10 mg/die, l'inibitore di SGLT2 ha dimostrato ridurre l'emoglobina glicata fino all'0,89% rispetto allo 0,23% del placebo<sup>13</sup>.

389 diabetici naïve randomizzati a placebo o dapaglifozin o metformina hanno mostrato una riduzione significativa dell'emoglobina glicata nei gruppi trattati rispetto a placebo, con una maggiore efficacia di dapaglifozin rispetto alla stessa metformina (HbA<sub>1c</sub>: placebo -0,18% vs metformina -0,73% vs dapaglifozin -0,9%); simili risultati hanno riguardato inoltre la glicemia (-6 mg/dl vs -18 mg/dl vs -30 mg/dl) e la variazione di peso corporeo (-1,2% vs -1,7% vs 3,4%)<sup>15</sup>.

Altri RCT sono stati condotti sempre in diabetici naïve trattati con dapaglifozin più placebo o metformina più placebo o dapaglifozin più metformina<sup>16</sup>; in questa esperienza dapaglifozin in monoterapia si è dimostrata efficace quanto metformina nella riduzione di emoglobina glicata, ma più efficace nella riduzione della glicemia a digiuno e nel produrre un calo ponderale; ovviamente i soggetti che ricevevano dapaglifozin associato a metformina presentavano una maggiore riduzione sia dell'emoglobina glicata, che della glicemia a digiuno.

Sostanzialmente gli studi con dapaglifozin in monoterapia ne dimostrano chiaramente l'efficacia; nei principali trial la popolazione di diabetici è costituita da pazienti naïve alla terapia farmacologica, ugualmente distribuiti in maschi e femmine, di età media 44-55 anni, con durata di malattia da 3 mesi a 2 anni e con HbA<sub>1c</sub> al baseline tra 8 e 9%.

### Uso in associazione ad altri agenti orali antidiabete

L'efficacia terapeutica di dapaglifozin è stata studiata anche in associazione a diversi agenti ipoglicemizzanti orali.

Diabetici tipo 2 inadeguatamente controllati, randomizzati a ricevere, in aggiunta alla metformina, placebo o dapaglifozin mostravano a 24 settimane un significativo miglioramento dell'emoglobina glicata solo se in terapia con dapaglifozin e metformina, ma non con placebo e metformina; inoltre i pazienti che ricevevano dapaglifozin mostravano una maggiore, significativa, riduzione della glicemia a digiuno e del peso corporeo<sup>17</sup>. L'aggiunta di dapaglifozin a metformina vs glimepiride più metformina in diabetici scarsamente compensati con sola metformina ha evidenziato una riduzione comparabile di emoglobina glicata, dimostrando la non inferiorità di dapaglifozin rispetto a glimepiride in termini di efficacia ipoglicemizzante, mentre anche in questo trial l'inibitore di SGLT2 riduceva il peso in maniera significativamente maggiore della sulfanilurea, che invece in-

duceva un incremento netto dell'indice di massa corporea (BMI) (-3,2 kg vs + 1,44 kg dopo 1 anno)<sup>18</sup>. L'estensione dello studio a 2 anni confermava la maggiore efficacia di dapaglifozin nel ridurre l'emoglobina glicata e la possibilità di mantenere il calo ponderale a testimonianza della maggiore durability della glifozina rispetto alla sulfanilurea<sup>19</sup>.

Associato a glimepiride, dapaglifozin mostra una maggiore significativa riduzione di emoglobina glicata rispetto alla sola glimepiride e, ancora una volta, un'efficacia maggiore sulla glicemia a digiuno e sul peso corporeo<sup>20</sup>.

Nello studio DURATION-8<sup>21</sup>, multicentrico randomizzato su 695 pazienti randomizzati a ricevere exenatide 2 mg OW + dapaglifozin 10 mg/die (231), exenatide 2 mg OW da solo (231) o dapaglifozin 10 mg/die da solo (233); dopo 28 settimane, si è avuta una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> nel gruppo trattato con exenatide + dapaglifozin di -2% (95% IC -2,1 a -1,8), la riduzione di HbA<sub>1c</sub> risultava di -1,6% (95% IC -1,8 a -1,4) nei pazienti trattati con sola exenatide e di -1,4% (95% IC -1,6 a -1,2) nei trattati con solo dapaglifozin.

L'associazione di exenatide 2 mg OW con dapaglifozin 10 mg/die risultava superiore anche rispetto agli altri endpoint studiati: glicemia a digiuno e post-prandiale, percentuale di soggetti che raggiungevano una HbA<sub>1c</sub> < 7%, percentuale di soggetti che ottenevano una perdita di peso di almeno il 5% o una riduzione della pressione arteriosa (per tutti gli endpoint p ≤ 0,025).

I più comuni eventi avversi (circa il 5% in ogni gruppo) erano rappresentati da diarrea, noduli nei siti di iniezione e infezioni urinarie, senza alcun episodio di ipoglicemia minore o maggiore. L'aggiunta di dapaglifozin a sitagliptin 100 mg con o senza metformina determina un'ulteriore riduzione dell'emoglobina glicata dello 0,5% rispetto al gruppo in trattamento con placebo e sitagliptin con o senza metformina; nello stesso trial, inoltre, l'inibitore di SGLT2 comporta una significativa riduzione di glicemia a digiuno e di peso corporeo; gli effetti glicemici ed extraglicemici (peso corporeo) si mantengono per le 48 settimane di studio<sup>22</sup>.

### Uso in associazione all'insulina

Anche l'associazione con insulina dimostra l'efficacia terapeutica di dapaglifozin; infatti l'aggiunta della glifozina o placebo a 58 pazienti in terapia insulinica, ma in scarso compenso (HbA<sub>1c</sub> tra 7,5 e 10%) dimostra la significativa riduzione dell'emoglobina glicata (fino a -0,8%) nei soggetti trattati con dapaglifozin rispetto al braccio placebo.

Anche in questo caso la riduzione di peso nel gruppo dapaglifozin è stata significativa rispetto al gruppo di controllo (-5,05 kg vs -1,55 kg)<sup>23</sup>.

Pazienti inadeguatamente controllati dalla terapia insulinica con almeno 30 U/die, con o senza altri ipoglicemizzanti orali, randomizzati a ricevere dapaglifozin a diversi dosaggi (2,5-5-10 mg/die) o placebo mostravano una riduzione dell'emoglobina glicata

ta dallo 0,6 allo 0,8% nel gruppo trattato con l'inibitore di SGLT2 rispetto allo 0,4% di chi non riceveva dapaglifozin.

I pazienti che non ricevevano dapaglifozin aumentavano la dose di insulina mediamente di 18,3 U/die e incrementavano il peso corporeo di circa 1,8 kg, mentre nel braccio a dapaglifozin la dose di insulina rimaneva costante e il peso corporeo si riduceva in media da 0,9 a 1,4 kg <sup>24</sup>.

D'altronde la glifozina lavora indipendentemente dall'effetto dell'insulina sulla beta cellula, determinandosi un effetto sinergico sull'abbassamento della glicemia nei pazienti diabetici inadeguatamente controllati.

## Durability

Sia in monoterapia sia in associazione ad altri farmaci antidiabetici la riduzione dell'emoglobina glicata, glicemia a digiuno e peso corporeo indotte da dapaglifozin si mantengono per periodi di follow-up superiori a 4 anni <sup>25</sup>; l'effetto potrebbe dipendere dal miglioramento della funzione beta cellulare dovuto all'effetto del farmaco nel ridurre la glucotossicità.

Infatti è stato dimostrato come la glicosuria indotta da dapaglifozin, riducendo le concentrazioni glicemiche, migliora la funzione beta cellulare e l'insulinoresistenza in diabetici tipo 2, evidenziando come l'effetto glucotossico dell'iperglicemia cronica sulla secrezione insulinica sia, almeno in parte, reversibile.

## Sicurezza clinica

La sicurezza di dapaglifozin è stata valutata nei trial clinici, specialmente in relazione agli effetti negativi potenzialmente legati alla sua farmacocinetica e farmacodinamica; in particolare si è valutata la possibile relazione con ipoglicemia, ipotensione arteriosa, funzione renale, infezioni urinarie e genitali.

È stata inoltre valutata l'associazione con malattie neoplastiche, chetoacidosi, amputazioni e si sono ricercati dati di safety cardiovascolare (CV).

## Ipoglicemia

Dapaglifozin raramente comporta l'insorgenza di ipoglicemia, quando questo accade si tratta di episodi di minore entità, insorti con l'associazione con sulfaniluree e che non comportano l'interruzione del trattamento.

Dapaglifozin, aggiunto a glimepiride determina più ipoglicemie rispetto al placebo (7,9% vs 4,8%), ma con nessun paziente costretto a interrompere l'uso <sup>20</sup>.

L'associazione di dapaglifozin a pazienti in terapia insulinica, a cui la dose insulinica veniva ridotta del 50% determinava, rispetto al placebo, una maggiore frequenza di episodi ipoglicemici (7 nel gruppo a 10 mg e 6 nel gruppo a 20 mg di dapaglifozin vs 3 nel gruppo placebo), senza episodi di ipoglicemia severa e senza morti per ipoglicemia <sup>26</sup>; in altri casi dapaglifozin,

aggiunto alla terapia insulinica, non incrementava in maniera significativa gli episodi ipoglicemici (2 vs 1) <sup>24</sup>.

## Ipotensione arteriosa

Dapaglifozin determina glicosuria con conseguente diuresi osmotica anche può indurre ipotensione arteriosa; pertanto è necessaria cautela nella somministrazione del farmaco a pazienti con basso filtrato glomerulare, anziani e pazienti in terapia con diuretici dell'ansa <sup>11</sup>.

Nella popolazione diabetica, tuttavia, l'effetto ipotensivante di un farmaco antiperglicemico rappresenta per lo più un valore aggiunto.

Diabetici non ben controllati e con ipertensione arteriosa nonostante la terapia antipertensiva, se trattati con dapaglifozin, miglioravano il compenso pressorio in maniera significativa rispetto al placebo con una variazione della sistolica di -4,3 mmHg (95% IC -6,5 a -2,0) ( $p < 0,0002$  rispetto a placebo) <sup>27</sup>.

## Funzione renale

Considerato che il sito di azione di dapaglifozin è il rene, non può essere sottovalutato il suo potenziale effetto nefrologico; sicuramente la farmacocinetica di dapaglifozin è influenzata dalla funzionalità renale che, se ridotta, determina un'esposizione dell'organismo a maggiori quantità di farmaco, senza che questo si associ a un diverso effetto farmacologico.

Quando il filtrato glomerulare scende sotto 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, il farmaco diventa pressoché inattivo <sup>11 28</sup>.

## Alterazione dei test di laboratorio

L'utilizzo di dapaglifozin può associarsi a incremento del colesterolo LDL, dell'ematocrito e della fosforemia; infatti una metanalisi di 13 trial dimostra, dopo 24 settimane di trattamento, rispettivamente l'incremento vs placebo di LDL (+2,9% vs -1%), ematocrito (+2,3% vs -0,33%) e fosforo (+0,13 mg/dl vs -0,04 mg/dl) <sup>11</sup>.

In una successiva valutazione <sup>29</sup> il trattamento con dapaglifozin determina un lieve incremento del colesterolo HDL (0,07 mmol/L), dell'LDL (0,07 mmol/L) e del colesterolo totale (0,11 mmol/L), con una modesta riduzione della trigliceridemia (-0,07 mmol/L).

È stato osservato, inoltre, il possibile incremento dell'azotemia in soggetti trattati con dapaglifozin vs placebo (0,5 ± 0,08 mmol/l vs 0,1 ± 0,07 mmol/l) <sup>18</sup>; prima e durante l'utilizzo del farmaco, quindi, è opportuno monitorare tutti questi parametri

## Infezioni urinarie e genitali

Le infezioni urinarie sono più frequenti nei diabetici a causa di vari meccanismi: iperglicemia, glicosuria o vescica neuroge-



na<sup>31</sup>; poiché dapaglifozin induce glicosuria, è lecito aspettarsi un incremento di incidenza di infezioni urinarie e/o genitali.

Una metanalisi di 12 trial clinici, in cui dapaglifozin alla dose quotidiana di 2,5-5-10 mg era testato contro placebo, in 4.545 pazienti dimostra che più pazienti nei gruppi trattati con 5 e 10 mg/die sperimentavano segni e sintomi di infezione urinaria rispetto ai trattati con 2,5 mg o con placebo (7,3 e 6,5% vs 4,2 e 4,5%); le infezioni erano più frequenti nelle donne, lievi e facilmente debellabili con la terapia specifica.

L'analisi dei sottogruppi, inoltre, dimostrava una maggiore frequenza di infezioni in quei soggetti con una storia clinica di infezioni urinarie ricorrenti e in nessun caso si verificava l'abbandono dello studio per tale complicanza.

Negli stessi trial si evidenziava anche una forte associazione tra uso di dapaglifozin e infezioni micotiche genitali (4,1 e 5,7% nei trattati con 2,5-5 e 10 mg/die vs 0,9% del placebo), anche in questo caso la complicanza era più frequente in quelli con storia clinica di infezioni genitali ricorrenti<sup>32,33</sup>.

In entrambe le review non appare una relazione dose-risposta tra farmaco e infezioni, anche le infezioni genitali risultavano lievi, facilmente trattabili e raramente comportavano l'abbandono dello studio; tuttavia i pazienti a cui viene proposta tale terapia vanno avvisati su tali possibili evenienze e istruiti rispetto alle possibilità di prevenzione e di riconoscimento dei sintomi specifici.

## Carcinoma vescicale

Nei trial con dapaglifozin il cancro vescicale è riportato nello 0,17% dei casi rispetto allo 0,03% del placebo con insorgenza della malattia, in molti casi, dopo meno di un anno di trattamento, riducendo così la probabilità che la patologia sia direttamente correlata all'uso della glifozina; l'FDA (*Food and Drug Administration*) ha escluso l'associazione tra uso di dapaglifozin e cancro vescicale, anche per il numero di casi troppo basso, ma suggerisce di non usare il prodotto in soggetti con carcinoma vescicale attivo e usarlo con cautela in quei pazienti con una storia clinica di carcinoma della vescica<sup>11</sup>.

Una recente metanalisi ha indagato l'associazione tra tumori e uso di inibitori di SGLT2 selezionando 46 studi, con una durata media di 61 settimane, che hanno arruolato complessivamente 34.569 pazienti e che hanno evidenziato 580 casi incidenti di tumore.

Gli inibitori di SGLT2, confrontati con altre molecole attive o placebo, non hanno mostrato un maggior rischio di tumori da tutte le cause (OR 3,87 con IC 95% 0,96-1,36), mentre si avrebbe un aumento del rischio di tumore vescicale in generale (OR 1,14 con IC 95% 1,48-10,08) e in particolare con empaglifozin (OR 4,49 con IC 95% 1,21-16,73).

La conclusione è che gli inibitori di SGLT2 non si associano a un aumentato rischio di tumori nel breve termine in diabetici tipo 2<sup>34</sup>.

## Safety CV

Recentemente sono stati presentati (ADA 2017) i risultati dello Studio DEFENCE, trial multicentrico, prospettico, aperto, randomizzato, in cui si è valutato l'effetto di dapaglifozin sulla funzione endoteliale di diabetici tipo 2<sup>35</sup>.

Sono stati randomizzati 80 diabetici tipo 2 con HbA<sub>1c</sub> tra 6 e 8% a ricevere 750 mg di metformina più 5 mg di dapaglifozin oppure 1500 mg di metformina per 16 settimane; la funzione endoteliale è stata misurata valutando la dilatazione flusso mediata (partendo dal presupposto che la funzione endoteliale delle arterie periferiche è strettamente correlata alla funzione coronarica; con questa tecnica non invasiva, che utilizza ultrasuoni in B mode, si misura il cambiamento percentuale nel diametro dell'arteria brachiale durante un periodo di iperemia reattiva dopo ischemia).

È stata inoltre valutata la modifica rispetto al basale di marker del controllo glicemico, assetto lipidico, composizione corporea e marker di stress ossidativo.

La dilatazione flusso mediata nei diabetici con HbA<sub>1c</sub> > 7% migliorava significativamente nel gruppo trattato con dapaglifozin (1,05 ± 2,59% vs -0,94 ± 2,39% p < ,05) rispetto ai diabetici trattati con sola metformina.

Entrambi i gruppi mostravano una significativa riduzione dell'emoglobina glicata, glicemia a digiuno e glucagonemia, nonché del peso corporeo, mentre nel solo gruppo dapaglifozin si riducevano significativamente i marker di stress ossidativo (80 HgG urinari 0,63 ± 1,82 vs 1,13 ± 2,17 ng/mg p < ,001).

Si tratta quindi del primo studio che dimostra un effetto positivo di dapaglifozin sulla progressione dell'arteriosclerosi.

Sempre all'ADA 2017 sono stati presentati i primi dati dello studio CVD REAL<sup>30,36</sup>, in cui si è valutata la safety in "real world" degli inibitori di SGLT2, compreso dapaglifozin; si tratta di uno studio multicentrico, retrospettivo, osservazionale, non di intervento, condotto in sei paesi e che ha raccolto i dati di circa 1,4 milioni di diabetici dal momento in cui hanno iniziato ad assumere SGLT2 inibitori o altri farmaci antidiabete per 4-5 anni.

CVD REAL è stato condotto negli USA (840.000 pazienti), Gran Bretagna (81.000 pazienti), Germania (26.000 pazienti), Svezia (210.000 pazienti), Norvegia (111.000 pazienti) e Danimarca (130.000 pazienti).

Lo studio evidenzia che il trattamento con inibitori di SGLT2, rispetto ad altri ipoglicemizzanti, si associa a un minor rischio di scompenso cardiaco (SC) e morte, suggerendo che i benefici osservati nei diabetici tipo 2 con empaglifozin sono applicabili all'intera classe di farmaci glicosurici.

Un'analisi di due paesi comprendente più di 30.000 pazienti diabetici tipo 2, mostrava una significativa riduzione di ospedalizzazioni per nefropatie (62% con p < 0,001), SC (37% con p < 0,001) e morte per tutte le cause (27% con p = 0,003) nei soggetti trattati con dapaglifozin vs inibitori di DPP-4<sup>37</sup>.

Un'altra analisi dai dati di tre paesi partecipanti al CVD REAL, com-

prendente circa 100.000 pazienti con diabete tipo 2, ha mostrato una significativa riduzione della morte CV del 47% ( $p < 0,001$ ) e dell'ospedalizzazione per SC del 30% ( $p < 0,001$ ) nei trattati con inibitori di SGLT2 rispetto ad altri farmaci antidiabete<sup>38</sup>.

Nella coorte scandinava del CVD REAL (Svezia, Norvegia e Danimarca) 10.227 diabetici trattati con dapaglifozin sono stati confrontati con 30.681 pazienti che assumevano inibitori DPP-4; l'età media era 61 anni e il 23% aveva cardiopatia ischemica<sup>39</sup>. Dapaglifozin è risultato associato a un significativo più basso rischio di MACE (morte cardiovascolare, infarto o ictus non fatale), SC e mortalità per tutte le cause rispetto agli inibitori DPP-4: rispettivamente HRs 0,79 (95% IC 0,67-0,94), 0,62 (95% IC 0,50-0,77) e 0,59 (95% IC 0,49-0,72).

Si è evidenziata inoltre una minore incidenza (anche se non significativa) di infarto miocardico, ictus e mortalità CV: rispettivamente HRs 0,91 (95% IC 0,72-1,16), 0,79 (95% IC 0,61-1,03) e 0,76 (95% IC 0,53-1,08); non era osservata alcuna ipoglicemia severa.

I dati definitivi relativamente ai possibili vantaggi derivanti dall'uso di dapaglifozin sul rischio CV, morte e ospedalizzazione per SC si avranno comunque con la pubblicazione dello studio DECLARE nel 2019; si tratta di un trial multicentrico, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'effetto di dapaglifozin 10 mg/die sull'incidenza di morte CV, infarto miocardico e ictus in diabetici tipo 2 ad alto rischio CV<sup>40</sup>.

## Altri aspetti di sicurezza

Rispetto al problema "amputazioni", i pazienti trattati con dapaglifozin non presentavano un eccesso di rischio, con una percentuale dello 0,1% nel gruppo trattato rispetto allo 0,2% nel gruppo di controllo<sup>36</sup>; questo dato è confermato anche nella *pooled analysis* di Jabbour et al.<sup>29</sup>.

Nello stesso lavoro<sup>29</sup> si evidenzia che il numero di fratture nei pazienti trattati con dapaglifozin è inferiore rispetto al gruppo placebo (0,3% vs 0,7%).

## Conclusioni

Dapaglifozin si è dimostrato efficace sia in monoterapia, che in associazione ad altri ipoglicemizzanti orali, contribuisce a controllare il peso corporeo e non presenta rischio di ipoglicemia, sembra esercitare un effetto antiaterogeno e cardioprotettivo; è anche efficace nel ridurre la posologia insulinica ed è ben tollerato, nonostante la maggiore incidenza di infezioni soprattutto del tratto genitale, e non incrementa il rischio di neoplasie.

## Bibliografia

- 1 SID-AMD. *Standard Italiani per la cura del diabete mellito - 2016* (www.standarditaliani.it).
- 2 Stark Casagrande S, Fradkin J, Saydah S, et al. *The prevalence of*

*meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010*. *Diabetes Care* 2013;36:2271-9.

- 3 Fowler M. *Pitfalls in outpatient diabetes management and inpatient glycemic control*. *Clinical Diabetes* 2011;29:79-85.
- 4 UK Prospective Diabetes Study. *Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years*. *BMJ* 1995;310:83-8.
- 5 UK Prospective Diabetes Study. *Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease*. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. *Diabetes* 1995;44:1249-58.
- 6 Wright E. *Renal Na<sup>+</sup>-glucose cotransporters*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-8.
- 7 Wright E, Turk E. *The sodium/glucose cotransport family SLC5*. *Eur J Physiol* 2004;447:510-8.
- 8 Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. *Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects*. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:520-6.
- 9 Kasichayanula S, Chang M, Hasegawa M, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:357-65.
- 10 DeFronzo R, Hompesch M, Kasichayanula S, et al. *Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2013;36:3169-76.
- 11 Bristol-Myers Squibb Company. *Farxiga*. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company 2014.
- 12 Kasichayanula S, Liu X, Shyu W, et al. *Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects*. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:47-54.
- 13 Ferrannini E, Ramos S, Salsali A, et al. *Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise*. *Diabetes Care* 2010;33:2217-24.
- 14 Bailey C, Iqbal N, T'joen C, et al. *Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:951-9.
- 15 List J, Woo V, Morales E, et al. *Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2009;32:650-7.
- 16 Henry R, Murray A, Marmolejo M, et al. *Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial*. *Int J Clin Pract* 2012;66:446-56.
- 17 Bailey C, Gross J, Pieters A, et al. *Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet* 2010;375:2223-33.
- 18 Nauck M, Del Prato S, Meier J, et al. *Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin*. *Diabetes Care* 2011;34:2015-22.

- <sup>19</sup> Del Prato S, Nauck M, Rohwedder K, et al. *Long-term efficacy and safety of add-on dapagliflozin vs add-on glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: 2-year results*. *Diabetologia* 2011;54(Suppl 1):A852.
- <sup>20</sup> Strojek K, Yoon K, Hruha V, et al. *Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial*. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928-38.
- <sup>21</sup> Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. *Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial*. *Lancet* 2016;4:1004-16.
- <sup>22</sup> Jabbour S, Hardy E, Sugg J, et al. *Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled study*. *Diabetes Care* 2014;37:740-50.
- <sup>23</sup> Zhang L, Feng Y, List J, et al. *Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight*. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:510-6.
- <sup>24</sup> Wilding J, Woo V, Rohwedder K, et al.; for the Dapagliflozin 006 Study Group. *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years*. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124-36.
- <sup>25</sup> Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. *Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus*. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:142-55.
- <sup>26</sup> Wilding J, Norwood P, T'joen C, et al. *A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers*. *Diabetes Care* 2009;32:1656-62.
- <sup>27</sup> Weber M, Mansfield T, Alessi F, et al. *Effects of dapagliflozin on blood pressure in diabetic patients with hypertension inadequately controlled by a renin-angiotensin system blocker*. Presented at the Annual Meeting of the American Heart Association (AHA), 16-20 November 2013; Dallas, TX (poster 2095).
- <sup>28</sup> Kasichayanula S, Liu X, Pe Benito M, et al. *The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:432-44.
- <sup>29</sup> Jabbour S, Seufert J, Scheen A, et al. *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials*. *Diabetes Obes Metab* 2017;Sep 26. doi: 10.1111/dom.13124.
- <sup>30</sup> Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al.; on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. *Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)* *Circulation* 2017;136:249-59.
- <sup>31</sup> Geerlings S. *Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment*. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(Suppl 1):S54-7.
- <sup>32</sup> Johnsson K, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. *Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin*. *J Diabetes Complications* 2013;27:473-8.
- <sup>33</sup> Johnsson K, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. *Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin*. *J Diabetes Complications* 2013;27:479-84.
- <sup>34</sup> Tang H, Dai Q, Shi W, et al. *SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Diabetologia* 2017;Jul 19. Doi: 10.1007/s00125-017-4370-8.
- <sup>35</sup> American Diabetes Association, 77th Scientific Sessions, 2017 June 9-13.
- <sup>36</sup> Jabbour S, Seuffer J, Scheen A, et al. *Safety update on dapagliflozin (DAPA) across the phase 2b/3 clinical trial program*. American Diabetes Association Scientific Sessions 2017 (abstract 1263-P).
- <sup>37</sup> Norhammar A, Eriksson JW, Bodegard J, et al. *Dapagliflozin is associated with lower risk of hospitalisation for kidney disease, heart failure and all-cause death compared to DPP-4i: CVD-REAL Nordic*. American Diabetes Association Scientific Sessions 2017 (abstract 165-LB).
- <sup>38</sup> Birkeland K, et al. *SGLT-2i is associated with lower risk of mortality and heart failure compared to other glucose lowering drugs: A three-country analysis.* American Diabetes Association Scientific Sessions 2017 (abstract 1205-P).
- <sup>39</sup> Persson F, Nystrom T, Jorgensen ME, et al. *Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: a multinational observational study*. *Diabetes Obes Metab* 2017;Aug 3. Doi: 10.1111/dom.13077.
- <sup>40</sup> *Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events*. ClinicalTrials.gov Identifier NCT01730534.