

EFFICACIA E SICUREZZA DI DAPAGLIFLOZIN IN PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO I

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

INTRODUZIONE

Il diabete è una malattia cronica devastante per le sue conseguenze micro e macrovascolari che espongono il paziente ad un alto rischio cardiovascolare e ad altre complicanze a carico di diversi organi e apparati. Con l'avanzare delle conoscenze sull'influenza del sistema renale sul metabolismo del glucosio è stata avviata la sperimentazione di una classe di farmaci capace di migliorare il controllo glicemico attraverso l'induzione farmacologica della glicosuria, gli inibitori del co-trasportatore renale del glucosio SGLT-2 (sodium-glucose transporter-2; SGLT-2 inhibitors) (2). Tramite questi trasportatori il rene garantisce, quindi, un ottimale riassorbimento del glucosio e, infatti, in presenza di iperglicemia, il rene riesce ad adeguare la sua capacità riassorbitiva attraverso una sovraespressione degli SGLT-2 e solo quando la glicemia supera la soglia di saturazione dei trasportatori, compare la glicosuria. Questo nuovo approccio terapeutico basato sull'inibizione selettiva degli SGLT-2, è considerato un "cambio di paradigma" traducendo una manifestazione clinica del diabete (glicosuria) in un effetto terapeutico (2). Il loro principale vantaggio è di agire attraverso un meccanismo differente da tutti gli altri farmaci ad oggi disponibili, indipendente dall'insulina, che può quindi fornire un beneficio aggiuntivo e complementare. Condizione essenziale per la loro efficacia terapeutica è, ovviamente, una buona funzionalità renale, particolarmente indicati nelle fasi precoci della malattia e comunque non in caso di insufficienza renale di entità moderata o severa.

STUDI CLINICI

Visti gli ottimi risultati ottenuti dall'utilizzo di **Dapagliflozin nel diabete di tipo 2**, la ricerca di questo farmaco si è spostata su altri fronti. Si è di fatti cercato di valutare l'efficacia e la sicurezza dello stesso farmaco nei pazienti con diabete di tipo 1 non adeguatamente controllato. Nel 2015, Henry et al. hanno esaminato l'uso di dapagliflozin in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 (DMT1.) In totale, 70 pazienti adulti sono stati inclusi in uno studio di prova, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. I pazienti con emoglobina glicata (HbA1c) tra 7 e 10% sono stati assegnati in modo casuale a una delle quattro dosi di dapagliflozin (1; 2.5; 5 o 10 mg una volta al giorno) o placebo, in associazione alla terapia insulinica per 2 settimane. Gli outcomes principali di efficacia includevano il valore di glucosio plasmatico a digiuno, il valore medio di glucosio nelle 24 ore ed il valore medio delle fluttuazioni plasmatiche di glucosio. Al settimo giorno di trattamento, i pazienti ricevuti dapagliflozin 5 e 10 mg hanno ottenuto risultati più soddisfacenti rispetto ai pazienti ricevuti le dosi più basse di dapagliflozin o placebo. Pertanto, sebbene i risultati non fossero

statisticamente significativi, questo studio ha suggerito una riduzione dose-correlata nei livelli di glicemia nelle 24 ore, nella variabilità glicemica e una ridotta necessità insulinica dovuta all'associazione di dapagliflozin al regime di trattamento (3). In uno studio in aperto della durata di 24 settimane condotto da Tamez et al. (2015), dapagliflozin associato alla terapia insulinica in pazienti con DMT1, ha determinato una significativa riduzione dell'HbA1c, fino al $8.05 \pm 1.09\%$ ($p = 0.0156$) (4). A questi seguirono altri risultati incoraggianti. Nel 2016 uno studio randomizzato controllato in doppio cieco della durata di 12 settimane ($n = 26$), ha confrontato la triplice terapia dapagliflozin 10 mg, liraglutide e insulina vs placebo, liraglutide e insulina. Nei pazienti sottoposti a trattamento con dapagliflozin si è osservato una riduzione dello 0.66% (basale 7.8%) dell'HbA1c, nessun cambiamento è stato invece evidenziato nel gruppo placebo (5).

Il trial DEPICT-1 (2017) (Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes), della durata di 24 settimane, ha previsto l'aggiunta di dapagliflozin al trattamento insulinico mostrando vantaggi clinicamente rilevanti, rispetto al placebo.

Il DEPICT-1, trial multicentrico di fase III, in doppio cieco, randomizzato, è stato condotto in 17 paesi, su pazienti affetti da diabete di tipo 1 non adeguatamente controllato (HbA1c tra $\geq 7.7\%$ e $\leq 11.0\%$) di età compresa tra i 18 ei 75 anni; inoltre i pazienti partecipanti dovevano aver ricevuto il trattamento insulinico da almeno 12 mesi (6). Oltre all'insulina, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere oralmente dapagliflozin 5mg, 10 mg o placebo. Tra novembre 2014 e aprile 2016, 833 pazienti sono stati assegnati ai gruppi di trattamento e inclusi nelle analisi di sicurezza (dapagliflozin 5 mg [$n = 277$] vs dapagliflozin 10 mg [$n = 296$] vs placebo [$n = 260$]; 778 di questi pazienti sono stati inclusi nell'analisi completa di efficacia (259 vs 259vs260). L'outcome principale di efficacia è stato valutato in base al cambiamento dell'HbA1c mentre quelli secondari includevano la percentuale di cambiamento della dose totale giornaliera di insulina, del peso corporeo e del valore medio di glucosio nelle 24 ore.

Entrambe le dosi di dapagliflozin hanno ridotto significativamente l'HbA1c rispetto al placebo: la differenza media dal basale alla 24a settimana per il trattamento con 5 mg di dapagliflozin vs il placebo è stata di -0.42% ($p < 0.0001$) e -0.45% ($p < 0.0001$) per il trattamento con dapagliflozin 10 mg vs -0.03% per il placebo. Il cambiamento dell'indice di massa corporea dal basale alla 24a settimana era -2.96% ($p < 0.0001$) per dapagliflozin 5 mg vs placebo e -3.72% ($p < 0.0001$) per dapagliflozin 10 mg vs placebo. La dose giornaliera di insulina è stata modificata nei gruppi dapagliflozin 5 mg e 10 mg, nel periodo delle 24 settimane, rispettivamente di -8.8% ($p < 0.0001$) e 13.2% ($p < 0.0001$).

SICUREZZA

L'ipoglicemia non è un effetto collaterale comunemente causato dagli SGLT2i, tuttavia, episodi ipoglicemici sono frequenti quando gli SGLT2i sono associati alla terapia insulinica in pazienti con DMT1. *Nello studio condotto da Dandona et al., (2017) episodi gravi di ipoglicemia si sono verificati in 31, 39 e 54 pazienti trattati rispettivamente con dapagliflozin 5 mg, dapagliflozin 10 mg e placebo.* Chiaramente, l'incidenza di eventi ipoglicemici è simile a quella presente con l'uso del placebo (6). Recenti evidenze hanno suggerito che la chetoacidosi diabetica (DKA) è un evento avverso che si può manifestare in pazienti trattati con SGLT2i. La DKA di solito si sviluppa quando i livelli di insulina sono troppo bassi (7). Si presenta più comunemente in pazienti con DM1 e di solito è caratterizzata da alti livelli di glucosio nel sangue (> di 14 mmol/l). In merito al meccanismo sottostante l'associazione tra SGLT2i e i casi di DKA, diversi autori identificano quale causa principale la riduzione dell'insulinemia in combinazione con la concomitante stimolazione della gluconeogenesi, della lipolisi con aumento della chetogenesi e il riassorbimento di chetoni nei tubuli renali, così da incrementare le concentrazioni di corpi chetonici (8).

Nello studio di Peters et al. (2015) sono stati evidenziati 13 episodi di DKA euglicemica in pazienti con DMT1 sottoposti a terapia con SGLT2i (9). L'analisi dei dati ha mostrato una correlazione tra aumentato rischio di chetoacidosi e incongrue riduzioni della posologia dell'insulina o situazioni di stress. Nello studio pilota di Henry et al. (2017) nessun paziente ha sviluppato DKA conclamata.

Nello studio DEPICT-1 nessun aumento significativo di DKA è stato osservato entro le 24 settimane di trattamento con dapagliflozin rispetto al placebo. In totale l'incidenza di DKA era pari all' 1% (4 pazienti), al 2% (5 pazienti) e all'1% (3pazienti) rispettivamente per il dapagliflozin 5 mg, dapagliflozin 10 mg e per il placebo. Anche in questo studio gli episodi di DKA sono associati alla presenza di condizioni di stress o di fattori favorenti la chetoacidosi come la carenza insulinica. Sulla base dei dati di letteratura sinora disponibili, gli effetti indesiderati più comuni degli SGLT2i sono stati quelli attesi in relazione proprio al meccanismo d'azione e, in particolare, le infezioni del tratto genito-urinario legate alla glicosuria protratta nel tempo. Nella maggior parte dei casi si tratta di eventi lievi-moderati e sensibili ai trattamenti standard che solo raramente richiedono la sospensione del farmaco (11). Nello studio DEPICT-1 sono stati documentati tassi di infezioni genitali nel 12%, 11% e 3% dei pazienti trattati rispettivamente a dapagliflozin 5mg, dapagliflozin 10mg e placebo. Infezioni urinarie sono state documentate nel 7% dei pazienti sottoposti a trattamento attivo rispetto al 5% dei trattati con placebo. Nello studio DEPICT-1 non ci sono chiare evidenze che gli SGLT2i inducano demineralizzazione ossea o aumentino il tasso di fratture in pazienti con diabete e funzione renale normale o leggermente ridotta. Contrariamente, Kohan et al. (2014) hanno riportato un incremento della

frequenza delle fratture ossee in pazienti con DMT2 con moderata compromissione della funzione renale e in trattamento con dapagliflozin (12).

Lo studio DEPICT-1 a breve termine ha pertanto fornito dati incoraggianti sull'efficacia dell'inibitore di SGLT-2 aggiunto alla terapia insulinica nel DMT1 nel migliorare il controllo glicemico e nell'indurre perdita di peso, senza aumentare il rischio di ipoglicemia o chetoacidosi. Tuttavia sono necessari risultati a lungo termine prima che dapagliflozin possa essere approvato nel DM1, bisognerà anche definire completamente il suo profilo di sicurezza valutando una possibile riduzione della mortalità cardiovascolare nel DM 1.

TAKE HOME MESSAGE

- *L'associazione SGLT2-i con insulina è stata valutata sia nel DMT1 sia nel DMT2*
- *Nel DMT1 è stata riportata una riduzione della glicemia a digiuno e del fabbisogno insulinico, senza aumento del rischio di ipoglicemia o infezioni delle vie urinarie e genitali né della chetoacidosi*
- *In ogni caso, la riduzione della dose di insulina deve essere effettuata sempre con cautela per il potenziale rischio di chetoacidosi*
- *Per lo stesso motivo, occorre cautela in tutte le condizioni di stress o favorenti la chetoacidosi. In tal caso può essere necessario sospendere la terapia con SGLT2-i.*

BIBLIOGRAFIA

1. F.Rossi, V.Cuomo et al. *Farmacologia. Principi di base e applicazioni terapeutiche*. Edizione minerva Medica 2017.
- 2.Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition – a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Review*. 2010;9(7):551–559.
- 3.Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized double blind, placebo controlled pilot study. *Diabetes Care*. 2015;38(3):412–419. Very important study on clinical efficacy and short term safety of dapagliflozin in T1DM.
- 4.Tamez HE, Tamez AL, Garza LA, et al. Dapagliflozin as an adjunct therapy to insulin in the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2015; 14:78. Important study on the efficacy of dapagliflozin in T1DM with poor glyceemic control
- 5.Kuhadiya ND, Ghanim H, Mehta A, et al. Dapagliflozin as additional treatment to liraglutide and insulin in patients with type 1 dia- betes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):3506–3515. Very important clinical study on safety and efficacy of dapagli- flozin as adjunct therapy to liraglutide and insulin in T1DM.
- 6.Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 dia- betes (DEPICT-1). *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):864–876 Very important multicenter randomized controlled trial on short-term efficacy, safety, and tolerability of dapagliflozin in inadequately controlled T1DM.
- 7.Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015;21(5):512–517. Important study on cellular mechanism of dapagliflozin in the alfa cell.
- 8.Monami M., Nreu B., et al., Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017. 130: 53-60.
9. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoa- cidosis: a potential complication of treatment with sodium-glu- cose co-transporter 2 inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687– 1693.
10. Henry RR, Dandona P, Pettus J, et al. Dapagliflozin in patients with type 1 diabetes; a post-hoc analysis of the effect of insulin dose adjustments on 24 hours continuously monitored mean glucose and fasting beta-hydroxybutyrate levels from a phase IIa pilote study. *Diabets Obes Metab*. 2017;19(6):814–821. Very important post hoc analysis on relationship between decrease in total daily insulin and increase in beta-hydro- xybutyrate in T1DM.
- 11.Scheen AJ. SGT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(12):1879– 1904.
24. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate nefro impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glyceemic control. *Kidney Int*. 2014;85(4):962–971.