

## IL TRIAL EMPA-REG OUTCOMES (EMPAGLIFLOZIN CARDIOVASCULAR OUTCOMES AND MORTALITY IN TYPE 2 DIABETES)

*di Chitti Gatta*

Il trial **EMPA-REG OUTCOMES** (Empagliflozin Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes) è stato presentato per la prima volta al **51° Congresso Europeo di Diabetologia (EASD)** tenutosi a Stoccolma e successivamente pubblicato su *N Eng J Med* 2015, 373: 2177-28.

Lo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, placebo controllato e' stato condotto in 42 paesi su 7020 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 ad elevato rischio cardiovascolare (pregresso infarto del miocardio, coronaropatia, ictus, scompenso cardiaco).

La popolazione in studio era per il 70% di sesso maschile, di età media di 63 anni, BMI medio 30, Hba1c 8%. Metà dei pazienti aveva una durata di diabete superiore ai 10 anni. La PA media era 136/76 mmHg e il filtrato glomerulare medio era di 74 ml/min. Un quarto dei pazienti reclutati aveva un eGFR < 60 ml/min. Il 59 % aveva una normoalbuminuria, il 29% una microalbuminuria e l'11% una macroalbuminuria.

Lo studio ha escluso pazienti con insufficienza renale severa (eGFR < 30ml/min/1.73 m2).

Metà dei partecipanti aveva una storia di IMA e il 10% di scompenso cardiaco. Altri pazienti erano elevato rischio cardiovascolare per la presenza di multipli fattori di rischio.

Lo studio ha valutato l'effetto di empagliflozin (10 mg o 25 mg una volta die) aggiunto alla terapia standard rispetto al placebo aggiunto alla terapia standard di seguito indicata.

### **TERAPIA STANDARD:**

I pazienti erano già in trattamento con ipoglicemizzanti orali (metformina 74%, glitazoni 48%, sulfaniluree 42%, insulina 48%). L'81% dei pazienti arruolati era già in trattamento con Ace inibitori o sartani, con statine (77%), con ASA 83%

I pazienti sono stati divisi in tre bracci, uno a cui alla terapia standard è stato aggiunto empagliflozin 10 mg, uno a empagliflozin 25 mg e un braccio a placebo. I pazienti sono stati poi osservati per un

periodo di 3.1 anni L'endpoint primario era una riduzione del rischio cardiovascolare valutata secondo MACE a tre punti (mortalità cardiovascolare, infarto e ictus non fatale).

Come è noto rispetto al gruppo placebo nel gruppo in trattamento con empagliflozin aggiunto alla terapia standard alla dose di 10 o 25 mg (n.b risultati sovrapponibili per entrambi i dosaggi) si è riscontrata una significativa del rischio composito MACE del 14%, nonché una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare del 38%, della mortalità per tutte le cause del 32%, e dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 35%.

Nel 2016 è stata pubblicata sempre sulla prestigiosa rivista N Eng J Med (375 : 323-34) la sotto analisi sugli effetti di empagliflozin su outcomes secondari renali pre specificati come l'Incidenza o progressione della nefropatia diabetica definita come: A) la combinazione di progressione a macroalbuminuria (UACR > 300 mg /g), raddoppio della creatinemia sierica accompagnato da eGFR < 45 o uguale ml/min / 1.73 m<sup>2</sup> o inizio del trattamento dialitico o morte per causa renale .

B) outcome 1 + morte per cause cardiovascolari

C) analisi delle singole componenti dell'outcome

D) incidenza di albuminuria nei pazienti con rapporto A/C al basale < 30 mg/g (prevenzione primaria)

I 7020 pazienti arruolati nel trial sono stati seguiti per 3.1 anni. Il 25.5% aveva eGFR < o uguale a 59 ml/min /1,73 m<sup>2</sup> e l'11% aveva macroalbuminuria.

**RISULTATI** : La sotto analisi di EMPAREG OUTCOMES ha provato che il farmaco agisce efficacemente su tutti gli outcomes renali analizzati:

Si è ottenuta riduzione di incidenza o progressione di nefropatia (definita come progressione verso macroalbuminuria, raddoppio del livello di creatinina sierica, accompagnata da un filtrato < o uguale a 45 ml /min/1.73 o inizio della dialisi o morte per cause renali) 525/4124 (12.7%) con empagliflozin versus 388/2061 ( 18.8%) con placebo cioè rischio ridotto del **39%** ( p<0.001).

Incidenza o progressione della malattia renale cronica piu' morte per cause cardiovascolari: 675 /4170

(16.2%) con empa versus 497/2102 (23.6%) con placebo cioè riduzione del rischio pari a **-39%** (p< 0,001)

L' analisi delle singole componenti dell'outcomes composito ha poi dimostrato:

- si riduce la progressione a macroalbuminuria : 459/4091( 11.2%) braccio empagliflozin versus 330/2033 (16.2%) cioè rischio ridotto con empagliflozin del **38%** (  $p<0.001$ ),
- raddoppio della creatinina serica e il peggioramento della eGFR < 45ml/min/1.73 m<sup>2</sup>: 70/4645 (1.5%) braccio empagliflozin versus 60/2323 (2,6%) placebo pari a - **44%** (  $p<0.001$  ) ,
- ricorso al trattamento dialitico pari 13/4687 (0.3%) con empagliflozin versus 14/2323 (0.6%) braccio placebo cioè rischio ridotto del **55%** (  $p< 0.04$  )

Il farmaco ha ridotto del 46% nel complesso l'endpoint composto raddoppio della creatinina sierica accompagnata da filtrato < o uguale a 45 ml/min/1.73, inizio dialisi e morte per causa renale.

In prevenzione primaria cioè nella incidenza di albuminuria non si è registrata alcuna differenza statisticamente significativa rispetto al braccio placebo 51.5%vs 51,2% (  $p=0.25$  ).

È interessante da sottolineare che i risultati si sono ottenuti anche nei pazienti con filtrato inferiore a 59 ml/min /1,73 sia che avessero o meno macroalbuminuria. In questi pazienti si è ottenuta riduzione della incidenza o progressione della malattia renale 207 /998 (20.7%) braccio empagliflozin contro 161/507 (31.8%) braccio placebo pari a riduzione del rischio del **42%** (  $p<0.001$  ). Si è ottenuto anche una diminuzione della incidenza e progressione della malattia renale più morte per cause cardiovascolari. 290/1039

(27.9% ) braccio empagliflozin contro 213/539 ( 39.5%) placebo cioè riduzione del **36 %** (  $p<0.001$  )

Dopo una iniziale riduzione del filtrato registrato alla quarta settimana, calcolato con la formula CKD – EPI, seguiva poi una fase di stabilizzazione dello stesso che si è registrata dalla quarta settimana fino alla fine del periodo di osservazione .

Il filtrato nel gruppo empagliflozin era infatti 0.19 +o- 0.11 ml /min /1.73 m<sup>2</sup> versus 1,67 +o- 0.13 ml/min /1,73 nel gruppo placebo. (  $p<0.001$  ).

Alla sospensione del farmaco, la funzione renale è migliorata significativamente, il che dimostra come le modifiche apportate all' emodinamica renale siano reversibili persino dopo un trattamento di lunga durata. Ciò si verifica in maniera simile sia nei pazienti con filtrato normale al basale >a 60 ml/min /1.73 m<sup>2</sup> sia nei pazienti che al basale hanno un eGFR <a 59.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza il farmaco è risultato ben tollerato e non ha prodotto effetti indesiderati gravi. Si sono registrati per lo più infezioni genitali soprattutto da miceti, più

frequentemente nelle donne. L'incidenza della cheto acidosi diabetica e' stata inferiore allo 0.1% e simile in tutti i gruppi di trattamento

Gli eventi avversi che hanno comportato l'interruzione del trattamento sono stati comparabili rispetto al gruppo placebo, indipendentemente che i pazienti, al basale, presentassero o meno una funzionalità renale compromessa. La mortalità per nefropatia è stata una evenienza rara verificatasi in tre pazienti

(0.1%) .

### Commenti

La nefropatia diabetica si sviluppa nel 35% circa dei pazienti con DMT2 e si associa a un aumento della mortalità cardiovascolare. Il diabete e' la causa principale di ricorso alla dialisi con ricadute negative sia in termini di qualità della vita oltre che di notevole incremento della spesa sanitaria.

L'inibitore del cotrasportatore sodio – glucosio di tipo 2 (SGLT2) empagliflozin ha dimostrato nello studio EMPAREG – OUTCOME in pazienti con elevato rischio cardiovascolare, di ridurre non soltanto il rischio di eventi cardiovascolari maggiori ma anche di determinare un rallentamento della progressione verso l'insufficienza renale e una più bassa incidenza di eventi renali clinicamente importanti.

La sottoanalisi di EMPAREG OUTCOMES mostra infatti che in pazienti con diabete tipo 2 ad elevato rischio cardiovascolare l'aggiunta di empagliflozin alla terapia standard **riduce del 39 % il rischio di incidenza e progressione della nefropatia diabetica. Questo farmaco quindi risulta cardio e nefroprotettivo**

L'analisi delle singole componenti mostra una significativa riduzione verso la progressione a macroalbuminuria, una riduzione del raddoppio della creatinina sierica e un minore ricorso alla terapia dialitica rispetto al gruppo placebo.

Questi brillanti risultati si ottengono molto precocemente già a partire dalla 12 settimana di trattamento con empagliflozin aggiunto alla terapia standard ipoglicemizzante e al trattamento antiipertensivo con Ace Inibitori o sartani. Si e' riscontrata una significativa riduzione dell'ACR che era indipendente dai livelli basali di albuminuria nonché dai livelli basali di compenso glicemico rispetto al placebo.

Non si è riscontrato, analogamente a quanto già registrato per gli effetti sul cardiovascolare alcuna differenza per le due dosi (10 e 25 mg).

È importante sottolineare che gli effetti di protezione renale si sono osservati anche nei pazienti con filtrato inferiore a 60 dove, come sappiamo ad oggi, non è consentito iniziare terapia con empaglifozin.

La maggior parte dei pazienti del trial era in trattamento con farmaci bloccanti il RAAS e gli effetti renali di empaglifozin erano evidenti anche con l'uso di questi farmaci. Quindi ciò ci spinge a utilizzare in pazienti affetti da diabete tipo 2 e IRC l'empaglifozin in associazione ai farmaci bloccanti il RAAS.

Numerose sono le ipotesi che possono spiegare il miglioramento della funzionalità renale. Le gliflozine sono farmaci che riducono la glicemia, la PA sistemica e il peso corporeo. È improbabile che i miglioramenti suddetti da soli possano apportare un contributo così significativo e precoce che si ottiene quando alla terapia standard si aggiunge empaglifozin. Altre ipotesi quindi devono essere prese in considerazione. Una è quella del cambiamento dei substrati energetici utilizzati da rene e cuore. È noto che il trattamento con gliflozine aumenta i livelli dei corpi chetonici circolanti che vengono ampiamente utilizzati dal tessuto renale e miocardico e che, quando disponibili in quantità sufficiente, producono energia in maniera più efficiente del glucosio o degli acidi grassi.

Altra ipotesi accreditata è la rimodulazione dell'alterato feedback tubulo glomerulare.

Sappiamo che nei pazienti con diabete tipo 2 si ha una iper espressione dei cotrasportatori SGLT2 a livello del tratto S1 del tubulo contorto prossimale. Ciò provoca un aumento del riassorbimento non solo del glucosio ma anche del sodio. Pertanto, alla macula densa arriva una minore quantità di sodio che si riflette su una vasodilatazione dell'arteriola afferente. Ciò pone le premesse per una iperfiltrazione con un aumento della PA di filtrazione intraglomerulare. Queste modifiche portano inesorabilmente all'insorgenza della microalbuminuria e al danno renale progressivo.

Con l'inibizione dei cotrasportatori SGLT2 operata dalle gliflozine invece una maggiore quantità di NA arriva normalmente alla macula densa con conseguente vasocostrizione della arteriola afferente e riduzione della ipertensione e della iperfiltrazione intraglomerulare.

Ciò potrebbe essere alla base del miglioramento del filtrato renale e della riduzione dell'ACR.

È stato ipotizzato che i succitati meccanismi insieme a la riduzione del volume plasmatico, delle resistenze vascolari periferiche, della riduzione dell'uricemia, della riduzione della rigidità delle arterie possano spiegare l'indiscussa nefroprotezione operata da empagliflozin.

**Bibliografia:**

Cherney Dz, Perkins Ba, Soleymanlou N et al Renal hemodynamic effect of sodium –glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation 2014, 129: 587-97

Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al: EMPA- REG OUTCOME Investigators Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. N Eng J Med 2015 373: 2117- 28

Wanner C, Inzucchi Se, Lachin JM et al: EMPA-REG OUTCOME investigators. Emplagliflozin, and progression of Kidney disease in type 2 diabetes. N Eng J Med 2016, 375 : 323-34