

A distanza di un anno dalla pubblicazione dei due trial di *safety* cardiovascolare Savor (su saxagliptin) e Examine (su alogliptin) si continua a scavare nella grande mole di dati prodotti da questi studi per trovare risposte a nuovi interrogativi.

Nel caso del SAVOR –TIMI 53 un nuovo studio internazionale presentato al congresso dei diabetologi americani (**11-OR**) dimostra che l'impiego di saxagliptin non appare associato ad un aumentato rischio di cancro. Nonostante l'aumentato rischio di tumore dei soggetti affetti da diabete, ad oggi – fanno notare gli autori dello studio – sono stati finora pochissimi i *trial*

clinici randomizzati che hanno specificamente valutato l'effetto di un determinato farmaco anti-diabete sul rischio di cancro, in questa popolazione di pazienti.

Un'analisi prespecificata del SAVOR è andata a valutare dunque l'effetto di saxagliptin sul rischio di tumore nella coorte di pazienti arruolati per questo studio (circa 8.240 pazienti).

Il 33% dei soggetti arruolati in questo studio era di sesso femminile, l'età media 65 anni, la durata del diabete di circa 12 anni, i livelli di emoglobina glicata media 8% e i valori medi di pressione arteriosa erano 137/79 mmHg. Al momento dell'arruolamento, il 69% dei pazienti era in terapia con metformina, il 40% con una sulfanilurea e il 41% con insulina, in entrambi i gruppi dello studio (saxagliptin o placebo).

Dopo un *follow up* medio di 2,1 anni, a 688 pazienti è stata diagnosticata almeno una patologia tumorale; il 47,4% di questi apparteneva al braccio 'saxagliptin', mentre il restante 52,6% al braccio di controllo (placebo). Sono stati inoltre registrati 53 decessi correlati al tumore nel braccio saxagliptin (0,6%) e 59 nel gruppo di controllo (0,7%).

Gli autori concludono dunque che l'uso di saxagliptin non risulta associato ad un aumentato rischio di tumore o di mortalità correlata a tumore.

Sfumate, grazie ad una sottoanalisi dello studio Examine (**12-OR**), anche le preoccupazioni inerenti ad una presunta interferenza tra DPP4-inibitori e ACE-inibitori, farmaci ampiamente utilizzati sia come antipertensivi che come terapie anti-scompenso. L'attivazione del sistema nervoso simpatico da parte della sostanza P, attraverso l'inibizione della DPP-4, in presenza di un'ACE inibizione ad elevato dosaggio, aveva fatto sorgere il sospetto di problemi di *safety*

cardiovascolare nei pazienti in terapia con entrambi queste classi di farmaci.

Per dare una risposta a questi dubbi, sono stati rivalutati gli eventi cardiovascolari registrati all'interno dello studio EXAMINE (che ha interessato pazienti con diabete di tipo 2 e recente sindrome coronarica acuta), mettendo a confronto i pazienti in terapia con un ACE-inibitore. Nello studio, i soggetti arruolati erano stati assegnati in maniera randomizzata al trattamento con alogliptin o placebo, in aggiunta ad altre terapie anti-diabetiche o cardiovascolari. In questa nuova analisi è stato valutato il rischio di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus (MACE), oltre a mortalità cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, nei pazienti in terapia o meno con ACE-inibitori, nei due rami di trattamento (alogliptin o placebo).

L'EXAMINE ha randomizzato in totale 5380 pazienti, il 62% (3323) dei quali era in terapia con un ACE-inibitore; di questi, 1681 assumevano anche alogliptin e 1642 placebo. I tassi compositi di MACE sono risultati sovrapponibili per i due gruppi, alogliptin (11,4%) o placebo (11,8%), in terapia con un ACE-inibitore o senza ACE-inibitore all'ingresso nello studio (11,2% versus 11,9%).

L'*endpoint* composito di mortalità cardiovascolare e ricovero per scompenso cardiaco, tra i pazienti in trattamento con ACE-inibitore, si è verificato nel 6,8% dei pazienti in terapia con alogliptin e nel 7,2% di quelli in trattamento con placebo. Nessuna differenza dell'alogliptin rispetto al placebo, relativamente al ricovero per scompenso cardiaco, nei soggetti trattati con ACE-inibitori (rispettivamente 3,3% e 3,1%).

Infine non è stato riscontrato alcun effetto imputabile ad un dosaggio elevato di ACE-inibitori su questi parametri. Gli autori concludono dunque che l'impiego di ACE-inibitori, a qualsiasi dosaggio, non impatta sul rischio cardiovascolare dei pazienti in trattamento con alogliptin, rispetto a quelli del gruppo di controllo.

Un'ulteriore analisi dello studio EXAMINE (**13-OR**) ha dimostrato che l'impiego di alogliptin non aumenta l'incidenza di eventi ischemici cardiaci, né dei ricoveri ad essi collegati in una popolazione ad elevato rischio, post-sindrome coronarica acuta, quale era quella selezionata per questo studio. Di conseguenza, visto che i ricoveri per eventi ischemici e gli interventi di rivascolarizzazione comportano dei costi non indifferenti, questi dati – commentano gli autori – suggeriscono che l'impiego di questo DPP-4 inibitore non avrà un impatto negativo sull'impiego delle risorse e sui costi della sanità.

di Maria Rita Montebelli

da quotidianosanità.it