

Esperienza clinica sull'uso dell'associazione precostituita SGLT2i/DPPIVi (Empagliflozin/Linagliptin) oltre il Diabete

Stefania Anna Fontanarosa

Specialista ambulatoriale diabetologia ed endocrinologia
ASL Lecce Distretto Campi Salentina

Descrizione

Paziente, un uomo di 77 anni, giunge alla mia osservazione per la prima volta ad agosto 2020 perchè inviato dal nefrologo che gli aveva sospeso 2 gr di metformina che il paziente assumeva da diversi anni per curare il suo Diabete.

In anamnesi patologica oltre il diabete: cardiomiopatia dilatativa valvolare con severa disfunzione sistolica (FE25%); NYHA III; bioprotesi valvolare aortica (triflecta27) impiantata in marzo 2020 per rigurgito valvolare severo; recente ricovero per scompenso cardiaco congestizio e impianto di defibrillatore automatico biventriolare; insufficienza renale cronica di grado III (medio elevato); ipertensione arteriosa, dislipidemia, fibrillazione atriale permanente ad alta risposta ventricolare.

La terapia farmacologica del paziente è la seguente: Warfarin, pantoprazolo 40 mg/die; furosemide 25 mg: ½ cpr/die; sertralina 100: 1 cpr/die; Ramipril 2.5 mg: ½ cpr; carvedilolo 25 mg 1

cpr+ ½ cpr/die; Furosemide + Spironolattone 1 cpr/die. Gli esami ematochimici esibiti mostrano un non ottimale compenso glicemico con una HbA1c pari a 7.2% e glicemia pari a 127 mg/dl; un deficit di funzionalità renale con un valore di creatinina pari a 1,52mg/dl e GFR (velocità di filtrazione glomerulare stimata) uguale a 44 ml/min e un LDL non a target pari a 139 mg/dl.

All'esame obiettivo si osservano: peso 73 Kg, altezza 1.80, indice di massa corporea (BMI) 22 Kg/m², pressione sistolica /diastolica (PAS/PAD) 115/80 mmHg.

Considerata la situazione clinica del paziente (compenso glicemico quasi ottimale in normopeso con insufficienza renale e cardiaca), imposto terapia con linagliptin 5 mg da assumere a pranzo, prescribo l'associazione ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg:1 cpr la sera e fisso un controllo dopo sei mesi.

La scelta del Linagliptin 5mg è stata dettata dai risultati dello studio CARMELINA (CArdiovascular safety and Renal Microva-

Schema di posologia di empagliflozin/linagliptin a diversi lavori di eGFR

eGFR (mL/min/1,73 m ²) o CrCL (mL/min)	Empagliflozin	Linagliptin
≥60	Iniziare con 10 mg Nei pazienti che tollerano 10 mg e che necessitano di un controllo glicemico aggiuntivo, la dose può essere aumentata a 25 mg.	5 mg Non è necessario alcun aggiustamento della dose di linagliptin
da 45 a <60	Iniziare con 10 mg (*) Continuare con 10 mg nei pazienti che stanno già assumendo empagliflozin	
da 30 a <45	Iniziare con 10 mg (*) Continuare con 10 mg nei pazienti che stanno già assumendo empagliflozin (*)	
<30	Empagliflozin non è raccomandato	

(*) Pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata

Tab. 1

scular out comE with LINAgliptin in patients with type 2 diabetes at high vascular) (1,2) che ha mostrato un profilo di sicurezza cardiovascolare e renale simile al placebo, oltre ad una tendenza alla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco in adulti con diabete di tipo 2 ad alto rischio di cardiopatia e/o nefropatia.

Trattamento

Il paziente ritorna in ambulatorio a febbraio 2021 e racconta di essersi sottoposto, ad ottobre 2020, ad ablazione del nodo atrio-ventricolare con radiofrequenza e ad un controllo cardiologico dopo sei mesi (gennaio 2021) che evidenzia un discreto compenso clinico con iniziali segni di rimodellamento inverso e frazione di eiezione ventricolare sx (FEVS): 34% e NYHAI-II; gli esami ematici eseguiti rivelano una lieve riduzione dell'emoglobina glicosilata pari a 7% ed un lieve peggioramento della creatinina che è pari a 1.76 mg/dl e GFR 37ml/min.

Per rafforzare ulteriormente il suo compenso glicometabolico e garantirgli inoltre una protezione cardio-renale decido di inserire in terapia a pranzo empagliflozin 10 mg in associazione preconstituita con linagliptin 5 mg e programma un ulteriore controllo dopo sei mesi (Tabella 1).

Risultati

Dopo sei mesi (luglio 2021) il paziente ritorna in ambulatorio con gli esami ematici che rivelano un ulteriore miglioramento dell'emoglobina glicosilata pari a 6.9%, un LDL a target pari a 70 mg/dL e un lieve declino della funzionalità renale con valori di azotemia e creatinina e GFR rispettivamente pari a 82mg/dl, 2.2 mg/dl e 28 mL/min come prevedibile all'inizio di un trattamento con gliflozina e in un paziente che assume elevati dosaggi di diuretico per la sua storia di scompenso cardiaco. Il paziente circa un mese prima ha eseguito anche il suo controllo cardiologico che ha messo in evidenza un ulteriore miglioramento strumenta-

le della funzione sistolica (FEVS 45%) e per questo il cardiologo, alla luce della presenza di insufficienza renale e del netto miglioramento clinico del paziente, ha ritenuto opportuno ridurre il trattamento con diuretico.

Sei mesi dopo ho rivalutato il paziente, ad un anno esatto dall'inizio del trattamento con l'associazione preconstituita di empagliflozin 10 mg/ linagliptin 5 mg (febbraio 2022), osservando un netto miglioramento dei suoi parametri renali con valori di azotemia e creatinina e GFR rispettivamente pari a 61 mg/dl, 1.8 mg/dl e 36 mL/min e una conferma del valore di emoglobina glicosilata pari a 6.9% come sei mesi prima. All'esame obiettivo del paziente si osservano: peso 81 Kg; PA: 140/80 mmHg; BMI 25 Kg/m². I parametri metabolici e clinici rilevanti sono riportati nella Tabella 2 con un follow-up fino a 18 mesi.

La visita cardiologica ha evidenziato un deciso miglioramento della funzione sistolica (FEVS 53%) che ha portato il cardiologo a ridurre ulteriormente il dosaggio del diuretico.

Conclusioni

La disponibilità di farmaci con elevato profilo di sicurezza e di efficacia cardio-renale ha modificato le indicazioni prescrittive. Dal precedente "treat to target", ovvero dall'indicazione a trattare per raggiungere l'obiettivo di emoglobina glicata, si è passati a "treat-to-benefit", ovvero trattare i pazienti ad alto rischio cv o con storia di precedenti eventi per ottenere un beneficio cardiovascolare senza rinunciare all'ottimizzazione del compenso glicemico per raggiungere il target individualizzato di emoglobina glicosilata (3).

Nel caso del paziente l'aggiunta di empagliflozin 10 mg alla terapia con linagliptin 5mg, utilizzando l'associazione preconstituita, ha permesso al paziente di raggiungere in totale sicurezza:

- 1) un più stringente compenso glicemico con due farmaci a basso rischio di determinare ipoglicemie;
- 2) di sostenere un miglioramento della sua funzionalità ventricolare;

Parametri clinici-metabolici

Tempo	0	6mesi	12 mesi	18 mesi
Peso	73	73	/	81
BMI	22	22	/	25
HBA1c	7.2%	7%	6.9%	6.9%
Glicemia	127	136	/	/
Pressione arteriosa mmHg	115/80	120/85	130/85	140/80
GFR ml/min	44	37	28	36
FEVS	25%	34%	45%	53%

Tab. 2

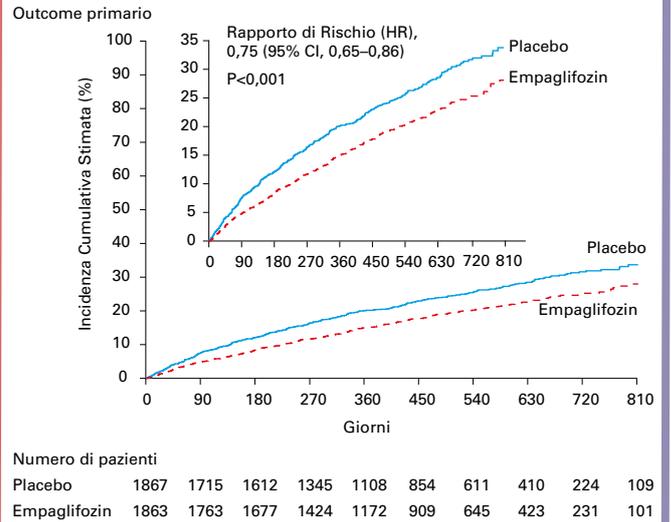
3) di proteggerlo anche da un ulteriore declino della sua funzionalità renale.

La scelta di utilizzare l'associazione preconstituita dei due farmaci è stata dettata dalla necessità di semplificare una terapia già complessa, garantendo così una sua maggiore aderenza e persistenza allo schema terapeutico da me consigliato.

I risultati raggiunti dal paziente sono in linea con ciò che il trial Emperor-Reduced aveva evidenziato (4). Questo studio randomizzato, pubblicato sul New England Medical Journal, aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di empagliflozin 10 mg/die, nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (NYHA II-IV) e frazione di eiezione ridotta (LEVF<40%) con o senza diabete, in aggiunta alla terapia on top. L'endpoint composito primario (MORTE CV E HHF) ha mostrato una riduzione del 25% (Figura1) vs placebo con una particolare rilevanza del risultato sull'endpoint secondario composito renale (Figura 2).

In conclusione, se è vero che l'associazione delle due molecole (empagliflozin/linagliptin) è più efficace nel ridurre l'emoglobina glicosilata rispetto alle singole molecole (Figura 3), potrebbe essere verosimile pensare che questo possa valere anche per l'associazione preconstituita riguardo agli endpoint cardio-renali raggiunti dalle singole molecole nei rispettivi trials o dovremmo attendere uno studio che valuti l'associazione rispetto a questi endpoints cardio/renali?

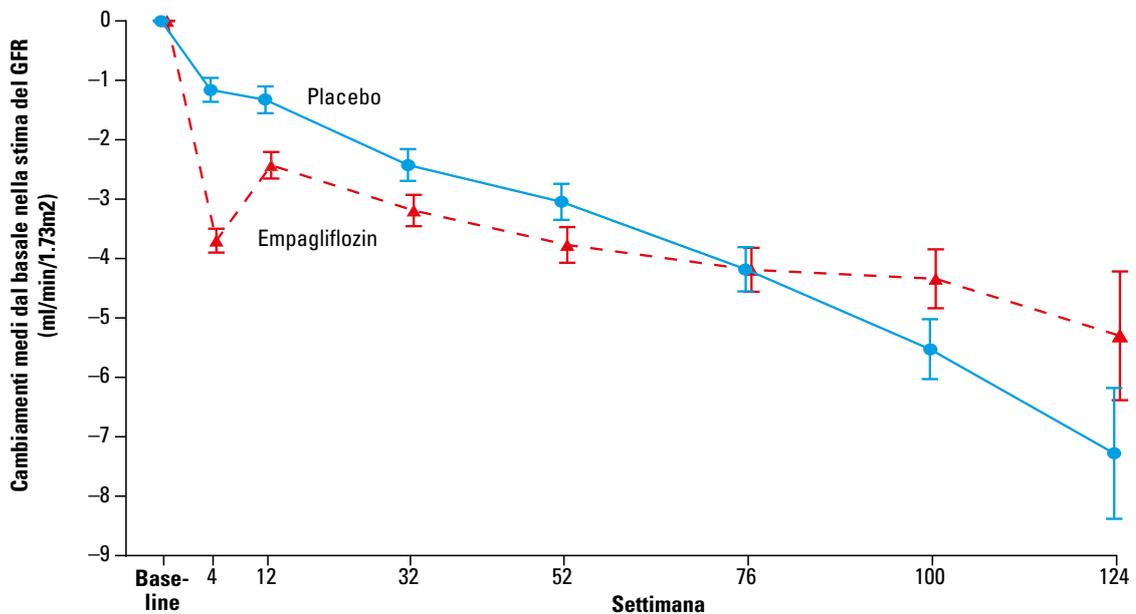
Incidenza cumulativa della morte per eventi cardiovascolari o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, riferito all'outcome primario dell'EMPEROR Reduced Trial



Tratto e Adattato da Packer, Anker, Butler et al Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure N Engl J Med 2020;383:1413-24

Fig. 1

Cambiamenti medi dal basale nella stima del GFR, EMPEROR Reduced Trial

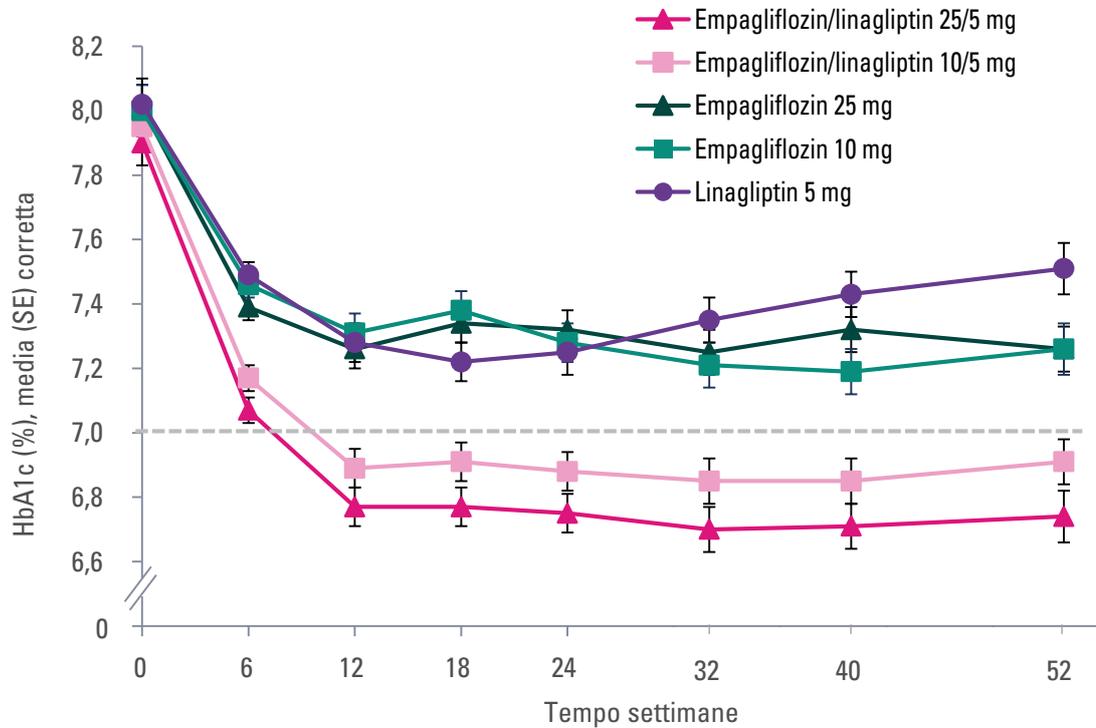


Numero di pazienti a rischio

Placebo	1792	1765	1683	1500	1146	745	343	76
Empagliflozin	1799	1782	1720	1554	1166	753	356	80

Fig. 2

Valori di HbA1c media su 52 settimane



N. pazienti

Empagliflozin/linagliptin 25/5 mg	133	132	131	128	123	121	120	116
Empagliflozin/linagliptin 10/5 mg	135	135	134	131	127	125	120	117
Empagliflozin 25 mg	139	138	136	132	128	122	116	111
Empagliflozin 10 mg	137	137	128	128	126	122	118	112
Linagliptin 5 mg	128	128	124	123	117	111	96	90

Tratto da: DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):384-93. doi: 10.2337/dc14-2364. Epub 2015 Jan 12. Erratum in: *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):1173. PMID: 25583754.

Fig. 3

BIBLIOGRAFIA

- Rosenstock J, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA® Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 9. doi: 10.1001/jama.2018.18269.
- ClinicalTrials.Gov. Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532?term=NCT01897532&rank=1>. Accessed: February 2019.
- Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito tipo 2 (2021)
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England journal of medicine* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2022190