

**Η κλινική εμπειρία με τους SGLT2 αναστολείς. Η αξία των
δεδομένων καθημερινής κλινικής πρακτικής**

**Αθανάσιος Ε. Ράπτης
Αναπληρωτής Καθηγητής
Παθολογίας – Σακχαρώδη διαβήτη**

**Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας και
Διαβητολογικό Κέντρο Πανεπιστημίου Αθηνών,
Πανεπιστημιακό Γ.Ν. “Αττικόν”**



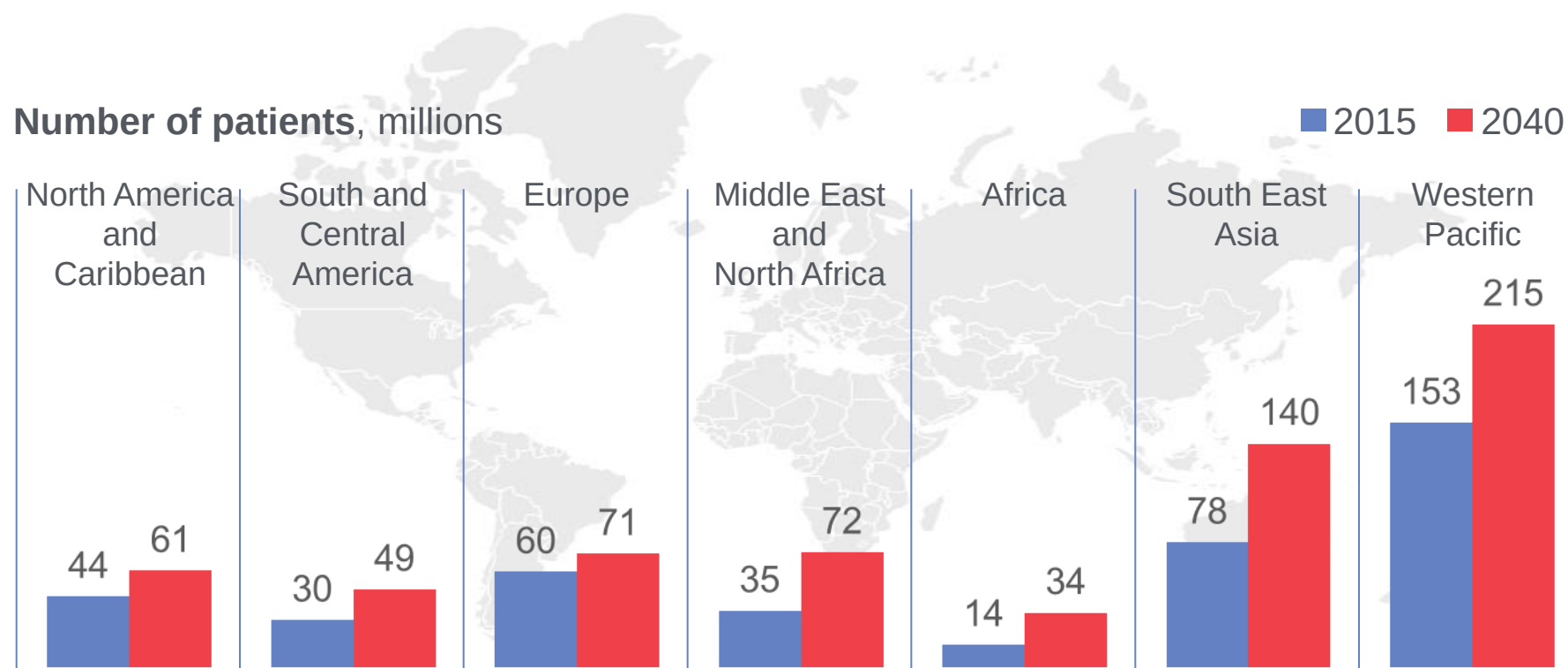
Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- Η ομιλία εκφράζει τις απόψεις του ομιλητή
- Ο ομιλητής έχει λάβει αμοιβή για διαλέξεις & συμμετοχή σε συμβουλευτικές επιτροπές καθώς και χρηματοδότηση για έρευνα από τις ακόλουθες φαρμακευτικές εταιρείες:

Abbot, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol, Elpen, Lilly, Menarini, MSD, Novo Nordisk, Sanofi, Vianex

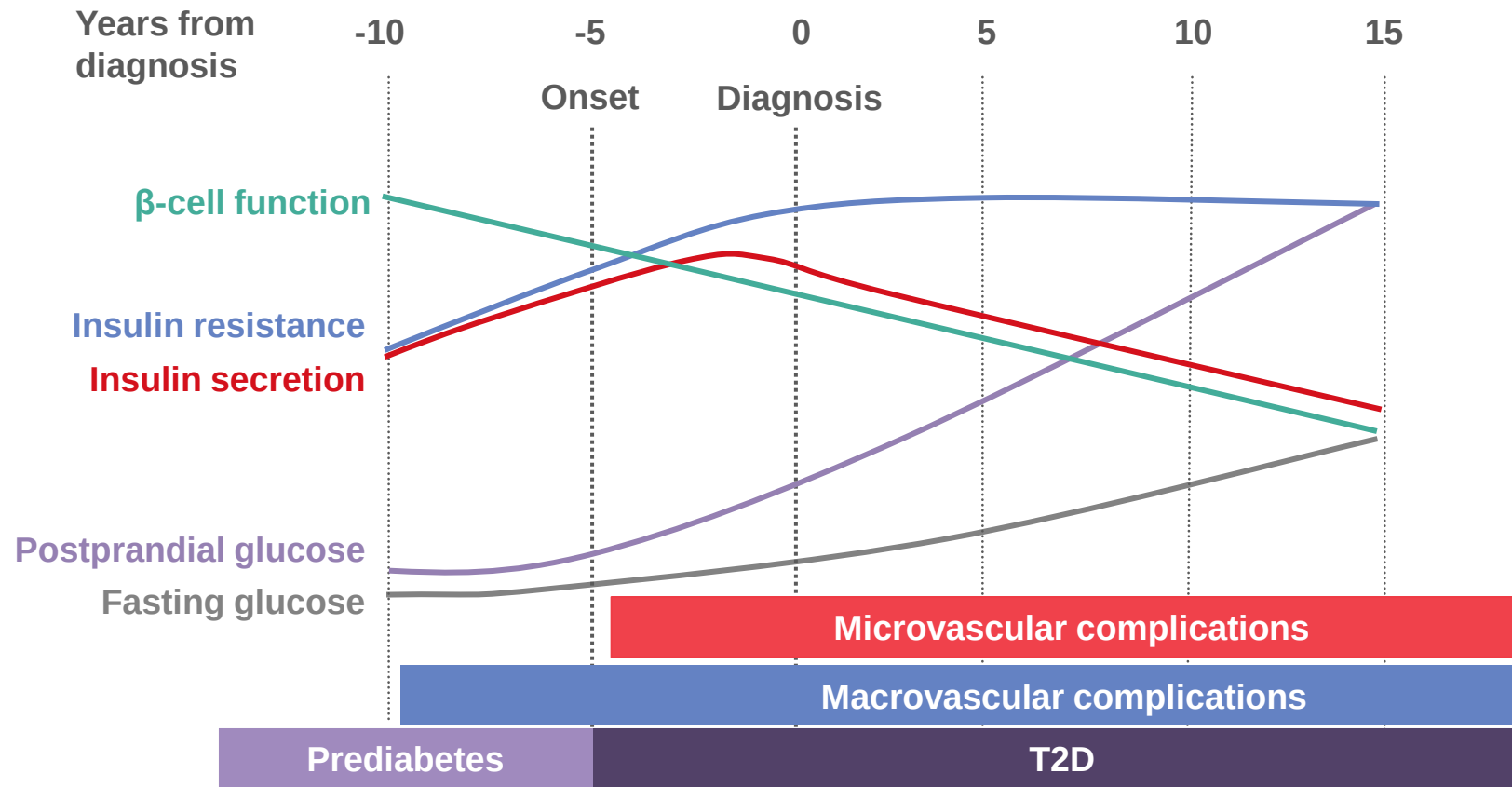
Every 10 seconds, 3 people develop diabetes

The number of patients with diabetes worldwide is expected to increase from 415 million in 2015 to 642 million in 2040



T2D is a chronic disease that worsens over time

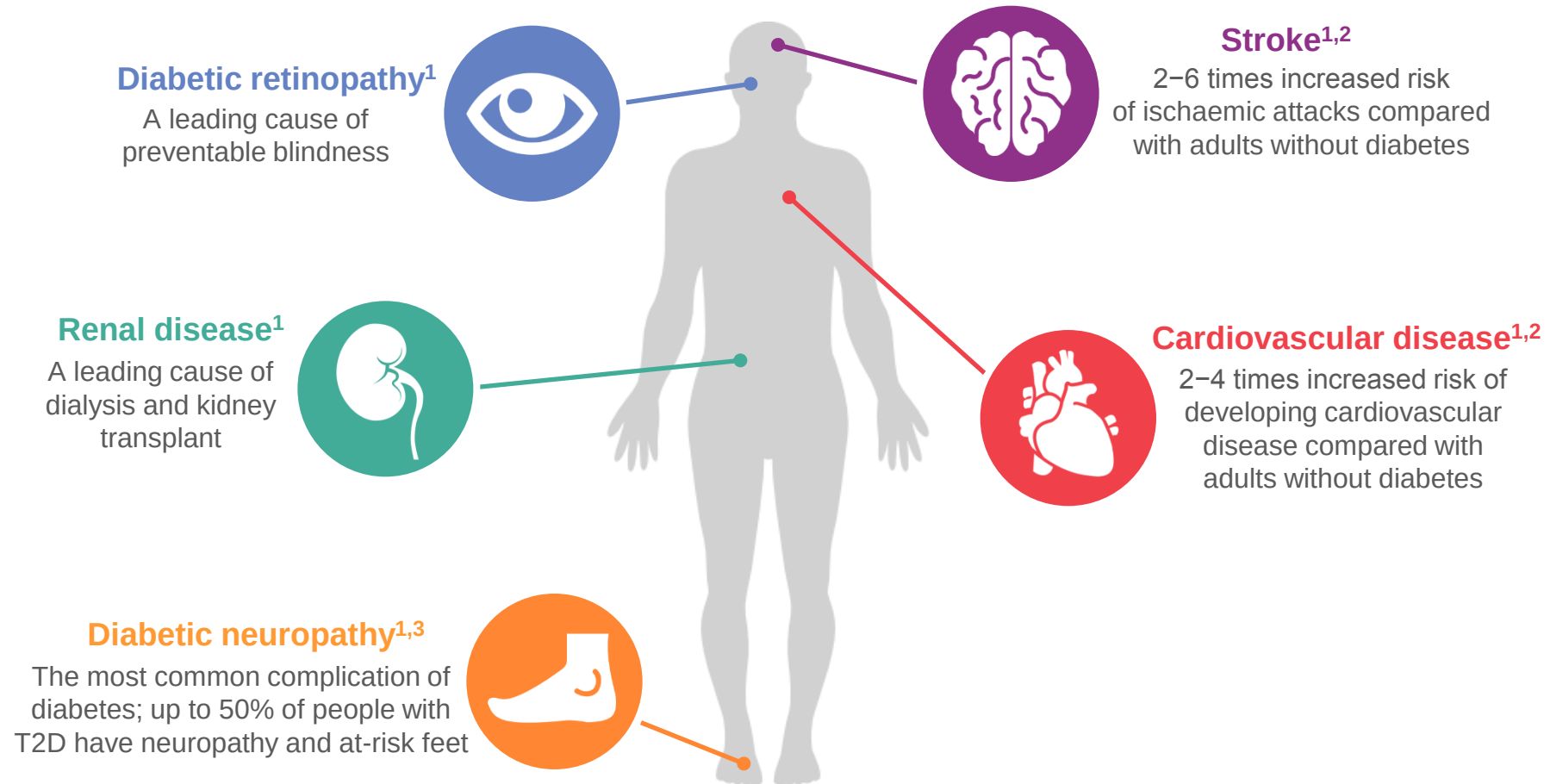
Onset of vascular complications may begin even before T2D diagnosis



T2D, type 2 diabetes

Figure adapted from: AACE Diabetes Resource Center. <http://outpatient.aace.com/type-2-diabetes/clinical-presentation-of-type-2-diabetes-mellitus> (accessed May 2017)

Preventing vascular complications is a major challenge in diabetes management



T2D, type 2 diabetes

1. World Health Organization. About diabetes. 2016. www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index3.html (accessed June 2017); 2. World Heart Federation. Diabetes. 2017. www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes (accessed June 2017); 3. Bakker K *et al.* *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:225

Diabetes doubles the risk of macrovascular events...



Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί
το κύριο αίτιο θανάτου
για τους ασθενείς με Σακχαρώδη
Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2)¹

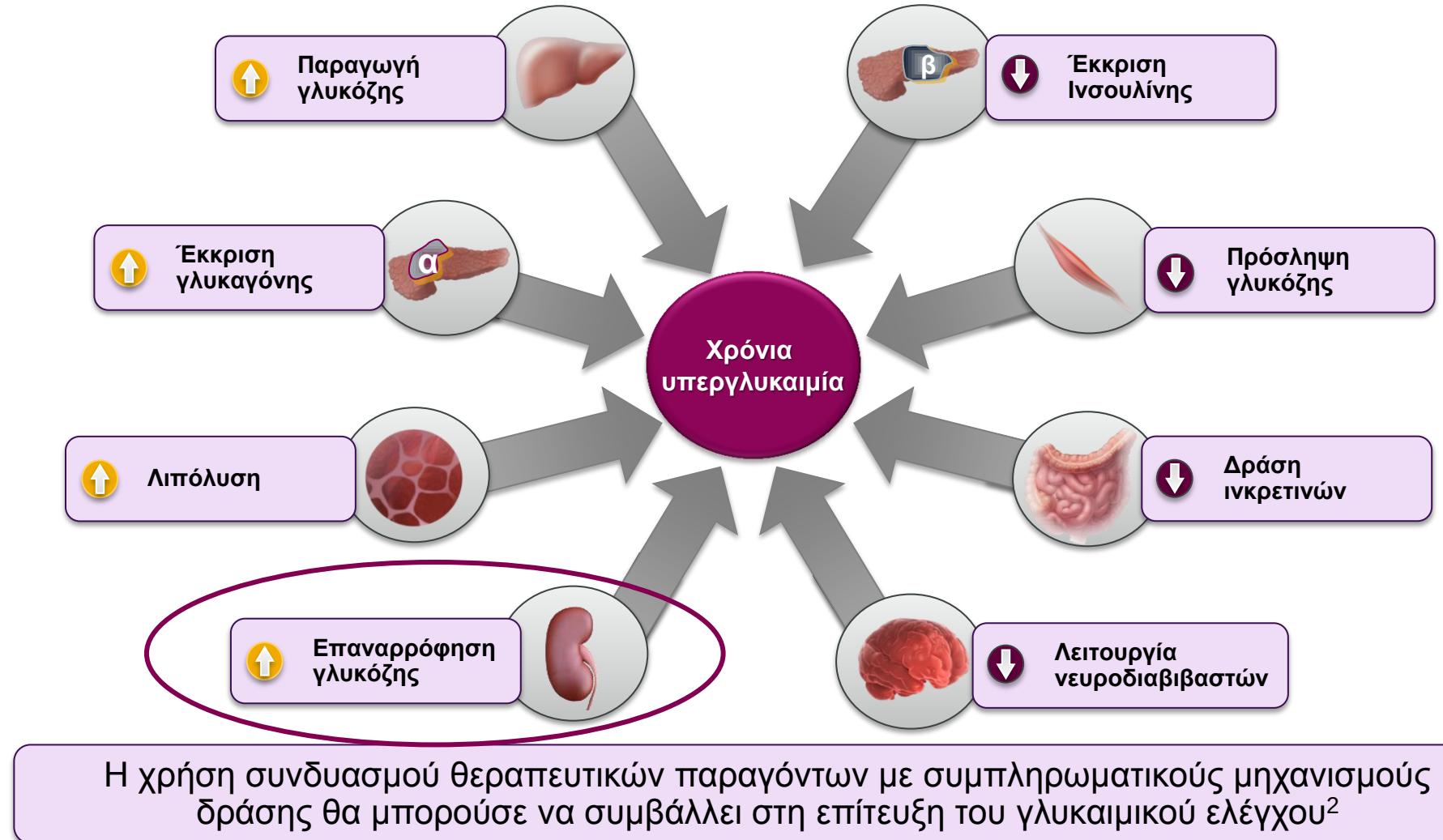


Το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών
ηλικίας 60 ετών με ΣΔτ2 με υψηλό ΚΔ
κίνδυνο είναι μειωμένο μέχρι 12 έτη²



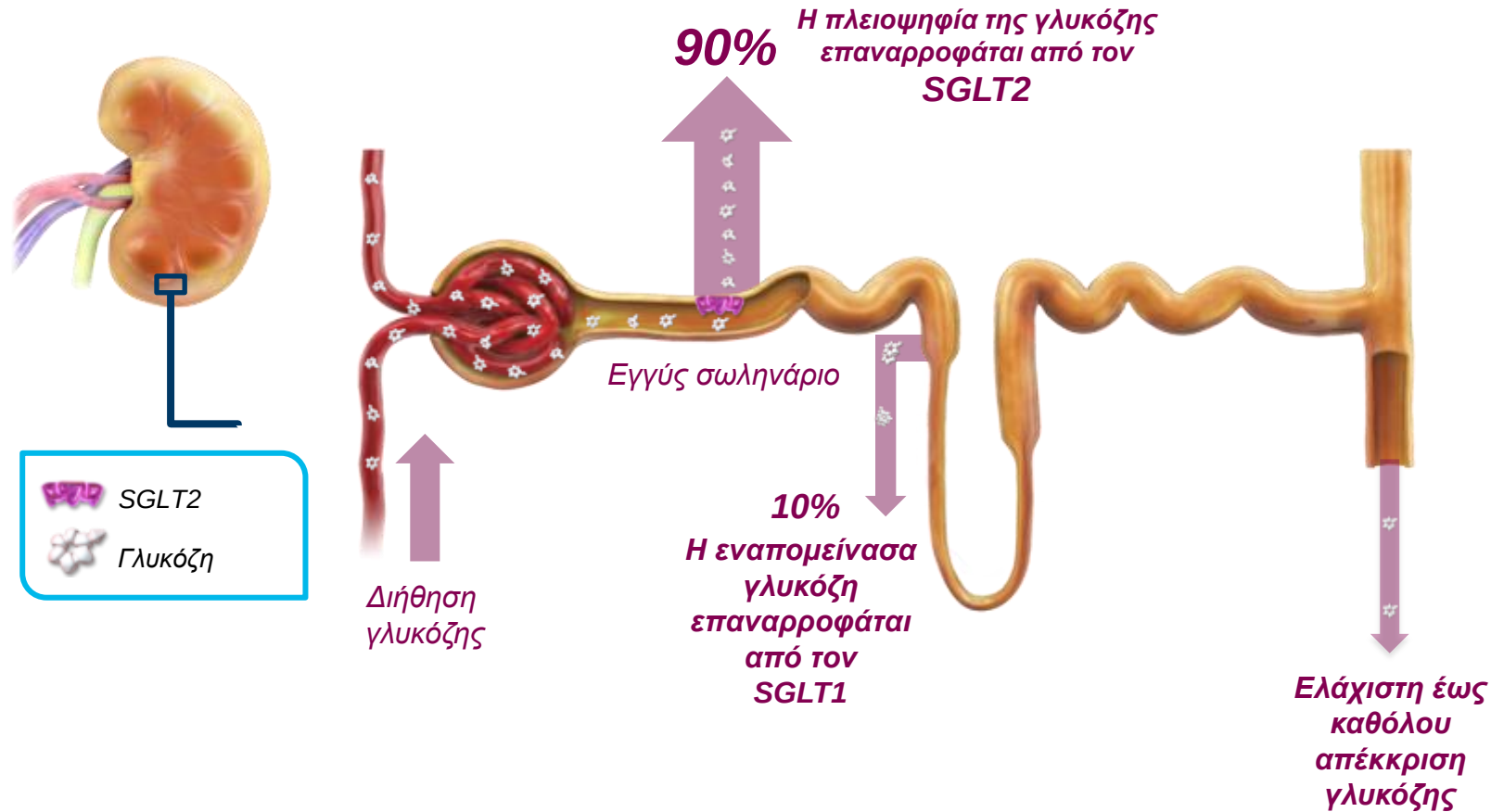
Το 50% των θανάτων σε ασθενείς με ΣΔτ2
οφείλεται σε ΚΔ νόσο¹

Πολλαπλοί μηχανισμοί έχουν συσχετιστεί με την παθοφυσιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2¹



Η φυσιολογική πορεία της γλυκόζης στο νεφρό

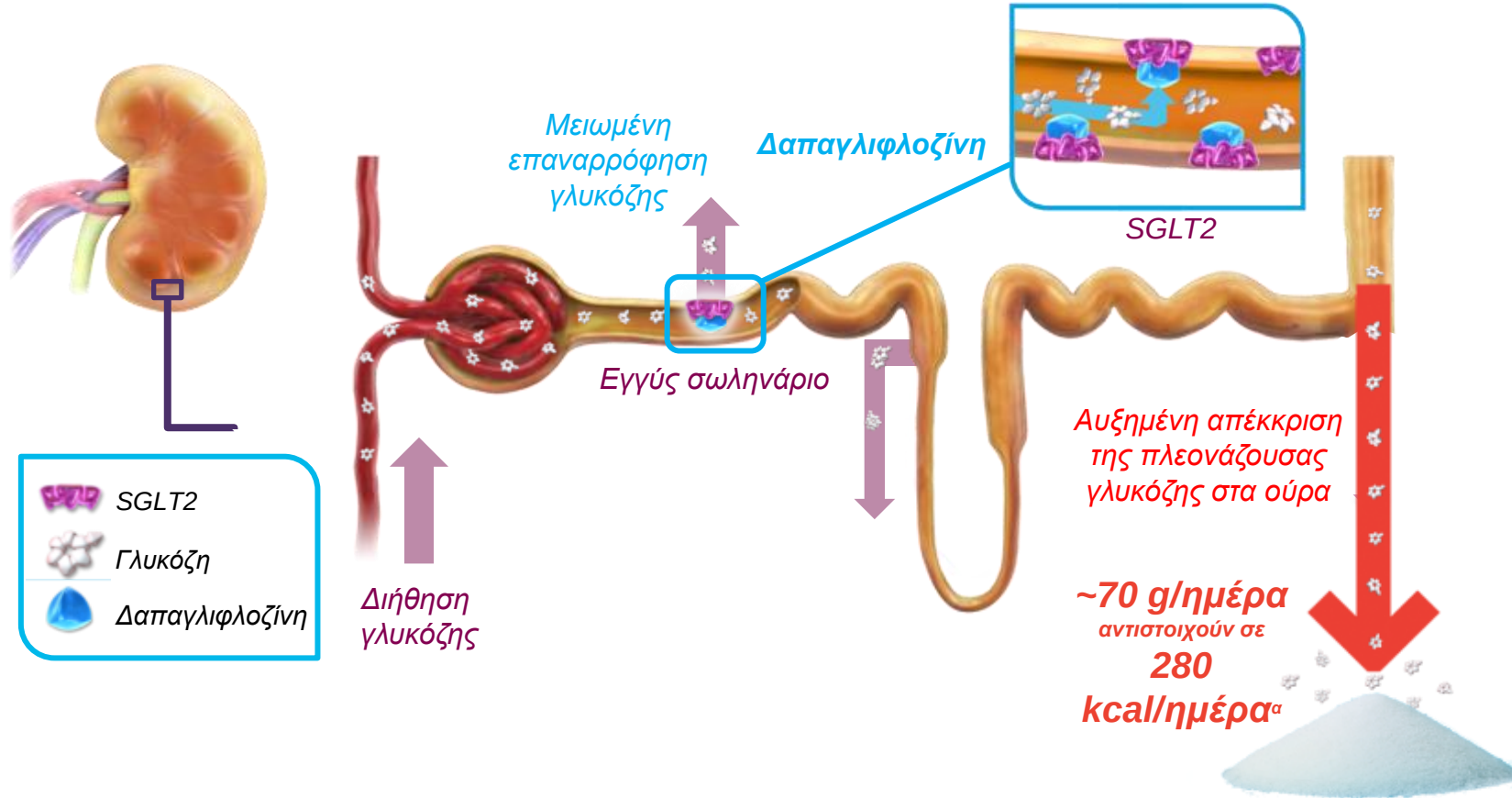
Το 90% της γλυκόζης επαναρροφάται από τον SGLT2



SGLT: Συμμεταφορέας γλυκόζης-νατρίου.

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10–18.
2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27–35.
3. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300:C14–21.
4. Marsenic O. *Am J Kidney Dis* 2009;53:875–883

Η αναστολή της δράσης του SGLT2 από τη Δαπαγλιφλοζίνη απομακρύνει την περίσσεια της γλυκόζης στα ούρα



- Η δαπαγλιφλοζίνη εμφανίζει >1.400 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον SGLT2 έναντι του SGLT1¹

^αΟι αυξήσεις στον όγκο των ούρων ανέρχονται κατά προσέγγιση σε 375 mL/ημέρα.¹

1. FORXIGA® Summary of Product Characteristics (May 18, 2016); Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf. Accessed: January 24, 2017.

Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy

Metformin

Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Dual Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Triple Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin*	or GLP-1-RA	or Insulin*	or GLP-1-RA
or Insulin*	or Insulin*		or Insulin*		

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Combination Injectable Therapy

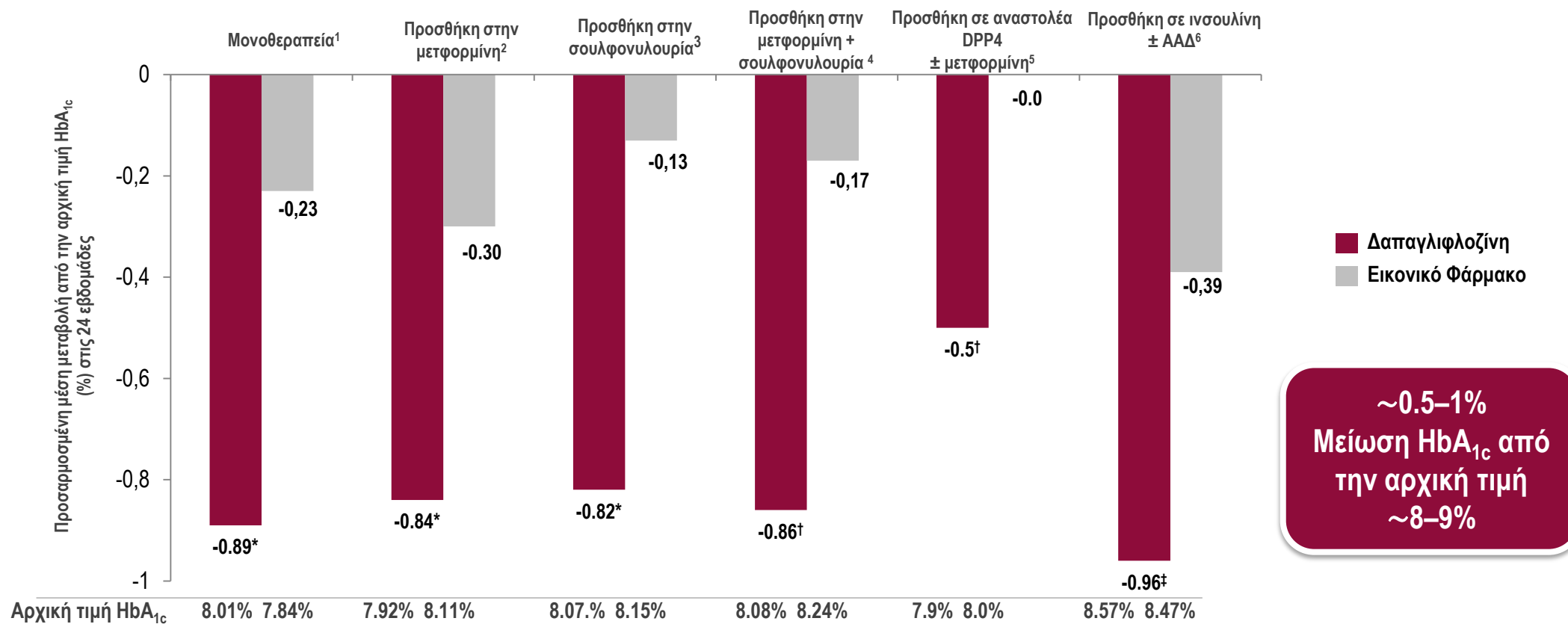
(See Figure 8.2)

Κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης της Δαπαγλιφλοζίνης στο ΣΔτ2

- Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης της δαπαγλιφλοζίνης σχεδιάστηκε για να ελέγξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με ΣΔτ2. Το πρόγραμμα αποτελούταν από 24 κλινικές μελέτες Φάσης 2β και 3 που ελέγχονταν είτε με εικονικό φάρμακο είτε με δραστικό παράγοντα και η διάρκειά τους κυμαινόταν από 12 έως 208 εβδομάδες. Στα πλαίσια αυτών τυχαιοποιήθηκαν συνολικά περισσότεροι από 11.000 ασθενείς, με περισσότερους από 6.000 να λαμβάνουν δαπαγλιφλοζίνη.



Μειώσεις στην Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη : Κλινικό Πρόγραμμα Δαπαγλιφλοζίνης



*Στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου χρησιμοποιώντας διόρθωση Dunnett's ($P < .0001$).

† Στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου ($P < .0001$).

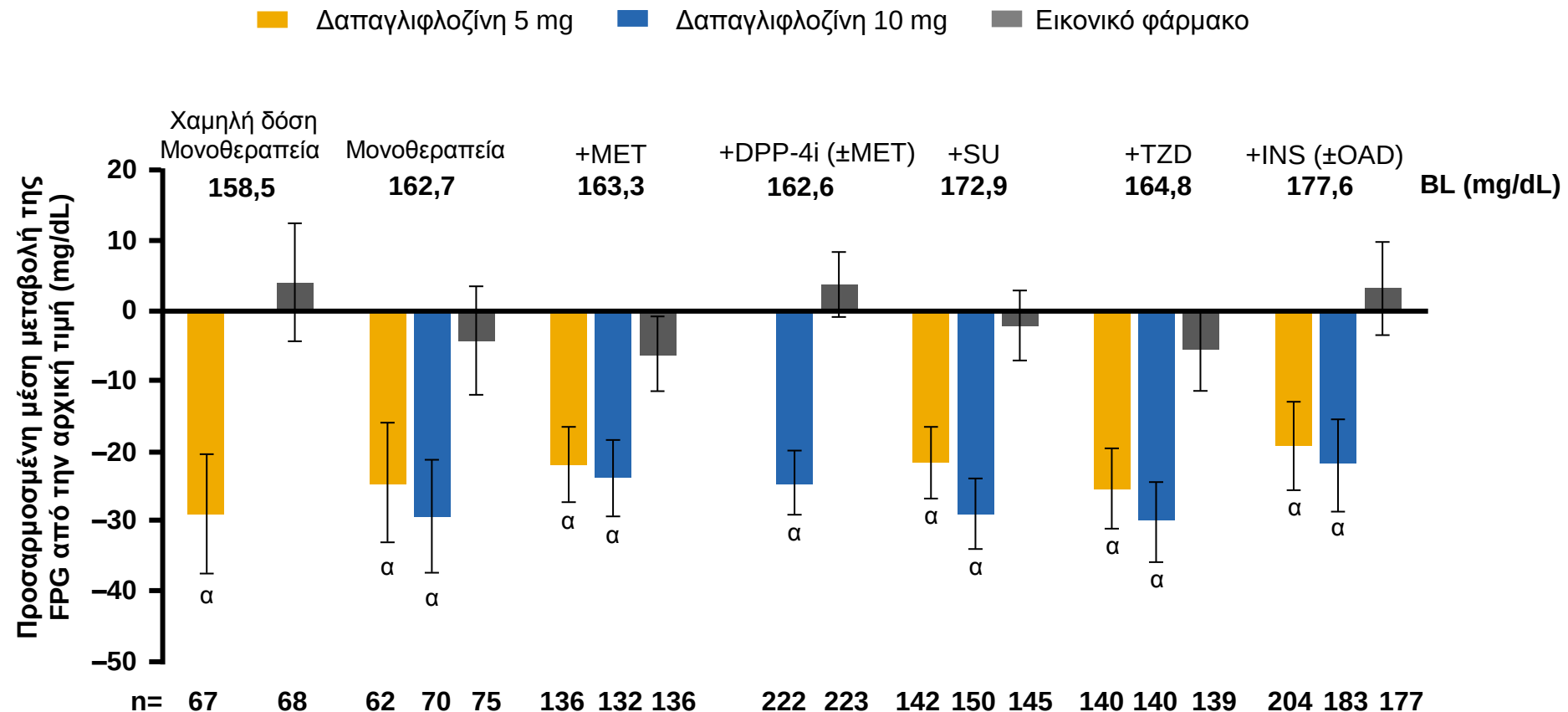
‡ Στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου ($P < .001$).

Οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται υπό διαφορετικές συνθήκες και ως εκ τούτου τα αποτελέσματα από μεμονωμένες δοκιμές δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα.

1. Ferrannini et al. *Diabetes Care* 2010;33:2217–24; 2. Bailey et al. *Lancet* 2010;375:2223–33; 3. Strojek et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928–38; 4. Matthaai et al. *Diabetes Care* 2015;38:365–372; 5. Jabbour et al. *Diabetes Care* 2014;37:740–50; 6. Wilding et al. *Ann Intern Med* 2012;156:405–15

DPP-4i: αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4, HbA_{1c}: Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη, ΑΑΔ: άλλα αντιδιαβητικά δισκία

Η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε σημαντικά την FPG συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο



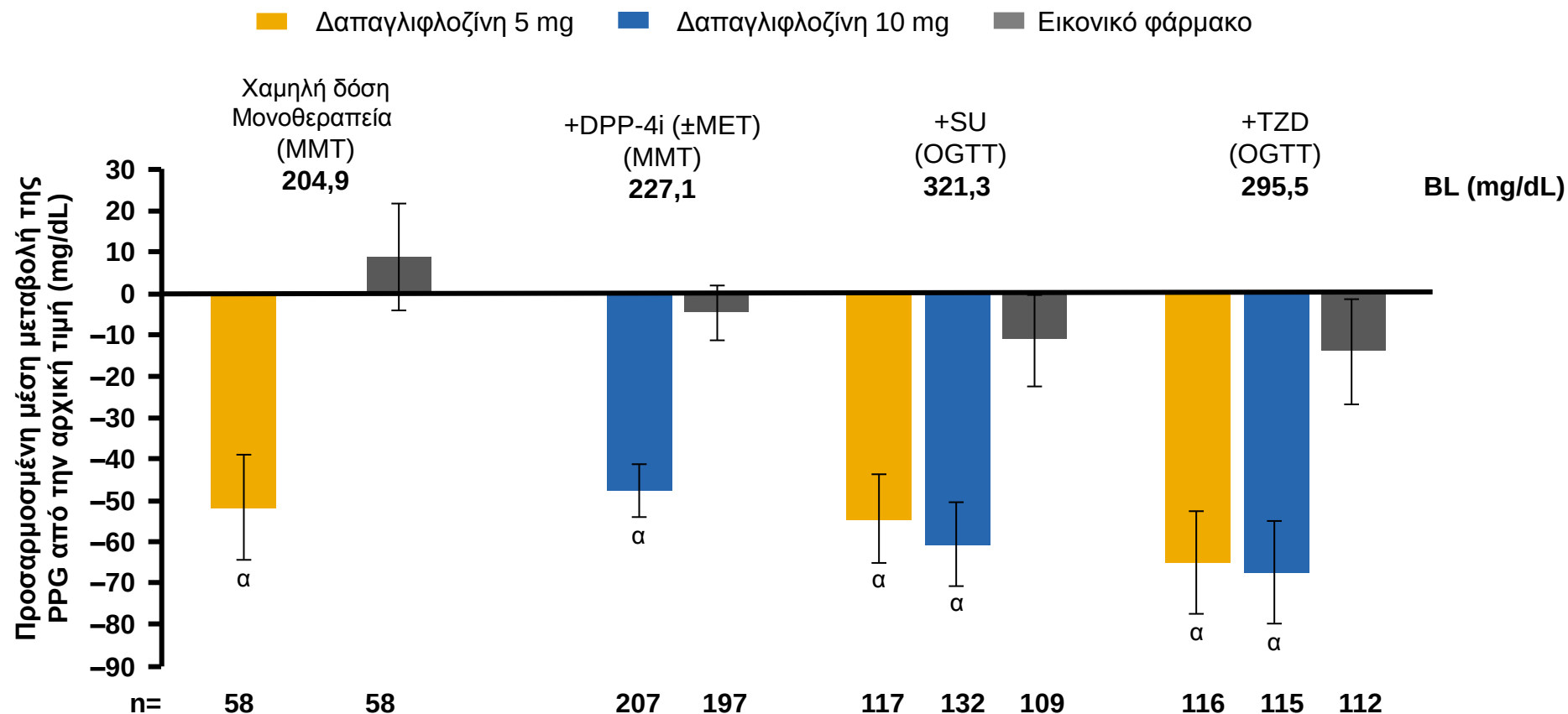
“Στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με τη βοήθεια της στατιστικής δοκιμασίας ANCOVA μετά από εφαρμογή LOCF και αφού πρώτα εξαιρέθηκαν τα δεδομένα μετά από χορήγηση θεραπείας διάσωσης.

ANCOVA: Ανάλυση Συνδιακύμανσης, BL: Αρχική τιμή, DPP-4i: Αναστολέας διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4, FPG: Γλυκόζη πλάσματος νηστείας, INS: Ινσουλίνη, LOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης, MET: Μετφορμίνη, OAD: Από του στόματος αντιδιαβητική θεραπεία, SU: Σουλφονουρία, TZD: Θειαζολιδινεδιόνη.

FDA EMDAC background document. Available at:

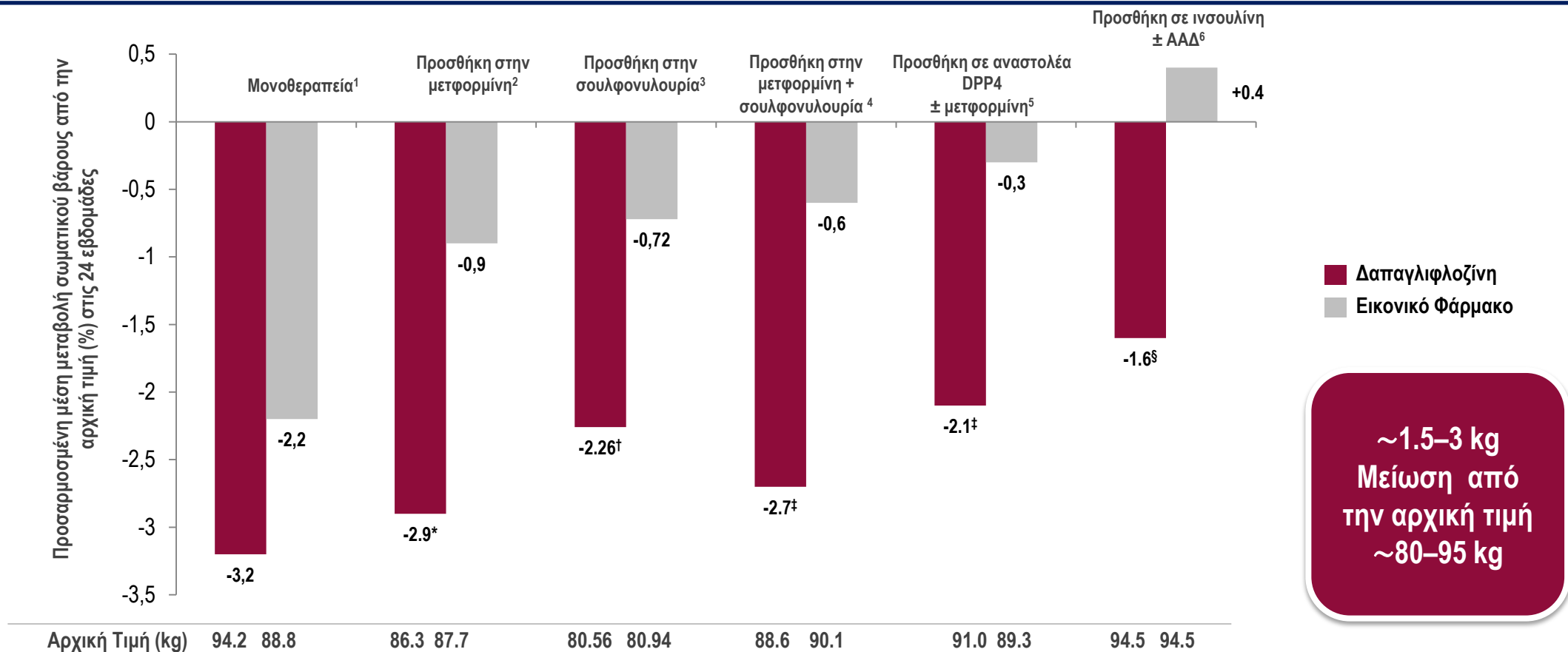
www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf. Accessed: January 24, 2017.

Η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε σημαντικά την 2-ωρών PPG συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο



“Στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με τη βοήθεια της στατιστικής δοκιμασίας ANCOVA μετά από εφαρμογή LOCF και αφού πρώτα εξαιρέθηκαν τα δεδομένα μετά από χορήγηση θεραπείας διάσωσης.
ANCOVA: Ανάλυση Συνδιακύμανσης, BL: Αρχική τιμή, DPP-4i: Αναστολέας διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4, PPG: Μεταγευματική γλυκόζη, LOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης, MET: Μετφορμίνη, MMT: Δοκιμασία μεικτού γεύματος, OGTT: Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (καμπύλη σακχαρου), SU: Σουλφονουρία, TZD: Θειαζολιδινεδιόνη.
FDA EMDAC background document. Available at:
www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf. Accessed: January 24, 2017.

Μειώσεις στο Σωματικό Βάρος : Κλινικό Πρόγραμμα Δαπαγλιφλοζίνης



- Στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου χρησιμοποιώντας διόρθωση Dunnett's ($P < .0001$).[†] Στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου μετά από διαδικασία διαδοχικών δοκιμών ($P < .0001$).
- [‡] Στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου ($P < .0001$).
- [§] Στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου ($P < .001$). Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την βασική τιμή χρησιμοποιώντας ανάλυση συνδιακύμανσης, εξαιρουμένων των δεδομένων μετά τη διάσωση.

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν ενδείκνυται για την μείωση του σωματικού βάρους.⁷ Η μεταβολή στο σωματικό βάρος ήταν δευτερεύων καταληκτικό σημείο στις κλινικές μελέτες.^{2,7}

Οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται υπό διαφορετικές συνθήκες και ως εκ τούτου τα αποτελέσματα από μεμονωμένες δοκιμές δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα.

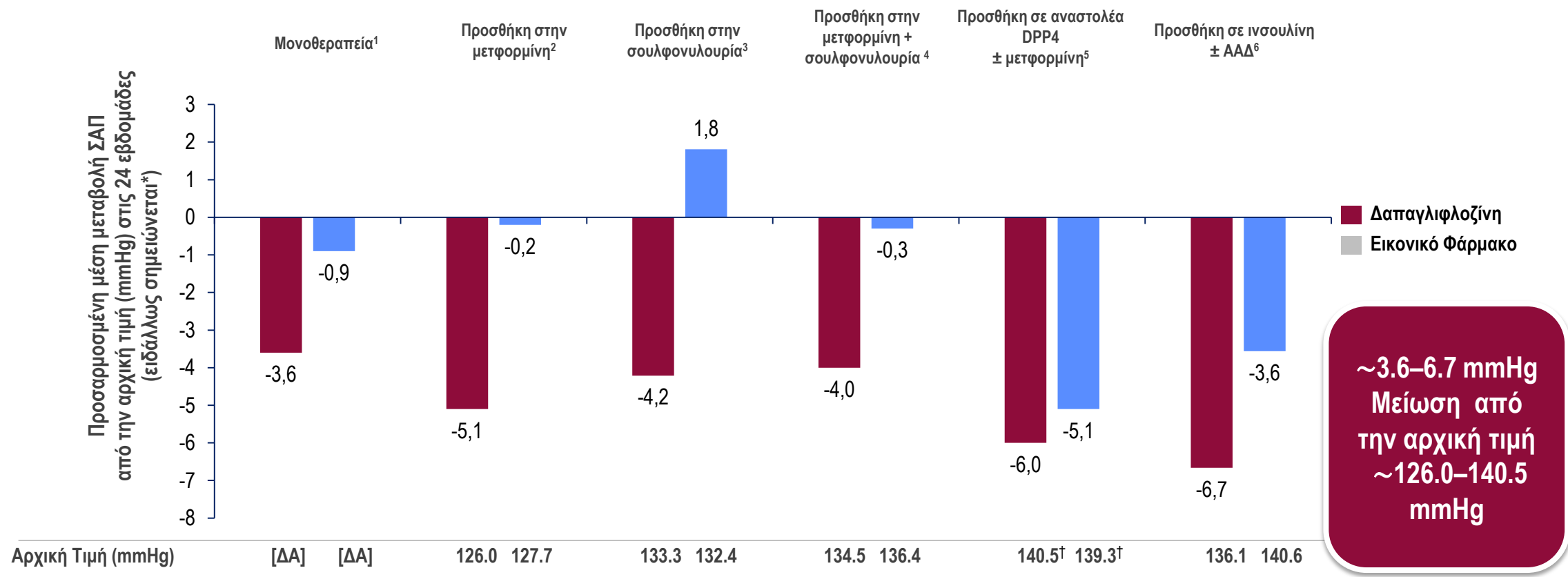
1. Ferrannini et al. *Diabetes Care* 2010;33:2217–24; 2. Bailey et al. *Lancet* 2010;375:2223–33; 3. Strojek et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928–38; 4. Matthaei et al. *Diabetes Care* 2015;38:365–372;

5. Jabbour et al. *Diabetes Care* 2014;37:740–50; 6. Wilding et al. *Ann Intern Med* 2012;156:405–15; 7. FORXIGA®. ΠΧΠ; 2014.

DPP-4i: αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4, HbA_{1c}: Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη, AAD: άλλα αντιδιαβητικά δισκία

Η Δαπαγλιφλοζίνη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία της παχυσαρκίας

Μειώσεις στη Συστολική Αρτηριακή Πίεση : Κλινικό Πρόγραμμα Δαπαγλιφλοζίνης



*Strojek et al. 2014³ Η τιμή της ΣΑΠ αναφέρεται στις 48 εβδομάδες. Matthaehi et al. 2015⁴ and Jabbour et al. 2014⁵ Η τιμή της ΣΑΠ αναφέρεται στις 8 εβδομάδες.

[†] Οι τιμές της ΣΑΠ αναφέρονται για όσους έχουν ΣΑΠ ≥130 mmHg.

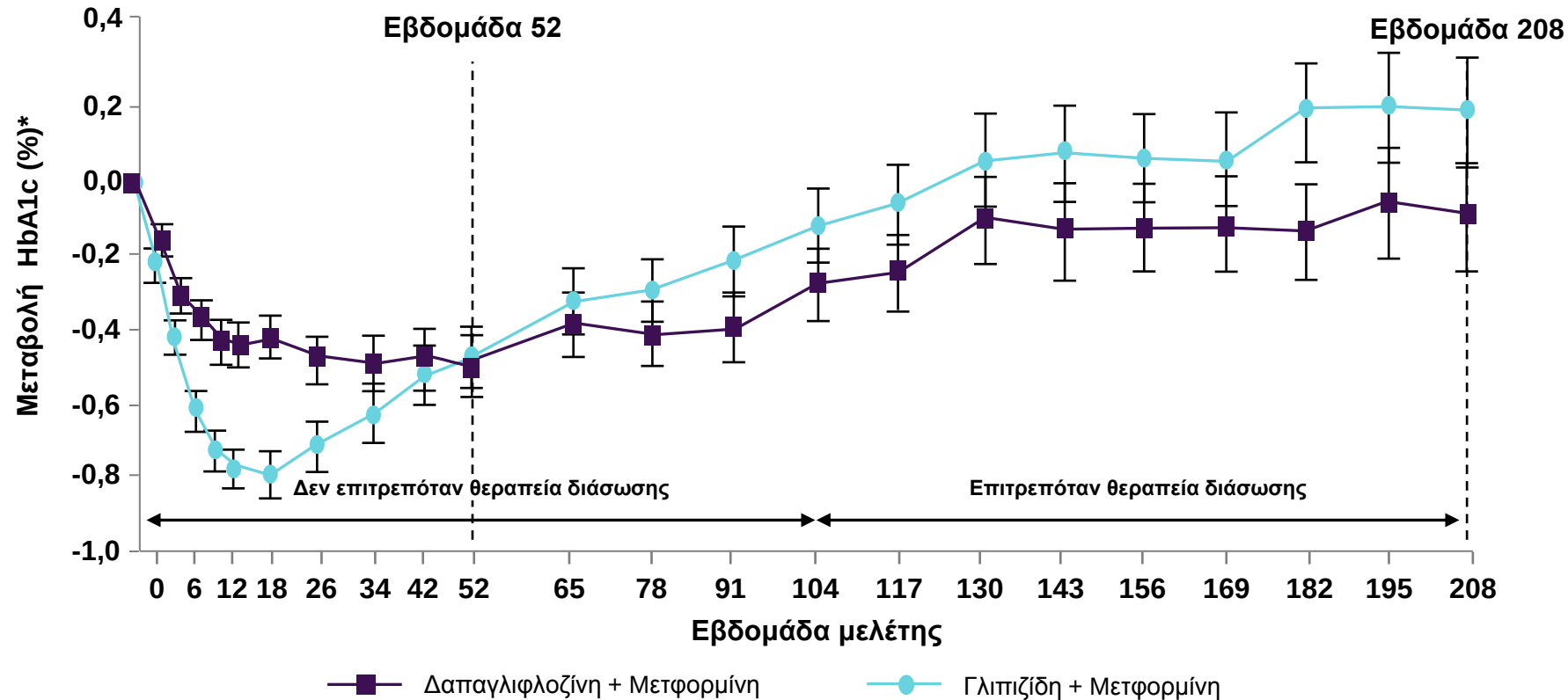
Οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται υπό διαφορετικές συνθήκες και ως εκ τούτου τα αποτελέσματα από μεμονωμένες δοκιμές δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα.

1. Ferrannini et al. *Diabetes Care* 2010;33:2217–24; 2. Bailey et al. *Lancet* 2010;375:2223–33; 3. Strojek et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928–38; 4. Matthaehi et al. *Diabetes Care* 2015;38:365–372; 5. Jabbour et al. *Diabetes Care* 2014;37:740–50; 6. Wilding et al. *Ann Intern Med* 2012;156:405–15; 7. FORXIGA®: *Summary of product characteristics*; 2014.

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, DPP-4i: αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4, HbA_{1c}: Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη, ΑΑΔ: άλλα αντιδιαβητικά δισκία, ΔΑ: Δεν Αναφέρθηκε

Η Δαπαγλιφλοζίνη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης

Μεταβολή της HbA1c μετά από διάστημα 208 εβδομάδων θεραπείας με Δαπαγλιφλοζίνη^{1,2}



Μέγεθος πληθυσμού μελέτης εξαιρουμένων δεδομένων μετά από χορήγηση θεραπείας διάσωσης

DAPA + MET 400	321	233	79
GLIP + MET 401	315	208	71

Μεταβολές την εβδομάδα 52:

Δαπαγλιφλοζίνη + Μετφορμίνη: -0,52 (-0,60, 0,44)

Γλιπιζίδη + Μετφορμίνη: -0,52 (-0,60, 0,44)

Μεταβολές την εβδομάδα 208:

Δαπαγλιφλοζίνη + Μετφορμίνη: -0,10 (-0,25, 0,05)

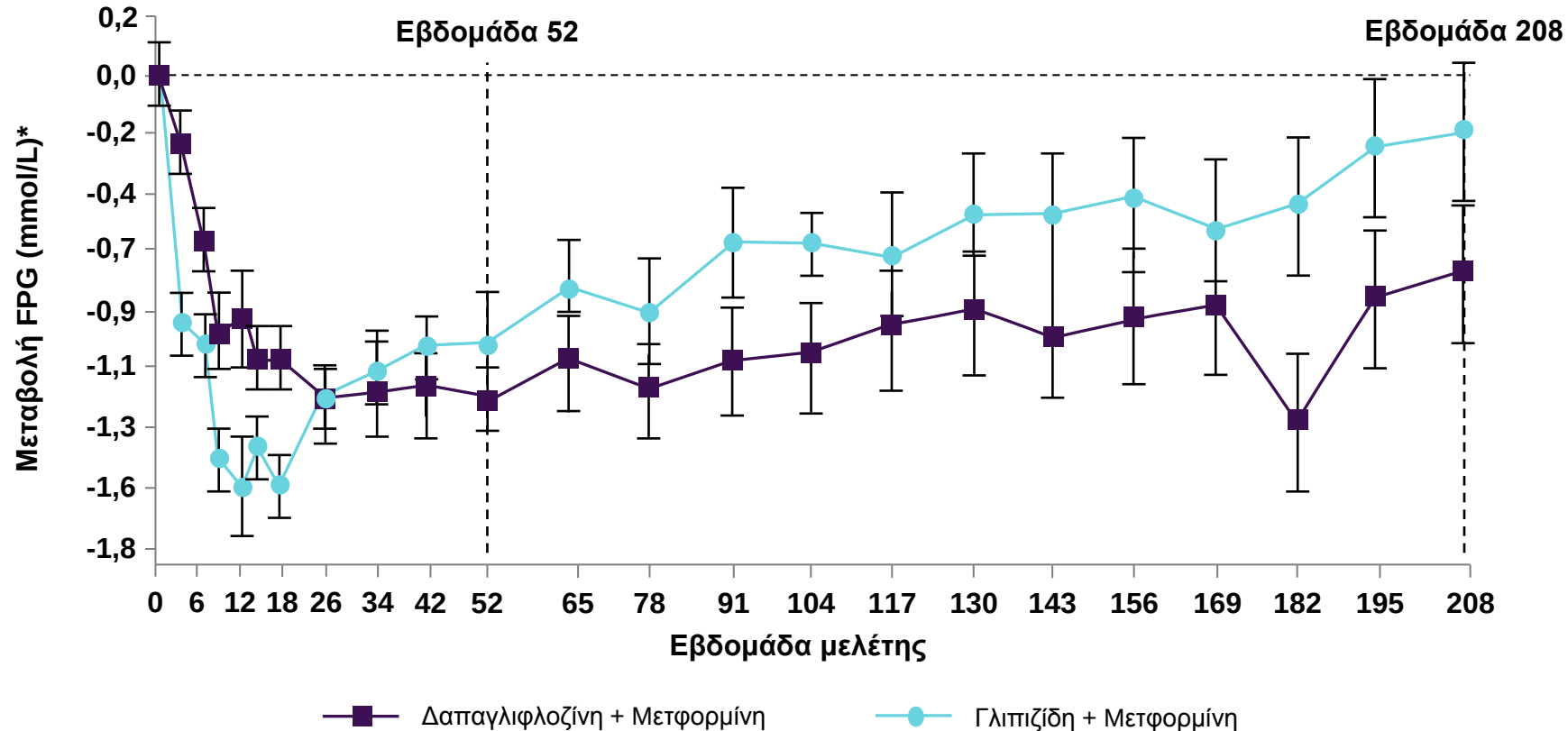
Γλιπιζίδη + Μετφορμίνη: 0,20 (0,05, 0,36)

*Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη ± 95% CI. Η ανάλυσή βασίστηκε στην εφαρμογή μικτού μοντέλου ανάλυσης διαχρονικών δεδομένων με επαναλαμβανόμενες παρατηρήσεις.

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, DAPA: Δαπαγλιφλοζίνη GLIP: Γλιπιζίδη, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, MET: Μετφορμίνη.

1. Nauck MA, et al. *Diabetes Care*. 2011;34:2015-2022. 2. Del Prato S, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:581-590.

Μεταβολή της FPG μετά από διάστημα 208 εβδομάδων θεραπείας με Δαπαγλιφλοζίνη ^{1,2}



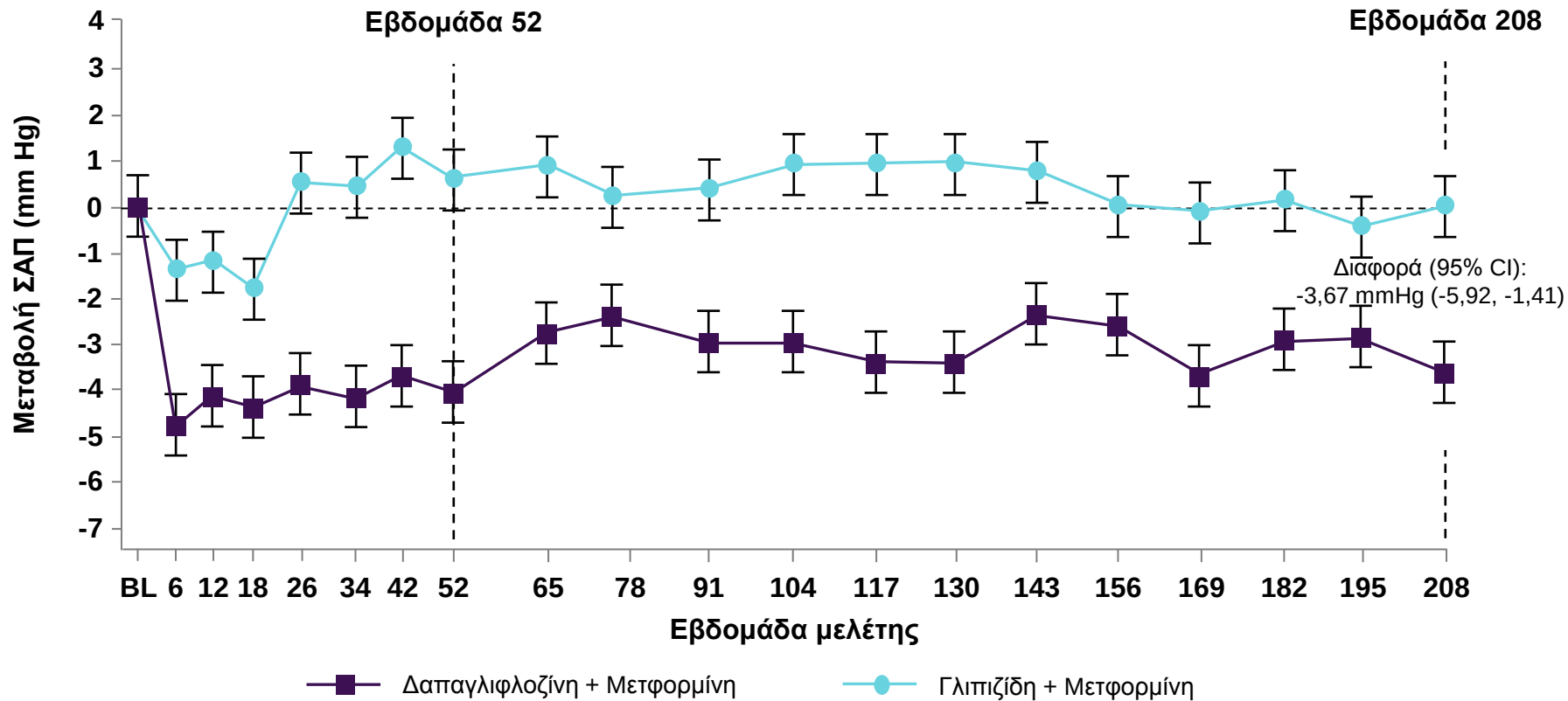
Μέγεθος πληθυσμού μελέτης εξαιρουμένων δεδομένων μετά από χορήγηση θεραπείας διάσωσης, n

DAPA + MET	399	367	353	318	265	231	138	103	91	81
GLIP + MET	394	365	350	310	248	205	129	102	80	71

BL, mmol/L (mg/dL)	Εβδομάδα 52, mmol/L (mg/dL)	Εβδομάδα 208, mmol/L (mg/dL)
DAPA + MET: 9,01 (162,18)	DAPA + MET: -1,24 (22,32)	DAPA + MET: -0,74 (-13,3)
GLIP + MET: 9,12 (164,16)	GLIP + MET: -1,04 (18,72)	GLIP + MET: -0,21 (-3,8)

*Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη $\pm$ 95% CI. Η ανάλυση βασίστηκε στην εφαρμογή μικτού μοντέλου ανάλυσης διαχρονικών δεδομένων με επαναλαμβανόμενες παρατηρήσεις. BL: Αρχική τιμή, CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, DAPA: Δαπαγλιφλοζίνη GLIP: Γλιπιζίδη, HbA1c: Γλυκόζη πλάσματος νηστείας, MET: Μετφορμίνη.
1. Nauck MA, et al. *Diabetes Care*. 2011;34:2015-2022. 2. Del Prato S, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:581-590.

Μεταβολή της ΣΑΠ μετά από διάστημα 208 εβδομάδων θεραπείας με Δαπαγλιφλοζίνη ^{1,2}



Μέγεθος πληθυσμού μελέτης εξαιρουμένων δεδομένων μετά από χορήγηση θεραπείας διάσωσης, n

DAPA + MET	323	234	159
GLIP + MET	314	211	140

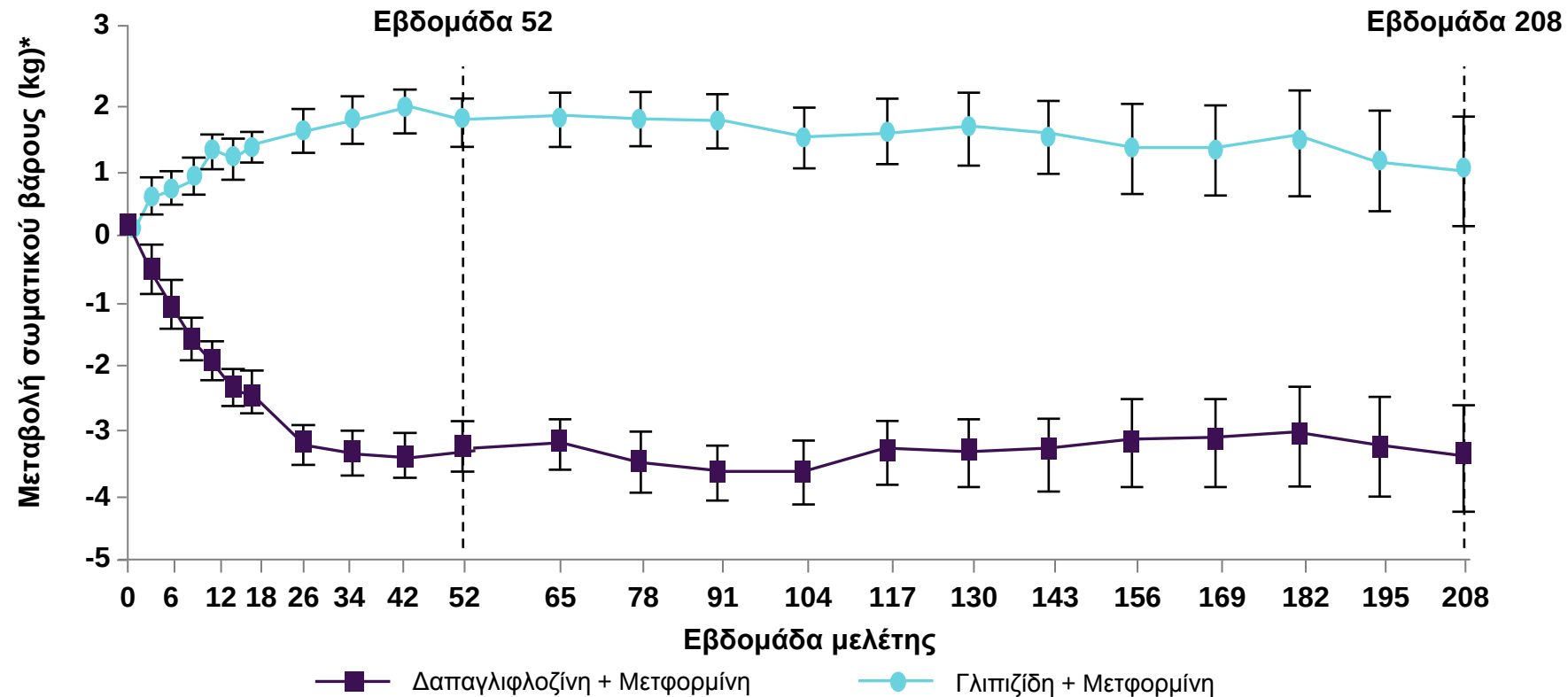
BL (mm Hg)	Εβδομάδα 52 (mm Hg)	Εβδομάδα 208 (mm Hg)
DAPA + MET: 132,80	DAPA + MET: -4,10	DAPA + MET: -3,69
GLIP + MET: 133,80	GLIP + MET: 0,61	GLIP + MET: -0,02

BL: Αρχική τιμή, CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, DAPA: Δαπαγλιφλοζίνη GLIP: Γλιπιζίδη, MET: Μετφορμίνη, ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση

1. Nauck MA, et al. *Diabetes Care*. 2011;34:2015-2022. 2. Del Prato S, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:581-590.

Η Δαπαγλιφλοζίνη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης

Μεταβολή σωματικού βάρους μετά από διάστημα 208 εβδομάδων θεραπείας με Δαπαγλιφλοζίνη ^{1,2}



Πληθυσμός μελέτης (εξαιρουμένων δεδομένων κατόπιν χορήγησης θεραπείας διάσωσης), n

DAPA + MET 400	323	234	159
GLIP + MET 401	315	211	140

Μεταβολή κατά την 52^η εβδομάδα:

DAPA + MET: -3,22 (-3,56, -2,87)

GLIP + MET: 1,44 (1,09, 1,78)

Μεταβολή κατά την 208^η εβδομάδα :

DAPA + MET: -3,65 (-4,3, -3,01)

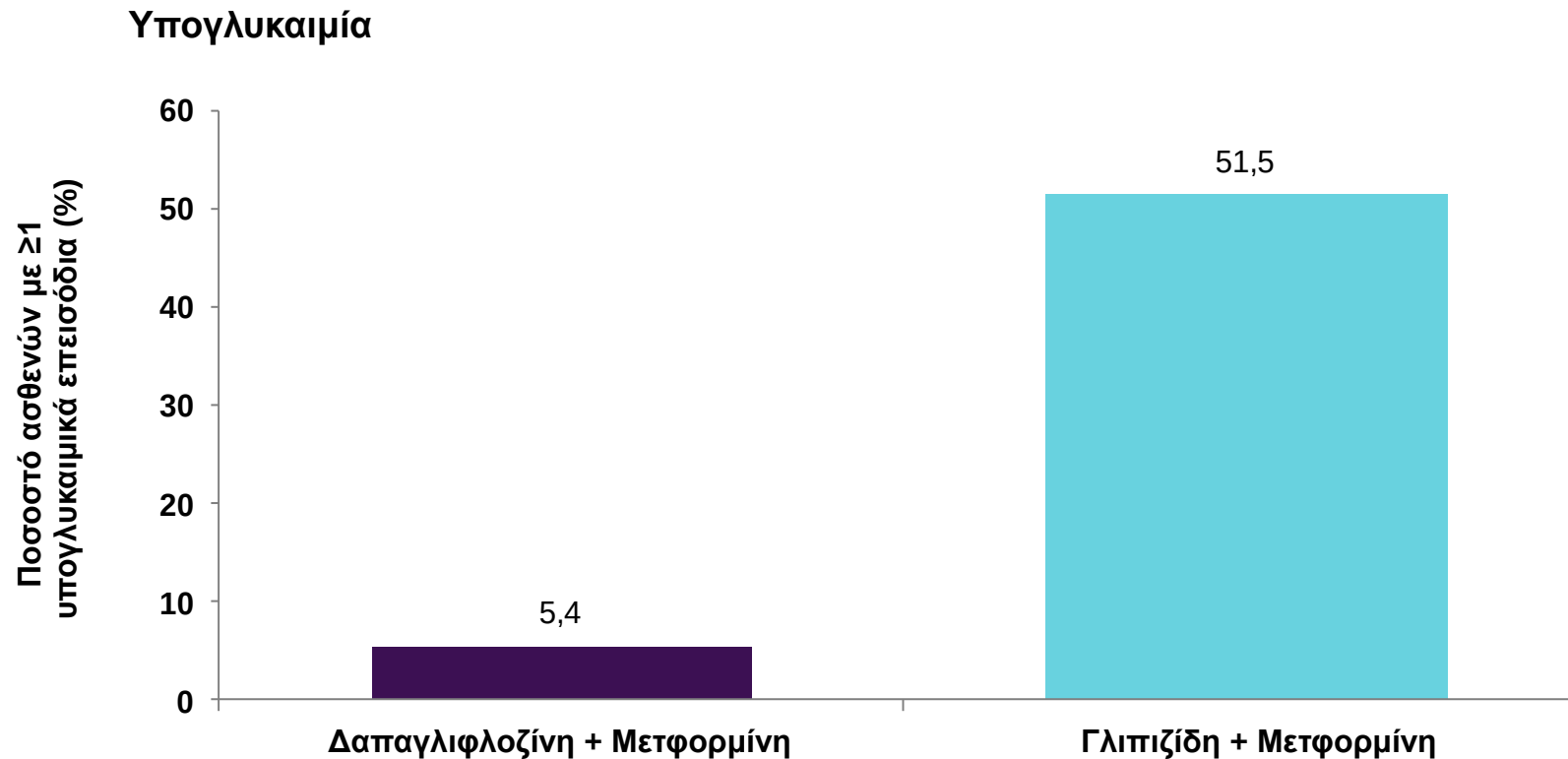
GLIP + MET: 0,73 (0,06, 1,40)

* Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη $\pm$ 95% CI. Η ανάλυσή βασίστηκε στην εφαρμογή μικτού μοντέλου ανάλυσης διαχρονικών δεδομένων με επαναλαμβανόμενες παρατηρήσεις. CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, DAPA: Δαπαγλιφλοζίνη, GLIP: Γλιπιζίδη, MET: Μετφορμίνη.

1. Nauck MA, et al. *Diabetes Care*. 2011;34:2015-2022. 2. Del Prato S, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:581-590.

Η Δαπαγλιφλοζίνη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία της παχυσαρκίας

Συχνότητα υπογλυκαιμικών επεισοδίων μετά από 208 εβδομάδες θεραπείας με Δαπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με σουλφονουλουρία*



Τρεις ασθενείς στην ομάδα θεραπείας της γλιπιζίδης ανέφεραν μείζονα επεισόδια υπογλυκαιμίας, ενώ κανένα περιστατικό δεν αναφέρθηκε στην αντίστοιχη της δαπαγλιφλοζίνης.

* Η κατάταξη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων έγινε ως εξής:

Μείζον: Κάθε συμπτωματικό επεισόδιο που απαιτήσε τη βοήθεια τρίτων για την αντιμετώπισή του λόγω σοβαρής βλάβης στη συνείδηση ή τη συμπεριφορά, επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ή τριχοειδικού αίματος <54 mg/dL (<3 mmol/L) και άμεση ανάκαμψη μετά από χορήγηση γλυκόζης ή γλυκαγόνης.

Ελάσσον: Κάθε συμπτωματικό επεισόδιο με επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ή τριχοειδικού αίματος <63 mg/dL ($<3,5$ mmol/L) ανεξαρτήτως του αν απαιτήθηκε η όχι εξωτερική βοήθεια ή κάθε ασυμπτωματικό επεισόδιο με επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ή τριχοειδικού αίματος <63 mg/dL ($<3,5$ mmol/L) που δεν πληρούσε τα κριτήρια κατάταξης της μελέτης για τα μείζονα επεισόδια υπογλυκαιμίας.

Άλλο: Κάθε επεισόδιο με συμπτώματα ενδεικτικά υπογλυκαιμίας που δεν επιβεβαιώθηκαν από μέτρηση επιπέδων σακχάρου.

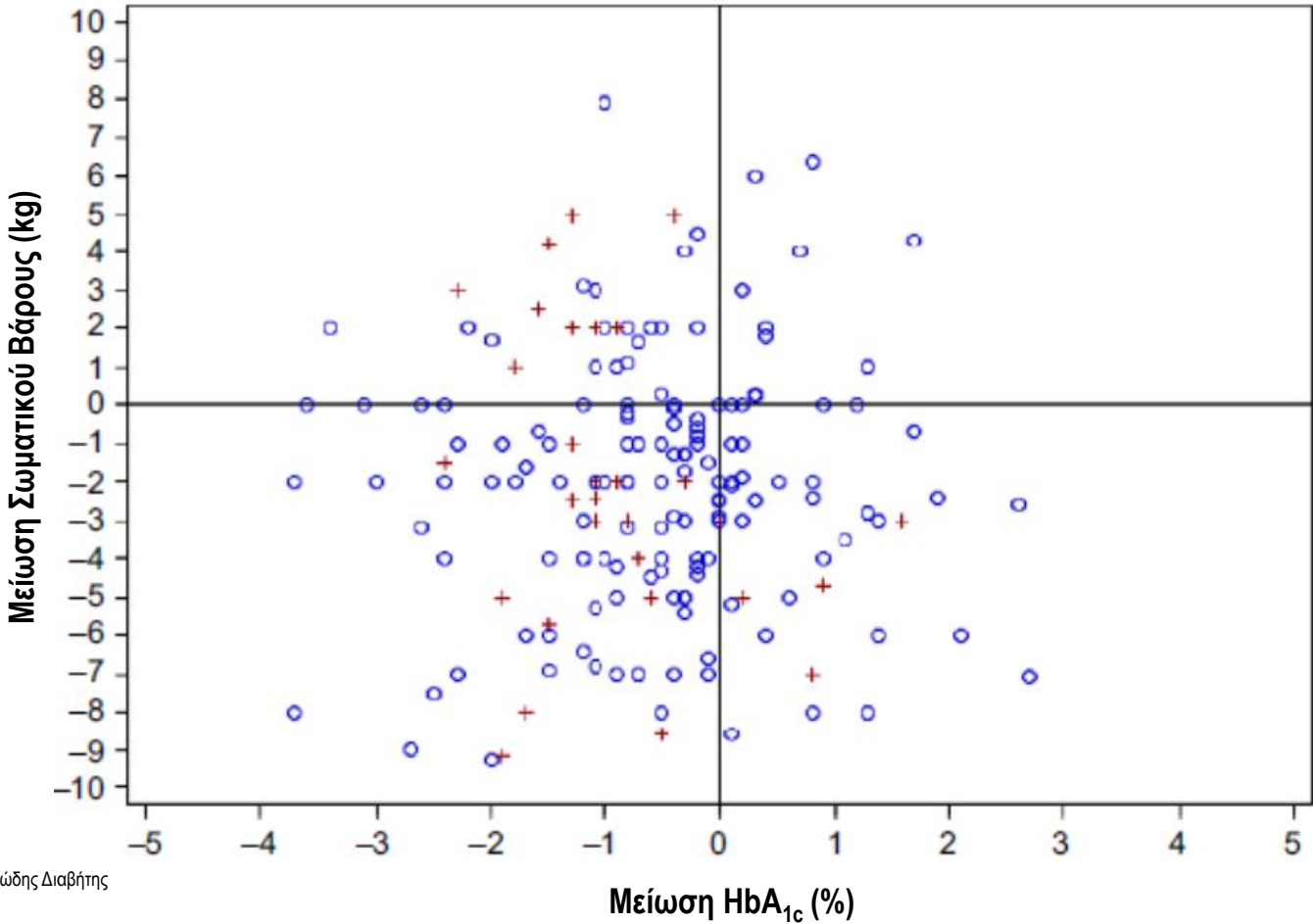
Del Prato S, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:581-590.

Τα πολλαπλά οφέλη της δαπαγλιφλοζίνης στην HbA_{1c}, το ΣΒ και την ΑΠ είναι σε συμφωνία με τα στοιχεία από την καθ' ημέρα κλινική πράξη

Μεταβλητές	N	Αρχική Τιμή ≤6 μήνες πριν την HE (SD)	3 μήνες μετά την HE (SD)	Μεταβολή (SD)	Τιμή P
Σύνολο Ασθενών					
HbA _{1c} (%)	826	8.5 (1.5)	7.8 (1.2)	-0.8 (1.4)	<0.001
ΣΒ (kg)	268	102.7 (22.1)	100.4 (21.6)	-2.3 (4.8)	<0.001
ΣΑΠ (mmHg)	471	137.0 (14.5)	134.8 (17.3)	-2.2 (17.6)	0.003

Μεταβλητές	N	Αρχική Τιμή ≤6 μήνες πριν την HE (SD)	3 μήνες μετά την HE (SD)	Μεταβολή (SD)	Τιμή P
Σύνολο Ασθενών					
HbA _{1c} (%)	645	8.5 (1.6)	7.8 (1.2)	-0.8 (1.5)	<0.001
ΣΒ (kg)	239	102.3 (22.5)	99.8 (22.1)	-2.5 (7.1)	<0.001
ΣΑΠ (mmHg)	388	137.7 (16.7)	135.4 (16.2)	-2.3 (16.7)	0.011

Συσχέτιση μεταξύ μεταβολών στην HbA_{1c} (%) και το ΣΒ (kg) έπειτα από 3 μήνες σε ασθενείς με ΣΔτ2 που ξεκίνησαν αγωγή με δαπαγλιφλοζίνη



Οι αριθμητικές τιμές αντιστοιχούν σε μέσους όρους (SD)
HbA_{1c}: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ΣΒ: Σωματικό Βάρος, ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση, HE: ημερομηνία έναρξης, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2, SD: standard deviation

Scheerer MF, et al. *Diabetes, Metab Syndrome Obes* 2016;9:337–345

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία της παχυσαρκίας και της υπέρτασης

Ειδικότητα
○ Παθολόγοι, Γενικοί Ιατροί
+ Διαβητολόγος

Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy

Metformin

Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Dual Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Triple Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin*	or GLP-1-RA	or Insulin*	or GLP-1-RA
or Insulin*	or Insulin*		or Insulin*		

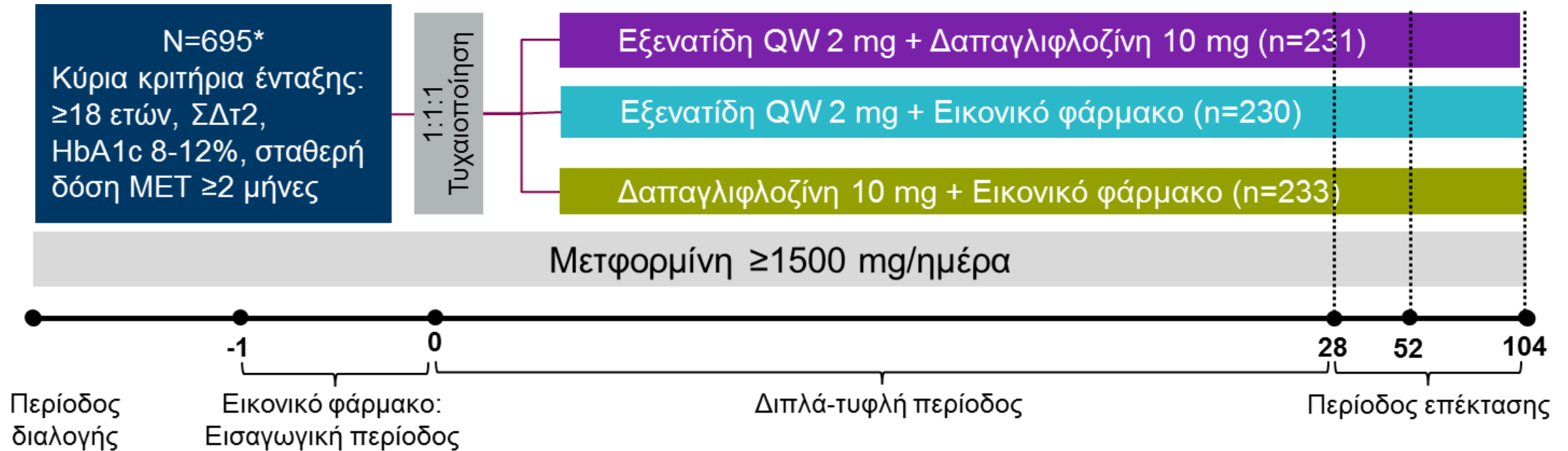
If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Combination Injectable Therapy

(See Figure 8.2)

Δαπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με εβδομαδιαίας χορήγησης εξενατίδη

DURATION-8: Μια διεθνής, τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη φάσης III

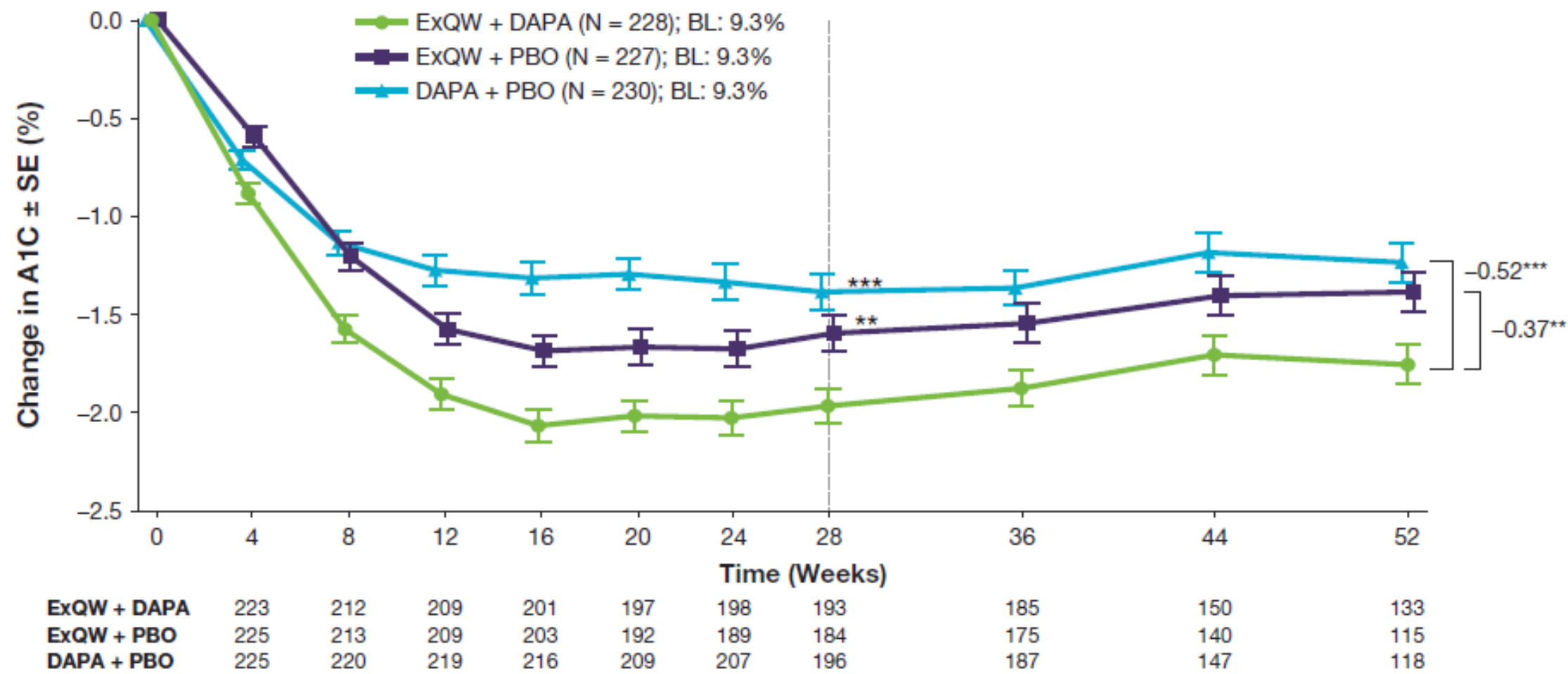


*Περιλαμβάνεται ένας ασθενής που τυχαιοποιήθηκε από λάθος και δεν έλαβε καμία θεραπεία.

HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, MET: Μετφορμίνη, PPG: QW: Εβδομαδιαία χορήγηση ΣΔτ2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.

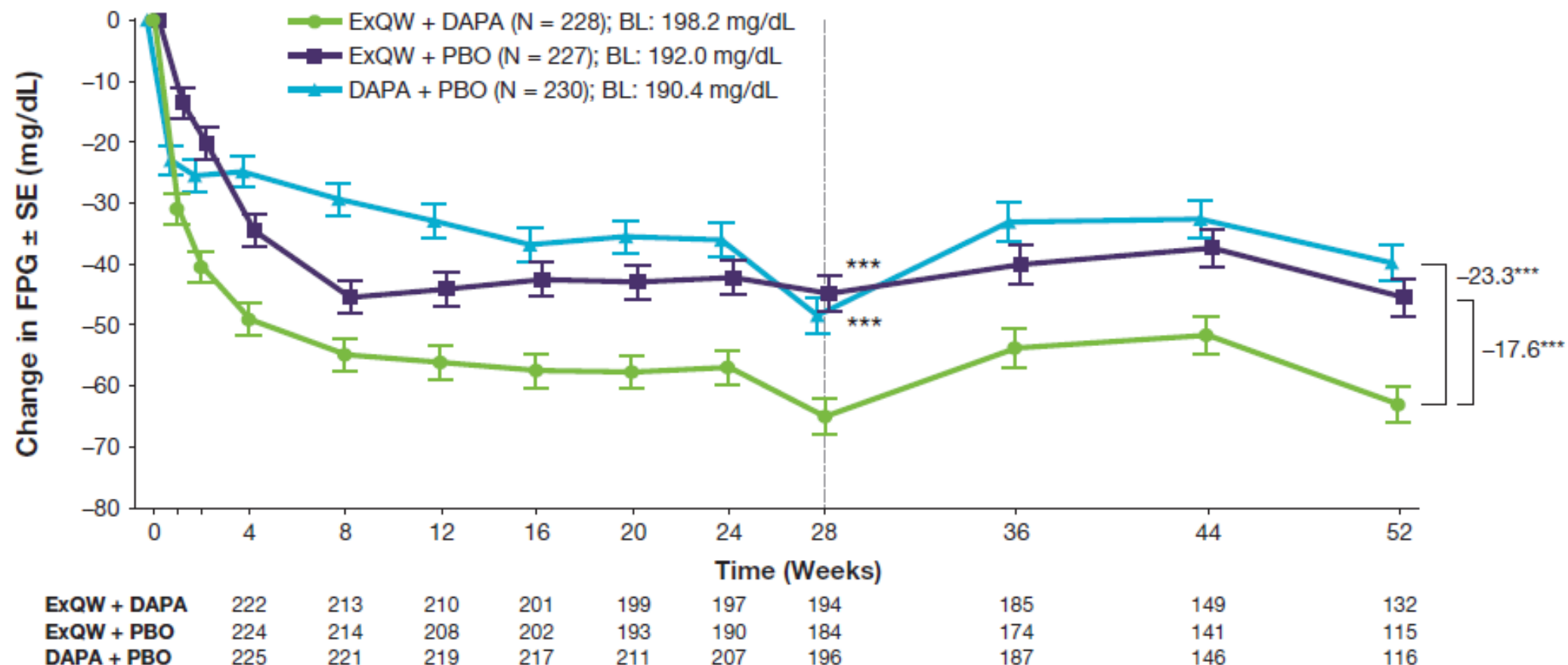
Frias JP, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:1004-1016.

Συνδυασμός εξενατίδης QW + δαπαγλιφλοζίνης: Σταθερή μείωση της A1c μετά από 52 εβδομάδες



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ ως προς το συνδυασμό ExQW + DAPA (ενδεικτικές τιμές p – διερευνητικό καταληκτικό σημείο)
A1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, BL: Αρχική τιμή, DAPA: Δαπαγλιφλοζίνη, EQW: Εξενατίδη εβδομαδιαίας χορήγησης, PBO: Εικονικό φάρμακο, SE: Τυπικό σφάλμα.

Συνδυασμός εξενατίδης QW + δαπαγλιφλοζίνης: Διατήρηση της μείωσης της FPG για 52 εβδομάδες

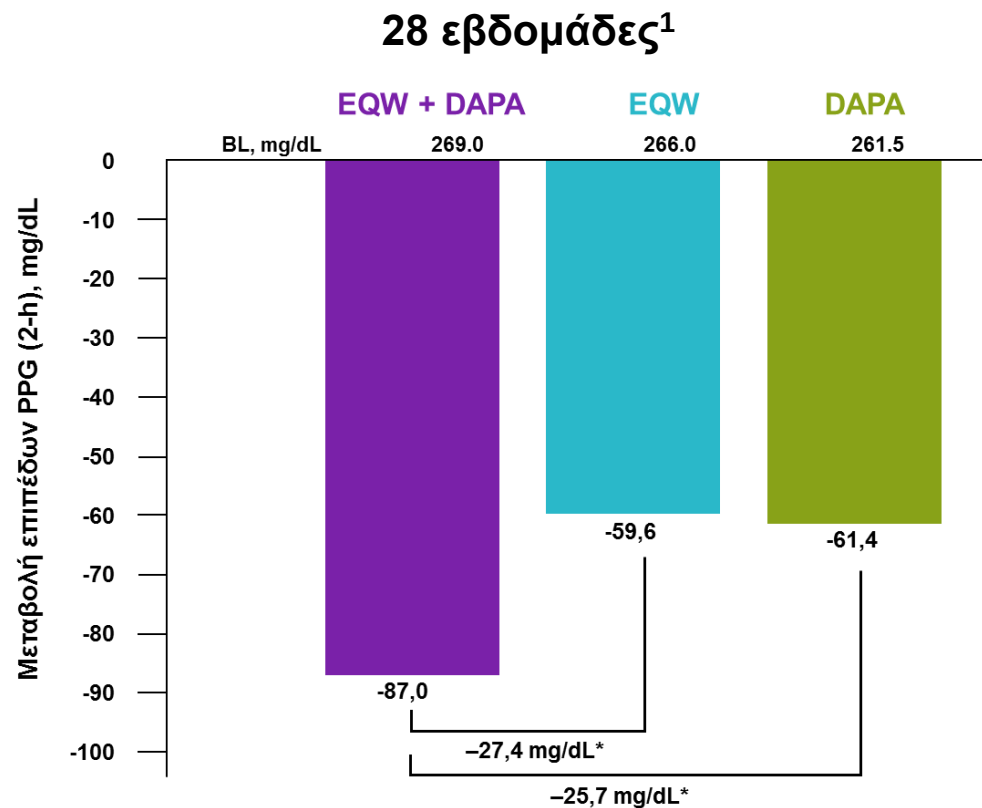


* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ ως προς το συνδυασμό ExQW + DAPA (ενδεικτικές τιμές p – διερευνητικό καταληκτικό σημείο)

BL: Αρχική τιμή, DAPA: Δαπαγλιφλοζίνη, EQW: Εξενατίδη εβδομαδιαίας χορήγησης, FPG: Γλυκόζη πλάσματος νηστείας, PBO: Εικονικό φάρμακο, SE: Τυπικό σφάλμα.

Guja C et al. American Diabetes Association's 77th Scientific Sessions, June 9-13, 2017, San Diego, CA; Poster 141-LB.

Ο συνδυασμός εξενατίδης QW + δαπαγλιφλοζίνης μείωσε σημαντικά την 2-h PPG στις 28 και 52 εβδομάδες



52 εβδομάδες²

	EQW + DAPA (N=228)	EQW + PBO (N=227)	DAPA + PBO (N=230)
Διαφορά ± SE μεταξύ BL και 52ης εβδομάδας	-82.4 ± 4.8	-64.0 ± 5.1	-59.6 ± 5.0
Διαφορά ± SE έναντι ομάδας EQW + DAPA στις 52 εβδομάδες		-18.4 ± 6.3**	-22.8 ± 6.2*

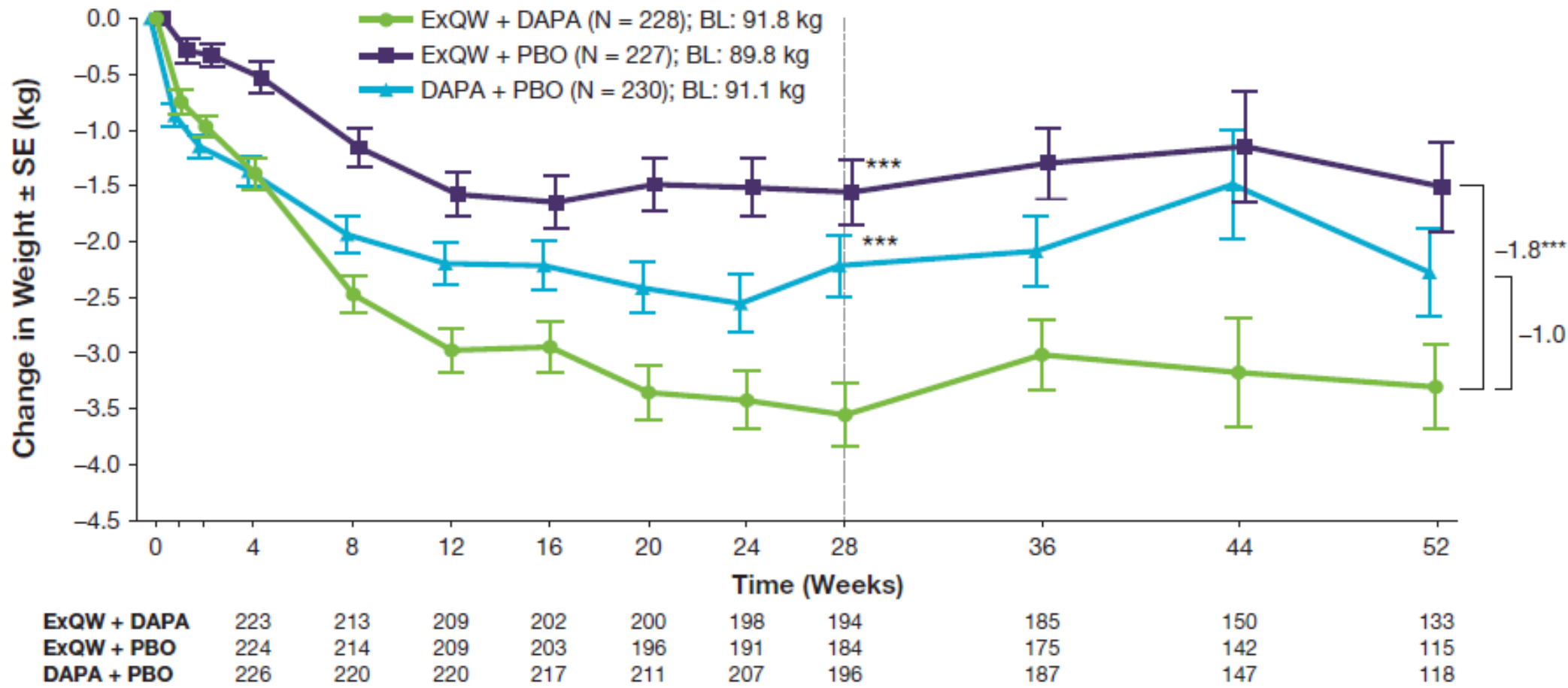
*p<0,001, **p<0,01 έναντι EQW+DAPA (οι τιμές p για τις 52 εβδομάδες θεραπείας είναι ενδεικτικές – διερευνητικό καταληκτικό σημείο).

Οι αριθμητικές τιμές στον άξονα των ψ αντιπροσωπεύουν τη μέση μεταβολή των ελαχίστων τετραγώνων.

BL: Αρχική τιμή, DAPA: Δαπαγλιφλοζίνη, EQW: Εξενατίδη εβδομαδιαίας χορήγησης, PPG: Μεταγευματική γλυκόζη, SE: Τυπικό σφάλμα..

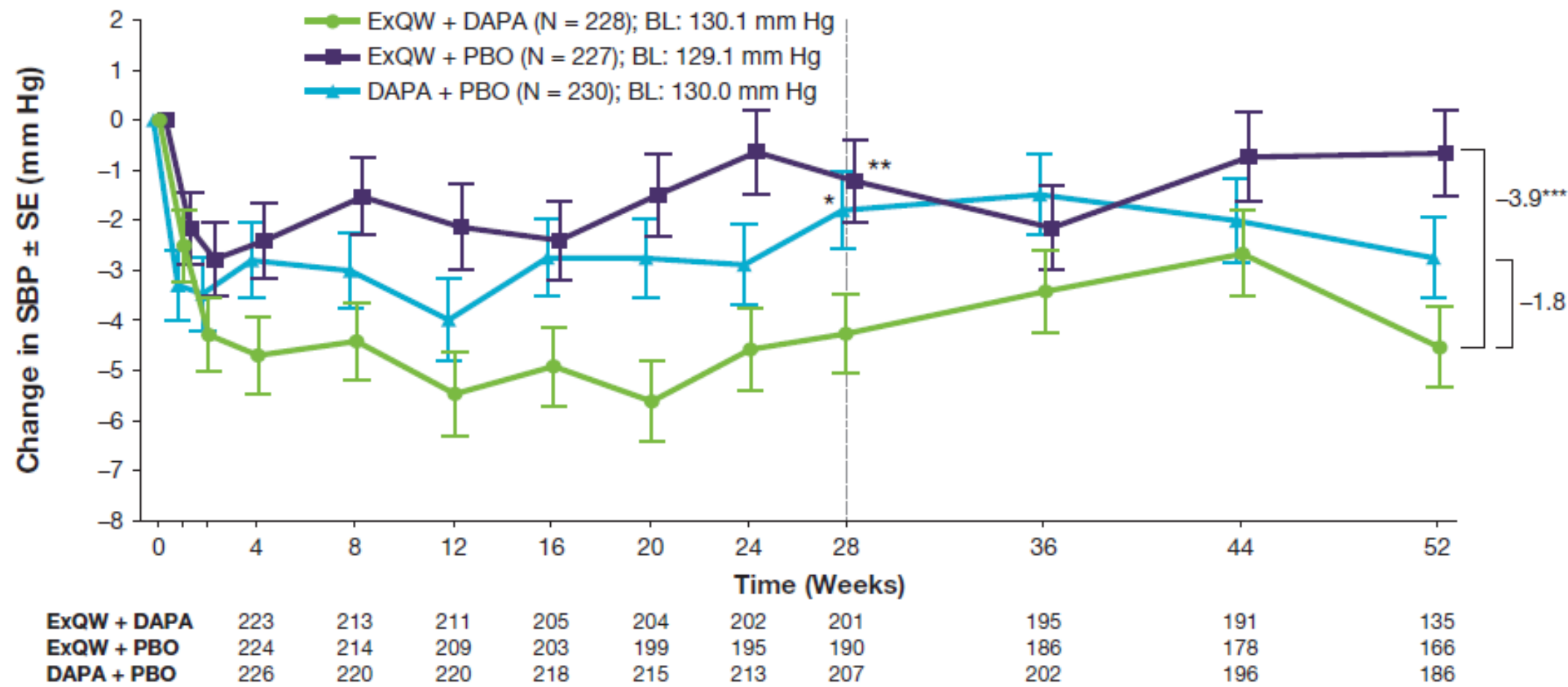
1. Frias JP, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:1004-1016. 2. Guja C et al. American Diabetes Association's 77th Scientific Sessions, June 9-13, 2017, San Diego, CA; Poster 141-LB.

Συνδυασμός εξενατίδης QW + δαπαγλιφλοζίνης: Μείωση του σωματικού βάρους μετά από 52 εβδομάδες



* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ ως προς το συνδυασμό ExQW + DAPA (ενδεικτικές τιμές p – διερευνητικό καταληκτικό σημείο)
BL: Αρχική τιμή, DAPA: Δαπαγλιφλοζίνη, EQW: Εξενατίδη εβδομαδιαίας χορήγησης, PBO: Εικονικό φάρμακο, SE: Τυπικό σφάλμα.
Guja C et al. American Diabetes Association’s 77th Scientific Sessions, June 9-13, 2017, San Diego, CA; Poster 141-LB.

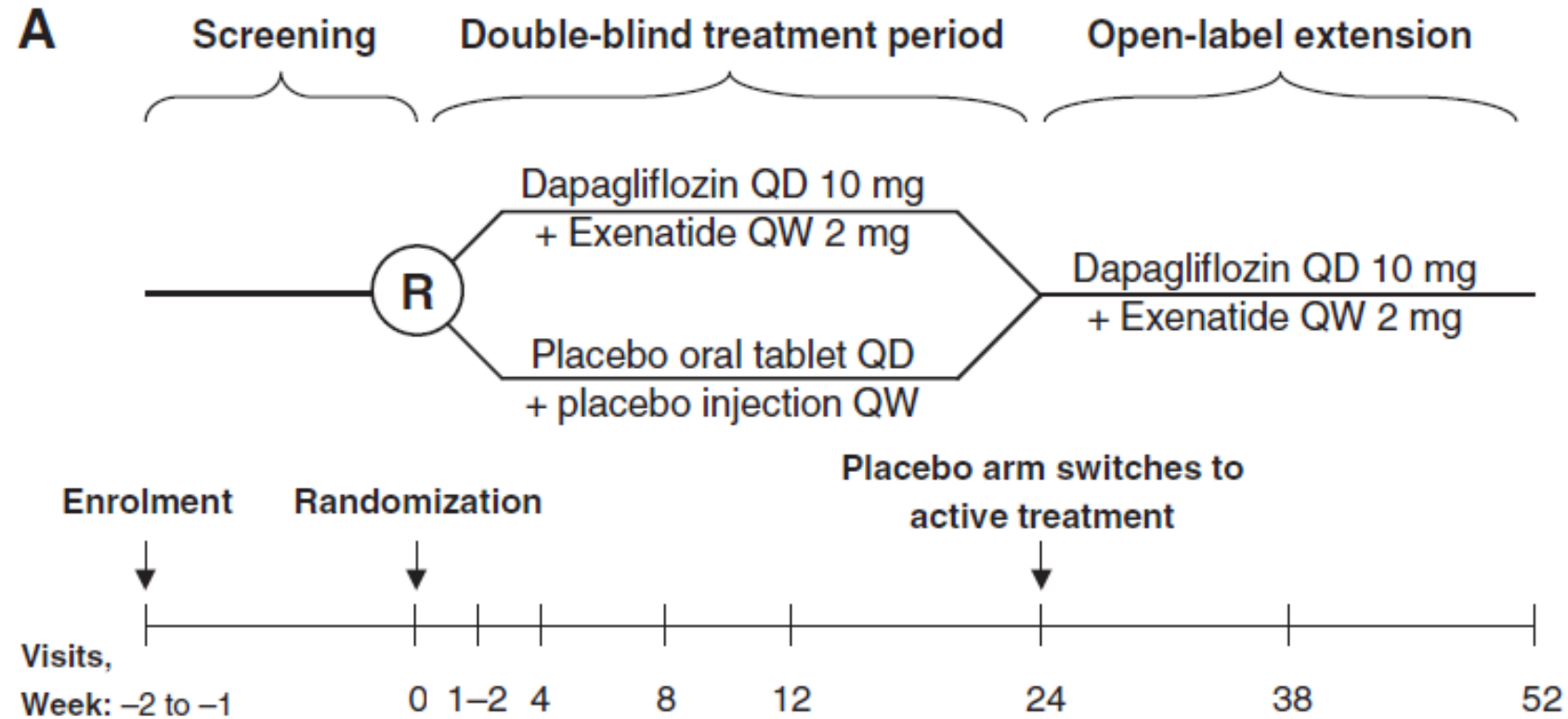
Συνδυασμός εξενατίδης QW + δαπαγλιφλοζίνης: Μείωση της ΣΑΠ μετά από 52 εβδομάδες



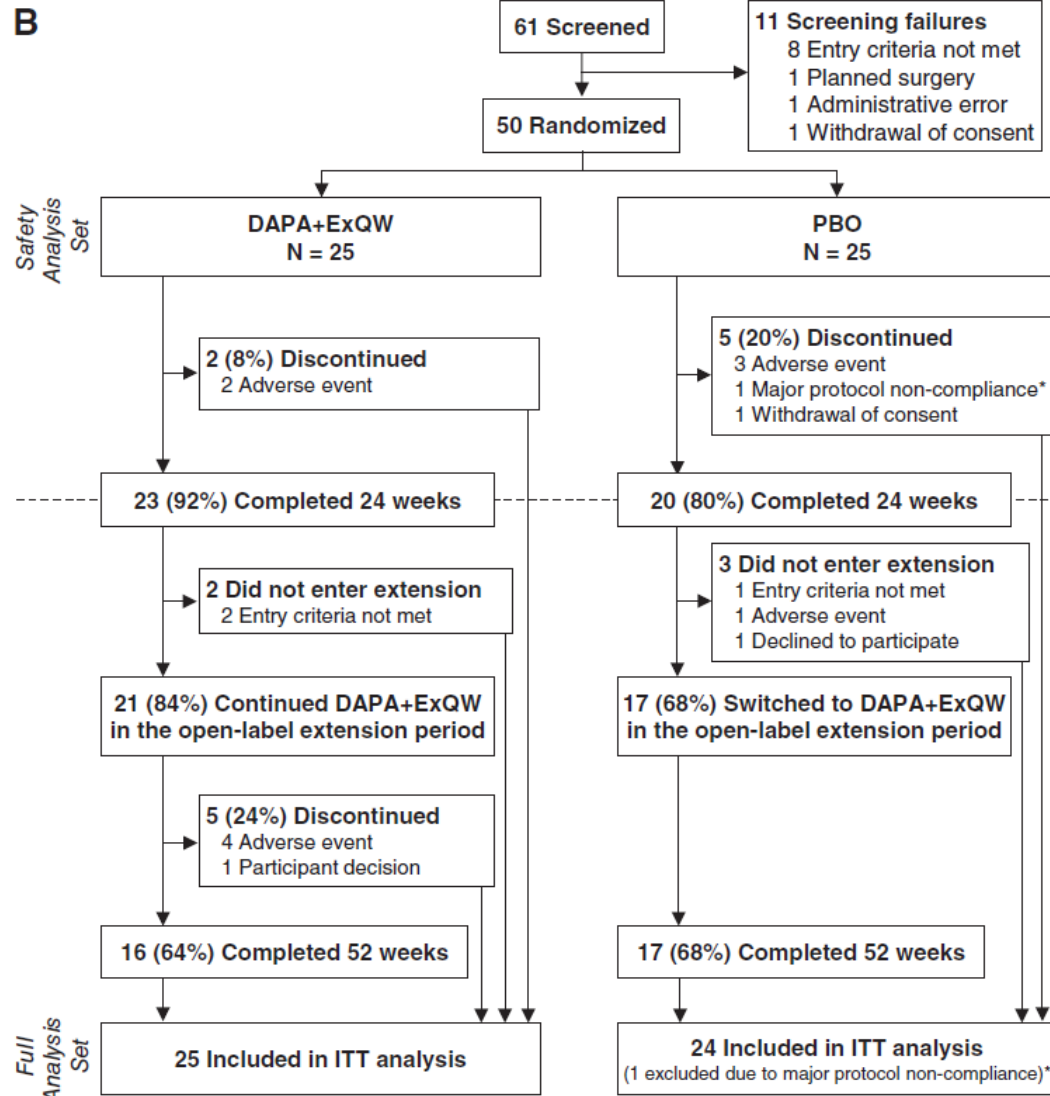
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ ως προς το συνδυασμό ExQW + DAPA (ενδεικτικές τιμές p – διερευνητικό καταληκτικό σημείο)
BL: Αρχική τιμή, DAPA: Δαπαγλιφλοζίνη, EQW: Εξενατίδη εβδομαδιαίας χορήγησης, PBO: Εικονικό φάρμακο, SBP/ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, SE: Τυπικό σφάλμα.

Η δαπαγλιφλοζίνη και η εξενατίδη QW δεν έχουν ένδειξη στη μείωση της αρτηριακής πίεσης

Dapagliflozin once daily plus exenatide once weekly in obese adults without diabetes: Sustained reductions in body weight, glycaemia and blood pressure over 1 year

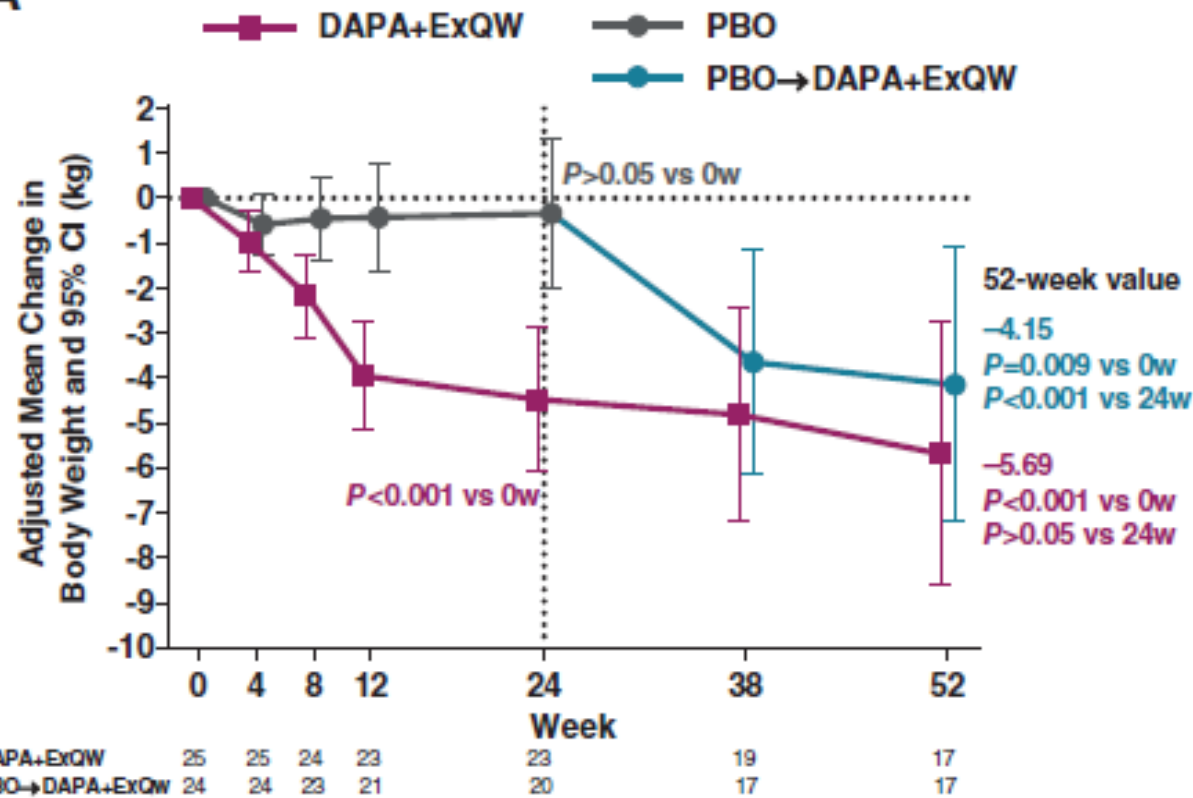


Dapagliflozin once daily plus exenatide once weekly in obese adults without diabetes: Sustained reductions in body weight, glycaemia and blood pressure over 1 year

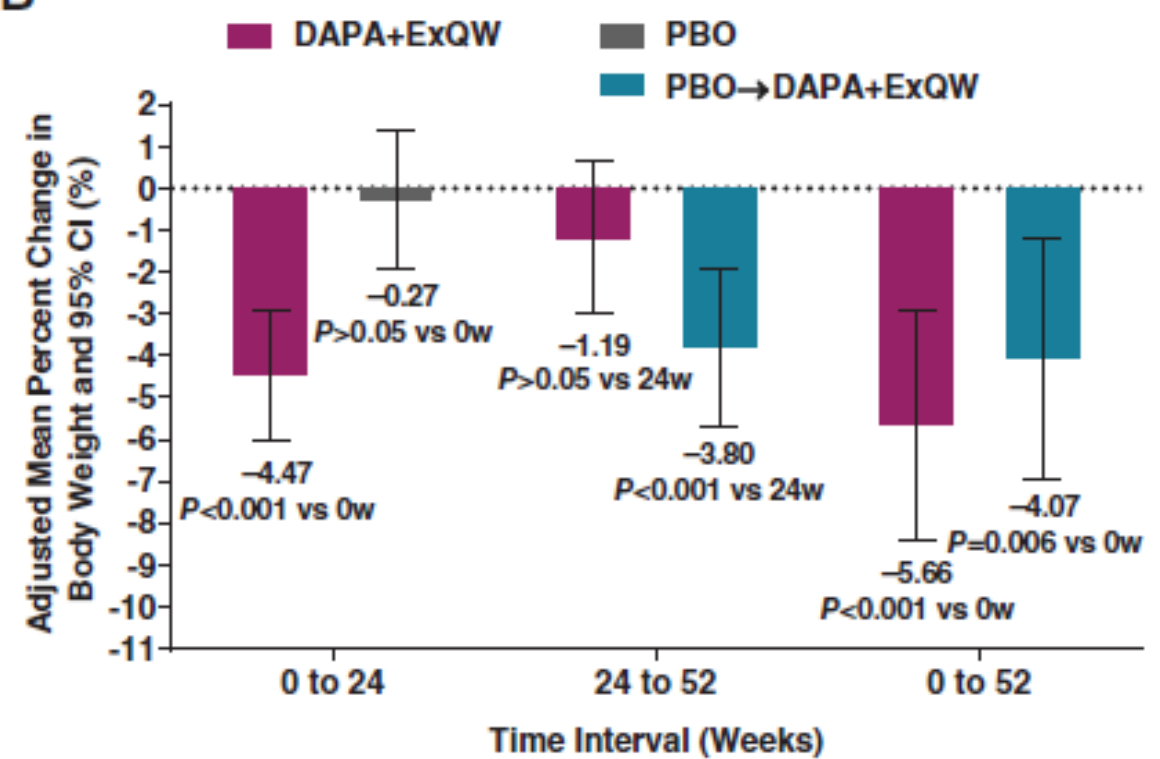


Dapagliflozin once daily plus exenatide once weekly in obese adults without diabetes: Sustained reductions in body weight, glycaemia and blood pressure over 1 year

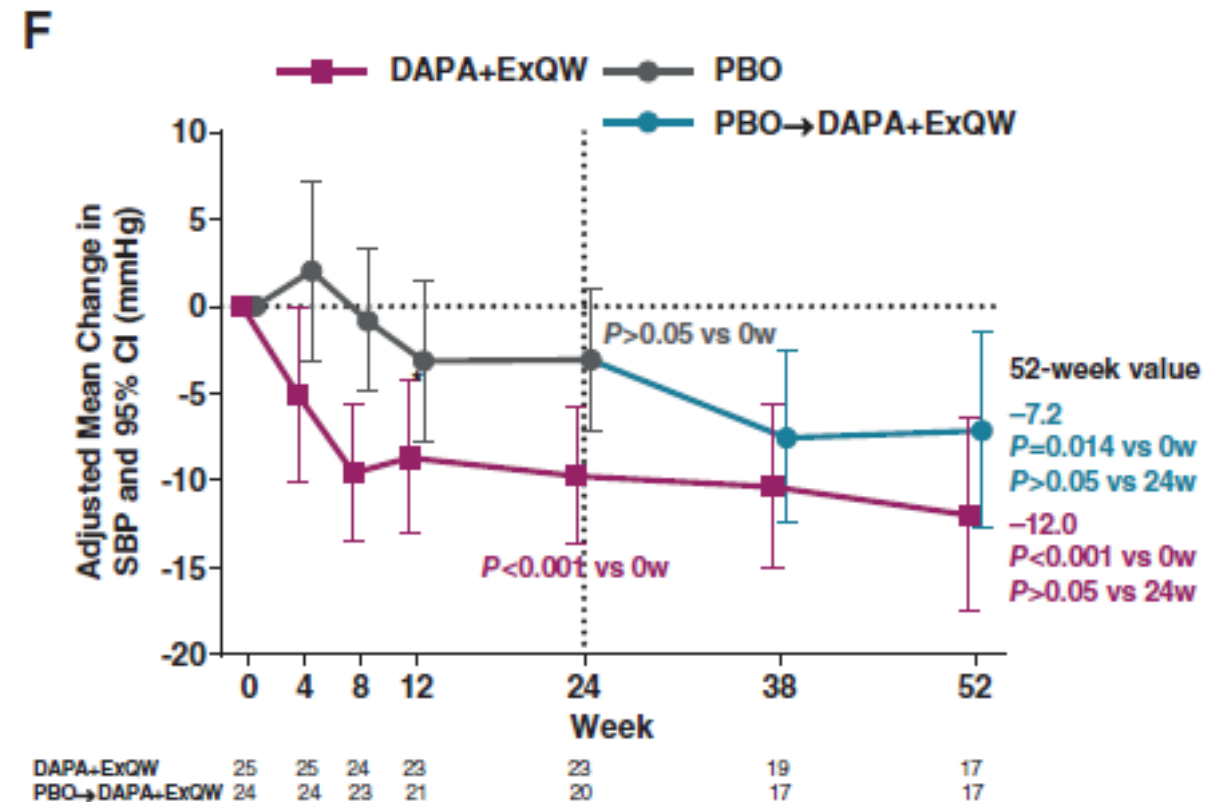
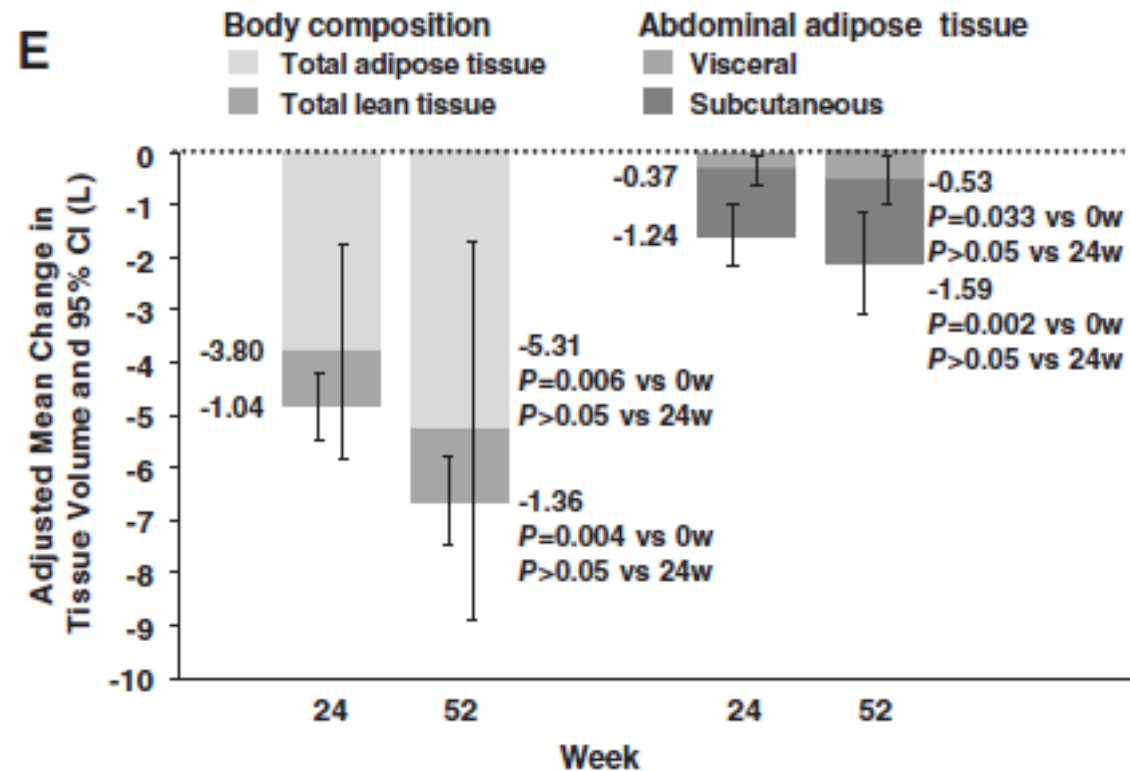
A



B



Dapagliflozin once daily plus exenatide once weekly in obese adults without diabetes: Sustained reductions in body weight, glycaemia and blood pressure over 1 year



Ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικού ενδιαφέροντος (συγκεντρωτική ανάλυση 13 μελετών)

Υπογλυκαιμία

	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg (N=2360 - 997,6 ανθρωποέτη)	Εικονικό φάρμακο (N=2295 - 957,9 ανθρωποέτη)
Υπογλυκαιμία	324 (13,7)	284 (12,4)
Μείζονα επεισόδια*	3 (0,1)	2 (0,1)

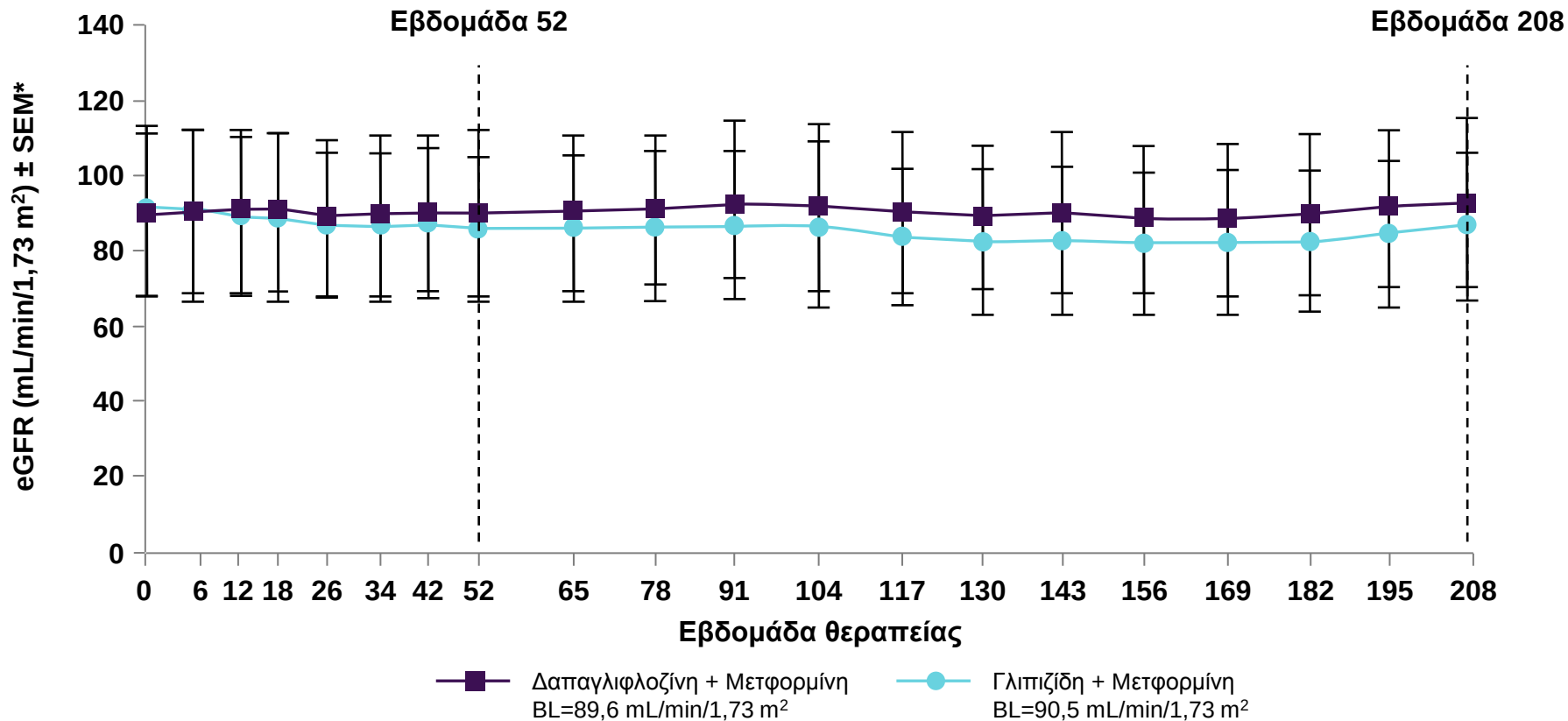
Τα αριθμητικά δεδομένα αντιστοιχούν σε n (%). *Ως μείζων υπογλυκαιμία ορίστηκε κάθε επεισόδιο με επίπεδα γλυκόζης αίματος <54 mg/dL (<3 mmol/L) κατά το οποίο χρειάστηκε βοήθεια τρίτου για επαναφορά του ασθενούς.

Νεφρική ασφάλεια

	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg (N=2360 - 997,6 ανθρωποέτη)	Εικονικό φάρμακο (N=2295 - 957,9 ανθρωποέτη)
Πιο κοινές ΑΕ της νεφρικής λειτουργίας (>1 ασθενείς σε οποιαδήποτε από τις 2 ομάδες θεραπείας)		
Μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης	27 (1,1)	16 (0,7)
Νεφρική δυσλειτουργία	20 (0,8)	12 (0,5)
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	15 (0,6)	9 (0,4)
Αυξημένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης	7 (0,3)	3 (0,1)
Νεφρική ανεπάρκεια	4 (0,2)	2 (0,1)
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	3 (0,1)	1 (<0,1)

Τα αριθμητικά δεδομένα αντιστοιχούν σε n (%). ΑΕ: Ανεπιθύμητη ενέργεια.

Μέση μεταβολή του eGFR μετά από 208 εβδομάδες θεραπείας με Δαπαγλιφλοζίνη



Πληθυσμός μελέτης (εξαιρουμένων δεδομένων κατόπιν χορήγησης θεραπείας διάσωσης), n

DAPA + MET	406	383	359	366	355	340	332	319	314	268	242	234	202	190	185	180	173	163	163	158
GLIP + MET	408	377	353	360	355	344	331	310	303	248	224	209	187	180	172	167	154	150	148	140

* Συμπεριλαμβάνονται δεδομένα μετά από χορήγηση επείγουσας θεραπείας.
 BL: Αρχική τιμή, DAPA: Δαπαγλιφλοζίνη, eGFR: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης GLIP: Γλιπιζίδη, MET: Μετφορμίνη, SEM: Τυπικό σφάλμα του μέσου όρου.
 Del Prato S, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:581-590.

Ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικού ενδιαφέροντος (συγκεντρωτική ανάλυση 13 μελετών)

	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg (N=2360 - 997,6 ανθρωποέτη)	Εικονικό φάρμακο (N=2295 - 957,9 ανθρωποέτη)
Λοιμώξεις γεννητικού συστήματος	130 (5,5)	14 (0,6)
Άνδρες, n/N (%)	46/1357 (3,4)	3/1343 (0,2)
Γυναίκες, n/N (%)	84/1003 (8,4)	11/952 (1,2)

	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg (N=2360 - 997,6 ανθρωποέτη)	Εικονικό φάρμακο (N=2295 - 957,9 ανθρωποέτη)
Λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος	110 (4,7)	81 (3,5)
Άνδρες, n/N (%)	25/1357 (1,8)	17/1343 (1,3)
Γυναίκες, n/N (%)	85/1003 (8,5)	64/952 (6,7)

Ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικού ενδιαφέροντος

Κατάγματα οστών (συγκεντρωτική ανάλυση 13 μελετών)

	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg (N=2360 - 997,6 ανθρωποέτη)	Εικονικό φάρμακο (N=2295 - 957,9 ανθρωποέτη)
Κατάγματα οστών, n (%)	8 (0,3)	17 (0,7)

Ακρωτηριασμοί κάτω άκρων (συγκεντρωτική ανάλυση 30 μελετών)

- Ακρωτηριασμός κάτω άκρων καταγράφηκε σε 8 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν Δαπαγλιφλοζίνη (N = 9195, 8059 ανθρωποέτη ασθενών) και 7 (0,2%) ασθενείς που έλαβαν συγκριτικό παράγοντα ελέγχου (N = 4629, 4177 ανθρωποέτη ασθενών).

Η μετα-ανάλυση Καρδιαγγειακών (ΚΔ) εκβάσεων της Δαπαγλιφλοζίνης

21 κλινικές μελέτες φάσης IIβ/III, n=9339 (Δαπαγλιφλοζίνη n=5936, Παράγοντας ελέγχου n=3403), ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό ΚΔ νόσου

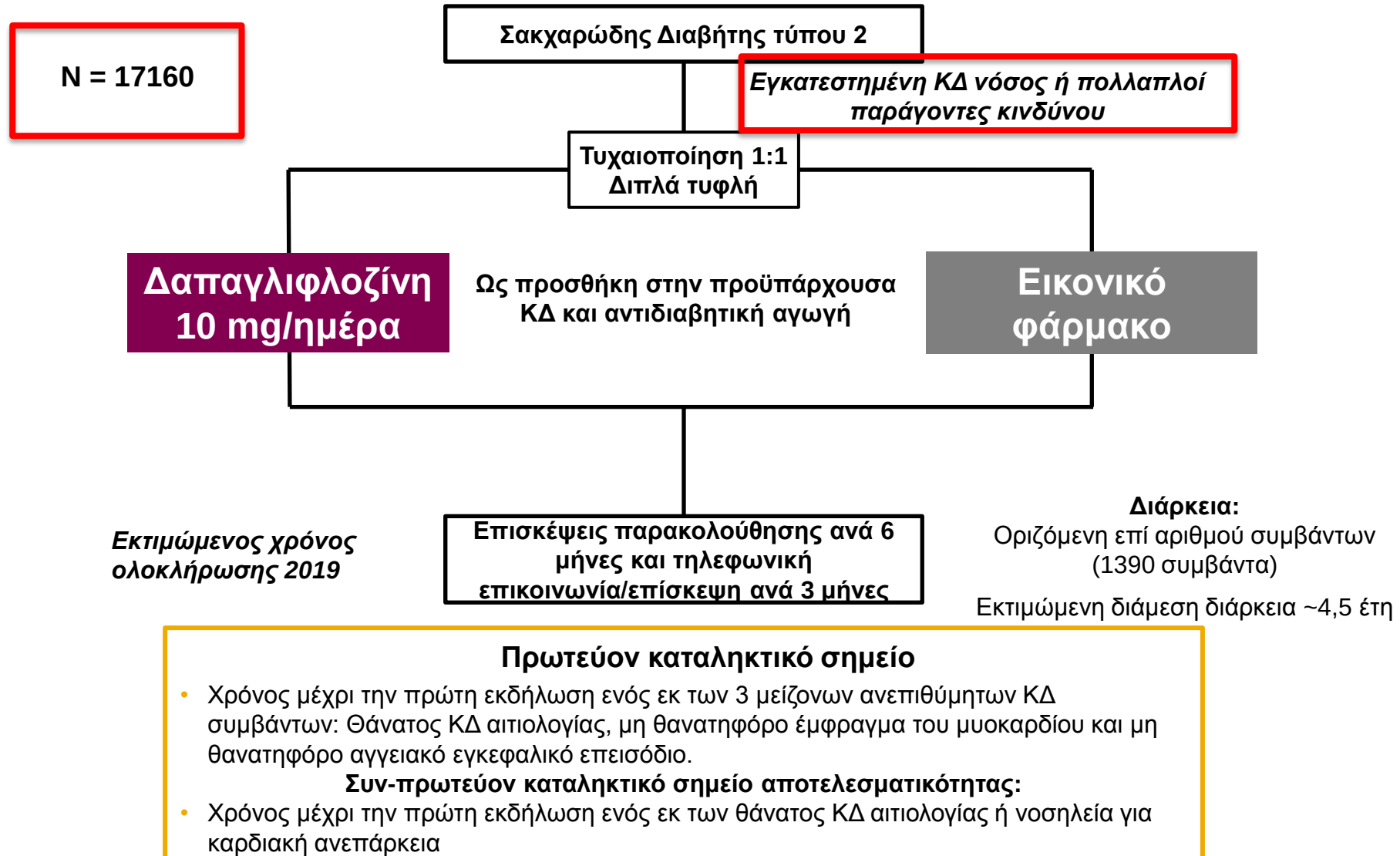
	Δαπαγλιφλοζίνη		Παράγοντας ελέγχου		Προς όφελος DAPA← • →CTRL	HR DAPA έναντι CTRL (95% CI)
	n/N	Αριθμός συμβάντων/ 100 p-y	n/N	Αριθμός συμβάντων/ 100 p-y		
MACE+UA	95/5699	1,46	81/3240	2,15		0,79 (0,58, 1,10)
MACE	72/5418	1,15	62/3101	1,69		0,77 (0,54, 1,10)
ΚΔ θάνατος	20/3825	0,37	18/2200	0,59		0,70 (0,36, 1,36)
Έμφραγμα μυοκαρδίου	30/5244	0,48	33/3014	0,91		0,57 (0,34, 0,95)
Αγγειακό Εγκεφαλικό επεισόδιο	25/4227	0,45	18/2412	0,57		1,00 (0,54, 1,86)
Νοσηλεία για Καρδιακή ανεπάρκεια	10/2576	0,15	16/1780	0,41		0,36 (0,16, 0,84)

0,10 1,00 2,00

η: Αριθμός ασθενών που εκδήλωσαν το συμβάν Ν: Αριθμός ασθενών στην ομάδα θεραπείας, CRTL: Παράγοντας ελέγχου, DAPA: Δαπαγλιφλοζίνη, HR: Αναλογία κινδύνου, CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, MACE: Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα, p-y: Ανθρωποτέτη ασθενών, UA: Ασταθής στηθάγχη, ΚΔ: Καρδιαγγειακό.
Sonesson C et al. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:37.

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν έχει ένδειξη στη μείωση του MACE ή της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια

Η μελέτη DECLARE-TIMI 58



Μικρότερος κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας και συνολικής
θνησιμότητας σε ασθενείς που ξεκίνησαν αγωγή με αναστολείς
SGLT-2 έναντι άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων:
Η μελέτη CVD-REAL

Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Thuresson M, Arya N, Bodegård J, Hammar N and Fenici P on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation*. 2017. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>



CVDREAL

Πηγές Δεδομένων

Ομάδα 1

Νοσηλεία
για
Καρδιακή
Ανεπάρκεια



Αμερική

- Truven Health MarketScan Claims and Encounters and linked Medicare Supplemental and Coordination of Benefits (Medicare Supplemental) databases



Νορβηγία

- Linked Prescribed Drug, National Patient and Cause of Death Registries



Σουηδία

- Linked Prescribed Drug, National Patient and Cause of Death Registries



Δανία

- Linked Prescribed Drug, National Patient and Cause of Death Registries



Ηνωμένο Βασίλειο

- Clinical Practice Research Datalink (CPRD) dataset
- The Health Improvement Network (THIN) dataset



Γερμανία

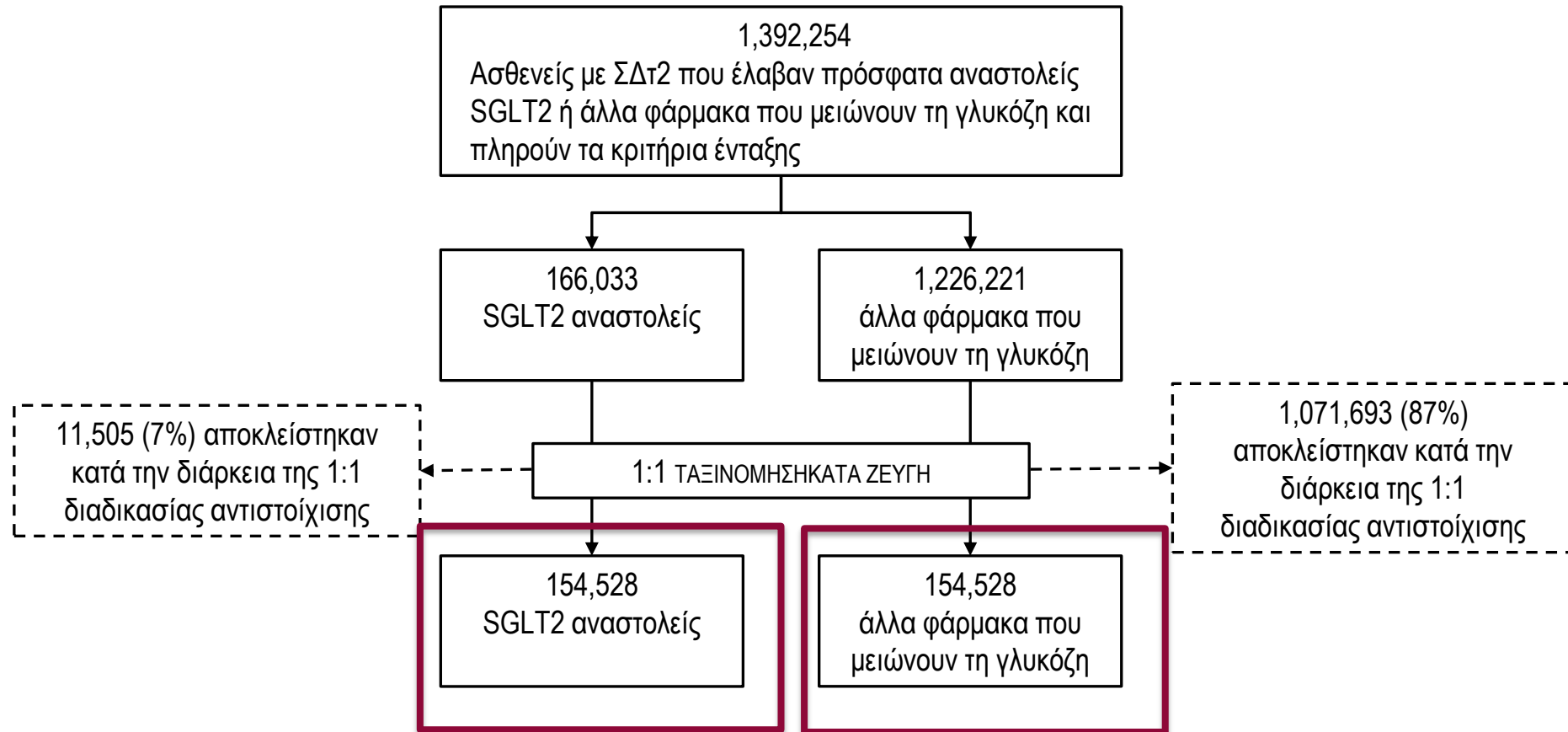
- Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (Diabetes Prospective Follow-Up; DPV)

Ομάδα 2

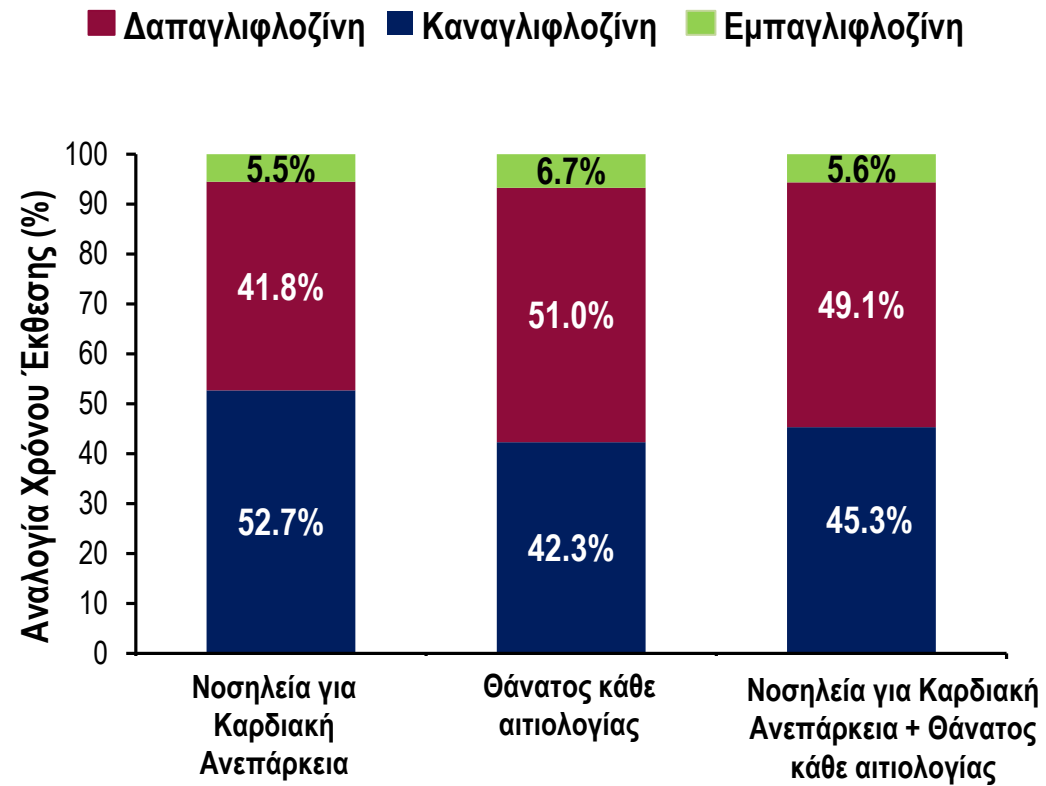
Θάνατος κάθε
αιτιολογίας και το
σύνθετο της
νοσηλείας για
καρδιακή
ανεπάρκεια/θάνατος
κάθε αιτιολογίας



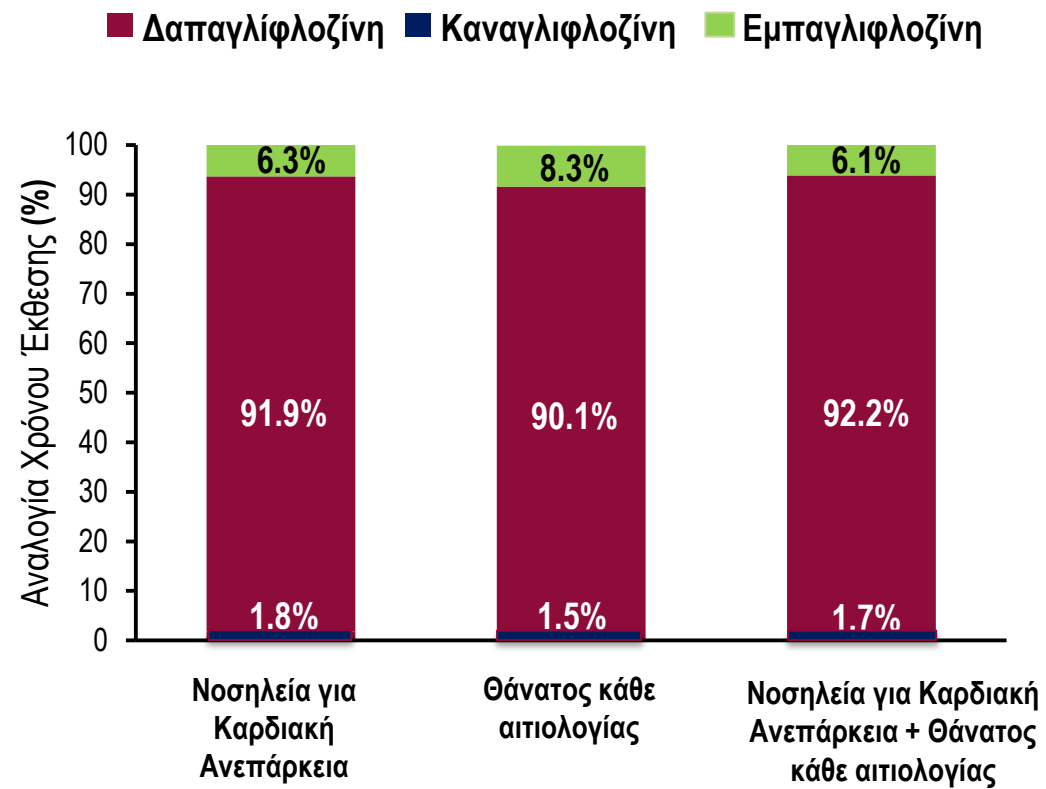
Πληθυσμός μελέτης από όλες τις χώρες/ Συνδυασμένες βάσεις δεδομένων



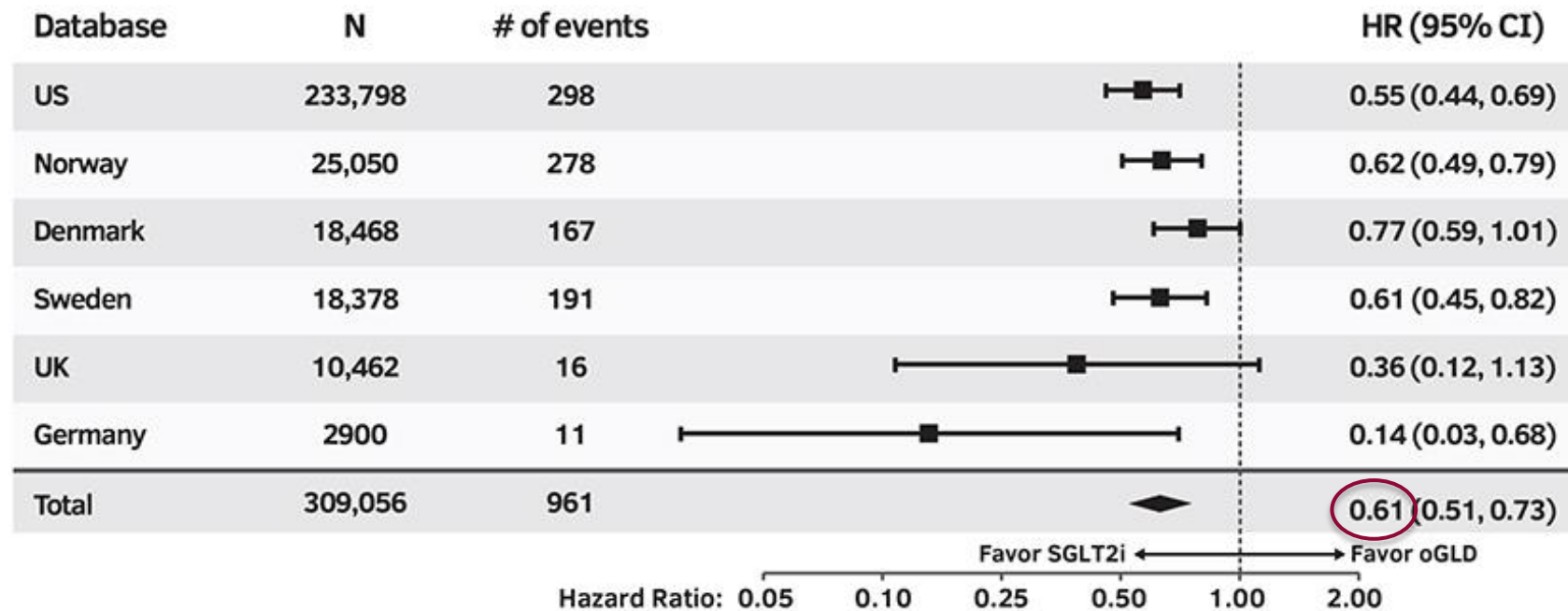
Συμβολή των SGLT2 αναστολέων ανά καταληκτικό σημείο: Συνδυασμός όλων των χωρών



Συμβολή των SGLT2 αναστολέων ανά καταληκτικό σημείο: Συνδυασμός Ευρωπαϊκών Χωρών



Κύρια Ανάλυση Νοσηλείας για Καρδιακή Ανεπάρκεια



Τιμή-p για τους αναστολείς SGLT2 έναντι άλλων φαρμάκων που μειώνουν την γλυκόζη: <0.001

Δεδομένα on treatment, unadjusted

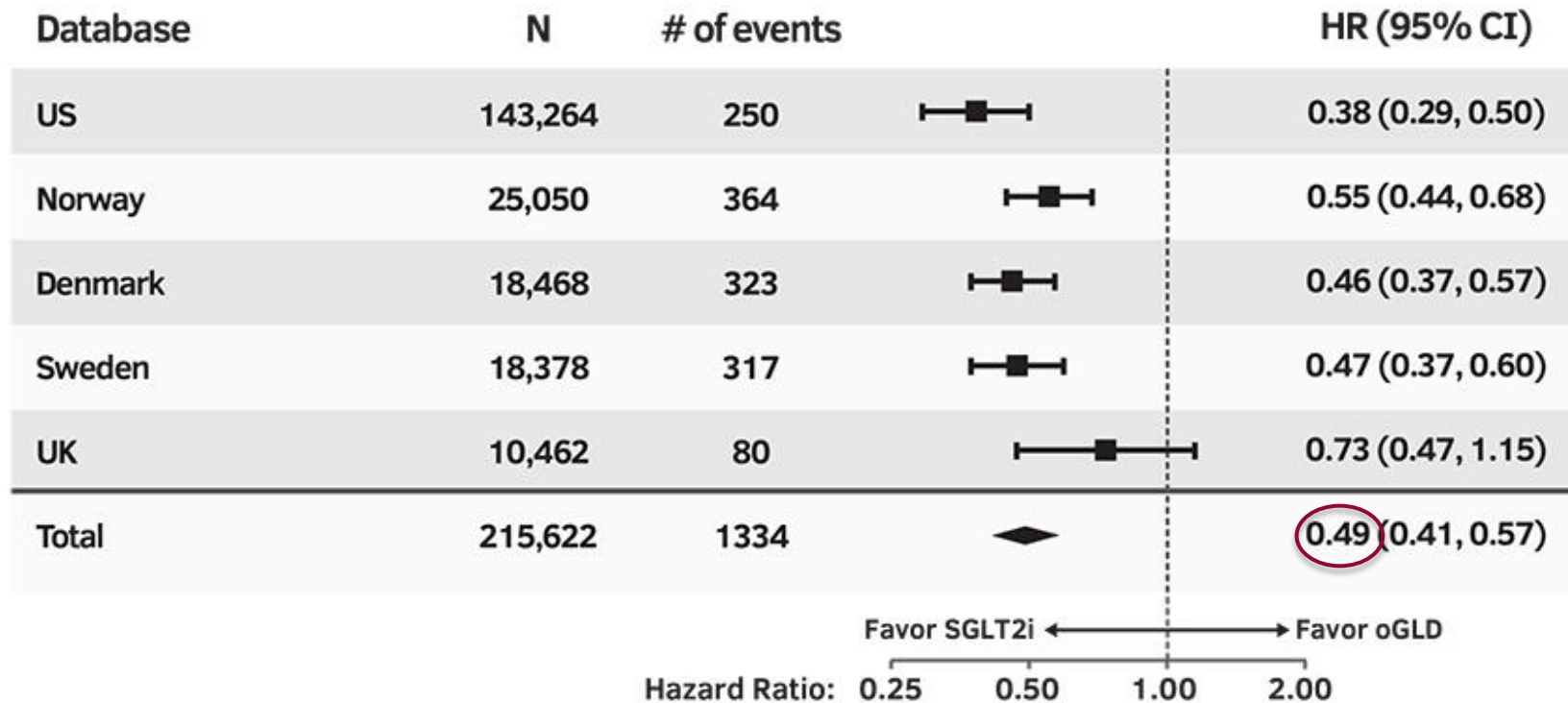
Kosiborod M et al. *Circulation*. 2017. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν έχει ένδειξη μείωσης της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια

Τιμή-p ετερογένειας: 0.169

Ανάλυση
Ευαισθησίας

Κύρια ανάλυση θανάτου κάθε αιτιολογίας



→ 51%

Τιμή-p ετερογένειας: 0.089

Τιμή-P για τους αναστολείς SGLT2 έναντι άλλων φαρμάκων που μειώνουν την γλυκόζη: <0.001

Δεδομένα on treatment, unadjusted.

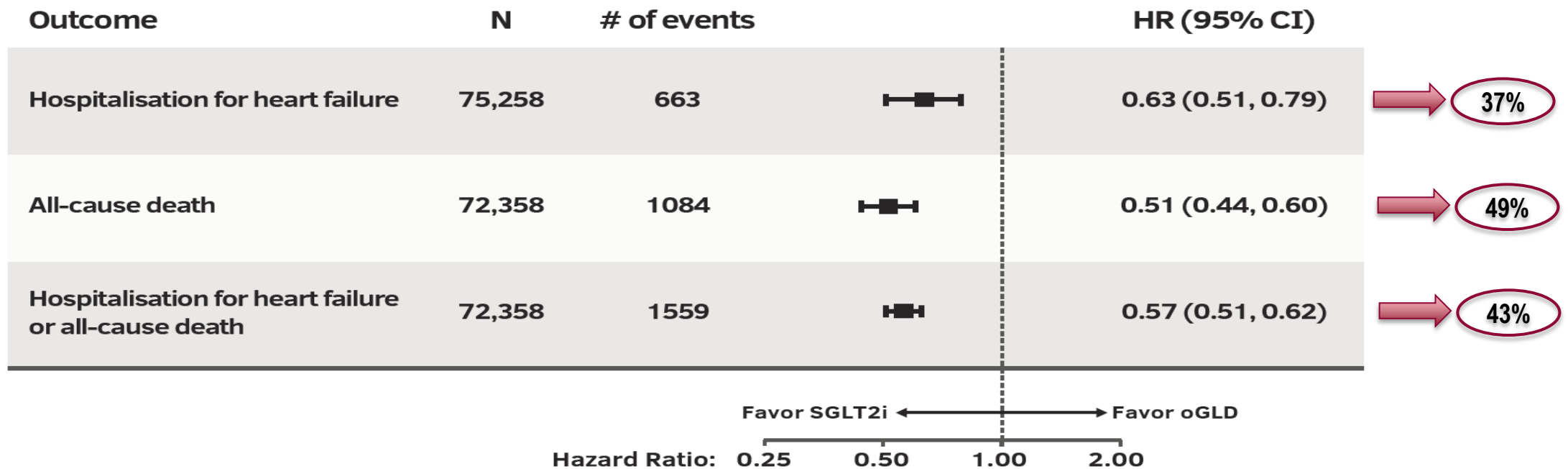
Kosiborod M et al. *Circulation*. 2017. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν έχει ένδειξη μείωσης του θανάτου κάθε αιτιολογίας

Ανάλυση
Ευαισθησίας

Ανάλυση ευαισθησίας: Αποτελέσματα ανά γεωγραφική περιοχή

Συνδυασμός Ευρωπαϊκών Χωρών

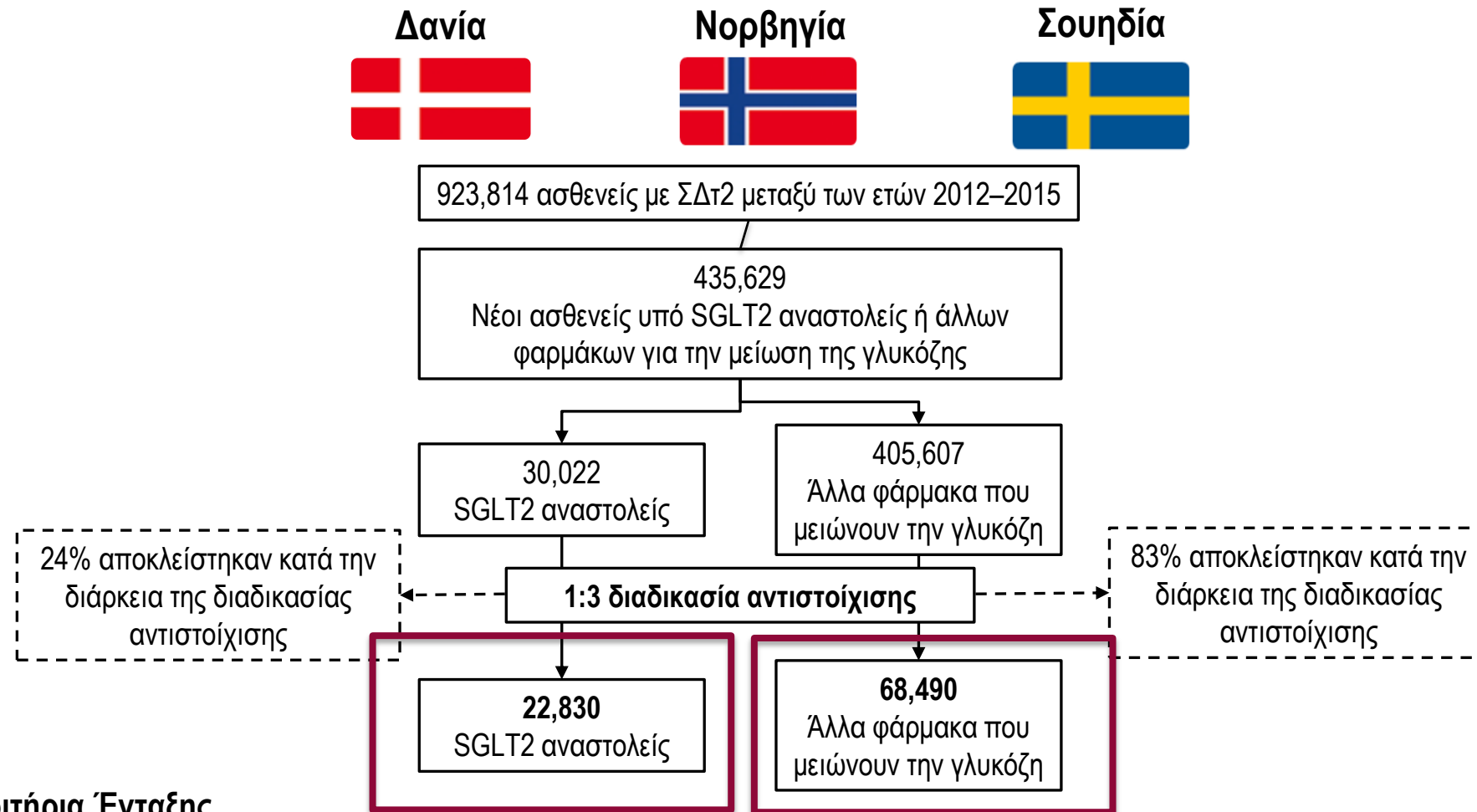


Οι αναστολείς SGLT-2 σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας και καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με άλλα φάρμακα που μειώνουν την γλυκόζη: Ανάλυση τριών χωρών (CVD-REAL Nordic)



Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, Fenici P, Nathanson D, Nyström T, Eriksson JW, Bodegård J, Norhammar A. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus initiation of other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis.

Σχεδιασμός Μελέτης – Κριτήρια ένταξης



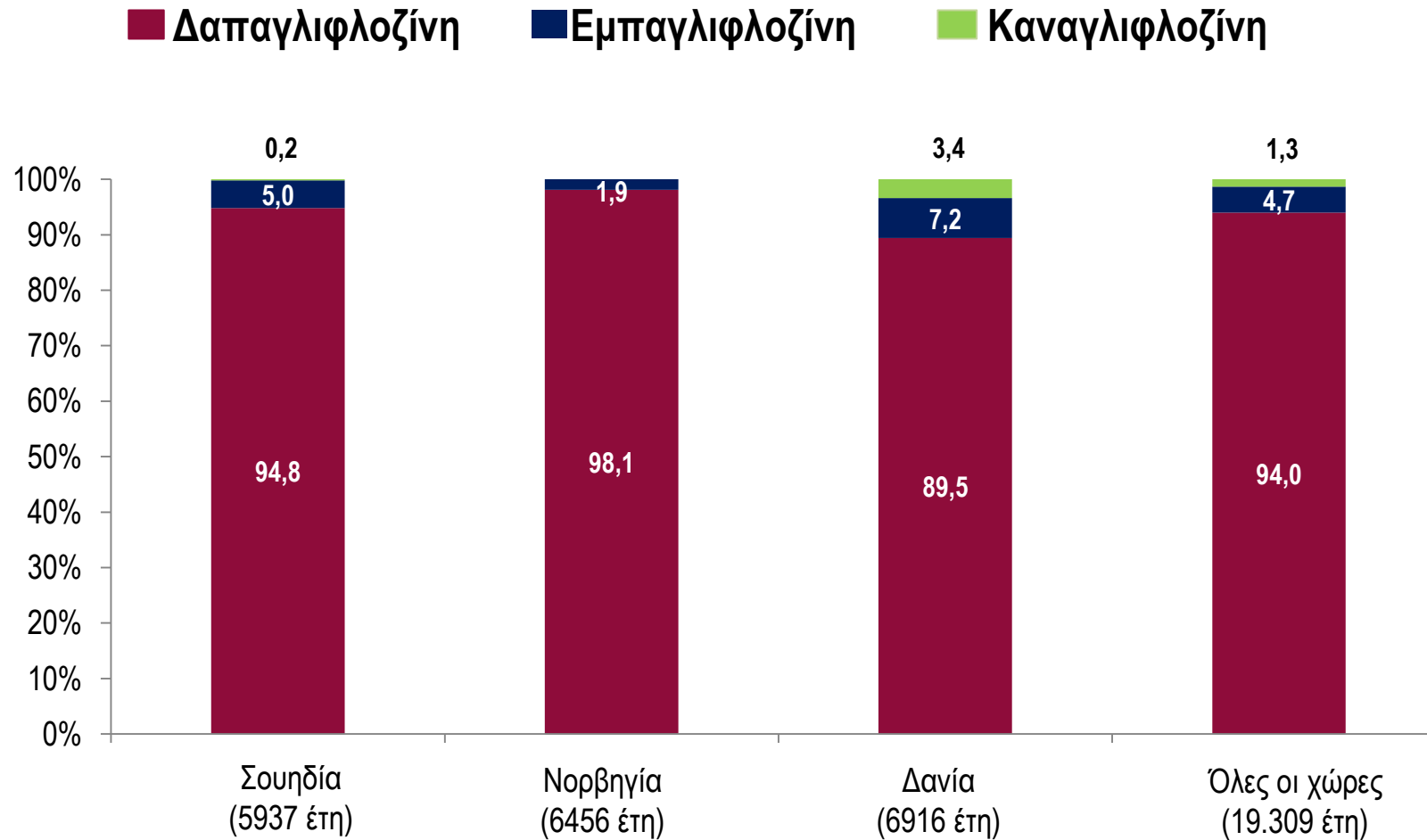
Κριτήρια Ένταξης

Όλοι οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 που έλαβαν φάρμακα που μειώνουν την γλυκόζη μεταξύ των ετών 2012–2015

Κριτήρια Αποκλεισμού

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 ή Διαβήτης Κύησης

Συμβολή των SGLT2 αναστολέων ανά περίοδο έκθεσης



Μείωση αναλογίας κινδύνου με την χορήγηση αναστολέων SGLT2 έναντι άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, του θανάτου από κάθε αιτία, του MACE και της σοβαρής υπογλυκαιμίας



	SGLT2 αναστολείς		Άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα		Αναλογίες κινδύνου			
	Αριθμός Συμβάντων	Ρυθμός/100 Ανθρωπό - έτη	Αριθμός Συμβάντων	Ρυθμός/100 Ανθρωπό - έτη	Αναλογία Κινδύνου	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	Τιμή - P	
Καρδιαγγειακή Θνησιμότητα	56	0.27	340	0.53	0.53	0.40–0.71	<0.001	47%
Θάνατος από κάθε αιτία	289	1.05	1768	2.09	0.51	0.45–0.58	<0.001	49%
Νοσηλεία για Καρδιακή Ανεπάρκεια	224	0.98	984	1.40	0.70	0.61–0.81	<0.001	30%
MACE	339	1.64	1349	2.12	0.78	0.69–0.87	<0.001	22%
Εγκεφαλικό	144	0.70	514	0.80	0.86	0.72–1.04	0.113	
Έμφραγμα μυοκαρδίου	161	0.78	574	0.90	0.87	0.73–1.03	0.112	
Κολπική Μαρμαρυγή	328	1.44	1063	1.51	0.95	0.84–1.08	0.456	
Σοβαρή Υπογλυκαιμία	181	0.79	736	1.05	0.76	0.65–0.90	0.001	24%

MACE: μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιαγγειακή θνησιμότητα
 Birkeland I et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 . [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30258-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30258-9)

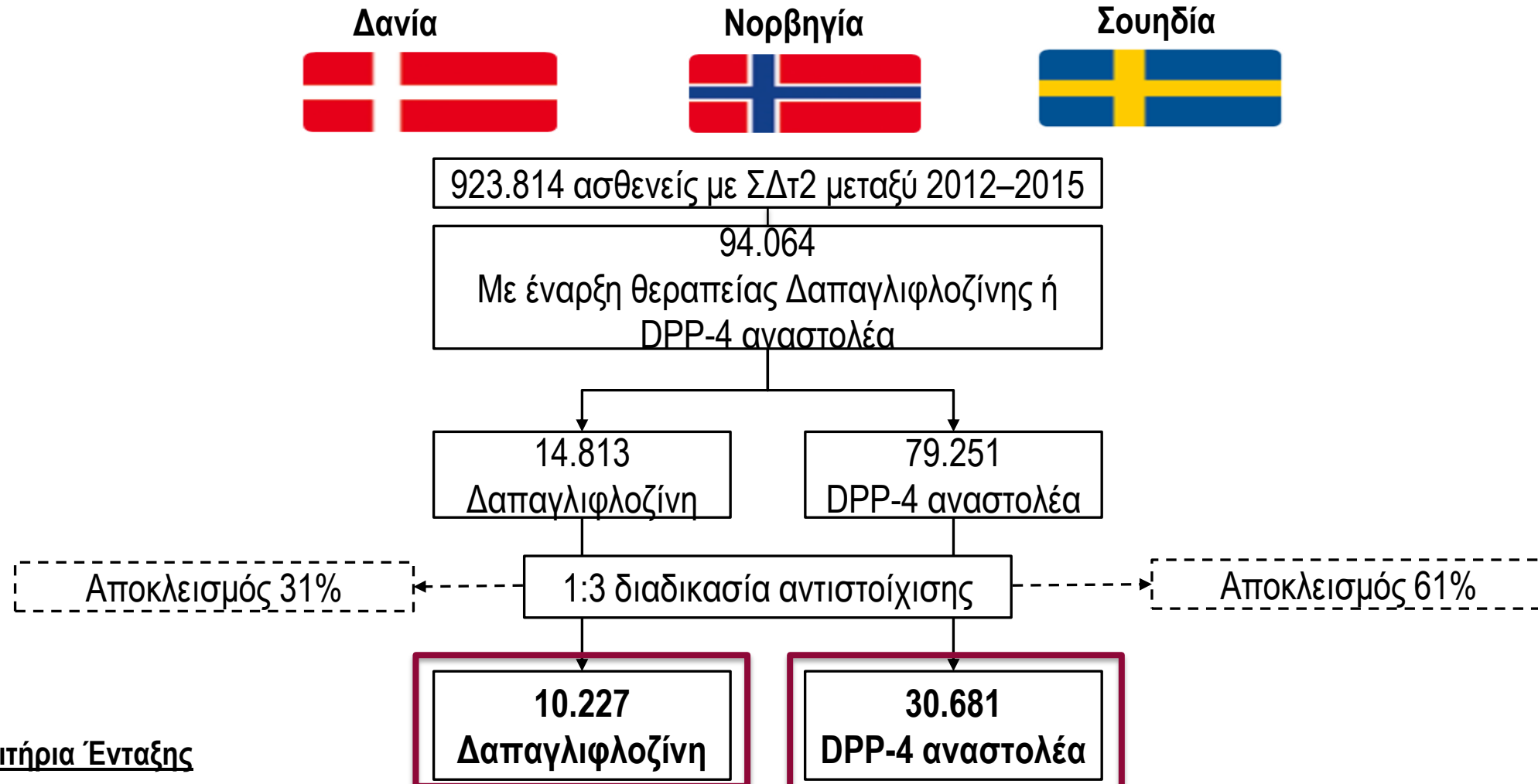
Η δαπαγλιφλοζίνη δεν έχει ένδειξη μείωσης της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή μείωσης της καρδιαγγειακής θνησιμότητας

Η **δαπαγλιφλοζίνη** σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, μείζονα δυσμενή καρδιαγγειακά επεισόδια και θανάτου κάθε αιτιολογίας **σε σύγκριση με τους αναστολείς DPP-4** σε ασθενείς με ΣΔΤ2: **CVD-REAL Nordic**



Persson F, MD, DMSc, Nyström T, MD PhD, Jørgensen M E, MD PhD, Carstensen B, MSc, Gulseth H L, MD PhD, Thuresson M, PhD, Fenici P, MD PhD, Nathanson D, MD PhD, Eriksson J W, MD PhD, Norhammar A, MD PhD, Bodegard J, MD PhD, Birkeland K I, MD PhD

Σχεδιασμός Μελέτης – Κριτήρια ένταξης



Κριτήρια Ένταξης

- Όλοι οι ασθενείς με ΣΔτ2 που έλαβαν φάρμακα που μειώνουν την γλυκόζη μεταξύ των ετών 2013–2016
 - Νέοι ασθενείς ορίστηκαν ως εκείνοι χωρίς συνταγή του φαρμάκου ενδιαφέροντος εντός ενός έτους από την ημερομηνία έναρξης

Μείωση αναλογίας κινδύνου με τη χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης έναντι αναστολέα DPP4 στη νοσηλεία για Καρδιακή Ανεπάρκεια, του MACE και του θανάτου κάθε αιτιολογίας



	Δαπαγλιφλοζίνη N=10.227		DPP-4 αναστολέας N=30.681		Συγκριτική ανάλυση N=40,908		
	Αριθμός συμβάντων	Ρυθμός/100 P-Y	Αριθμός συμβάντων	Ρυθμός/100 P-Y	HR	95% CI	Τιμή P
MACE	177	1,86	695	2,34	0,79	0,67–0,94	0,006
Έμφραγμα μυοκαρδίου	87	0,91	304	1,02	0,91	0,72–1,16	0,445
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	69	0,72	270	0,90	0,79	0,61–1,03	0,086
Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας	38	0,40	160	0,53	0,76	0,53–1,08	0,122
HHF (νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια)	95	0,99	467	1,57	0,62	0,50–0,77	<0,001
MACE +	202	2,12	779	2,63	0,81	0,69–0,94	0,007
Ασταθής στηθάγχη	37	0,39	107	0,36	1,09	0,75–1,59	0,655
Συνολική θνησιμότητα	120	1,03	644	1,75	0,59	0,49–0,72	<0,001
Κολπική μαρμαρυγή	140	1,47	469	1,58	0,92	0,76–1,12	0,414
Σοβαρή υπογλυκαιμία	91	0,95	300	1,01	0,94	0,74–1,19	0,618

← 21%

← 38%

← 19%

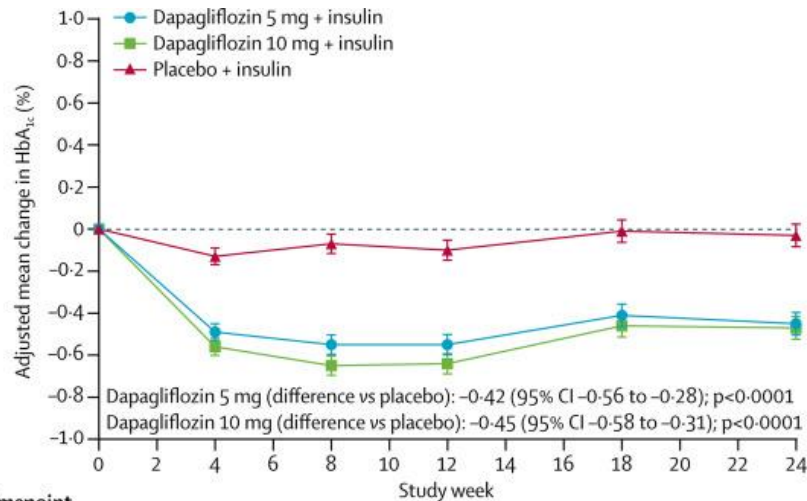
← 41%

MACE: μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιαγγειακή θνησιμότητα, MACE+ : MACE ή ασταθής στηθάγχη
Persson F et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Aug 3. doi: 10.1111/dom.13077. [Epub ahead of print].
Η δαπαγλιφλοζίνη δεν έχει ένδειξη μείωσης της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή μείωσης της καρδιαγγειακής θνησιμότητας

Πρόσφατα δεδομένα από τη χρήση της Δαπαγλιφλοζίνης στο Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1: Η μελέτη DEPICT-1

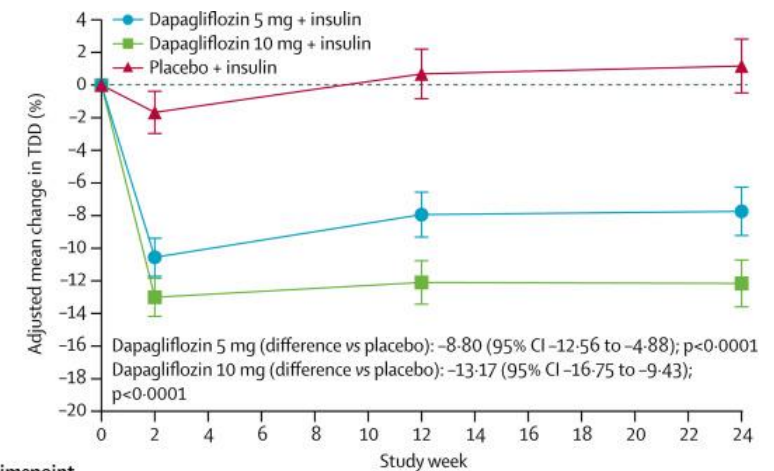
Η μελέτη DEPICT-1 ήταν μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3, που διεξήχθη σε 143 κέντρα σε 17 χώρες. Οι υποψήφιοι ασθενείς ήταν ηλικίας 18-75 ετών, είχαν ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 1 (HbA_{1c} μεταξύ $\geq 7,7\%$ και $\leq 11,0\%$) και βρίσκονταν υπό θεραπεία με ινσουλίνη για τουλάχιστον 12 μήνες πριν από την ένταξη στη μελέτη.

Μεταβολή της HbA_{1c} στις 24 εβδομάδες θεραπείας



Patients per timepoint						
Dapagliflozin 5 mg + insulin	254	252	246	238	233	230
Dapagliflozin 10 mg + insulin	254	249	251	247	241	229
Placebo + insulin	257	256	248	237	233	227

Μεταβολή της συνολικής ημερήσιας δόσης Ινσουλίνης (TDD) στις 24 εβδομάδες θεραπείας



Patients per timepoint						
Dapagliflozin 5 mg + insulin	258	255		236		226
Dapagliflozin 10 mg + insulin	254	253		238		225
Placebo + insulin	258	254		229		217

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στις ομάδες θεραπείας των δαπαγλιφλοζίνη 5 mg (n = 277), δαπαγλιφλοζίνη 10 mg (n = 296) και του εικονικού φαρμάκου (n = 260), ήταν ρινοφαρυγγίτιδα (38 [14%] έναντι 36 [12%] έναντι 39 [15%]), λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (19 [7%] έναντι 11 [4%] έναντι 13 [4%]), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (15 [5%] έναντι 15 [5%] έναντι 11 [4%]), και κεφαλαλγία (12 [4%] έναντι 17 [6%] έναντι 11 [4%]). Η υπογλυκαιμία εμφανίστηκε σε 220 (79%), 235 (79%) και 207 (80%) ασθενείς αντίστοιχα και αναλογικά σοβαρή υπογλυκαιμία σε 21 (8%), 19 (6%) και 19 (7%) ασθενείς. Σε τέσσερις (1%) ασθενείς στην ομάδα των 5 mg δαπαγλιφλοζίνης, 5 (2%) στην ομάδα των 10 mg δαπαγλιφλοζίνης και 3 (1%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, παρατηρήθηκε διαβητική κετοξέωση.

Numerous Studies Assessing CV Outcomes in T2DM Drugs Are Either Recently Completed or Ongoing

Trial Name	Drug	Target Enrollment	Timing*
DPP-4 Inhibitors			
SAVOR	Saxagliptin	N=16,492	Began 2010; Complete
EXAMINE	Alogliptin	N=5384	Began 2009; Complete
TECOS	Sitagliptin	N=14,000	Began 2008; Completed
CAROLINA	Linagliptin	N=6000	Began 2010; Ending 2019
CARMELINA	Linagliptin	N=8300	Began 2013; Ending 2019
GLP-1 Agonists			
ELIXA	Lixisenatide	N=6000	Began 2010; Completed
EXSCEL	Exenatide	N=9500	Began 2010; Completed
LEADER	Liraglutide	N=9340	Began 2010; Completed
REWIND	Dulaglutide	N=9622	Began 2011; Ending 2019
SUSTAIN 6	Semaglutide	N=3260	Began 2013; Completed
SGLT-2 Inhibitors			
CANVAS	Canagliflozin	N=4410	Began 2009; Completed
EMPA-REG	Empagliflozin	N=7000	Began 2010; Completed
DECLARE	Dapagliflozin	N=17,150	Began 2013; Ending 2019

*Trial ending dates are anticipated based on publicly available information.
 Clinicaltrials.gov; Accessed on Aug 12, 2013.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

