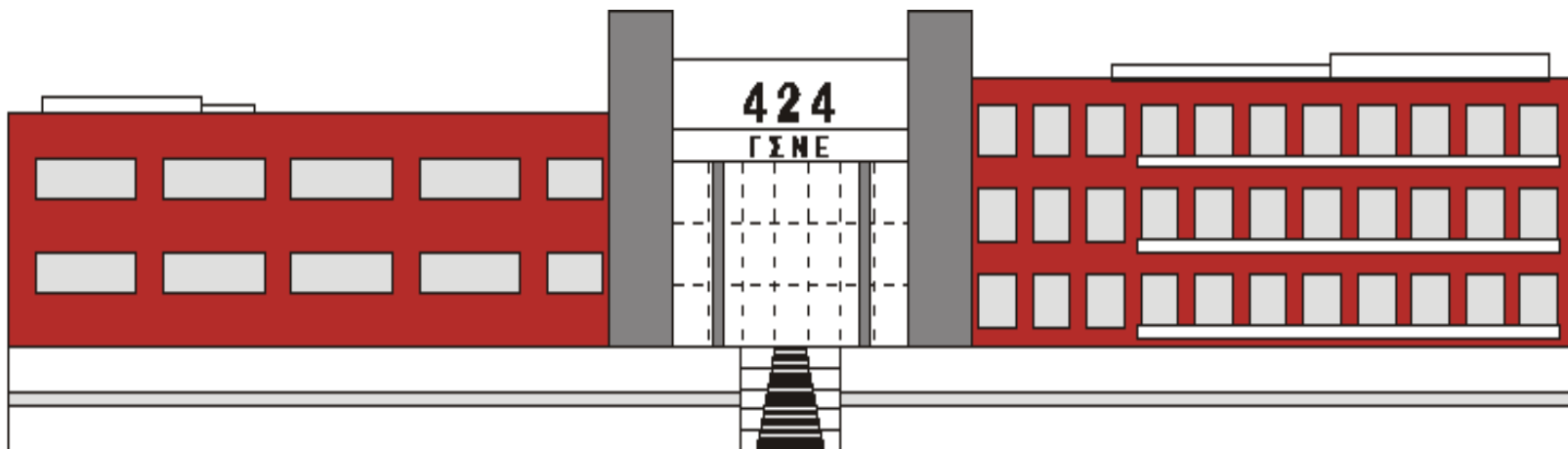


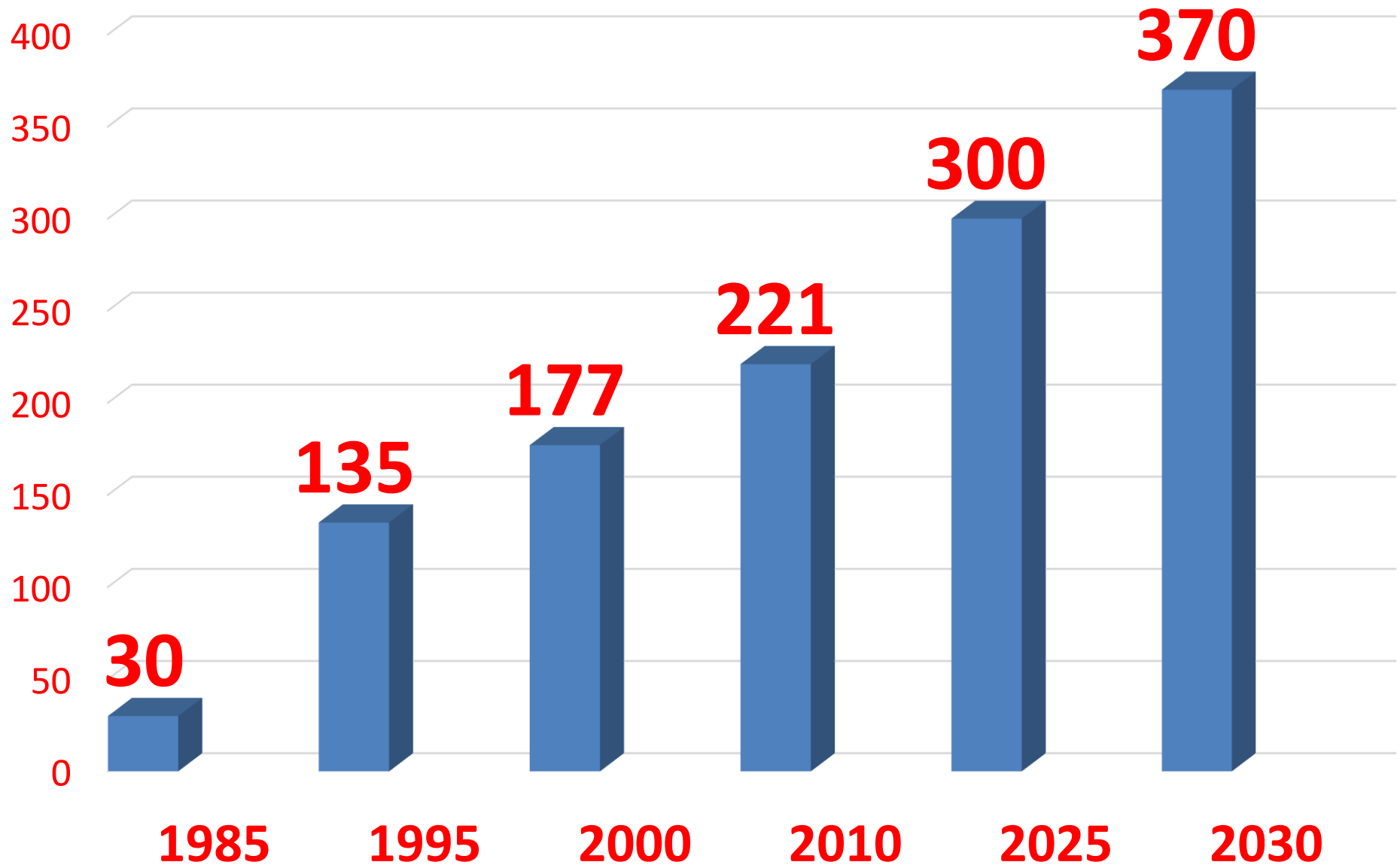
Αντιδιαβητικά φάρμακα και μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων στο ΣΔ 2

Τσιάντας Γεώργιος

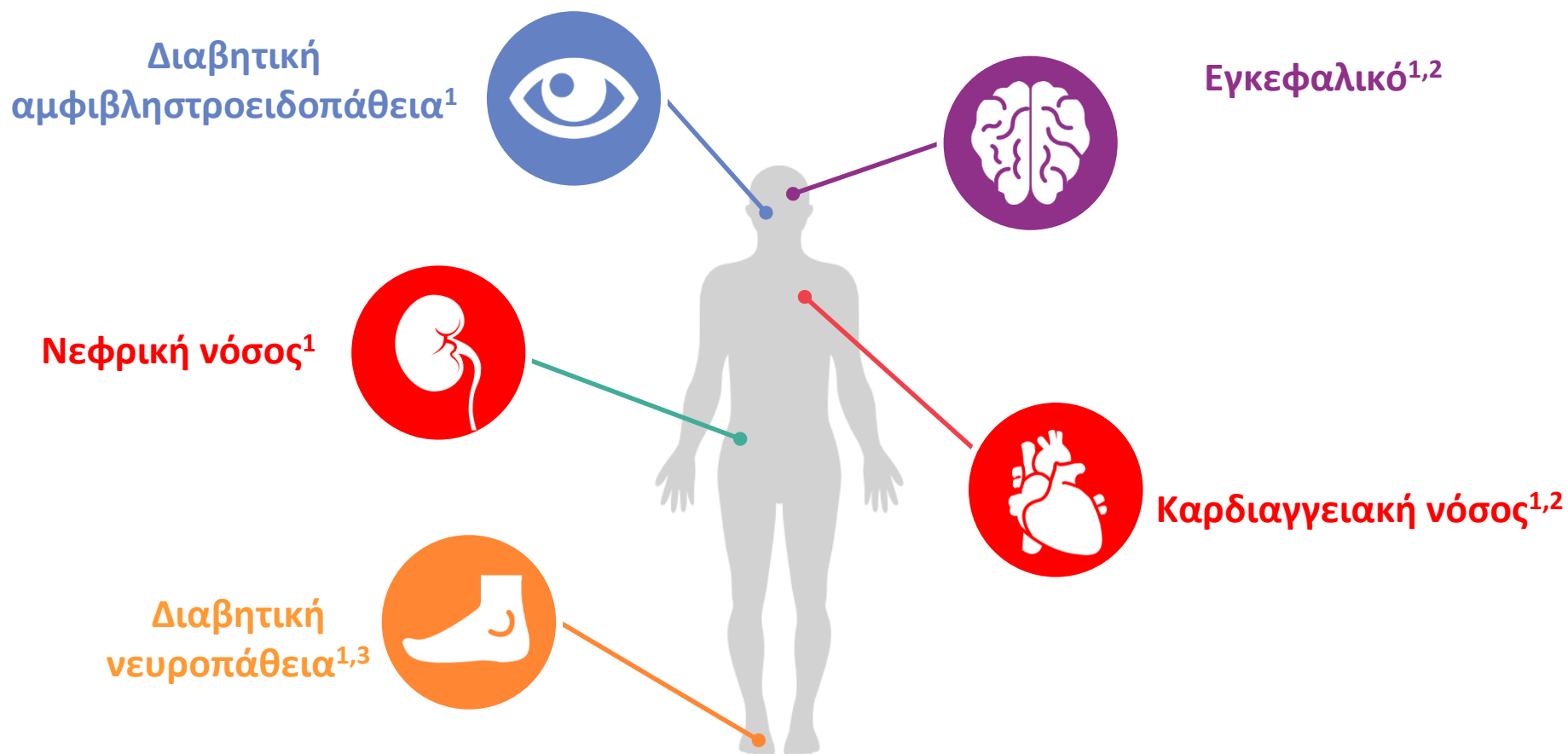
Παθολόγος- με εξειδίκευση στο Σακχαρώδη διαβήτη
Αναπληρωτής Διευθυντής Β Παθολογικής Κλινικής 424 ΓΣΝΕ



Η ΠΑΝΔΗΜΙΑ ΤΟΥ ΣΔ



Οι χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ



ΔΤ2, διαβήτης τύπου 2

1. World Health Organization. About diabetes. 2017. www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index3.html (accessed July 2017); 2. World Heart Federation.

Diabetes. 2017. www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes (accessed July 2017);

3. Bakker K *et al.* *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:225

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

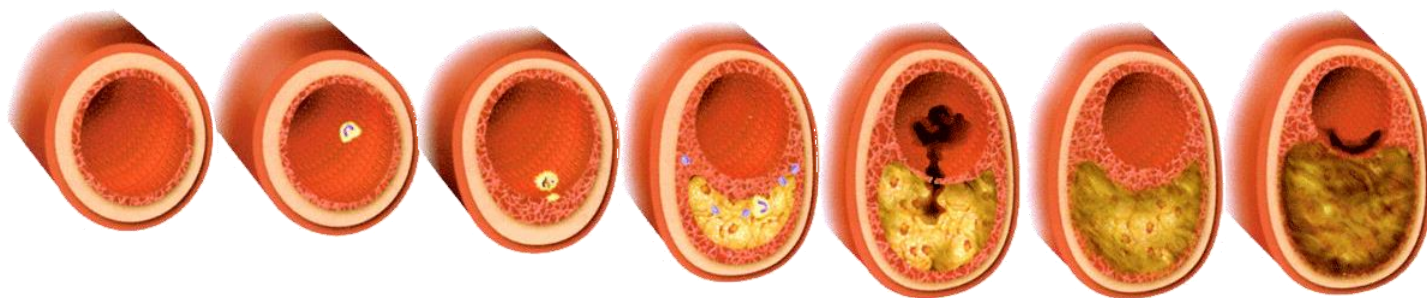
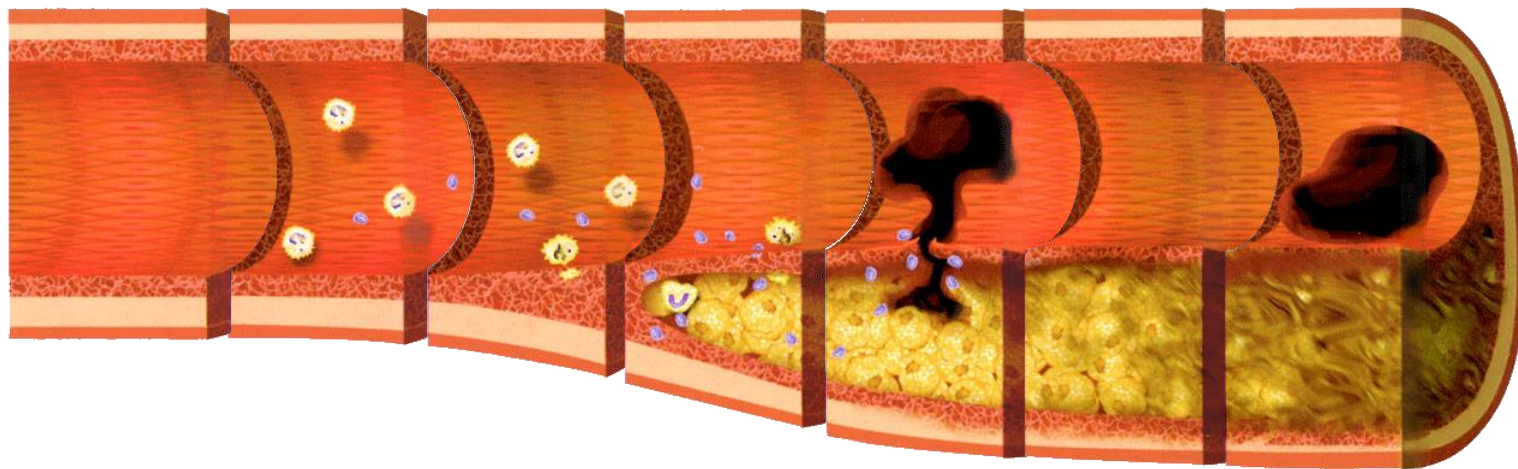
- Η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για το 80% των θανάτων των ατόμων με ΣΔ
 - 75% εξ αυτών οφείλεται στην στεφανιαία νόσο
- Οι διαβητικοί παρουσιάζουν τον ίδιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου με αυτόν των μη διαβητικών που είναι μεγαλύτεροι κατά 15 χρόνια *
- 50% των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών έχουν ήδη καρδιαγγειακή νόσο

Diab.Care 2011;Suppl.1

* Lancet 2006; 368: 29

Z. Bloomgarden Diabetes Care 2005

Η αθηροσκλήρωση είναι μία διαδικασία που αρχίζει πολύ νωρίς



Η αθηροσκλήρωση επιταχύνεται στο ΣΔτ2 εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη, τη φλεγμονή και τη διαβητική δυσλιπιδαιμία

Η επιδραση της εντατικης ρυθμισης της γλυκοζης στις χρονιες επιπλοκες

Περίληψη των κυριότερων κλινικών μελετών

Μελέτη	Μικροαγγειακές Επιπλοκές		Μακροαγγειακές Επιπλοκές		Θνητότητα	
UKPDS	↓	↓	↔	↓	↔	↓
DCCT / EDIC*	↓	↓	↔	↓	↔	↔
ACCORD	↓		↔		↑	
ADVANCE	↓		↔		↔	
VADT	↓		↔		↔	

Kendall DM, Bergenstal RM. © International Diabetes Center 2009


UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854.

Holman RR et al. *N Engl J Med.* 2008;359:1577. DCCT Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977.

Nathan DM et al. *N Engl J Med.* 2005;353:2643. Gerstein HC et al. *N Engl J Med.* 2008;358:2545.

Patel A et al. *N Med* 2009;360:129. (erratum:

Moritz T. *N Engl J Med* 2009;361:1024)

 Παρακολούθηση (Long Term Follow-up)

 Αρχική Μελέτη

AVANDIA (rosiglitazone)

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 14, 2007

VOL. 356 NO. 24

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction
and Death from Cardiovascular Causes

Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H.

ABSTRACT



AVANDIA[®]
Filmtabletten
Rosiglitazon
8 mg

Jede Filmtablette enthält Rosiglitazonäquivalent
entsprechend 8 mg Rosiglitazon.

AVANDIA[®]
Filmtabletten
Rosiglitazon
8 mg

28 Filmtabletten

SmithKline

AVANDIA[®]
Filmtabletten
Rosiglitazon
4 mg

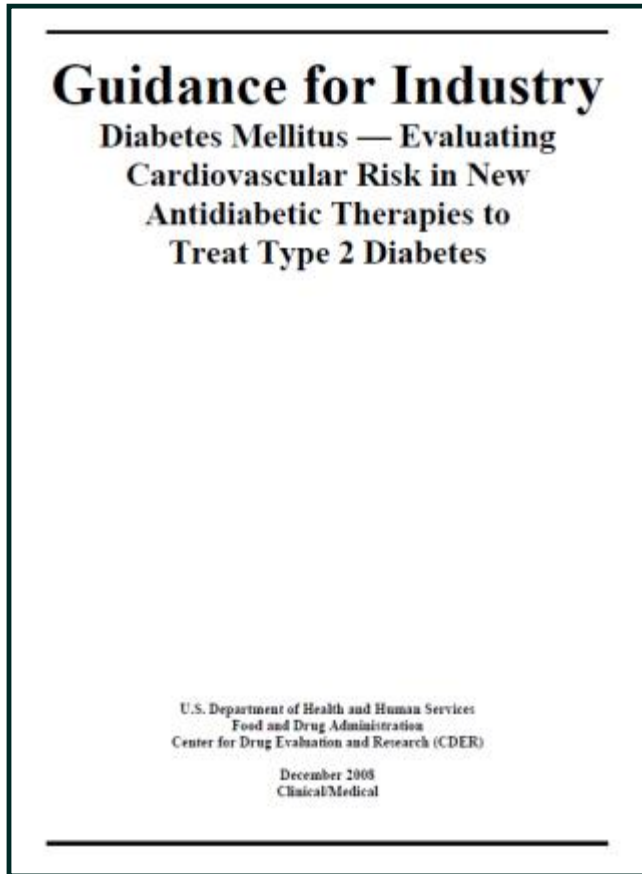
Jede Filmtablette enthält Rosiglitazonäquivalent
entsprechend 4 mg Rosiglitazon.

AVANDIA[®]
Filmtabletten
Rosiglitazon
4 mg

Απαιτήσεις του FDA για μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων για νέους αντιδιαβητικούς παράγοντες

Εκτίμηση κινδύνου CV σε δεδομένα φάσης 2/3 για όλες τις αντιδιαβητικές θεραπείες που διατίθενται στην αγορά και που πρόκειται να διατεθούν: απαιτούμενο ανώτατο όριο του αμφίπλευρου 95% (CI) για τον εκτιμώμενο λόγο κινδύνου

- >1.8:** τα δεδομένα δεν επαρκούν για την έγκριση; πρέπει να διεξαχθεί μία μεγάλη δοκιμή ασφαλείας
- 1.3–1.8:** ενδέχεται να υπάρχει η πιθανότητα καρδιαγγειακής βλάβης. Είναι απαραίτητη μία μελέτη με επαρκή στατιστική ισχύ μετά τη διάθεση στην αγορά για να δείξει ένα ανώτατο όριο <1.3
- <1.3:** μία συνολική ανάλυση κινδύνου-οφέλους στηρίζει την έγκριση. Δεν είναι γενικά απαραίτητη η μελέτη μετά τη διάθεση στην αγορά



Αντιδιαβητικά φάρμακα

Παλαιότερα



- Μετφορμίνη
- Σουλφονουλουρίες
- Γλιταζόνες

Νεότερα



- DPP-4 αναστολείς
- GLP-1 αγωνιστές
- SGLT-2 αναστολείς

*Κοινό χαρακτηριστικό των νεότερων φαρμάκων είναι τα χαμηλά ποσοστά **υπογλυκαιμίας** και η ουδέτερη ή θετική επίδραση στο **σωματικό βάρος**.

Περισσότερες ΚΔ μελέτες έχουν ξεκινήσει από το 2008

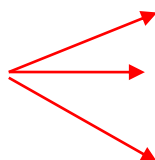


20 μελέτες ΚΔ εκβάσεων ξεκίνησαν για τους αντιδιαβητικούς παράγοντες το από 2008...²



...με την συμμετοχή κατά προσέγγιση **180,000 ασθενών** με ΣΔτ2

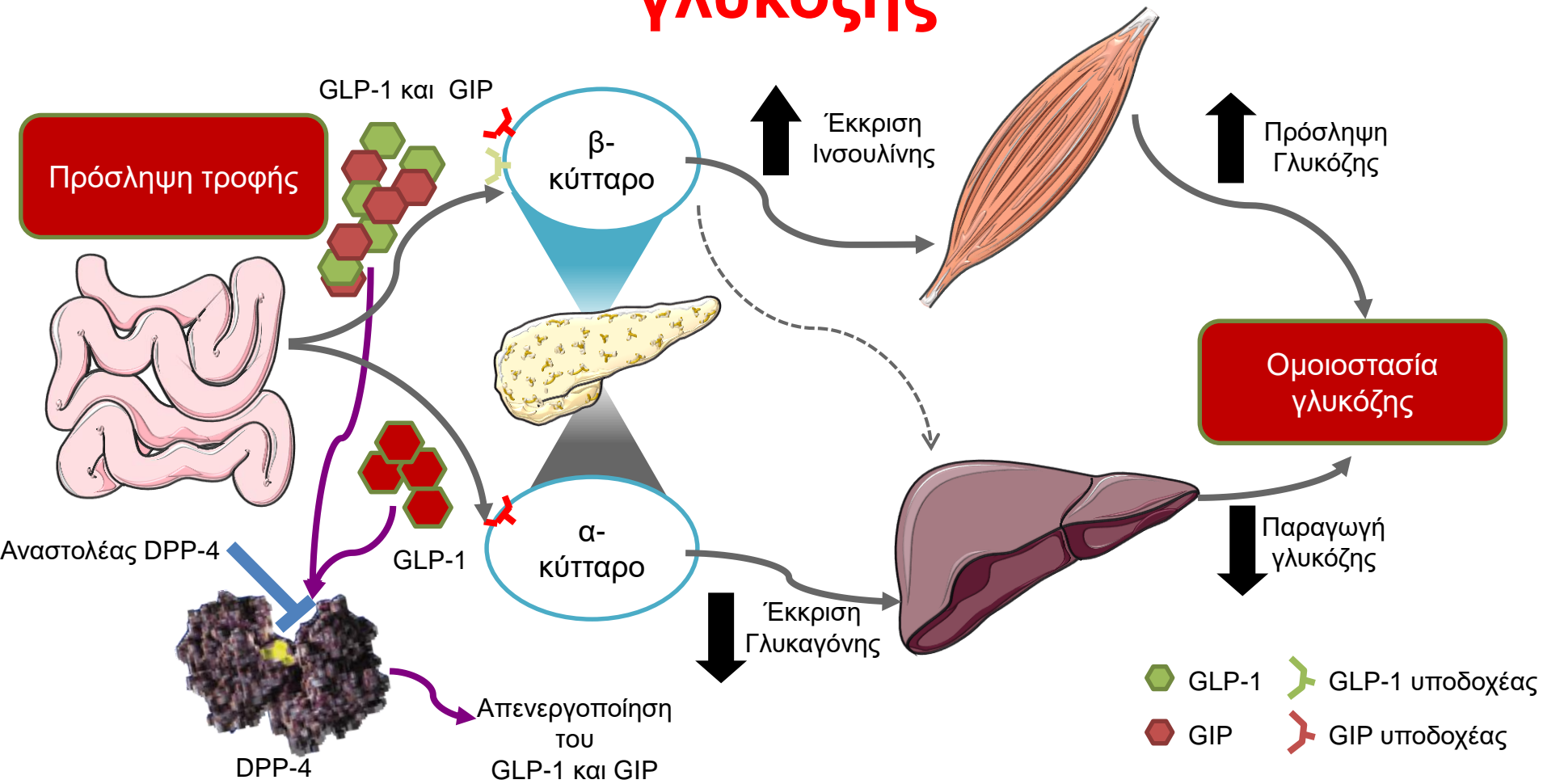
Χαρακτηριστικά μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας

- Τυχαιοποιημένες παρεμβατικές μελέτες σχεδιασμού μη κατωτερότητας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο
- Ο υπό μελέτη πληθυσμός περιλαμβάνει ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και /ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου
- Οι δύο ή τρεις υπό μελέτη ομάδες ασθενών καταβάλλεται προσπάθεια να έχουν την ίδια γλυκαιμική ρύθμιση και να ρυθμίζονται επαρκώς οι υπόλοιποι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου
- Η μέση διάρκεια των μελετών καθορίζεται από τον αριθμό των προκαθορισμένων συμβάντων
- Πρωτογενές καταληκτικό σημείο συνήθως το (3P-MACE) 
- Δευτερογενή καταληκτικά σημεία

KΔ θάνατος
έμφραγμα
AEE

DPP-4 αναστολείς

Ο ρόλος των ινκρετινών (GLP-1, GIP) και το ενζυμο DPP-4 στην ομοιοστασία της γλυκόζης



GLP-1 = glucagon-like peptide-1. GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide. DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4.
Adapted from Drucker DJ. *J Clin Invest.* 2007;117:24-32.

Οι DPP-4 αναστολείς αποτελούν μια κοινή θεραπευτική επιλογή για το γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών με ΣΔτ2



Ουδέτεροι ως προς το Σωματικό Βάρος



Σπάνιες υπογλυκαιμίες



Καλά ανεκτοί



Ευρεία κλινική εμπειρία

Αναστολείς DPP-4

Σιταγλιπτίνη-(TECOS)

Βιλνταγλιπτίνη ---

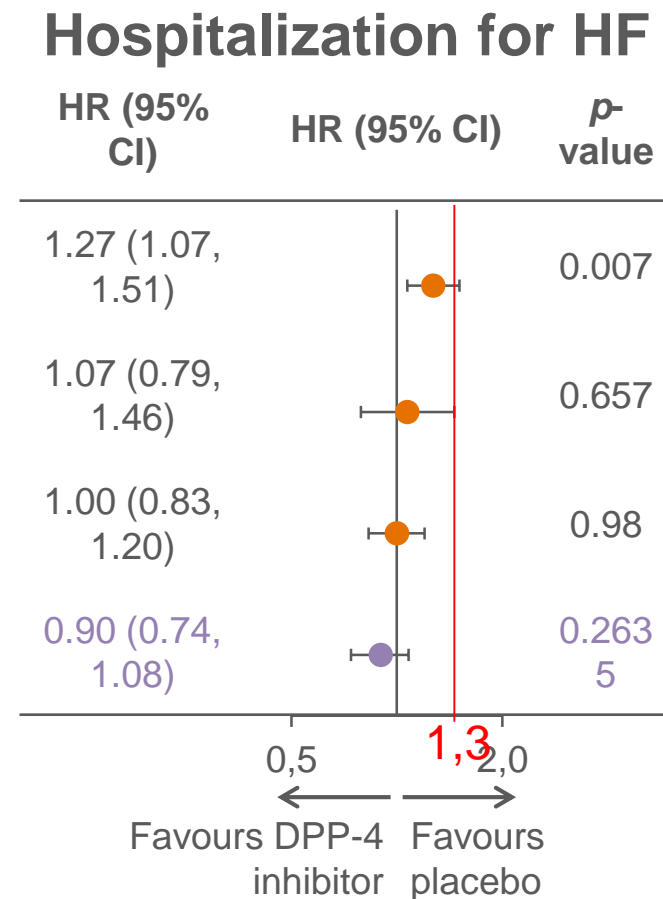
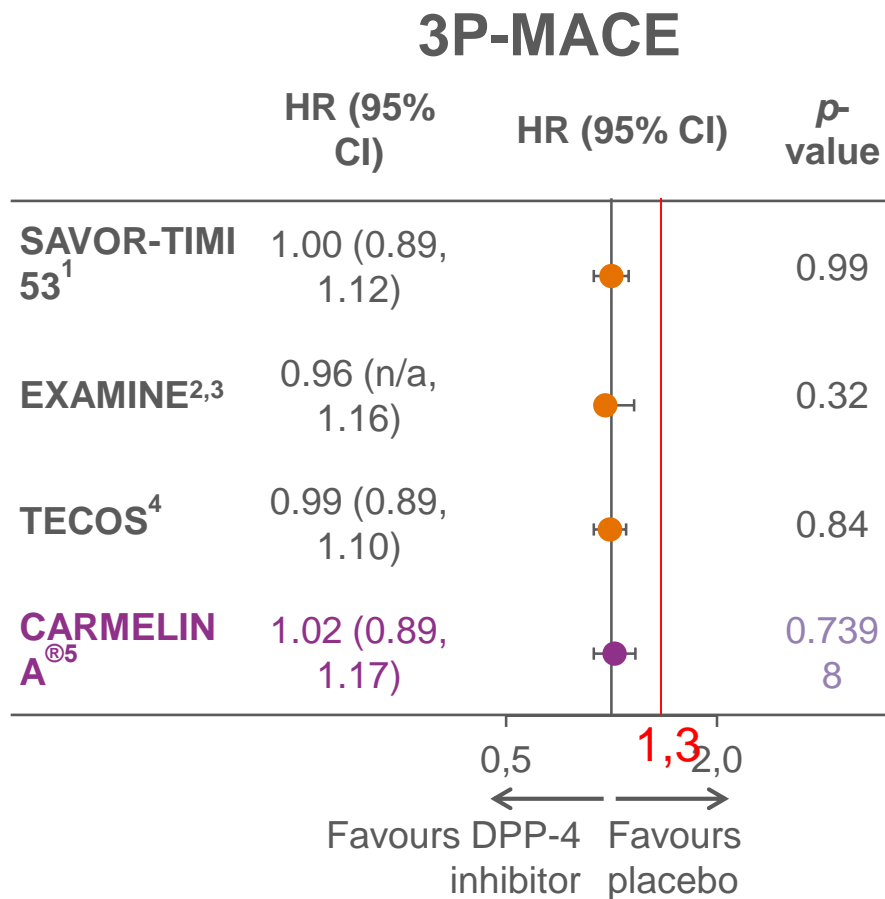
Σαξαγλιπτίνη-(SAVOR)

Λιναγλιπτίνη-(CARMELINA)

Αλογλιπτίνη-(EXAMINE)

Η κατηγορία των DPP-4 είναι ασφαλής

17



GLP-1 αγωνιστές

ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ GLP-1

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Αποτελεσματικότητα (0,8-1,5 %)
- Χαμηλό ποσοστό υπογλυκαιμιών
- Μείωση του ΣΒ
- Δεδομένα καρδιαγγειακής ασφάλειας

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Γαστρεντερικές διαταραχές κατά την έναρξη
- Ενέσιμη αγωγή
- Υψηλό κόστος

GLP-1 αγωνιστές

ΕΞΕΝΑΤΙΔΗ-(EXSCEL)

ΛΙΞΕΝΑΤΙΔΗ-(ELIXA)

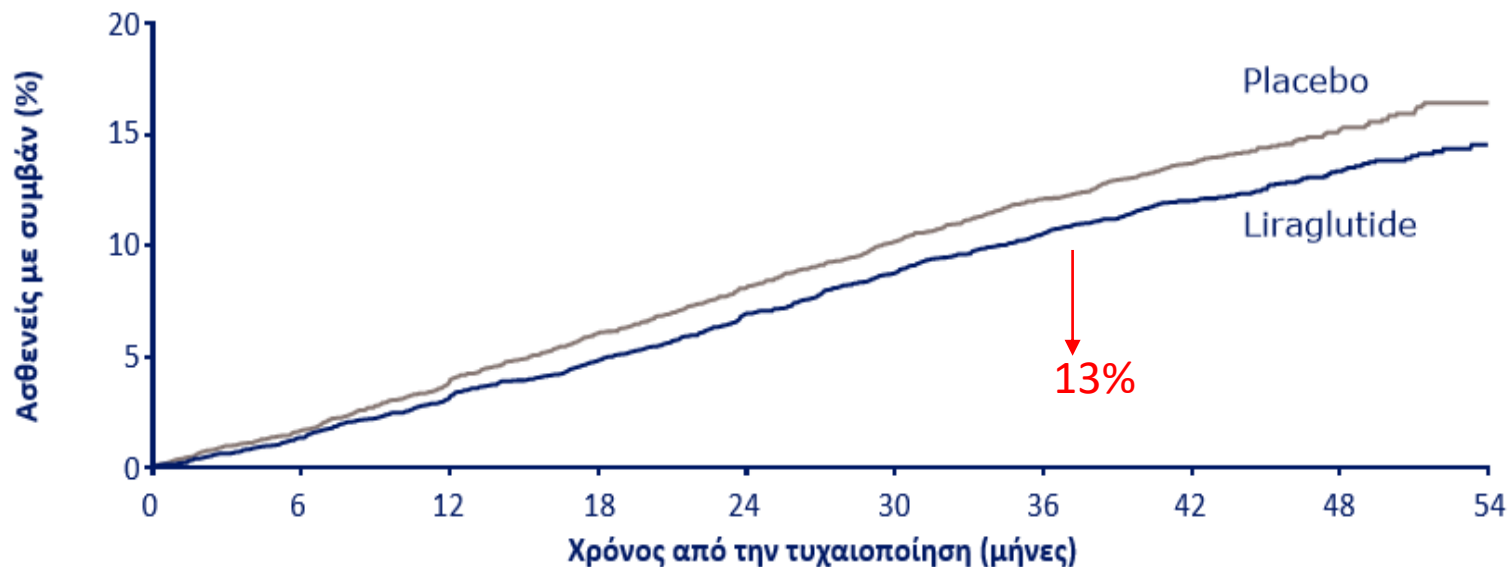
ΛΙΡΑΓΛΟΥΤΙΔΗ-(LEADER)

ΝΤΟΥΛΑΓΛΟΥΤΙΔΗ-(REWIND)

LEADER

Κύρια έκβαση

Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό



Ασθενείς σε κίνδυνο

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Λιραγλουτίδη	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Εικονικό φάρμακο	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

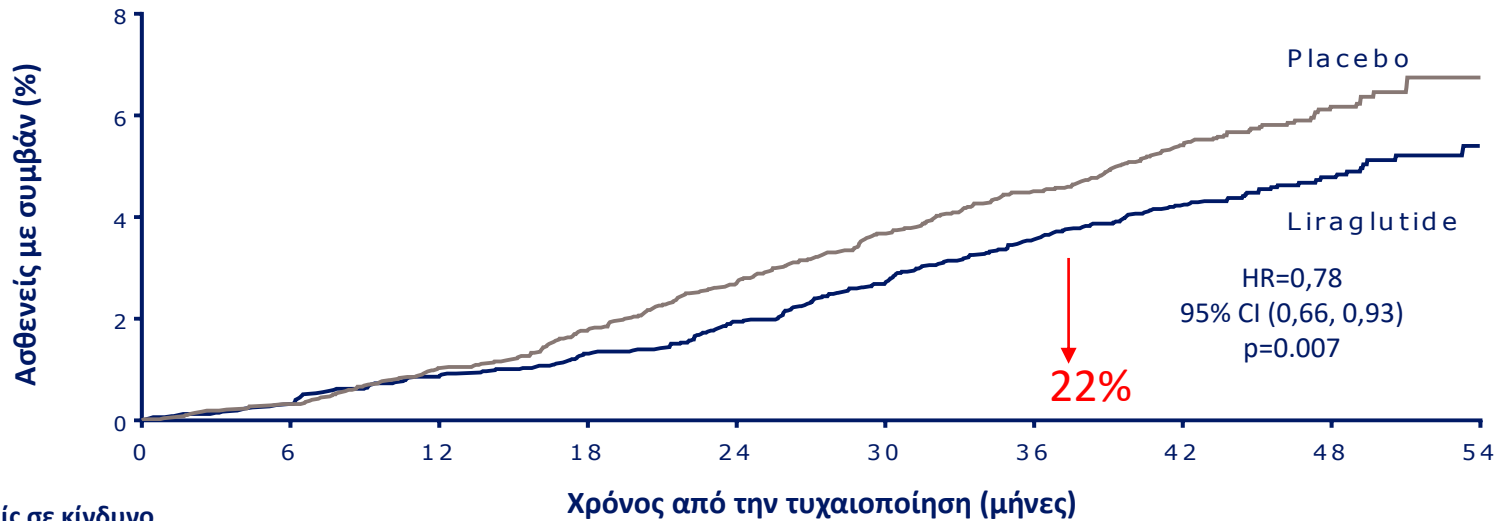
Η κύρια σύνθετη έκβαση στην ανάλυση του χρόνου έως το συμβάν ήταν η πρώτη εμφάνιση θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο. Η αθροιστική επίπτωση εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Kaplan-Meier, και οι λόγοι κινδύνου εκτιμήθηκαν με τη χρήση μοντέλου παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου Cox. Οι αναλύσεις των δεδομένων περικλήθηκαν στους 54 μήνες, επειδή λιγότερο από το 10% των ασθενών είχε χρόνο παρατήρησης άνω των 54 μηνών.

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, CV: καρδιαγγειακός, HR: λόγος κινδύνου.

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

LEADER

Καρδιαγγειακός θάνατος



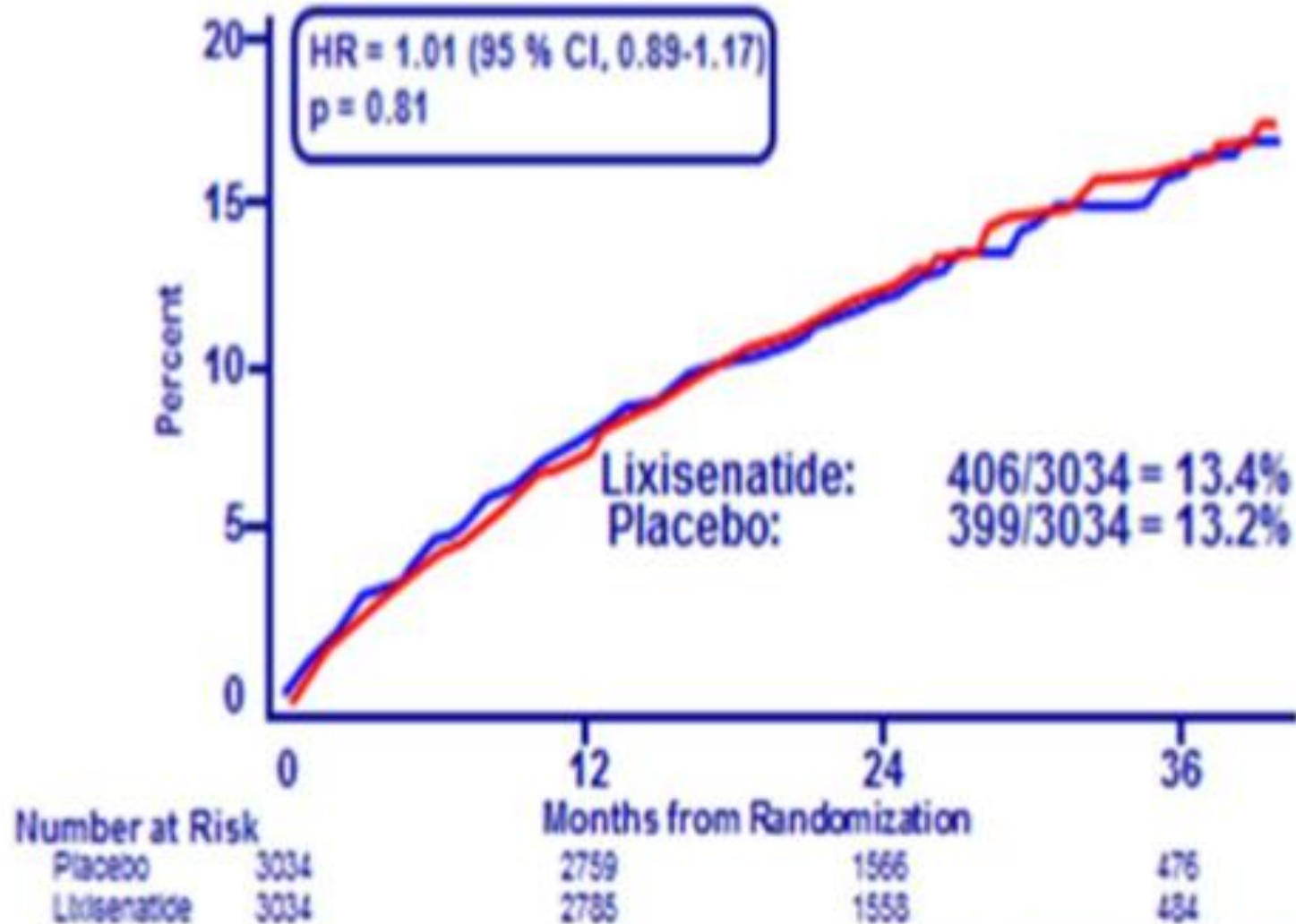
Ασθενείς σε κίνδυνο

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Λιραγλουτίδη	4.668	4.641	4.599	4.558	4.505	4.445	4.382	4.322	1.723	484
Εικονικό φάρμακο	4.672	4.648	4.601	4.546	4.479	4.407	4.338	4.267	1.709	465

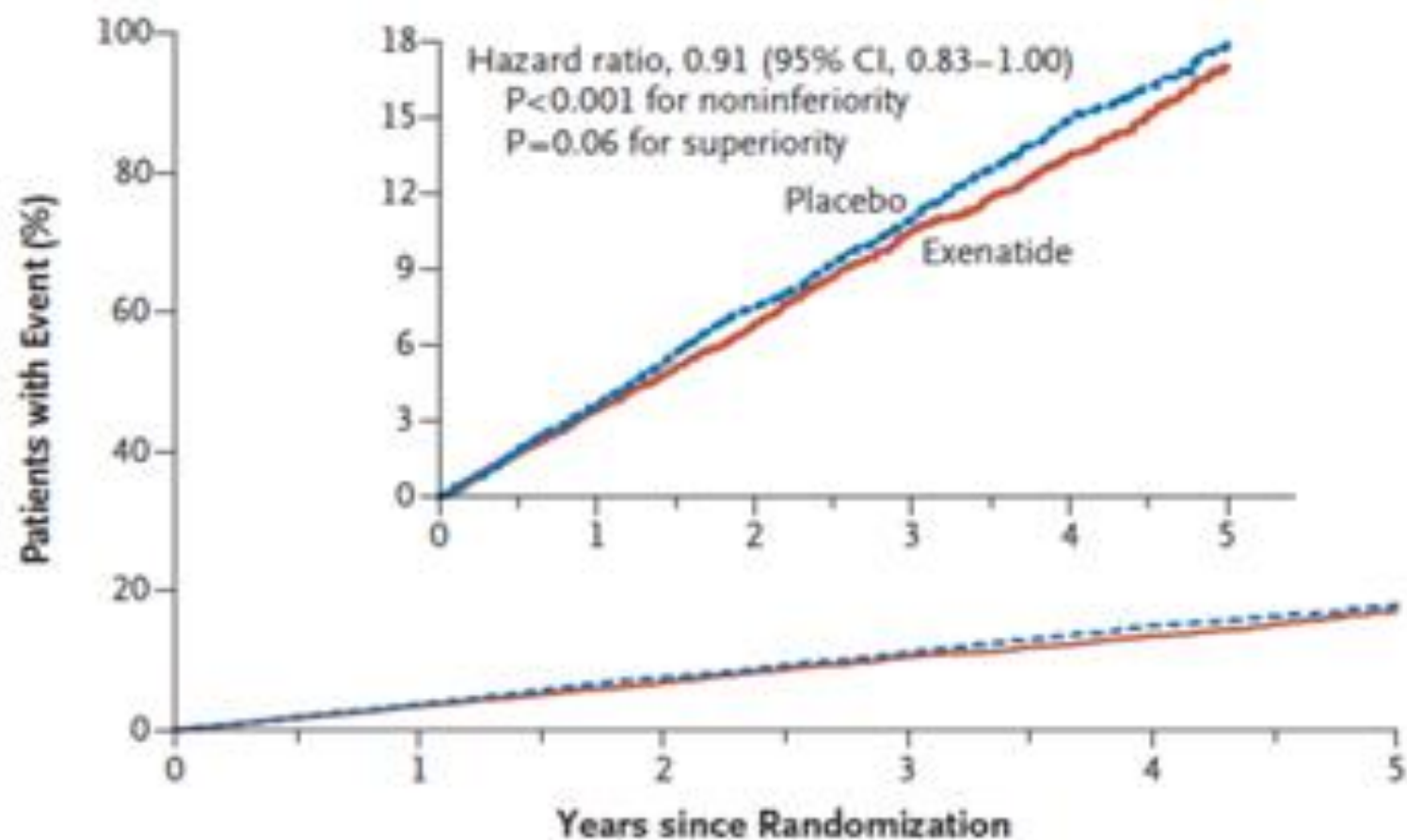
Η αθροιστική επίπτωση εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Kaplan-Meier, και οι λόγοι κινδύνου εκτιμήθηκαν με τη χρήση μοντέλου παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου Cox. Οι αναλύσεις των δεδομένων περικόπηκαν στους 54 μήνες, επειδή λιγότερο από το 10% των ασθενών είχε χρόνο παρατήρησης άνω των 54 μηνών.
ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, CV: καρδιαγγειακός, HR: λόγος κινδύνου.
Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

ELIXA – Primary Outcome

MACE plus Hospitalization for Unstable Angina

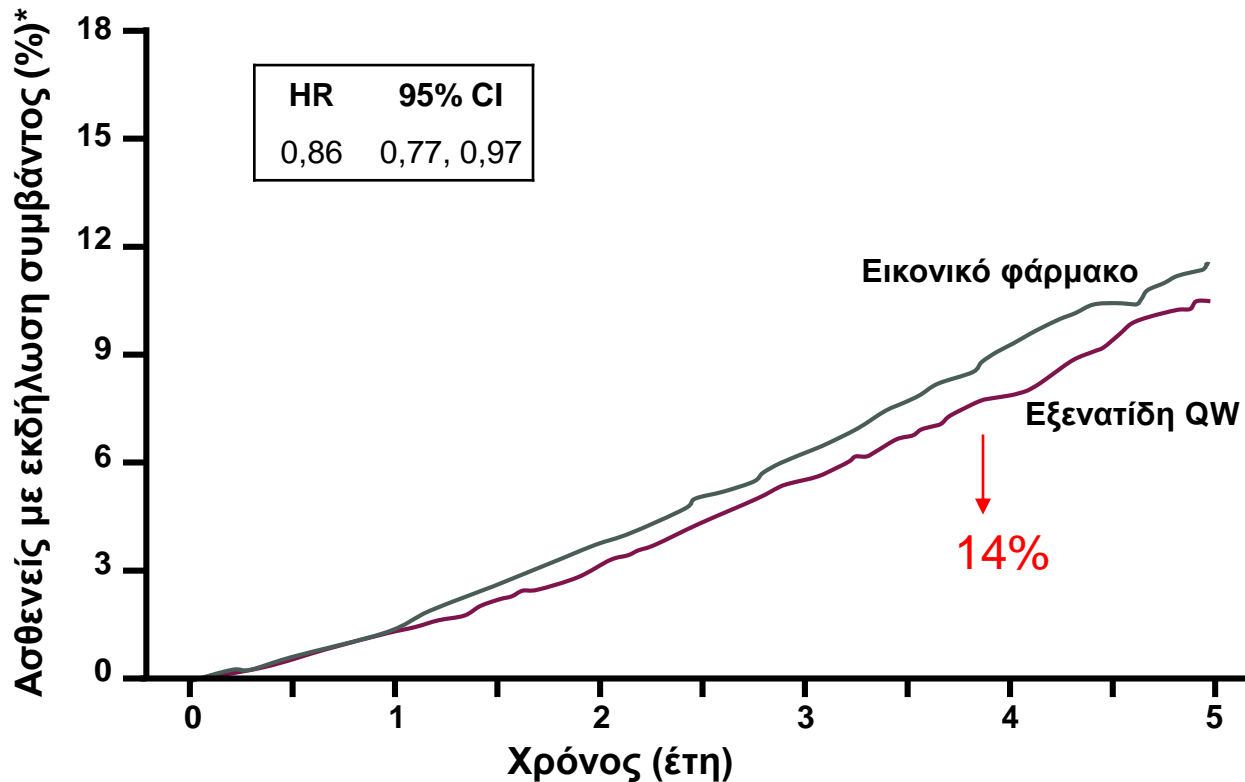


EXSCEL: Εξανατίδη LAR πρωτογενές καταληκτικό σημείο



N Engl J Med. 2017 28;377:1228-1239

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης EXSCEL: Θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας



Αριθμός ασθενών υπό αξιολόγηση κινδύνου ανά χρονική στιγμή

EQW	7356	7304	7234	7028	6433	4991	4095	3518	2698	1726	907
Placebo	7396	7344	7278	7058	6470	5019	4091	3478	2666	1695	892

*Η αθροιστική συχνότητα υπολογίστηκε με την εφαρμογή της μεθόδου Kaplan–Meier.

Βάσει του ιεραρχικού μοντέλου στατιστικής επεξεργασίας των αποτελεσμάτων, η ανάλυση της θνησιμότητας κάθε αιτιολογίας αποτέλεσε διερευνητικό σημείο της μελέτης.

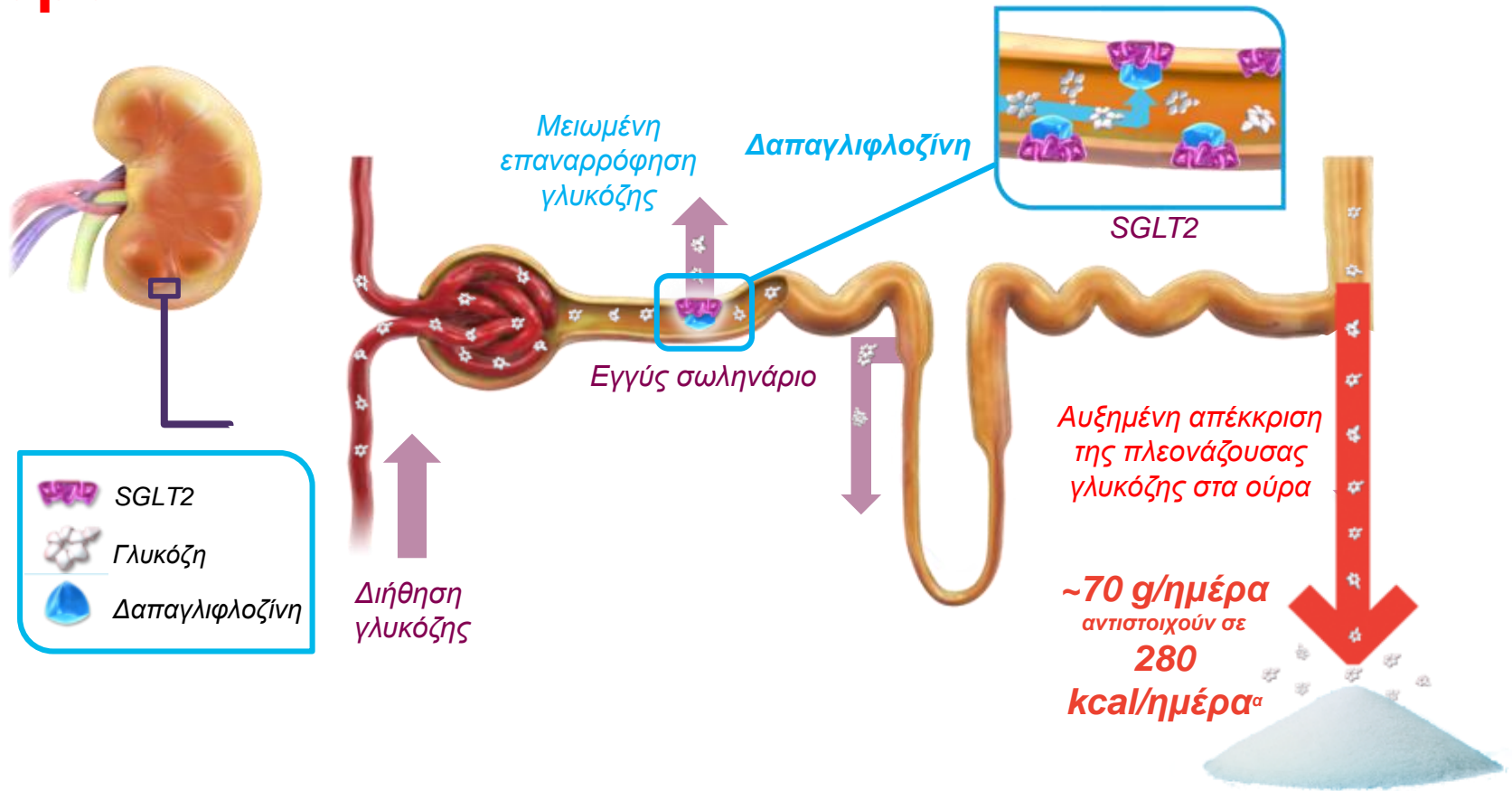
CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, HR: Αναλογία κινδύνου, QW: Εβδομαδιαίας χορήγησης,

Holman RR, et al. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14. doi: 10.1056/NEJMoa1612917. [Epub ahead of print].

Η εξενατίδη εβδομαδιαίας χορήγησης δεν έχει ένδειξη για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων

SGLT2 αναστολείς

Η αναστολή της δράσης του SGLT2 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.

SGLT-2 αναστολείς

ΚΥΡΙΑ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- ΡΥΘΜΙΣΗ ΣΑΚΧΑΡΟΥ
- ΑΠΟΥΣΙΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ
- ΕΛΑΤΩΣΗ Α.Π.
- ΕΛΑΤΩΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

ΚΥΡΙΟ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑ

- ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

SGLT-2 αναστολείς

ΝΤΑΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ-(DECLARE)

ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ-(EMBAPEG)

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ-(CANVAS)

EMPA-REG OUTCOME[®]

Η εμπαγλιφλοζίνη επιπρόσθετα της καθιερωμένης θεραπείας μείωσε τον ΚΔ κίνδυνο και βελτίωσε την συνολική επιβίωση σε ασθενείς με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη ΚΔ νόσο

3P-MACE



↓14%

ΚΔ θάνατος



↓38%

Θνησιμότητα
οποιασδήποτε
αιτιολογίας



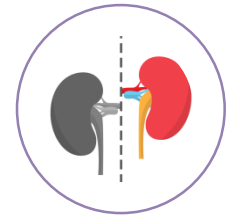
↓32%

Νοσηλεία για
καρδιακή
ανεπάρκεια



↓35%

Νέα εμφάνιση ή
επιδείνωση
νεφροπάθειας



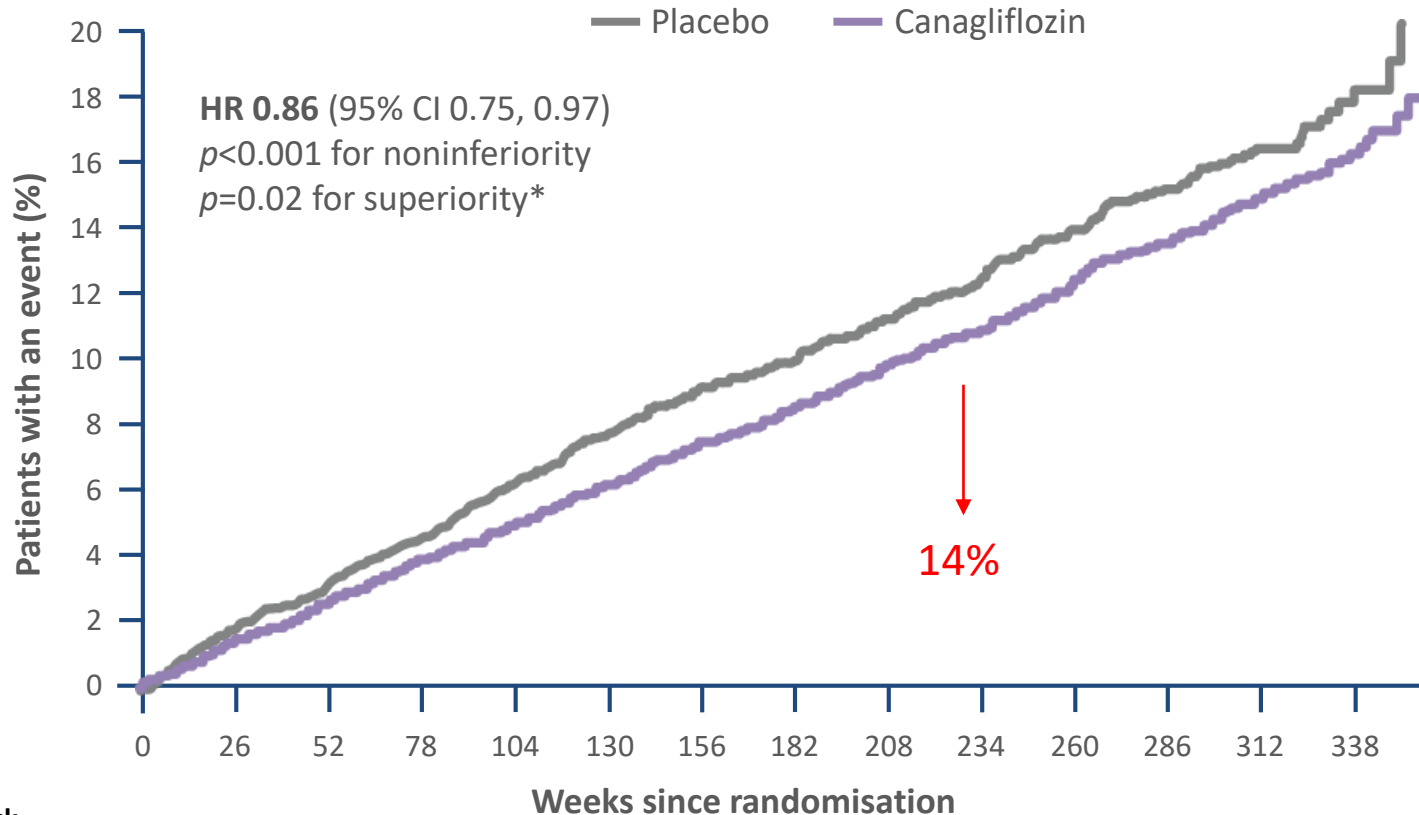
↓39%

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν ενδείκνυται για την θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας ούτε της χρόνιας νεφρικής νόσου.

3P-MACE = μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα 3 σημείων, ΚΔ = καρδιαγγειακός,

CANVAS Program: primary endpoint 3P-MACE (intention-to-treat analysis)

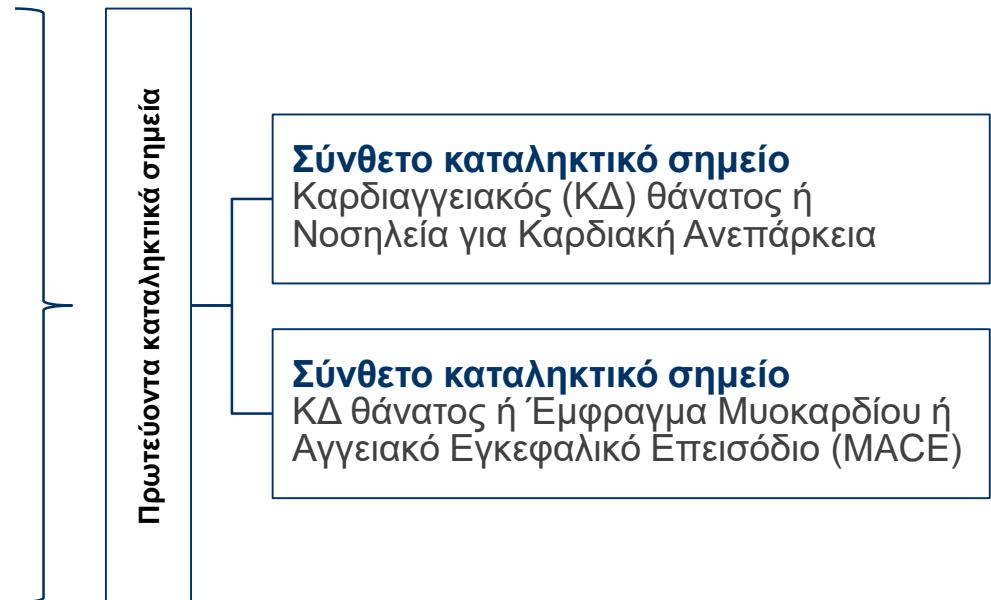
CV death, non-fatal MI or non-fatal stroke



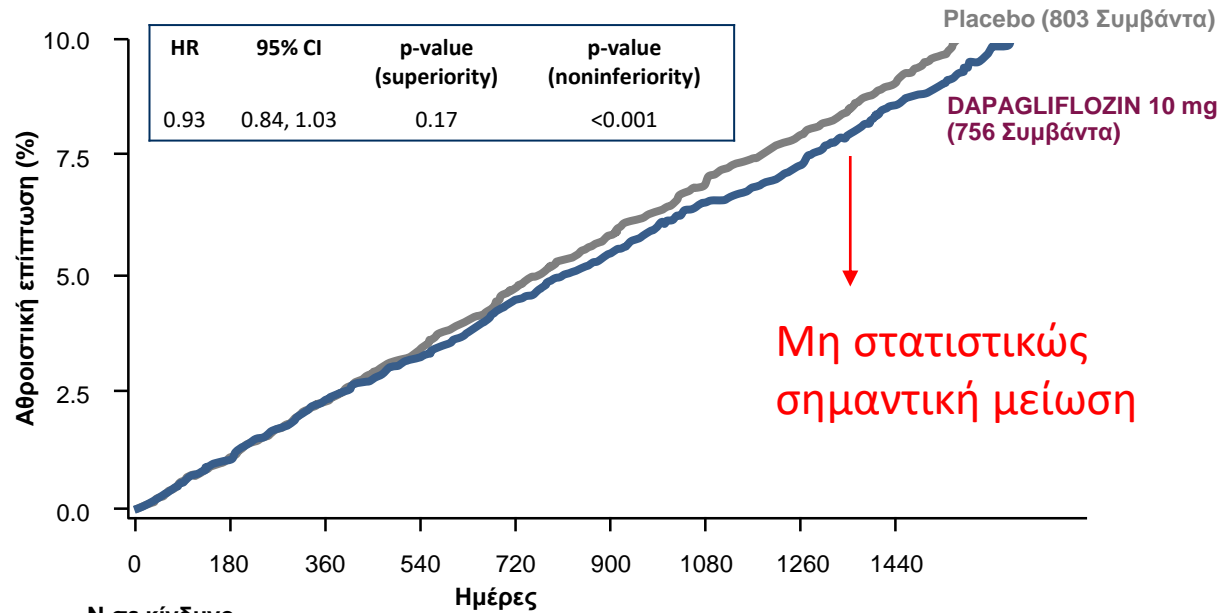
No. at risk

Canagliflozin	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448
Placebo	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216

DECLARE - Αξιολόγηση της Δαπαγλιφλοζίνης ως προς 2 κλινικά σημαντικές ΚΔ εκβάσεις σε ένα πληθυσμό με ΣΔτ2 και ευρύ προφίλ ΚΔ κινδύνου

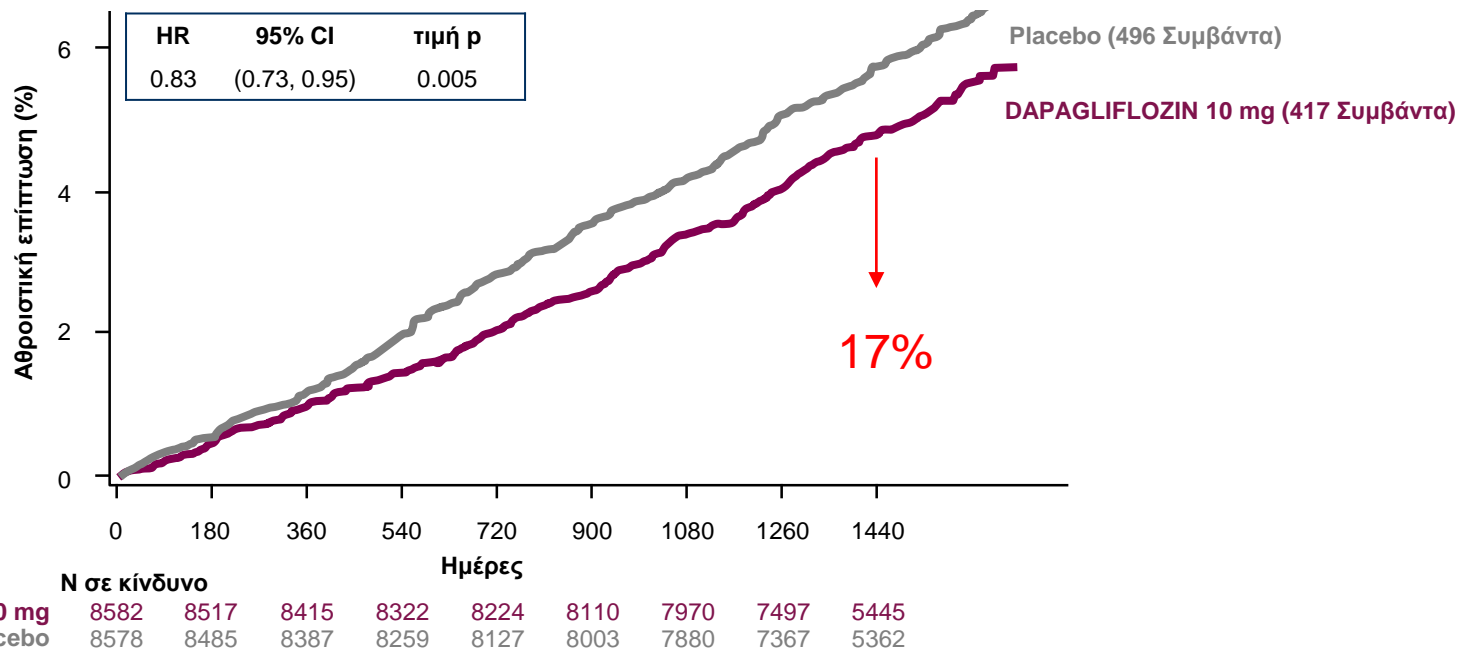


Κύριο τελικό σημείο: MACE



	N σε κίνδυνο									
	0	180	360	540	720	900	1080	1260	1440	
DAPAGLIFLOZIN 10 mg	8582	8466	8303	8166	8017	7873	7708	7237	5225	
Placebo	8578	8433	8281	8129	7969	7805	7649	7137	5158	

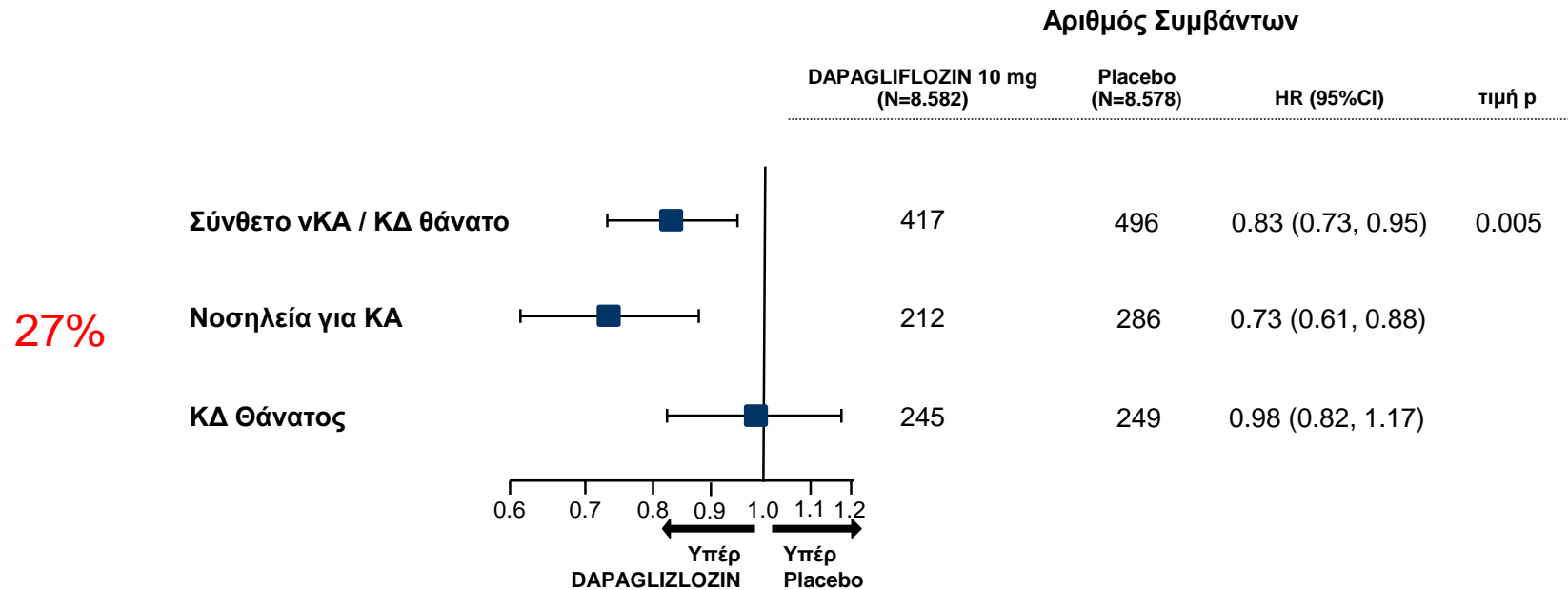
Κύριο τελικό σημείο: Σύνθετο νοσηλείας για Καρδιακή Ανεπάρκεια ή ΚΔ θάνατο



N σε κίνδυνο είναι ο αριθμός των ασθενών υπό κίνδυνο εκδήλωσης συμβάντος κατά την έναρξη της περιόδου παρακολούθησης.
 ΚΔ, καρδιαγγειακός, HR, αναλογία κινδύνου, CI, διάστημα εμπιστοσύνης
 Winviatt SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med*. 2018.

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν έχει ένδειξη για τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης MACE, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας

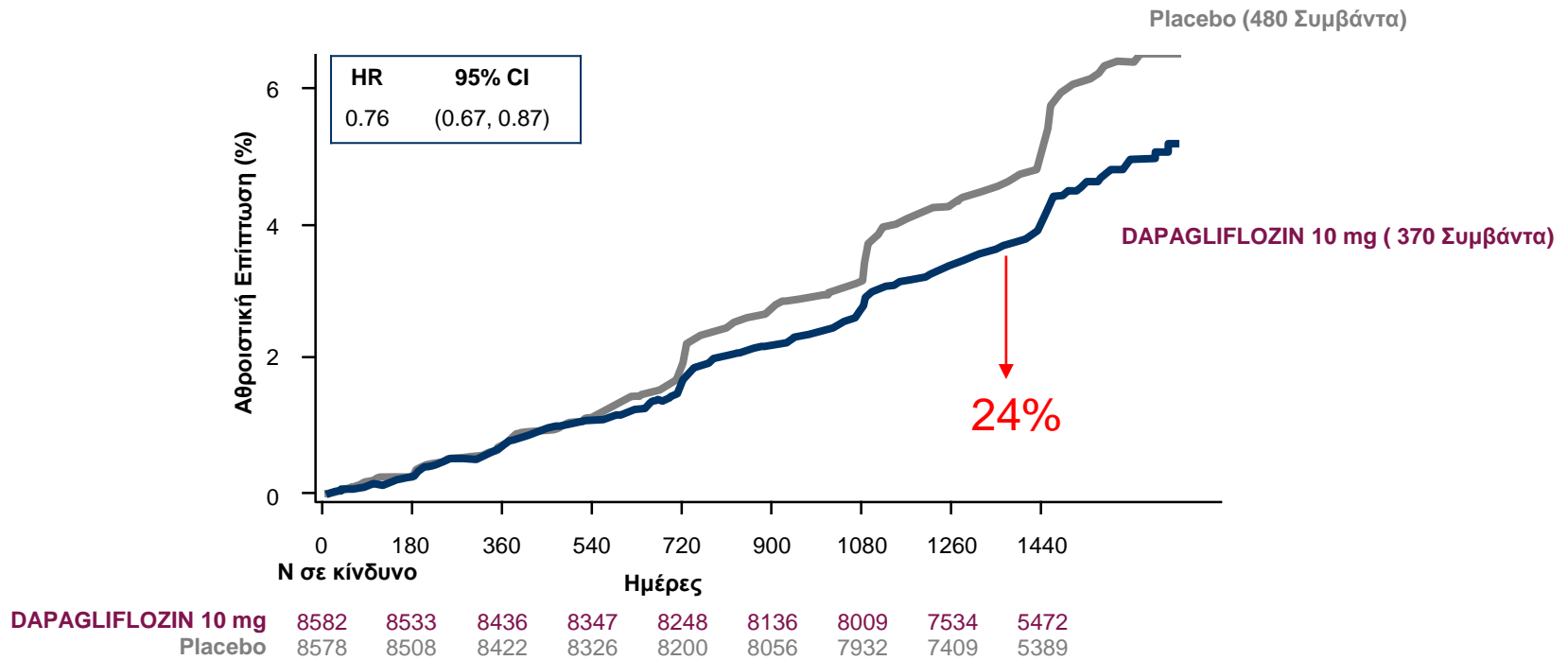
Κύριο τελικό σημείο: Σύνθετο νοσηλείας για Καρδιακή Ανεπάρκεια ή ΚΔ θάνατο και επιμέρους στοιχεία



Η τιμή-p αμφίπλευρου ελέγχου παρουσιάζεται για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας του ΚΔ θανάτου ή νοσηλείας για ΚΑ. ΚΔ, καρδιαγγειακός, νΚΑ, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια; ΚΑ, καρδιακή ανεπάρκεια; HR, αναλογία κινδύνου, CI, διάστημα εμπιστοσύνης Winiett SD et al. Online ahead of print. New Engl J Med. 2018.

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν έχει ένδειξη για τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης MACE, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας

Νεφρικό τελικό σημείο



Ν σε κίνδυνο είναι ο αριθμός των ασθενών υπό κίνδυνο εκδήλωσης συμβάντος κατά την έναρξη της περιόδου παρακολούθησης.

Σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο οριζόμενο ως επιβεβαιωμένη παρατεταμένη μείωση του eGFR $\geq 40\%$ έως τιμής eGFR < 60 mL/min/1.73 m² με τη χρήση του τύπου CKD-EPI και/ή ESRD (αιμοδιύλιση ≥ 90 ημερών ή μεταμόσχευση νεφρού, επιβεβαιωμένη σταθερή τιμή eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) και/ή θάνατος νεφρικής ή ΚΔ αιτιολογίας.

ΚΔ, καρδιαγγειακός, ESRD, νεφρική νόσος τελικού σταδίου.

Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med*. 2018.

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν έχει ένδειξη για τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης MACE, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας

Η επίδραση των SGLT-2 στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη

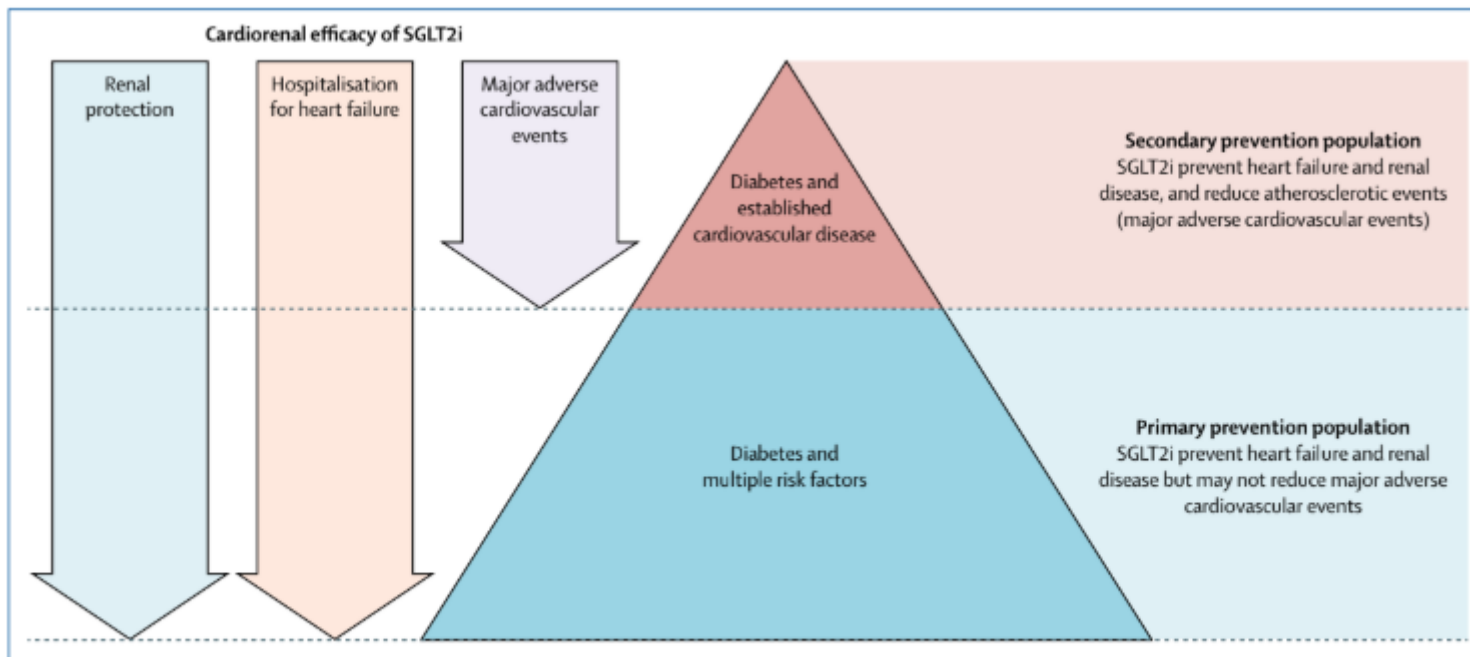
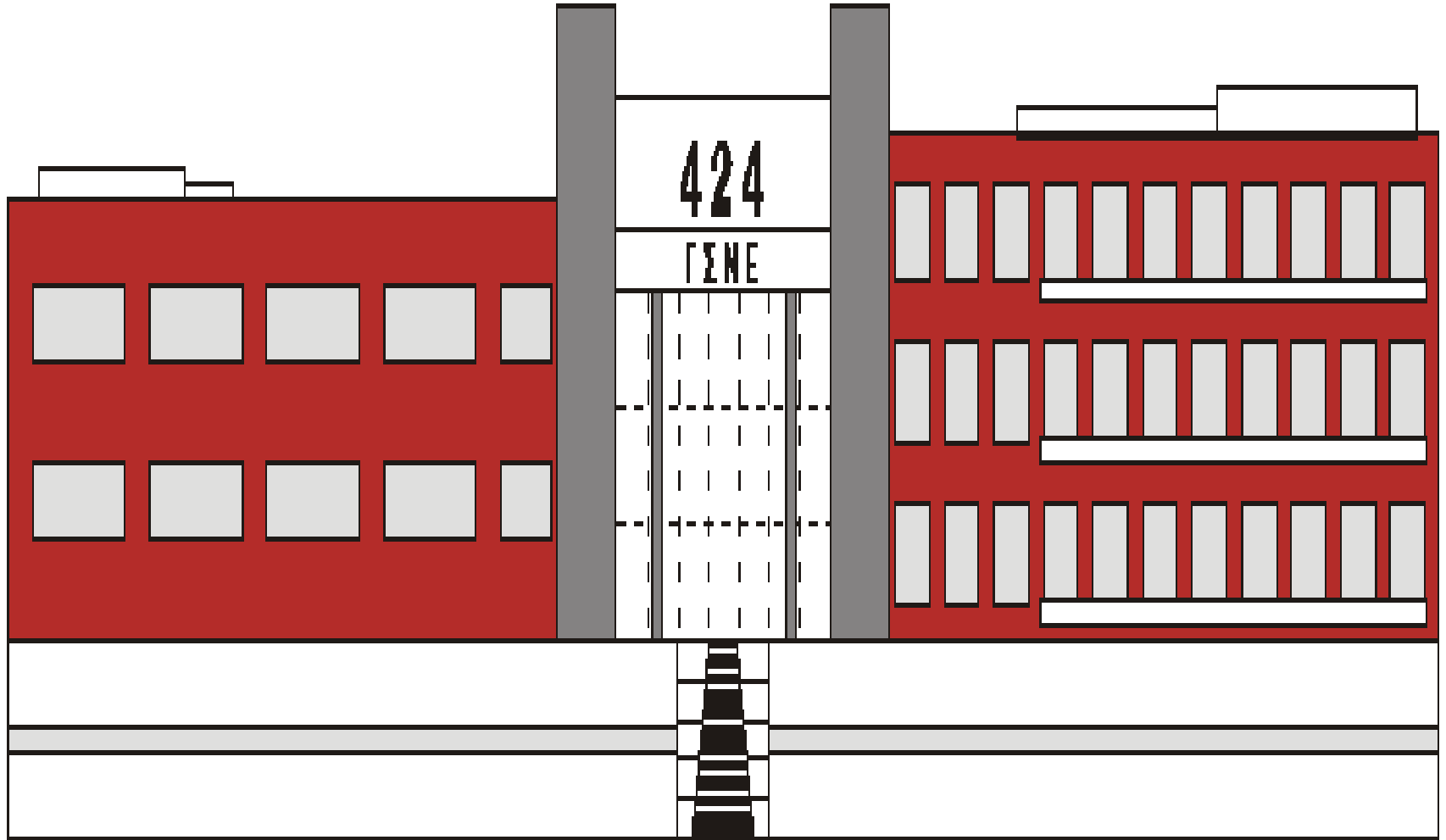


Figure: Cardiorenal benefits of SGLT2i in different patient populations
SGLT2i=sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

Συμπεράσματα

- SGLT-2 και GLP-1 ανοίγουν μια νέα σελίδα στην ιστορία του ΣΔ2
- Η πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών που πριν λίγα χρόνια ήταν ζητούμενο κυρίως μέσω της ρύθμισης της γλυκαιμίας και των άλλων παραγόντων κινδύνου, τώρα φαίνεται να επιτυγχάνεται κατά ένα άμεσο τρόπο με τις πλειοτρόπες δράσεις αυτών των φαρμάκων
- Ιδανικά για το μέλλον η εξατομικευμένη επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων με όσο το δυνατό νωρίτερη έναρξη χρήσης αυτών των κατηγοριών



Ευχαριστώ πολύ!