

MeditSiini UPDATE 2020

Endokrinoloogia 2020



Dr Mart Roosimaa
Endokrinoloog-ülemarst
Põhja-Eesti Regionaalhaigla

3. detsember 2020
Swissôtel Tallinn konverentsikeskus

SGLT2 inhibiitorid ehk gliflosiinid

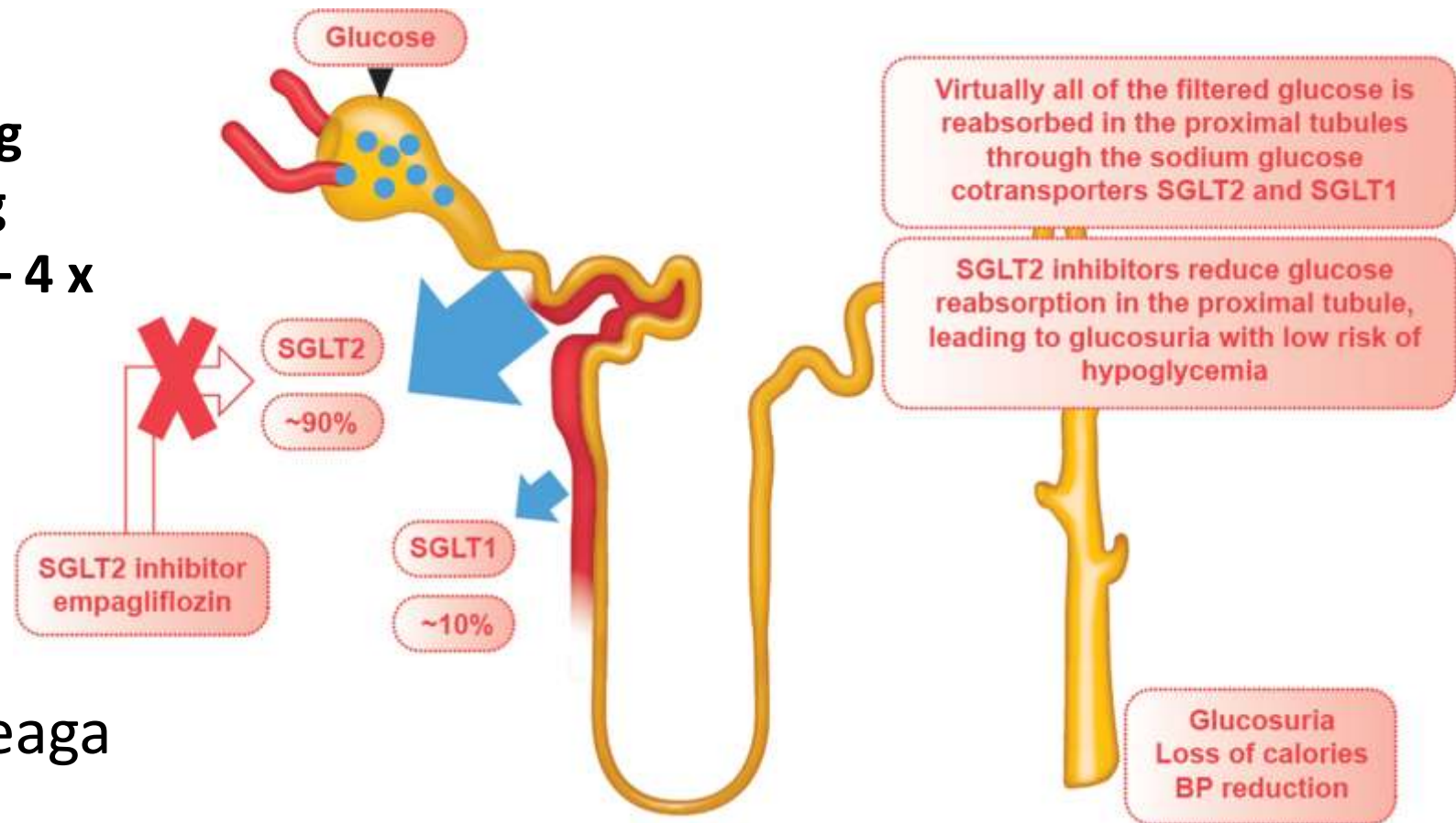
sodium-glucose transport protein 2

Suurendab glükoosi eritumist uriiniga

- RR langus ↓ 3,6/1,6 mmHg
- kehakaalu langus ↓ 1,8 kg
- Genitaalinfektsioonid ↑ 3 – 4 x
- Ketoatsidoos ↑ 2 x

Mõju veresuhkrule sarnane metformiini ja sulfonüüluureaga

- HbA1c ↓ 0,8%



2019

	KV risk	KNH	SP vähenenud EF	SP säilinud EF
empaglifloosiin (Jardiance) 	EMPA-REG OUTCOME ↓ ainult DM	↓? EMPA-KIDNEY 2022	↓? EMPEROR-Preserved 2020	↓? EMPEROR-Preserved 2020
dapaglifloosiin (Forxiga) 	DECLARE- TIMI 58 ↓ ainult DM	↓? DAPA-CKD 2022	DAPA-HF ↓	↓? DELIVER 2021
kanaglifloosiin	CANVAS ↓ ainult DM	CREDENCE ↓ ainult DM	—	—
ertuglifloosiin (Steglatro) 	? VERTIS CV 2020 ainult DM	—	—	—
sotaglifloosiin	? SCORED 2022 ainult DM			? SOLOIST-WHF 2021 ainult DM

2019

Metformiin + eluviiside korrigeerimine

Kui esineb ...

- Kardiovaskulaarne (KV) haigus
- Kõrge KV risk
- Krooniline neeruhaigus (KNH)
- Südamepuudulikkus (HF)

SGLT2i või GLP-1 agonist

ADA/EASD alates 2018

Kui esineb ...

- Kardiovaskulaarne (KV) haigus
- Kõrge või väga kõrge KV risk

SGLT2i või GLP-1 agonist

EASD/ESC alates 2019

Mida tõi aasta 2020

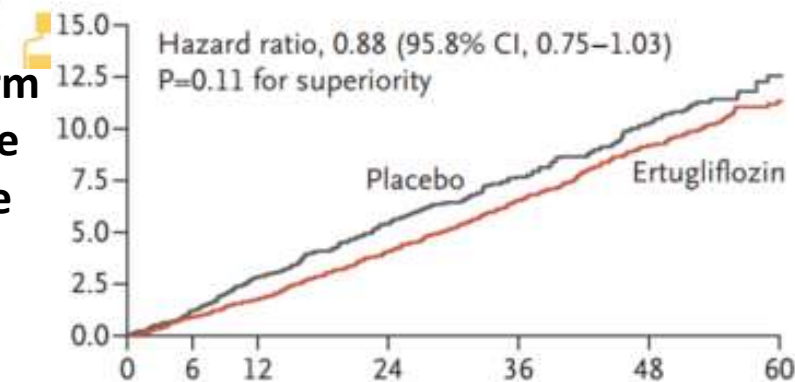
- **VERTIS-CV** – ertugliflosiini ohutusuuring
- **DAPA-CKD** – krooniline neeruhaigus
- **EMPEROR-Reduced** – SGLT2i ja südamepuudulikkus
- **SCORED** – KV ohutus ja krooniline neeruhaigus
- **SOLOIST-WHF** –südamepuudulikkus

VERTIS-CV (ertugliflozin) Tulemused

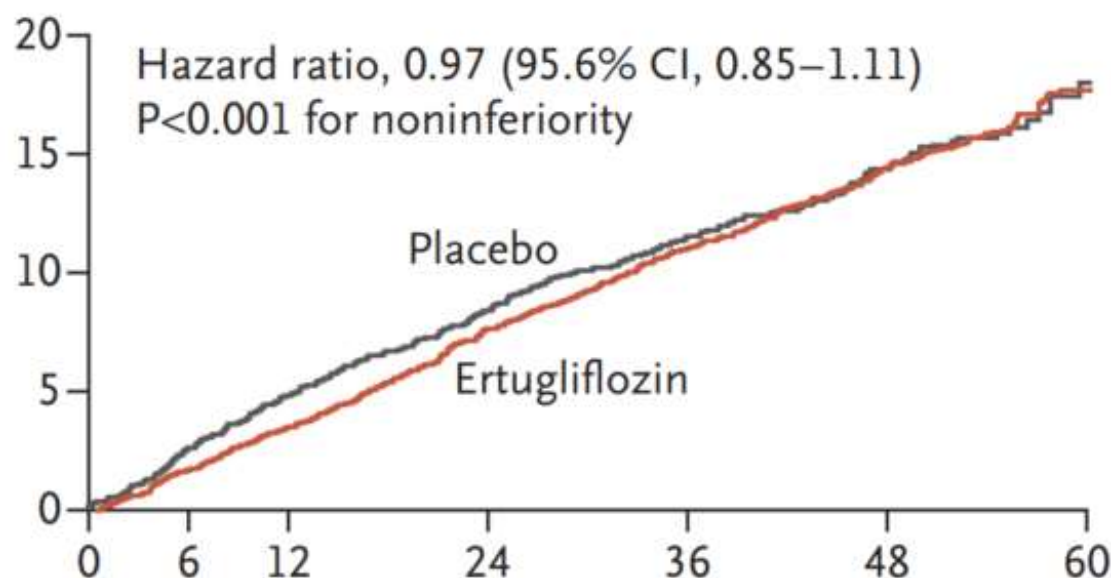
Cannon et al. 2020, NEJM



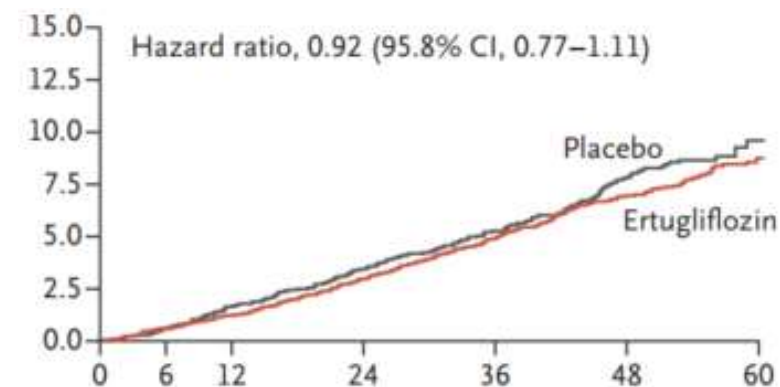
**Kardiovaskulaarne surm
või hospitaliseerimine
südamepuudulikkuse
tõttu**



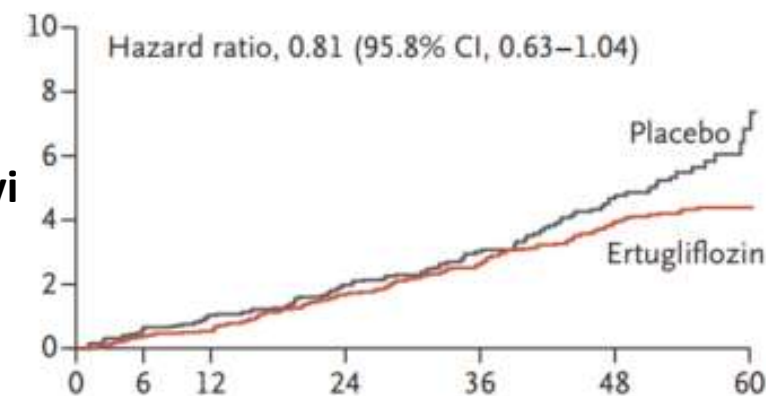
Kardiovaskulaarne surm, infarkt, insult



**Kardiovaskulaarne
surm**



**Surm neeruhaiguse
tõttu, neeruasendusravi
või kreatiniini taseme
kahekordistumine**





VERTIS CV uuringu sõnum

- Erinevalt teistest SGLT-2 inhibiitoritest ei vähendanud kardiovaskulaarset riski
- Sarnaselt teistele SGLT-2 inhibiitoritele
 - vähenes hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu
 - Kroonilise neeruhaiguse progressioon, kasutades teistes uuringutele sarnast tulemusnäitajat

Ertugliflosiin on ohutu ja omab tõenäoliselt sarnast mõju teistele SGLT-2 inhibiitoritele

DAPA-CKD uuring (dapaglifloosiin)

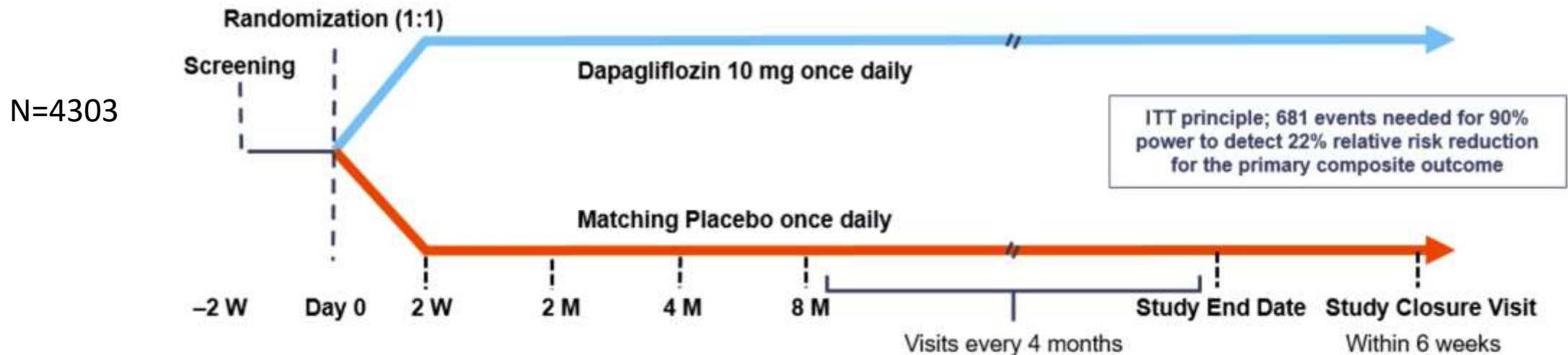
Heerspink et al. 2020, NEJM

Key inclusion criteria:

- ≥ 18 years of age
- eGFR 25 to 75 mL/min/1.73 m²
- UACR 200 to 5000 mg/g (22.6 to 565 mg/mmol)
- Stable maximum tolerated labelled dose of ACEi or ARB for ≥ 4 weeks (if not contraindicated)

Key exclusion criteria:

- Type 1 diabetes
- Polycystic kidney disease, lupus nephritis, ANCA-associated vasculitis
- Immunosuppressive therapy within 6 months prior to enrollment



CREDENCE

eGFR 30 – 90

Albuminuuria 300 – 5000 mg/g

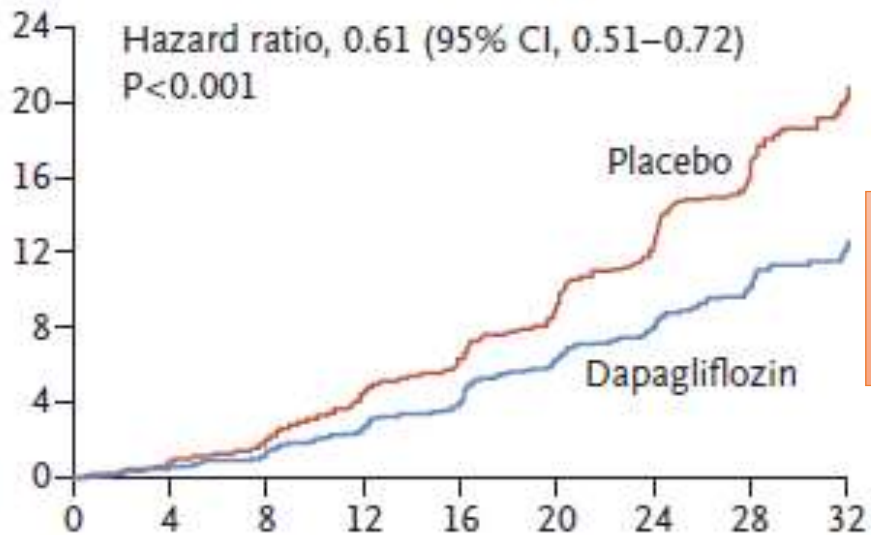
proportional hazard model stratified by type 2 diabetes and UACR and adjusted for eGFR

urinary albumin-to-creatinine ratio

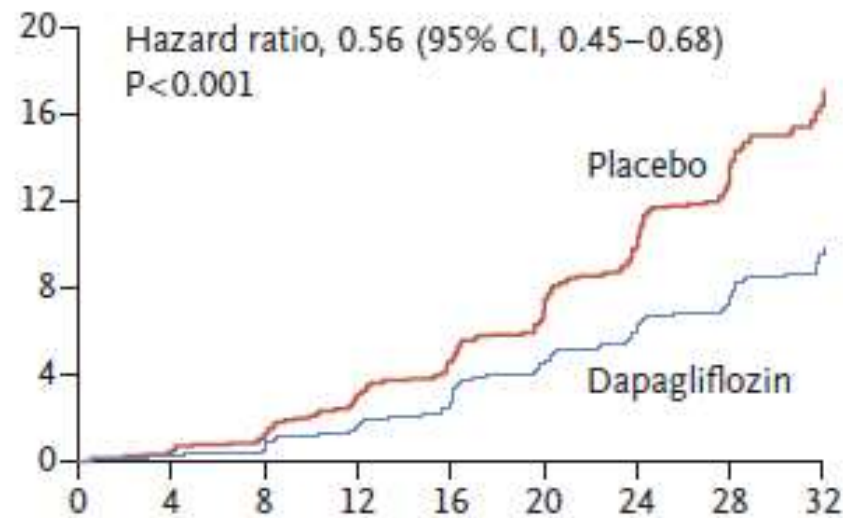


eGFR langus >50%, lõppastme neeruhaigus, surm neeru- või südamehaiguse tõttu

eGFR langus >50%, lõppastme neeruhaigus, surm neeruhaiguse tõttu



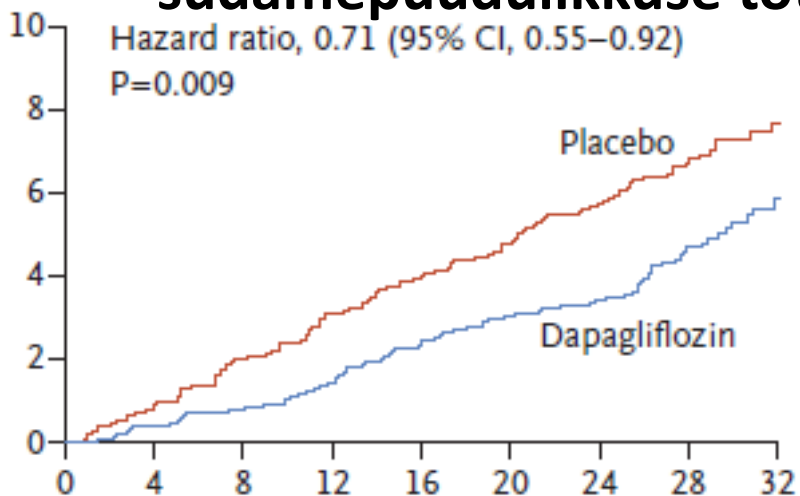
CREDENCE
0,7
(0,59–0,82)



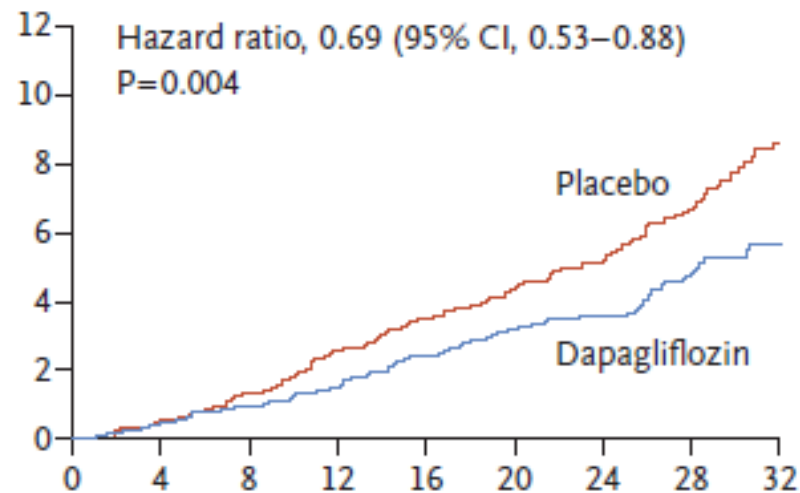
CREDENCE
0,66
(0,53–0,81)

Kardiovaskulaarne surm või hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu

Üldsuremus



CREDENCE
0,69
(0,57–0,83)



CREDENCE
0,83
(0,68–1,02)

Heerspink et al. 2020, NEJM

DAPA-CKD uuringu sõnum

SGLT2-inhibiitor dapaglifloosiin vähendab kroonilise neeruhaiguse olemasolul

- selle progressiooni,
- kardiovaskulaarset suremust või hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu ja
- üldsuremust

ka ilma diabeetida patsientidel!

Type 2 diabetes

Yes	152/1455	229/1451		0.64 (0.52–0.79)
No	45/697	83/701		0.50 (0.35–0.72)

EMPEROR-Reduced (empagliflozin)

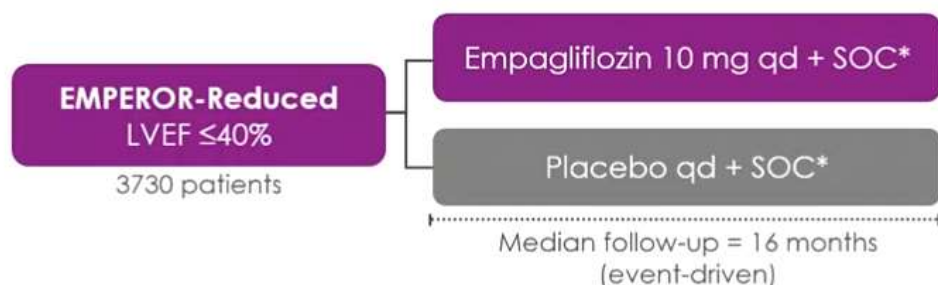
EMPEROR-Reduced

Phase III randomised double-blind placebo-controlled trial

Aim: To investigate the safety and efficacy of empagliflozin versus placebo on top of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with **reduced ejection fraction**

Population: T2D and non-T2D, aged ≥ 18 years, chronic HF (NYHA class II–IV)

Study design¹⁻³



Confirmatory endpoints^{1,2}

COMPOSITE PRIMARY ENDPOINT

Time to first event of adjudicated CV death or adjudicated HHF

SECONDARY ENDPOINTS

- First and recurrent adjudicated HHF events
- Slope of change in eGFR (CKD-EPI) from baseline

*Guideline-directed medical therapy

CV, cardiovascular; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; HHF, hospitalization for heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction

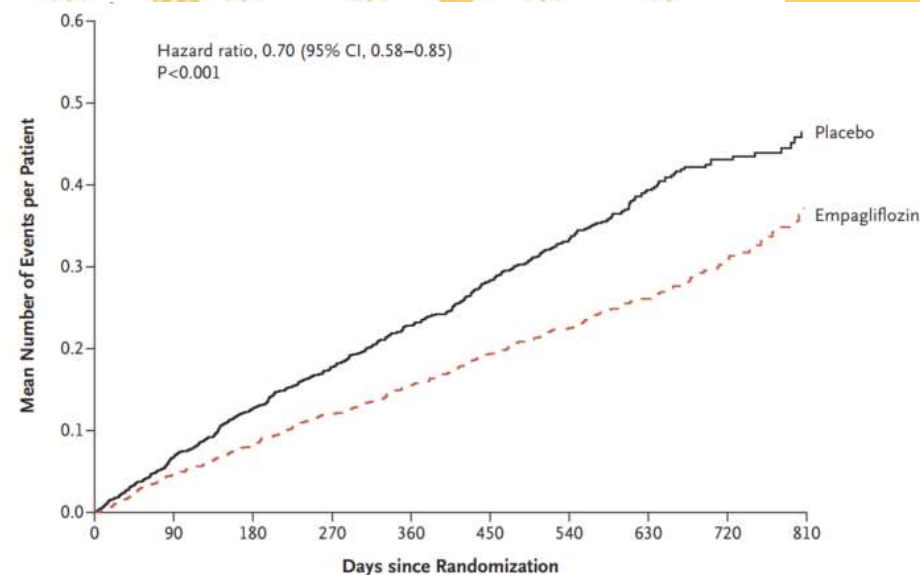
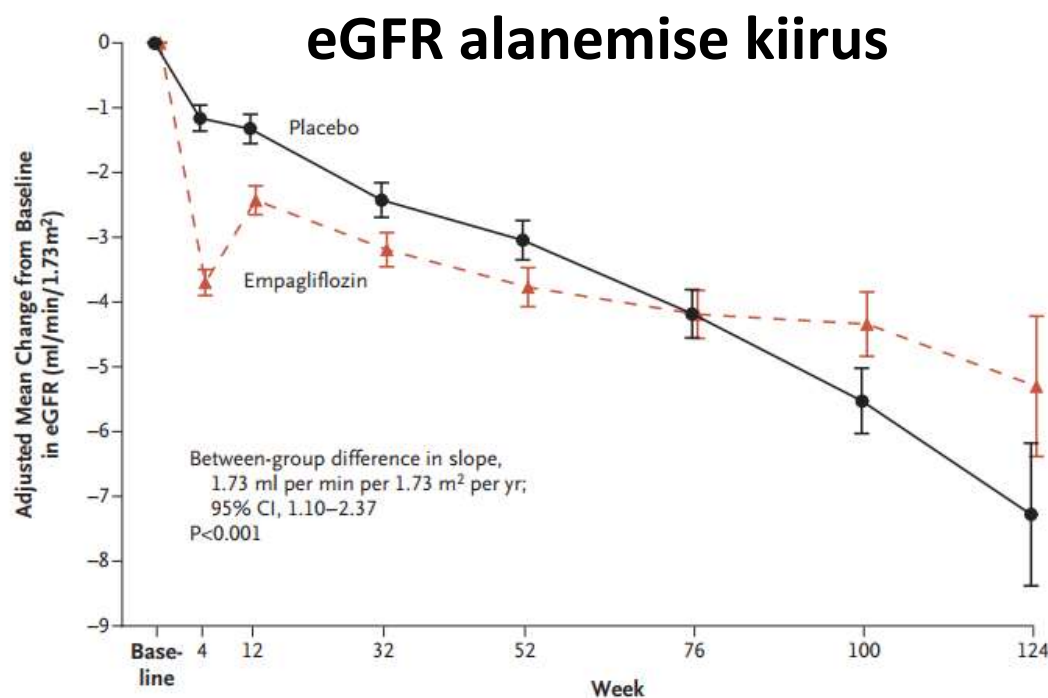
Javed Butler

Background and study design

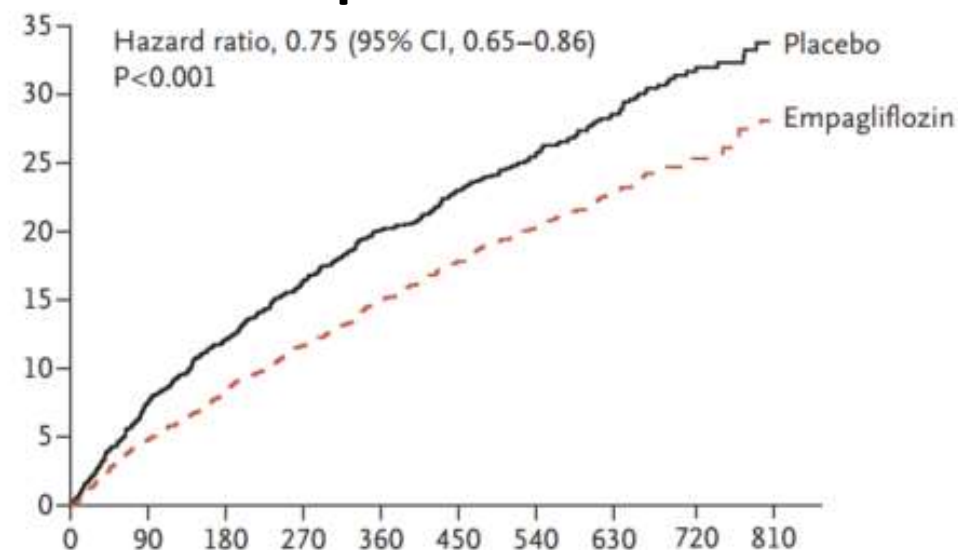
S25: Empagliflozin for the treatment of chronic heart failure and a reduced ejection fraction in patients with and without diabetes: new results of the EMPEROR-Reduced trial

EMPEROR-Reduced Tulemused

Packer et al. 2020, NEJM



Kõik (esmane ja korduvad) hospitaliseerimised südamepuudulikkuse tõttu





EMPEROR-Reduced^{1,2}		DAPA-HF³	
Age ≥18 years (Japan, age ≥20 years) at screening		Age ≥18 years	
Chronic HF NYHA class II–IV		Chronic HF NYHA class II–IV	
HFrEF (LVEF ≤40%)		HFrEF (LVEF ≤40%)	
Elevated NT-proBNP		NT-proBNP ≥600 pg/ml or NT-proBNP ≥400 pg/ml in patients with HHF within 12 months Patients without AF [†]	
EF (%)	NT-proBNP (pg/ml)		
	Patients without AF*		
≥36 to ≤40	≥2500		
≥31 to ≤35	≥1000		
≤30	≥600	Further inclusion criteria apply	
≤40% + HHF within 12 months	≥600		
Further inclusion criteria apply		Further inclusion criteria apply	
EMPEROR-Reduced eGFR <20 ml/min/1.73 m² or requiring dialysis		DAPA-HF eGFR <30 ml/min/1.73 m² or rapidly declining renal function	

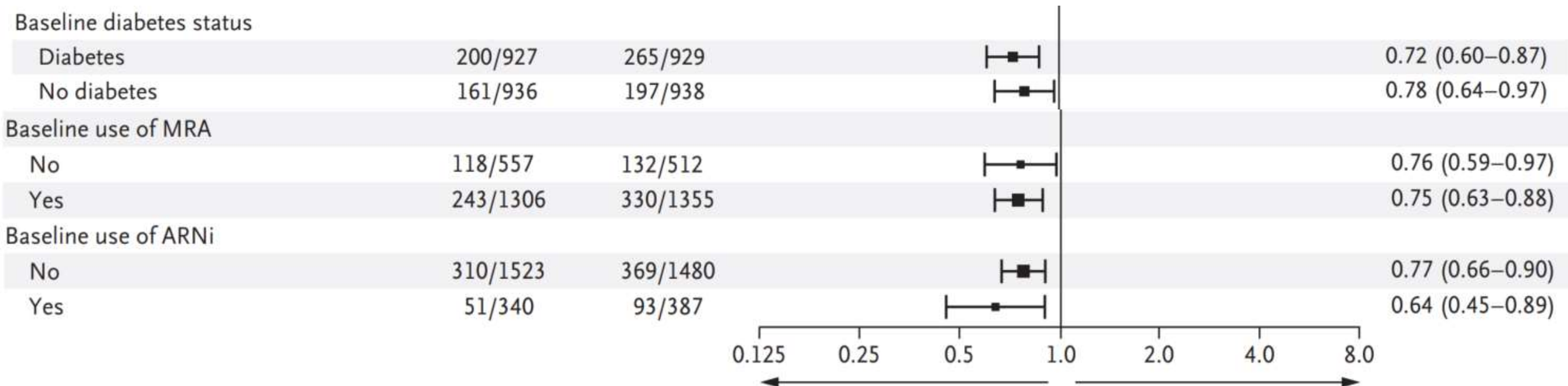
*The cut off for patients with AF is doubled in EMPEROR-Reduced. [†]In DAPA-HF patients with AF or atrial flutter were required to have NT-proBNP ≥900 pg/ml regardless of history of HHF

See slides notes for abbreviations

1. ClinicalTrials.gov. NCT03057977 (accessed Aug 2020); 2. Zannad F et al. ESC-HF 2018; poster P1755; 3. McMurray JJV et al. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008

EMPEROR-Reduced uuringu sõnum

Kinnitab SGLT-2 inhibiitorite mõju kõigil südamepuudulikkuse patsientidel ja see ei sõltu muust südamepuudulikkuse ravist



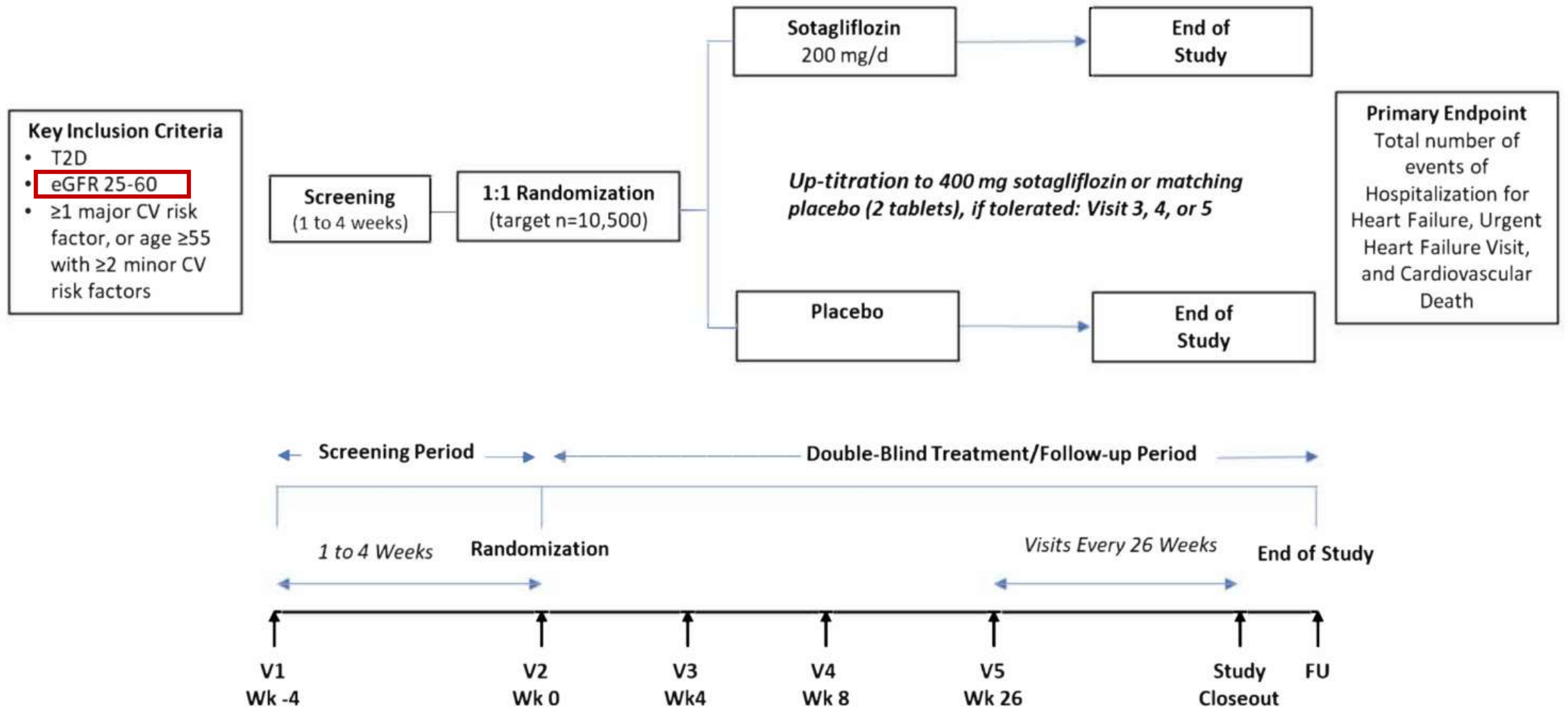
Packer et al. 2020, NEJM



SCORED ja SOLOIST-WHF (sotaglifloosiin)

- Sotaglifloosiin on SGLT2/SGLT1 inhibiitor
- Uuringud lõpetati enneaegselt sponsoreeriva ravimfirma loobumise tõttu 2020 I poolaastal
- Väiksema arvu sündmuste tõttu muudeti primaarset tulemusnäitajat
 - Kardiovaskulaarne surm, esmased ja korduvad hospitaliseerimised või erakorralised visiidid südamepuulikkuse tõttu

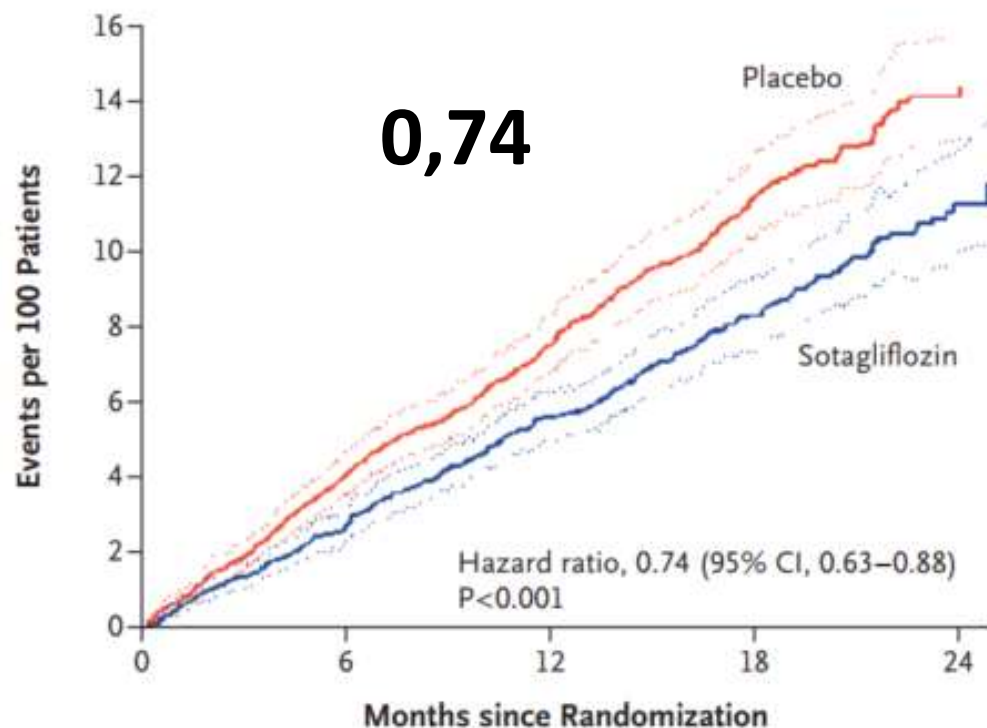
SCORED (sotagliflozin)



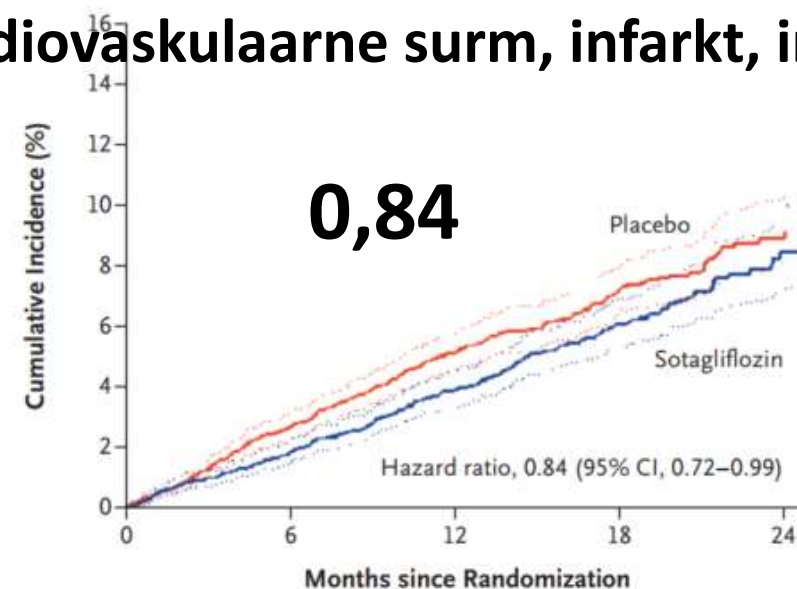
SCORED Tulemused

10584 patsienti
Mediaan jälgimisaeg 16 kuud

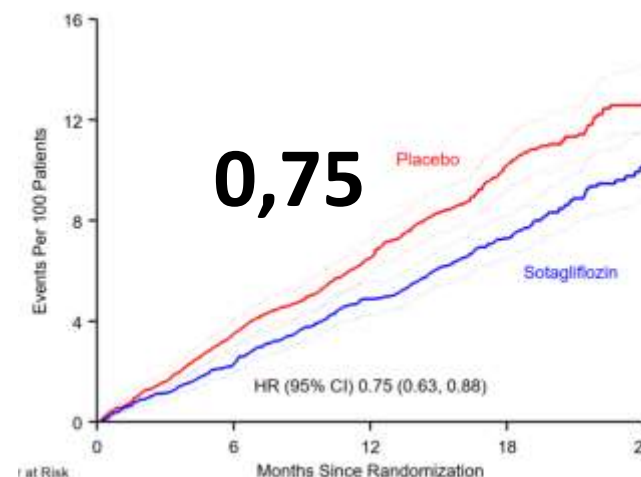
Kardiovaskulaarne surm ja kõik hospitaliseerimised
või erakorralised visiidid südamepuulikkuse tõttu



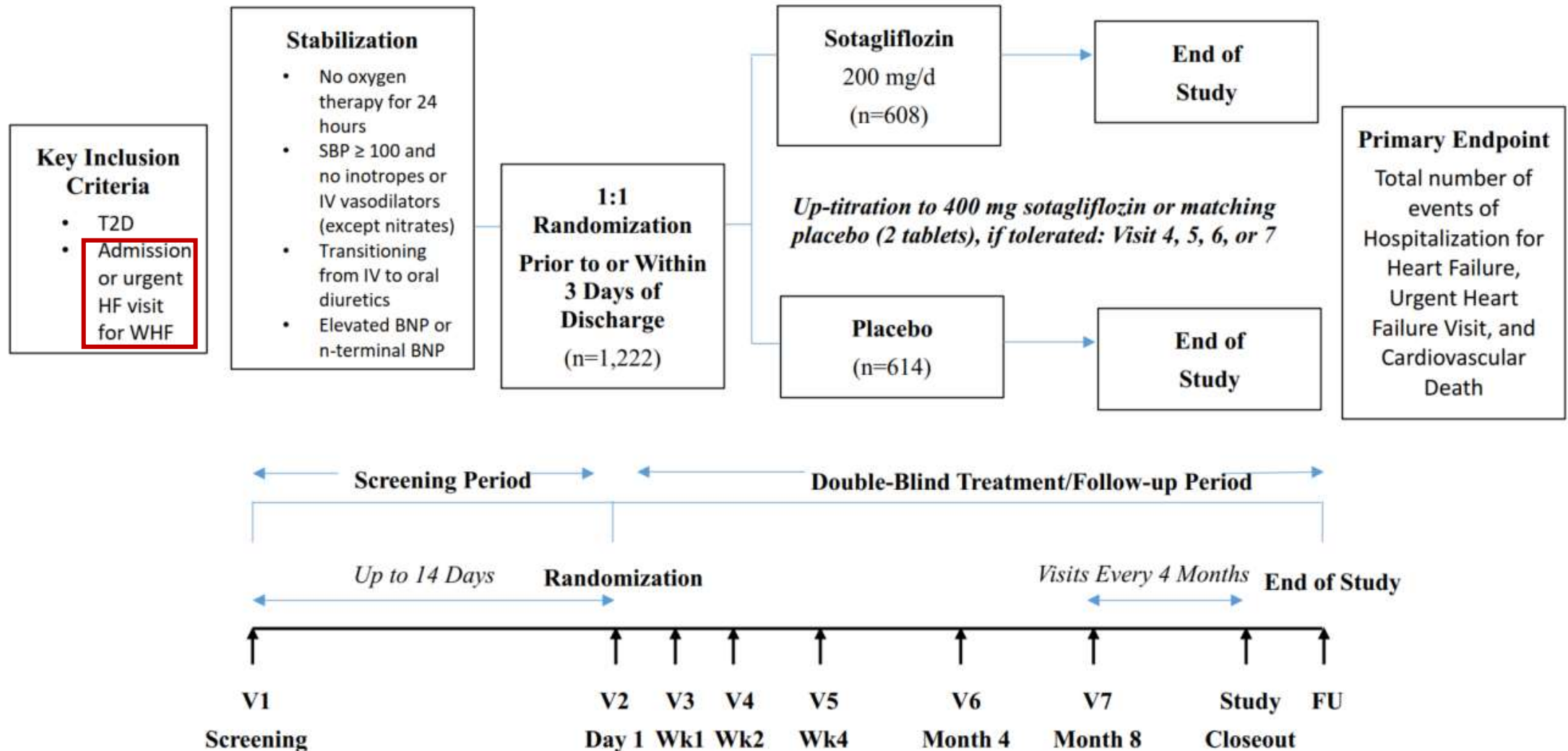
Kardiovaskulaarne surm, infarkt, insult



Kardiovaskulaarne surm ja kõik
hospitaliseerimised südamepuudulikkuse tõttu



SOLOIST-WHF (sotagliflozin)



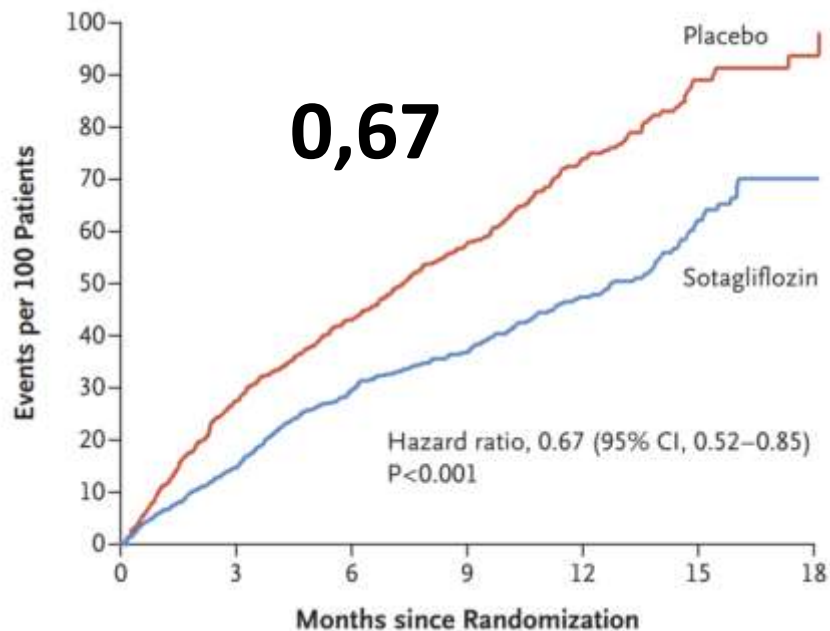
SOLOIST-WHF (sotaglifloosiin)

Tulemused

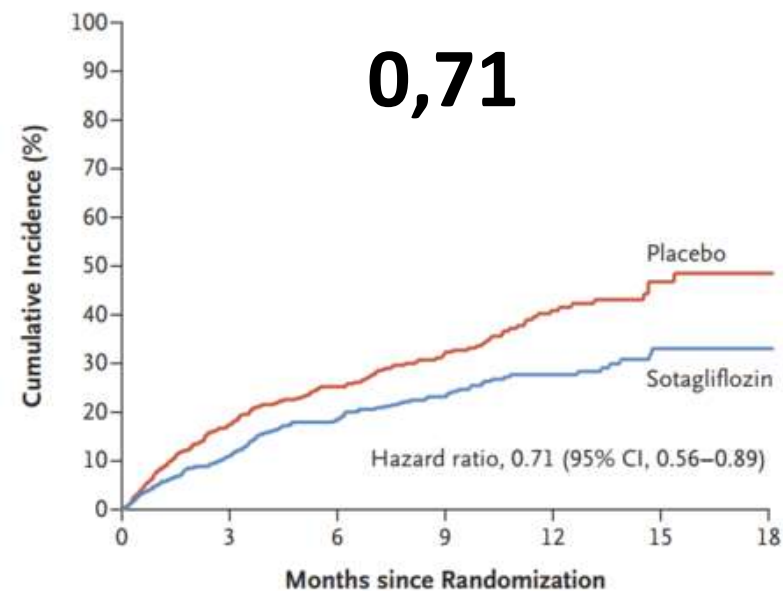
SOLOIST-WHF 1222 patsienti, planeeritud 4000

Mediaan jälgimisaeg 9 kuud

**Kardiovaskulaarne surm ja kõik hospitaliseerimised
või erakorralised visiidid südamepuulikkuse tõttu**



**Kardiovaskulaarne surm ja esmane
hospitaliseerimine
südamepuulikkuse tõttu**



SCORED ja SOLOIST-WHF uuringute sõnum

- Sotaglifloosiin on ohutu
- Eripärase kõrvaltoimena kõhulahtisus
- Sarnaselt teistele SGLT2 inhibiitoritele esineb mõju südamepuudulikkusele
- Mõlemas uuringus mõju südamepuudulikkusele olemas ka säilunud vasaku vatsakese funktsiooni korral

SOLOIST-WHF:

LVEF					
<50%	966	56.9	79.9		0.72 (0.56–0.94)
≥50%	256	30.6	64.0		0.48 (0.27–0.86)

2020

	KV risk	KNH	SP vähenenud EF	SP säilinud EF
empaglifloosiin (Jardiance) 	EMPA-REG OUTCOME ↓ ainult DM	↓? EMPA-KIDNEY 2022	EMPEROR- Reduced ↓	↓? EMPEROR-Preserved 2020
dapaglifloosiin (Forxiga) 	DECLARE- TIMI 58 ↓ ainult DM	DAPA-CKD ↓	DAPA-HF ↓	↓? DELIVER 2021
kanaglifloosiin	CANVAS ↓ ainult DM	CREDENCE ↓ ainult DM	—	—
ertuglifloosiin (Steglatro) 	VERTIS CV = ainult DM	—	—	—
sotaglifloosiin	SCORED ↓	ainult DM	SOLOIST-WHF ↓	ainult DM



SGLT2 inhibiitorid

Kroonilise neeruhaiguse
progressioon

-40%

Sh ilma
diabeedita

Hospitaliseerimine
südamepuudulikkuse tõttu

-30%

Sh ilma
diabeedita

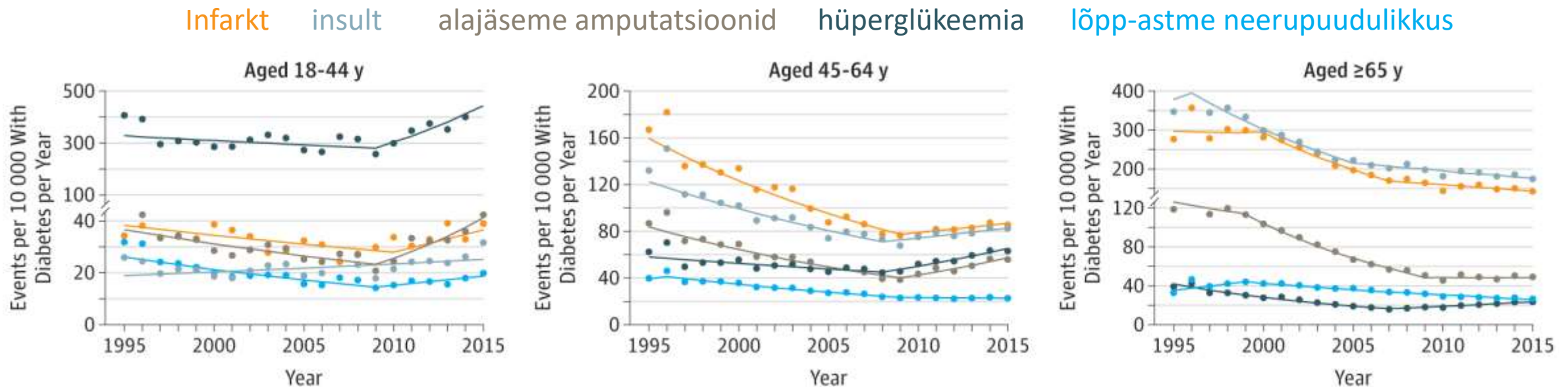
MACE3

-10%

3.11.2020 on Forxiga
(dapaglifloosiin) EL-is heaks
kiidetud südamepuudulikkuse
raviks.

Ei maksa unustada glükeemilise kontrolli tähtsust

- Pärast perioodi 2003 – 2006 on diabeedi kompensatsiooni saavutanud patsientide osakaal hakanud vähenema
- Tüsistuste risk on hakanud taas suurenema



Mida toob 2021?

- **GRADE Study** – efektiivseim 2. rea preparaat: MET + (SU vs DPP4i vs GLP-1 vs INS)?
- **TriMaster** – efektiivseim 3. rea preparaat: MET + (SGLT2i vs TZD)?
- Kroonilise neeruhaiguse näidustus ja südame SGLT2 inhibiitoritele?
- **EMPEROR-preserved** (empaglifloosiin) – kas EF korral?
- **DELIVER** (dapaglifloosiin) – kas SGLT2i toimib normaalse EF?
- **AMPLITUDE O** (efpeglenatiid) – veel üks GLP-1 agonist

Eesti ravijuhend
2. tüüpi diabeedi
diagnostika ja ravi
esmatasandil
Ravijuhend on töös

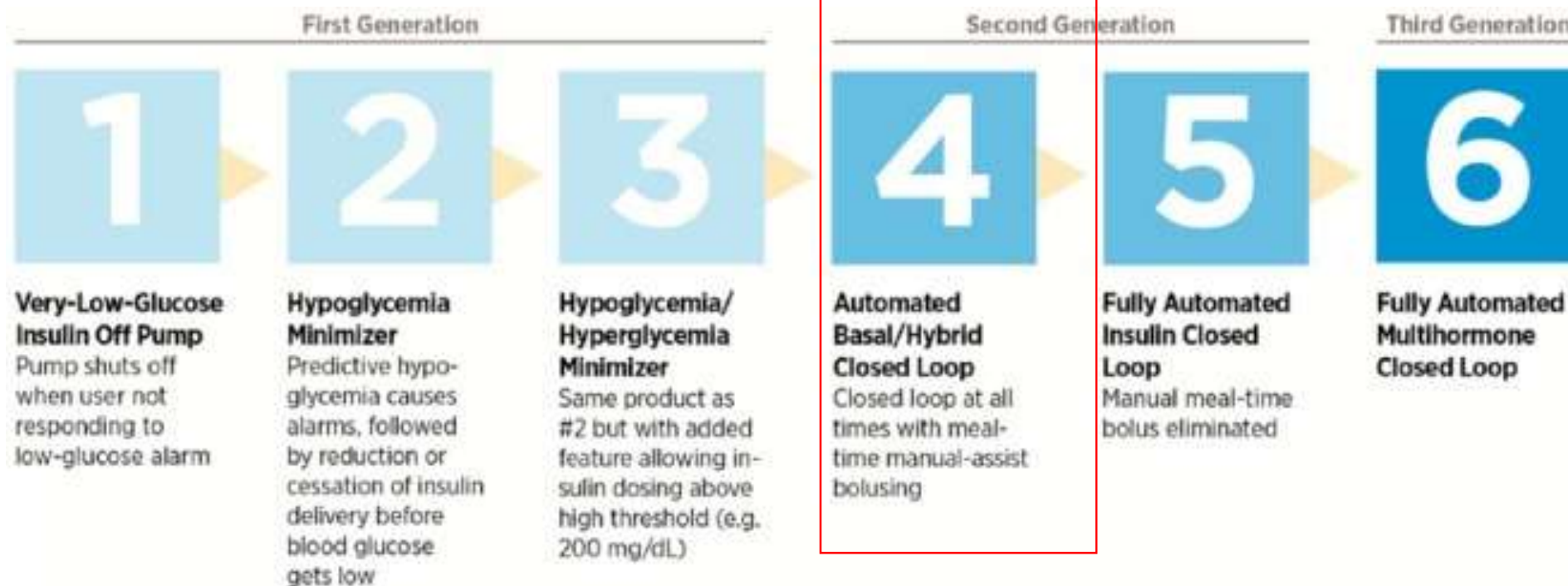
MeditSiini UPDATE 2021?

Teekond täisautomaatse insuliinipumbani

Paradigm 715
€1035

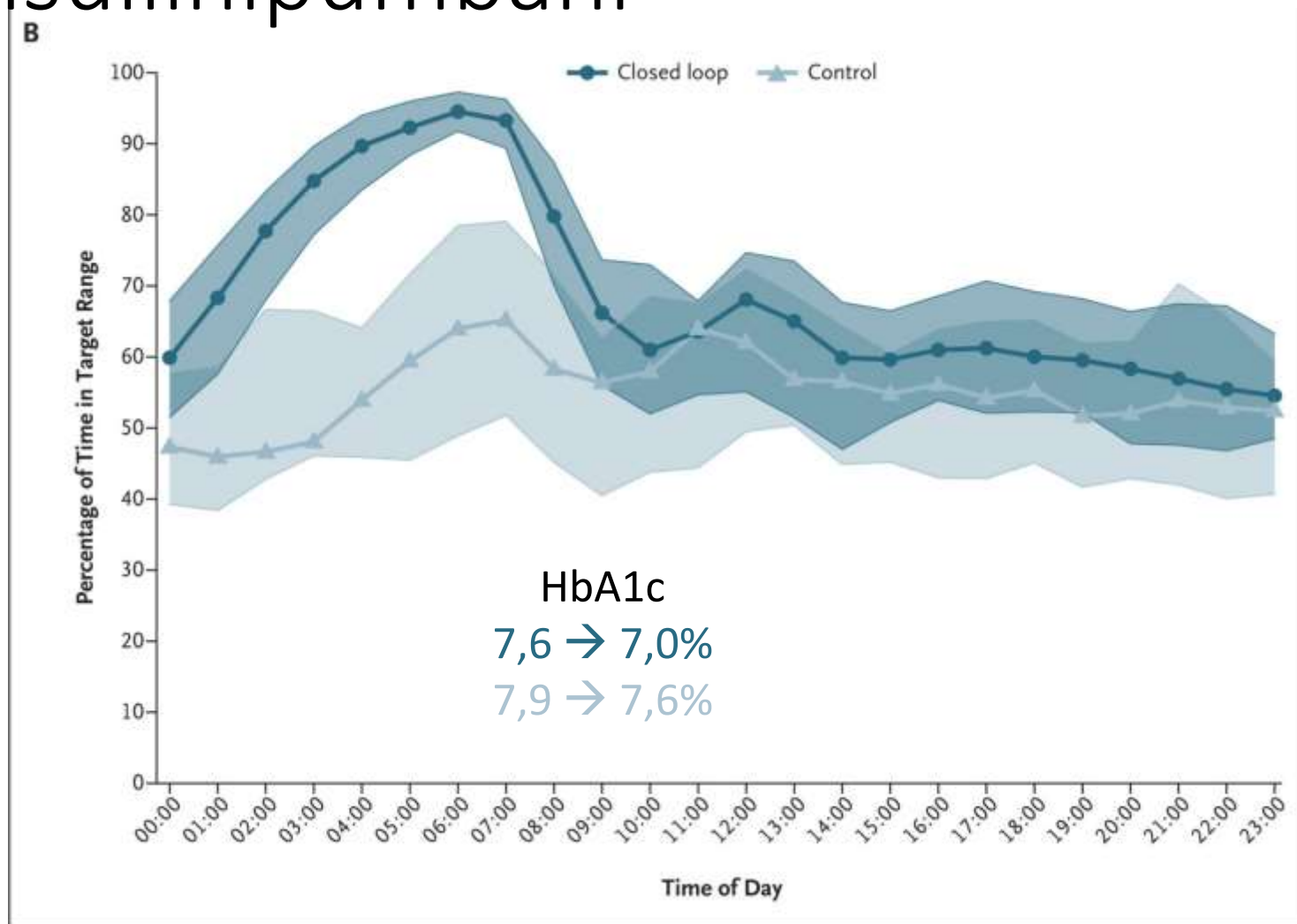
Minimed 640G
€2650

Tslim X2
MiniMed 670G
€5000+



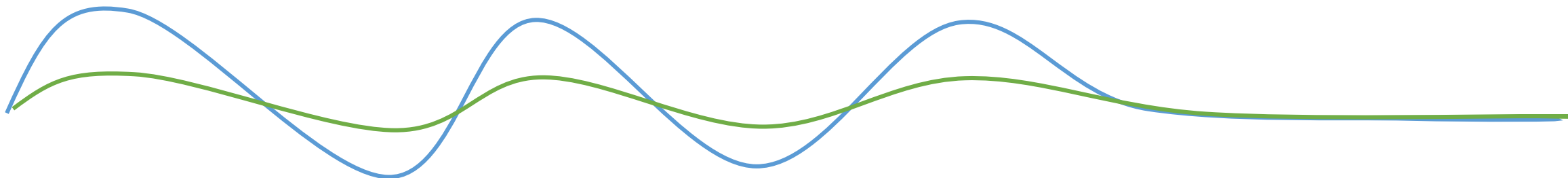
Teekond täisautomaatse insuliinipumbani

- 101 last vanuses 6 – 13
- Insuliinipump (t:slim X2 insulin) + sensor (Dexcom G6)
- Randomiseeriti (3:1):
 1. + basaalinisuliini annust kohandav algoritm
 2. + automaatne insuliini annustamise peatamine



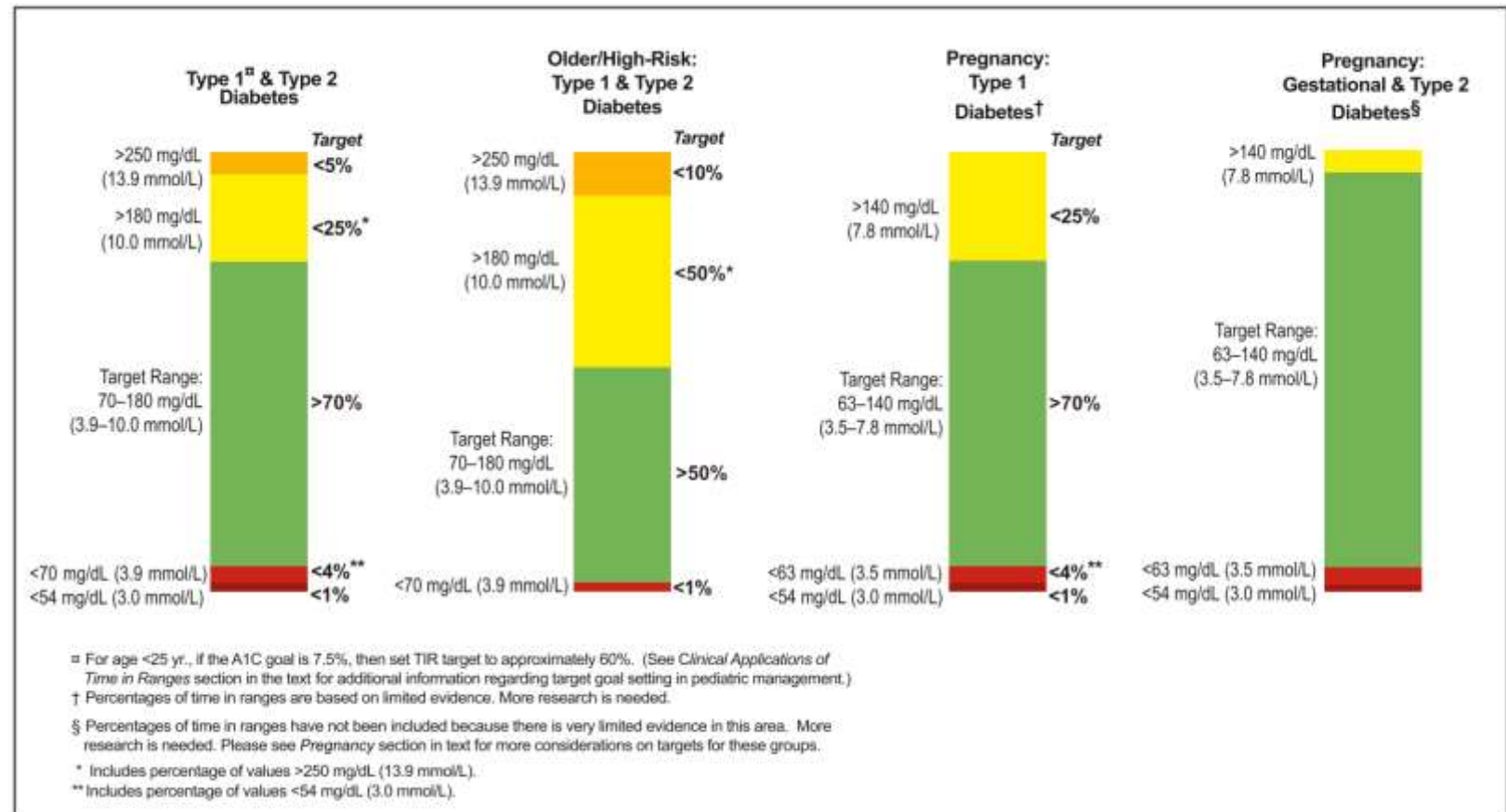
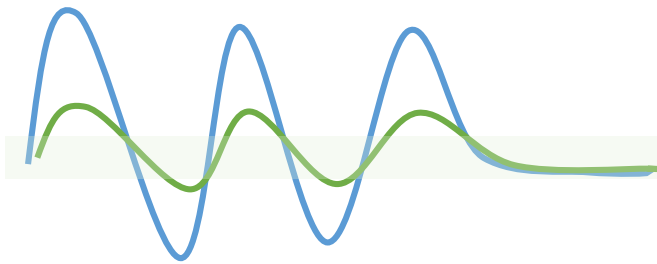


HbA1c 7% ~ 8,5 mmol/l



Kas need patsiendid on samad?

HbA1c pole ideaalne, uus tööriist aeg eesmärkvahemikus (*time in range, TIR*)



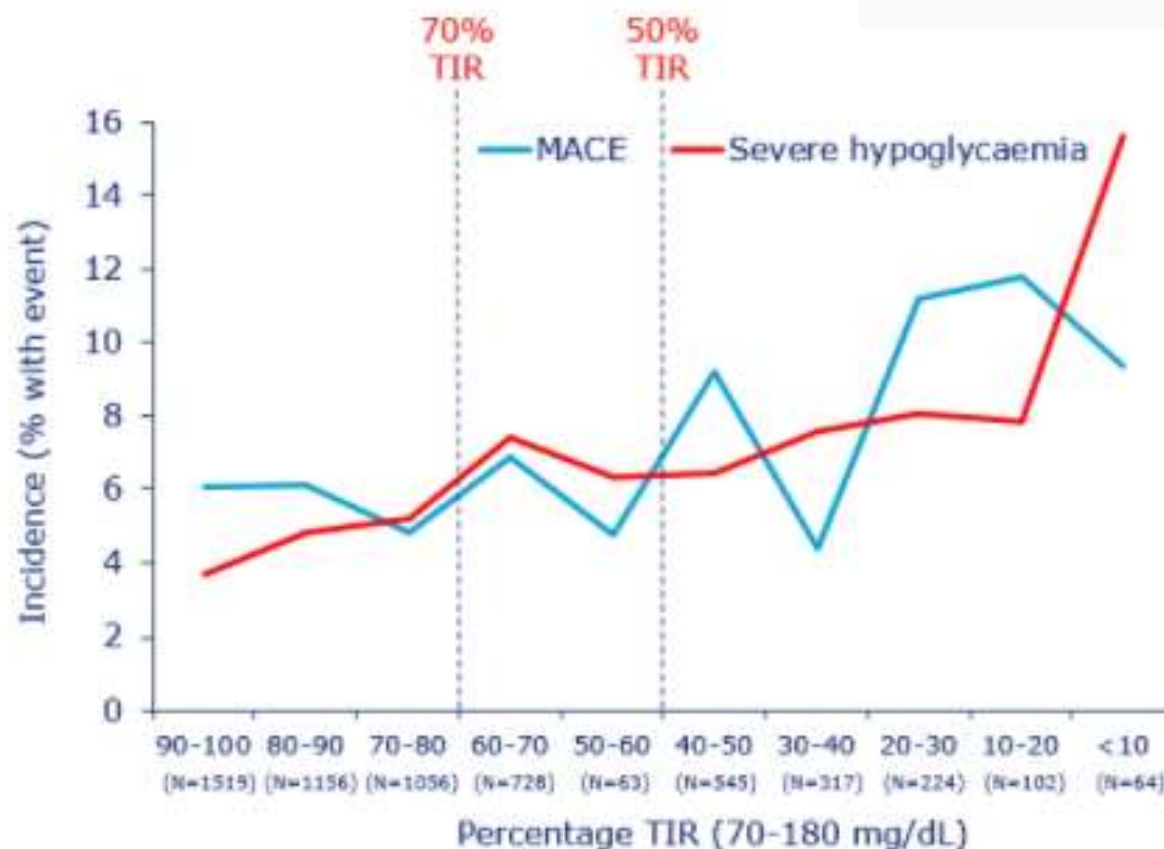
Battelino et al., Diabetes Care 2019

Aeg eesmärvahemikus – kas on oluline?



- Eelnevas on teada seos diabeetilise retinopaatiaga
- DEVOTE uuringul põhinev *post hoc* analüüs (n=7637)
- 8 punkti päevaprofiilid 1., 2. aasta ja uuringu lõpus

Mida vähem veresuhkur eesmärgil, seda enam kardiovaskulaarseid tüsistusi ja hüpoglükeemiat



Derived time-in-range is associated with MACE in type 2 diabetes: data from the DEVOTE trial. Bergenstal et al.

Kokkuvõte

- SGLT2 inhibiitorid kui ravimklass on valmis
- SGLT2 inhibiitorid pole enam ainult diabeedi raviks
- Tehnika areneb, olla valmis
- Aeg eesmärkvahemikus – kasutatakse täna ja kohe