.

DECLARE-TIMI 58 :Tip II DM Hastalarda Dapaglifozin Kalp Yetersizliği Nedeniyle Hastane Yatışlarını Önledi

Dr. Şerafettin Demir/Dr. Hakan Altay

Hem kardiyovasküler hastalığı olan hem de kardivasküler riski yüksek diabetik hastaların bulunduğu bu çalışmada dapaglifozin kalp yetersizliği nedeniyle yatışları ve böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesini azaltdı.

Rosiglitazonun kardiyovasküler (KV) güvenilirliği ile ilgili endişeleri arttıran birçok yayının ardından FDA, tüm yeni diyabet ilaçlarının KV güvenliğini gösteren çalışmaları yapmasını zorunlu kıldı. Oral sodyum glikoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri, Tip 2 Diyabet mellitüs (Tip II DM)'li hastalarda böbrek glikozu geri emilimini azaltarak ve böylece idrar glikoz atılımını artırarak hiperglisemiyi azaltırlar. Glukozun idrarla atılımını artırırken aynı zamanda osmotik diürez yolu ile diüretik etki de gösterir. DECLARE – TIMI 58 çalışmasında, SGLT2 inhibitörü dapagliflozinin tip 2 DM ve yerleşik KV hastalığı (CVD) veya çoklu risk faktörleri olan hastalarda dapagiflozin KV güvenliğini değerlendirmekti. Bu çalışma bugüne kadar Tip 2 Diyabet ilaçları arasında yapılmış KV sonlanımı irdeleyen en büyük, en uzun ve en geniş çalışmadır.

17,160 tip II dm hastası, dapagiflozin 10 mg vs plasebo kollarına randomize edildi ve 4.2 yıl takip edildiler. Çalışmaya 40 yaş üstü Tip II DM'si, kardiyovasküler hastalığı veya hipertansiyon, dislipidemi veya tütün kullanımı gibi çoklu risk faktörü olan ≥55 yaş erkekler veya ≥60 yaş kadınlar dahil edildi.

Birincil güvenilirlik sonlanım noktası değerlendirildiğinde dapagliflozin ve plasebo için majör advers kardiyak olayların (MACE) görülme sıklığı benzer oranlarda idi(CI<1,3, p <0,001 noninferiority için). Dapaglifozin güvenilirlik sonlanım açısından noninferioriteyi sağlamış oldu. Primer etkinlik sonlanım noktası açısından dapaglifozin daha az MACE sağlayamadı(% 8.8 vs.% 9.4, (hazard ratio (HR) 0.93, % 95 güven aralığı (CI) 0.84-1.03,p=0,17). Dapaglifozin primer etkinlik sonlanım noktası olan CV ölüm veya kalp yetmezliğinden (HF) hastaneye yatış azaltıldı(% 4.9 vs % 5.8) (p = 0.005)**.** Bu azalma genelde KY'den hastane yatışında azalmaya bağlı idi**(** % 2.5'e karşı % 3.3 (p <0.005),KV nedenli ölümde tek başına azalma sağlamadı. Tüm nedenlere bağlı ölüm oranı da benzerdi; % 6.2 -% 6.6 (p> 0.05)**.** Glomerular filtrasyon hızında **(**GFH) azalma, son dönem böbrek hastalığı veya renal veya CV nedenli ölümler: % 4.3'e karşı % 5.6 (p <0.05) de dapaglifozin grubunda daha az olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Bu çalışmanın sonunda, plasebo ile karşılaştırıldığında dapagliflozin'in tip II DM ve yüksek KV riski olan hastalarda (primer koruma) MACE'nin azaltılmasında etkisiz olduğunu fakat KV hastalığı bulunan hastalarda (sekonder koruma) MACE azaltılmasına yönelik bir etkisinin olduğu gözlendi (istatiksel açıdan anlamlı değil). Dapagliflozinin bu çalışma ile ilgili heyecan uyandıran tarafı kalp yetmezliğinde hastaneye yatışlarda azalma sağlaması ve ayrıca renal sonuçlar üzerinde de olumlu etkililerinin olmasıdır. Kalp yetersizliği hastane yatışlarını azaltmadaki etkisi hem KV hastalığı olanlarda hem de KV hastalık için yüksek riski olanlarda aynı oranda idi. DECLARE çalışmasını benzersiz kılan özellik ise bu çalışmaya alınan hastaların yaklaşık % 60 kadarı sadece primer önleme kolunda değerlendirilmiş olmasıdır (10,000 hasta primer korumada ve 7,000 hasta sekonder korumada).

Yan etkiler açısından dapaglifozin grubunda diabetik ketoasidoz (0,3 vs 0,1, p=0,02) ve genital enfeksiyonlar (0,9 vs 0,1, p<0,001) daha fazla gözlendi. DECLARE-TIMI 58 çalışması, aynı zamanda inmede, mesane kanserinde ve ampütasyonda dapaglifozin ile bir risk artışı olmadığını göstererek güvenilirlik verisi de sağlamış oldu. Hatırlanacağı üzere EMPA-REG OUTCOME çalışmasında inmede, CANVAS çalışmasında ampütasyonda ve dapaglifozin ile yapılan küçük çalışmalarda mesane kanseri ile artış izlenmişti.

Daha önce SGLT2 inhibitörleri olan empagliflozinin (EMPA-REG OUTCOME) ve canagliflozinden (CANVAS) sonra dapaglifozin de kalp yetersizliği ile yatışları azaltan diabet ilaçları arasında yerini almıştır. Dapaglifozin SGLT2 ilaçlarının KY'de hastane yatışlarını azaltmadaki etkisinin KV riski yüksek olan diabetik hastalara da geçerli olduğunu gösterdi. Hem empaglifozin hem de canaglifozin MACE'yi ve empagliflozin aynı zamanda kardiyovasküler ölümleri de azalttığı gösterilmiştir. Fakat EMPA-REG çalışmasına alınan hastaların nerdeyse tamamı Tip II DM ve kardiyovasküler hastalığı olan sekonder korunma hastalarıydı. CANVAS çalışmasına alınan hastaların % 60'ından fazlası sekonder korunma hastalarından oluşmaktaydı. DECLARE çalışmasında da MACE sonuçlarında anlamlı bir farklılık oluşmamasının ve bu yönü ile diğer iki çalışma ile çelişmesi, çalışmaya alınan hastaların az bir kısmının sekonder korunma hastası olmasına bağlanmaktadır.

Tablo 1. DECLARE-TIMI 58 sonuçları