

Studie DECLARE potvrzuje kardiovaskulární efekt dapagliflozinu

Jindřich Špinar¹, Lenka Špinarová²

¹Ústav fyziologie, LF MU, Brno

²Interní kardiologická klinika FN u sv. Anny a LF MU, Brno

Studie DECLARE – dapagliflozin versus placebo u nemocných s diabetem mellitem 2. typu byla publikována v loňském roce. Studie zařadila 17 160 nemocných s diabetem mellitem 2. typu, kteří byli randomizováni na léčbu placebem nebo dapagliflozinem v dávce 10 mg/den. Průměrný věk nemocných byl $63,8 \pm 6,8$ let, průměrná doba trvání diabetu $11,8 \pm 7,8$ let, průměrný glykovaný hemoglobin $8,3 \pm 1,2\%$. 6 971 (40,6 %) nemocných mělo potvrzené kardiovaskulární onemocnění a 10 189 (59,4 %), mělo vícečetné rizikové faktory, 1 316 (7,7 %) nemocných mělo srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí. V primárním bezpečnostním cíli dapagliflozin prokázal noninferioritu. Dapagliflozin prokázal snížení primárního cíle výskyt velkých kardiovaskulárních příhod (8,8 % dapagliflozin a 9,4 % placebo, $p=0,17$) a prokázal nižší výskyt hospitalizací pro srdeční selhání a snížení kardiovaskulární mortality (4,9 % vs. 5,8 %, $p=0,005$). Byla snížena celková mortalita z jakékoliv příčiny 6,2 % vs. 6,6 % a prokázaný renoprotektivní efekt byl 4,3 % vs. 5,6 %. V roce 2019 byla publikována subanalýza nemocných se sníženou ejekční frakcí (< 45 %), kde dapagliflozin měl větší efekt na mortalitu i na hospitalizace pro srdeční selhání než u nemocných se zachovalou ejekční frakcí. Tento výsledek byl v roce 2019 potvrzen studií DAPA HF, která byla prezentována na Evropském kardiologickém kongrese v Paříži a očekává se, že SGLT2 mohou získat indikaci I,A pro srdeční selhání u pacientů s diabetes mellitus.

Klíčová slova: dapagliflozin, DECLARE, snížená ejekční frakce, mortalita, hospitalizace, srdeční selhání.

DECLARE study confirms cardiovascular effect of dapagliflozin

DECLARE is an international clinical trial with dapagliflozin and was published the last year. The study included 17 160 patients with diabetes mellitus type 2, who were randomised on placebo or dapagliflozin 10mg/daily. Mean age was 63.8 ± 6.8 years, mean duration of diabetes 11.8 ± 7.8 years, mean glycated haemoglobin $8.3 \pm 1.2\%$. 6 971 (40.6 %) were patients with confirmed cardiovascular disease (CVD). 10 189 (59.4 %) were patients with multiple risk factors (MRF), 1 316 (7.7 %) had low ejection fraction. In the primary safety outcome analysis dapagliflozin met the prespecified criterion for noninferiority to placebo with respect to MACE (8.8 % dapagliflozin vs 9.4 % placebo, $p=0.17$). In the primary efficacy outcome dapagliflozin did result in a lower rate of cardiovascular deaths or hospitalisation for heart failure (4.9 % vs. 5.8 %). All cause mortality was lowered 6.2 % vs. 6.6 % and renoprotective effect was seen 4.3 % vs. 5.6 %. A subanalysis in patients with reduced ejection fraction was published in the year 2019 and these patients have shown a greater effect of dapagliflozin than patients with preserved ejection fraction. These results were confirmed by the DAPA HF trial presented at European cardiology congress in Paris in September 2019 and it is supposed, that SGLT2 can get the indication I,A for patients with diabetes mellitus and heart failure with reduced ejection fraction.

Key words: dapagliflozin, DECLARE, low ejection fraction, mortality, hospitalisations, heart failure.

Americká diabetologická společnost již v roce 2018 vyzdvihuje výhody SGLT2 inhibitorů v léčbě diabetes mellitus druhého typu u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním (1, 2). V témže roce byly publikovány v časopise New England Journal of Medicine výsledky studie DECLARE

s dapagliflozinem u nemocných s diabetes mellitus v primární či sekundární prevenci ischemické choroby srdeční. Studie DECLARE zařadila 17 160 nemocných s diabetes mellitus 2. typu, kteří byli randomizováni na léčbu placebem nebo dapagliflozinem v dávce 10 mg/den (9). Studie DECLARE

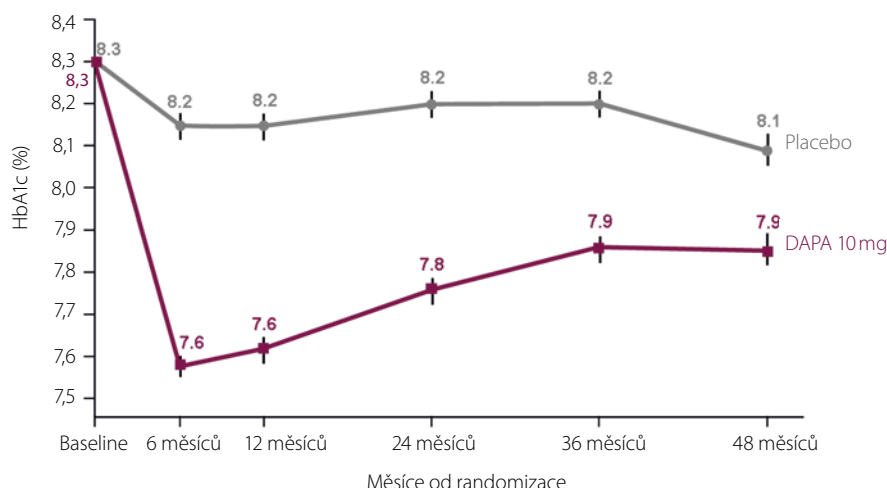
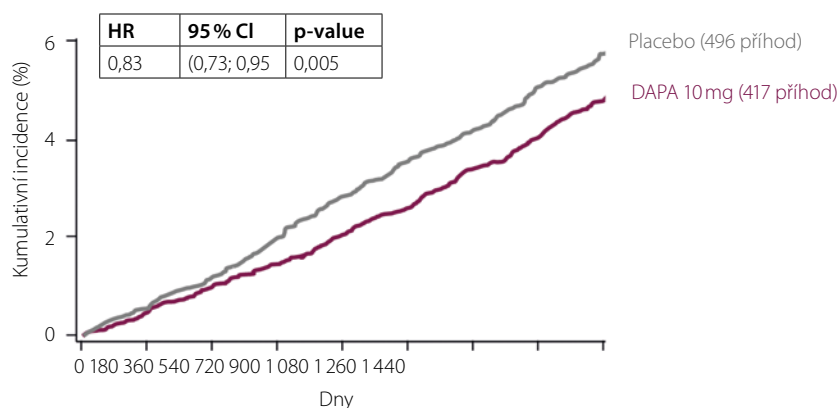
plynule navazuje na klinické studie EMPA REG OUTCOME či CANVAS (3, 4, 5, 6). Průměrný věk nemocných byl $63,8 \pm 6,8$ let, průměrná doba trvání diabetu $11,8 \pm 7,8$ let, průměrný glykovaný hemoglobin $8,3 \pm 1,2\%$. 6 971 (40,6 %) nemocných mělo potvrzené kardiovaskulární onemocnění

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, jindrich.spinar@gmail.com

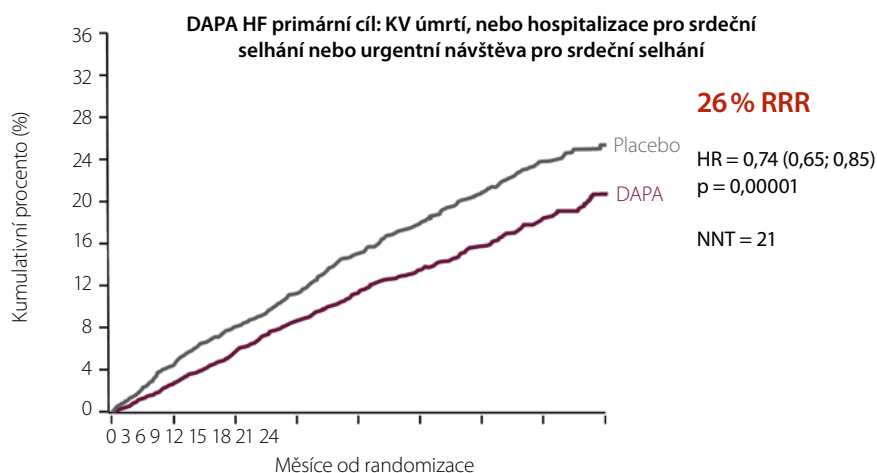
Ústav fyziologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Kamenice 753/5, 625 00 Brno

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(4): 232–234

Obr. 1. Glykovaný hemoglobin ve studii DECLAREWiviott SD, et al. Online ahead of print. *New Engl J Med* 2018.**Obr. 2.** Primární cíl mortalita a hospitalizace pro srdeční selhání ve studii DECLARE

Počet pts v riziku

DAPA 10mg 8582 8517 8415 8322 8224 8110 7970 7497 5445
 Placebo 8578 8485 8387 8259 8127 8003 7880 7367 5362

Wiviott SD, et al. Online ahead of print. *New Engl J Med* 2018.**Obr. 3.** Primární cíle ve studii DAPA HF

Počet v riziku

DAPA 2372 2305 2221 2147 2002 1560 1146 612 210
 Placebo 2371 2258 2163 2075 1917 1478 1096 593 210

DAPA – dapagliflozin; HR – Hazard Ratio; NNT – Number Needed To Treat

1. McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France.

(tzv. CVD skupina = Cardiovascular Disease Group) a 10 189 (59,4%) mělo vícečetné rizikové faktory (tzv. MRF skupina = Multiple Risk Factor Group). Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním byli častěji muži (72,1 % vs. 56,1 %) a měli podobnou délku trvání diabetes mellitus (12,0 vs. 11,7 let) (7, 8).

Ve skupině s kardiovaskulárním onemocněním byl častěji podáván metformin a sulfonyleurea než ve skupině s rizikovými faktory a byl zde také častěji podáván inzulin (44,2 vs. 36,4 %). Často byla podávána antihypertenziva, vysoké bylo především podávání betablokátorů v CVD skupině oproti MRF skupině (66,6 % vs. 32,3 %). V CVD skupině bylo taktéž více antiagregační a antikoagulační terapie (aspirin 71,1 % vs. 39,1 %, clopidogrel 24,7 % vs. 1,5 %, warfarin 6,1 % vs. 3,5 %).

Předchozí infarkt myokardu, angioplastika nebo bypass byl hlášen u 20,9 %, 21,3 % a 9,8 % z celé populace a u skupiny CVD u 51,4 %, 52,4 % a 24,1 %. Překvapivě minimální rozdíly mezi oběma skupinami byly v hodnotách krevního tlaku a lipidů. Kreatinová clearance (CrCl < 60 ml/min podle Cockcrofta Goulta) byla vylučovacím kritériem, průměrná eGFR podle MDRD kalkulace byla 86,1 ± 21,8 ml/min/1,73 m².

Během run-in periody bylo zařazeno 25 698 nemocných, ze kterých 17 160 splnilo vstupní kritéria, z toho 6 971 (40,6 %) mělo potvrzené kardiovaskulární onemocnění a 10 189 (59,4 %) mělo více rizikových faktorů. Celkem 3 962 nemocných ukončilo studii předčasně na dapagliflozinu 1 811 z 8 574 (21,1 %), na placebo 2 151 z 8 569 (25,1 %) a celková doba sledování dosáhla 69 547 patientských let.

Dapagliflozin měl pozitivní efekt na různé kardiovaskulární rizikové faktory: pacienti na dapagliflozinu měli nižší glykovaný hemoglobin (obrázek 1), během studie navíc 9,5 % nemocných na dapagliflozinu dostalo GLP1 léčbu a 11,4 % na placebo (9). Otevřenou léčbu SGLT2 dostalo na dapagliflozinu 3,4 %, zatímco na placebo 6,1 %. Nemocní na dapagliflozinu měli nižší hmotnost o 1,8 kg, nižší systolický krevní tlak o 2,7 mmHg a nižší diastolický krevní tlak o 0,7 mmHg.

Dapagliflozin splnil předdefinované kritérium pro noninferioritu pro MACE (velké kardiovaskulární příhody, kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a ischemická cévní mozková příhoda) (8,8 % vs. 9,4 %, p < 0,001 pro non inferioritu). Dapagliflozin vedl k nižšímu výskytu kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání (4,9 % vs. 5,8 %, p = 0,005) (obrázek 2). Což byla jasná superiorita pro dapagliflozin. Tento cíl byl splněn především

díky menšímu počtu hospitalizací pro srdeční selhání a tento výsledek byl podobný u nemocných s prokázaným kardiovaskulárním úmrtím (7,8% vs. 9,3%) a s vícečetnými rizikovými faktory (2,8% vs. 3,4%), kdy samozřejmě u nemocných s vícečetnými rizikovými faktory byl tento výskyt téměř 3x nižší než u nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním. U nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním byl MACE 13,9% vs. 15,3%, zatímco u nemocných pouze s rizikovými faktory se nelišil 5,3% vs. 5,2%.

Renální kompozitní cíl byl 4,3% na dapagliflozinu a 5,6% na placebo ($p < 0,01$), úmrtí byla statisticky nevýznamně nižší na dapagliflozinu 6,2% vs. 6,6%.

Během celé studie došlo k 3 724 (43,4%) nežádoucím účinkům u nemocných léčených dapagliflozinem a u 3 871 (45,2%) nemocných na placebo, z čehož jako závažné bylo hlášeno 2 925 (34,1%) na dapagliflozinu a 3 100 (36,2%) na placebo. Hypoglykemií bylo méně na aktivní léčbě: 58 (0,7%) dapagliflozin, 83 (1,0%) placebo ($p = 0,02$), naopak ketoacidóz na aktivní léčbě 27 (0,3%) resp. 12 (0,1%) ($p = 0,02$). Tento výskyt byl ale celkově tak nízký, že z něj nelze dělat větší závěry. Zhoršení renálních funkcí bylo častější na placebo, urogenitální infekce na dapagliflozinu. Fournierova gangréna (polymikrobiální infekce mužského genitálu) byla v jednom případě na dapagliflozinu a v pěti na placebo. Výskyt rakoviny močového měchýře byl v 0,3% na dapagliflozinu a v 0,5% na placebo ($p = 0,02$).

Dapagliflozin je vysoce selektivní inhibitor SGLT 2, který snižuje hyperglykémii potenciací glykosurie. Účinkuje tedy nezávisle na funkci β -buněk a doplňuje mechanismy účinku antidiabetik závislých na inzulínu s minimálním rizikem hypoglykémie. Dapagliflozin je nové, perspektivní antidiabetikum s komplexním působením a malým rizikem nežádoucích účinků, jež nepochybně významně zvýší kvalitu antidiabetické léčby.

Základní hypotéza studie DECLARE je, že zlepšení metabolických parametrů, a to jak snížení

glykémie, tak snížení tlaku a hmotnosti povede ke zlepšení (snížení) kardiovaskulárních cílů, a to jak u populace s již známým kardiovaskulárním onemocněním (CVD), tak u populace s „pouze“ rizikovými faktory (MRF). Proto bylo zařazeno 59,4% pacientů bez prokázaného kardiovaskulárního onemocnění, což odlišuje tuto studii od předchozích. Studie EMPA-REG zařadila pouze nemocné s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a program CANVAS měl 3 486 (34,4%) s pouze vícečetnými rizikovými faktory, ale bez prokázaného kardiovaskulárního onemocnění (3, 4, 5, 6).

Na základě dosavadních klinických studií současná doporučení pro léčbu diabetes mellitus doporučují SGLT2 do léčby nemocných s diabetes mellitus a prokázaným kardiovaskulárním onemocněním (1, 2). Tato nová data posouvají SGLT2 i do oblasti nemocných bez kardiovaskulárního onemocnění, ale s vícečetnými rizikovými faktory. Tomuto se věnují dva komentáře publikované v Lancetu současně se studií DECLARE, které upozorňují, že u nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním je prokázáno snížení kardiovaskulárních příhod, zatímco u nemocných s vícečetnými rizikovými faktory je prokázána nefroprotektce a snížení hospitalizací pro srdeční selhání (9, 10).

Autoři ve svých závěrech pak nastiňují i budoucnost klinického výzkumu v této oblasti a to, že SGLT2 mají důkaz na prospěšnost u nemocných se srdečním selháním a diabetes mellitus a do budoucna je třeba zjistit, zda budou účinné i u nemocných se srdečním selháním bez diabetes mellitus.

V roce 2019 byla publikována subanalýza ze studie DECLARE u nemocných se sníženou ejekční frakcí (11). 671 (3,9%) nemocných ve studii DECLARE mělo sníženou ejekční frakci a 1 316 (7,7%) nemocných mělo srdeční selhání bez znalosti ejekční frakce. 15 173 (88,4%) nemělo anamnézu srdečního selhání při vstupu do studie. Dapagliflozin snížil kardiovaskulární mortalitu a hospitalizace pro srdeční selhání více u nemoc-

ných se sníženou ejekční frakcí ($p = 0,046$), ale byl podobný u nemocných s i bez srdečního selhání u nemocných bez znalosti ejekční frakce. Hospitalizace u nemocných se sníženou ejekční frakcí byly podobné jako u nemocných bez znalosti snížené ejekční frakce, byla ale výrazněji snížena kardiovaskulární mortalita ($p = 0,012$), stejně tak byla více snížena celková mortalita ($p = 0,016$).

Na studii DECLARE navazuje studie DAPA HF prezentovaná na kongrese ESC v Paříži na začátku září 2019. Studie DAPA HF je první klinická studie s SGLT2 inhibitorem dapagliflozinem u nemocných se srdečním selháním s i bez diabetes mellitus. Studie randomizovala 4 744 nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí ($< 40\%$) na dapagliflozin 10 mg a placebo, přidané ke standardní léčbě ACE inhibitory, All antagonisty nebo sacubitril/valsartanem (94%), betablokátorům (96%) a mineralkortikoidním blokátorům (71%). Primárním cílem bylo zhoršení srdečního selhání nebo kardiovaskulární úmrtí. Průměrná doba sledování byla 18,2 měsíců. Základní charakteristika nemocných byla podobná registrům srdečního selhání a polovina nemocných (58%) neměla diabetes mellitus. Průměrný věk byl 66 let a 23% bylo žen. Průměrná ejekční frakce byla 31%, 68 resp. 67% nemocných bylo NYHA II, 31 resp. 32% NYHA III a 1% NYHA IV. Primární cíl ukazuje obrázek 3. Dapagliflozin snížil primární cíl o 26% ($p < 0,00001$). První epizoda zhoršení pro srdeční selhání byla snížena o 30% ($p < 0,00003$) a riziko kardiovaskulárního úmrtí o 18% ($p = 0,029$). O 17% bylo sníženo i riziko celkového úmrtí ($p = 0,022$). Zajímavé bylo, že nebyl rozdíl u nemocných s diabetes mellitus 2. typu, či bez diabetu.

Závěr

Dapagliflozin, jako představitel SGLT2 inhibitorů, je sice perorální antidiabetikum, do budoucna se však očekává, že by mohl získat i indikaci pro srdeční selhání u nemocných s i bez diabetes mellitus.

LITERATURA

1. American diabetes association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes care* 2018; 41 (1): 73–85
2. American diabetes association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes care* 2018; 41(1): 86–104.
3. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG outcome trial: A „Thrifty Substrate“ hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1108–1114.
4. Kvapil M. EMPA REG OUTCOME – Důkaz, že populace pacientů s diabetem se mění. *Remedia* 2016; 26: 67–72.

5. Mudaliar S, Aljo S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39 (7): 1115–1122.
6. Perkovic V, Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 691–704.
7. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants Baseline Characteristics. DOI: 10.1111/dom.13217.

8. Špinar J. Dapagliflozin a studie DECLARE – vstupní charakteristika. *Kardiologický časopis* 2018; 20 (1): 61–65.
9. Wiviott SD, Raz M, Bonaca O, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM* 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
10. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–39.
11. Kato ER, Silverman MG, Mosenzon O. Dapagliflozin and Ejection Fraction. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.