

Az SGLT2-gátló kezelés evidenciái a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség terápiájában

Sepp Róbert

Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Non-Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged

Levelezési cím: Prof. Dr. Sepp Róbert, Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Noninvazív Kardiológiai Részleg, 6725 Szeged, Semmelweis u 8., e-mail: sepprobert@gmail.com

A nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) -inhibitorok megjelenése a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) terápiájában az elmúlt évek egyik legjelentősebb és legnagyobb hatású sikertörténeteként értékelhető. Az SGLT2-gátlók hatásosságát HFrEF-ben a klinikai vizsgálatok teljes spektruma igazolja, a kardiovaszkuláris (CV) kimeneti végpontú vizsgálatok és azok alcsoportelemzéseitől kezdve, a CV-vizsgálatok metaanalízisein, „real-world” adatokon át egészen a célzott HFrEF-betegpopulációkat vizsgáló randomizált, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálatokkal bezárólag. Fenti vizsgálatok konzisztens módon igazolják az SGLT2-gátló szerek morbiditás- és mortalitáscsökkentő hatását HFrEF-betegekben, fennálló diabétesztől függetlenül. Ezen adatokon alapulva vezető szakmai szervezetek már jelenleg is ajánlásként fogalmazzák meg az SGLT2-gátlók használatát a szívelégtelenség hospitalizációjának megelőzése céljából 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegekben, illetve specifikusan a dapagliflozin vagy empagliflozin alkalmazását a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és CV-halálozás kombinált rizikójának csökkentésére tünetes HFrEF-betegekben, diabétesz fennállótól függetlenül. Az Európai Kardiológus Társaság legújabb, 2021-ben megjelenő szívelégtelenséggel kapcsolatos irányelve minden bizonnyal szintén be fogja építeni az SGLT2-gátló terápiát a HFrEF gyógyszeres kezelésének algoritmusába.

Kulcsszavak: csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség, SGLT2-gátló terápia, kardiovaszkuláris rizikó, szívelégtelenség miatti hospitalizáció

Evidence for SGLT2 inhibitor therapy in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction

The emerge of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) may be labelled as the most important and most influential success story in recent years. The effectiveness of SGLT2 inhibitors in the treatment of HFrEF are proved by the full spectrum of clinical studies, starting from cardiovascular (CV) outcome studies and their sub-group analyses, through meta-analyses of CV outcome studies and „real-world” data, ending in randomized, placebo controlled, multicentric studies assessing targeted patient populations with HFrEF. All the above studies consistently prove the effect on risk reduction regarding mortality and morbidity of SGLT2 inhibitors, independent of the diabetic status of patients. Based on this data leading scientific societies formulate recommendations even today on the use of SGLT2 inhibitors in preventing hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes, and recommend specifically dapagliflozin and empagliflozin in symptomatic patients with HFrEF, independent of their diabetic status. The newest clinical guideline on heart failure of the European Society of Cardiology, due in 2021, is also expected to make recommendations on the incorporation of SGLT2 inhibitors into the algorithm of medical treatment of heart failure.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, SGLT2 inhibitor therapy, cardiovascular risk, heart failure hospitalization

Bevezetés

A nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) -inhibitorok megjelenése a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) terápiájában az elmúlt évek egyik legjelentősebb és legnagyobb hatású sikertörténeteként értékelhető. A gyógyszercsoport rendkívül komplex hatásmechanizmus révén (1) kedvezően befolyásolja a szívelégtelenség (SzE) számos alapvető patomechanizmusát, és immáron célzott klinikai vizsgálatok által bizonyítottan, legalábbis két leginkább vizsgált hatóanyaga, a dapagliflozin és empagliflozin vonatkozásában, csökkenti a HFrEF-ben szenvedő betegek morbiditását és mortalitását (2, 3).

Az SGLT2-gátlók HFrEF-ben való alkalmazhatóságának lehetősége az antidiabetikumok kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatainak eredményei alapján merült fel. Utóbbiakra a roziglitazon SzE súlyosbodásával és az SzE miatti hospitalizáció növekedésével kapcsolatos adatok miatt kötelezték a gyógyszergyártókat, hiszen a szer első forgalomba hozatala óta ismert volt, hogy a roziglitazon alkalmazása folyadékretenciával és a szívelégtelenség dekompenzációjának fokozott kockázatával jár együtt (4). Utóbbi miatt a roziglitazon alkalmazását – már 2000-ben, amikor a roziglitazon először forgalomba hozatali engedélyt kapott – másodvonalbeli terápiára szűkítették, és szívelégtelenségben, vagy az anamnézisben előforduló szívelégtelenség esetén ellenjavallttá tették.

Az SGLT2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris (CV) biztonságossági és hatékonysági vizsgálatok egyik konzekvens észlelése volt a szívelégtelenséghez köthető végpontok, elsősorban a szívelégtelenség miatti hospitalizáció markáns csökkenése, a vizsgálatok ezen fázisában értelemszerűen diabéteszben szenvedő betegekben. Utóbbi több SGLT2-gátlóval végzett CV kimeneti végpontú vizsgálat (5–8) és azok alcsoportelemzése (9–11), a CV-vizsgálatok metaanalízise (12), majd nagyszámú betegpopuláción észlelt „real-world” adatok is (13–16) egybehangzóan igazolták. Mindezek az adatok teremtették meg a tudományos alapot arra, hogy az eredetileg antidiabetikumként kifejlesztett SGLT2-gátlók hatásosságát HFrEF-ben szenvedő betegcsoportban vizsgálják, a diabétesz fennállótól függetlenül. Utóbbi vizsgálatok a klinikai vizsgálatok hierarchiájának csúcán álló randomizált, kettős vak, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálatokban, immár célzottan, nagyszámú HFrEF-betegpopulációban igazolták két SGLT2-gátló, a dapagliflozin és empagliflozin rizikócsökkentő hatását a CV-mortalitás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció vonatkozásában (2, 3). Jelen összefoglaló közlemény nem időrendi sorrendben, hanem az evidenciaszintek evolúciójának megfelelően tekinti át az SGLT2-gátló kezelés bizonyítékait a szívelégtelenség, elsősorban a HFrEF terápiájának

vonatkozásában. Az SGLT2-gátló szerek komplex hatásmechanizmusának tárgyalása nem képezi jelen közlemény tárgyát, erről a témáról a Cardiologia Hungarica előző számában jelent meg egy részletes összefoglaló közlemény (17).

Randomizált klinikai vizsgálatok: kardiovaszkuláris kimeneti végpontú vizsgálatok primer és szekunder prevenciók betegcsoportokban

Dapagliflozin: DECLARE

A DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) vizsgálat 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegekben vizsgálta a dapagliflozin kardiovaszkuláris és renális események alakulására kifejtett hatását (18). A vizsgálatban 17 160 beteg vett részt (dapagliflozin: n=8574; placebo: n=8569), a betegek 40,6%-a szekunder prevenciók csoportba (ismert kardiovaszkuláris történet az anamnézisben), 59,4%-uk primer prevenciók csoportba (kardiovaszkuláris kockázati tényezők az anamnézisben, úm. hipertónia, dyslipidaemia vagy dohányzás) tartozott. A vizsgálatba bevont betegek 10%-ában szerepelt szívelégtelenség a kórelőzményi adatok között. Az aktív ágon a betegek a megtartott korábbi antidiabetikus kezelés mellett napi 10 mg dapagliflozint, a kontrollágon placebót kaptak. A követés tartama medián 4,2 év volt.

A dapagliflozin szignifikáns módon csökkentette a CV-halálozást vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizációt összevont, társ-elsődleges (co-primary) végpontját (4,9% vs. 5,8%, HR: 0,83; 95% CI: 0,73–0,95). A változás hátterében döntően a szívelégtelenség miatti hospitalizáció csökkenése állt (HR: 0,73; 95% CI: 0,61–0,88). A másik elsődleges végpont, a 3 pontos MACE (CV-halálozás, nem végzetes miokardiális infarktus és nem-végzetes stroke bekövetkezése) gyakorisága szignifikáns módon nem csökkent (HR: 0,93; 95% CI: 0,84–1,03). A renális események is szignifikánsan csökkentek, a mellékhatások között a dapagliflozinon a ketoacidózis és a genitális mikotikus infekciók szignifikánsan gyakoribb előfordulását észlelték (7).

A DECLARE-vizsgálat szívelégtelen betegek alcsoportját elemző analízisében (10) a dapagliflozin hatásait a tanulmányba bevont HFrEF-es (EF <45%, 671 beteg, a teljes vizsgálati populáció 3,9%-a) és nem HFrEF-es (EF >45%, vagy nem szívelégtelenségben szenvedő) diabéteszes betegek között hasonlították össze. Az eredmények alapján a dapagliflozint szedő HFrEF-betegekben a CV-halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció összetett végpontja 38%-os csökkenést mutatott (HR: 0,62; 95% CI: 0,45–0,86) szemben a nem HFrEF-csoportban talált 12%-os csökkenéssel (HR: 0,88; 95% CI: 0,66–1,17). A HFrEF-alcsoportban mind a CV-halálozás (HR: 0,55; 95% CI: 0,34–0,90),

mind az összhalálozás (HR: 0,59; 95% CI: 0,40–0,88) szignifikánsan csökkent a dapagliflozint kapó csoportban (16).

Empagliflozin: EMPA-REG OUTCOME

AZ EMPA-REG OUTCOME-vizsgálat az empagliflozin kardiovaszkuláris eseményekre (CV-halálozás, nem-végzetes miokardiális infarktus és nem-végzetes stroke) gyakorolt hatását elemezte (19). A vizsgálatban 2-es típusú diabéteszben szenvedő, CV-kockázat szempontjából szekunder prevenció csoportba tartozó, kórtörténetükben ismert kardiovaszkuláris eseménnyel/betegséggel (koszorúér-betegség, előzetes miokardiális infarktus, instabil angina, perifériás obliteratív érbetegség) rendelkező betegek vettek részt. Valamennyi beteg standard diabétesz terápiája mellé a betegek 10 mg vagy 25 mg empagliflozint vagy placebo-t kaptak (empagliflozin 10 mg: n=2345, empagliflozin 25 mg: n=2342, placebo: n=2333). A követés tartama medián 3,1 év volt.

Empagliflozin mellett szignifikánsan kevesebb CV-esemény következett be; az elsődleges végpontként meghatározott CV-halálozás, nem-végzetes miokardiális infarktus és nem végzetes stroke bekövetkeztét tekintve 14%-os relatív kockázatcsökkenés mutatkozott az empagliflozin javára (HR: 0,86; 95%-os CI: 0,74–0,99). Utóbbit döntően a CV-halálozás csökkenése okozta, ebben a tekintetben a relatív kockázatcsökkenés 38% volt (HR: 0,62; 95%-os CI: 0,49–0,77), hasonlóan előnyösen alakult az összhalálozás (HR: 0,68; 95% CI: 0,57–0,82) és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció (HR: 0,65; 95% CI: 0,50–0,85). A 10 mg és 25 mg empagliflozin kardiovaszkuláris eseményekre gyakorolt hatása lényegében azonos mértékű volt. Az aktív ág számos renális kimeneteli végpontra (kialakuló vagy romló nephropathia, macroalbuminuriába történő progresszió, szérumkreatinin megkettőződése, vesepótló-kezelés megkezdése) is előnyösen hatott. A mellékhatások között az empagliflozin mellett nagyobb arányban jelentkező genitális infekció előfordulása érdemel említést. A hypoglykaemia-események alakulása terén a vizsgálati csoportok között nem mutatkozott értékelhető különbség (8).

Az EMPA-REG OUTCOME szívelégtelen betegek alcsoportját elemző analízisében (9) annak a 706 betegnek (a teljes vizsgálati betegpopuláció 10,1%-a) az adatait elemezték, akik a vizsgálati megítélés alapján szívelégtelenségben szenvedtek. A szívelégtelenség miatti hospitalizáció és CV-halálozás szignifikánsan alacsonyabb arányban fordult elő az empagliflozincsoportban (5,7% vs. 8,5%; HR: 0,66; 95% CI: 0,55–0,79). Empagliflozin mellett a további SzE kimeneteli végpontok (SzE miatti hospitalizáció vagy halálozás: 2,8% vs. 4,5%; HR: 0,61; 95% CI: 0,47–0,79), illetve a bármely ok miatti hospitalizáció (36,8% vs. 39,6%; HR: 0,89; 95% CI: 0,82–0,96) is kedvezőbben alakultak. Az empagliflozinnak fenti hatása független volt a kovariánsoktól.

Canagliflozin: CANVAS

A canagliflozinnal folytatott CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) Program a canagliflozin kardiovaszkuláris biztonságosságát és renális hatásait megítélő vizsgálat volt (20). A vizsgálatban összesen 10 142 felnőtt, 2-es típusú diabéteszben szenvedő beteg vett részt (betegek 65,6%-ának kórelőzményében szerepelt ismert kardiovaszkuláris betegség). A standard antidiabetikus terápia mellett canagliflozint (napi 1×100 vagy 1×300 mg, n=5795), a kontrollágon (n=4347) placebo-t kaptak. A követés mediántartama 3,6 év volt.

Az elsődleges összevont végpont (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke) kockázatának esélyhányadosa 0,86 (95% CI: 0,75–0,97) volt. Az első másodlagos végpontként meghatározott összmortalitást tekintve a két csoport között szignifikáns különbség nem volt, a hierarchikus tesztelésre való tekintettel a további analízisek tekintetében szignifikanciaszintet nem közöltek. A vizsgálatban az egyes renális végpontokban észlelt változás (szérumkreatinin kétszeres növekedése, végstádiumú veseelégtelenség, renális eredetű halál, eGFR csökkenésének üteme, albuminuria kialakulása) a canagliflozin előnyére utalt. A mellékhatásokat illetően a canagliflozinágon az alsóvégtagi, döntően disztális amputációk gyakoribb voltát figyelték meg, a csonttörések kockázata is értékelhetően nagyobb volt (6).

Az CANVAS Program szívelégtelen betegek alcsoportját elemző analízisében (11) 1461 (a teljes vizsgálati betegpopuláció 14,4%-a) szívelégtelen beteg (vizsgálói megítélés alapján) adatait elemezték. Összességében, a CV-halálozás és SzE miatti hospitalizáció szignifikánsan csökkent a canagliflozincsoportban (16,3 vs. 20,8/1000 betegév; HR: 0,78; 95% CI: 0,67–0,91), csakúgy, mint SzE miatti halálozás és hospitalizáció (HR: 0,70; 95% CI: 0,55–0,89) vagy a SzE miatti hospitalizáció önmagában (HR: 0,67; 95% CI: 0,52–0,87).

Ertugliflozin: VERTIS-CV

Az ertugliflozinnal kapcsolatban a VERTIS-CV (Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial) vizsgálatban elemezték a készítmény kardiovaszkuláris biztonságosságát (21). A vizsgálatban 2-es típusú diabéteszben szenvedő, CV-kockázat szempontjából szekunder prevenció csoportba tartozó, kórtörténetükben ismert kardiovaszkuláris eseménnyel/betegséggel (koszorúér-betegség, előzetes miokardiális infarktus, instabil angina, perifériás obliteratív érbetegség) rendelkező betegek vettek részt. A betegek standard diabéteszterápiája mellé a betegek 5 mg vagy 15 mg ertugliflozint vagy placebo-t kaptak. A vizsgálatba 8246 beteget randomizáltak, a követés tartama medián 3,5 év volt.

Az ertugliflozin- és placebo csoport között az elsődleges végpont tekintetében (3 pontos MACE: kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem

végzetes stroke) statisztikailag szignifikáns non-inferioritás volt kimutatható (11,9% vs. 11,9%, HR: 0,97; 95,6% CI: 0,85–1,11). A CV-halálozás és SzE miatti hospitalizáció eseményrátája nem különbözött szignifikáns mértékben (8,1% vs. 9,1%, HR: 0,88; 95,8% CI: 0,75–1,03). A hierarchikus tesztelés miatt statisztikailag nem elemzett, másodlagos végpontként meghatározott SzE miatti hospitalizáció jelentős csökkenés mutatott a kezelt csoportban (HR: 0,70, 95% CI: 0,54–0,90), míg az összhálalozás nem változott lényegesen (HR: 0,93; 95% CI: 0,80–1,08) (5).

Kardiovaszkuláris kimeneti végpontú randomizált klinikai vizsgálatok metaanalízise primer és szekunder prevenció betegecsoportokban

A DECLARE eredményeinek publikálásával egy időben a Lancet-ben jelent meg az SGLT2-gátlókkal folytatott addigi nagy tanulmányok (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE) metaanalízisének eredményei (12). A három vizsgálat összevonásával 34 322 beteg adatait elemezték [szekunder prevenció csoport, n=20 650 (60,2%), primer prevenció csoport, n=13 672 (39,8%)]. Összességében véve SGLT2-gátlók mellett a MACE csökkenése 11% volt (HR: 0,89; 95% CI: 0,83–0,96). A csökkenés kizárólag a szekunder prevenció csoportban mutatkozott (HR: 0,86; 95% CI: 0,80–0,93), a primer prevenció csoportban érdemi csökkenés (HR: 1,00; 95% CI: 0,87–1,16) nem volt kimutatható.

Az SzE miatti hospitalizációt tekintve az SGLT2-gátlók szignifikánsan, 23%-kal csökkentették a CV-halálozás vagy az SzE miatti hospitalizáció összevont végpontját (HR: 0,77; 95% CI: 0,71–0,84), és 31%-kal az SzE miatti hospitalizáció egyedi végpontját (HR: 0,69; 95% CI: 0,61–0,79). A CV-halálozás vagy az SzE miatti hospitalizáció összevont végpontjának relatív kockázata a szekunder prevenció csoportban 24%-kal (HR: 0,76; 95% CI: 0,69–0,84), a primer prevenció csoportban 16%-kal (HR: 0,84; 95% CI: 0,69–1,01) csökkent. A szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázata szempontjából a primer és a szekunder prevenció csoportban egyformán hatásos volt az SGLT2-gátló kezelés. A metaanalízis adatai alapján a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát az SGLT2-gátlók jobban csökkentették alacsonyabb eGFR esetén.

„Real-world” adatok: primer és szekunder prevenció betegecsoportok

Dapagliflozin: CVD-REAL, CVD-REAL Nordic
A nagy betegszámú, multicentrikus, retrospektív CVD-REAL (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors) „való világ” vizsgálatban az újonnan indított SGLT2-gátlók

hatásosságát hasonlították össze más antidiabetikumokkal diabéteszes betegcsoportban (14). A vizsgálatban hat ország (Egyesült Államok, Egyesült Királyság, Svédország, Norvégia, Dánia, Németország) 309 046 betegének adatait elemezték, a betegek 13%-ának a kórtörténetében szerepelt igazolt CV-alapbetegség. Az SGLT2-ágon az addigi bázisterápia mellé újonnan indított SGLT2-gátló készítményt kaptak a betegek (n=154 528), míg a másik ágon (n=154 928) más, de szintén újonnan indított antidiabetikus kezelésben részesültek a betegek. A betegek 42%-a dapagliflozin, 53%-a canagliflozin és 5%-a empagliflozinkezelésben részesült. A vizsgálatban az SzE miatti hospitalizáció rizikója 39%-kal (HR: 0,6; 95% CI: 0,51–0,73), az összhálalozás kockázata 51%-kal (HR: 0,49; 95% CI: 0,41–0,57), a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és az összhálalozás összevont kockázata pedig 46%-kal (HR: 0,54; 95% CI: 0,48–0,60) csökkent az SGLT2-gátlóval kezelt betegeknél (12).

A skandináv államok (Dánia, Norvégia, Svédország) adatai alapján végzett CVD-REAL Nordic tanulmányban (amelyben az SGLT2-ágon a betegek 94%-a dapagliflozint kapott), a primer összetett végpontok tekintetében az eredmények hasonlóak voltak az eredeti tanulmányhoz (13, 16). A dapagliflozinágon átlagban 1 éves követés után a MACE 21%-kal (HR: 0,79; 95% CI: 0,67–0,94), a szívelégtelenség miatti hospitalizáció 38%-kal (HR: 0,62; 95% CI: 0,50–0,77), az összhálalozás pedig 41%-kal (HR: 0,59; 95% CI: 0,49–0,72) csökkent a DPP4-gátlót szedő betegekhez képest.

A CVD-REAL 2-vizsgálat az első vizsgálatnál azonos kivitelezésű vizsgálat volt, amelyet Japán, Dél-Korea, Szingapúr, Izrael, Ausztrália és Kanada adatbázisának felhasználásával végeztek. Az eredmények hasonlóak voltak a CVD-REAL eredményeihez (15).

Empagliflozin: EMPRISE

Az EMPRISE (EMPagliflozin compARative effectiveness and SafEty) az empagliflozin hatékonyságának és biztonságosságának igazolására irányuló „real-world” vizsgálat volt, amelyet az Egyesült Államokban végeztek három adatbázisból azonosított, „propensity-score matching” alapján homogenizált, 2-es típusú diabéteszben szenvedő 16 443 beteg 2014–2016 közötti adatainak elemzésével (22). A vizsgált betegek kb. 25%-ának volt megelőzően CV-betegség az anamnézisében.

Sitagliptinnel összehasonlítva, az empagliflozincsoportban az elsődleges kiíró diagnózisként meghatározott SzE miatti hospitalizáció rizikója 50%-kal (HR: 0,50; 95% CI: 0,28–0,91), a bármely kiíró diagnózisként meghatározott SzE miatti hospitalizáció rizikója pedig 49%-kal (HR: 0,51; 95% CI: 0,39–0,68) csökkent, a medián 5,3 hónapos utánkövetés alatt. Az anamnézisükben SzE diagnózissal rendelkező betegekben a relatív rizikó 46-39%-kal csökkent (23).

Randomizált klinikai vizsgálatok: csökkent ejekciós frakcióval járó (HFrEF) betegcsoportban

Dapagliflozin: DAPA-HF

A DAPA-HF-vizsgálat (Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure) egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálat volt, amelyben a dapagliflozin hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták HFrEF-ben szenvedő, optimalizált terápia alatt álló betegekben (2). A betegek az aktív ágon (n=2373) napi 10 mg dapagliflozint, a kontrollágon (n=2371) placebót kaptak, a vizsgálatba bevont betegek mindössze 45%-a volt diabéteszes.

Az átlagosan 18 hónapos követési időt követően a dapagliflozinágon az elsődleges végpontként meghatározott CV-halálozás vagy az SzE súlyosbodása (SzE miatti hospitalizáció vagy SzE miatti sürgős orvosi ellátás) szignifikáns, 26%-os relatív kockázatcsökkenést mutatott (HR: 0,74; 95% CI: 0,65–0,85). A végpontkompozitok közül a CV-halálozás relatív kockázatcsökkenése 18% (HR: 0,82; 95% CI: 0,69–0,98), az SzE súlyosbodásának relatív kockázatcsökkenése 30% (HR: 0,70; 95% CI: 0,59–0,83) volt. A primer végpont rizikójának csökkenése közel azonos volt a diabéteszben szenvedők (HR: 0,75; 95% CI: 0,63–0,90) és a nem diabéteszesek (HR: 0,73; 95% CI: 0,60–0,88) csoportjában. A másodlagos végpontként meghatározott ösztörtalitás a dapagliflozinágon szintén szignifikánsan, 17%-kal csökkent (HR: 0,83; 95% CI: 0,71–0,97) (2).

Az adverz események (exsiccosis, hypoglykaemia, veseelégtelenség) gyakorisága nőtt az életkorral, azonban egyik sem volt szignifikánsan gyakoribb az aktív ágon. Ugyancsak nem volt különbség a két ág között a tolerabilitás és a biztonságosság tekintetében.

Empagliflozin: EMPEROR-Reduced

Az EMPEROR-Reduced- (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) vizsgálatban az empagliflozin hatásosságát vizsgálták HFrEF-ben szenvedő szívelégtelen betegekben (3). A kettős vak, randomizált, multicentrikus vizsgálatba NYHA II-IV. stádiumú, 40% alatti ejekciós frakciójú HFrEF-betegeket randomizáltak (n=3730). A szívelégtelenség optimalizált terápia mellett az aktív ágon (n=1863) a betegek 10 mg empagliflozint kaptak. Az utánkövetés medián időtartama 16 hónap volt.

Az elsődleges kompozit végpont (CV-halálozás vagy SzE miatti hospitalizáció) előfordulási gyakorisága szignifikánsan csökkent az empagliflozinágon (19,4% vs. 24,7%; HR: 0,75; 95% CI: 0,65–0,86). Az empagliflozin hatékonysága azonos volt a diabéteszes és a nem-diabéteszes csoportban. Az SzE miatti összes hospitalizáció végpontjában az empagliflozinágon 30%-os relatív kockázatcsökkenést lehetett észlelni (HR 0,70; 95% CI: 0,58–0,85). A vizsgálat vesevégpontjai (az átlagos

eGFR éves csökkenése, súlyos renális kimenetel) is kedvezőbbek voltak az empagliflozinágon. Az összhálózás szignifikánsan nem különbözött a két csoportban (HR: 0,92; 95% CI: 0,77–1,10). Genitális infekció gyakrabban fordult elő az empagliflozinágon (3).

SGLT2-gátló kezelés a klinikai ajánlásokban

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) és az Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes, EASD) közös irányelve a diabétesz és a kardiovaszkuláris betegségek ellátásáról 2019-ben jelent meg (24). Az irányelv már külön fejezetben tárgyalja a szívelégtelenség kezelésével kapcsolatos ajánlásokat diabéteszes betegekben és IA indikációval javasolja az SGLT2-gátlókat (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) diabéteszben szenvedő betegeknél a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatának csökkentése céljából.

Az ESC Szívelégtelenség Társasága (Heart Failure Association, HFA) 2018-ban publikált (25), a diabétesz és a szívelégtelenség együttes kezeléséről szóló „ESC HFA position statement”-je rövid időn belül két frissítéssel is átesett, először 2020 februárjában (26), majd 2020 októberében (27). A HFA a 2020 októberében kiadott állásfoglalásában a következő ajánlást adja:

- A canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, vagy ertugliflozin konzisztens módon igazolta, hogy hatásosak az SzE hospitalizációjának megelőzése céljából 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegekben, igazolt CV-betegség vagy magas CV-rizikó esetén. Fenti célra a felsorolt szerek a javasoltak.
- Dapagliflozin vagy empagliflozin javasolt az SzE miatti hospitalizáció és CV-halálozás kombinált rizikójának csökkentésére tünetekkel rendelkező, az ajánlásokban javasolt gyógyszeres terápia alatt álló HFrEF-betegeknél, a 2-es típusú diabétesz fennállától függetlenül.

Az ESC új szívelégtelenséggel kapcsolatos irányelve 2021-ben várható, amely feltehetően a bővülő eredmények tükrében fentiekhez hasonló módon már be fogja építeni az SGLT2-gátló terápiát a HFrEF gyógyszeres kezelésének algoritmusába diabétesz fennállától függetlenül. A nemzetközi szakmai ajánlásokban megfogalmazott terápiai algoritmus változását pedig remélhetőleg Magyarországon is követi majd az új indikáció befogadása és a szerek támogathatóságának megváltozása.

Összefoglalás

Az SGLT2-gátlók hatásosságát HFrEF-ben a klinikai vizsgálatok teljes spektruma igazolja, a CV kimeneti végpontú vizsgálatok és azok alcsoportelemzéseitől kezdve, a CV-vizsgálatok metaanalízisein, „real-world” adatokon át egészen a célzott HFrEF-betegpopulációkat vizsgáló randomizált, placebokontrollált, multicentrikus

vizsgálatokkal bezárólag. Fenti vizsgálatok konzisztens módon igazolják az SGLT2-gátló szerek morbiditás- és mortalitáscsökkentő hatását HFrEF-betegekben, fennálló diabétesztől függetlenül. Ezen adatokon alapulva vezető szakmai szervezetek már jelenleg is ajánlasként fogalmazzák meg az SGLT2-gátlók használatát az SzE hospitalizációjának megelőzése céljából 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegekben, illetve specifikusan a dapagliflozin vagy empagliflozin alkalmazását az SzE miatti hospitalizáció és CV-halálozás kombinált rizikójának csökkentésére tünetes HFrEF-betegekben, diabétesz fennálltától függetlenül. Az ESC új szívelégtelenséggel kapcsolatos irányelve várhatóan szintén be fogja építeni az SGLT2-gátló terápiát a HFrEF gyógyszeres kezelésének algoritmusába.

Nyilatkozat

A közlemény megjelenését az AstraZeneca Kft. támogatta. A cikkben megfogalmazottak a szerző saját véleményét tükrözik. Az AstraZeneca Kft. az általa forgalmazott készítmények alkalmazását csak az érvényes hazai alkalmazási előírásoknak megfelelően javasolja.

Irodalom

1. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018; 61(10): 2108–17. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>
2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
3. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
4. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 370(9593): 1129–36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61514-1)
5. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
6. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
9. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2016; 37(19): 1526–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>
10. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019; 139(22): 2528–36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>
11. Radholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation* 2018; 138(5): 458–68. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222>
12. 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 cardio-

vascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393(10166): 31–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)

13. Birkeland KI, Jorgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(9): 709–17. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30258-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30258-9)
14. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136(3): 249–59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>
15. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(23): 2628–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.009>
16. Persson F, Nystrom T, Jorgensen ME, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(2): 344–51. <https://doi.org/10.1111/dom.13077>
17. Szekeres ZsJ, Stolz T, Szabados E. A nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátlók a diabétes mellitus kezelésén túl. *Cardiologia Hungarica* 2020; 50: 372–7. DOI: 10.26430/CHUNGARICA.2020.50.5.372
18. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J* 2018; 200: 83–9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.012>
19. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 102. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-102>
20. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(3): 387–93. <https://doi.org/10.1111/dom.12829>
21. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of Ertugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J* 2018; 206: 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.08.016>
22. Paterno E, Najafzadeh M, Pawar A, et al. The EMPagliflozin comparative effectiveness and Safety (EMPRISE) study programme: Design and exposure accrual for an evaluation of empagliflozin in routine clinical care. *Endocrinol Diabetes Metab* 2020; 3(1): e00103. <https://doi.org/10.1002/edm2.103>
23. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. *Circulation* 2019; 139(25): 2822–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>
24. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
25. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20(5): 853–72. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1170>
26. Seferovic PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(2): 196–213. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1673>
27. Seferovic PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology update on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure (an update on the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology). *Eur J Heart Fail* 2020. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2026>