

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest

Az SGLT-2-gátlók diabetológián túlmutató előnyei

Jermendy György dr.

Összefoglalás

Az SGLT-2-gátlók kardiovaszkuláris és renális előnyeire a 2-es típusú cukorbetegség körében végzett biztonságossági vizsgálatok (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE, VERTIS CV) eredményei hívták fel a figyelmet. Ehhez csatlakoztak később azok a vizsgálatok, amelyeket közvetlenül a szívelégtelenség, illetve az időült vesebetegség befolyásolásának megítélése érdekében terveztek (cukorbetegség és nem cukorbetegség körében). A jelenlegi közlemény az SGLT-2-gátlókkal kapcsolatos új klinikai tanulmányok eredményeit tekinti át, kitérve arra, hogy ennek nyomán hogyan újult meg a klinikai gyakorlat. Az új adatok megalapozták a szakmai irányelvek módosulását is. Napjainkban annak vagyunk szemtanúi, hogy az SGLT-2-gátlók az eredetileg csak diabetológusok által használt antihyperglykaemiás szerekből speciális kardiológiai és nefrológiai indikációval is rendelkező készítményekké válnak.

■ **Kulcsszavak:** diabetes mellitus, orális antidiabetikumok, SGLT-2-gátlók, antihyperglykaemiás kezelés, kardiovaszkuláris kockázat, szívelégtelenség, időült vesebetegség

SGLT-2-inhibitors with benefits beyond diabetes mellitus

Summary: In the last couple of years, cardiovascular safety trials (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE, VERTIS CV) suggested beneficial effects of SGLT-2-inhibitors beyond the treatment of type 2 diabetes. Subsequently, randomized clinical trials were designed and initiated to detect specific cardiovascular and renal effects of SGLT-2-inhibitors in patients with and without type 2 diabetes. In this paper, results of recent randomized clinical trials performed with SGLT-2-inhibitors in patients with chronic heart failure or kidney disease (\pm diabetes) are reviewed. The documented cardiac and renal benefits of SGLT-2-inhibitors substantiated the modification of clinical guidelines regarding the treatment of patients with chronic heart failure or kidney disease. Undoubtedly, SGLT-2-inhibitors have been evolving from glucose-lowering agents to a therapy for patients with chronic heart failure or kidney disease, even in the absence of type 2 diabetes.

■ **Key words:** diabetes mellitus, oral antidiabetic drugs, SGLT-2-inhibitors, antihyperglycaemic treatment, cardiovascular risk, heart failure, chronic kidney disease

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (N°5) 299–307. 2021. december

DOI: 10.24121/dh.2021.20

Rövidítések

CKD: időült vesebetegség (chronic kidney disease); **ESC:** Európai Kardiológusok Társasága (European Society of Cardiology); **HFrEF:** csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction); **NYHA:** New York-i Szív Szövetség (New York Heart Association)

Közlésre érkezett: 2021. szeptember 21. • Közlésre elfogadva: 2021. november 4.

A szerző levelezési címe: Prof. dr. Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet
1106 Budapest, Maglódi út 89–91.
E-mail: gyjermendy@gmail.com

Az SGLT-2-gátló készítményekkel már számottevő saját tapasztalatokat szerezhettünk, hiszen a dapagliflozin 2013-ban vált elérhetővé, piaci bevezetése után röviddel megjelent az empagliflozin is. A canagliflozint Európában regisztrálták, de hazánkban nem kezdték el forgalmazni, így ez a készítmény nem áll a hazai betegek rendelkezésére. Az ertugliflozint 2017-ben regisztrálták, hazánkban az SGLT-2-gátlók harmadik képviselőjeként vált elérhetővé. A sotagliflozin nincs forgalomban.

Az SGLT-2-gátló készítményekkel szerzett hazai tapasztalatokat az erre a célra szervezett szakmai megbeszélésen 2017-ben, majd 2019-ben összegezhetjük.^{1,2} A VII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2017-ben, majd a VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2020-ban – többek között – megfogalmazta a cukorbetegség ellátásával kapcsolatos célokat, kitérve a kardiovaszkuláris szempontból előnyös antihyperglykaemiás kezelés jelentőségére.^{3,4} A felnőttkorban észlelt cukorbetegséggel kapcsolatos hazai egészségügyi szakmai irányelv 2020-ban megújult, korábbi ajánlásai módosultak.⁵

Az SGLT-2-gátlók diabetológián túlnyúló előnyeire a T2DM-es betegek körében végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok hívták fel a figyelmet, ehhez csatlakoztak később azok a tanulmányok, amelyeket közvetlenül

a szívelégtelenség, illetve a CKD befolyásolásának megítélése érdekében terveztek (cukorbeteg és nem cukorbeteg körében). A jelenlegi közlemény az SGLT-2-gátlókkal kapcsolatos új klinikai tanulmányok eredményeit tekinti át, kitérve arra, hogy ennek nyomán hogyan újultak meg a korábbi szakmai irányelvek.

Kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok

Az SGLT-2-gátlók korábban publikált kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatait (2015: EMPA-REG OUTCOME – empagliflozin, 2017: CANVAS Program – canagliflozin, 2018: DECLARE – dapagliflozin) 2020-ban az ertugliflozinnal végzett VERTIS CV eredményeivel egészültek ki. Ennek nyomán már lehetőség nyílt a négy tanulmány (1. táblázat) összegző jellegű áttekintésére is.⁶

A négy vizsgálat legkonzisztensebb eredménye a szívelégtelenség miatti hospitalizáció visszaszorítása terén mutatkozott, mind a négy készítmény esetében markáns, statisztikailag jól értékelhető relatív kockázat-csökkenés volt detektálható. A négy vizsgálat eredményéből megállapítható, hogy az SGLT-2-gátló készítmények csoportjára jellemző tulajdonságként értékelhető a renális protekciót biztosító hatás is. Három vizsgálatban az összetett renális végpont statisztikailag jól értékelhetően

1. táblázat. Az SGLT-2-gátlók kardiovaszkuláris biztonságosságát megítélő vizsgálatok alapadatai ($\bar{x} \pm SD$)

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE	VERTIS-CV
Vizsgált készítmény (vs. placebo)	empagliflozin	canagliflozin	dapagliflozin	ertugliflozin
Bevont betegek száma (n)	7020	10 142	17 160	8246
Férfiak aránya (%)	71,5	64,2	62,6	70,0
Életkor (év)	63,1 \pm 8,6	63,3 \pm 8,3	63,9 \pm 6,8	64,4 \pm 8,1
Diabetes tartama (év)	nincs adat	13,5 \pm 7,8	11,8 \pm 7,8	12,9 \pm 8,3
HbA _{1c} (%)	8,1 \pm 0,8	8,2 \pm 0,9	8,3 \pm 1,2	8,3 \pm 0,9
BMI (kg/m ²)	30,6 \pm 5,3	32,0 \pm 5,9	32,1 \pm 6,0	32,0 \pm 5,4
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	74 \pm 21	76,5 \pm 20,5	85,2 \pm 21,8	76,0 \pm 20,9
eGFR <60 ml/min/1,73 m ² (%)	25,9	20,1	7,4	21,9
Kardiovaszkuláris betegség (%)	100,0	65,6	40,6	100,0
Miokardiális infarktus (%)	47	29,2	20,9	47,9
Stroke (%)	23	12,8	6,5	21,0
Perifériás artériás érbetegség (%)	21	20,8	6,0	18,8
Szívelégtelenség (%)	10,1	14,4	9,9	23,7

BMi: testtömegindex (body mass index); eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate)

csökkent, a VERTIS CV vizsgálatban ugyan a statisztikai erő épp elveszett, de az eGFR-érték időbeni lefutását is tekintve az előnyös renális hatás az ertugliflozin esetében is klinikailag nyilvánvaló.⁶

Diabetológián túlnyúló klinikai vizsgálatok

Az elmúlt két évben több, kardiológiai és nefrológiai indíttatású klinikai tanulmány zárult, ezeket célszerű együtt áttekinteni, miután a CKD önmagában komoly kardiovaszkuláris kockázati tényezőként értékelendő. Érdekes röviden megemlíteni az SGLT-2 és SGLT-1 duális gátlását biztosító sotagliflozinnal kapcsolatos eredményeket is, mert azok értékesen bővítették ismereteinket – noha a készítmény nincs forgalomban.

DAPA-HF (2019; dapagliflozin vs. placebo)

A DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure trial) multicentrikus, a véletlen besorolás elvét követő, kettős vak, placebokontrollos, 3-as fázisú vizsgálatot a dapagliflozin (vs. placebo) hatékonyságának és biztonságosságának megítélése érdekében végezték csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFrEF) \pm T2DM-ben szenvedő betegek körében.⁷ Az aktív ágon (n=2373) a betegek napi 10 mg dapagliflozint, a kontroll ágon (n=2371) placebót kaptak, a szívelégtelenségben szokásos kezelés fenntartása mellett. A vizsgálat elsődleges összevont végpontjaként a kardiovaszkuláris halál vagy a szívelégtelenség rosszabbodása (szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy szívelégtelenség miatti sürgős orvosi ellátás) szerepelt. A követés tartama medián 18,2 hónap volt. A beválasztott betegek 45%-a (n=2137) szenvedett T2DM-ben. A dapagliflozin (vs. placebo) az elsődleges végpont relatív kockázatát 26%-kal csökkentette (HR: 0,74; 95%-os CI: 0,65–0,85; p=0,00001). A kardiovaszkuláris halálozás relatív kockázat-csökkenése 18% (HR: 0,82; 95%-os CI: 0,69–0,98; p=0,029), a szívelégtelenség rosszabbodásának relatív kockázat-csökkenése 30% (HR: 0,70; 95%-os CI: 0,59–0,83; p=0,00003) volt. Az elsődleges végpont relatív kockázat-csökkenése közel azonos volt a T2DM-ben szenvedők (HR: 0,75; 95%-os CI: 0,63–0,90) és nem szenvedők (HR: 0,73; 95%-os CI: 0,60–0,88)

körében. A DAPA-HF az első tanulmány, amely igazolta, hogy SGLT-2-gátló készítmény (adott esetben dapagliflozin) szívelégtelenséget vagy a kardiovaszkuláris halálozás kockázatát csökkentő markáns hatása nemcsak T2DM-ben szenvedők, hanem abban nem szenvedők körében is igazolható.

CREDENCE (2019; canagliflozin vs. placebo)

A CREDENCE vizsgálatot (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) kifejezetten a canagliflozin renális hatásának megítélése érdekében folytatták.⁸ A véletlen besorolás elvét követő, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatot T2DM-ben és CKD-ben szenvedő betegek körében végezték, beválasztási kritérium volt az eGFR 30–90 ml/min/1,73 m² értéke, az albuminuria jelenléte (albumin/kreatinin hányados 300–5000 mg/g) és a betegek RAS (renin-angiotenzin-rendszer)-gátló kezelése. A tanulmányt idő előtt zárták a független értékelő bizottság véleménye nyomán, miután az aktív ágon megfigyelt jó eredményből adódóan a további folytatás nem volt indokolt. A zárásig összesen 4401 beteget randomizáltak, a követési idő medián 2,62 év volt. Az aktív ágon (n=2202) a betegek napi 100 mg canagliflozint kaptak, az összehasonlító ágon (n=2199) placebo szerepelt, megtartott korábbi antidiabetikus kezelés mellett. Az aktív (vs. placebo) ágon az elsődleges összevont végpont (dialízis, transzplantáció, eGFR-érték <15 ml/min/1,73 m², szérumkreatinin kettőzödése, renális vagy kardiovaszkuláris halál) relatív kockázata 30%-kal csökkent (kockázati arány: 0,70; 95%-os CI: 0,59–0,82; p=0,00001). Canagliflozin (vs. placebo) mellett számos további kimeneteli esemény (renális összetett végpont, 3 pontos MACE, szívelégtelenség miatti hospitalizáció) statisztikailag értékelhető módon csökkent. Amputáció vagy csonttörések vonatkozásában a két csoport érdemben nem különbözött egymástól.

DAPA-CKD (2020; dapagliflozin vs. placebo)

A DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) a véletlen besorolás elvét követő, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálat volt, melyet 2017. február 2. és 2020. június 12. között végeztek.⁹

A beválasztási kritériumok az alábbiak voltak: felnőtt betegek (\pm T2DM), akiknél az eGFR értéke 25–75 ml/min/1,73 m² és a vizelet albumin/kreatinin hányadosa 200–5000 mg/g volt. A betegek a beválasztás előtt legalább 4 hétig stabil dózisban ACE-gátlót vagy ARB-t szedtek. A betegek az aktív ágon napi 10 mg dapagliflozint, a kontroll ágon placebót kaptak a korábbi kezelés fenntartása mellett.

Az aktív ágon 2152 beteg, a placebo ágon szintén 2152 beteg szerepelt. A betegbevonást 2020. április 3-án lezárták, miután az adatokat ellenőrző független bizottság nyilvánvaló hatásosságra utaló adatokat látott, s a további folytatást indokolatlannak tartotta. A követés medián tartama 2,4 év volt.

Elsődleges végpont (legalább 50%-os eGFR-csökkenés, végstádiumú veseelégtelenség kialakulása, renális vagy kardiovaszkuláris eredetű halál) a dapagliflozin ágon 197 beteg (9,2%) esetében, a placebo ágon 312 betegnél (14,5%) fordult elő (HR: 0,61; 95%-os CI: 0,51–0,72; $p < 0,001$). Kiemelendő, hogy a T2DM „igen-nem” analízise szerint a kockázati arány közel azonos és meggyőző volt (T2DM igen: HR: 0,64, 95%-os CI: 0,52–0,79; T2DM nem: HR: 0,50, 95%-os CI: 0,35–0,72). A másodlagos végpont (összevont renális kimeneteli események: legalább 50%-os eGFR-csökkenés, végstádiumú veseelégtelenség kialakulása vagy renális eredetű halálozás) alakulása a dapagliflozin (vs. placebo) előnyét dokumentálta (HR: 0,56; 95%-os CI: 0,45–0,68; $p < 0,001$). A szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy kardiovaszkuláris eredetű halál összevont végpontjának alakulása is a dapagliflozin (vs. placebo) előnyét igazolta (HR: 0,71; 95%-os CI: 0,55–0,92; $p = 0,009$). Az összhálaózás alakulása szintén a dapagliflozin (vs. placebo) előnye mellett szólt (HR: 0,69; 95%-os CI: 0,53–0,88; $p = 0,004$).

EMPEROR-Reduced (2020; empagliflozin vs. placebo)

Az EMPEROR-Reduced vizsgálatban (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) az empagliflozint tesztelték (placebóval szemben) idült szívelégtelenségben szenvedő (\pm T2DM) egyének körében.¹⁰ A kettős vak, a véletlen besorolás elvét követő, esemény-vezérelt vizsgálatban felnőtt (életkor ≥ 18 év), csökkent ejekciós frakcióval rendelkező, idült szívelégtelenségben (HFrEF: NYHA

II.-III.-IV. stádium; ejekciós frakció $\leq 40\%$) szenvedő betegek ($n=3730$) vettek részt. Valamennyi beteg a szívelégtelenség miatt elfogadott gyógyszeres/műszeres kezelésben részesült, az aktív ágon ($n=1863$) a betegek e mellett napi 10 mg empagliflozint kaptak, a kontroll ágon ($n=1867$) placebo szerepelt. A követés medián tartama 16 hónap volt.

Az elsődleges összevont végpont (kardiovaszkuláris halál vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció) előfordulási gyakorisága az empagliflozint kapók körében 19,4%, a placebóval kezelték között pedig 24,7% volt (HR: 0,75; 95%-os CI: 0,65–0,86; $p < 0,001$). Az elsődleges végpont alakulását döntően a szívelégtelenség miatti hospitalizáció csökkenése magyarázta (HR: 0,69; 95%-os CI: 0,59–0,81), de ahhoz a kardiovaszkuláris halálozás végpontjában megfigyelt változás is hozzájárult (HR: 0,92; 95%-os CI: 0,75–1,12). Az empagliflozin hatékonysága az elsődleges végpontot tekintve azonos volt a diabetesben szenvedők és nem szenvedők körében. A másodlagos végpontként szereplő szívelégtelenség miatti összes (első és ismételt) hospitalizáció végpontjában az empagliflozint kapók csoportjában 30%-os relatív kockázat-csökkentést lehetett dokumentálni (HR: 0,70; 95%-os CI: 0,58–0,85; $p < 0,001$). Az átlagos eGFR éves csökkenése alacsonyabb volt az empagliflozin vs. placebo ágon ($-0,55$ vs. $-2,28$ ml/min/1,73 m²; $p < 0,001$). Súlyos renális kimenetelre utaló klinikai vagy laboratóriumi adat (dialízis, vesetranszplantáció, tartós eGFR-csökkenés) értékelhetően ritkábban fordult elő az empagliflozin vs. placebo ágon (HR: 0,50; 95%-os CI: 0,32–0,77).

Az EMPEROR-Reduced vizsgálat eredményei azt dokumentálták, hogy az empagliflozin előnyös a szívelégtelenségben szenvedők körében, függetlenül a T2DM jelenlététől vagy hiányától. A készítmény renális protekciót biztosít, lassítja az eGFR-csökkenés mértékét. Ezek az előnyös tulajdonságok a szívelégtelenség viszonylag súlyosabb formáiban, illetve előrehaladottabb renális károsodás (alacsonyabb eGFR) esetén is igazolhatók.

EMPEROR-Preserved (2021; empagliflozin vs. placebo)

Az EMPEROR-Preserved vizsgálatban (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction)

az empagliflozint tesztelték (placebóval szemben) idült szívelégtelenségben szenvedő (\pm T2DM) egyének körében.¹¹ A kettős vak, a véletlen besorolás elvét követő, esemény-vezérelt vizsgálatban felnőtt (életkor ≥ 18 év), megtartott ejekciós frakcióval rendelkező, idült szívelégtelenségben szenvedő (HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; NYHA II–IV stádium; ejekciós frakció $>40\%$) betegek ($n=5988$, átlagos életkor: 72 év) vettek részt. Valamennyi beteg a szívelégtelenség miatt elfogadott gyógyszeres/műszeres kezelésben részesült, az aktív ágon a betegek e mellett napi 10 mg empagliflozint kaptak, a kontroll ágon placebo szerepelt. A bevont betegek 49%-a diabetesben szenvedett. Elsődleges összetett végpontként a kardiovaszkuláris halál vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció előfordulását értékelték.

Az eredményeket az ESC kongresszusán ismertették 2021. augusztus 27-én, az írásos változat aznap megjelent.¹² A vizsgálat elsődleges végpontjában a relatív kockázat-csökkenés (empagliflozin vs. placebo) 21% volt (HR: 0,79; 95%-os CI: 0,69–0,90; $p<0,001$). Ezt a kockázatcsökkenést döntően a szívelégtelenség miatti hospitalizáció csökkenése magyarázta. A kockázatcsökkenés hasonló jellegű volt diabetesben szenvedők és nem szenvedők körében. A másodlagos végpontként szereplő szívelégtelenség miatti összes (első és ismételt) hospitalizáció végpontjában az empagliflozint kapók csoportjában 27%-os relatív kockázat-csökkenést lehetett dokumentálni (HR: 0,73; 95%-os CI: 0,61–0,88; $p<0,001$). A vizsgálat értékesen egészíti ki az EMPEROR-Reduced vizsgálat eredményét, s igazolja, hogy az empagliflozin kedvező hatását szívelégtelenségben szenvedők körében mind csökkent, mind megtartott ejekciós frakció esetén várhatjuk.

SOLOIST-WHF, SCORED (2021; sotagliflozin vs. placebo)

A SOLOIST-WHF vizsgálat (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure) igazolta, hogy T2DM-es betegek romló szívelégtelensége esetén az intézeti elbocsájtást megelőzően vagy röviddel azt követően alkalmazott sotagliflozin (placebóhoz viszonyítva) csökkenti a kardiovaszkuláris halálozás, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció

és sürgős orvosi vizit szükségességének összevont végpontját.¹³ A SCORED vizsgálat (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk) eredményei dokumentálták, hogy CKD-ben (\pm albuminuria) szenvedő T2DM-es betegek körében a sotagliflozin (placebóhoz viszonyítva) csökkenti a kardiovaszkuláris halálozás, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a sürgős orvosi vizit szükségességének összevont végpontját, de a kezelés mellékhatásokkal jár.¹⁴

A sotagliflozin fejlesztésében fő szerepet játszó cég érdekűlása folytán mindkét tanulmányt a tervezett idő előtt bezárták, a rendelkezésre álló eredményeket – az eredeti elsődleges végpont bizonyos módosításával – azonban közzétették.

A megújult nemzetközi szakmai irányelvek ajánlásai

Diabetológiai szakmai irányelvek

Nemzetközi vonatkozásban számunkra az ADA-EASD 2018. évi konszenzusriportja, illetve annak 2019. évi megújítása,^{15,16} legújabbán pedig az ADA 2021. évi szakmai ajánlása a mérvadó.¹⁷ Az újdonságok – a korábbi változatokhoz képest – az alábbiak szerint foglalhatók össze:

Az elsőként választandó antidiabetikum a metformin – ezen a téren nincs változás. Ha a glykaemiás kezelési célt a metformin-monoterápia (megfelelő életmód-terápia mellett) nem biztosítja, akkor a kezelésben tovább kell építkezni. Ezen a téren új ajánlasként jelent meg, hogy ez esetben elsősorban az atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegség, a CKD és a szívelégtelenség jelenlétét/hiányát kell mérlegelni. Az antihyperglykaemiás gyógyszeres kezelésnek tartalmaznia kell bizonyított kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA készítményt olyan T2DM-es betegek esetében, akiknél dokumentált az atherosclerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegség jelenléte. Ha szívelégtelenség vagy CKD uralja a kórképet, akkor olyan SGLT-2-gátló készítmény ajánlott, amely bizonyítottan csökkenti a szívelégtelenséget vagy a CKD progresszióját. Ha ezen esetekben SGLT-2-gátló nem választható

kontraindikáció vagy az eGFR értéke miatt, akkor GLP-1-RA készítményt célszerű választani.

A mérlegelési körülményektől függően a terápia módosítása (SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA beépítése) akkor is indokolt, ha a HbA_{1c}-érték alapján a beteg glykaemiás kontrollja ugyan megfelelő, de a korábbi kezelés a kardiológiai és renális szempontból előnyös készítményeket nem tartalmazta.

Kardiológiai jellegű szakmai irányelvek

ESC 2019. évi szakmai útmutatója (az EASD-vel kollaborációban)

Diabetológiai vonatkozásban újdonság a kardiovaszkuláris kockázatbesorolás (stratifikáció) szemlélete és ezzel összefüggésben a T2DM gyógyszeres kezelési stratégiája¹⁸ (a kockázatbesorolást a 2020-ban megújult hazai szakmai irányelv átvette).

Diabetesben a kardiovaszkuláris kockázat három fokozata különítendő el: igen nagy, nagy és mérsékelt kockázat (2. táblázat).

Az ajánlás szerint T2DM-ben igen nagy vagy nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén első gyógyszeres kezelésként (metformin helyett) kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező készítményt (SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA) indokolt választani. Kezdő metforminterápia csak akkor indokolt, ha a betegnél nem igazolható igen nagy vagy nagy

kardiovaszkuláris kockázat. Ha a terápia metforminnal indult, akkor kettős kombinációs kezelésre áttéréskor második szerként kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező készítményt (SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA) ajánlott választani.

ESC 2021. évi szakmai útmutatója: a szívelégtelenség diagnózisa és terápiaja

Újdonságként megjelent, hogy az SGLT-2-gátló dapagliflozin és empagliflozin a HFrEF kezelésében – a diabetes jelenlétől vagy hiányától függetlenül – a gyógyszeres terápia alapvető készítményévé vált (a már korábban is használatos ACE-gátló vagy ARNI [angiotenzinreceptor-neprilizin-gátló: sacubitril/valsartan), bétablokkoló és MRA [mineralokortikoidreceptor-agonista] készítmények mellett).¹⁹ Az ajánlás erős (IA), miután az előnyös hatást a DAPA-HF és az EMPEROR-Reduced eredményei dokumentálták. Az SGLT-2-gátlók 2021-ben a szívelégtelenség konzervatív kezelésében merőben új lehetőséget nyitottak meg, célszerű a rendelkezésre álló hatástani csoportok együttes alkalmazásával kezelni a betegeket.²⁰

Nefrológiai jellegű szakmai irányelvek

ERA-EDTA (European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association – Európai Vese Társaság, Európai Dialízis és Transzplantációs Társaság) munkacsoportjának konszenzusnyilatkozata, 2019

A szakmai ajánlás határozottan állást foglalt az SGLT-2-gátlók és a GLP-1-RA-k preferált alkalmazásával kapcsolatban CKD-vel kísért T2DM-ben.²¹ Külön algoritmusábrán tüntetik fel a teendőket azon betegek számára, akik metformint kapnak, vagy akiknél metformin intolerancia/kontraindikáció áll fenn és nincsenek célértékre kezelve (HbA_{1c} >7,0%): ez esetben kardio- és nefroprotektív dokumentált előnnyel rendelkező SGLT-2-gátló adása javasolt. Külön szerepelnek a teendők azon betegek számára, akik célértéken vannak ugyan (HbA_{1c} <7,0%) szulfanilurea vagy metformin mellett, de a terápiás kombináció nem tartalmaz SGLT-2-gátlót vagy GLP-1-RA-t: ez esetben valamelyik korábbi antidiabetikum SGLT-2-gátlóra történő cseréjét javasolják.

2. táblázat. Kardiovaszkuláris kockázati kategóriák cukorbetegségben

Igen nagy kockázat	• Cukorbetegség és igazolt kardiovaszkuláris betegség vagy más célszervkárosodás* vagy három vagy több nagy kockázati tényező** vagy korán kialakult T1DM, hosszú (>20 év) betegségstartammal
Nagy kockázat	• Cukorbetegség ≥10 év betegségstartammal célszervkárosodás nélkül, de más kockázati tényezővel
Mérsékelt kockázat	• Fiatalkorú cukorbeteg (T1DM <35 év vagy T2DM <50 év) 10 évnél rövidebb betegségstartammal, más kockázati tényezők nélkül

* proteinuria, vesefunkció-károsodás: eGFR <30 ml/min/1,73 m², balkamra-hypertrophia, vagy retinopathia

** életkor (T1DM: >35 év 10 évnél hosszabb betegségstartammal, T2DM: >50 év 10 évnél hosszabb betegségstartammal), hypertonia, dyslipidaemia, dohányzás, elhízás

Hazai szakmai irányelv (2020)

A felnőttkorban észlelt cukorbetegség gondozásáról szóló hazai szakmai irányelv 2020-ban megújult. A T2DM kezelésében az irányelv harmonizál a nemzetközi ajánlásokkal. A T2DM-ben észlelhető legfontosabb klinikai kórformák, szövődmények kezelésében ajánlott gyógyszeres kezelést a szakmai irányelv külön táblázatban is megjelenítette (3. táblázat). Látható, hogy a kardiometabolikus szemléletű kockázatbecslés és terápiavezetés nyomán az SGLT-2-gátlók és a GLP-1-receptoragonisták a gyógyszeres kezelésben – a korábbiakhoz képest – sokkal gyakrabban választandók.⁵

Gyakorlati megfontolások

Az SGLT-2-gátlókkal végzett újabb keletű, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok rövid időn belül megváltoztatták a klinikai gyakorlatot és megalapozták a szakmai irányelvek módosítását. A T2DM antihyperglykaemiás kezelésének megválasztásakor meghatározóvá vált a kardiovaszkuláris kockázat becslése, a szívelégtelenség és a CKD jelenlétének/hiányának vizsgálata. Az SGLT-2-gátló készítmények alapvetően preferálandó választást jelentenek metformin-monoterápia után akkor, ha az adott betegnél a szívelégtelenség enyhítése vagy a renális funkció megőrzése prioritást jelent.

Az SGLT-2-gátlók előnyös hatással vannak az atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegség szekunder prevenciója terén. Az SGLT-2-gátlók nem növelik a hypoglykaemia-kockázatot, alkalmazásuk során testsúlycsökkenés is remélhető, a gyakorlatban ezek a tulajdonságok is előnyt jelentenek a betegek számára.

Az előnyök mellett a gyakorlatban a potenciális mellékhatásokra is figyelemmel kell lenni. A vulvovaginitis/balanitis mycoticus kellemetlen, de ártalmatlan mellékhatásként jelentkezhet a betegek néhány százalékában, a tünetek jelentkezősekor nem érdemes az adott készítmény további adását erőltetni. Az euglykaemiás (normális vagy alig emelkedett vércukorértékkel kísért) ketoacidózis ritka, de olykor súlyos is lehet, kialakulására inkább inzulinnal kezelt betegek körében lehet számítani. Az alsó végtagi minor amputációk számának növekedését először canagliflozin mellett figyelték meg, később azonban egymástól eltérő adatokat is közöltek.

Az utóbbi egy-két évben annak vagyunk tanúi, hogy az antihyperglykaemiás szerként induló SGLT-2-gátló készítmények túlnőnek a diabetológián, és diabetestől függetlenül az atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegségek, a szívelégtelenség és a CKD kezelésének alapgyógyszerévé válnak.^{22,23} A dapagliflozin és az empagliflozin felhasználási területének bővülése (tünetekkel járó, csökkent ejekciós frakciójú, krónikus szívelégtelenségben

3. táblázat. Preferálandó antidiabetikus terápia 2-es típusú diabetesben a 2020-as hazai szakmai irányelv szerint

Kardiovaszkuláris megbetegedés vagy nagy/igen nagy kockázat esetén	MET + GLP-1-RA (liraglutid, semaglutid, dulaglutid) MET + SGLT-2-G (empagliflozin, dapagliflozin)
Szívelégtelenség esetén	MET + SGLT-2-G (empagliflozin, dapagliflozin)
Fokozott hypoglykaemia-kockázat esetén	MET + GLP-1-RA MET + SGLT-2-G MET + DPP-4-G MET + inzulinanalógok (ha inzulinterápia szükséges)
Testsúlyfelesleg/elhízás esetén	MET + GLP-1-RA MET + SGLT-2-G
Veseptekció érdekében	MET + SGLT-2-G MET + GLP-1-RA
Hypertonia esetén (de: a hypertóniát antihypertensív szerrel kell kezelni)	MET + GLP-1-RA MET + SGLT-2-G
Financiális gondok esetén	MET + SU MET + humán inzulin

Az antidiabetikumok alkalmazhatósága függ a vesefunkciótól (az eGFR értéktől). A hatástani csoportok/készítmények felsorolása nem jelent sorrendiséget. MET: metformin; SU: szulfanilurea; DPP-4-G: DPP-4-gátló; SGLT-2-G: SGLT-2-gátló; GLP-1-RA: GLP-1-receptoragonista

szenvedő felnőttek kezelésére) már bekerült az alkalmazási előírásba, miután a megfelelő tanulmányok jó eredménnyel zárultak. A dapagliflozin esetében az alkalmazási előírásban már a CKD is szerepel az indikációk között. A legújabb, 2021-ben napvilágot látott, szívelégtelenséggel foglalkozó ESC szakmai irányelvben az SGLT-2-gátlók már a szívelégtelenség kezelésében az elsők között választandó készítmények között szerepelnek.

Az SGLT-2-gátlók alkalmazását antihyperglykaemiás szerként – a bevezetés utáni években – GFR 60 ml/min felett lehetett megkezdni, s fel kellett függeszteni, ha az érték tartósan 45 ml/min alá csökkent. A szívelégtelenségi és renális indítatású klinikai tanulmányok nyomán ez a helyzet megváltozott, elsőként a dapagliflozin esetében 2021 augusztusában, mikor is az alkalmazási előírásban csak annyi megkötöttség szerepel, hogy

a készítmény GFR 25 ml/min alatt nem adható, megjegyezve, hogy az antihyperglykaemiás hatás gyengül a csökkenő (<45 ml/min) GFR esetén. Az empagliflozin alkalmazási előírása is kiegészült: szívelégtelenség indikációval (T2DM-ben vagy anélkül) a 10 mg-os készítmény eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² értéknél alkalmazható, kontraindikációt csak a <20 ml/min/1,73 m² érték jelent.

A fentiek nyomán kézenfekvő, hogy az SGLT-2-gátlók eddigi sikertörténete tovább tart, a dokumentált előnnyel rendelkező képviselőik alkalmazása egyre szélesebb betegkörben válik indokolttá és lehetségessé. Napjainkban annak vagyunk szemtanúi, hogy az SGLT-2-gátlók az eredetileg csak diabetológusok által használt antihyperglykaemiás szerekből a kardiológusok és nefrológusok által is preferált, speciális kardiológiai és nefrológiai indikációval is bíró készítményekké válnak.

Irodalom

- Jermendy Gy, Lengyel Cs, Várkonyi T, Wittmann I, Kempler P: SGLT-2-gátlók (gliflozinok) a 2-es típusú diabetes kezelésében – új ismeretek, hazai gyakorlat 2017-ben. *Metabolizmus* 2017; 15: 326-331.
- Jermendy Gy, Lengyel Cs, Várkonyi T, Wittmann I, Kempler P: SGLT-2-gátlók a 2-es típusú diabetes mellitus terápiajában – update 2019 végén. *Metabolizmus* 2019; 17: 279-286.
- Jermendy Gy, Lengyel Cs, Várkonyi T: Kardiovaszkuláris kockázat és új, innovatív antidiabetikumok. Szemléletváltás a 2-es típusú diabetes kezelésében. *Metabolizmus* 2018; 16: 17-21.
- Wittmann I, Kempler P: Kardiovaszkuláris kockázat cukorbetegségben és antidiabetikumok kardiovaszkuláris hatása. *Metabolizmus* 2021; 19(VIII. MKKK különszám): 61-63.
- Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórszűréséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: Jermendy Gy, irta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Lengyel Cs, Várkonyi T, Winkler G, Wittmann I). *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(3): 119-204. DOI: 10.24121/dh.2020.14
- Jermendy Gy: SGLT-2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok 2-es típusú diabetesben – négy nagy tanulmány eredményeinek összefoglalása. *Metabolizmus* 2020; 18: 193-198.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
- Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J et al.; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators: Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1279-1287. DOI: 10.1002/ehf.1596
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451-1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators: Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 117-128. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SCORED Investigators: Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129-139. DOI: 10.1056/NEJMoa2030186
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kerman WN, Mathieu C, Mingrone G, et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701. DOI: 10.2337/dci18-0033
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al.; 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43: 487-493. DOI: 10.2337/dci19-0066
- American Diabetes Association: Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S111-S124. DOI: 10.2337/dc21-S009
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Cieriello A, Delgado V, et al.; ESC Scientific Document Group: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368

20. Bauersachs J: Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J* 2021; 42: 681-683. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1012
21. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, et al.: SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 208-230. DOI: 10.1093/ndt/gfy407
22. Jermendy Gy: Kardiológiai vonatkozású diabetológiai újdonságok. *Cardiologia Hungarica* 2018; 48: 151-161.
23. Jermendy Gy: SGLT-2-gátlók – diabetológián túlmutató előnyökkel rendelkező antihyperglykaemiás szerek. *Cardiologia Hungarica* 2021; 51: 39-48.