

Komplex terápiás védelem SGLT-2-gátlókkal – fókuszban a vese

LÉGRÁDY Péter

SZTE, SZAOK, SZAKK, Belgyógyászati Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS – Már az EMPA-REG Outcome vizsgálatban látszott, hogy az empagliflozinkezelés mellett a cardiovascularis (10,5% vs. 12,1%) és a renalis (1,7% vs. 3,1%) kimenetel is jobb volt a placebóval szemben. Az empagliflozinnek a kedvező hatásai konzisztensek voltak a KDIGO kockázati kategóriákban. Az egyéb SGLT-2-gátlókkal végzett CVOT-vizsgálatok is ígéretes renoprotektív eredményekkel zárultak. Ezek is az SGLT-2-gátlás kedvező hatását mutatták renalis kimenetekre 2TDM-betegeknél, függetlenül a vesefunkciótól vagy a glykaemiás státustól. Az SGLT-2-gátlókkal dedikált renalis végpontú klinikai vizsgálatokat is szerveztek. Ezek a vizsgálatok megerősítették az SGLT-2-gátlók nefroprotektív hatását. Az EMPA-KIDNEY vizsgálatban a krónikus vesebetegségben szenvedő betegek széles körében, akiknél fennállt a betegség progressziójának kockázata, az empagliflozinterápia a vesebetegség progressziójának vagy a szív- és érrendszeri okok miatti halálozásnak az alacsonyabb kockázatát eredményezte, mint a placebo. Ez a vizsgálat abban is különbözik – előnyére – a többi vizsgálatától, hogy olyan krónikus vesebetegeket vontak be, akik a korábbi SGLT-2-gátló vizsgálatokban alulreprezentáltak voltak. Bizonyította, hogy az empagliflozin 20 ml/perc/1,73 m² vesefunkcióig biztonságosan alkalmazható.

Kulcsszavak: SGLT-2-gátló, empagliflozin, renalis, nefroprotektív

Complex therapeutic protection with SGLT2 inhibitors, focusing on the kidney

Légrady P.

Summary – In the EMPA-REG Outcome trial, it was already observed that cardiovascular (10.5% vs. 12.1%) and renal (1.7% vs. 3.1%) outcomes were better with empagliflozin treatment compared to placebo. The favorable effects of empagliflozin were consistent across the KDIGO risk categories. CVOT trials conducted with other SGLT2 inhibitors also concluded with promising renoprotective results. These studies also showed the favorable effects of SGLT2 inhibition on renal outcomes in patients with type 2 diabetes, regardless of kidney function or glycemic status. Dedicated renal outcome clinical trials have been conducted with SGLT2 inhibitors. These trials confirmed the nephroprotective effects of SGLT2 inhibitors. In the EMPA-KIDNEY trial, among a broad range of patients suffering from chronic kidney disease with a risk of disease progression, empagliflozin therapy resulted in a lower risk of kidney disease progression or cardiovascular death compared to the placebo. This study also differs – to its advantage – from other trials by including chronic kidney disease patients who were underrepresented in previous SGLT2 inhibitor studies. It has been demonstrated that empagliflozin can be safely used down to a kidney function of 20 mL/min/1.73 m².

Keywords: SGLT2 inhibitor, empagliflozin, renal, nephroprotective

Bevezetés

A krónikus vesebetegség (KVB) egyre nagyobb kihívást jelent világszerte, azt lehet mondani, hogy egy globális egészségügyi probléma. Ebben több tényező is szerepet játszik. A várható magasabb élettartam mellett a legfontosabb kockázati tényezőknek, például magasvérnyomás-betegség (HT), diabetes mellitus (DM), valamint obesitas előfordulása és megjelenése folyamatosan növekszik. Így

a KVB által érintett betegek száma növekedik. 2019-ben úgy becsülték, hogy 2017-re a világ lakosságának >10%-a (körülbelül 844 millió ember) szenvedett valamilyen KVB-ben (1). A GBD (Global Burden of Disease) 2020-ban megjelent adatai szerint 2017-ben világszerte 697,5 millió (9,1%) KVB-beteg volt, Közép-Európában 14 millió, ezen belül pedig Magyarországon közel 1,3 millió (2).

A KVB előfordulása nőknél gyakoribb, a vizsgálatoknak a kétharmadában a női prevalencia dominált (3).

Levelezési cím:

Dr. Légrady Péter,
SZTE, SZAOK, SZAKK,
Belgyógyászati Klinika;
6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.
E-mail: legrazy.peter@med.u-szeged.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.27.033>

Hypertonia és Nephrologia
2023;27(6):282-7.

A krónikus vesebetegség meghatározása

A klinikai gyakorlatban széles körben a becsült glomerularis filtrációs ráta (bGFR) meghatározásán alapul a vesefunkció megítélése. Ez alapján a vesefunkciót öt csoportba lehet sorolni, amelyek mindegyike megfeleltethető a KVB egyes stádiumainak (4). A bGFR az első stádiumtól romlik a legrosszabb, az ötödik stádiumig (1. táblázat). A 60 ml/perc/1,73 m² érték a második stádium alsó határa.

A KVB diagnózisa akkor állítható fel, ha a vese szerkezeti és/vagy funkcionális eltérése három hónapnál hosszabb ideje fennáll és hatása van az egyén egészségére (5). Mit is jelent ez a klinikai gyakorlatban?

1. Ha a bGFR <60 ml/perc/1,73 m² három hónapnál hosszabb ideig (többszöri mérések alkalmával is), akkor egyéb eltérés hiányában is fennáll a KVB.
2. Ha az albuminuria kóros mértékű – azaz a vizelet albumin/kreatinin hányados (UACR) >30 mg/g (vagy meghaladja a helyi laboratórium referenciaértékét), akkor függetlenül a bGFR értékétől fennáll a KVB.
3. Ha a vizeletüledék eltér a normális variánstól – microhaematuria esetén alsó húgyúti eredetet ki kell zárni –, bGFR-től függetlenül szintén KVB-ről beszélhetünk.
4. Ha a képalkotó és/vagy a szövettani vizsgálat a vese vonatkozásában kóros eredményt mutat, szintén a bGFR-től függetlenül, a KVB diagnózisa felállítható.
5. Veseátültetett beteg kóros bGFR- és/vagy vizeleteltérés hiányában is KVB-betegnek számít.

Bár egy hétköznapi labormeghatározásról van szó, egy friss magyar közleményben arról számoltak be, hogy egy regionális felmérésben 2011–2019 között 296 781 egyén közül csupán 31,3%-nál történt bGFR-mérés és csak 6,4%-nál végeztek albuminuriameghatározást. Ezek között a szerzők 13 596 (14,0%) KVB-beteget azonosítottak a laboratóriumi határértékek alapján (6).

A krónikus vesebetegség okai

Primer vesebetegségek esetén az eltérés a veséből indul ki, míg egyéb – úgynevezett szisztémás (például cardiovascularis [KV], autoimmun stb.) – betegségekben a vese funkcionális és/vagy szerkezeti eltérése csak következményes jellegű, ilyenkor szekunder vesebetegségről beszélünk (4).

A KVB leggyakoribb oka világszerte a DM. Régebben a második leggyakoribb oka a HT volt, és a glomerulonephritisek (GN) csak a harmadik helyen álltak. De friss adatok szerint a HT (18%) és a GN (18%) egyforma gyakorisággal állnak a második helyen – még mindig a DM leggyakoribb (42%) –, az egyéb okok (22%) csak ez után következnek (7). Egy friss magyar vizsgálatban a krónikus vesebetegek 70,2%-a volt hypertóniás és csak 41,5%-a cukorbeteg (6).

Krónikus vesebetegség és a cardiovascularis rizikó

Az alacsony GFR önmagában magas KV kockázatot jelent. Minél alacsonyabb a GFR, annál nagyobb a kockázata a KV okból bekövetkező halálzásnak, a krónikus szívelégtelenségnek (HF), a szívinfarktusnak, a stroke-nak vagy akár csak a pitvarfibrillációnak (8–10).

Krónikus vesebetegség és a cukorbetegség

A cukorbetegség előfordulásának növekedésével arányosan növekszik a cukorbetegséghez kapcsolódó KVB, még akkor is, ha nem minden esetben nyer szövettani megerősítést a diabeteses vesebetegség (DVB). Ez azért fordulhat elő, mert esetleg nem történik vesebiopszia, vagy pedig azért, mert nincsenek a KVB-beteg szövettani mintájában erre utaló eltérések. A gyakorlatban csupán abból az okból, mert igazolódik egy KVB, sokszor nem indikálnak orális cukorterhelést. Az Egyesült Államokban a cukorbetegséggel élő felnőttek közül minden ötödik nem tud a diagnózisáról (11). A KVB előfordulási gyakorisága a cukorbeteg körében több mint 25%, ráadásul becslések szerint a cukorbeteg 40%-ában alakul ki előbb vagy utóbb KVB az élete során (12). Becslések szerint 2021-ben 537 millió ember élt cukorbetegséggel, és várhatóan ez a szám 2045-re tovább fog növekedni, körülbelül 784 millióig (13). A DVB akár 16 évvel rövidítheti meg az élettartamot (14).

Krónikus vesebetegség és a szívelégtelenség

A HF világszerte vezető haláloki tényező (15). A diagnózis, a prognosztikai besorolás és a terápia kiválasztásának a sarokköve a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) meghatározása (16).

1. táblázat. Az EMPA-KIDNEY vizsgálat elsődleges és másodlagos végpont eredményei

	Elsődleges végpont	Másodlagos végpont		
	KVB progressziója vagy KV halálzás	Bármilyen ok miatt kórházi felvétel	Kórházi felvétel HF miatt vagy KV halálzás	Bármilyen ok miatti halálzás
Empagliflozin 10 mg (n=3304)	13,1%	24,8%	4,0%	4,5%
Placebo (n=3305)	16,9%	29,2%	4,6%	5,1%
p-érték	<0,001	0,003	0,15	0,21

Az LVEF alapján a HF-nek három megjelenési formája van: HF csökkent ($\leq 40\%$) ejekciós frakcióval (HFrEF), HF enyhén csökkent ($41\text{--}49\%$) ejekciós frakcióval (HFmrEF) és HF megtartott ($\geq 50\%$) ejekciós frakcióval (HFpEF) (17). A HF és a KVB egymással okozati összefüggésben is állhatnak, ez a közös klinikai megjelenési formájuk az úgynevezett cardiorenalis szindróma (KRSZ). A KRSZ számos akut és krónikus állapotot jelent, ahol az elsődleges szervkárosodás akár a szív, akár a vese is lehet. Az aktuális felosztás (öt típus) a patofiziológia kronológiája szerint épül fel (18).

Az SGLT-2-gátlók

A florizin egy természetes vegyület, amely a nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT) fehérje nem szelektív gátlója. Először 1835-ben izolálták az almafa gyökerének kérgéből. Fontos szerepet játszott annak a felderítésében, hogy a vese hogyan vesz részt a glükóz felszívódásának mechanizmusában, és kezdeti bizonyítékot szolgáltatott arra vonatkozóan, hogy az SGLT-receptor gátlása a DM-kezelés egyik célpontja lehet (19). Majd 1995-ben először leírták a szelektív SGLT-2-gátlót is (20). A vese glomerulusai által filtrált cukrot a proximális tubulusok teljesen reabszorpciós kapacitást, megjelenik a cukor a vizeletben. A cukor legtöbbször a nátriummal együtt szívódik vissza. Ebben a folyamatban vesznek részt az SGLT-receptorok a proximális csatornában (90%-ban SGLT-2 és 10%-ban SGLT-1). Az SGLT-2-gátlók 2013-tól sorban egymás után kapták meg a 2-es típusú DM (2TDM) kezelésére az amerikai egyesült államokbeli Élelmiszer és Gyógyszer Engedélyeztetési Hivatal (FDA) engedélyét (kanagliflozin 2013. március, dapagliflozin 2014. január, empagliflozin 2014. augusztus, ertugliflozin 2017. december) (20).

Az SGLT-2-gátlók azonban túlmutatnak a glykaemiás kontrollon, egyéb önálló KV és renalis indikációkkal is rendelkeznek, az orális antidiabetikumok közül egyedülként. A DM-vizsgálatok után és azokkal együtt előbb a HFrEF-, majd a HFpEF-betegekben, végül a KVB-betegekben végzett randomizált és nem randomizált vizsgálatokban bizonyították a vércukorcsökkentő hatástól független előnyös tulajdonságaikat (20).

Az empagliflozin

Az empagliflozinnal is számos mérföldkő vizsgálat történt (EMPA-REG OUTCOME, $n=7020$; EMPEROR-REDUCED, $n=3730$; EMPEROR-PRESERVED, $n=5988$; EMPA-AF, $n=400$; EMMY, $n=476$; EMPACT-MI, $n=3312$; EMPULSE, $n=530$) (21, 22).

Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálat

Az EMPA-REG OUTCOME egy 2TDM-betegekben végzett CVOT (KV kimenetelű) vizsgálat volt, az empagliflozinnal végzett első ilyen jellegű (23). Összesen 7020 beteget randomizáltak napi 1×10 mg ($n=2345$), napi 1×25 mg ($n=2342$) empagliflozin szedésére, illetve placebo- és standard terápia ($n=2333$) ágra. A betegek átlagéletkor 63,1 év volt, az átlagos glikált hemoglobinnal (HbA_{1c}) 8,1% volt, a betegek 11%-ának volt DVB-je a vizeletalbumin-ürítés (>300 mg/g) alapján, az átlagos vérnyomásuk 135/77 Hgmm volt, a betegek 81%-a szedett angiotenzin-konvertálóenzim-gátló (ACEi) vagy angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) szert és 77% valamilyen sztatint. A betegek 2,6 évig folytatták a kezelést, a kimenetek

követése 3,1 év volt. Az elsődleges összetett kimenetel a szív- és érrendszeri okok miatti halálozás, a nem halálos szívinfarktus vagy a nem végzetes stroke voltak. Az empagliflozinkezelés mellett szignifikánsan ($p<0,001$) kisebb volt az elsődleges összetett kimenetel (10,5% vs. 12,1%), a KV halálozás (3,7% vs. 5,9%), valamint az összes halálozás (5,7% vs. 8,3%). Az empagliflozin szignifikánsan, 38%-kal csökkentette a KV halálozás kockázatát, a HF miatti kórházi kezelést 35%-kal, és 39%-kal csökkentette a frissen megjelenő vagy súlyosbodó nephropathia kockázatát a placebohoz képest a 2TDM-ben szenvedő és igazolt KV betegségben szenvedő betegeknél. A szisztolés vérnyomás pedig 5 Hgmm-rel csökkent.

Az Európai Kardiológiai Társaság 2021. évi ajánlása szerint HFrEF esetén a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján SGLT-2-gátló kezelést adni kell (24). Ezt egészítették ki 2023-ban azzal, hogy SGLT-2-gátló kezelés szükséges a HF teljes spektrumában, így HFmrEF és HFpEF esetén is (17).

Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban az első microvascularis kimenetel a frissen megjelenő vagy rosszabbodó nephropathia (a fehérjeürítés progressziója macroalbuminuriáig vagy a szérumkreatinin-szint duplázódása, amit ≤ 45 ml/perc/1,73 m^2 bGFR-érték kíséri, vesepótló kezelés elkezdése, vesebetegség miatti halálozás) volt. Post hoc elemzéseket végeztek azokban a betegcsoportokban, ahol a kiindulási helyzetben jelen volt a vesebetegség ($bGFR \leq 59$ ml/perc/1,73 m^2 vagy macroalbuminuria jelenléte). De bevonási kritérium volt, hogy a bGFR nem lehetett 30 ml/perc/1,73 m^2 alatt. Az empagliflozincsoportban a frissen megjelenő vagy rosszabbodó nephropathia 12,7% volt, ellenben a placebocsoportban 18,8% ($p<0,001$) (25).

Az EMPA-REG Outcome-adatok felhasználásával felmérték, hogy a vesebetegség globális kimenetelét javító (KDIGO) KVB-besorolás befolyásolta-e az empagliflozinkezelés hatását. Azt találták, hogy az empagliflozinkezelés mellett a KV kimenetel jobb volt (10,5% vs. 12,1%), hasonlóan a renalis kimenetel is (1,7% vs. 3,1%). Az empagliflozinnak a placeboval szemben a KV és vese-kimenetekre gyakorolt hatásai konzisztensek voltak a KDIGO kockázati kategóriáiban, ami azt jelzi, hogy az empagliflozin kezelési előnyeit nem befolyásolta a kiindulási KVB állapot (26).

További SGLT-2-gátlók és a CVOT-vizsgálatok renalis kimenetelei

Az egyéb SGLT-2-gátlókkal végzett CVOT-vizsgálatok is ígéretes renoprotektív eredményekkel zárultak. Ezek is az SGLT-2-gátlás kedvező hatását mutatták a renalis kimenetekre 2TDM-betegeknél, függetlenül a vesefunkciótól vagy a glykaemiás státusztól. A CANVAS (27) programban (kanagliflozin) az összesített renalis kimenetel 47%-kal csökkent (p -érték nem szerepelt a közleményben). A DECLARE-TIMI 58 (28) vizsgálatban (dapagliflozin) az összesített renalis kimenetel 47%-kal csökkent ($p<0,0001$). A VERTIS CV (29) vizsgálatban (ertugliflozin) az összesített renalis kimenetel 19%-kal csökkent, bár ez nem bizonyult szignifikánsnak.

SGLT-2-gátlók és a renalis végpontú vizsgálatok

Az SGLT-2-gátlókkal dedikált renalis végpontú klinikai vizsgálatokat is szerveztek. Ezek a vizsgálatok megerősítették az SGLT-2-gátlók nefroprotektív hatását.

Sorrendben először 2019-ben a CREDENCE, multicentrikus, kettős vak, randomizált vizsgálatot (n=4401) mutatták be (30). A kanagliflozint vizsgálták placebóval szemben 2TDM-ben és albuminuriás (UACR >300–≤5000 mg/g) KVB-ben (bGFR ≥30–90 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknek. Az összetett kimenetelbe a végstádiumú vesebetegség (VSVB) – vesepótló kezelés, transzplantáció vagy tartósan fennálló <15 ml/perc/1,73 m² bGFR – kialakulása, a szérumkreatinin-szint megduplázódása, vagy vese-, vagy KV eredetű halálozás tartoztak. Az összetett cardiorenalis kimenetek relatív kockázatcsökkenése (RRR) 30% volt. Az átlagos utánkövetési idő 2,62 év volt.

Ez után, 2020-ban publikálták a DAPA-CKD, szintén multicentrikus (241 centrum 8 országból), kettős vak, randomizált klinikai vizsgálat (n=4304) eredményeit (31). Ebben a dapagliflozint vizsgálták placebóval szemben 2TDM-ben szenvedő vagy nem szenvedő, albuminuriás (UACR ≥200–≤5000 mg/g) KVB-ben (bGFR 25–75 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknek. Az összetett kimenetelbe a bGFR legalább 50%-os tartós csökkenése, VSVB vagy vese-, vagy KV eredetű halálozás tartoztak. Az összetett cardiorenalis kimenetek RRR-értéke 39% volt. Az átlagos utánkövetési idő 2,4 év volt.

Ezek az eredmények már elegendők voltak ahhoz, hogy a nefrológiai szakmai ajánlásokba – így a hazai aktuális felnőttkori KVB hazai ajánlásba is – bekerült az SGLT-2-gátló kezelés. A hazai ajánlás (4) szerint DVB-ben SGLT-2-gátló kezelést kell alkalmazni a KVB progressziójának és a KV betegség kockázatának a csökkentésére. Az ajánlás szerint KVB-ben szenvedő 2TDM betegnél a HbA_{1c}-től függetlenül SGLT-2-gátlót kell kezdeni. Az ajánlás azt is megállapítja, hogy előrehaladott KVB-ben az úgynevezett maradéknefron-hiperfiltráció kezelésére két gyógyszer csoport alkalmas, a renin-angiotenzin rendszert gátlók és az SGLT-2-gátlók, alapbetegségtől függetlenül.

Az EMPA-KIDNEY vizsgálat

A legfrissebb vesevégpontú SGLT-2-gátló vizsgálat a 2022-ben publikált EMPA-KIDNEY. A felépítését tekintve ez is multicentrikus, kettős vak, randomizált, de párhuzamos csoportos vizsgálat volt, n=6609 (nők 33%, férfiak 67%) (32). Ebben a vizsgálatban a napi egyszer adott 10 mg empagliflozint vizsgálták placebóval szemben. A vizsgálatba olyan betegeket vontak be – 2TDM-mel vagy a nélkül –, akiknek vagy a bGFR-értéke volt ≥20–45 ml/perc/1,73 m², vagy pedig az bGFR ≥45–90 ml/perc/1,73 m² volt, de akkor ehhez társult >200 mg/g UACR is. A vizsgálatban azt elemezték, hogy az empagliflozin csökkenti-e a vesebetegség progressziójának vagy a KV eredetű halálozásnak a kockázatát a progresszió kockázatának kitett KVB-s betegeknek. Másodlagos végpontok a HF miatti kórházi felvétel vagy a KV halálozás összetett végpontja, a bármilyen okból bekövetkező kórházi felvétel és a bármilyen okból bekövetkező halálozás voltak. Miben más az EMPA-KIDNEY vizsgálat a korábbi KVB-empagliflozin vizsgálatokhoz képest? Többek között abban, hogy olyan felnőtt KVB-betegeket vontak be, akikkel gyakran találkozni a klinikai gyakorlatban, de a korábbi SGLT-2-gátló vizsgálatokban alulreprezentáltak voltak. Fontos, hogy a ≥20–45 ml/perc/1,73 m² bGFR vesefunkció esetén nem volt követelmény az albuminuria. Az utánkövetési idő két év volt.

Az EMPA-KIDNEY eseményvezérelt vizsgálat volt. Ez mit jelent? Azt, hogy a beválasztást és a kezelést addig folytatták,

amíg az előre meghatározott számú esemény be nem következett (1070 elsődleges kimenetel: 90%-os statisztikai erő p<0,05 mellett a 18%-os RRR kimutatására). Végül is a beválasztott betegek 54%-ának a kórtörténetében nem szerepelt 2TDM, 27%-ban fennállt valamilyen KV betegség – igaz csak a beteg saját elmondása szerint szerepelt az előzményekben szívinfarktus, szívelégtelenség, stroke, átmeneti agyi keringési zavar vagy perifériás artériás betegség. A betegek 35%-ában a bGFR <30 ml/perc/1,73 m² volt és a betegek 48%-ánál az UACR <300 mg/g volt. A vizsgálatba bevont betegeknek a KVB okai a DM (31%), a HT (21%), a GN (26%) és egyéb okok (22%) voltak.

Az EMPA-KIDNEY eredményei alapján az empagliflozin szignifikáns előnyt mutatott az elsődleges összetett kimenetel tekintetében. A vesebetegség-progresszió vagy a KV eredetű halál előfordulása tekintetében az RRR 28% volt. Hasonlóan, az empagliflozin statisztikailag és klinikailag is szignifikáns mértékben előnyös hatású volt a bármilyen okból bekövetkező kórházi kezelés tekintetében is, az RRR 14% volt. Mivel ez egy eseményvezérelt vizsgálat volt, az elsődleges elemzés 990 eseményen alapult: 888 vesebetegség-progresszió és 102 KV haláleset. Mivel a pozitív eredmények korán és tisztán látszottak, a vizsgálat független adatfelügyeleti bizottsága a vizsgálat korai befejezését javasolta. Az elsődleges és másodlagos végpontok eredményeit az 1. táblázat foglalja össze. A vizsgálat biztonságossági eredményeit a 2. táblázat tartalmazza.

Miben különbözik az EMPA-KIDNEY a CREDENCE-től és a DAPA-CKD-től?

A CREDENCE vizsgálatban csak olyan 2TDM-betegek voltak, akiknél mérsékelten nőtt az albuminuria, és azokat a betegeket, akiknél a bGFR <30 ml/perc/1,73 m² volt, kizárták. Ahogy nőtt a bizonyítéka annak, hogy cukorbetegség nélkül is előnyös lehet a kezelés, a DAPA-CKD vizsgálatot már úgy tervezték, hogy mintegy a harmada (körülbelül 1398 résztvevő) cukorbetegség nélküli betegekből álljon. A bGFR kritériuma 25–75 ml/perc/1,73 m² volt, és legalább 200 mg/g UACR-érték volt szükséges. A DAPA-CKD résztvevői közül 624 esetben a bGFR <30 ml/perc/1,73 m² volt, így az SGLT-2-gátló kezelés indítására vonatkozó bGFR-küszöböt lejjebb vitték, 25 ml/perc/1,73 m²-re (33). Továbbá az EMPA-KIDNEY vizsgálat kibővítette a DAPA-CKD eredményeit, 3569 olyan cukorbetegségben nem szenvedő beteg bevonásával, amely a vizsgálat teljes népességének 54%-át jelentette. A tanulmányban 2282 betegnél volt a bGFR <30 ml/perc/1,73 m². Az EMPA-KIDNEY vizsgálatba 3192 (48%) olyan betegeket is bevontak, akiknél az UACR <300 mg/g volt, ebből 1328 beteg normoalbuminuriás volt. Ez a három tanulmány lefedi a KVB majdnem teljes spektrumát egészen a bGFR 20 ml/perc/1,73 m²-ig, és széles skálán mozognak az albuminuria terén is (33).

Meg kell jegyezni, hogy az EMPA-KIDNEY vizsgálat elindításakor 2018-ban még nem voltak ismertek a CREDENCE és DAPA-CKD eredményei.

Mire kell figyelni a klinikai gyakorlatban, ha SGLT-2-gátló kezelés indul?

Az első két-három hétben körülbelül 3–5 ml/perc/1,73 m² a bGFR-csökkenés, majd ezt követően stabilizálódik az érték. Ezt

2. táblázat. Az EMPA-KIDNEY vizsgálat biztonsági eredményei

Kiemelt, nagyon gyakori és gyakori nemkívánatos események az EMPA-KIDNEY vizsgálatban	Empagliflozin 10 mg (n=3304)	Placebo (n=3305)
Csonttörés	4,00%	3,70%
Súlyos akut vesekárosodás	3,20%	4,10%
Súlyos hyperkalaemia	2,80%	3,30%
Tünetekkel járó kiszáradás	2,50%	2,30%
Súlyos fokú hypoglykaemia	2,30%	2,30%
Súlyos húgyúti fertőzés	1,60%	1,60%

követően az éves csökkenés mérsékeltebb az SGLT-2-gátlót nem szedőkhöz képest. A kezdeti bGFR-csökkenés 4 betegből 1-nél haladta meg a 10%-ot, de emiatt nem kellett felfüggeszteni az SGLT-2-gátló kezelést. A 10%-nál nagyobb bGFR-csökkenés jellemzően volumendeplició (például diuretikumhasználat) és előrehaladottabb KVB-stádium esetén jelentkezett, de nem befolyásolta a vese-, illetve KV kimenetelt. A 30%-ot elérő vagy nagyobb bGFR-csökkenés csupán az esetek 0,5%-ában fordul elő, ilyenkor javasolt lehet az SGLT-2-gátló terápia átmeneti felfüggesztése addig, ameddig a bGFR visszaáll az eredeti kiindulási értékre (31, 34).

Összefoglalás

Az EMPA-KIDNEY vizsgálatban az empagliflozin jelentős előnyt mutatott az elsődleges kimenetel tekintetében, jó biztonság és jó tolerálhatóság mellett. Az előnyök kiterjednek a nem diabeteses populációra is (megerősítve a DAPA-CKD-t), egészen a 20 ml/perc/1,73 m² bGFR-ig. Az EMPA-KIDNEY vizsgálat megmutatta, hogy az empagliflozin jelentősen csökkenti a KVB progressziójának és a KV halálozásnak a kockázatát, anélkül, hogy szignifikánsan növelné az előforduló káros események számát. Az empagliflozin kedvező hatása megmaradt a bGFR különböző szintjein mind 2TDM-ben szenvedő, mind 2TDM nélküli betegek esetében, és nagyobb volt azoknál, akiknél mérsékelt növekedett az albuminuria. Az SGLT-2-gátlók hosszú utat tettek meg az elmúlt 150 évben az almafa kérgétől a KVB negyedik stádiumában lévő betegéig (33). Valószínűleg nem zárult le azoknak a vizsgálatoknak a sora, amelyek majd tovább bővíthetik ennek a gyógyszerosztálynak az evidenciáit.

Mindezek ismeretében 2023 januárjában az empagliflozin megkapta az FDA, majd 2023. júliusban az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) engedélyét KVB-ben történő alkalmazásra, cukorbetegségtől függetlenül (35).

A közlemény megjelenését a Boehringer Ingelheim támogatta. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, ami eltérhet a Boehringer Ingelheim álláspontjától. A megemlítt készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó. Jóváhagyás száma: SC-HU-03473; Jóváhagyás ideje: 2023. 12. 07.

A szerkesztőség megjegyzése: A vizelet albumin/kreatinin hányados mg/g-ban megadott értéke 0,113-del történő szorzással váltható át mg/mmol mértékegységre.

Irodalom

1. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int* 2019;96:1048-50. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.012>
2. Bibkov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395:709-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(7):e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
4. Egészségügyi szakmai irányelv. A felnőttkori idült vesebetegség diagnózisa és kezelése. Hypertonia és Nephrologia 2021;25(Suppl. 4):S1-S48.
5. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Vol. 3, *Kidney International Supplements*. Nature Publishing Group; 2013. p. 1-150.
6. Zemlányi A, Sággy E, Kónyi A, et al. Prevalence, Cardiometabolic Comorbidities and Reporting of Chronic Kidney Disease. A Hungarian Cohort Analysis. *Int J Public Health* 2023;68:1605635. <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605635>
7. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* 2018;94(3):567-81. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.011>
8. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
9. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351(13):1285-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041365>
10. Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* 2021;143:1157-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>
11. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2020.
12. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA* 2016;316:602-10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10924>
13. International Diabetes Federation. Diabetes facts & figures. Accessed October 2, 2020. <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
14. Wen CP, Chang CH, Tsai MK, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney Int* 2017;92(2):388-96. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.030>
15. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J* 2020;5:15. <http://dx.doi.org/10.21037/amj.2> <https://doi.org/10.21037/amj.2020.03.03>
16. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2022;19(2):100-16. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00605-5>
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

18. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(1):8-18. <https://doi.org/10.2215/CJN.00730805>
19. Liu JJ, Lee T. Chapter 7 – SGLT2 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *Annu Rep Med Chem* 2011;46:103-15. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386009-5.00020-5>
20. Jabbour SA, Ibrahim NE, Argyropoulos CP. Physicians' Considerations and Practice Recommendations Regarding the Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *J Clin Med* 2022;11:6051-72. <https://doi.org/10.3390/jcm11206051>
21. Kolesnik E, Scherr D, Rohrer U, et al. SGLT2 Inhibitors and Their Antiarrhythmic Properties. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1678-91. <https://doi.org/10.3390/ijms23031678>
22. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022;28(3):568-74. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
23. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
24. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44(37):3627-39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
25. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):323-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
26. Levin A, Perkovic V, Wheeler DC, et al. Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes across KDIGO Risk Categories: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(10):1433-44. <https://doi.org/10.2215/CJN.14901219>
27. Perkovic V, de 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(9):691-704. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4)
28. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
29. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
30. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
31. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
32. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
33. Suresh S. <http://www.nephjc.com/news/empa-kidney>
34. Mende CW. Chronic Kidney Disease and SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evolving Treatment Landscape. *Adv Ther* 2022;39:148-64. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01994-2>
35. <https://www.medscape.com/viewarticle/994859>

REFERÁTUM

Az elektrokardiográfia és az echokardiográfia összehasonlítása a bal kamrai tömeg időbeli változásának a kimutatásában és az új keletű balkamra-hypertrophia kivizsgálásában

Bombelli M, Vanoli J, Cuspidi C, Dell'Oro R, Facchetti R, Mancina G, et al. Comparison of electrocardiographic versus echocardiographic detection of left ventricular mass changes over time and evaluation of new onset left ventricular hypertrophy. *J Clin Hypertens* 2023;25(4):343-9. <https://doi.org/10.1111/jch.14631>

A „Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni” tanulmányban három EKG-feszültségkritérium jelentőségét vizsgálták a bal kamrai tömegnek az idő folyamán bekövetkező változásainak a követésében, az echokardiográfiával (echo) meghatározott balkamra-tömeget referenciaértéknek tekintve. 927 személynél (életkor a követési idő kezdetekor 47 ± 13 év, a férfiak aránya 49,9%) álltak rendelkezésre a bal kamrai tömeg echoeredményei és a balkamra-hypertrophia három feszültségkritériumának (Sokolow–Lyon-feszültség, Cornell-feszültség, R-hullám feszültségértéke az aVL-ben) az eredményei az alapvizsgálatkor, illetve a 10 évvel később elvégzett kontrollvizsgálatkor. A második vizsgálatkor és az alapvizsgálatkor mért adatok összehasonlítása alapján határozták meg a bal kamra tömegének a változását, a bal kamra tömegindexének a változását és az EKG alapján mért feszültségkritériumok változását. A balkamra-hypertrophia megállapításában az alapvizsgálatkor az EKG-kritériumok szenzitivitása gyenge volt, ami 10 évvel később még romlott, és igen gyengének bizonyult. Az aVL-elvezetésben az R-hullám amplitúdójának a vizsgálati idő alatti enyhe mértékű növekedése jelzett egy minimális, abszolút értelemben azonban elégtelen szenzitivitást. Annak ellenére, hogy a második

echokardiográfias vizsgálatkor a bal kamra prevalenciája háromszorosa volt az alapvizsgálatkor kimutatottnak (a testfelszín alapján indexálva 29,3%, a testmagasság 2,7. hatványa alapján indexálva 33,7%), a balkamra-hypertrophia prevalenciája az EKG alapján nem változott a Sokolow–Lyon-kritériumok szerint, jelentősen csökkent a balkamra-hypertrophia előfordulási gyakorisága a Cornell-feszültség-index alapján, ugyanakkor szignifikánsan nőtt a balkamra-hypertrophia prevalenciája az aVL-ben mért R-hullám feszültségértékét elemezve. Annak ellenére, hogy az idő elteltével az echóval kimutatott balkamra-hypertrophia mértéke is nőtt, az EKG átlagos változása ellentétes irányú volt, kivéve az R-hullám amplitúdóját az aVL-elvezetésben. A tanulmány eredményei rávilágítanak az echo és az EKG közötti diszkrépanciára a balkamra-hypertrophianak az idő során bekövetkező változásainak a monitorozásában, különösen a Sokolow–Lyon-kritérium és a Cornell-feszültségkritérium vonatkozásában. Következésképpen, az EKG nem alkalmas módszer a balkamra-hypertrophia változásainak a longitudinális követésében.

Vályi Péter