

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

Újdonságok a dapagliflozinról: a DECLARE-TIMI 58 vizsgálat alcsoport-elemzései

Balogh Zoltán dr.

Összefoglalás

Az utóbbi években a nemzetközi ajánlásokban az életmód-terápia kiegészítéseként a metformin a 2-es típusú cukorbetegség első vonalbeli gyógyszeres kezelésének preferált készítményeként szerepel. A metforminkezelés kiegészítésére alkalmazott SGLT-2-gátlók a vesék proximális tubulusaiban gátolják a glukóz visszaszívódását, a következményes glucosuria a HbA_{1c}, az éhomi és a posztprandialis vércukorértéket egyaránt csökkenti, mindezt az endogén inzulintermeléstől függetlenül. Az SGLT-2-gátló dapagliflozinnal elvégzett, 2018-ban publikált, randomizált, kontrollált kardiovaszkuláris kimenetelt vizsgáló DECLARE-TIMI 58 tanulmány igazolta a dapagliflozin addigi antidiabetikus kezelést kiegészítő alkalmazásának – placebóval szemben – kardiovaszkuláris biztonságosságát, teljesült a non-inferioritás kritériuma. Egyúttal a dapagliflozin szignifikánsan csökkentette a szívelégtelenség miatti kórházi felvétel szükségességét, valamint jelentősen csökkentette az előre meghatározott összetett vesevégeponti pontokat. A jelen közleményben a DECLARE vizsgálat négy különböző alcsoport-analízisének eredményeit tekinti át a szerző, nevezetesen a dapagliflozinnak a posztinfarktusos betegekre, az előzményükben szívelégtelenségben szenvedő betegekre, a diabeteses vesebetegség progressziójára, valamint a perifériás érbetegséggel társult, illetve attól mentes cukorbetegre gyakorolt hatásait.

■ **Kulcsszavak:** dapagliflozin, alcsoport-analízisek

Novel data about dapagliflozin: subgroup analyses from DECLARE-TIMI 58 randomised trial

Summary: In recent years, according to international guidelines, metformin is the preferred initial glucose-lowering medication for most people with type 2 diabetes. SGLT-2 inhibitors reduce glucose reabsorption in the renal proximal tubules and increases renal glucose excretion via the urine leading to reduced HbA_{1c}, fasting and postprandial plasma glucose levels, independently from endogenous insulin secretion. DECLARE-TIMI 58 study, published in 2018 was a cardiovascular outcome trial. This study demonstrated that dapagliflozin, when added to the standard of care treatment, was non-inferior to placebo with respect primary safety endpoint of major adverse cardiovascular events. However, dapagliflozin significantly reduced rate of hospitalization for heart failure. Furthermore, dapagliflozin administration markedly reduced prespecified composite renal outcome. In this review the author summarizes the data on four subgroup analyses of DECLARE-TIMI 58 study, namely patients with previous myocardial infarction, effect of dapagliflozin on heart failure depending on history of heart failure at baseline, and development and progression of diabetic kidney disease, and in patients with and without peripheral artery disease.

■ **Keywords:** dapagliflozin, subgroup analyses

DIABETOLOGIA HUNGARICA 27 (Nº4) 233–239. 2019. december

DOI: 10.24121/dh.2019.19

Rövidítések

ACC: American College of Cardiology; **AHA:** American Heart Association; **CVD:** kardiovaszkuláris betegség (cardiovascular disease); **CVOT:** kardiovaszkuláris kimenetelt vizsgáló tanulmány (cardiovascular outcome trial); **EF:** ejekciós frakció; **HF:** szívelégtelenség (heart failure); **HFREF:** HF csökkent ejekciós frakcióval (HF with reduced ejection fraction); **HHF:** HF miatti kórházi felvétel (hospitalization for HF); **MI:** szívinfarktus (myocardial infarction); **NNT:** kezelendő betegszám (number needed to treat); **PAD:** perifériás artériás érbetegség (peripheral artery disease); **RCT:** randomizált, kontrollált tanulmány (randomized controlled trial); **RWE:** a mindennapi klinikai gyakorlat adatai (real world evidence)

A 2-es típusú diabetes (T2DM) önmagában kb. 5–10 évvel rövidíti meg a várható élettartamot, a betegek 60–75%-a szív-érrendszeri betegségben hal meg, a diabetes 2–4-szeresére növeli a kardiovaszkuláris megbetegedés kialakulásának esélyét. A pangásos szívelégtelenség gyakorisága 10–23%-ra tehető a T2DM-betegek körében, ami átlagosan 2–5-szöröse a nem diabeteses populációban észleltnek, egyúttal 60–80%-kal növeli a szív-érrendszeri halálozás esélyét.¹ A T2DM és a szívelégtelenség „halálos kettőse” igen rossz prognózisú, a várható átlagos élettartamot jelentősen csökkenti, átlagosan mindössze 4 évre.²

A szívelégtelenségnek jelenleg 3 fő típusát különböztetik meg: szívelégtelenség csökkent (<40%-os) ejekciós frakcióval (HFrEF), szívelégtelenség közepes (41–49%-os) ejekciós frakcióval (HFmrEF) és szívelégtelenség megtartott (>50%-os) ejekciós frakcióval (HFpEF).

Napjainkban az életmód-terápiát kiegészítő metformint tekinti a nemzetközi szakirodalom a 2-es típusú cukorbetegség első vonalbeli optimális gyógyszeres kezelésének a kedvező biztonságossági profil, a jelentős glikémiás hatás, az alacsony kezelési költség és a kardiovaszkuláris eseményekre gyakorolt előnyös hatása miatt.³ Az SGLT-2-gátlók a vesék proximális tubulusaiban gátolják a glukóz visszaszívódását, az így elért kifejezett glucosuria a HbA_{1c}, az éhomi és a postprandialis vércukorértéket egyaránt csökkenti, mindezt az endogén inzulintermeléstől függetlenül, akár a 2-es típusú diabetes késői fázisában is. A béta-sejtektől független hatásmechanizmus következtében kiválóan kombinálható egyéb antihyperglykaemiás kezeléssel.^{4,5} Az SGLT-2-gátlók kedvező kardiális és renális hatásainak pontos mechanizmusa egyelőre nem ismert. Jelenleg feltételezett hatások: a szív elő- és utóterhelésének, a bal kamrai falfeszülésnek a csökkentése, a vérnyomást, a szimpatikus idegrendszeri túlműködést és a testsúlyt mérséklő hatás, hypoglykaemiától mentes kedvező glikémiás eredmény, a glükagonszokrécio fokozódása, a Na⁺–H⁺ cseretranszporterek gátlása, a vesékben a glomeruláris nyomás, a tubulussejtek glükotoxicitásának csökkentése, az epikardiális zsírszövet mennyiségének mérséklése stb.^{6,7} Az empagliflozinnal végzett EMPA-REG OUTCOME⁸ és a canagliflozin szív-érrendszeri és renális hatását vizsgáló

CANVAS Program⁹ után 2018. novemberben közzölték a DECLARE-TIMI 58 tanulmány adatait.¹⁰ A fenti három, CV és renális végpontokra felépített randomizált, kontrollált vizsgálat a 2-es típusú cukorbetegség különböző betegpopulációiról nyújtott alapvető adatokat, eredményeik közvetlenül nem összehasonlíthatóak (erre utal az is, hogy az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban a placebót kapó betegcsoport mortalitási rátája nagyobb volt, mint a DECLARE-TIMI 53 esetében).

Az alábbiakban a dapagliflozinnal elvégzett DECLARE-TIMI 58 vizsgálat legfontosabb adatait, valamint ezen tanulmány különböző szempontok szerint elvégzett, előre meghatározott alcsoport-analíziseit tekintjük át.

A DECLARE-TIMI 58 vizsgálat

A DECLARE-TIMI 58 randomizált, kontrollált, CV kemény végpontú, átlagosan 4,2 éves követésű vizsgálatban 17 160 T2DM-beteg vett részt, az addigi antihyperglykaemiás kezelés kiegészítéseként 1:1 randomizációs arányban napi 10 mg dapagliflozint vagy placebót kaptak. Kiindulási HbA_{1c}-értékük 6,5–12,0% között, eGFR-értékük >60 ml/perc/1,73 m² volt. A betegek 40,6%-ánál (6974 fő) az anamnézisben lezajlott/ismert kardiovaszkuláris betegség szerepelt (szekunder prevenció csoport), míg 59,4%-uknak (10 186 beteg) csupán többszörös CV rizikótényezője volt (hypertonia, dyslipidaemia, dohányzás) (ún. primer prevenció betegcsoport). A beválasztott betegek 10%-ánál szerepelt az előzményben szívelégtelenség. A betegek átlagos életkora 64 év, ismert diabestartama 11,0 év, kiindulási HbA_{1c}-értéke 8,5%, BMI-értéke 32,1 kg/m², átlagos eGFR-értéke 85,4 ml/perc/1,73 m² volt. Elsődleges végpontként a 3 pontos MACE (nem halálos szívinfarktus, nem fatális stroke és kardiovaszkuláris halál együttese), valamint – az EMPA-REG OUTCOME vizsgálat 2015. szeptemberben közzölt váratlanul kiváló eredményei miatt – hatáságilag engedélyezett módon másik primer végpontként a kardiovaszkuláris halál és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció együttese (HHF/CV) szerepelt. Két másodlagos végpont:

1. a renális összetett végpont (az eGFR legalább 40%-os romlása, 60 ml/perc/1,73 m² érték alá, végstádiumú veseelégtelenség

– pontosan definiálva: legalább 90 napig dialízisigény, vagy vesetranszplantáció, vagy tartósan <15 ml/perc/1,73 m² eGFR-érték kialakulása, illetve renális vagy kardiovaszkuláris eredetű halál.

2. Összhalálozás.

Előre meghatározott végpont volt a fenti összetett renális végpont, de a kardiovaszkuláris halál nélkül is elemezve.¹⁰

A DECLARE-TIMI 58 eredményei alapján igazolódott a dapagliflozin kardiovaszkuláris biztonságossága a 3 pontos MACE elsődleges végpont tekintetében (teljesült a non-inferioritás kritériuma) (HR: 0,93; 95%-os CI: 0,84–1,03; $p=0,17$). A napi 10 mg dapagliflozint szedő betegcsoportban (vs. placebo) szignifikánsan csökkent a másik primer végpontként meghatározott kardiovaszkuláris halál és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció együttese (HHF/CV) (HR: 0,83; 95%-os CI: 0,73–0,95; $p=0,005$). Ezen végpontot tekintve teljesült a szuperioritás, aminek hátterében döntően a szívelégtelenség miatti kórházi felvételi igény csökkenése állt (HR: 0,73; 95%-os CI: 0,61–0,88). A fentebb részletezett renális másodlagos végpontok a dapagliflozin csoportban előnyösen alakultak (HR: 0,76; 95%-os CI: 0,67–0,87), azonban itt sajnos szignifikanciaszámítás nem történt. Mellékhatásként ritkán euglykaemiás ketoacidosis (0,3% vs. 0,1%), genitális infekció (0,9% vs. 0,1%) jelentkezett gyakrabban a dapagliflozint szedő betegek csoportjában.¹⁰

A közel 1,9 millió 2-es típusú cukorbetegben elvégzett, átlagosan 5,5 éves követési időtartamú CALIBER kohorszvizsgálatban a PAD (perifériás verőérbetegség) és a HF (szívelégtelenség) volt a két leggyakoribb, elsőként megjelenő, 2-es típusú diabétesszel összefüggésben lévő szív-érrendszeri megbetegedés. A PAD után a második leghamarabb kialakuló szövődmény a szívelégtelenség. Ezek közül a szívelégtelenség korábbi megjelenési formája a 2-es típusú diabeteshez társult CV kórképeknek, mint a szívinfarktus vagy a stroke (azaz az atherosclerosis talaján kialakult szövődmények). Ennek ellenére az FDA 2008. évi rendelete értelmében a klinikai vizsgálatokban általában a hárompontos MACE szerepel elsődleges végpontként (nem halálos szívinfarktus, nem fatális stroke, CV halál). Szakemberek rámutatnak annak a jelentőségére, hogy szükség van olyan tanulmányokra a jövőben, amelyek a T2DM talaján az időben

korábban jelentkező szív-érrendszeri kórképeket vizsgálják primer végpontként, ilyen pl. a szívelégtelenség vagy a PAD.¹¹ A fenti törekvéseknek igyekeznek megfelelni a DECLARE-TIMI 58 vizsgálat előre meghatározott alcsoport-elemzései.

A DECLARE-TIMI 58 vizsgálat előre meghatározott alcsoport-analízisei

Több előre meghatározott alcsoport-elemzést végeztek a DECLARE-TIMI 58 eredményeinek közlését követően, ezekhez már a betegbeválasztáskor gyűjtötték az adatokat.

Egyéb tanulmányokban is megfigyelték, hogy a korábban szívinfarktuson átesett betegek rizikója kétszeres mind a 3 pontos MACE, mind a HHF/CV halálozás együttes végpontok tekintetében.¹²

Posztinfarktusos analízis

A DECLARE vizsgálatban a 17 160 beteg közül 10 186 egyénnek többszörös CV rizikótényezője volt, míg 6 974-nek volt ismert atherosclerotikus CV betegsége (szekunder prevenció csoport), közülük 3 584-nek szerepelt az egyéni előzményében szívinfarktus (az utolsó esemény bekövetkeztétől számított 5,4 év medián időtartammal). A dapagliflozin ezen analízis adatai szerint 16%-os, szignifikáns relatív rizikó-csökkenést mutatott a MACE végpontok tekintetében azoknál a betegeknél, akik korábban szívinfarktuson estek át (15,2% vs. 17,8%; HR: 0,84; 95%-os CI: 0,72–0,99; $p=0,039$). Az előzményben szívinfarktustól mentes szekunder prevenció betegekben nem volt észlelhető ez a kedvező hatás (7,1% vs. 7,1%; HR: 1,00; 95%-os CI: 0,88–1,13; $p=0,97$). A korábban szívinfarktuson átesett betegeknél ez 2,6%-os abszolút rizikó-csökkenést jelentett, az NNT (number needed to treat) 38-nak adódott, 4 éves periódusban. Ezek az előnyök a szívinfarktus megismétlődésének csökkenésében nyilvánultak meg, további számbeli csökkenő trendet mutatva a koszorúér-betegség miatti halálozás (HR 0,84), a bármilyen okból bekövetkező halálozás (HR 0,83) és az összetett CV halálozás/nem fatális rekurrens MI/vagy hirtelen halál tekintetében (HR 0,81). A 3 pontos MACE előnyök sokkal kifejezettebbek voltak azok körében, akiknek 2 éven belül zajlott le

a szívinfarktus, azaz időfüggő hatást mutatnak az eredmények. A MACE-előny nem volt igazolható azon szekunder CV prevenció betegek csoportjában, akiknek nem volt megelőző szívinfarktus. Ezzel szemben a HHF/CV halál kettős primer végpontja előnyt mutatott minden alcsoportban (és abszolút értékben a legnagyobb volt a korábban szívinfarktuson átesett betegek körében).¹³

Összességében a fenti eredmények konzisztensek az SGLT-2-gátlókkal folytatott 3 CV primer keményvégpontú RCT (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI 53) alapján végzett metaanalízisben tapasztalattal. Eszerint az SGLT-2-gátlók legelőnyösebb hatása a HHF (függetlenül az előzményben szereplő szívelégtelenség vagy az atherosclerotikus szív-érrendszeri betegség meglététől vagy hiányától) és a vesebetegség progressziójának lassítása tekintetében igazolható, szintén az atherosclerotikus szív-érrendszeri betegség meglététől vagy hiányától függetlenül (az összetett vesevégpont 45%-kal csökkent SGLT-2-gátló szedése esetén, HR: 0,55; 95%-os CI: 0,48–0,64; $p < 0,0001$). A fentiekkel ellentétben a 3 pontos MACE csökkenése csak a szekunder CV prevenció csoportban volt egyértelműen igazolható.¹⁴

Szívelégtelenség

Egy másik fontos és eddig még megválaszolatlan kérdést céloz meg, a HF-fenotípus kérdését az SGLT-2-gátlók CVOT vizsgálataiban *Kato és munkatársainak* közleménye.¹⁵ Vajon a kiindulási ejekciós frakció (EF) módosítja-e a terápia hatékonyságát?

A kiindulási HF-státusz a DECLARE-TIMI 58 mind a 17160 betegénél elérhető volt, az echokardiográfiával mért EF (ejekciós frakció) adata közel 5000 betegről volt összegyűjtve. A 17160 beteg közül 671 (3,9%) betegnél volt igazolható a HFrEF (a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenséget ezen analízisben $<45\%$ alatti EF-értékben határozták meg), 1316 betegnél (7,7%) szívelégtelenség volt kiinduláskor igazolható, csökkent EF-érték nélkül. A többi 15173 betegnél (ez a vizsgált személyek 88,4%-a) nem szerepelt szívelégtelenség az előzményben a vizsgálat elindításakor. A napi 10 mg dapagliflozin szignifikánsan nagyobb ($p=0,046$), 38%-os relatív rizikócsökkenést okozott a HHF/CV összetett primer

végpontban azon betegek csoportjában, akiknek HFrEF volt az előzményében (HR: 0,62; 95%-os CI: 0,45–0,86), összehasonlítva azokkal, akiknél nem volt szívelégtelenségre utaló anamnesztikus adat (HR: 0,88; 95%-os CI: 0,76–1,02). Ezt a különbséget a CV halálozásban 45%-kal kifejezettebb csökkenés (HR: 0,55; 95%-os CI: 0,34–0,90) eredményezte a HFrEF csoportba tartozó betegek körében. Az NNT egy 4 éves periódusban 11, 19 és 16 volt (HHF/CV, CV halálozás és összhála-lozás). Azonban a szívelégtelenség miatt szükséges hospitalizációt önmagában vizsgálva a dapagliflozin konzisztensen előnyös volt minden alcsoportban. A dapagliflozin kizárólag a HFrEF csoportba tartozó betegek összhála-lozását csökkentette egyértelműen (HR: 0,59; 95%-os CI: 0,40–0,88), ezzel szemben a megtartott EF-értékkel rendelkezők körében nem (HR: 0,97; 95%-os CI: 0,86–1,10). A fenti két betegcsoportra gyakorolt hatás különbsége szignifikáns ($p=0,016$). A fenti alcsoportanalízis eredményei egyelőre óvatossággal kezelendők, mert az EF-adatok hiányosak. Az eddigiek alapján a dapagliflozin a szívelégtelenség miatt szükséges kórházi felvételek számát a kiindulási EF-értéktől függetlenül csökkentette, míg az összhála-lozást csak a HFrEF csoportban.¹⁵

Vesevégpontok analízise

A DECLARE-TIMI 58 vizsgálatba bevont betegek kiindulási eGFR-értéke a betegek 47,6%-ánál (8162 fő) legalább 90 ml/perc/1,73 m², 45,1%-ánál (7732 fő) 60–89 ml/perc/1,73 m² közötti, míg 7,3%-ánál (1265 fő) <60 ml/perc/1,73 m² alatt volt (egy beteg eGFR-adata eltűnt). Miként fentebb említettük, a betegek 40,6%-ának volt igazolt atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegsége, míg 59,4%-uknak csupán többszörös CV rizikótényezői voltak.

A dapagliflozin ágon a DECLARE-TIMI 58 vizsgálatnál fentebb részletesen leírt másodlagos kardioerenális összetett végpont 24%-kal, szignifikáns mértékben ($p < 0,0001$) csökkent (HR: 0,76; 95%-os CI: 0,67–0,87) szemben a placebóval, a kardiovaszkuláris halálozást kivonva, a „tisztán vesespecifikus” összetett végpont 47%-kal csökkent (HR: 0,53; 95%-os CI: 0,43–0,66; $p < 0,0001$). A végstádiumú veseelégtelenség vagy a veseeredetű halálozás szintén szignifikánsan alacsonyabb volt a dapagliflozin csoportban (HR: 0,41; 95%-os

CI: 0,20–0,82; $p=0,012$). A dapagliflozint szedő betegek körében az eGFR csökkenése a randomizációt követő első 6 hónapban kifejezettebb mértékű volt, a 2. évre egyenlítődtött ki ez a változás, majd a vizsgálat 3.-4. évében az eGFR értéke már a dapagliflozin ágon lett magasabb. Az albuminuriára gyakorolt hatásról ebben a vizsgálatban nem közöltek egyértelmű adatokat, a randomizáció időpontjában a betegek 69,1%-a normoalbuminuriás volt. A fentiek alapján úgy tűnik, hogy a dapagliflozin képes megelőzni, de legalábbis lassítani a diabeteses krónikus vesebetegség progresszióját az atherosclerotikus kardiovaszkuláris megbetegedéstől függetlenül. Mindez új távlatokat nyithat meg az SGLT-2-gátlók előtt a nefrológia területén.¹⁶

Perifériás artériás betegség (PAD)

A DECLARE TIMI 58 vizsgálat betegeinek adatait elemezve a napi 10 mg dapagliflozin vs. placebo hatását vizsgálták a perifériás artériás betegségben (PAD) szenvedő 1025 beteg, valamint a perifériás érszűkületől mentes 16135 beteg körében. A PAD kritériumai az alábbiak voltak ebben az analízisben: típusos claudicatiós panaszok mellett $<0,90$ alatti boka/kar index vagy a beteg kórelőzményében perifériás revascularisatio vagy végtag-ischemia miatti amputáció. A perifériás artériás betegséggel rendelkező betegeknek fokozottabb volt a kardiovaszkuláris, renális és végtagi adverb eseménye, mint a PAD nélküli betegek körében (a 3 pontos MACE: 15,9% vs. 9,0%, kardiovaszkuláris halál/szívelégtelenség miatti hospitalizáció kettőse: 12,1% vs. 5,4%, vesevégepontok: 10,9% vs. 5,3%, végtagi adverb esemény: 20,3% vs. 2,1%). A dapagliflozinnak mind a MACE, mind a kardiovaszkuláris halál/szívelégtelenség miatti hospitalizáció kettőse, mind a vesevégepontok tekintetében hasonló hatása volt, függetlenül attól, hogy a 2-es típusú cukorbetegnek volt-e perifériás artériás betegsége vagy nem.^{17,18} Jóllehet a dapagliflozint szedő PAD-betegek körében számszerűen gyakoribb volt az amputáció, mint a placebo kapó PAD-betegek csoportjában (8,4% vs. 5,6%; HR: 1,51; 95%-os CI: 0,94–2,42), azonban a különbség nem volt szignifikáns.^{17,18}

Dicembrini és munkatársai 27, 12 hétnél hosszabb időtartamú, SGLT-2-gátlóval végzett randomizált, kontrollált tanulmány metaanalízisét

elvégezve (külön elemezve a placebóval, külön az aktív komparátor szerrel szemben végzett RCT-eket) azt találták, hogy sem a dapagliflozin, sem az empagliflozin szedése esetén nem növekedett szignifikáns mértékben a PAD gyakorisága, sem az amputáció szükségessége.¹⁹ Eddig csak a canagliflozin esetén észlelték a CANVAS programban a lábujj-amputációk szignifikánsan gyakoribb szükségességét.⁹ Ennek ellentmond a nemrégén, a fenti metaanalízis után publikált CREDENCE vizsgálat, amelyben a renális végepontokra gyakorolt kifejezetten kedvező hatást észlelték canagliflozin szedése mellett, azonban ebben a vizsgálatban nem növekedett szignifikánsan az amputációs igény.²⁰

Összefoglalás

A 2019. márciusban megjelent ACC/AHA ajánlás szerint a CV betegség primer prevenciójára T2DM-ben az életmód-terápia kiegészítésére gyógyszeresen elsőként metformin választandó, amelynek kiegészítése megfontolandó SGLT-2-gátló vagy GLP-1-receptor-agonista adásával.²¹

Olyan betegeknek, akik korábban szívinfarktuson (atherosclerotikus szív-érrendszeri szövődményen) estek át, az SGLT-2-gátló kezelés erősen megfontolandó a rutin szekunder prevenció részeként.²² Ezeknél a betegeknek az SGLT-2-gátlók csökkentik az ischaemiás események, a szívelégtelenség és a renális események számát, és ezek az előnyök részben hemodinamikai, másrészt glükometabolikus mechanizmuson keresztül érvényesülnek rövid, illetve hosszú távon.^{23,24}

Az abszolút rizikó csökkenése a MACE esetén posztinfarktusos betegeken hasonló mértékű volt, és additív azokkal az egyéb terápiákkal, amelyeket szekunder CV prevenció céljából alkalmaznak, úgymint a statinokkal végzett intenzív lipidcsökkentés, valamint a vérlemezkegátló gyógyszerek.^{22,25} Szakértői vélemény szerint az SGLT-2-gátlók „vesevédő” hatása valószínűleg a retinopathia lézerfotokoagulációja és a statinok alkalmazása óta a legnagyobb jelentőségű klinikai előny a 2-es típusú cukorbeteg kezelésének területén, egyúttal a szívelégtelenséget jelentősen mérséklő hatás az SGLT-2-gátlók csoport hatásának tekinthető.²⁶

Az SGLT-2-gátlók hatásáról aktuálisan zajló akut coronariaszindrómában egyelőre nincs adat,

mivel kizárási kritérium volt olyan betegek bevonása, akiknél az infarktus 8 héten belül fordult elő. Ez egyelőre további vizsgálatok tárgya.²²

Az eddigi CV kemény végpontú vizsgálatok és a mindennapi diabetológiai gyakorlatot jobban megközelítő RWE (real world evidence) adatok, a dapagliflozinnal végzett CVD-REAL Study és a CVD-REAL2 regiszter,^{27,28} valamint az empagliflozint vizsgáló EMPRISE²⁹ eddigi eredményei megerősítik az SGLT-2-gátlók korai, biztonságos és előnyös alkalmazását a T2DM kombinációs antihyperglykaemiás terápiájában, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció jelentős csökkentése mellett. A CREDENCE vizsgálat meggyőző adatokat szolgáltatott a canagliflozin renoprotektív hatásáról, egyúttal a lábujj-amputációtól való félelmet is csökkentette.²⁰ A fentiek alapján a jelen és a közeljövő egyik legígéretesebb antidiabetikus (kardiológiai és nefrológiai) gyógyszercsoportja áll rendelkezésre a mindennapi klinikai terápiás gyakorlatunk számára.

Közlésre érkezett: 2019. július 18.

Közlésre elfogadva: 2019. október 8.

A szerző levelezési címe:

Dr. Balogh Zoltán

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Általános
Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
Debrecen
4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. Pf. 19.
E-mail: balogh.z@belklinika.com

Irodalom

1. Scherthaner G, Drexel H, Moshkovich E, Zilaitiene B, Martinka E, Czupryniak L, et al.: SGLT2 inhibitors in T2D and associated comorbidities - differentiating within the class. *BMC Endocr Disord* 2019; 19 (1): 64. doi:10.1186/s12902-019-0387-y.
2. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, 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): 853-872. doi:10.1002/ehf.1170.
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan 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). *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461-2498. doi:10.2337/dci18-0033
4. Winkler G: A dapagliflozin potenciális helye a 2-es típusú diabetes vércukorszint csökkentésében. *Diabetologia Hungarica* 2015; 23(1): 25-31.
5. Balogh Z: Az első SGLT-2-gátló szerepe a 2-es típusú cukorbetegség mindennapi ellátásában. *Orvostovábbképző Szemle* 2015; 22(1): 29-35.
6. Kondo H, Takahashi N: Reduced hospitalization for heart failure using anti-diabetic drug dapagliflozin: implications of DECLARE-TIMI 58 for the basic science community. *Cardiovasc Res* 2019; 115(6): e54-e57. doi:10.1093/cvr/cvz073.
7. Filippatos TD, Lontos A, Papakitsou I, Elisaf MS: SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses. *Postgrad Med* 2019; 131(2): 82-88. doi:10.1080/00325481.2019.1581971
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
11. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al.: Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(2): 105-13. doi:10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
12. Hupfeld C, Mudaliar S: Navigating the "MACE" in cardiovascular outcomes trials and decoding the relevance of atherosclerotic cardiovascular disease benefits vs. heart failure benefits. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(8): 1780-1789. doi:10.1111/dom.13740 Epub 2019 Apr 29.
13. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction. *Circulation* 2019; 139(22): 2516-2527. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996
14. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al.: SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393(10166): 31-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
15. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al.: Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139(22): 2528-2536. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130

16. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al.: Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Jun 10. pii: S2213-8587(19)30180-9. doi:10.1016/S2213-8587(19)30180-9
17. Bonaca MP: Dapagliflozin and outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from DECLARE-TIMI 58. *Am Coll Cardiol Annu Sci Sess (ACC 2019)* New Orleans, LA, 2019.
18. Al Rifai M, Jia X, Al-Mallah MH, Miedema MD, Martin SS, Virani SS: Major randomized clinical trials in cardiovascular disease prevention presented at the 2019 American College of Cardiology Annual Scientific Session. *Curr Atheroscler Rep* 2019; 21(8): 31-38. doi:10.1007/s11883-019-0789-3
19. Dicembrini I, Tomberli B, Nreu B, Baldereschi GI, Fanelli F, Mannucci E, et al.: Peripheral artery disease and amputations with sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 153: 138-144. doi:10.1016/j.diabres.2019.05.028 [Epub ahead of print]
20. 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(24): 2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
21. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al.: 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019. 10.1016/j.jacc.2019.03.010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>
22. Verma S, McMurray JJV: The serendipitous story of SGLT2 inhibitors in heart failure. *Circulation* 2019; 139(22): 2537-2541. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040514
23. Verma S, Jüni P, Mazer CD: Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *Lancet* 2019; 393(10166): 3-5. doi:10.1016/S0140-6736(18)32824-1
24. Giugliano D, De Nicola L, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K: Type 2 diabetes and the kidney: Insights from cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 2019 Apr 10. doi:10.1111/dom.13743 [Epub ahead of print]
25. Giugliano D, Maiorino MI, Longo M, Esposito K: Are gliptins the new statins for diabetes? *Diabetes Res Clin Pract* 2019 Apr 5. pii: S0168-8227(19)30414-0. doi:10.1016/j.diabres.2019.04.014 [Epub ahead of print]
26. Home P: Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* 2019; 62(3): 357-369. doi:10.1007/s00125-018-4801-1
27. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al.; CVD-REAL Investigators and Study Group: Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors vs. other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation* 2017; 136(3): 249-259. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190
28. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al.; CVD-REAL Investigators and Study Group: Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors vs. other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(23): 2628-2639. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.009 [Epub 2018 Mar 11].
29. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, Najafzadeh M, Déruaz-Luyet A, Brodovicz KG, et al.: Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: A first analysis from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) study. *Circulation* 2019; 139(25): 2822-2830. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177