

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika

Élet az ADA/EASD 2018-as konszenzusnyilatkozata után – Történt-e változás az SGLT-2-inhibitorok megítélésében az azóta eltelt időszakban?

Takács Róbert dr.

Összefoglalás

A szerző összefoglalja, hogy az Amerikai Diabetes Társaság és az Európai Diabetes Társaság közös 2018-as konszenzusnyilatkozata óta eltelt időszakban történt-e változás az SGLT-2-gátlók megítélésében. Az irodalom részletes áttekintését követően a szerző megállapítja, hogy az SGLT-2-inhibitorok korai alkalmazásával „csendes prevenció”-ként védhetjük a szívet amellett, hogy a diabetes minden egyéb paraméterére is kedvező hatást gyakorolunk.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes, SGLT-2-gátlók, kardiovaszkuláris kockázat, klinikai vizsgálatok, megújított ADA-EASD kezelési ajánlás

Life after the consensus statement of the ADA/EASD, 2018 – Have there been any changes in the opinion of SGLT2 inhibitors since then?

Summary: The author summarizes whether there have been any changes in the opinion of SGLT2 inhibitors since the common consensus statement by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, 2018. After the detailed overview of literature, the author determines that with the early use of SGLT2 inhibitors we can protect the heart as „silent prevention” and we also have a favourable effect on all other diabetes parameters.

■ **Keywords:** type 2 diabetes, SGLT-2 inhibitors, cardiovascular risk, clinical studies, renewed ADA-EASD guideline

DIABETOLOGIA HUNGARICA 27 (Nº4) 259–262. 2019. december

DOI: 10.24121/dh.2019.22

Rövidítések

ACC: Amerikai Kardiológiai Kollégium (American College for Cardiology); **AHA:** Amerikai Szívgyógyász Társaság (American Heart Association); **CKD:** krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); **CVOT:** kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálat (cardiovascular outcome trial); **ERA-EDTA:** Európai Vese Társaság – Európai Dialízis és Transzplantációs Társaság (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association); **ESC:** Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology); **HF:** szívelégtelenség (heart failure); **ISN:** Nemzetközi Nephrológiai Társaság (International Society for Nephrology); **WCN:** nefrológiai világkongresszus (world congress on nephrology)

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) közös konszenzusnyilatkozata 2018. októberben paradigmaváltást hozott a 2-es típusú cukorbetegség terápiájában.¹ A kezelés betegközpontúságának hangsúlyozása mellett az addig uralkodó anyagcsere-központú terápiaválasztási gyakorlat

kiegészült többek között az egyes kardiorenális társbetegségek figyelembevételének szükségességével. Amennyiben a betegnek igazolt atherosclerotikus szív-érrendszeri (CV) betegsége van, akkor az első vonalbeli metforminterápia elégtelensége esetén igazolt kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező GLP-1-receptor-agonista vagy SGLT-2-gátló

hozzáadása javasolt. Amennyiben viszont szívelégtelenség vagy krónikus vesebetegség áll fenn, a két antidiabetikus terápiás csoport közül a szívelégtelenség/krónikus vesebetegség progresszióját csökkenteni tudó SGLT-2-gátlók adása előnyösebb.

Mivel a konszenzusnyilatkozat alapjául szolgáló tudományos adatok 2014. január 1. és 2018. február 28. között kerültek publikálásra, az azóta elérhetővé vált tudományos eredményeket a közlemény nem tartalmazhatta. Az utóbbi másfél évben két mérföldkő-vizsgálat (DECLARE, CREDENCE) elemzése is napvilágot látott, ami nem csak megerősítette, hanem ki is egészítette a 2018-as konszenzusnyilatkozat megállapításait.

A DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) vizsgálat²

A DECLARE eredményeit az Amerikai Szívgyógyász Társaság (AHA) kongresszusán, 2018. november 10-én ismertették Chicagóban.

A vizsgálat randomizált, kontrollált, kettős vak klinikai tanulmány volt, amelyben 17160 beteg vett részt. A betegek 40,5%-a kardiovaszkulárisan érintett volt (szekunder prevenció alcsoport), míg 59,6%-uk esetében csupán kardiovaszkuláris kockázati tényezők voltak azonosíthatók (primer prevenció csoport). Az aktív ágon a betegek az addigi antidiabetikus kezelés megtartása mellett napi 10 mg dapagliflozint kaptak, míg a kontroll ágon placebót alkalmaztak. A követés tartama átlagosan 4,2 év volt. A vizsgálat elsődleges végpontjaként két, egymással egyenrangú, összetett végpont szerepelt: a 3 pontos MACE (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes szívinfarktus, nem végzetes stroke összevont végpontja), valamint a kardiovaszkuláris halál vagy a szívelégtelenség miatti kórházi beutalás összevont végpontja.

A dapagliflozin kardiovaszkuláris szempontból biztonságos készítménynek bizonyult (a non-inferioritás kritériuma teljesült). A 3 pontos MACE tekintetében nem volt statisztikailag értékelhető különbség a két ág között (HR: 0,93; 95%-os CI: 0,84–1,03; $p=0,17$), de a dapagliflozin a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a kardiovaszkuláris halál és a szívelégtelenség miatti kórházi beutalás összevont végpontját (HR: 0,83; 95%-os CI: 0,73–0,95; $p=0,005$). Ez utóbbi kedvező változás háttérében döntően a szívelégtelenség miatti

hospitalizáció csökkenése állt (HR: 0,73; 95%-os CI: 0,61–0,88). A kedvező változás azonos módon megfigyelhető volt a primer és a szekunder prevenció csoportban, függetlenül attól, hogy az előzmények között szerepelt-e szívelégtelenség vagy sem. A renális események szintén kedvezően csökkentek (HR: 0,76; 95%-os CI: 0,67–0,87), az összhalálozás numerikusan előnyösen alakult, de statisztikailag értékelhető különbség nem volt kimutatható (HR: 0,93; 95%-os CI: 0,81–1,04). A mellékhatások között a dapagliflozin ágon a ketoacidosis és a genitális mikotikus infekciók gyakoribb előfordulását lehetett igazolni. A két ág között nem volt érdemi különbség az amputációk, a törések és a Fournier-gangréna alakulását tekintve, hólyagcarcinoma ritkábban fordult elő a dapagliflozin ágon.

A CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) vizsgálat³

A CREDENCE eredményeit 2019. április 15-én közzétették Melbourne-ben a Nemzetközi Nephrologiai Társaság (ISN) világgongresszusán (WCN).

A randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatot idült vesebetegségben szenvedő 2-es típusú cukorbetegek körében végezték. 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 átlagosan 2,62 év volt.

Az aktív ágon a betegek az addigi antidiabetikus kezelés mellé napi 100 mg canagliflozint kaptak, az összehasonlító ágon placebo szerepelt. Az aktív ágon a placebohoz képest az elsődleges összevont végpont (dialízis, transzplantáció, GFR-érték <15 ml/min/1,73 m², szérumkreatinin kettőzödése, renális vagy kardiovaszkuláris halál) relatív kockázata 30%-kal csökkent (esélyhányados 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. Az amputáció vagy a csonttörések vonatkozásában a két csoport érdemben nem különbözött egymástól.

A DECLARE és a CREDENCE vizsgálat eredményei az új irányelvekben

Az európai – köztük a hazai – cukorbeteg-ellátás napi gyakorlatában az elmúlt évek során meghatározó jelentőségű volt az ADA és az EASD közös állásfoglalása, amely a 2-es típusú diabetesben szenvedők antihyperglykaemiás terápiájával foglalkozik. A konszenzusnyilatkozat háromévenkénti megújítása viszont a diabetológiában észlelhető terápiás forradalmat manapság nem tudja naprakészen közvetíteni, ezért szükségessé vált az időközben publikálásra került tudományos eredmények más társaságok irányelveiben való megjelenítése, illetve a meglévők folyamatos online frissítése.

A 2018-as ADA-EASD állásfoglalásban a fő változások az előző ajánlásokhoz képest azokon a bizonyítékokon alapulnak, amelyek az SGLT-2-gátlók vagy a GLP-1-receptor-agonisták kardiovaszkuláris kimeneteli eseményeket vizsgáló tanulmányai-ból (CVOT) származnak. Ezek bizonyítják egyrészt a javuló szív-érrendszeri kimenetelt, másrészt másodlagos végpontként a szívelégtelenség és a renális progressió javulását már meglévő CV vagy krónikus vesebetegség (CKD) esetén. Napi terápiás gyakorlatunkra lefordítva az antihyperglykaemiás gyógyszeres kezelésnek tartalmaznia kell bizonyított kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező SGLT-2-gátló vagy GLP-1-receptor-agonista készítményt olyan 2-es típusú cukorbeteg esetében, akiknél dokumentált az atherosclerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegség jelenléte (szekunder prevenció csoport). Mivel a konszenzusnyilatkozat alapjául szolgáló tudományos adatok feldolgozása során a DECLARE eredményei még nem álltak rendelkezésre, ezért bizonyíték hiányában primer prevenció betegek nem tartalmaz javaslatokat. Az állásfoglalás új megállapítása volt még az is, hogy olyan szekunder prevenció betegeknek, akik már célértéken vannak, elemezni kell a gyógyszeres terápiát, és ha a kezelés SGLT-2-gátlót vagy GLP-1-receptor-agonistát nem tartalmaz, akkor meg kell fontolni a CV előny miatt a terápia módosítását.

A 2019-es januári online ADA-ajánlasmódosítás sem tartalmaz még primer prevenció adatokat, viszont – mondhatni forradalmi újdonságként – az Amerikai Kardiológiai Kollégium (ACC) és az Amerikai Szívgyógyász Társaság (AHA) 2019-es irányelve, primer prevenció célzattal, 2-es típusú

cukorbetegeken – metforminelégtelenség esetén – javasolja a két gyógyszer csoport alkalmazását, a glikémiás kontroll javítása mellett CV kockázatot csökkentő hatásuk miatt.⁴

Az ADA is frissítette 2019. március 27-én online elérhető ajánlását az új adatoknak megfelelően. A – legszabatosabban talán naprakészként fordítható – „living” Standards of Medical Care in Diabetesben, a Diabetes Care online oldalán is megjelentek a dapagliflozinnak – a DECLARE vizsgálat eredményein alapuló – a szívelégtelenséget, illetve a CKD progresszióját csökkentő hatását dokumentáló primer prevenció adatok. A CREDENCE tanulmány szívelégtelenséggel és CV halállal kapcsolatos pozitív kimeneti adataival pedig 2019. június 4-én egészítették ki az ADA-ajánlást. Az ADA egyelőre kiemelt megjegyzésekben jelöli a változtatásokat, amelyeket az év végén valószínűleg beépít frissülő ajánlásába.

Az ESC szívelégtelenséggel (HF) foglalkozó munkacsoportja a 2019-es szívelégtelenség update-ban a 2-es típusú cukorbetegek körében – az empagliflozin mellett – ajánlja a cana- és a dapagliflozint nemcsak fennálló CV megbetegedésben, hanem magas CV rizikó esetén is, a szívelégtelenség kialakulásának megelőzése vagy késleltetése érdekében.⁵

A Európai Vese Társaság (ERA), valamint az Európai Dialízis és Transzplantációs Társaság (EDTA) 2019-es konszenzusnyilatkozata a CKD-s 2-es típusú cukorbetegéknél javasolja az SGLT-2-gátló kezelés bevezetését.⁶ Állásfoglalása szerint „célra nem kezelt ($HbA_{1c} >7,0\%$) betegnél metforminterápia mellett vagy metformin intolerancia/ellenjavallat esetén SGLT-2-gátló javasolt. Célra kezelt betegnél ($HbA_{1c} <7,0\%$) metformin vagy más antidiabetikum esetén valamelyik készítmény SGLT-2-gátlóra történő cseréje javasolt.”

Folyamatban van az új mérföldkő-vizsgálatok eredményeinek alkalmazása az egyes készítmények alkalmazási előírataiban is.

Az SGLT-2-gátlók előtérbe kerülhetnek

Az ESC/EASD 2013-ban megjelent irányelve diabetes, prediabetes és CV betegségek tekintetében már ajánlja a cukorbetegéknél a CV betegség, illetve fordítva, CV betegéknél a diabetes mellitus szűrését.⁷

A fentiek miatt egyeztetés tárgya a kardiológus és a diabetológus közötti együttműködés, főképpen a betegek „kétirányú” szűrése miatt. A szívelégtelenség a perifériás artériás érbetegség után a diabetes talaján kialakuló második leggyakrabban előforduló CV szövődmény, ami nemcsak artherosclerosis, hanem a diabetes szívizmot közvetlenül károsító hatása miatt alakul ki. Ez a diabeteses cardiomyopathia balkamra-diszfunkcióval jár, és már korán jelentkezik a diabeteses szívben.

Mivel az SGLT-2-gátlók a nagy CV kimeneteli vizsgálatok eredményei szerint csökkentik a szívelégtelenség miatti hospitalizáció relatív kockázatát mind a primer, mind a szekunder prevenció betegsoportokban, korai alkalmazásukkal „csendes prevenció”-ként védhetjük a szívet amellet, hogy a diabetes minden egyéb paraméterére is kedvező hatást gyakoroljunk.

Ezen gondolatok gyakorlati megvalósításaként az ESC/EASD 2019-es útmutatása azon nem kezelt 2-es típusú cukorbeteg részére, akiknek igazolt atherosclerotikus CV betegsége van vagy magas/igen magas CV rizikójúak, első vonalbeli antidiabetikumként metforminterápia helyett igazolt kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező GLP-1-receptor-agonista vagy SGLT-2-gátló beállítását javasolja.⁸

Az új irányelvek alapján folytatódik az őrségváltás a diabetológiai terápiás palettán.

Irodalom

1. 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:10.1007/s00125-018-4729-5
2. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
3. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
4. 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. *Circulation* 2019; 140(11): 596-646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678
5. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al.: Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019. doi:10.1002/ehf.1531
6. 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(2): 208-230. doi:10.1093/ndt/gfy407
7. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al.: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34(39): 3035-87. doi:10.1093/eurheartj/ehz108
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019; 00: 1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486

Közlésre érkezett: 2019. október 1.

Közlésre elfogadva: 2019. október 8.

A szerző levelezési címe:

Dr. Takács Róbert

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati
Klinika

6720 Szeged, Korányi fasor 8-10.

E-mail: takacs.robort@med.u-szeged.hu