

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest,¹ Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jóna András Egyetemi Oktatókórház, IV. Belgyógyászati Osztály, Nyíregyháza,² Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest,³ Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged,⁴ Háziorvosi Rendelő, Felsőrajk,⁵ Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs⁶

DPP-4-gátlók a 2-es típusú diabetes kezelésében – megújult irányelvek, változó klinikai gyakorlat

Jermendy György dr.,⁽¹⁾ Gaál Zsolt dr.,⁽²⁾ Kempler Péter dr.,⁽³⁾ Lengyel Csaba dr.,⁽⁴⁾ Rosta László dr.,⁽⁵⁾ Várkonyi Tamás dr.,⁽⁴⁾ Wittmann István dr.⁽⁶⁾

Összefoglalás

A 2-es típusú diabetesben szenvedők gyógyszeres antihyperglykaemiás kezelése – heveny anyagcsere-kisiklástól eltekintve – általában orális antidiabetikummal kezdődik, életmódterápia mellett. A kezdő metformin-monoterápia helye a diabetológiai irányelvekben nem rendült meg. A terápiabővítés elméleti háttere sem változott, de a különböző diabetológiai szakmai útmutatókban a mérlegelési körülmények jelentősége módosult. A kardiovaszkuláris biztonságosságon túlnyúlóan kiemelten fontossá vált a dokumentált kardiovaszkuláris és/vagy renális előnnyel rendelkező készítmények (orális szerek között: SGLT-2-gátlók, injektábilis készítmények: GLP-1-receptoragonisták) preferálása. Ezzel összefüggésben napjainkban a DPP-4-gátlókkal történő kombinációs kezelés gyakorlata a korábbiakhoz képest változott. A közlemény a DPP-4-gátlók jelenlegi helyét tekinti át a 2-es típusú diabetes kombinált antihyperglykaemiás terápiájában.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes, antihyperglykaemiás kezelés, orális antidiabetikumok, DPP-4-gátlók, gliptinek, kardiovaszkuláris kockázat

DPP-4-inhibitors for treating patients with type 2 diabetes – updated guidelines, changing clinical practice

Summary: In the everyday clinical practice, pharmacological treatment of patients with type 2 diabetes generally begins with oral antihyperglycaemic agents plus life-style modification (in the absence of acute metabolic decompensation). According to the consensus statement of diabetologists, metformin remained the initial oral antihyperglycaemic drugs. Importantly, no changes can be realized in the theory of stepwise therapeutic escalation as well, however a significant modification occurred in choosing second drug for combination. It is clear, that atherosclerotic cardiovascular diseases or risks, signs of heart failure and chronic kidney disease should carefully be evaluated. Currently, use of oral SGLT-2-inhibitors and injectable GLP-1-receptor agonists became more widely used among pharmacological treatment due to their cardiovascular and renal benefits which were proved beyond cardiovascular safety. Consequently, initiation of oral treatment with DPP-4-inhibitors has been modified in the last couple of years compared to earlier practice. In this article, current therapeutic options with DPP-4-inhibitors in the treatment of type 2 diabetes are reviewed.

Közlésre érkezett: 2020. március 21. • Közlésre elfogadva: 2020. április 29.

A levezetésért felelős szerző: **Dr. Jermendy György**

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

■ **Key words:** type 2 diabetes, antihyperglycaemic therapy, oral antidiabetic drugs, DPP-4-inhibitors, gliptins, cardiovascular risk

DIABETOLOGIA HUNGARICA 28 (Nº2) 69–75. 2020. június

DOI: 10.24121/dh.2020.6

Gyógyszeres antihyperglykaemiás kezelés szükségessége esetén 2-es típusú diabetesben az orális antidiabetikumok mindig népszerűek voltak a betegek és a gyakorló orvosok körében. Ezen a téren a választási lehetőségek az évek során módosultak, összefüggésben a gyógyszerkutatók eredményeivel. Az utóbbi évek szakmai irányelveiben a kezdő metformin-monoterápia változatlansága mellett a kombináció során választható készítmények tárháza bővült, miután új, innovatív antidiabetikumok (orális szerek: DPP-4-gátlók, SGLT-2-gátlók, injektábilis készítmények: GLP-1-RA-k) váltak elérhetővé. Az orális antidiabetikumok terén a hazai gyakorlatból az ezredforduló utáni években népszerű alfa-glükózidáz-gátló akarbóz teljesen kiszorult. A prandiális glükózregulátorok (repaglinid, nateglinid) hazánkban sohasem terjedtek el igazán. A pioglitazon a nemzetközi ajánlásokban még szerepel, hazánkban azonban forgalmazásával üzletpolitikai okokból eredően 2019-ben leálltak (kivéve az alogliptin + pioglitazon fix kombinációt, amelynek forgalma marginális).

Az antidiabetikus kezelés gyakorlatát nagymértékben befolyásolja, hogy milyen mértékű támogatottságot élvez az adott készítmény, milyen körülmények megléte esetén rendelhető támogatással, s kik jogosultak a felírásra. Hazánkban a DPP-4-gátlók, SGLT-2-gátlók és GLP-1-RA készítmények nem megfelelő glykaemiás kontroll esetén ($HbA_{1c} \geq 7,0\%$), metformin-monoterápia (metformin-intolerancia esetén szulfanilurea-monoterápia) után kettős/hármas kombinációs kezelés tagjaként részesülnek 70%-os támogatottságban. Házi orvosok önállóan ezeket a készítményeket nem írhatják fel támogatott formában, felnőtt betegek esetében belgyógyász vagy endokrinológus szakorvosi vizsgálathoz kötött a rendelkezés. Hazai sajátosság, hogy a normatív támogatásban részesülő metforminon túl a szintén normatív támogatásban részesülő szulfanilurea-készítmények felírása az egyetlen lehetőség a házi orvosok számára, amelyet saját maguk tudnak kezdeményezni, minden

más esetben a beteget diabetológiai szakrendelésre kell irányítaniuk, annak minden gondjával együtt.

A diabetológiában 2008 után indultak el az ún. kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok, hatósági előírás nyomán. Számos ilyen tanulmány zárult már le, az eredmények megtermékenyítették, módosították a korábbi klinikai gyakorlatot, de nyilvánvalóvá tették a szakmai irányelvek megújításának szükségességét is.^{1,2} Az új készítmények bekerültek az irányelvekbe, a régebbi idő óta használt készítmények korábbi pozíciói módosultak. A közlemény a DPP-4-gátlókkal kapcsolatos jelenlegi klinikai gyakorlatot a megújult szakmai irányelvek fényében tekinti át.

DPP-4-gátlók kombinációs kezelésben

A DPP-4-gátlók több mint 10 éve kerültek be a klinikai gyakorlatba, használatukkal széles körű hazai tapasztalatokat szerezhettünk az elmúlt időszakban.^{3,4} Mind az öt DPP-4-gátló (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin) elérhető hazánkban, metforminnal fix kombinációban is (1. táblázat). Hazai forgalmi adatok szerint a sitagliptin a leggyakrabban választott DPP-4-gátló.^{5,6} A vildagliptin metforminnal fix kombinációja hazánkban gyakran alkalmazott készítmény. A linagliptint elsősorban renális funkciózavar esetén választjuk. A saxagliptin a SAVOR eredményei után háttérbe szorult, hazánkban az alogliptin alkalmazását a forgalmazó cég nem szorgalmazta igazán.

A készítményekkel kapcsolatos legfontosabb adatokat a regisztrációhoz szükséges tanulmányokon túlmenően a kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok szolgáltatták, ezeket érdemes időrendi sorrendben áttekinteni. Legelőször a saxagliptinnel végzett SAVOR vizsgálat eredményeit ismerhetjük meg 2013-ban.⁷ Az elsődleges végpont teljesült (a saxagliptin kardiovaszkuláris szempontból biztonságos készítménynek bizonyult), de az eredményeket beárnyékolta az, hogy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció végpontja előnytelenül

1. táblázat. A hazánkban 2020-ban elérhető DPP-4-gátló készítmények és fix kombinációik

DPP-4-gátlók	DPP-4-gátló + metformin fix kombinációk	DPP-4-gátló + SGLT-2-gátló fix kombináció	DPP-4-gátló + pioglitazon fix kombináció
Sitagliptin 100 mg	sitagliptin 100 mg + metformin 1000 mg	sitagliptin 100 mg + ertugliflozin 5 mg	
Vildagliptin 50 mg	vildagliptin 50 mg + metformin 850 mg, vildagliptin 50 mg + metformin 1000 mg		
Linagliptin 5 mg	linagliptin 2,5 mg + metformin 850 mg, linagliptin 2,5 mg + metformin 1000 mg		
Alogliptin 12,5 mg Alogliptin 25 mg	alogliptin 12,5 mg + metformin 850 mg, alogliptin 12,5 mg + metformin 1000 mg		alogliptin 25 mg + pioglitazon 30 mg
Saxagliptin 5 mg	saxagliptin 2,5 mg + metformin 850 mg, saxagliptin 2,5 mg + metformin 1000 mg		

alakult (statisztikailag szignifikáns, 27%-os relatív kockázat-növekedést figyeltek meg a placebo ággal szemben). Az EXAMINE vizsgálatot alogliptinnel végezték, a kardiovaszkuláris biztonságosság igazolódott.⁸ A szakmai közvélemény fokozott érdeklődéssel várta a szívelégtelenség miatti hospitalizáció végpontjának alakulását (a placebo ággal szemben statisztikai különbség nem volt igazolható, így a numerikus mérsékelt növekedés csupán figyelmeztető jelként értelmezhető). A 2015-ben publikált TECOS eredményei hosszú időre meghatározták a sitagliptin helyét a terápiás palettán, miután ez a vizsgálat nagy esetszámmal, viszonylag hosszú ideig folyt.⁹ Kardiovaszkuláris szempontból semmilyen aggály nem merült fel. A vizsgálatnak fontos adata volt az is, hogy sitagliptin mellett a hypoglykaemia kockázata érdemben nem nőtt és a készítmény a testsúly változása szempontjából semlegesnek bizonyult. A TECOS vizsgálatban megfigyelt mellékhatásprofil-eredmények nyomán végleg lekerült a napirendről az a korábbi vélekedés, hogy a DPP-4-gátlóknak előnytelen onkológiai mellékhatása lenne (a mellékhatásprofil a placeboval azonosnak bizonyult). A linagliptinnel végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok később váltak ismertté. A CARMELINA vizsgálat placeboval szemben folyt, eredménye megnyugtató volt (a kardiovaszkuláris biztonságosság igazolódott).¹⁰ A CAROLINA vizsgálat eredményeit 2019-ben ismerhettük meg, ez esetben a tanulmányt aktív komparátorral szemben (linagliptin vs. glimepirid) végezték.¹¹ A CAROLINA vizsgálatban az elsődleges végpont (3 pontos MACE) alakulása terén nem volt értékelhető különbség

a két csoport között, a non-inferioritás teljesült, de szuperioritást nem lehetett igazolni. A két csoport között nem volt értékelhető különbség a fontosabb másodlagos végpontok (össz-mortalitás, kardiovaszkuláris mortalitás, nem-kardiovaszkuláris mortalitás, instabil angina miatti hospitalizáció, koronária-revaszkularizáció, szívelégtelenség miatti hospitalizáció) terén sem. A glykaemiás kontrollt tekintve a két ág érdemben nem különbözött egymástól. Hypoglykaemia-esemény értékelhetően ritkábban fordult elő a linagliptin (vs. glimepirid) ágon. A testsúly előnyösebben alakult a linagliptin (vs. glimepirid) ágon. A vizsgálat eredményei értelemszerűen nemcsak a linagliptinnel, hanem a glimepiriddel kapcsolatos ismereteinket is bővítették. Vildagliptinnel hatóság által előírt kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatot nem végeztek, de a rendelkezésre álló egyéb megfigyelések nem utalnak kardiovaszkuláris kockázatra.

A fent röviden áttekintett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok – és a fokozatosan bővülő klinikai tapasztalatok – nyomán a DPP-4-gátlók legfontosabb tulajdonságait az alábbiakban lehet összegezni. A DPP-4-gátlók jól tolerálható orális antidiabetikumok, alkalmazásuk során érdemi mellékhatásra nem kell számítani. Glykaemiás hatékonyságuk bizonyított, a hypoglykaemia kockázatát érdemben nem növelik. A testsúly alakulására nincsenek befolyással, testsúlysemleges készítményeknek minősülnek. Valamennyi gliptin metforminnal fix kombinációja elérhető hazánkban, választásuk során (a szabad kombinációhoz viszonyítva) a perzisztencia növekedését is remélhetjük. Idősebb korban is biztonságosan alkalmazhatók.

A GFR-értékre figyelemmel kell lenni, dózismódosítással mindegyik készítmény adható csökkenő GFR esetén is, linagliptin esetében dózismódosításra nincs szükség. A DPP-4-gátlók más hatástani csoporthoz tartozó készítményekkel jól kombinálhatók, egyedül a GLP-1-RA készítménnyel történő együttadásuk kerülendő (mindkét hatástani csoport az inkretintengely – eltérő mértékű – stimulálásával fejt ki hatását, együttes alkalmazásuk céltalan).

A DPP-4-gátlók kardiovaszkuláris szempontból bizonyítottan biztonságos készítmények, de igaz az is, hogy alkalmazásuk során kardiovaszkuláris vagy renális előny (kockázatsökkenés) nem figyelhető meg. Ezzel a ténnyel összefüggésben módosult a DPP-4-gátlók helye a korábbi évekhez viszonyítva, ez elég markánsan először az ADA-EASD 2018-ban közzétett konszenzus-riportjában érhető tetten: egyértelműen alapvető fontosságúvá vált a kardiovaszkuláris és renális kockázat mérlegelése, és olyan készítmény (GLP-1-RA vagy SGLT-2-gátló) választása, amely dokumentáltan kardiovaszkuláris és renális előnnyel rendelkezik.¹²

Napjaink klinikai gyakorlatában a DPP-4-gátlók tulajdonságai között különösen a placebohoz hasonló mellékhatásprofil (a gyakorlatban mellékhatásmentesség), az idősebb korban történő biztonságos alkalmazás értékelődik fel. Ez önmagában elég tág alkalmazási lehetőséget jelent, miután hazai adatbázis-elemzés szerint a 65–84 év közötti korcsoportban az antidiabetikus kezelést igénylő 2-es típusú diabetes előfordulása eléri a 20–25%-ot.¹³ A clinicaltrials.gov honlap adatai szerint a sitagliptin az orális antidiabetikumok között – a metformin után – a legtöbbet vizsgált készítményként 345 klinikofarmakológiai tanulmányban szerepelt és mellékhatásprofil tekintetében a hatástani csoportok között a legkedvezőbbnek bizonyult. Mérsékelt HbA_{1c}-emelkedés esetén biztosan számíthatunk arra, hogy a DPP-4-gátlókat metforminnal kettős kombinációban alkalmazva az esetek döntő többségében elérhetjük a kezelési célértéket. Jelentősége van annak is, hogy vesefunkciókárosodáskor az adásukat nem kell felfüggeszteni. Alkalmazásuk során a hypoglykaemia-kockázat érdemben nem nő, sőt szulfanilureákhöz viszonyítva a kockázat alakulása előnyösebb. A testsúlysemlegesség szintén fontos klinikai körülmény. Ezen tulajdonságok szem előtt tartásával a DPP-4-gátlók továbbra is választhatók a kombinációs kezelés

tagjaként, de helyük a kezelési algoritmusban a korábbiakhoz képest módosult.

A hazai diabetológia régi törekvése, hogy metformin-intolerancia vagy -kontraindikáció esetén valamely új innovatív készítmény is támogatott formában álljon a betegek rendelkezésére. Erre egyik lehetőségként a DPP-4-gátlók választása kínálkozik. Ha ugyanis az elsőként alkalmazott metformintól kellemetlen mellékhatás alakul ki, a betegeknek célszerű lenne olyan készítményt ajánlani, amelynek egyik fontos tulajdonsága, hogy mellékhatás kialakulására érdemben nem kell számítani. Egyelőre csak bízunk abban, hogy ez a szakmai javaslat a hatóság részéről meghallgatásra talál.

A Magyar Diabetes Társaság – a nemzetközi trendnek megfelelően – már évek óta szorgalmazza az újonnan felismert 2-es típusú diabetes primer kombinációs kezelésének támogatotti befogadását (a kiindulási HbA_{1c}-érték függvényében), a szekvenciális, időben elhúzódó kezelési gyakorlattal szemben. A primer kombinációs antihyperglykaemiás terápia egyik válfaja lehet a metformin + DPP-4-gátló együttes alkalmazása a diabetes felismerésétől kezdődően. Ennek az elvnek a gyakorlati előnyét a metformin + vildagliptin terápiával folytatott, közzelteltben publikált VERIFY vizsgálat igazolta.¹⁴

A DPP-4-gátlók egyik további alkalmazási lehetőségét az SGLT-2-gátlókkal fix kombinációik jelenthetik. A hazánkban jelenleg forgalmazott DPP-4-gátlók közül három készítmény SGLT-2-gátlóval fix kombinációját már regisztrálták (sitagliptin + ertugliflozin, saxagliptin + dapagliflozin, linagliptin + empagliflozin), elsőként a sitagliptin + ertugliflozin fix kombináció válhat elérhetővé a hazai betegek számára 2020-ban.¹⁵

A DPP-4-gátlók helye a legújabb diabetológiai jellegű szakmai irányelvekben

ADA-EASD konszenzus-riport, 2018. október 4.; megújított változata: 2019. december 19.

Az ADA-EASD 2018. évi konszenzus-riportja¹² jelentős változást tartalmazott a korábbi, 2015-ben publikált állásfoglaláshoz képest.¹⁶ A megújított irányelvben,¹² illetve annak 2019 végén megjelent frissítésében¹⁷ hangsúlyosan jelenik meg, hogy metformin-monoterápia esetén a kombinációs kezelési

lehetőségek között a kardiovaszkuláris és renális szempontból előnnyel rendelkező készítmények választása ajánlott. Ide az orálisan alkalmazható SGLT-2-gátlók és az injektábilis GLP-1-RA-k tartoznak. Az alkalmazási előírás lehetővé teszi, hogy SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA készítményt kezdő monoterápiaként alkalmazzunk 2-es típusú diabetesben, ez a kezelési forma azonban hazánkban jelenleg nem élvez társadalombiztosítási támogatást, ezért az ilyen formában történő alkalmazásuk itthon nem honosodott meg. Ugyanakkor említésre érdemes, hogy a 2019. szeptember 1-jén publikált Európai Kardiológiai Társaság (ESC) ajánlása szerint (amelynek létrehozásában az EASD közreműködött) SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA készítmény már kezdő terápiaként – IA erősségű evidenciával – ajánlott akkor, ha az adott cukorbetegnél kardiovaszkuláris betegség vagy nagy/igen nagy kardiovaszkuláris kockázat igazolható.¹⁸ Ezt a terápiás lehetőséget a diabetológusok nagy többsége még ambiciózus, kardiológiai szemléletű megoldásnak tartja, bár nem lenne meglepő, ha ezt a véleményt az elkövetkezendő időben át kellene értékelnünk.

Az ADA-EASD 2018-ban publikált konszenzusriportja,¹² illetve annak frissítése¹⁷ szerint gyógyszeres antihyperglykaemiás kezelés szükségessége esetén az elsőként választandó készítmény a metformin. Minden esetben mérlegelendő a kardiovaszkuláris betegség vagy annak nagy kockázata, a szívelégtelenség vagy az idült vesebetegség jelenléte/hiánya.

Ha kardiovaszkuláris betegség vagy annak nagy kockázata, szívelégtelenség vagy idült vesebetegség jelei észlelhetők, akkor kombinációs kezelésre történő áttérés indokolt. Újdonság az ajánlásban, hogy ez esetben a kezelésben történő továbblépést (kettős kombináció bevezetését) a kiindulási HbA_{1c}-értéktől, illetve az egyéni kezelési HbA_{1c}-célértéktől függetlenül érdemes mérlegelni.

- Ha atherosclerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegség dominál, akkor metformin kezdőterápia mellett kardiovaszkuláris előnnyel bizonyítottan rendelkező GLP-1-RA készítményt vagy SGLT-2-gátló választását (ha ezt a renális paraméterek lehetővé teszik) célszerű preferálni. Ha további kombinációra van szükség a jobb glykaemiás kontroll érdekében, akkor először a két kardiovaszkuláris szempontból előnyös készítmény (GLP-1-RA,

SGLT-2-gátló) még hiányzó tagjának hozzáadását érdemes megkísérelni. Ha bármely okból eredően kardiovaszkuláris szempontból előnyös készítmény nem adható, akkor kardiovaszkuláris szempontból biztonságos készítmény hozzáadása indokolt, itt a lehetőségek között szerepelnek – többek között – a DPP-4-gátlók (kivéve: saxagliptin) is. De: GLP-1-RA kezelés mellett a DPP-4-gátlók választása nem javasolt.

- Ha a szívelégtelenség vagy az idült vesebetegség dominál, akkor metformin kezdőterápia mellett kardiovaszkuláris és renális előnnyel bizonyítottan rendelkező SGLT-2-gátló készítmény választását célszerű preferálni, ha adásukat a renális paraméterek lehetővé teszik. Ha nem, akkor kardiovaszkuláris előnnyel bizonyítottan rendelkező GLP-1-RA készítményt javasolt választani (amelyek alacsonyabb GFR esetén is alkalmazhatók). Ha további kombinációra van szükség a glykaemiás kontroll javítása érdekében, akkor – többek között – DPP-4-gátló készítmény (de nem saxagliptin) is választható, metformin + SGLT-2-gátló kezelés után. Ez esetben tehát a DPP-4-gátló szer kombinálása harmadik szerként jön szóba (metformin + GLP-1-RA után a DPP-4-gátló választása kerülendő). Idült vesebetegségben egyébként a DPP-4-gátlók között a linagliptin preferálandó, miután dózisát nem kell igazítani az esetleg csökkenő GFR-értékhez.

Ha nincs jelen atherosclerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegség vagy annak nagy kockázata, nincs szívelégtelenség vagy idült vesebetegség, akkor nem megfelelő glykaemiás kontroll esetén további kombináció válhat szükségessé.

- Ha a hypoglykaemia kockázatának csökkentése a cél, akkor második szerként – többek között – választható DPP-4-gátló.
- Ha a testsúlynövekedés elkerülése fontos mérlegelési körülmény, akkor második szerként GLP-1-RA vagy SGLT-2-gátló készítmény választandó, harmadik szerként a még hiányzó GLP-1-RA vagy SGLT-2-gátló, s negyedik szerként a testsúlysemleges DPP-4-gátló hozzáadása jöhet szóba (kivéve, ha a korábbi kezelés már tartalmazott GLP-1-RA készítményt).
- Ha a kezelési költség mérséklése a cél, akkor második szerként szulfanilurea vagy TZD

hozzáadása, harmadik szerként a még hiányzó szulfanilurea vagy TZD hozzáadása jön szóba. Ha a kezelésben még tovább kell építkezni, akkor negyedik szerként – többek között – DPP-4-gátló is választható. (Miótan hazánkban 2020-ban TZD nem érhető el, értelemszerűen a DPP-4-gátlót harmadik szerként lehet választani).

Hazai szakmai irányelv megújítása, 2020

A 2-es típusú diabetesben alkalmazható antidiabetikus kezeléssel kapcsolatos ajánlások a hazai szakmai irányelvben is megújulnak.¹⁹

A szakmai irányelvben a DPP-4-gátlók elsőként javasolt készítmények az újonnan felismert 2-es típusú diabetes kezelésére – SGLT-2-gátlók és GLP-1-RA-k mellett – akkor, ha a betegnél metformin-intolerancia vagy -kontraindikáció áll fenn. Nem szabad azonban szem elől téveszteni, hogy ez a monoterápiás alkalmazás – noha az alkalmazási előírás lehetővé teszi – 2020-ban nem minősül támogatott kezelési formának.

A 2-es típusú diabetes hosszú kórlefolysa során az antihyperglykaemiás kezelés fokozatos bővítésére, lépcsőzetes módosítására, a terápia eszkalációjára van szükség. A továbblépés megválasztásakor számos körülményt mérlegelni kell, ezek tételesen szerepelnek a hazai irányelvben. Nem vitatott módon prioritást jelent az atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség, renális funkció és az idült vesebetegség jelenléte, de a döntéskor figyelembe veendő a testsúlyfelesleg, a hypoglykaemia-kockázat, az életkor, a betegségtartam, a gyógyszer-mellékhatás lehetősége, a beteg preferenciája és az anyagi teherbíró képessége is. A kezelési célérték általában $HbA_{1c} < 7,0\%$ (kezelési céltartomány 6,0–8,0%). A következő kezelési lépcsőre való áttérést akkor kell megfontolni, ha a beteg az adott kezelés mellett nem érte el az egyénileg megállapított célértéket általában 3 hónapig tartó kezelés során. A terápiamódosítás azonban az aktuális HbA_{1c} -értéktől függetlenül is mérlegelendő akkor, ha a kardiovaszkuláris kockázat nagy/igen nagy, vagy a renális protekció prioritást jelent, de az aktuális terápia nem tartalmazott kardiovaszkuláris vagy renális szempontból dokumentáltan előnyös készítményt. Az egyes hatástani csoportok

„javasolt terápia” (zöld színek) vagy „adható terápia” (sárga színek) minősítéssel feltüntetve szerepelnek, a DPP-4-gátlók „javasolt vagy adható terápia a mérlegelési körülménytől függően” (osztott zöld/sárga színek) megjelölést kaptak. A megújított szakmai irányelv kitér arra is, hogy a kezelési rendszerben visszafelé is lehet haladni (a terápia deeszkalációja), ha azt a klinikai körülmények indokolják.

Összefoglalás, a közeljövő várható fejleményei

Összességében véve azt lehet mondani, hogy a DPP-4-gátlók helye az eltelt 11 évben módosult a terápiás palettán, az első képviselőjük hazai bevezetésének időpontjában megfogalmazott javaslatokhoz viszonyítva. A változás fő oka, hogy az elmúlt 5 évben (2015 után) a kardiovaszkuláris és renális szempontból előnyös készítmények preferálása alapvető rendezőelvvé emelkedett. A DPP-4-gátlók kardiovaszkuláris biztonságossága nem kétséges, de a megfelelő tanulmányok előnyt nem igazoltak, míg SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA készítménnyel folytatott több tanulmányban a biztonságosságon túlmutató előnyt is meg lehetett figyelni.

Becsülhető ugyanakkor az, hogy a DPP-4-gátlók még jó ideig széles körben használatosak lesznek, erre hazai forgalmi adatok is utalnak. A felhasználási területük azonban az évek során módosult, ezt jelzi a megújult szakmai irányelvek algoritmusábrái is. Érdemes azonban szem előtt tartani, hogy a DPP-4-gátlók első képviselőjének védettsége a közeljövőben lejár, ami megváltoztathatja a hozzáférhetőséget, s következményesen a felhasználási gyakorlatot is.

Meg kell említeni azt is, hogy hazánkban az orális antidiabetikumok palettája várhatóan 2020-ban a per os adható GLP-1-RA szemaglutid bevezetésével bővülni fog. Ez az orális készítmények közötti választási preferenciát minden bizonnyal módosítani fogja.

Várható az is, hogy a DPP-4-gátlók + SGLT-2-gátlók fix kombinációi szélesebb körben el fognak terjedni, mert a kombinációk előnye elméletileg megalapozott, az orális készítmények pedig mindig népszerűek a betegek körében. A közeljövő fejleményeihez tartozik, hogy a gyógyszeripar

további fix orális antidiabetikum-kombinációk fejlesztésével foglalkozik, a hármas fix kombináció első képviselőit (metformin XR + dapagliflozin + saxagliptin; metformin XR + empagliflozin + linagliptin) az FDA 2019-ben már befogadta.

A fentiekből adódik, hogy a napjainkban megújított szakmai irányelvek frissítésével várhatóan nem lehet majd három évet várni.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény megjelenését az EGIS Gyógyszergyár Zrt. támogatta.

A közleményben szereplő adatok és információk a szerzők nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

- Jermendy Gy: Kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok 2-es típusú diabetesben – az első 10 év tapasztalatai. *Diabetologia Hungarica* 2017; 25: 185-194. DOI: 10.24121/dh.2017.14
- Jermendy Gy, Lengyel Cs, Várkonyi T: Kardiovaszkuláris kockázat és új, innovatív antidiabetikumok. Szemléletváltás a 2-es típusú diabetes kezelésében. *Metabolizmus* 2018; 16: 17-21.
- Jermendy Gy: Sitagliptin a 2-es típusú diabetes kezelésében – 10 év klinikai tapasztalat összegzése. *Metabolizmus* 2018; 16: 74-78. DOI: 10.26430/CHUNGARICA.2018.48.2.151
- Jermendy Gy, Winkler G: Inkretintengylen ható terápia a diabetológiai gyakorlatban. *Medicina Könyvkiadó, Budapest*, 2016.
- Jermendy Gy: Sitagliptin – örzi vezető helyét a DPP-4-gátlók csoportján belül a forgalomba hozatala óta. *Metabolizmus* 2016; 16: 104-109.
- Jermendy Gy, Kiss Z, Rokszy Gy, Abonyi-Tóth Zs, Wittmann I, Kempler P: A 2-es típusú diabetes antihyperglykaemiás kezelésének alakulása Magyarországon 2001-2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei. *Orv Hetil* 2017; 158: 770-778. DOI: 10.1556/650.2017.30769
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al.; EXAMINE Investigators: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.; TECOS Study Group: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al.: Effect of linagliptin vs. placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 69-79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269
- Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al.: Effect of linagliptin vs. glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1155-1166. DOI: 10.1001/jama.2019.13772
- 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). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701. DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5
- Jermendy Gy, Kiss Z, Rokszy Gy, Abonyi-Tóth Zs, Wittmann I, Kempler P: Antidiabetikummal kezelt 2-es típusú cukorbeteg epidemiológiai adatai Magyarországon 2016-ban – központi regiszter adatbázisának elemzése. *Diabetologia Hungarica* 2019; 27: 205-211. DOI: 10.24121/dh.2019.15
- Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY Study Group: Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin vs. sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019; 394: 1519-1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2
- Jermendy Gy: Ertugliflozin + sitagliptin fix kombináció – új készítmény a 2-es típusú diabetes kezelési lehetőségei között. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2020; 25(Suppl.): 25-29.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-149. DOI: 10.2337/dc14-2441
- 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
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello 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 *Corrigendum: Eur Heart J ehz828*. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz828
- Jermendy Gy (szerk.): Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus körisméréséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica* 2020; megjelenés alatt. DOI: 10.24121/dh.2020.13