

Diabetológiai témájú közlemények adattára (Diabetológiai vonatkozású nagy klinikai vizsgálatok eredményei)

DIABETO-TÉKA

CORONADO

Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes

A referátum alapjául szolgáló közlemény

Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, Amadou C, Arnault G, Baudoux F, Bauduceau B, Borot S, Bourgeon-Ghittori M, Bourron O, Boutoille D, Cazenave-Roblot F, Chaumeil C, Cosson E, Coudol S, Darmon P, Disse E, Ducet-Boiffard A, Gaborit B, Joubert M, Kerlan V, Laviolle B, Marchand L, Meyer L, Potier L, Prevost G, Riveline J-P, Robert R, Saulnier P-J, Sultan A, Thébaut J-F, Thivolet C, Tramunt B, Vatiez C, Roussel R, Gautier J-F, Gourdy P, for the CORONADO investigators: Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020; 63: 1500-1515. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x
Erratum: *Diabetologia* 2020; 63: 1953-1957. DOI: 10.1007/s00125-020-05207-3

A vizsgálat háttere és célja

A koronavírus-betegség (COVID-19) a SARS-CoV-2 vírus (koronavírus-2) okozta, életet veszélyeztető fertőző megbetegedés. A megbetegedés gyakoribb a társbetegségekben szenvedő, idősebb egyének körében. Már kezdettől fogva felmerült, hogy a diabetes is a veszélyeztető társbetegségek közé tartozik, de mind ez ideig nem voltak ismertek azok a fenotípus-jegyek, amelyek cukorbetegségben növelhették a COVID-19 gyakoriságát és hátrányosan befolyásolták a megbetegedés kimenetelét.

A vizsgált betegcsoport, a vizsgálat módja

A CORONADO (Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes) vizsgálat Franciaország 53 centrumában folyt. Az előzetes tervek szerint az egész országra kiterjedően 2020. március 10. és április 10. között kívántak adatokat gyűjteni azokról a cukorbetegokről, akik esetében a COVID-19 miatt kórházi felvételre volt szükség. Az adatgyűjtés közben a jelentős esetszám és a minél gyorsabb

tudományos tájékoztatás érdekében a szerzők úgy döntöttek, hogy a 2020. március 10. – március 31. közötti periódusra szűkítik a vizsgálat tartamát, és az adatokat közlik. Beválasztási kritériumként az alábbiak szerepeltek:

1. Speciális COVID-19-egységbe felvett, megerősített COVID-esetek (PCR-pozitivitás és/vagy jellegzetes radiomorfológiai eltérés mellkas-CT során),
2. a beteg előzményi adatai között diabetes szerepelt vagy újonnan felismert diabetesről volt szó (felvételi HbA_{1c} ≥6,5%).

A vizsgálat során 1317 beteg (férfi: 64,9%, életkor: 69,8±13,0 év, BMI: 28,4 [IQR: 25,0–32,7] kg/m², T2DM gyakorisága: 88,5%, T1DM: 3,0%, más típusú: 5,4%, újonnan felismert: 3,1%) adatait elemezték. A diabetestartam átlag 13,6 év, a rendelkezésre álló HbA_{1c}-értékek átlaga 8,1% volt. Microvasculáris szövődmény a betegek 46,8%-ában, macrovasculáris szövődmény 40,8%-ukban volt ismert.

A vizsgálat elsődleges végpontjaként a felvételt követő hetedik napon belül bekövetkezett halálozást és/vagy gépi lélegeztetés szükségességét összevontan értékelték.

Eredmények

Az elsődleges végpont a betegcsoport 29,0%-ában fordult elő (95%-os CI: 26,6–31,5%), a betegek 10,6%-a (95%-os CI: 9,0–12,4%) hunyt el, és 18,0%-ukat (95%-os CI: 16,0–20,2%) lehetett a kórházból elbocsátani a hetedik napon.

Multivarációs analízis eredménye szerint egyedül a BMI értéke állt pozitív összefüggésben az elsődleges végponttal (OR [esélyhányados]: 1,28 [95%-os CI: 1,10–1,47]).

A felvételi tünetek között a nehézlégzés (OR: 2,10 [95%-os CI: 1,31–3,35]), a lymphocytaszám (OR: 0,67 [95%-os CI: 0,50–0,88]), a CRP értéke (OR: 1,93 [95%-os CI: 1,43–2,59]), az AST értéke (OR: 2,23 [95%-os CI: 1,70–2,93]) volt az elsődleges kimeneteli végpont független prediktora. A hetedik napon bekövetkezett halál prediktora az életkor (OR: 2,48 [95%-os CI: 1,74–3,53]), a kezelt obstruktív apnoe szindróma (OR: 2,80 [95%-os CI: 1,43–5,38]), a microvascularis szövődmény (OR: 2,14 [95%-os CI: 1,16–3,94]) és a macrovascularis szövődmény (OR: 2,54 [95%-os CI: 1,44–4,50]) volt.

A dolgozat több táblázatban feltüntetve és ábrán szemléltetve közli a fontosabb adatokat, az univariációs és multivariációs regressziós analízisek eredményét. A szerzők nem találtak a COVID-19 súlyos lefolyása és az életkor, a nem, a glykaemiás kontroll, az idült szövődmények, a hipertónia és a gyógyszerelés (beleértve a RAS-gátlók és/vagy DPP-4-gátlók szedését) között független összefüggést. A COVID-19 miatt kórházi felvételt igénylő cukorbeteg körében a multivariációs analízis eredménye szerint egyedül a BMI értéke mutatott pozitív összefüggést a hét napon belül bekövetkezett halál és/vagy a gépi lélegeztetés összevont végpontjával. A felvételi tünetek/laboratóriumi adatok közül a nehézlégzés, a lymphopenia, az emelkedett AST- és CRP-érték volt a COVID-19 súlyos lefolyásának független prediktora.

A referáló megjegyzése

A koronavírus-járvánnyal kapcsolatos orvosi megfigyelések 2020 elejétől kezdtek megszaporodni a szakirodalomban. Rövid időn belül – a járvány világméretűvé válásával összefüggésben

– a legjelesebb szaklapok (N Engl J Med, Lancet, JAMA, Annals of Internal Medicine stb.) példás gyorsasággal reagáltak a kialakult veszélyhelyzetre, és korábban nem szokásos publikációs eljárással segítették a késlekedés nélküli ismeretközlést. Elektronikus formában, igen rövid idő (néhány nap) alatt megjelentették és szabadon elérhetővé tették a beérkezett dolgozatokat, gyors szerkesztőségi feldolgozást követően. Kezdetben egyedi megfigyelésekről, később kisebb-nagyobb betegcsoportokban szerzett tapasztalatokról olvashatunk. A koronavírus-járvánnyal kapcsolatban az egyes szubdiszciplínák (kardiológia, pulmonológia, neurológia, nefrológia stb.) szaklapjai is sorra közöltek megfigyeléseket, áttekintő közleményeket. A Franciaországban végzett CORONADO vizsgálat az esetszám nagyságával és közvetlen diabetológiai vonatkozásával emelkedik ki a közlések közül. Az már ismert volt, hogy a diabetes azon társbetegségek egyike, amely a COVID-19 iránti fogékonyságot növeli és a kimenetel esélyeit rontja. A CORONADO eredményei arra mutatnak rá, hogy a cukorbetegség egyes jellegzetességei milyen mértékben jelzik előre a súlyosabb lefolyást, illetve milyen fokban járulnak hozzá a rosszabb kimenetelhez.

A hazai szakirodalomban is rövid átfutási idővel váltak elérhetővé ismeretterjesztő, áttekintő közlemények. Az Orvosi Hetilap 2020/17. számában hazai szakértők tollából több közlemény látott napvilágot. Az Orvosképzés 2020/3. számában 22 közlemény foglalkozott a COVID-19 általános jellegzetességeivel és az egyes szakmákat érintő sajátosságokkal. A Diabetologia Hungarica 2020/2. számában összefoglaló közlemény jelent meg a COVID-19 diabetológiai vonatkozásairól, s a jelenlegi lapszámban beszámolót olvashatunk az Új Szent János Kórház kijelölt egységeiben szerzett tapasztalatokról. A közelmúltban angol nyelvű közleményben publikálták a hazai reprezentatív szűrővizsgálat (H-UNCOVER) eredményeit. A hazai helyzet mind ez ideig kontroll alatt volt, köszönhetően a kormányzati intézkedéseknek, az egészségügyi szereplők helytállásának és a lakosság fegyelmezett viselkedésének. Félő azonban, hogy a koronavírussal még jó ideig együtt kell élnünk, ezért továbbra is alapvető hangsúlyt kell fektetnünk a betegség terjedésének megelőzésére.

Jermendy György dr.

Csatlakozó irodalom

1. Merkely B, Szabó AJ, Kosztin A, Berényi E, Sebestyén A, Lengyel Cs, et al., for the HUNGarian COronaVirus-19 Epidemiological Research (H-UNCOVER) investigators: Novel coronavirus epidemic in the Hungarian population, a cross-sectional nationwide survey to support the exit policy in Hungary. *GeroScience* 2020; 42: 1063-1074. DOI: 10.1007/s11357-020-00226-9
2. Merkely B, Varga P, Kosztin A, Fülöp G, Schwertner Walter R, et al.: A COVID-19-járvány hazai története. *Orvosképzés* 2020; 95: 438-445.
3. Schandl L, Veress P, Lengyel Z, Nyulasi T, Winkler G: Koronavírus-fertőzés cukorbetegéken – A 2020. évi COVID-19-járvány első fázisának tapasztalatai az ÉKC Új Szent János Kórházban. *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(4): 225-235. DOI: 10.24121/dh.2020.17
4. Váradi A, Ferenci T, Falus A: A koronavírus okozta COVID-19 járvány. *Orv Hetil* 2020; 161: 644-651.
5. Winkler G, Schandl L, Nyulasi T: A COVID-19 fertőzés diabetológiai vonatkozásai. *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(2): 77-83. DOI: 10.24121/dh.2020.7

Diabetológiai témájú közlemények adattára (Diabetológiai vonatkozású nagy klinikai vizsgálatok eredményei)

DIABETO-TÉKA

DAPA-CKD

Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease

A referátum alapjául szolgáló közlemény

Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020 Sep 24 [Online ahead of print].

DOI: 10.1056/NEJMoa2024816

Az EASD (European Association for the Study of Diabetes; Európai Diabetes Társaság) ez évi virtuális kongresszusán (2020. szeptember 22–25.) ismertették a DAPA-CKD randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat eredményeit. Az előadások után az írásos változat rögtön elérhetővé vált a *The New England Journal of Medicine* (NEJM) hasábjain.

A vizsgálat háttere és célja

Az idült vesebetegség (chronic kidney disease – CKD) meglehetősen gyakori állapot, jelentőségét nemcsak gyakorisága, hanem következményei (az életminőség romlása, az élettartam rövidülése) is adják. Befolyásolására gyógyszeres kezelési lehetőségként mind ez ideig az ACE-gátlók és az ARB-k álltak rendelkezésre, ezen a téren a legtöbb evidencia a 2-es típusú diabetesben szenvedők körében végzett vizsgálatokból származott; a tanulmányok eredményeit közel 20 évvel ezelőtt ismerhettük meg.

Az SGLT-2-gátló készítmények antihyperglykaemiás szerek, számos vizsgálatot végeztek 2-es típusú diabetesben szenvedők körében, amelyekből kiderült, hogy nemcsak a vércukor- és

a HbA_{1c}-értéket csökkentik, hanem előnyös kardiovaszkuláris és renális hatással is rendelkeznek. A CREDENCE vizsgálatot canagliflozinnal (vs. placebo) végezték nephropathiával szövődött 2-es típusú diabetesben szenvedők körében, a vizsgálat a canagliflozin jelentős kardiovaszkuláris és renális előnyét dokumentálta. Noha az SGLT-2-gátlók hatásmechanizmusának pontos részletei még nem ismeretesek, felmerült, hogy ez az előnyös hatás diabetestől függetlenül, más okú renális károsodásban szenvedőknél is várható. Ezen elképzelés nyomán tervezték és végezték dapagliflozinnal (vs. placebo) a DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) vizsgálatot, idült vesebetegségben (\pm 2-es típusú diabetes) szenvedők körében.

A vizsgált betegcsoport, a vizsgálat módja

A véletlen besorolás elvét követő, kettős vak, placebo-kontrollos, multicentrikus vizsgálatot 21 ország 386 vizsgáló centrumában végezték 2017. február 2. és 2020. június 12. között. A vizsgálatban hazai centrumok is szerepeltek. A beválasztási kritériumok az alábbiak voltak: felnőtt betegek (2-es típusú diabetesszel vagy a nélkül), akiknél

az eGFR értéke 25–75 ml/min/1,73 m² és a vizelet albumin/kreatinin hányados 200–5000 mg/g volt. A betegek a beválasztás előtt legalább 4 hétig stabil dózisban ACE-gátlót vagy ARB-t szedtek. A legfontosabb kizárási kritériumok között az alábbiak szerepeltek: 1-es típusú diabetes, polycystás vese, lupus nephritis, vasculitis. Immunterápiában (a beválasztás előtti 6 hónapban) részesülő betegek nem voltak bevonhatók.

A betegek az aktív ágon napi 10 mg dapagliflozint, a kontroll ágon placebót kaptak a korábbi kezelés fenntartása mellett, ellenőrzésre előre meghatározott időpontokban, rendszeresen került sor. A vizsgálati készítmény adását terhesség bekövetkeztekor vagy diabeteses ketoacidosis kialakulásakor felfüggesztették.

Elsődleges végpontként a legalább 50%-os eGFR-csökkenést, a végstádiumú veseelégtelenség (vesetranszplantáció, tartós dialízis vagy eGFR <15 ml/min/1,73 m²) kialakulását vagy a renális vagy kardiovaszkuláris eredetű halálozást öszszevontan értékelték. Másodlagos végpontként hierarchikus sorrendben az alábbiakat vizsgálták: öszszevont renális kimeneteli események (legalább 50%-os eGFR-csökkenés, végstádiumú veseelégtelenség kialakulása vagy renális eredetű halálozás); öszszevont kardiovaszkuláris kimeneteli események (szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy kardiovaszkuláris eredetű halál); öszszahalálozás. A klinikai eseményeket független bizottság validálta. A potenciális mellékhatásokat regisztrálták, a diabeteses ketoacidosis-eseteket szintén független bizottság erősítette meg.

Az aktív ágon 2152 beteg, a placebo ágon szintén 2152 beteg szerepelt. A két csoport a kiindulási helyzetben rögzített fontosabb klinikai és laboratóriumi adatokat tekintve egymással jól öszszehasonlítható volt (életkor: 61,8 vs. 61,9 év, nők aránya: 32,9 vs. 33,3%, BMI: 29,4 vs. 29,6 kg/m², eGFR: 43,2 vs. 43,0 ml/min/1,73 m², vizelet albumin/kreatinin hányados: 965 vs. 934 mg/g, 2-es típusú diabetesben szenvedők aránya: 67,6 vs. 67,4%; dapagliflozin vs. placebo; átlag vagy medián érték).

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

Eredmények

Elsődleges végpont alakulása

Elsődleges végpont (legalább 50%-os eGFR-csökkenés, végstádiumú veseelégtelenség kialakulása, renális vagy kardiovaszkuláris eredetű halál) a dapagliflozin ágon 197 beteg (9,2%) esetében, a placebo ágon 312 betegnél (14,5%) fordult elő (HR: 0,61; 95%-os CI: 0,51–0,72; p<0,001) (1. ábra). Az NNT (number needed to treat) értéke 19-nek adódott.

Az öszszevont végpont egyes öszszetevőit külön értékelve a dapagliflozin előnye minden esetben megállapítható volt.

Az elsődleges végpont előre elhatározott alcsoport-analízisei a dapagliflozin előnyét dokumentálták. Kiemelendő, hogy a 2-es típusú diabetes „igen-nem” analízise szerint az esélyhányados közel azonos és meggyőző volt (2-es típusú diabetes igen: HR: 0,64, 95%-os CI: 0,52–0,79; 2-es típusú diabetes nem: HR: 0,50, 95%-os CI: 0,35–0,72).

Másodlagos végpontok alakulása

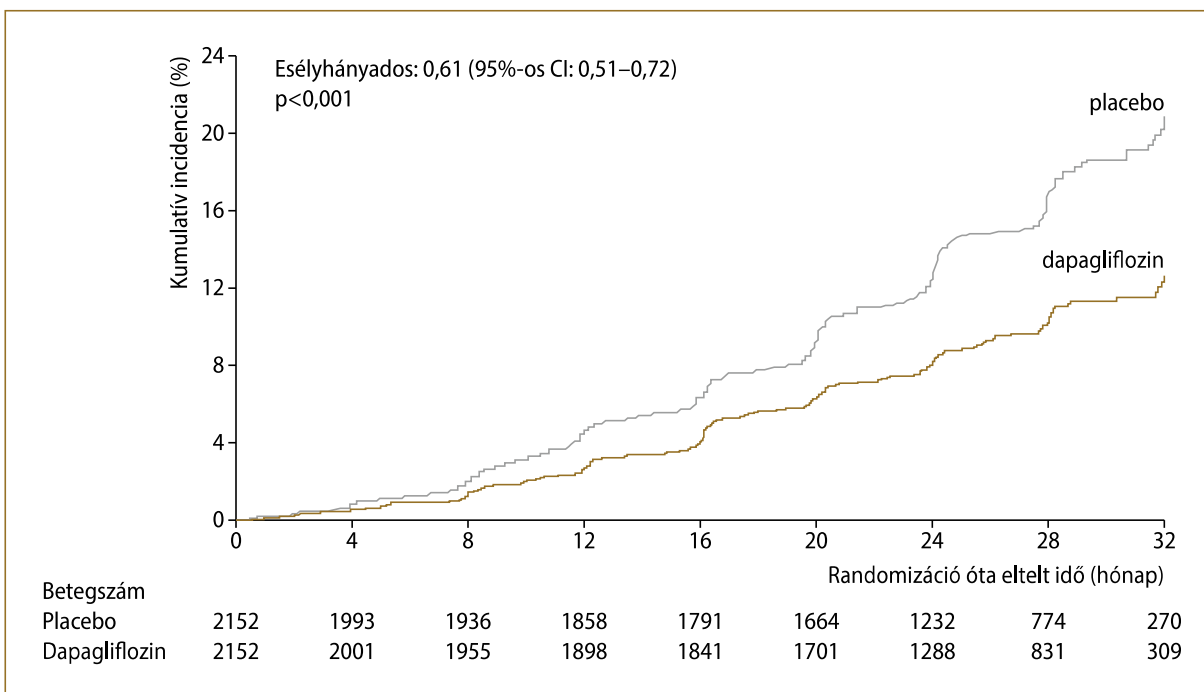
Az öszszevont renális kimeneteli események (legalább 50%-os eGFR-csökkenés, végstádiumú veseelégtelenség kialakulása vagy renális eredetű halálozás) alakulása a dapagliflozin (vs. placebo) előnyét dokumentálta (HR: 0,56; 95%-os CI: 0,45–0,68; p<0,001) (2. ábra).

A szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy kardiovaszkuláris eredetű halál öszszevont végpontjának alakulása a dapagliflozin (vs. placebo) előnyét igazolta (HR: 0,71; 95%-os CI: 0,55–0,92; p=0,009) (3. ábra).

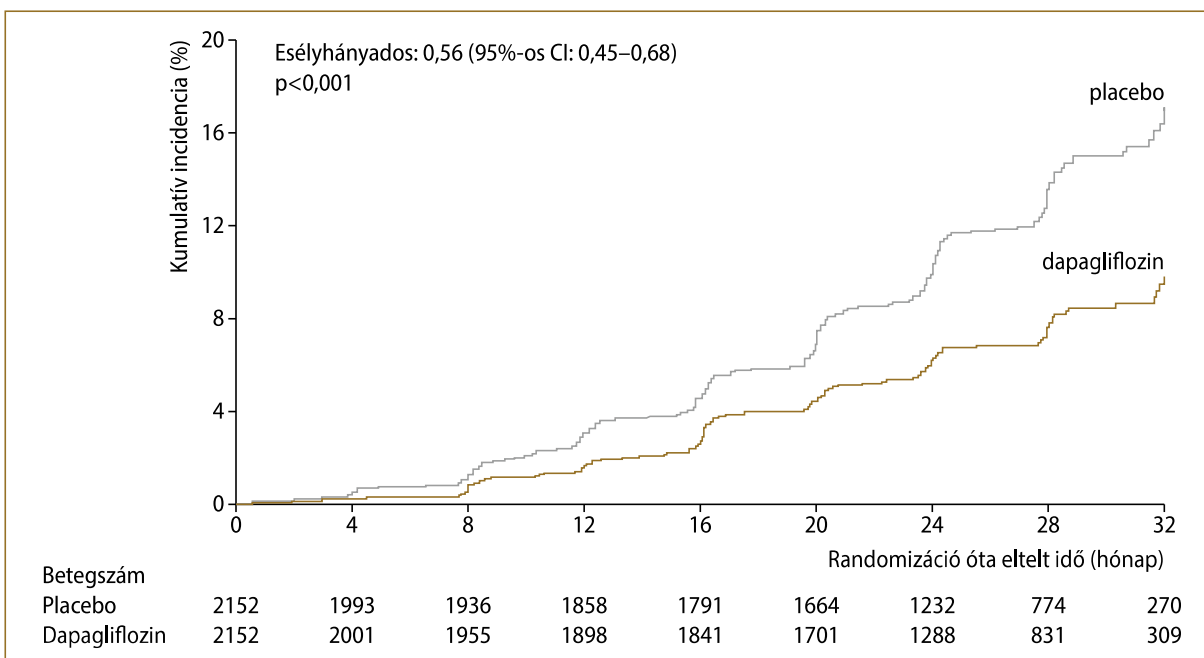
Az öszszahalálozás alakulása szintén a dapagliflozin (vs. placebo) előnye mellett szólt (HR: 0,69; 95%-os CI: 0,53–0,88; p=0,004) (4. ábra).

További adatok

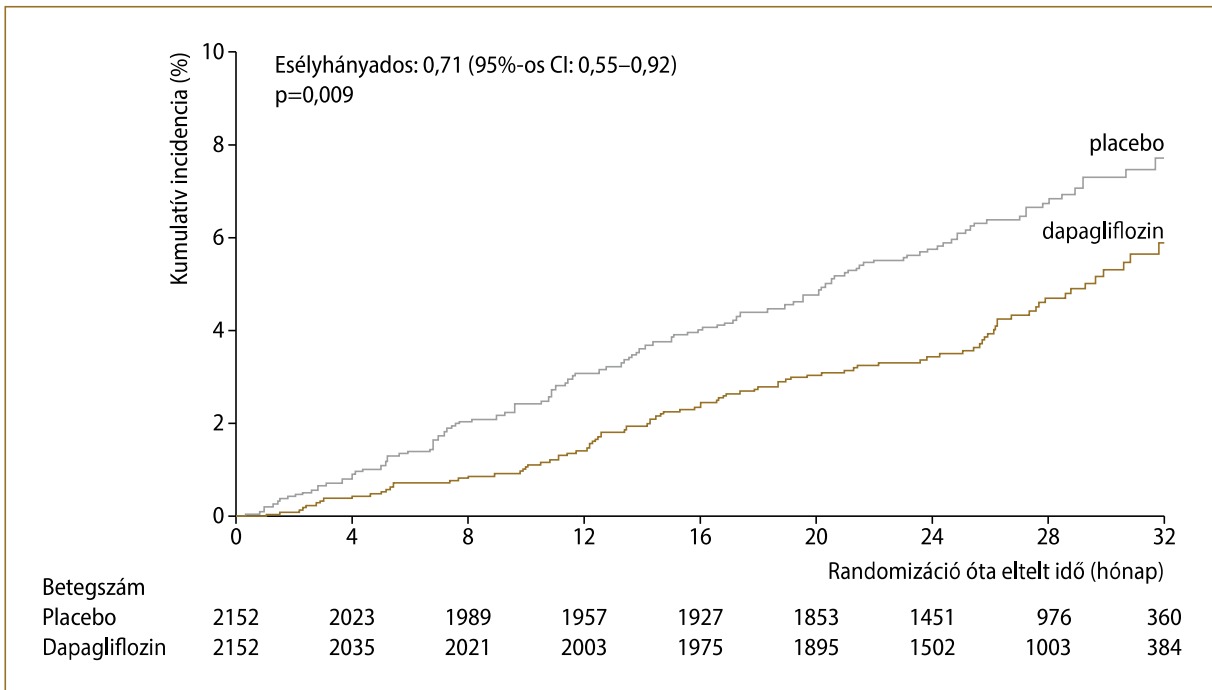
Az eGFR értéke a placebo ágon a beválasztást követően fokozatosan csökkent, a dapagliflozin ágon az első két hétben átmeneti, jelentősebb csökkenést lehetett megfigyelni, amit követően a további csökkenés mértéke kisebb volt, mint a placebo ágon.



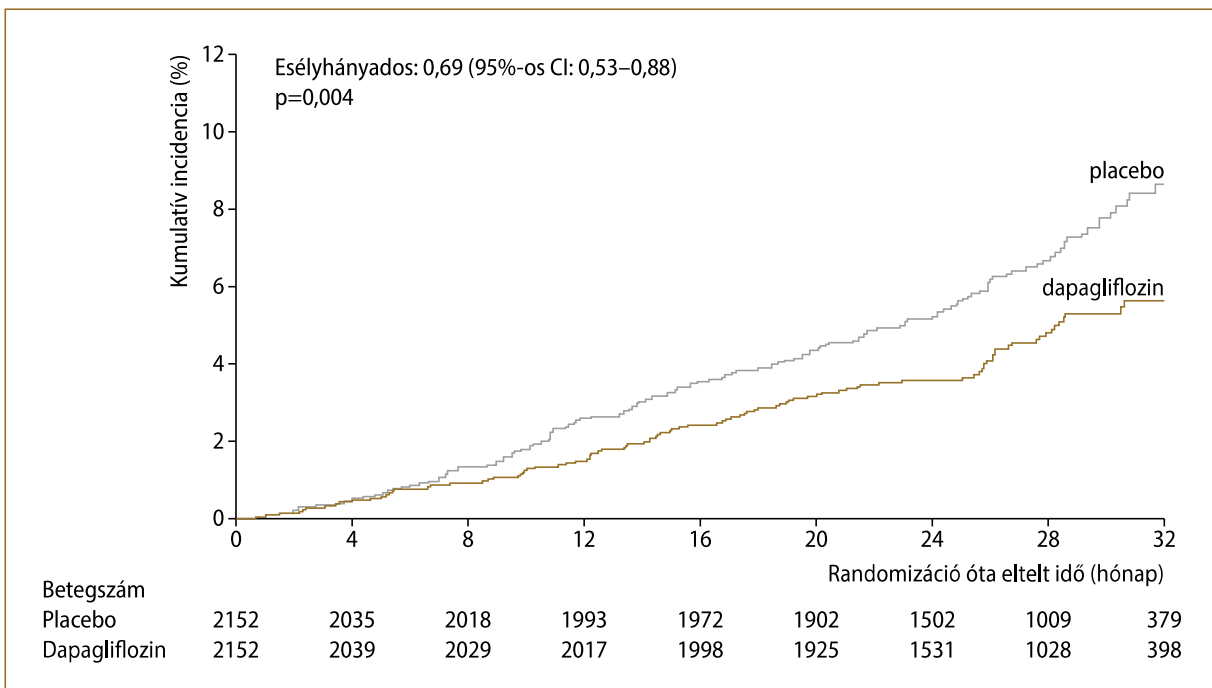
1. ábra. Elsődleges összevont végpont (eGFR tartós, legalább 50%-os csökkenése, végstádiumú veseelégtelenség, renális vagy kardiovaszkuláris eredetű halál) alakulása (közlés a kiadó engedélyével)



2. ábra. Vese-specifikus összevont végpont (eGFR tartós, legalább 50%-os csökkenése, végstádiumú veseelégtelenség, renális eredetű halál) alakulása (közlés a kiadó engedélyével)



3. ábra. Kardiovaszkuláris halál vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció összevont végpontjának alakulása (közlés a kiadó engedélyével)



4. ábra. Összmortalitás alakulása (közlés a kiadó engedélyével)

Mellékhatások

Összességében véve a mellékhatások előfordulását tekintve a két vizsgálati ág érdemben nem különbözött egymástól. Ketoacidosis-esetet dapagliflozin mellett nem figyeltek meg, a placebo ágon 2 betegnél előfordult ketoacidosis. A 2-es típusú diabetesben szenvedők csoportjában ketoacidosis-t és súlyos hypoglykaemiát nem figyeltek meg. Fournier-gangrénát nem észleltek dapagliflozin mellett, a placebo ágon 1 esetet regisztráltak.

A referáló megjegyzése

Az SGLT-2-gátlók közé tartozó dapagliflozin kardiovaszkuláris előnyös tulajdonságát a DECLARE vizsgálat tesztelte, az eredményeket 2018 végén ismertük meg. A széles betegpopulációt felölelő vizsgálatban a dapagliflozin (vs. placebo) szignifikáns módon csökkentette a kardiovaszkuláris halál vagy a szívelégtelenség miatti kórházi felvétel összevont végpontját, a kedvező változás háttérben döntően a szívelégtelenség miatti hospitalizáció csökkenése állt. A dapagliflozin numerikusan igen, de statisztikailag értékelhető módon nem csökkentette a 3 pontos MACE gyakoriságát. A renális események kedvezően csökkentek, de ez az eredmény csak hipotézis-generálóként volt értékelhető a statisztikai analízis módszere alapján.

A DAPA-HF vizsgálatot idült szívelégtelenségben (\pm diabetes) szenvedők körében végezték, az adatokat 2019-ben publikálták. Ez az első tanulmány, amely igazolta, hogy SGLT-2-gátló készítmény (adott esetben dapagliflozin) a szívelégtelenség vagy a kardiovaszkuláris halálozás összetett kockázatát csökkentő markáns hatása nemcsak T2DM-ben, hanem diabetesben nem szenvedők körében is igazolható. Fontos körülmény, hogy ezt a hatást olyan betegek körében lehetett megfigyelni, akik szívelégtelenség miatti korábbi gyógyszeres/műszeres kezelése a szakmai előírásoknak megfelelően történt.

A DAPA-CKD adatai értékesen egészítik ki a dapagliflozinnal kapcsolatos eddigi ismereteinket. A tanulmány az elsődleges végpontot tekintve markáns, 39%-os relatív kockázat-csökkenést igazolt dapagliflozin (vs. placebo) mellett CKD-ben szenvedő betegek körében. Fontos körülmény, hogy a kedvező

hatás a diabetes jelenlététől vagy hiányától függetlenül egyaránt kimutatható volt. A másodlagos végpontok alakulása tovább támogatja a dapagliflozin (vs. placebo) renális és kardiovaszkuláris előnyét és összhalálozást csökkentő hatását.

A fentiek nyomán nyilvánvaló, hogy a dapagliflozin alkalmazása a cukorbetegség jelenlététől/hiányától függetlenül előnyös a renális protekció terén. Az adatok arra is utalnak, hogy a jelenlegi alkalmazási előírásban rögzített, a kezelés megkezdését és folytatását meghatározó eGFR-értékek revízióra szorulnak. A szakmai közvélemény kíváncsian várja, hogy a hatóság mikor fogadja el az új eredményeket olyan formában, hogy azok az alkalmazási előírásban is megjelenjenek.

A DAPA-CKD adatai leginkább a canagliflozinnal végzett CREDENCE eredményeivel vehetők össze, hiszen mindkét vizsgálatot elsődlegesen a renális események alakulásának megítélése érdekében tervezték. A két vizsgálati populáció azonban több vonatkozásban eltért egymástól, a DAPA-CKD vizsgálatban jelentős arányban (mintegy 33%-ban) nem-diabetesesek is szerepeltek, a CREDENCE vizsgálatot T2DM-ben szenvedők körében végezték. Az eGFR beválasztási kritériuma a DAPA-CKD vizsgálatban alacsonyabb ($25\text{--}75\text{ ml/min/1,73 m}^2$) volt (a CREDENCE vizsgálatban: $30\text{--}90\text{ ml/min/1,73 m}^2$). A két vizsgálat azonban egyaránt igazolta az adott SGLT-2-gátló készítmény (dapagliflozin, canagliflozin) kardiovaszkuláris és renális előnyös hatását. A DAPA-CKD vizsgálatban ugyanakkor az összmortalitás csökkenése is dokumentálható volt.

A diabetológiai szakmai irányelvek fokozatosan megújultak/megújulnak, ezek közé tartozik a hazai szakmai irányelv is. A kardiovaszkuláris kockázat, a szívelégtelenség, a renális protekció szükségességének megítélése alapvető mérlegelési körülménnyé vált metformin-monoterápia után (kardiológiai és nefrológiai jellegű szakmai irányelvekben ez már az első gyógyszer megválasztásánál mérlegelési körülményként szerepel, ha a kardiovaszkuláris kockázat nagy vagy igen nagy). Két hatástani csoport ebben a vonatkozásban markánsan kiemelkedik a T2DM antihyperglykaemiás kezelésében használatos többi hatástani csoport közül: az egyik az SGLT-2-gátlók, a másik a GLP-1-receptoragonisták csoportja. Ma már egyre több adat segíti a gyakorló klinikust abban, hogy ezt a két

hatástani csoportot mikor kell elsősorban figyelembe venni, s az adott hatástani csoporton belül melyik készítmény rendelkezik dokumentált kardiovaszkuláris és renális előnnyel. Nem vitatható, hogy a dapagliflozin kardiovaszkuláris és renális előnyét randomizált, kontrollált tanulmányokon nyugvó evidenciák támasztják alá. A DECLARE, a DAPA-HF és a DAPA-CKD eredményei azt

dokumentálják, hogy a dapagliflozin felhasználási területe lassan meghaladja a diabetológiát. Bár a készítmény antihyperglykaemiás szerként került be a diabetológiai gyakorlatba, a közeljövőben várható, hogy azt a kardiológusok a szívelégtelenség, illetve a nefrológusok a CKD terápiájában alapvető gyógyszerként fogják használni.

Jermendy György dr.

Csatlakozó irodalom

1. 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 *Diabetologia* 2020; 63: 221-228. DOI: 10.1007/s00125-019-05039-w (szimultán közlés)
2. 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
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: 2461-2498. DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5 *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701. DOI: 10.2337/dci18-0033 (szimultán közlés)
4. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus körismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: Jermendy Gy, irta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Lengyel Cs, Várkonyi T, Winkler G, Wittmann I). *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(3): 119-204. DOI: 10.24121/dh.2020.14
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.: DAPA-HF Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.: CREDENCE Trial Investigators: Canagliflozin and renal outcomes in Type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744
7. 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: 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389

Diabetológiai témájú közlemények adattára (Diabetológiai vonatkozású nagy klinikai vizsgálatok eredményei)

DIABETO-TÉKA

EMPEROR-Reduced

Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction

A referátum alapjául szolgáló közlemény

Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020 Aug 29 [Online ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

Az ESC (European Society of Cardiology – Európai Kardiológiai Társaság) ez évi, virtuális kongresszusán, 2020. augusztus 29-én ismertették az EMPEROR-Reduced vizsgálat eredményeit. Az új adatokat mind a diabetológiai, mind a kardiológiai szakmai közvélemény már nagyon várta. Az előadásokban közzétett eredmények írásos változata rögtön megjelent a *The New England Journal of Medicine* (NEJM) hasábjain.

A vizsgálat háttere és célja

Az SGLT-2-gátlók csökkentik a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a súlyos renális események gyakoriságát 2-es típusú diabetesben szenvedők körében. Ilyen előnyös tulajdonságot más hatástani csoporttól mind ez ideig nem láttunk. Az SGLT-2-gátlók előnyös kardiorenális tulajdonsága nem magyarázható a vércukorcsökkentő hatással, hiszen más hatástani csoportba tartozó készítmények a kiváló antihyperglykaemiás hatás ellenére ilyen előnyökkel nem rendelkeznek.

Ezen megfigyelések nyomán felmerült, hogy az SGLT-2-gátlók előnyös tulajdonságai nem csak 2-es típusú diabetesben, hanem diabetestől függetlenül is igazolhatók. Egy éve tudjuk a dapagliflozinnal végzett DAPA-HF vizsgálat eredményeiből, hogy a kedvező kardiális hatás egészséges anyagcseréjű, szívelégtelenségben szenvedők körében is igazolható. Az EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) vizsgálatban az empagliflozint tesztelték (placebóval szemben) idült szívelégtelenségben szenvedő (diabeteses és nem-diabeteses) egyének körében.

A vizsgált betegcsoport, a vizsgálat módja

A kettős vak, a véletlen besorolás elvét követő, esemény vezérelte vizsgálatot 20 ország 520 vizsgálo helyén folytatták. A vizsgálatban felnőtt (életkor ≥ 18 év), csökkent ejekciós frakcióval rendelkező, idült szívelégtelenségben (HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; NYHA II.-III.-IV.

stádium; ejekciós frakció $\leq 40\%$) szenvedő betegek (n=3730) vettek részt. Valamennyi beteg a szív-élégtelenség miatt elfogadott gyógyszeres/műszeres kezelésben részesült, az aktív ágon (n=1863) a betegek e mellett napi 10 mg empagliflozint kaptak, a kontroll ágon (n=1867) placebo szerepelt. A kiindulási helyzetben talált fontosabb klinikai és laboratóriumi adatok az alábbiak voltak (átlagérték, illetve medián): életkor: 67,2 vs. 66,5 év; BMI: 28,0, vs. 27,8 kg/m²; diabetesben szenvedők aránya: 49,8 vs. 49,8%; NYHA II.-III.-IV. stádiumban lévő betegek aránya: 75,1 – 24,4 – 0,5% vs. 75,0 – 24,4 – 0,6%; ejekciós frakció: 27,7 vs. 27,2%; NT-proBNP: 1887 vs. 1926 pg/ml; eGFR: 61,8 vs. 62,2 ml/min/1,73 m². A követés medián tartama 16 hónap volt.

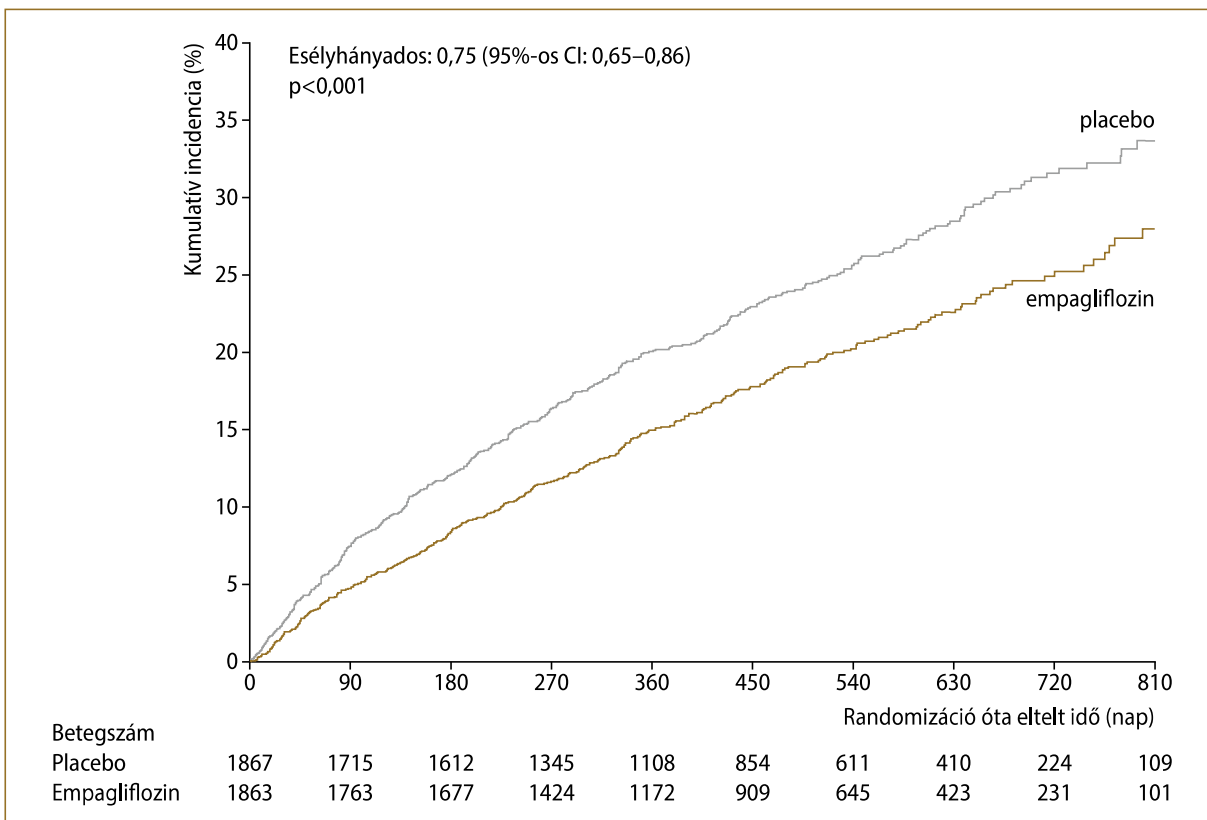
A vizsgálat elsődleges végpontját és két legfontosabb másodlagos végpontját hierarchikus sorrendben értékelték. Elsődleges végpontként a kardiovaszkuláris halált vagy szívelégtelenség

miatti hospitalizációt összevontan értékelték. Másodlagos végpont volt az összes (első és ismételt) szívelégtelenség miatti hospitalizáció előfordulása és a becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) változása. Számos más, előre elhatározott végpontot is értékelték, ezek nem szerepeltek a hierarchikus értékelési sorrendben. Az eseményeket független értékelőbizottság minősítette.

Eredmények

Elsődleges végpont alakulása

Az elsődleges összevont végpont (kardiovaszkuláris halál vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció) előfordulási gyakorisága az empagliflozint kapók körében 19,4%, a placebóval kezelték között pedig 24,7% volt (HR: 0,75; 95%-os CI: 0,65–0,86;



1. ábra. A vizsgálat elsődleges összevont végpontjának (kardiovaszkuláris halálozás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció) kumulatív incidenciája (közlés a kiadó engedélyével)

$p < 0,001$) (1. ábra). Az elsődleges végpont alakulását döntően a szívelégtelenség miatti hospitalizáció csökkenése magyarázta (HR: 0,69; 95%-os CI: 0,59–0,81), de ahhoz a kardiovaszkuláris halálozás végpontjában megfigyelt változás is hozzájárult (HR: 0,92; 95%-os CI: 0,75–1,12). Az empagliflozin hatékonysága az elsődleges végpontot tekintve azonos volt a diabetesben szenvedők és nem szenvedők körében.

Másodlagos végpont alakulása

A szívelégtelenség miatti összes (első és ismételt) hospitalizáció végpontjában az empagliflozint kapók csoportjában 30%-os relatív kockázat-csökkenést lehetett dokumentálni (HR: 0,70; 95%-os CI: 0,58–0,85; $p < 0,001$) (2. ábra).

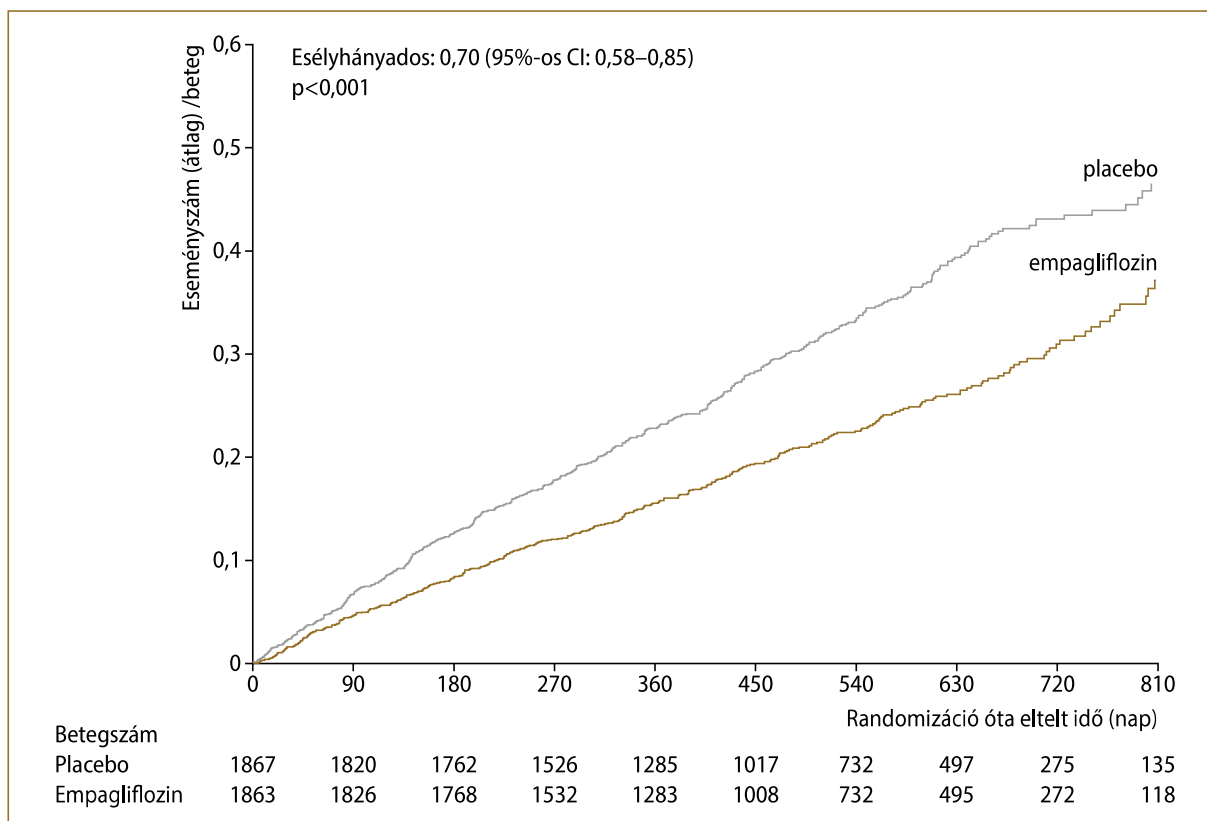
Az átlagos eGFR éves csökkenése alacsonyabb volt az empagliflozin vs. placebo ágon ($-0,55$ vs. $-2,28$ ml/min/1,73 m²; $p < 0,001$).

További végpontok alakulása

Súlyos renális kimenetelre utaló klinikai vagy laboratóriumi adat (dialízis, vesetranszplantáció, tartós eGFR-csökkenés) értékelhetően ritkábban fordult elő az empagliflozin vs. placebo ágon (HR: 0,50; 95%-os CI: 0,32–0,77). Az életminőséget vizsgáló pontrendszer az empagliflozin előnyét igazolta placeboval szemben. Az összmortalitás statisztikailag értékelhető módon nem különbözött a két csoportban (HR: 0,92; 95%-os CI: 0,77–1,10).

Mellékhatások alakulása

A két vizsgálati ág között érdemi, klinikailag jelentős különbség nem mutatkozott a hypoglykaemia, a hypotensio, a hypovolaemia, a csonttörések és az alsó végtagi amputációk alakulása terén. Ketoacidosis-esetet nem figyeltek meg. Genitális infekció gyakrabban fordult elő az empagliflozin vs. placebo ágon.



2. ábra. Az összes (első és kiújuló) szívelégtelenség miatti hospitalizáció alakulása (közlés a kiadó engedélyével)

A referáló megjegyzése

Az empagliflozin előnyös kardiovaszkuláris tulajdonságait 2015-ben, az EMPA-REG OUTCOME vizsgálat eredményeiből ismerhettük meg. A kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat a biztonságosságon messze túlnyúló előnyöket (3 pontos MACE, kardiovaszkuláris halálozás, szívelégtelenség miatti hospitalizáció, összmortalitás statisztikailag jól értékelhető csökkenése) igazolt. A szakmai közvéleményt a váratlanul jó, meggyőző eredmények meglepték, ezt követően felgyorsultak az események, az új adatok megtermékenyítették a klinikai gyakorlatot és végül a szakmai ajánlások megújításához is elvezettek. Ebben szerepet kapott az is, hogy közben más SGLT-2-gátló készítményekkel (dapagliflozin, canagliflozin) is új, randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok eredményei jelentek meg. Az ertugliflozinnal végzett kardiovaszkuláris vizsgálat eredményeit 2020. szeptemberben publikálták.

Az EMPEROR-Reduced vizsgálat eredményei kiegészítik az empagliflozinról eddig ismert adatokat. Egyértelmű, hogy a készítmény előnyös a szívelégtelenségben szenvedők körében, függetlenül a 2-es típusú diabetes jelenlététől vagy hiányától. Az empagliflozin renális protekciót biztosít, lassítja az eGFR-csökkenés mértékét. Ezek az előnyös tulajdonságok a szívelégtelenség viszonylag súlyosabb formáiban, illetve előrehaladottabb renális károsodás (alacsonyabb eGFR) esetén is igazolhatók. A készítmény jól tolerálható, az EMPEROR-Reduced vizsgálatban klinikailag aggályos mellékhatást nem regisztráltak, genitális fertőzés előfordulhat, ez azonban inkább kellemetlen, semmint komoly szövődeményként értékelhető.

Nem véletlen, hogy az SGLT-2-gátlókat ma olyan antidiabetikumoknak tartják, amelyek

antihyperglykaemiás szerként kezdték pályafutásukat, de előnyös tulajdonságaik révén az alkalmazási lehetőségük messze túlmutat a diabetológián, s a jelek szerint a dokumentált előnnyel rendelkező képviselőik rövidesen a szívelégtelenség, illetve az idült vesebetegség kezelésének egyik alapvető gyógyszerévé válnak.

Az EMPEROR-Reduced eredményei értékesen egészítik ki az egy évvel ezelőtt megismert, dapagliflozinnal folytatott, hasonló célzatú DAPA-HF vizsgálat eredményeit. A betegcsoport azonban nem volt teljesen azonos (az EMPEROR-Reduced vizsgálatban viszonylag súlyosabb szívelégtelenségi stádiumban szenvedők, illetve alacsonyabb eGFR-értékkel rendelkezők is szerepeltek). A The New England Journal of Medicine publikációval egy időben a Lancet hasábjain jelentek meg az EMPEROR-Reduced és a DAPA-HF vizsgálat metaanalízisének eredményei, amelyek további szakmai újdonságot jelentenek az SGLT-2-gátlókkal kapcsolatban.

A szakmai közvélemény érdeklődéssel várja az EMPEROR-Preserved vizsgálat eredményeit. A vizsgálatot olyan betegek körében végzik a standard kezeléshez hozzáadott empagliflozinnal (vs. placebo), akiknél idült HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction) igazolható. Az eredmények 2021-ben várhatók.

Jermendy György dr.

A közlemény megjelenését a Boehringer Ingelheim támogatta. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, ami eltérhet a Boehringer Ingelheim álláspontjától. A megemlített készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

SC-HU-00660

Lezárás dátuma: 2020. 09. 28.

Csatlakozó irodalom

1. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, et al.; EMPEROR-Preserved Trial committees and investigators: Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10): 1279-1287. DOI: 10.1002/ehf.1596
2. Butler J, Zannad F, Filippatos G, Anker SD, Packer M: Ten lessons from the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail* 2020 Sep 19. DOI: 10.1002/ehf.2009
3. Jarcho JA: More evidence for SGLT2 inhibitors in heart failure (editorial). *N Engl J Med* 2020 Aug 29. DOI: 10.1056/NEJMe2027915
4. Packer M, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators: Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10): 1270-1278. DOI: 10.1002/ehf.1536
5. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.: SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020 Aug 28 [Online ahead of print]. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9
6. 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: 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720