

Sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri çalışmaları

Dr. Cihan Altın

Sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri çalışmaları

EMPEROR-Reduced çalışması

Sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitörlerinin Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) hastalarında kalp yetersizliği (KY) nedenli yatışları azaltması gösterilmiştir. Ancak bu ilaçların (diyabeti olsun yada olmasın) optimal medikal tedavi altındaki KY hastalarında kullanıma yönelik tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktaydı. EMPEROR-Reduced çalışması (Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction) bu nedenle tasarlanan çalışmaların en önemlilerinden birisi olup ESC 2020 kongresinde açıklanarak gündeme damgasını vurmuştu. Bu çalışma çift kör, randomize bir çalışma olup, çalışmada Tip 2 DM olsun ya da olmasın 3730 sınıf II-IV semptomatik ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEFKY) hastası empagliflozin 10mg (günlük) ve placebo grubuna randomize edilmişti. Optimal medikal tedavi altında olan tüm hastalar çalışmanın primer sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm (KV) veya kalp yetmezliği (KY) nedenli hospitalizasyon açısından ortalama (median) 16 aylık süre takip edildi. Primer sonlanım noktası empagliflozin grubunda %19.4 izlenirken placebo grubundan %24.7 bulundu. Primer sonlanım noktasında (KV ölüm veya KY nedenli hospitalizasyonda) empagliflozin ile anlamlı risk azalması saptandı (HR 0.75, 95% CI 0.65–0.86; $P < 0.001$). Bu risk azalmasının hastaların diyabetik olup olmamasından bağımsız olduğu da en dikkat çekici bulgulardan biri oldu. Çalışmanın detaylarına bakacak olursak çalışma popülasyonunun yaklaşık %50'sinde Tip 2 DM olmadığını, %73'ünde sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonun %30'un altında olduğunu görmekteyiz. Bazalde hastaların %79'unda N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-BNP) seviyeleri ≥ 1000 pg/mL olup hastaların hemen hemen yarısında anlamlı kronik böbrek hastalığı mevcuttu; tahmini glomerular filtrasyon hızı (eGFR) 20 -60 mL/min/1.73 m² idi.

Çalışmada bulunan klinik fayda Tip 2 DM olup olmamasından, bazal böbrek işlevlerinden veya sacubitril/valsartan'da (hastaların yaklaşık %20'sinin kullandığı) içeren DEFKY için kullanılan diğer ilaçların kullanımından bağımsızdı. Risk azalması temelde KY nedenli yatışlardan kaynaklanmaktaydı (HR 0.69, 95% CI 0.59–0.81; $P < 0.001$). Çalışmanın sekonder sonuçlarında KY nedenli toplam hospitalizasyon sayısında (ilk ve rekkürren olaylar) empagliflozin grubunda anlamlı olarak azalma izlendi (HR 0.70, 95% CI 0.58–0.85; $P < 0.001$). Ayrıca renal işlevlerin bozulması üzerine olumlu etkisi izlendi. Plasebo grubuna göre empagliflozin ile eGFR'deki yıllık azalmanın daha yavaş olduğu dikkat çekti (eGFR: -0.55 vs. -2.28 ml /dk/1.73 m² yani yıllık 1.7 mL/dk/1.73 m² daha az azalma, $p < 0.001$). Bu sonuçlar empagliflozinin renoprotektif etkisini desteklemektedir. Yan etki olarak sadece komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları empagliflozin grubunda daha sık izlendi.

Bu çalışmadan çıkarılacak sonuç kılavuzlara uygun optimal medikal tedavi alan KY hastalarında tedaviye empagliflozinin eklenmesi hastaların diyabetik olmasından bağımsız olarak KV ölüm veya KY nedenli hospitalizasyonda anlamlı olarak azalma sağlamıştır.

DAPA-HF (A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure) ve EMPEROR-Reduced çalışmalarının sonuçları ışığında ESC-HFA bir position paper yayınlamıştır. Hastaların diyabetik olmasından bağımsız olarak kılavuzlara uygun optimal medikal tedavi alan semptomatik DEFKY hastalarda KV ölüm veya KY nedenli hospitalizasyonda azalma amaçlı tedaviye dapagliflozin veya empagliflozin eklenmesi konusunda bir öneri getirmiştir.

SOLOIST-WHF çalışması

Sotagliflozin bir sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitörü olup ayrıca SGLT1'i de inhibe etmektedir. SGLT1 esas olarak barsaklarda bulunup inhibisyonu glukoz emilimini yavaşlatmaktadır. SOLOIST-WHF çalışması sotagliflozinin tip 2 Diabetes Mellitus (DM) ve yakın zamanda kalp yetmezliği (KY) kötüleşmesi yaşayan hastalarda kardiyovasküler (KV) olaylar üzerine güvenilirliği ve etkinliğini araştırmayı amaçlamıştır. Çalışmaya 4000 hasta alınması planlanmış ancak 1222 hasta alınabilmiş ve COVID-19 pandemisi nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Çalışmanın sonuçları AHA 2020 kongresinde açıklanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 1222 hasta sotagliflozin (400 mg/gün) ve placebo grubuna randomize edilmiştir. İlaç taburculuktan sonraki 3 gün içinde 200 mg dozuyla başlanıp titre edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 69 yıl olup ortalama takip süresi 9 aydır. Primer sonlanım noktası olan total kardiyovasküler (KV) ölüm veya KY nedenli hospitalizasyon veya KY nedeniyle acil başvuru: sotagliflozin grubunda placeboya göre anlamlı olarak azalmıştı; 70'e karşı 98 olay/100 hasta-yılı (HR 0.67, 95% CI 0.52-0.85, $p < 0.001$). Sekonder sonlanım noktalarından KY nedenli hospitalizasyon ve acil başvuru anlamlı olarak azalmıştı (HR: 0.64, 95% CI 0.49-0.83, $p < 0.001$), total kardiyovasküler (KV) ölüm ise (HR 0.84, 95% CI 0.58-1.22, $p = 0.36$) gruplar arasında benzer olarak saptanmıştır. Yan etkiler açısından ishal sotagliflozin grubunda anlamlı olarak daha sık görülmüştür (%6.9'e karşı %4.1; $p = 0.032$). Genital mantar enfeksiyonları gruplar arasında benzer bulunmuştur (%0.8'e karşı %0.2 ; $p = 0.12$). Ciddi hipoglisemi sotagliflozin grubunda anlamlı olarak daha sık izlenmiştir (%1.5'e karşı %0.3; $p = 0.037$).

SOLOIST-WHF çalışması bir SGLT2 inhibitörünün akut KY sonrası taburculuk döneminde başlanmasının güvenilirliği ve

etkinliğini gösteren ilk geniş randomize kontrollü çalışmadır. Sotagliflozinin taburculuk sonrası erken dönemde başlanmasının Tip 2 DM ve KY hastalarında KV sonuçlar üzerine olumlu etkisini gösterilmiştir. Bu çalışmadaki önemli diğer bir nokta ise sotagliflozin ile saptanan yararlar hem düşük hem de korunmuş EF'li KY hastalarında tutarlı olarak görülmektedir.

Bu çalışmanın sonuçları dapagliflozinin DAPA-HF çalışmasındaki ve empagliflozinin EMPEROR-Reduced çalışmasındaki sonuçları ile benzerdir. Ancak unutulmamalıdır ki bu iki alışma DEFKY hastaları üzerinde tasarlanmış olup sonuçları hastaların diyabetik durumundan bağımsızdı. Sınıf etkisi olarak düşünecek olursak bu ilaçlar gelecekte KY ve kronik böbrek yetmezliği hastalarının tedavisinde hastaların diyabetik olup olmamasından bağımsız bir şekilde önemli bir yer tutacaktır.