Sanna Laurila
LT kardiologian erikoislääkäri,
TYKS Sydänkeskus

SGLT2-estäjät sydänsairauksien hoidossa

Natriumin- ja glukoosikuljettajaproteiini 2:n estäjät (SGLT2i) ovat viimeisimmissä kansainvälisissä vajaatoimintasuosituksissa nousseet yhtä tärkeäksi systolisen vajaatoiminnan ennusteläkkeeksi, kuin angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjät (tai angiotensiinireseptorin ja neprilysiinin estäjän yhdistelmä (ARNI)), beetasalpaajat ja mineralokortikoidireseptorin salpaajat (MRA). Kun potilaalla todetaan systolinen vajaatoiminta, tulisi kaikki neljä lääkeryhmää aloittaa nopeasti ja nostaa annoksia aktiivisesti mahdollisimman lähelle tavoiteannoksia. Lisäksi SGLT2i on ainoa lääkeryhmä, jolla on nyt myös ennustenäyttöä diastolisen vajaatoiminnan hoidossa. Näin ollen sitä tulisikin käyttää kaikkien kroonista vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon. Heinäkuusta 2023 lähtien kroonista vajaatoimintaa sairastavat potilaat saavat empagliflotsiinista ja dapagliflotsiinista erityiskorvattavuuden hoitavan lääkärin laatimalla B-todistuksella.

Sydämen vajaatoiminta yleistyy väestön ikääntyessä ja hoitojen kehittyessä (1). Sen esiintyvyys koko väestössä on 1–3 %, mutta yli 70-vuotiaista jopa kymmenellä prosentilla on vajaatoiminta (2). Yhdysvaltalaisissa väestötutkimuksissa diagnoosin jälkeinen kuolleisuus on yhden vuoden jälkeen ollut 20 % ja 5-vuoden jälkeen 53–67 % (3,4). Käytännössä ennuste vaihtelee runsaasti, mutta sairaalahoitojen lisääntyminen on tyypillistä sairauden loppuvaiheelle. Sairaalahoidetuista 30 prosenttia kuolee vuoden sisällä ja viimeisistä kuudesta elinkuukaudestaan vajaatoimintapotilaat viettävät sairaalahoidossa keskimäärin 25 prosenttia ajasta (1). Kolme neljäsosaa vajaatoiminnan hoitokustannuksista koostuukin sairaalahoidoista (5). Uusimmissa Euroopan kardiologisen seuran (European Society of Cardiology, ESC) vajaatoiminnan hoitosuosituksissa painotetaan sairaudenkulkuun puuttumista mahdollisimman aikaisin ennustetta parantavilla lääkkeillä (Taulukko 1) (2).

Etiologian selvittäminen on olennainen osa vajaatoiminnan diagnostiikkaa, sillä se vaikuttaa hoitojen valintaan. Vajaatoiminnan aiheuttajana on 90 %:sti sepelvaltimotauti, verenpainetauti tai läppävika, mutta sitä voi aiheuttaa myös esimerkiksi tietyt rytmihäiriöt, kardiomyopatiat, tulehdukset ja lääkeainealtistumiset. Sydämen vajaatoiminta jaotellaan ejektiofraktion (EF) perusteella systoliseen vajaatoimintaan (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) ja diastoliseen vajaatoimintaan (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF). Systolisessa vajaatoiminnassa sydämen supistuvuus on huonontunut (EF < 40 %), kun taas diastolisessa vajaatoiminnassa supistuvuus on normaali (EF on > 50 %), mutta kammio täyttyy huonosti. Näiden välille sijoittuu lievä systolinen vajaatoiminta (heart failure with mildly reduced ejection fraction HFmrEF) (2).

Sairaalahoitoon päätyneistä potilaista noin puolella on systolinen ja puolella diastolinen vajaatoiminta (2). Systolista vajaatoimintaa sairastavat potilaat ovat usein erikoissairaanhoidon seurannassa, kun

taas diastolista vajaatoimintaa sairastavat potilaat siirtyvät yleensä takaisin perusterveydenhuoltoon diagnoosin saatuaan, ellei taustalla ole erikoissairaanhoitoa vaativaa kardiomyopatiaa. Ennen SGLT2i lääkkeitä, mikään vajaatoimintalääke ei vaikuttanut diastolisen vajaatoiminnan ennusteeseen, vaan hoito keskittyi komorbiditeettien ja kongestion hoitoon.

SGLT2i ja sydämen vajaatoiminta

USA:n lääkeviranomainen FDA vaatii uusilta diabeteslääkkeiltä sydänpäätetapahtuma tutkimuksia ja empagliflotsiinin kohdalla kävi ilmi, että sydänperäiset kuolemat (suhteellisen riskin pieneneminen, RRR 38 %) ja vajaatoiminnasta aiheutuneet sairaalahoidot (RRR 35 %) vähenivät (6). Vastaavaa näyttöä saatiin myöhemmin myös dapagliflotsiinilla(7). Tämän jälkeen lääkkeitä alettiin tutkia sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

DAPA-HF tutkimukseen osallistui systolista vajaatoimintaa sairastavia potilaita (n=4744), joilla oli NYHA II-IV oireisto, EF<40 % ja käytössä optimaalinen vajaatoiminnan lääkehoito. Matalin sallittu GFR oli 30. Keskimääräinen seuranta-aika oli 18 kuukautta ja ensisijaisena päätemuuttujana oli kuolemien ja vajaatoiminnan pahenemisen yhdistelmä. Ero lumelääkkeen ja dapagliflotsiini 10 mg ryhmän välillä oli tilastollisesti merkitsevä (p<0.001, NNT 21) ja muodostui etenkin sairaalahoitojen vähenemisestä (8). EMPEROR-Reducedissa tutkittiin empagliflotsiini 10 mg:aa hyvin samanlaisella asetelmalla (n=3730, seuranta-aika 16 kk), mutta matalin sallittu GFR oli 20. Tulokset olivat hyvin samanlaiset (p<0.001, NNT 19), mutta tutkimuksessa osoitettiin myös että GFR:n huonontuminen hidastui ja empagliflotsiini ryhmällä oli myös pienempi riski vakaville munuaispäätetapahtumille (9). DAPA-CKD:ssa saatiin dapagliflotsiinilla vastaavat tulokset munuaispäätetapahtumissa (10).

SOLOIST-WHF:ssä tutkittiin II tyypin diabetesta sairastavia potilaita, jotka olivat joutuneet sairaalahoitoon akuutin vajaatoiminnan vuoksi. Sotagliflotsiini ryhmästä puolelle aloitettiin lääkitys osastolla ja puolelle 2 päivää kotiutumisen jälkeen. Ero vajaatoiminnan pahenemisessa ja kuolemissa vaikutti selvältä sotagliflotsiinin eduksi lumelääkkeeseen verrattuna, mutta tutkimus keskeytyi ennenaikaisesti rahoituksellisista syistä (11). Asiantuntijoiden mukaan tutkimus kuitenkin osoitti, että SGLT2i on turvallinen aloittaa myös akuutin vajaatoiminnan aikana.

> ” B-todistuksen SGLT2i-lääkitykselle voi kirjoittaa hoitava lääkäri.

Viimeisimmissä tutkimuksissa on saatu näyttöä siitä, että SGLT2i vaikuttaa myös diastolista vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ennusteeseen. Emperor-preservedissa tutkittiin potilaita (n=5988), joiden EF >40 % ja NYHA II-IV. Ensisijaisena päätemuuttujana oli kuolemien ja sairaalahoitojen yhdistelmä, ja seuranta-aika oli keskimäärin 26 kk. Ero empagliflotsiini 10 mg ja lumelääkeryhmän välillä oli merkitsevä (p<0,001) ja tässäkin tutkimuksessa ero muodostui enimmäkseen sairaalahoitojen vähenemisellä (12). DELIVERissä asetelma ja tulokset olivat hyvin samanlaiset (n=6263) dapagliflotsiini 10 mg:lla. (13). Kaikissa aiemmissa tutkimuksissa vajaatoimintalääkkeiden teho on hävinnyt korkeammissa EF-luokissa. Lancetissa julkaistun meta-analyysin perusteella SGLT2i lääkitys ei vähennä ainoastaan sairaalahoitoja, vaan myös kuolemia, kaikissa EF-luokissa (14).

Vajaatoiminnan lääkehoito

Uusimpien ESC suositusten mukaan systolisen vajaatoiminnan ennustelääkitys koostuu neljän lääkkeen yhdistelmästä: ACE-estäjä tai ARNI, beetasalpaaja, MRA salpaaja ja SGLT2i (Taulukko 1). Merkittävänä muutoksena aiempiin suosituksiin, nämä tulisi aloittaa ja annoksia nostaa aktiivisesti jo osastolla ja kotiutumisen jälkeen ensimmäisen kuuden viikon aikana. Käytännössä kaikki neljä lääkeryhmää kannattaa ensin aloittaa pienellä annoksella ja sen jälkeen nostaa ne tavoiteannokseen. Angiotensiinireseptorin (ATR) salpaajaa suositellaan potilaille, jotka eivät siedä ACE-estäjää. Jos potilaalla on ATR-salpaaja jo aiemmasta käytössä esim. verenpainetautiin, sitä tuskin kannattaa kuitenkaan vaihtaa ACE-estäjään. Sen sijaan kannattaa harkita ARNI:a (2). Se on rajoitetusti peruskorvattava potilaille, joilla on EF <35 % ja NYHA II-IV, eikä aiempi ACE-estäjä tai ATR salpaajahoito ole tuottanut riittävää hoitovastetta.

SGLT2i vähentää sairaalahoidon ja kuolemanriskiä myös diastolista ja lievää systolista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Taulukko 1). Furosemidia suositellaan kaikille vajaatoimintapotilaille kongestion hoitoon, mutta se ei ole varsinainen ennustelääke (2). Lievän systolisen vajaatoiminnan lääkehoidosta on systolista vajaatoimintaa huomattavasti heikompi tutkimusnäyttö (Taulukko 1). Jos potilaalle on aloitettu systolisen vajaatoiminnan lääkitys ja EF korjaantuu lievän vajaatoiminnan tasolle, lääkityksiä tuskin kannattaa lopettaa.

SGLT2i lääkityksen aloittaminen vajaatoimintapotilaalle

SGLT2i tulisi aloittaa sydämen vajaatoimintapotilaalle vähentämään kuoleman ja sairaalahoidon riskiä mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen. Sekä empa-, että dapagliflotsiinin aloitus- ja tavoiteannos on sama 10 mg. Lääkkeet ovat tämän vuoden heinäkuusta lähtien olleet rajoitetusti erityiskorvattavia kaikille sydämen vajaa-

Lääkeryhmä	Vaikuttava-aine	Aloitus-annos	Tavoiteannos	Systolinen vajaatoiminta	Lievä systolinen vajaa-toiminta	Diastolinen vajaatoiminta
Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjät[a]	Enalapriili Ramipriili Lisinopriili Kaptopriili Trandolapriili	2,5 mg x 2 2,5 mg x 2 2,5-5 mg x 1 6,25 mg x 3 0,5 mg x 1	10-20 mg x 2 5 mg x 2 20-35 mg 50 mg x 3 4 mg x 1	1A	2bC	–
Angiotensiini-reseptorin ja neprilysiinin estäjän yhdistelmä (ARNI)[a]	Sakubitriili valsartaani	49/51 mg x 2[b]	97/103 mg x 2	1B	2bC	–
Beetasalpaaja	Bisoprololi Karvediloli Metoprololi (depot) Nebivololi	1,25 mg x 1 3,125 mg x 2 12,5-25 mg x 1 1,25 mg x 1	10 mg x 1 25 mg x 2 200 mg x 1 10 mg x 1	1A	2bC	–
Mineralo-kortikoidi-reseptorin (MRA) salpaajat	Spironolaktoni Eplerononi	25 mg x 1 25 mg x 1	50 mg x 1 50 mg x 1	1A	2bC	–
Natriumin- ja glukoosikuljettajaproteiini 2:n estäjät (SGLT2i)	Dapagliflotsiini Empagliflotsiini	10 mg x 1 10 mg x 1	10 mg x 1 10 mg x 1	1A	1A	1A

Taulukko 1. Vajaatoiminnan ennusteläkkeiden aloitus- ja tavoiteannokset
Systolisen vajaatoiminnan hoitoon suositellaan aloittamaan mahdollisimman nopeasti diagnoosin jälkeen ACE-estäjä tai ARNI, beetasalpaaja, MRA salpaaja ja SGLT2i vähentämään sairaalahoidon ja kuoleman riskiä. SGLT2i suositellaan aloittamaan myös diastolista ja lievää systolista vajaatoimintaa sairastaville potilaille vähentämään sairaalahoidon ja kuoleman riskiä. Lievässä systolisessa vajaatoiminnassa voi harkita systolisen vajaatoiminnan muitakin ennusteläkkeitä, mutta tehon näyttö on puutteellista.
[a] Suositellaan valitsemaan joko ACE-estäjä tai ARNI.
[b] Jos potilaalla on anamneesissa hypotensiota, voi lääkkeen aloittaa myös 24/26 mg x 2 annoksella.

toimintapotilaille, joilla on NYHA II-IV oireisto, riippumatta ejektiofraktiosta. B-todistuksen voi kirjoittaa hoitava lääkäri, eli erillistä lähetettä erikoissairaanhoitoon ei tarvita, jos diagnoosi on jo aiemmin tehty.

Munuaisten vajaatoiminta ei ole este lääkitykselle, vaan entistä painavampi syy sen aloittamiselle, koska SGLT2i vähentää vakavien munuaispäätetapahtumien riskiä. Kreatiniini nousee lääkkeen aloituksen jälkeisten viikkojen aikana, mutta se ei ole merkki munuaisvauriosta. Mikäli lääkityksen aloittaa potilaalle, jolla on diureetteja käytössä, lisää SGLT2i yleensä virtsamääriä varsin runsaasti. Siksi esim. furosemidi annosta kannattaa alentaa jo ennakoivasti. Jos potilaallaa on insuliinihoito, kannattaa pitkävaikutteista insuliinia laskea noin 20 % ja seurata glukoosia kotimittauksin (15).

SGLT2i:n yleisin haitta on genitaali-

infektio, ja se on yleisempi diabetesta sairastavilla potilailla. Potilaita tulisikin informoida tästä, ohjeistaa hygieniasta ja tarvittaessa hoitaa infektio. SGLT2i voi myös laskea verenpainetta, mutta yleensä vain vähän. Vakavin tunnettu haitta on ketoasidoosi, mutta sitä ei käytännössä tavata pelkästään vajaatoimintaa sairastavilla. Koska se voi olla euglykeeminen, tulisi diabeetikkoja ohjeistaa tunnistamaan sen oireet (15).

Lopuksi

SGLT2i on ensimmäinen lääkeryhmä, jolla on ennustenäyttöä sekä systolisen että diastolisen vajaatoiminnan hoidossa. Systolista vajaatoimintaa sairastavat potilaat ovat usein erikoissairaanhoidon seurannassa, kun taas valtaosa diastolista vajaatoimintaa sairastavista potilasta on diagnoosin jälkeen siirtynyt perusterveydenhuoltoon jatkohoitoon. Näille potilaille kannattaa uuden tiedon valossa herkästi aloittaa SGLT2i lääkitys vähentämään sairaalahoidon ja kuoleman riskiä. B-todistuksen voi kirjoittaa hoitava lääkäri.

Kirjallisuutta:

1. Sydämen vajaatoiminta. Käypä hoito -suositus. 2017;1–56.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureDeveloped by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
3. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2018 Aug 1;6(8):678–85.
4. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA Intern Med. 2015 Jun 1;175(6):996–1004.
5. Widera E, Pantilat SZ. Hospitalization as an opportunity to integrate palliative care in heart failure management. Curr Opin Support Palliat Care. 2009 Dec;3(4):247–51.
6. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. Zeitschrift fur Gefassmedizin. 2016 Nov 26;13(1):17–8.
7. 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 Jan 24;380(4):347–57.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Sep 19;381(21):1995–2008.
9. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413–24.
10. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436–46.
11. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med. 2021 Jan;384(2):117–28.
12. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1089–98.
14. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. Lancet. 2022 Sep 3;400(10354):757–67.
15. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Januzzi JL, Kalyani RR, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2020 Sep 1;76(9):1117–45.

Ilumetri 100 mg ja 200 mg, liuos, esitäytetty ruisku.
Vaikuttava aine: Tildrakitsumabi. **Käyttöaiheet:** Keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisille, joille harkitaan systeemistä hoitoa. **Annostus ja antotapa:** *Annostus:* Suositeltu annos 100 mg injektiona ihon alle viikoilla 0 ja 4 ja sen jälkeen 12 viikon välein. Jos potilaalla on tiettyjä ominaisuuksia (esim. suuri tautikuorma, kehon paino > 90 kg), 200 mg:n annos saattaa olla tehokkaampi. Jos potilaalla ei todeta vastetta 28 viikon hoidon jälkeen, hoidon lopettamista on harkittava. *Antotapa:* Annetaan ihon alle injektiokohtaa vaihdellen. Ei pidä pistää alueelle, jolla on läiskäpsoriaasia tai jonka iho on arka, mustelmainen, punoittava, kova, paksu tai hilseilevä. Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi läiskäpsoriaasin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio, esim. aktiivinen tuberkuloosi. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:** Potilaalta on tutkittava tuberkuloosi-infektio ennen hoidon aloittamista ja potilasta on seurattava tarkasti aktiivisen tuberkuloosin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi hoidon aikana ja sen jälkeen. Tildrakitsumabi saattaa lisätä infektioriskiä. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on krooninen infektio, aiemmin ollut toistuvia infektioita tai hiljattain ollut vakava infektio. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, häntä on seurattava huolellisesti, eikä valmistetta saa antaa ennen kuin infektio on parantunut. Jos potilaalle ilmaantuu vakava yliherkkyysreaktio, valmisteen antaminen on lopetettava heti ja aloitettava asianmukainen hoito. Ennen hoidon aloittamista on harkittava kaikkien voimassa olevien rokotusohjeiden mukaisten rokotusten antamista. Eläviä viruksia tai bakteereja sisältävän rokotteen jälkeen, on suositeltavaa odottaa vähintään neljä viikkoa ennen tildrakitsumabihoidon aloittamista. **Yhteisvaikutukset:** Hoidon aikana ei saa antaa eläviä rokotteita. Tildrakitsumabin turvallisuutta ja tehoa yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden, mukaan lukien biologiset lääkkeet, tai valohoidon kanssa ei ole tutkittu. **Hedelmällisyys, raskaus ja imetys:** Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 17 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tildrakitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja, joten varotoimena suositellaan, ettei Ilumetria käytetä raskauden aikana. Valmistetta ei tule käyttää imetyksen aikana. Ilumetrin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. **Haittavaikutukset:** *Hyvin yleiset ja yleiset:* ylähengitysteiden infektiot ml. nasofaryngiitti, päänsärky, gastroenteriitti, pahoinvointi, ripuli, injektiokohdan kipu, selkäkipu. **Pakkaukset ja hinnat** (vmh sis. alv) **15.11.2023:** esitäytetty ruisku 100 mg/1 ml tai 200 mg/2 ml 2893,77 €. **Korvattavuus:** Peruskorvattava rajoitetusti vaikeaa kroonista ihopsoriaasia sairastaville korvausoikeudella 319. **Säilytys:** Jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Herkkä valolle. **Reseptilääke. Lisätiedot:** Valmisteyhteenveto.

1. Thaçi D, ym. Br J Dermatol. 2021;185(2):323-334. 2. Drerup KA, ym. Dermatology 2022;238(4):615-619. 3. Thaçi D, ym. Dermatol Ther (Heidelb) 2022;12:2325–2341.
4. Tsianakas A, ym. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022. 5. Galluzzo M, ym. J Clin Med. 2022;11:2631. 6. Reich K, ym. Lancet. 2017;390(10091):276-288.

Orion Pharma 11/2023

Orion on suomalainen avainlippuyritys.

ORION PHARMA