

Semaglutid u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin významně snižuje renální i kardiovaskulární riziko

Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effect of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes.

N Engl J Med 2024;391:109–121.

KLÍČOVÁ SLOVA: diabetické onemocnění ledvin – glomerulární filtrace – GLP-1 RA – progresse chronického onemocnění ledvin – proteinurie – semaglutid

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2) a inhibitor mineralokortikoidních receptorů výrazně zlepšují kardiovaskulární (KV) i renální prognózu pacientů s diabetickým onemocněním ledvin (DKD) na maximální tolerované dávce inhibitoru systému renin-angiotenzin,¹ ale i na této léčbě mají pacienti s DKD významné reziduální KV i renální riziko. Agonisté receptoru pro GLP-1 ([glucagon-like peptide 1] GLP-1 RA) by mohli toto reziduální riziko dále snížit.

V komentované studii FLOW (Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly) byly testovány účinnost a bezpečnost GLP-1 RA semaglutidu podávaného subkutánně jednou týdně s cílem snížit riziko vývoje selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin, významného zhoršení funkce ledvin a mortality v souvislosti s onemocněním ledvin nebo onemocněním srdce a cév u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin.

Do studie byli zařazeni pacienti s diabetem 2. typu (a hodnotou glykovaného hemoglobinu – Diabetes Control and Complications Trial [DCCT] – $\leq 10\%$) s vysokým rizikem progresse chronického onemocnění ledvin (CKD) při léčbě stabilní maximální tolerovanou dávkou inhibitoru systému renin-angiotenzin (inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II). Pacienti zařazení do studie museli mít buď odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) 50–75 ml/min/1,73 m² (dle CKD-EPI [Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration]) s poměrem albumin/kreatinin > 300 mg/g a < 5 000 mg/g, nebo eGFR 25–50 ml/min/1,73 m² s poměrem albumin/kreatinin > 100 mg/g. Do studie bylo možno rovněž zařadit pacienty, kteří netolerovali inhibitory systému renin-angiotenzin.

Zařazení pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání semaglutidu nebo placeba. Zařazení pacienti mohli být léčeni inhibitorem SGLT2 nebo finerenonem. Dávka semaglutidu byla ze začátku v průběhu osmi týdnů postupně zvyšována z 0,25 mg týdně na čtyři týdny na 0,5 mg týdně na další čtyři týdny a u těch, kteří eskalaci tolerovali, byla poté od osmého týdne podávána dávka 1 mg týdně. U pacientů, kteří vyšší dávku netolerovali, mohla být eskalační fáze prodloužena nebo mohli zůstat na nižší dávce semaglutidu.

Složený primární cílový parametr („endpoint“) tvořilo selhání ledvin (nutnost zahájení dlouhodobé léčby hemodialýzou, transplantace ledvin nebo pokles eGFR na hodnotu < 15 ml/min/1,73 m² trvající ≥ 28 dní) nebo 50% snížení eGFR trvající ≥ 28 dní nebo úmrtí z renálních nebo KV příčin. Třemi hlavními sekundárními parametry byly roční rychlost poklesu eGFR v celém průběhu studie, složený parametr KV příhod (nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, úmrtí z KV příčin) a celková mortalita.

Do studie bylo v letech 2019–2021 zařazeno v 387 centrech ve 28 zemích celkem 3 533 pacientů. Průměrný věk zařazených pacientů činil 66,6 roku, 30,3 % pacientů byly ženy. Průměrná eGFR dosahovala 47 ml/min/1,73 m² a průměrná albuminurie 567 mg/g kreatininu. Ve velmi vysokém riziku progresse CKD, KV příhod a mortality se nacházelo 68 % pacientů. Studie byla předčasně zastavena v říjnu 2023 komisí Data Safety Monitoring Board (DSMB) na základě interim analýzy ukazující účinnost léčby semaglutidem. V době ukončení studie dosahoval medián sledování pacientů ve studii 3,4 roku. Předčasně vysadilo studijní medikaci 26 % pacientů, což odpovídá adherenci v celém průběhu studie 89 %.

Primární cílový parametr se vyskytl významně méně často u pacientů s léčbou semaglutidem než u pacientů na placebo (5,8 příhody vs. 7,5 příhody na 100 pacientorků, snížení rizika primárního parametru o 24 % u pacientů léčených semaglutidem, $p = 0,0003$). K zabránění jednomu primárnímu parametru by dle výsledků studie bylo třeba léčit 20 pacientů po dobu tří let. Pacienti léčení semaglutidem měli také o 21 % nižší riziko vývoje ledvinových komponent primárního parametru a o 29 % nižší mortalitu z KV příčin. Průměrná roční rychlost ztráty eGFR byla významně nižší u pacientů léčených semaglutidem ($-2,19 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $3,36 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p < 0,001$). Riziko závažných KV příhod bylo u pacientů léčených semaglutidem také o 19 % nižší ($p = 0,029$). Celková mortalita byla u pacientů léčených semaglutidem nižší o 20 % ($p = 0,01$). V absolutním měřítku tento efekt znamená, že by bylo třeba léčit tři roky 45 osob, aby se zabránilo jedné závažné KV příhodě, a 39 osob, aby se zamezilo jenomu úmrtí z jakékoli příčiny.

Poměr albumin/kreatinin klesl po 104 týdnech léčby u pacientů na placebo o 12 % a u pacientů léčených semaglutidem o 40 % (po dvou letech byla albuminurie u pacientů léčených semaglutidem ve srovnání s placebem o 32 % nižší). Pacienti léčení semaglutidem měli po dvou letech o $3,39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ statisticky významně vyšší eGFR kalkulovanou na bázi cystatinu C, což odpovídalo

rozdílu $3,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ na základě koncentrace kreatininu v séru. Podobný efekt na eGFR kalkulovanou na základě hodnot cystatinu C a kreatininu ukazuje, že ve studii pozorovaná redukce tělesné hmotnosti neměla na výpočet glomerulární filtrace významný vliv.

Po dvou letech léčby měli také pacienti léčení semaglutidem o 4,1 kg významně nižší tělesnou hmotnost, o 0,81 významně nižší hodnotu glykovaného hemoglobinu a o 2,23 mm Hg významně nižší systolický krevní tlak. Rozdíl v diastolickém krevním tlaku ale nebyl statisticky významný.

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly méně často u pacientů léčených semaglutidem než u pacientů na placebo (49,6 % vs. 53,8 %) zejména proto, že u pacientů léčených semaglutidem se ve srovnání s pacienty na placebo vyskytovaly méně často závažné infekce (17,3 % vs. 21,3 %) a závažné KV příhody (15,4 % vs. 18,1 %). Oční problémy hlášené jako závažné nežádoucí účinky byly častější u pacientů léčených semaglutidem než u pacientů na placebo (3 % vs. 1,7 %), ale příhody související s diabetickou retinopatií byly v obou skupinách pacientů stejně časté (22,8 % vs. 22,5 %). Nežádoucí účinky vedoucí k vysazení studijní medikace byly častější u pacientů na semaglutidu než na placebo (13,2 % vs. 11,9 %), zejména kvůli častějším gastrointestinálním potížím u pacientů léčených semaglutidem (4,5 % vs. 1,1 %).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

V komentované studii FLOW tedy semaglutid podávaný subkutánně v dávce 1 mg jednou týdně významně snížil u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu riziko progresu CKD a KV morbiditu a mortalitu. Velmi příznivý bezpečnostní profil semaglutidu dále podporuje využití semaglutidu v léčbě těchto pacientů.

Příznivý efekt GLP-1 RA na kontrolu diabetu, pokles tělesné hmotnosti a snížení rizika KV příhod byl v minulosti popsán v širší populaci pacientů s diabetem 2. typu. Přestože některé post hoc analýzy renálních cílových parametrů v těchto studiích ukazovaly na možný renální benefit GLP-1 RA,³ dosud chyběla dostatečně rozsáhlá klinická studie s GLP-1 RA u pacientů s vyšším renálním rizikem a primárně renálním cílovým parametrem, jež by demonstrovala jednoznačně příznivý efekt léčby GLP-1 RA na vývoj renálních funkcí.

Výsledky komentované studie FLOW přesvědčivě prokázaly u pacientů s CKD a diabetem 2. typu významný vliv semaglutidu na renální i KV cílové parametry i na KV a celkovou mortalitu. Příznivý vliv semaglutidu na mortalitu je u pacientů s diabetem 2. typu a CKD velmi důležitý vzhledem k jejich velmi vysokému mortalitnímu riziku.

Vzhledem k prokázaným pozitivním účinkům inhibitorů systému renin-angiotenzin, inhibitorů SGLT2 a finerenonu u pacientů s diabetem a CKD³ bude nyní důležité určit, v jakém

pořadí mají být tyto léky a nově i semaglutid používány. Inhibitory SGLT2 u pacientů s diabetem 2. typu a CKD mají jasně prokázané významné renální benefity, na druhé straně jejich KV benefit se zdá být v této populaci o něco méně významný⁴⁻⁶ a z tohoto pohledu mohou mít GLP-1 RA určité výhody. I když lze přepokládat, že u pacientů s CKD a diabetem 2. typu bude primárně doporučována spíše sekvenční léčba (např. postupné přidávání dalších „píliřů“ léčby u pacientů s přetrvávající proteinurií), mohlo by být u některých z nich (zejména těch ve vysokém renálním a KV riziku) zvaženo i co nejdříve zahájení kombináční léčby.

Do budoucna bude jistě vhodná i kombináční terapie s inhibitory SGLT2.⁷ Ve studii FLOW 550 pacientů užívalo inhibitory SGLT2. V této malé skupině nebylo možno prokázat příznivý vliv semaglutidu na primární složený cílový parametr a efekt na roční pokles eGFR byl numericky menší než u pacientů, kteří nebyli léčeni inhibitory SGLT2 a na hranici statistické významnosti ($0,75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ – rozmezí $-0,01$ – $1,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $1,35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ – rozmezí $0,91$ – $1,58 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Hodnocení ale bylo limitováno malými počty a renální i KV efekt byl konzistentní u pacientů léčených i neléčených inhibitory SGLT2.

Renoprotektivní účinek semaglutidu je zřejmě komplexní. I když k tomuto účinku může přispívat lepší kontrola diabetu,

pokles tělesné hmotnosti i mírný pokles systolického krevního tlaku, předchozí analýzy ukázaly, že tento nepřímý efekt není pro renoprotektivní účinek GLP-1 RA zásadní.⁸ Důležitější mohou být přímé účinky GLP-1 RA v ledvinách zahrnující protizánětlivý, antioxidační a antifibrotický efekt.⁹

Komentovaná studie byla velmi rozsáhlá, přes předčasné ukončení s dostatečně dlouhou dobou sledování zahrnuje typickou populaci pacientů s diabetem 2. typu a CKD a prokázala jednoznačně renální, KV a mortalitní benefity semaglutidu a dobrou bezpečnost léčby.¹⁰

Nedostatkem studie je malý počet pacientů léčených inhibitory SGLT2 a finerenonem, což bylo způsobeno tím, že v době zahájení studie nebyly tyto léky jako renoprotektivní regulačními orgány schváleny. Vyjádřit se jednoznačně k přínosu kombinální léčby je tedy na základě této studie obtížné. Ve studii byli převážně pacienti bělošského původu, takže přenositelnost pozorovaného efektu na jiné rasy a etnicity je nejistá.

Studie FLOW tedy jednoznačně prokázala u pacientů s diabetem 2. typu a CKD renální i KV benefit semaglutidu, který se zřejmě stane u těchto pacientů jedním z pilířů léčby.

LITERATURA

1. KDIGO CKD Work Group: KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105(Suppl. 4):S117–S314.
2. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality and kidney outcomes with GLP-1 RA in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:653–662.
3. Naaman SC, Bakris GL. Diabetic nephropathy: update on pillars of therapy slowing progression. *Diabetes Care* 2023;46:1574–1586.
4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
5. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
6. The EMPA-Kidney Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–127.
7. Mann JFE, Rossing P, Bakris G. Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Nat Med* 2024 Jun 24. doi: 10.1038/s41591-024-03133-0. Online ahead of print.
8. Mann JFE, Buse JB, Idorn T, et al. Potential kidney protection with liraglutide and semaglutide: exploratory mediation analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:2058–2066.
9. Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, et al. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:227–244.
10. Herrington WG, Haynes R. Diabetic kidney disease – semaglutide flows into the mainstream. *N Engl J Med* 2024;391:178–179.