

Kanagliflozin snižuje u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií riziko progrese chronické renální insuficience

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al., for the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy.

N Engl J Med 2019 Apr 14, doi: 10.1056/NEJMoa1811744. [Epub ahead of print]

Přes rostoucí prevalenci diabetu 2. typu a s ním spojeného rizika chronického a terminálního selhání ledvin nebyl od roku 2001 pro léčbu diabetu s nefropatií schválen regulačními orgány žádný nový lék.^{1,2}

Inhibitory sodíko-glukózového transportéru 2 (SGLT2) nejen snižují glykemii, ale příznivě ovlivňují i kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.³⁻⁵ Sekundární analýzy těchto primárně kardiovaskulárních studií u pacientů s nízkým renálním rizikem ukázaly, že inhibitory SGLT2 snižují i renální riziko.^{6,7} CREDENCE byla studie zaměřená primárně na renální účinky inhibitoru SGLT2 kanagliflozinu u pacientů s diabetem 2. typu a s vysokým renálním rizikem (albuminurií).

Do studie byli zařazeni pacienti starší 30 let s diabetem 2. typu a s hodnotou glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 6,5–12 % (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT), s chronickým onemocněním ledvin (s odhadovanou glomerulární filtrací [eGFR] dle rovnice CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration] 30–90 ml/min/1,73 m²) a s albuminurií (poměrem albumin/kreatinin v moči 300–5 000 mg/g). Před randomizací museli pacienti alespoň čtyři týdny užívat stabilní (maximální tolerovanou) dávku inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II. Mezi vylučovací kritéria patřil diabetes 1. typu, imunosupresivní léčba nebo dialýza nebo transplantace v anamnéze. Pacienti byli randomizováni s dvojité zaslepeným uspořádáním k podávání kanagliflozinu (100 mg jednou denně) nebo placebo (se stratifikací podle eGFR).

Primární cílový ukazatel („primary outcome“) byl složený a zahrnoval terminální selhání ledvin (léčba dialýzou alespoň 30 dní, transplantace ledvin nebo eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru trvající alespoň 30 dní nebo úmrtí z kardiovaskulárních či renálních příčin. Sekundárními cílovými parametry byly mj. kompozit mortality z kar-

diovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání, kompozit úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody; hospitalizace pro srdeční selhání.

Při kalkulaci velikosti studie se počítalo s randomizací alespoň 4 200 pacientů a s ukončením studie po dosažení 844 cílových ukazatelů tak, aby bylo možno dokázat s 90% statistickou silou snížení rizika primárního cílového parametru léčbou kanagliflozinem o 20 % na 5% hladině významnosti.

Do studie bylo během tří let randomizováno celkem 4 401 pacientů v 690 centrech v 34 zemích. Vstupní parametry pacientů se v aktivní větvi s kanagliflozinem a v placebové větvi nelišily. Průměrný věk zařazených pacientů byl 63 let, 34 % pacientů tvořily ženy. Průměrná hodnota HbA_{1c} byla 8,3 %, průměrná eGFR dosahovala 56,2 ml/min/1,73 m², střední poměr albumin/kreatinin činil 927 mg/g. Interim analýza (data safety monitoring committee) doporučila v červenci 2018 zastavení studie, protože bylo dosaženo jejích předem definovaných cílů, a toto doporučení bylo vedením studie akceptováno.

V době ukončení představovala střední doba, kterou pacienti strávili ve studii, 2,62 roku, na konci studie byla k dispozici kompletní data od 4 361 pacientů (99,1 %).

Výskyt primárního kompozitního cílového ukazatele (terminální selhání ledvin, zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru, úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin) byl významně nižší u pacientů léčených kanagliflozinem než u pacientů, jimž bylo podáváno placebo (43,2 případu vs. 61,2 případu na 1 000 pacientoroků, riziko primárního cílového parametru bylo sníženo o 30 % s vysokou statistickou významností ($p = 0,00001$). Efekt byl konzistentní v různých částech světa v prespecifikovaných skupinách pacientů. Účinek kanagliflozinu byl také konzistentní, co se týče jednotlivých renálních komponent (terminální selhání ledvin – relativní riziko 0,68, $p = 0,002$, zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru – relativní riziko 0,60, $p < 0,001$).

Pacienti léčení kanagliflozinem měli také nižší riziko několika sekundárních cílových parametrů, např. kompozitu úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání (relativní riziko 0,69, $p < 0,001$), hospitalizace pro srdeční selhání (relativní riziko 0,61, $p < 0,001$) a kompozitu úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (relativní riziko 0,80, $p = 0,01$). Rovněž kardiovaskulární účinky kanagliflozinu byly konzistentní v sledovaných podskupinách. Mortalitu z kardiovaskulárních příčin snížil kanagliflozin ve srovnání s placebem o 22 % ($p = 0,05$), trend k poklesu celkové mortality (relativní riziko 0,83) nebyl statisticky významný.

Nežádoucí účinky i závažné nežádoucí účinky se vyskytly stejně často u pacientů léčených kanagliflozinem a placebem. Rozdíl mezi oběma větvemi studie v četnosti amputací dolních končetin nebyl statisticky významný (12,3 amputace vs. 11,2 amputace na 1 000 pacientoroků), významný nebyl ani rozdíl ve výskytu fraktur. Diabetická

ketoacidóza byla vzácná, ale vyskytovala se častěji u pacientů léčených kanagliflozinem (2,2 případu vs. 0,2 případu na 1 000 pacientoroků).

Pacienti léčení kanagliflozinem měli ve srovnání se skupinou léčenou placebem mírně nižší hodnotu HbA_{1c} (0 0,25 %) a mírně nižší systolický (0 3,3 mm Hg) i diastolický (0 0,95 mm Hg) krevní tlak a tělesnou hmotnost (0 0,8 kg). Albuminurie byla u pacientů léčených kanagliflozinem o 31 % nižší.

Rychlost ztráty eGFR byla nižší u pacientů léčených kanagliflozinem ve srovnání s pacienty v placebové větvi ($-3,19 \pm 0,15$ ml/min/1,73 m²/rok vs. $-4,71 \pm 0,15$ ml/min/1,73 m²/rok). Během prvních tří týdnů byl pokles eGFR větší v kanagliflozinové než v placebové skupině ($-3,72 \pm 0,25$ ml/min/1,73 m²/rok vs. $-0,55 \pm 0,25$ ml/min/1,73 m²/rok). Poté byl ale pokles eGFR u pacientů léčených kanagliflozinem ve srovnání s pacienty, jimž bylo podáváno placebo, významně nižší ($-1,85 \pm 0,13$ ml/min/1,73 m²/rok vs. $-4,59 \pm 0,14$ ml/min/1,73 m²/rok).

KOMENTÁŘ

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

Komentovaná studie tedy jednoznačně prokázala renoprotektivní účinek kanagliflozinu u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin na podkladě diabetu 2. typu. Kanagliflozin v této studii navíc ve srovnání s placebem snížil i kardiovaskulární morbiditu (např. hospitalizace pro srdeční selhání) i mortalitu. Je důležité zdůraznit, že přídatný renální a kardiovaskulární užitek kanagliflozinu byl prokázán u pacientů užívajících maximální tolerovanou dávku inhibitoru systému renin-angiotenzin.

Hlavním přínosem studie CREDENCE ve srovnání s předchozími randomizovanými klinickými studiemi s inhibitory SGLT2 je, že do studie byli zařazeni pacienti s vysokým renálním rizikem a studie měla primární renální cílový parametr. Kanagliflozin byl renoprotektivní i u pacientů se sníženou eGFR. Tohoto účinku bylo dosaženo přes jen malý rozdíl mezi oběma větvemi studie v tělesné hmotnosti, krevním tlaku a hodnotě HbA_{1c}, což ukazuje, že renoprotektivní účinek kanagliflozinu je pravděpodobně na jeho hypoglykemizujícím účinku nezávislý a mohl by souviset s ovlivněním glomerulárního tlaku cestou tubuloglomerulární zpětné vazby.

Pacienti s vysokým renálním rizikem ve studii CREDENCE měli také vysoké kardiovaskulární riziko: 13,8 % pacientů prodělalo během 2,62 roku infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu, hospitalizaci pro srdeční selhání nebo na kardiovaskulární onemocnění zemřeli. Snížení kardiovaskulární mortality a morbidity ve studii CREDENCE je v souladu s kardioprotektivním účinkem kanagliflozinu ve studii CANVAS a empagliflozinu ve studii EMPA-REG OUTCOME. Snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání bylo ve studii CREDENCE podobné jako v jiných studiích s glifloziny.

Pacienti léčení kanagliflozinem ve studii CREDENCE neměli ve srovnání s pacienty užívajícími placebo na rozdíl od programu CANVAS zvýšené riziko amputací a fraktur. Důvod

rozdílů mezi oběma studiemi je nejasný (rozdílná populace pacientů, jiný protokol léčby) a vyžádá si další analýzy a studie. Bezpečnostní profil kanagliflozinu byl jinak srovnatelný s jinými studiemi s glifloziny.

Jednou z limitací studie CREDENCE je její předčasné zastavení na základě plánované interim analýzy, které mohlo na jedné straně snížit statistickou sílu pro některé sekundární cílové parametry a na druhé straně mohlo vést k přecenění velikosti účinku léčby.⁸ Konzistence účinku kanagliflozinu v této studii s účinky gliflozinů v jiných studiích ale nesvědčí pro to, že by tato limitace měla významný vliv na pozorované výsledky studie. Ve studii CREDENCE také nebyla odhadována glomerulární filtrace po vysazení terapie (v jiných studiích došlo po vysazení gliflozinu k vzestupu eGFR), což mohlo vést k podhodnocení účinku léčby kanagliflozinem na zpomalení ztráty (zachování) eGFR. Je také třeba připomenout, že ze studie CREDENCE byli vyřazeni pacienti s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (CKD) (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²); pacienti, kteří byli normoalbuminurici nebo mikroalbuminurici, a také pacienti s diabetem 2. typu, u kterých investigátoři předpokládali, že jejich onemocnění ledvin není způsobeno diabetem, takže není možné závěry této studie generalizovat i na tyto populace.

Studie CREDENCE je přesto průlomová, po dlouhé době máme k dispozici lék, který po přidání k inhibitorům systému renin-angiotenzin dále zpomaluje progresi CKD u pacientů s diabetem 2. typu. Zpomalení progresu renální insuficience je spojeno s nižší mortalitou, vyšší kvalitou života a mělo by být vzhledem k vysokým nákladům na náhradu funkce ledvin nákladově efektivní. Je třeba jen doufat, že i v České republice budou glifloziny pro všechny pacienty s diabetickým onemocněním ledvin (v rámci vstupních kritérií studie CREDENCE) dostupné.

LITERATURA

1. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
6. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334.
7. Perkovic V, De Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:691–704.
8. Guyatt GH, Briel M, Glasziou P, et al. Problems of stopping trials early. *BMJ* 2012;344:e4863.