

Atrasentan a renální postižení u pacientů trpících diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin (SONAR): dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie

Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, et al., on behalf of the SONAR Committees and Investigators. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial.

Lancet 2019;393:1937–1947.

Cílem studie SONAR bylo zjistit, zda atrasentan, selektivní antagonistu endotelinových receptorů A, sníží riziko závažných renálních výsledných ukazatelů u pacientů s diabetem a s poškozením ledvin. Předchozí studie s neselektivními inhibitory receptorů pro endotelin A a B byly kvůli zvýšenému riziku srdečního selhání zastaveny. Sponzorem studie byla společnost AbbVie.

Studie probíhala v 689 centrech a 41 zemích. Kritérii pro zařazení byl věk 18–85 let, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) 25–75 ml/min/1,73 m² (to znamená 0,42–1,25 ml/s/1,73 m²), poměr albumin/kreatinin 300–5 000 mg/g (34–566 mg/mmol), koncentrace albuminu v séru alespoň 25 g/l, hodnota mozkového natriuretického peptidu (brain natriuretic peptide, BNP) < 200 pg/ml, koncentrace kaliumu v séru alespoň 3,5 mmol/l a systolický tlak krve (STK) 110–180 mm Hg. Čtyři týdny před zařazením do studie museli pacienti mít stabilní doporučenou nebo maximálně tolerovanou dávku inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru angiotenzinových receptorů. Nejdůležitějšími vylučovacími kritérii byly předchozí hospitalizace pro srdeční selhání, těžké otoky dolních končetin nebo obličeje v anamnéze, diabetes mellitus 1. typu (DM1), plicní hypertenze, plicní fibróza nebo jakékoliv onemocnění plic vyžadující léčbu kyslíkem a známé nediabetické onemocnění ledvin.

Zařazování pacientů probíhalo v době od 17. května 2013 do 13. července 2017. Screeningem prošlo 11 087 pacientů, ti také vstoupili do úvodní fáze studie, kdy byla optimalizována léčba diuretikem a ACEI nebo sartanem. Pacienti nadále splňující kritéria byli zařazeni do „obohacovací fáze“. V této fázi dostávali všichni 1× denně 0,75 mg

atrasentanu. Do další dvojitě zaslepené fáze studie vstoupilo v poměru 1 : 1 celkem 2 648 pacientů, kteří reagovali na podání atrasentanu příznivě – došlo u nich alespoň k 30% poklesu proteinurie a zároveň nevykazovali známky retence tekutin, tedy přírůstek hmotnosti o více než 3 kg nebo vzestup koncentrace BNP na 300 pg/ml a více. V randomizované fázi dokončilo studii 1 144 pacientů ve větví s léčbou atrasentanem a 1 131 pacientů ve větví s placebem, ale statistická hodnocení vycházela z počtu původně randomizovaných pacientů.

Celkem 1 020 pacientů, kteří na léčbu nereagovali poklesem proteinurie, ale neměli nežádoucí účinky, bylo zařazeno do paralelní randomizované větve.

Klinické kontroly po randomizaci byly provedeny po jednom měsíci a po třech měsících a dále se opakovaly každé tři měsíce. Proteinurie byla hodnocena na začátku a na konci obohacovací fáze a za jeden a 12 měsíců po randomizaci a dále každých 12 měsíců; 45 dnů po podání poslední dávky léku se uskutečnila poslední návštěva a byla zkontrolována albuminurie.

Primárním výsledným ukazatelem studie byl čas od randomizace do první z následujících událostí: zdvojnásobení koncentrace kreatininu (potvrzené po 30 a více dnech druhým měřením) nebo terminální selhání ledvin (definované jako dialyzační léčení 90 a více dnů, transplantace ledviny, eGFR < 15 ml/min/1,73 m² potvrzená po 90 a více dnech). Sekundárními výslednými ukazateli byly: doba do snížení glomerulární filtrace o 50 %; kardiorenální složený výsledný ukazatel definovaný jako zdvojnásobení hodnoty kreatininu, terminální selhání ledvin, úmrtí z kardiiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu (IM) nebo nefatální mozková příhoda; primární renální cílový

ukazatel (endpoint) u všech randomizovaných pacientů (respondérů i non-respondérů) a kardiovaskulární složený cílový ukazatel definovaný jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM a nefatální mozková příhoda. Dále byly podle protokolu sledovány doba do hospitalizace pro srdeční selhání u respondérů a doba do primárního renálního výsledného ukazatele u non-respondérů.

Studie byla naplánována jako „event driven“, to znamená, že k detekci 27% snížení primárního výsledku s 90% pravděpodobností bylo zapotřebí 425 událostí. Po randomizaci všech pacientů bylo evidentní, že frekvence událostí je podstatně nižší, než se očekávalo, a studie by tedy musela probíhat výrazně déle, než bylo plánováno. Finanční náročnost takového postupu vedla k rozhodnutí o ukončení studie v listopadu 2017.

Výsledky

Průměrný věk pacientů byl 64,8 roku (směrodatná odchylka, SD, 8,7), 25,8 % pacientů tvořily ženy, průměrná glomerulární filtrace dosahovala 43,8 ml/min/1,73 m² (SD 14) (0,73 ml/s/1,73 m²), medián albuminurie činil 803 mg/g kreatininu (90,8 mg/mmol). Medián sledování představoval 2,2 roku.

U respondérů klesla proteinurie během obohacovací fáze o 51,8 %. Systolický tlak se snížil o 6,1 mm Hg, BNP stoupl o 6,1 % a tělesná hmotnost se zvýšila o 0,5 kg. Po randomizaci stoupl výskyt albuminurie v placebové skupině více než ve skupině s atrasentanem ($p < 0,0001$), střední rozdíl změny systolického tlaku oproti randomizaci byl -1,6 mm Hg ($p < 0,0054$), změna BNP byla o 10 % větší ve skupině s atrasentanem ($p < 0,0001$) a rozdíl ve změně tělesné hmotnosti činil 0,2 kg ($p = 0,12$).

Za šest týdnů po poslední dávce léku se proteinurie vrátila k hodnotám srovnatelným s hodnotami na začátku obohacovací fáze.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Výsledky studie byly očekávány s velkým zájmem, protože u antagonistů endotelinových receptorů nebyla zatím doložena žádná pozitivní klinická data pro jinou diagnózu, než je plicní hypertenze. Přestože ve většině studií bylo prokázáno snížení proteinurie u pacientů s diabetem,^{1,2} panovaly velké obavy z retence tekutin a ze srdečního selhání.³

Studie je prioritní v tom, že jde o první publikovaný výsledek u pacientů trpících diabetem a poškozením ledvin, který používá obohacovací fázi. Ve studii pokračovali pacienti, u kterých měla krátkodobá léčba efekt, a přitom nepůsobila vážné nežádoucí účinky. Jde tedy o přechod od medicíny založené na důkazech typu „jedna léčba pro všechny“ k medicíně také založené na důkazech, ale „personalizované“. Bez ohledu na to, jak skvělá data má příslušné léčivo z randomizovaných studií, v reálném životě se nepodává pacientům, kterým nepomá-

Složeného primárního cílového ukazatele bylo dosaženo celkem u 79 (6 %) pacientů ve skupině s atrasentanem a u 105 (7,9 %) pacientů v placebové skupině (poměr rizik [HR] 0,65, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,49–0,88, $p = 0,047$). Statistická významnost rozdílu byla zachována při zdvojnásobení hodnot kreatininu (HR 0,71, 95% CI 0,43–0,87, $p = 0,0055$), ale ne v případě terminálního selhání ledvin (HR 0,73, 95% CI 0,53–1,01, $p = 0,060$).

Ze sekundárních cílových ukazatelů bylo v atrasentanové skupině méně pacientů s 50% poklesem glomerulární filtrace (HR 0,73, 95% CI 0,55–0,98, $p = 0,038$) a pacientů splňujících kardiorenální složený výsledný ukazatel (HR 0,8, 95% CI 0,64–0,0999, $p = 0,049$). Léčba neměla vliv na složený kardiovaskulární výsledný ukazatel. Změna glomerulární filtrace byla menší u skupiny s atrasentanem (-2,4 ml/min/rok vs. -3,1 ml/min/rok, $p = 0,00049$). U non-respondérů měl rozdíl primárního výsledného ukazatele mezi skupinami stejný trend, ale nedosáhl statistické významnosti.

Pokud se zkombinovali randomizovaní pacienti ze skupiny respondérů a non-respondérů, rozdíl v primárním složeném výsledném ukazateli zůstal významný: 152 (8,3 %) pacientů ve skupině s léčbou atrasentanem a 192 (10,5 %) pacientů v placebové skupině (HR 0,72, 95% CI 0,58–0,89, $p = 0,0023$).

Závažné nežádoucí příhody se častěji vyskytovaly ve skupině s atrasentanem (1 042 u 479 pacientů) než s placebem (933 u 430 pacientů), zejména docházelo k retenci tekutin a ke vzniku anémie. K hospitalizacím pro srdeční selhání došlo u 47 (3,5 %) pacientů v atrasentanové skupině a u 34 (2,6 %) pacientů v placebové skupině ($p = 0,208$), statisticky se tedy nelišily. Celková mortalita se také nelišila. Podobné výsledky byly zaznamenány i v randomizované skupině non-respondérů.

Pozn.: Převody na SI jednotky provedla autorka komentáře.

há nebo u nichž vyvolává nežádoucí účinky. Ve studiích pak podobní pacienti snižují statistickou sílu výsledků, zejména pokud se používá analýza „intention to treat“, tj. hodnocení podle původní randomizace bez ohledu na to, jakou léčbu a jak dlouho pacient reálně dostával. „Obohacovací“ fáze tedy zvyšuje pravděpodobnost pozitivního výsledku, ale klade vyšší nároky na vyhledávání vhodných pacientů. Ve studii SONAR bylo nutno vyšetřit 11 087 pacientů ve screeningové fázi, aby do randomizované fáze mohlo vstoupit 2 648 jedinců, takže úspěšně zařazených bylo pouze 23,9 %.

Studie byla ukončena předčasně, protože pacienti v obou větvích byli „zdravější“, než bylo plánováno, a nebylo tedy dosaženo původně plánovaného počtu událostí. Kalkulace byly proto prováděny na podkladě pouze 184 primárních výsledných ukazatelů, a nikoliv plánovaných 425. Statistická

významnost rozdílu je proto překvapivá. Statistické významnosti nebylo naopak dosaženo v kardiovaskulárním složeném sekundárním výsledném ukazateli, kde jsou čísla ještě menší, menší je i rozdíl, ale ve stejném směru. Naopak je zajímavé, že bylo významně nižší riziko nefatálních mozkových příhod (0,6 % vs. 2 %, HR 0,29, 95% CI 0,13–0,64, $p = 0,023$). Samozřejmě to nemůže vést k závěru, že atrasentan snižuje riziko vzniku mozkových příhod, zejména když evidentně nesnižuje riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Pamětníci si však vzpomenou na výsledky studie 4D, kde naopak vyšlo dvojnásobné riziko fatálních mozkových příhod u dialyzovaných diabetiků léčených atorvastatinem,⁴ což vyvolalo několikrát více či méně bouřlivé diskuse o bezpečnosti této

léčby. Obojí je přitom pravděpodobně zapříčiněno jen chybou malých čísel.

Pozitivních studií sledujících tvrdá data bylo v nefrologii v poslední době velmi málo, a je tedy poněkud nespravedlivé, že výsledky studie SONAR budou pravděpodobně zastíněny extrémním úspěchem gliflozinů, které snižují kardiovaskulární i renální riziko (viz komentář ke studii CREDENCE v tomto čísle). Na rozdíl od nich mají však antagonisté endotelinových receptorů potenciál zlepšovat prognózu i pacientů bez diabetu, ale s chronickým onemocněním ledvin. Momentálně žádné klinické hodnocení s atrasentanem neprobíhá, ale pravděpodobně by bylo vhodné na podkladě výsledků studie SONAR takové klinické hodnocení naplánovat.

LITERATURA

1. Kohan DE, Pritchett Y, Molitch M, et al. Addition of atrasentan to renin-angiotensin system blockade reduces albuminuria in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:763–772.
2. de Zeeuw D, Coll B, Andress D, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1083–1093.
3. Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:527–535.
4. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.