

Kardiovaskulární a renální výsledky podávání ertugliflozinu pacientům s diabetem 2. typu

Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425–1435.

Ertugliflozin patří mezi nově používané glifloziny – inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), s indikací k léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu (type 2 diabetes mellitus, T2DM). Jeho kardiovaskulární (KV) či renální účinky, již dříve prokázané u jiných gliflozinů, nebyly zatím pevně potvrzeny.

V multicentrické dvojité zaslepené studii s akronymem VERTIS CV (Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial) autoři náhodně rozdělili pacienty s T2DM, kteří byli starší 40 let a měli aterosklerotickou komplikaci (kardiovaskulární, cerebrovaskulární, ischemickou chorobu dolních končetin), do skupin léčených ertugliflozinem 5 mg nebo 15 mg či placebem. Vyloučeny byly osoby s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m². Primárním cílem studie bylo prokázat non-inferioritu (tj. výsledek stejný či lepší, nikoliv však horší) ertugliflozinu oproti placebu s ohledem na primární cílové ukazatele studie, tj. výskyt závažných KV příhod (kompozit úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody). Míra non-inferiority byla 1,3 (horní hranice 95,6% intervalu spolehlivosti pro poměr rizika [ertugliflozin vs. placebo] pro závažné nežádoucí KV příhody). První složený klíčový sekundární cílový ukazatel zahrnoval úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

Celkem bylo do studie randomizováno 8 246 pacientů, kteří byli průměrně sledováni po dobu 3,5 roku, alespoň jednu dávku ertugliflozinu nebo placebo dostalo 8 238 pacientů. K závažné nežádoucí KV příhodě došlo u 653 z 5 493 pacientů (11,9 %) ve skupině s ertugliflozinem a u 327 z 2 745 pacientů (11,9 %) ve skupině s placebem (poměr rizik 0,97; 95,6% interval spolehlivosti [CI] 0,85–1,11; $p < 0,001$ pro non-inferioritu). Úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání se vyskytly u 444 z 5 499 pacientů (8,1 %) ve skupině s ertugliflozinem a u 250 z 2 747 pacientů (9,1 %) ve skupině s placebem (poměr rizik 0,88; 95,8% CI 0,75–1,03; $p = 0,11$ pro superioritu – tj. lepší výsledek než placebo). Poměr rizik úmrtí z KV příčin byl 0,92 (95,8% CI, 0,77–1,11) a poměr rizik úmrtí z renálních příčin, zahájení programu náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) nebo zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu byl 0,81 (95,8% CI 0,63–1,04). Amputace byly provedeny u 54 pacientů (2,0 %), kteří dostávali ertugliflozin v dávce 5 mg, a u 57 pacientů (2,1 %), kteří dostávali dávku 15 mg, ve srovnání se 45 pacienty (1,6 %), jimž bylo podáváno placebo.

Autoři studie uzavírají, že u pacientů s T2DM a aterosklerotickým KV onemocněním je ertugliflozin v porovnání s placebem ve vztahu k závažným nežádoucím KV příhodám non-inferiorní (nevede k horším výsledkům).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.

Ertugliflozin je zatím posledním, čtvrtým perorálním selektivním inhibitorem SGLT2, který byl schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) a podobnými regulačními orgány v jiných zemích k léčbě dospělých diabetiků s T2DM s cílem zlepšit kontrolu glykemie. V rámci řady nových léků uvedených na trh v poslední době, včetně inhibitorů SGLT2, jejichž hlavním efektem mělo být

snížení koncentrace glukózy, FDA nařídil, aby byla hodnocena jejich KV bezpečnost. Proto se logicky nabízí srovnání nově zavedeného ertugliflozinu s již dříve studovanými inhibitory SGLT2 (empagliflozinem, kanagliflozinem, dapagliflozinem).^{1–3} Toto srovnání bylo považováno za zajímavé i z pohledu jejich různé síly inhibice SGLT2 a diskutovaného „class-effect“ gliflozinů versus individuální vlastnosti léků této skupiny.

Dlouhodobé účinky ertugliflozinu na KV a renální výsledky byly cílem hodnocení ve výše uvedené studii VERTIS CV publikované v říjnovém čísle prestižního časopisu New England Journal of Medicine. V této studii zahrnující pacienty s T2DM a prokázaným aterosklerotickým KV onemocněním bylo prokázáno, že ertugliflozin, pokud byl přidán k doporučeným (guideline-directed) sekundárním preventivním terapeutickým postupům, je ve vztahu k závažným nežádoucím KV příhodám non-inferiorní oproti placebu (tj. nevede k horším výsledkům než placebo). Incidence úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání (první klíčový sekundární složený cílový ukazatel) se mezi skupinami v rámci studie významně nelišila. Tento nálezn je však v rozporu s výsledky předchozích studií,¹⁻³ které hodnotily účinky inhibitorů SGLT2 na KV a renální cílové ukazatele a ukázaly konzistentní výhody jejich použití ve vybraných skupinách pacientů, jako jsou nemocní hospitalizovaní pro srdeční selhání a pacienti s progresí onemocnění ledvin.

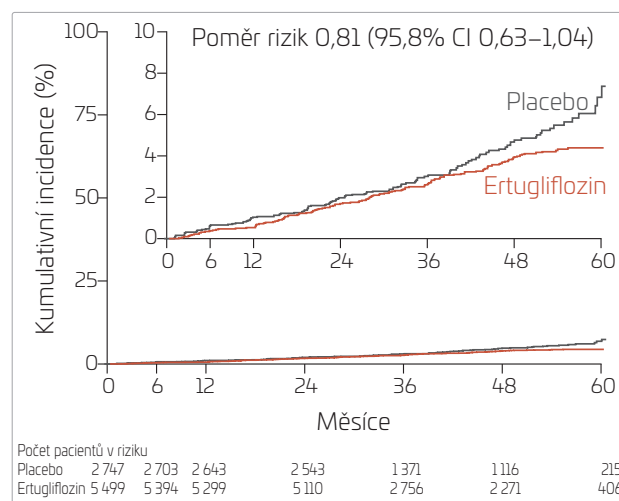
Není jednoznačné vysvětlení, z jakých důvodů výsledky referované studie VERTIS CV nedosáhly dostatečné signifikance, zatímco u mnoha (ale ne u všech) cílových ukazatelů v rámci předchozích studií KV výsledných ukazatelů s inhibitory SGLT2 jí dosaženo bylo. Pacienti zapojení do studie představovali populaci zhruba podobnou té v předchozích studiích, s mírou závažných nežádoucích KV příhod ve výši přibližně 4 % ročně. Použité dávky inhibitorů SGLT2 byly ve srovnání s předchozími studiemi farmakologicky podobné, co se týče inhibice SGLT2, a stejně tak i z hlediska účinku na hodnotu glykovaného hemoglobinu, tělesnou hmotnost a krevní tlak. Mezi studiemi však existují jisté odlišnosti, které by mohly tyto rozdíly vysvětlit. Dlouhodobé trendy intenzivnějších sekundárních preventivních terapií v posledních letech mohly mít ve studii VERTIS CV větší účinek než v dřívějších studiích. Selektivita ertugliflozinu pro SGLT2 versus SGLT1 je vysoká a je podobná jako u empagliflozinu,⁴ ale nemůžeme vyloučit možnost, že rozdíly mezi látkami v této třídě mohou mít za následek skutečné rozdíly ve výsledcích.

Ačkoli sekundární výsledný ukazatel – hospitalizace pro srdeční selhání s poklesem o 30 % – nebyl statisticky testován, poměr rizik a interval spolehlivosti, stejně jako časový průběh těchto posuzovaných příhod, jsou v souladu s účinky pozorovanými v předchozích studiích inhibitorů SGLT2.¹⁻³ Naproti tomu pro nefrology je zajímavé, že nebyl pozorován až tak významný přínos léčby ertugliflozinem pro kombinovaný renální výsledný ukazatel (úmrtí z renálních příčin, vstup do RRT nebo zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru) (obr. 1). Kombinovaný renální cíl byl velmi přísný, a možná proto nevyšel, byť jen těsně, statisticky významně snížený, zatímco předchozí studie s jinými inhibitory SGLT2 (a především renální výsledné ukazatele studie CREDENCE)⁵ ukázaly konzistentní snížení rizika albuminurie a pokles výskytu klinických výsledných ukazatelů složených z renálních událostí. Ve studii

CREDENCE bylo relativní riziko dosažení primárního cílového ukazatele (kompozit terminálního stadia onemocnění ledvin, zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru nebo úmrtí z renálních či KV příčin) u kanagliflozinu o 30 % nižší než u placeba. Definice renálních cílových ukazatelů se však liší napříč studiemi, tudíž je nutné provést další analýzu dat ze studie VERTIS CV s využitím různých vybraných cílových ukazatelů.

Konečně, očekávány byly výsledky týkající se výskytu nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky pozorované ve skupině pacientů léčených ertugliflozinem odpovídaly známým rizikům léčivých přípravků třídy inhibitorů SGLT2. Jak se očekávalo, genitální mykotické infekce se vyskytovaly u žen a u mužů v obou skupinách léčených ertugliflozinem častěji než ve skupině s placebem. Na druhou stranu, výskyt závažnějšího akutního poškození ledvin (acute kidney injury, AKI), infekce močových cest či hypovolemie byly srovnatelné ve všech skupinách. Procento pacientů, kteří podstoupili amputaci, bylo numericky – nikoliv však signifikantně – vyšší v obou skupinách léčených ertugliflozinem než ve skupině s placebem. Konečně procento pacientů, kteří měli diabetickou ketoacidózu, bylo vyšší v obou skupinách pacientů léčených ertugliflozinem než ve skupině s placebem (statistické testování však nebylo provedeno).

Závěrem lze konstatovat, že studie VERTIS CV prokázala, že ertugliflozin je sice KV bezpečný lék, avšak mimo hospitalizace pro srdeční selhání nevedl ke snížení výskytu primárních ani sekundárních KV cílových ukazatelů. Nefroprotektivita se pohybovala na hranici významnosti. O výsledcích studie, zejména o neutrálním vlivu ertugliflozinu na KV či vaskulární komplikace, se bude jistě ještě hodně diskutovat.



OBR. 1 Složené renální výsledné příhody, tj. úmrtí z renálních příčin, zahájení RRT, zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru. Vyobrazeny jsou Kaplanovy–Meierovy křivky kumulativní incidence (prvního výskytu).

RRT – renal replacement therapy, program náhrady funkce ledvin.

LITERATURA

1. 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.
2. 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.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
4. Cinti F, Moffa S, Impronta F, et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2905–2919.
5. 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.
6. 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.