

Jaký je efekt kanagliflozinu u pacientů se závažně sníženou renální funkcí (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) – *post hoc* analýza studie CREDENCE

Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, et al. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m²: Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial.

Clin J Am Soc Nephrol 2020;15:1705–1714.

Použití inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru (SGLT2) v léčbě diabetu 2. typu významně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod, hospitalizace pro srdeční selhání a progresi chronického onemocnění ledvin. Přestože diabetická nefropatie patří mezi hlavní příčiny chronického onemocnění ledvin (CKD), v současné době existují omezené údaje o použití inhibitorů SGLT2 u diabetiků se závažnou renální dysfunkcí. Proto vznikla komentovaná subanalýza studie CREDENCE, která zkoumala účinnost a bezpečnost kanagliflozinu u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin.

CREDENCE (The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická mezinárodní studie, do které byli zařazeni diabetici 2. typu starší 30 let s hodnotou glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 6,5–12 % trpící chronickým onemocněním ledvin na podkladě diabetické nefropatie s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 30–90 ml/min/1,73m² a s albuminurií (poměr albuminu ke kreatininu v moči [UACR] 300–5 000 mg/g). Všichni pacienti museli minimálně čtyři týdny před randomizací užívat inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory angiotenzinového receptoru v maximální tolerované dávce. Pacienti byli randomizováni k perorálnímu užívání 100 mg kanagliflozinu nebo placeba denně. Léčba byla ukončena v případě zahájení dialýzy, transplantace ledviny, výskytu diabetické ketoacidózy, těhotenství, požití nepovolené terapie nebo ukončení studie.^{1,2} Celkem bylo do studie CREDENCE randomizováno 4 401 pacientů s mediánem sledování 2,62 roku.

Komentovaná *post hoc* analýza zkoumala účinnost a bezpečnost kanagliflozinu u 174 (4 %) pacientů, u kterých došlo během intervalu od počátečního screeningu po randomizační návštěvu k poklesu eGFR pod 30 ml/min/1,73 m².

V *post hoc* analýze byla hodnocena změna koncentrace HbA_{1c}, systolického krevního tlaku, poměru albumin kreatinin v moči a výše eGFR od výchozí hodnoty. Změna renální funkce byla hodnocena jako akutní změna eGFR od výchozí hodnoty do 3. týdne, roční chronická změna eGFR od 3. týdne do konce léčby a celková roční změna eGFR od výchozí hodnoty do 130. týdne. Analýzy účinnosti se shodovaly s analýzami v původní studii a zahrnovaly účinky kanagliflozinu na primární složený cílový ukazatel, tj. selhání ledvin, zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru, úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin.

I když počet pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² byl velmi nízký, byly základní charakteristiky srovnatelné napříč skupinami s kanagliflozinem a placebem, zejména pokud šlo o dobu trvání diabetu, HbA_{1c}, krevní tlak a albuminurii.

U 174 pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² nebyl nalezen rozdíl mezi účinkem kanagliflozinu a placeba na změnu HbA_{1c} (–0,27 %; 95% interval spolehlivosti [CI] –0,63–0,09) či systolického krevního tlaku v průběhu studie (–2,66 mm Hg; 95% CI –6,18–0,86). Naproti tomu měli pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² léčení kanagliflozinem o 33 % nižší albuminurii (UACR 95% CI –49 až –10) než pacienti s placebem. Při srovnání pacientů s eGFR nižší a vyšší než 30 ml/min/1,73 m² nebyly pozorovány žádné rozdíly v účincích kanagliflozinu na HbA_{1c}, systolický TK nebo na albuminurii (*p* pro heterogenitu 0,86, 0,66 a 1,0).

Průměrný roční pokles eGFR od výchozí vstupní hodnoty do 130. týdne byl pomalejší u pacientů léčených kanagliflozinem ve srovnání s placebem (průměrný pokles +0,03 vs. –1,88 ml/min/1,73 m² za rok). Průměrná změna eGFR od začátku studie do třetího týdne byla 3,26 ml/min/1,73 m² u kanagliflozinu vs. 4,14 ml/min/1,73 m² u placeba. To znamená, že léčba kanagliflozinem nevede

k akutnímu reverzibilnímu poklesu eGFR, který je typický pro léčbu ACEI a je způsoben poklesem intraglomerulárního tlaku.

Navzdory omezenému počtu příhod v podskupině 174 účastníků s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² byl efekt kanagliflozinu ve většině sledovaných renálních, kardiovaskulárních a mortalitních cílových ukazatelů obecně shodný s výsledky pozorovanými u pacientů s hodnotou eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². Léčba kanagliflozinem snížila riziko selhání ledvin u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² o 33 % (poměr rizik [HR] 0,67; 95% CI 0,35–1,27), což je srovnatelné se snížením rizika o 30 % u pacientů s eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² (HR 0,70; 95% CI 0,54–0,91).

V celé studii CREDENCE došlo k přerušení léčby z jakéhokoli důvodu u 25 % pacientů ve skupině s kanagli-

flozinem a u 30 % pacientů ve skupině s placebem. Z důvodů nežádoucích účinků ukončilo léčbu 12 % pacientů ve skupině s kanagliflozinem a 13 % ve skupině s placebem. Nebyly nalezeny žádné rozdíly ve vlivu kanagliflozinu ve srovnání s placebem na ukončení léčby mezi pacienty s eGFR vyšší a nižší než 30 ml/min/1,73 m².

Co se týče bezpečnosti v podskupině pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m², měli pacienti léčení kanagliflozinem podobnou míru nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků, hyperkalemie a hypoglykemie ve srovnání s těmi, kteří byli léčení placebem. Rovněž nebyl v této podskupině zjištěn rozdíl v renálních nežádoucích účincích nebo ve výskytu akutního poškození ledvin (AKI) u kanagliflozinu ve srovnání s placebem, stejně jako mezi pacienty s eGFR nižší a vyšší než 30 ml/min/1,73 m².

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., FEBTM

Diabetická nefropatie patří mezi hlavní příčiny selhání ledvin. Přibližně u každého čtvrtého dospělého diabetika dojde k rozvoji albuminurie a/nebo k poklesu glomerulární filtrace.³ Navzdory tomu jsou léčebné možnosti zpomalení progresu diabetické nefropatie velmi omezené.^{4,5} Až donedávna byla léčba založena téměř výhradně na inhibici renin-angiotenzinového systému, intenzivní glykemické kontrole, přísné kontrole krevního tlaku, pečlivém sledování a přípravě na náhradu funkce ledvin při progresi do závažného stupně renálního poškození.

Nedávno se ukázalo, že glifloziny, inhibitory sodíko-glukózo-vého kotransportéru 2 (SGLT2), původně vyvinuté za účelem kontroly glykemie u diabetiků 2. typu, snižují riziko kardiovaskulárních příhod a zpomalují progresi selhání ledvin.⁶ Studie CREDENCE prokázala, že kanagliflozin významně snižuje riziko selhání ledvin a kardiovaskulárních příhod,^{1,2} což vedlo ke schválení kanagliflozinu k léčbě diabetiků 2. typu s diabetickou nefropatií s albuminurií.

Přestože chyběla data o kardiovaskulárním a renálním přínosu u pacientů se závažně sníženou renální funkcí, bylo na základě pozorování ze studie a ve shodě se studijním protokolem povoleno pokračovat v léčbě 100 mg kanagliflozinu i při poklesu eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² až do zahájení náhrady renální funkce. Otázka, jestli je léčba inhibitory SGLT2 obdobně přínosná i pro pacienty s výrazně sníženou glomerulární filtrací, kdy se předpokládá snížení glykosurie a zachování natriurézy, zůstávala nezodpovězena. Pozitivnímu účinku i v této skupině pacientů by mohl nahrávat fakt, že renoprotektivní účinky inhibitorů SGLT2 jsou kromě účinků závislých na snížení koncentrace glukózy založeny i na snížení intraglomerulárního a systolického krevního tlaku, inhibici sympatických renálních nervů, snížení albuminurie, a dokonce i na jiných mechanismech.^{7–9}

Komentovaná post hoc subanalýza studie CREDENCE prokázala, že léčba kanagliflozinem u pacientů s eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m² vedla ve srovnání s placebem k nižší albu-

minurii a ke zpomalení poklesu renální funkce. Vliv kanagliflozinu na sledované renální, kardiovaskulární a mortalitní cílové ukazatele byl ve skupině s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² ve shodě s již dříve popsány výsledky celé studie CREDENCE. Bezpečnost kanagliflozinu u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² byla srovnatelná s placebem. Dle autorů studie tyto výsledky podporují použití a pokračování v léčbě inhibitory SGLT2, a to i u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² až do zahájení náhrady funkce ledvin.

Závěry této post hoc analýzy je potřeba interpretovat opatrně. Hodnocená podskupina pacientů měla při vstupu do studie eGFR > 30 ml/min/1,73 m² a k poklesu pod 30 ml/min/1,73 m² došlo do doby randomizace (v rozmezí 3–8 týdnů, medián 29 dnů), u většiny pacientů jen do rozmezí eGFR mezi 20–30 ml/min/1,73 m². Navíc má tato post hoc analýza vzhledem k nízkému počtu pacientů a sledovaných událostí omezenou statistickou sílu.

Důležité je také připomenout, že zatímco v hlavní studii CREDENCE bylo hlášeno desetkrát větší riziko ketoacidózy při užívání kanagliflozinu, v post hoc analýze tato informace chybí. Přitom zmapování rizika této závažné komplikace pro tak zranitelnou populaci pacientů se značně omezenou renální funkcí v riziku uremické acidózy bude zásadní pro bezpečné předepisování inhibitorů SGLT2.

Více světla do této problematiky by mohla přinést nedávno ukončená studie DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease)¹⁰ a studie DIAMOND (Effects of Dapagliflozin in Nondiabetic Patients With Proteinuria),¹¹ které zahrnují pacienty s eGFR až 25 ml/min/1,73 m², nebo studie EMPA-KIDNEY (Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin, NCT03594110) s eGFR až 20 ml/min/1,73 m². Jakmile budou údaje z těchto studií k dispozici, poskytnou další pohled na účinek inhibitorů SGLT2 u lidí s nižší počáteční eGFR. Nyní můžeme již říci, že dapagliflozin prokázal ve studii DAPA-CKD bezpečnost a účinnost u pacientů s eGFR až do hodnoty

25 ml/min/1,73 m², výsledky subanalýzy u pacientů se závažně sníženou renální funkcí ještě zveřejněny nebyly.

Výsledky komentované post hoc analýzy CREDENCE pro pacienty s eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m² naznačují, že v léčbě kanagliflozinem lze při pečlivém sledování a dob-

ré individuální snášenlivosti pokračovat i při poklesu eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² až do zahájení dialýzy či provedení transplantace ledviny. Pro zahájení léčby inhibítorem SGLT2 u pacientů s výrazně sníženou renální funkcí chybějí v tuto chvíli důkazy.

LITERATURA

1. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al.; CREDENCE study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2017;46:462–472.
2. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
3. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA* 2016;316:602–610.
4. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.; Collaborative Study Group. 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.
6. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31–39.
7. Sternlicht H, Bakris GL. Blood pressure lowering and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is): More than osmotic diuresis. *Curr Hypertens Rep* 2019;21:12.
8. Yaribeygi H, Katsiki N, Butler AE, Sahebkar A. Effects of antidiabetic drugs on NLRP3 inflammasome activity, with a focus on diabetic kidneys. *Drug Discov Today* 2019;24:256–262.
9. Miyachi Y, Tsuchiya K, Shiba K, et al. A reduced M1-like/M2-like ratio of macrophages in healthy adipose tissue expansion during SGLT2 inhibition. *Sci Rep* 2018;8:16113.
10. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
11. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, et al.; DIMAMOND Investigators. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIMAMOND): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:582–593.