

# Renálne a kardiovaskulárne výsledky štúdie CREDENCE: implikácie pre klinickú prax

## The renal and cardiovascular results of the CREDENCE study: implications for the clinical practice

Zbynek Schroner  
SchronerMED s.r.o., Košice

### Súhrn

Štúdia CREDENCE (Canagliflozin in Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s cieľom zistiť efekt inhibítora SGLT2 – kanagliflozínu 100 mg v porovnaní s placebom na renálne výsledky u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou v štádiách chronickej obličkovej choroby (Chronic Kidney Disease – CKD) 2–3b. Pred randomizáciou museli pacienti aspoň 4 týždne užívať inhibitor systému renín-angiotenzín, aby mohol byť sledovaný prídavný efekt kanagliflozínu na progresiu CKD. Kanagliflozín znížil riziko primárneho renálneho výsledku (zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne zlyhanie obličiek, úmrtie z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin) o 30 % vs placebo. Kanagliflozín vs placebo signifikantne znížil aj viaceré sekundárne výsledky, kompozitný kardiovaskulárny (KV) výsledok (úmrtie z KV-príčin, nefatálny infarkt myokardu – IM a nefatálna cievna mozgová príhoda – CMP) o 20 %. Nebol zaznamenaný štatisticky signifikantný rozdiel vo výskyte amputácií a fraktúr medzi kanagliflozínovou a placebovou skupinou.

**Kľúčové slová:** diabetická nefropatia – kanagliflozín – liečba diabetes mellitus 2. typu – štúdia CREDENCE

### Summary

CREDENCE (Canagliflozin in Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy) was randomized, double-blind, placebo-controlled study with the aim assessing effect of SGLT2 inhibitor – canagliflozin 100 mg in comparison with placebo on renal outcomes in patients with diabetic nephropathy in chronic kidney disease (CKD) stages 2–3b. Before randomisation all patients had to be treated with the renin-angiotensin system blocker in order to find out add-on effect of canagliflozin on progression of CKD. Canagliflozin reduced risk of primary renal outcome (doubling of the serum creatinine level, end-stage kidney disease, death from renal or cardiovascular /CV/ causes) by 30 % s placebo. Canagliflozin vs placebo also decreased some secondary outcomes, composit CV outcome (CV mortality, nonfatal myocardial infarction and stroke) by 20 %. There were no significant differences in rate of amputations or fractures between canagliflozin vs placebo.

**Key words :** canagliflozin – diabetic nephropathy – study CREDENCE – type 2 diabetes treatment

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 1. 11. 2019

Prijaté po recenzii | Accepted 16. 11. 2019

### Úvod

Inhibitory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) predstavujú novú cestu v liečbe diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Táto skupina farmák ovplyvňuje jeden z etiopatogenetických mechanizmov vzniku a rozvoja DM2T, a to zvýšenú reabsorpciu glukózy v proximálnom tubule obličky.

DM1T a predovšetkým DM2T sú spojené s vysokou morbiditou a mortalitou na kardiovaskulárne (KV) ochorenia. Celkovo približne dve tretiny pacientov s DM2T zomierajú práve na KV-ochorenia. V súčasnosti hlavným cieľom komplexnej liečby pacientov s DM2T je znížiť ich celkové KV-riziko. Z pohľadu vplyvu na KV-riziko sú preto v poslednom období hod-

notené aj všetky typy antidiabetickej liečby – aj terapia SGLT2i. Štúdia EMPA-REG OUTCOME zistila redukciiu primárneho kombinovaného KV-výsledku (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM a nefatálna cievna mozgová príhoda (CMP) empagliflozínom vs placebo u pacientov už s prítomným KV-ochorením. Prídavná liečba empagliflozínom v porovnaní s placebom viedla aj k zníženiu KV- aj celkovej mortality [1]. Integrovaná analýza štúdií CANVAS a CANVAS-R s kanagliflozínom pod názvom CANVAS program preukázala podobné zníženie primárneho KV-výsledku kanagliflozínom vs placebo u pacientov s vysokým KV-rizikom [2]. Podobný efekt, aj keď nie štatisticky významný, potvrdila štúdia DECLARE TIMI-58 s dapagliflozínom v skupine diabetikov 2. typu s najnižším KV-rizikom v porovnaní s ostatnými dvoma štúdiami [3]. Vo všetkých troch štúdiách liečba SGLT2i významne redukovala počty hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie [1,2,3].

Približne 40 % pacientov s DM2T má chronickú obličkovú chorobu (Chronic Kidney Disease – CKD) v rôznom štádiu podľa KDIGO a tiež rôznej, často multifaktoriálnej genézy. Všetky tri uvedené štúdie so SGLT2i dokázali pozitívny efekt na zníženie sekundárneho kompozitného renálneho výsledku (redukcia eGFR viac ako 40 %, resp. zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, progresia do terminálneho štádia zlyhania obličiek alebo mortalita z renálnych príčin) [1,2,3]. Primárnym cieľom štúdie CREDENCE na rozdiel od štúdií EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE TIMI-58 bolo zistiť účinok kanagliflozínu na primárne definovaný renálny výsledok.

## Cieľ štúdie

CREDENCE (Canagliflozin in Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s cieľom zistiť efekt SGLT2i – kanagliflozínu 100 mg v porovnaní s placebom na renálne výsledky u pacientov s DM2T a diabetickou nefropatiou (pomer albumín/kreatinín v moči 300–5 000 mg/g) v štádiách CKD 2–3b (eGFR 30–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> povrchu tela).

## Dizajn štúdie a klinická charakteristika pacientov

4 401 pacientov bolo randomizovaných buď do ramena kanagliflozín 100 mg (n = 2202) alebo do placebového ramena (n = 2199). Štúdia prebiehala v 690 centrách v 34 krajinách. Pri kalkulácii veľkosti štúdie sa počítalo s randomizáciou aspoň 4 200 pacientov a s ukončením štúdie po dosiahnutí 844 cieľových ukazovateľov tak, aby bolo možné dokázať s 90% štatistickou silou zníženie rizika primárneho cieľového výsledku liečbou kanagliflozínom o 20 % na 5% hladine štatistickej význam-

nosti. Vzhľadom k tomu, že blokátory systému renín angiotenzín boli doteraz jedinými preparátmi spomaľujúcimi progresiu diabetickej nefropatie, pred randomizáciou museli všetci pacienti aspoň 4 týždne užívať ACE-inhibitor alebo sartan, aby mohol byť sledovaný prídavný efekt kanagliflozínu na progresiu CKD.

Primárny kompozitný renálny výsledok zahŕňal zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére trvajúce aspoň 30 dní, terminálne zlyhanie obličiek (liečba dialýzou aspoň 30 dní, transplantácia obličiek alebo eGFR < 15/ml/min), úmrtie z KV- alebo renálnych príčin). Bolo sledovaných viacero sekundárnych výsledkov. Kompozitný KV-výsledok (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM a nefatálna CMP) bol na rozdiel od ostatných KV-štúdií v tejto štúdii nie primárny, ale sekundárny. Medzi ďalšie sekundárne sledované výsledky boli napr. kompozit KV-mortalita a hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, kompozit úmrtia z KV-príčin, IM, CMP, hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie. K hlavným exklúznym kritériám v tejto štúdii patrili DM1T, imunosupresívna liečba, dialýza alebo transplantácia v anamnéze. Ďalšími vylučovacími kritériami bola netraumatická amputácia v období 12 mesiacov pred zaradením do štúdie, prítomnosť kožnej ulcerácie, osteomyelitída, gangrény alebo kritickej ischémie dolnej končatiny počas 6 mesiacov pred zaradením do štúdie.

Priemerný vek zaradených pacientov bol 63 rokov, 34 % pacientov tvorili ženy. Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> bola 8,3 % DCCT, BMI 31,4 kg/m<sup>2</sup>, priemerná eGFR dosahovala 56 ml/min, stredný pomer albumín/kreatinín bol 927 mg/g. KV-ochorenie na začiatku štúdie malo približne 50 % pacientov. Medián trvania štúdie bol 2,6 roka.

## Výsledky štúdie

Interim analýza (data safety monitoring committee) odporučila v júli 2018 predčasné ukončenie štúdie, pretože boli dosiahnuté dopredu definované ciele. Toto odporúčanie bolo akceptované vedením štúdie.

Kanagliflozín znížil riziko primárneho renálneho výsledku (zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne zlyhanie, úmrtie z KV- alebo renálnych príčin) o 30 % vs placebo (43,2 prípadov na 1 000 paciento-rokov vs 61,2 prípadov na 1 000 paciento-rokov). Kanagliflozín významne znížil všetky zložky primárneho výsledku v porovnaní s placebom (terminálne zlyhanie obličiek o 32 %, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére o 40 %, KV-mortalitu o 22 %). Kanagliflozín vs placebo významne znížil aj viaceré sekundárne výsledky, kompozitný KV-výsledok (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM a nefatálna CMP) o 20 %, hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie o 39 %, kompozit úmrtia z KV-príčin a hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie o 31 %. Zaznamenaný bol tiež trend k poklesu celkovej mortality pri liečbe kanagliflozínom (RR 0,83) [4,5]. Riziko primár-

neho kompozitného renálneho výsledku a kompozitu KV-mortality alebo hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie bolo redukované u pacientov nielen v skupine sekundárnej, ale aj primárnej prevencie [6].

Pacienti liečení kanagliflozínom mali v porovnaní so skupinou liečenou placebom na konci liečby o 0,25 % nižší HbA<sub>1c</sub>, o 3,3 mm Hg nižší systolický tlak a o 0,8 kg nižšiu telesnú hmotnosť.

Čo sa týka bezpečnostných parametrov, pri liečbe kanagliflozínom v tejto štúdii bol signifikantne častejší výskyt diabetickej ketoacidózy, absolútny počet týchto príhod bol však veľmi nízky (2,2 /1 000 pacientov-rovok vs 0,2/1 000 pacientov-rovok). Nebol zaznamenaný signifikantný rozdiel medzi oboma skupinami v počte amputácií dolnej končatiny (12,3 vs 11,2 amputácií na 1 000 pacientov-rovok), nebol ani významný rozdiel vo výskyte fraktúr [4,5].

## Diskusia a implikácie štúdie pre klinickú prax

Štúdia CREDENCE jednoznačne preukázala protektívny účinok kanagliflozínu na primárny kompozitný renálny výsledok u pacientov s DM2T a diabeticou nefropatiou v štádiách CKD 2–3b. Bola to zatiaľ prvá veľká, randomizovaná štúdia so SGLT2i, ktorá mala primárny cieľový renálny parameter. Kanagliflozín bol renoprotektívny aj u pacientov so zníženou eGFR. Na rozdiel od predchádzajúcich štúdií so SGLT2i, do štúdie CREDENCE boli zaradení pacienti nielen s vysokým KV-, ale aj s renálnym rizikom. Kanagliflozín v tejto štúdii v porovnaní s placebom znížil nielen KV-morbiditu, ale na rozdiel od inej štúdie, v ktorej bol sledovaný tento preparát (štúdie CANVAS), aj KV-mortalitu. Je dôležité zdôrazniť, že prídavný renálny a KV-účinok kanagliflozínu bol preukázaný u pacientov užívajúcich maximálne tolerovanú dávku inhibítora ACE alebo sartanu.

Mechanizmus renoprotektívneho účinku kanagliflozínu, ale aj iných SGLT2i je v súčasnosti intenzívne skúmaný. Zdá sa, že ich renoprotektívny efekt je na ich hypoglykemizujúcich účinkoch nezávislý a mohol by hlavne súvisieť s vazomoduláciou vas afferens a redukciou hyperfiltrácie prostredníctvom aktivácie tubuloglomerulovej spätnej väzby s následným znížením intraglomerulového tlaku [7].

V štúdii CREDENCE 5,3 % pacientov malo predchádzajúcu amputáciu (chorí s rizikovými faktormi am-

putácií nemohli byť do štúdie zaradení), nemali v porovnaní s placebovou skupinou na rozdiel od štúdie CANVAS zvýšené riziko amputácií a fraktúr. Dôvod rozdielu medzi obidvomi štúdiami, čo sa týka týchto rizík, je nejasný a vyžaduje si vykonanie ďalších analýz a štúdií. Bezpečnostný profil kanagliflozínu v tejto štúdii bol inak porovnateľný s inými štúdiami so SGLT2i.

SGLT2i sú po ACE inhibítoroch a sartanoch treťou skupinou farmák, ktoré majú dokázanú schopnosť spomaliť progresiu CKD u pacientov s DM2T. Všetky najnovšie svetové, ale aj slovenské odporúčania zdôrazňujú, že pacientom s DM2T s CKD, s alebo bez KV-ochorenia (obzvlášť ak je prítomné srdcové zlyhávanie) sú preferenčne odporúčané SGLT2i, alebo ak sú kontraindikované alebo je nedostatočná eGFR (v súčasnosti podľa SPC platné eGFR < 1 ml/s), odporúčané sú agonisty GLP1 receptorov [8,9].

## Literatúra

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
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(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca P et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Eng J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
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(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.
5. Tkáč I. Výsledky štúdie CREDENCE (Canagliflozin in Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy) a jej možné implikácie pre klinickú prax. *Interná Med* 2019; 19(4): 125–127.
6. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups, results from the randomized CREDENCE trial. *Circulation* 2019; 140(9): 739–750. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007>>.
7. Mokáň M, Okša A, Galajda P. Nefroprotektívny účinok gliflozínov u pacientov s diabeticou obličkovou chorobou – výsledky štúdie CREDENCE. *Interná Med* 2019; 19(9): 325–328.
8. Davies MJ, D Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461–2498. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>.
9. Martinka M, Uličiansky BV, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). A consensual therapeutic recommendation for type 2 diabetes mellitus by the Slovak Diabetes Society (2018). *Forum Diab* 2018; 7(1): 47–68.