



Tomasz Kobosz, 2019-04-16 13:56

Przełom w terapii przewlekłej choroby nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2



Fot. Getty Images/iStockphoto

Podczas odbywającego się w dniach 12-15 kwietnia br. w australijskim Melbourne kongresu Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologicznego (ISN) ogłoszono szczegółowe wyniki badania CREDENCE. Medexpress jest pierwszym polskojęzycznym medium, które je przedstawia.

Przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease* - CKD) to wieloobjawowy zespół chorobowy, który jest następstwem zmniejszenia się liczby czynnych nefronów. Według definicji KDIGO 2012 jest to utrzymująca się ponad 3 miesiące nieprawidłowość budowy lub czynności nerki mające znaczenie dla zdrowia.

CKD jest chorobą cywilizacyjną. Szacuje się że dotyka ona nawet 600 milionów ludzi na całym świecie, w tym około 4,3 mln w Polsce. U osób dotkniętych CKD stwierdza się **obniżoną średnią długość życia i jego niższą jakość**, a także znacznie zwiększone ryzyko chorób układu krążenia i innych niekorzystnych skutków zdrowotnych.

Przewlekła choroba nerek może rozwijać się przez 20-30 lat bez żadnych symptomów. Sygnały, które mogą świadczyć o tym, że niedomagają to m.in. uczucie przewlekłego zmęczenia, trudności z koncentracją, słabszy apetyt, nocne skurcze nóg, problemy ze snem, suchość i swędzenie skóry oraz częste oddawanie moczu, szczególnie w nocy (nokturia).

Ponad 3 mln chorych z CKD (na świecie) **wymaga dializoterapii**, a liczba ta, jak się szacuje, wzrośnie do

ponad 5 mln w 2030 roku. Wysoki koszt leczenia nerkozastępczego stanowi wyzwanie dla budżetów służby zdrowia w krajach Unii Europejskiej. Istnieje zatem pilna potrzeba opracowania nowszych metod leczenia CKD w cukrzycy.

- *Prawie połowa wszystkich chorych na cukrzycę typu 2 rozwija przewlekłą chorobę nerek, co naraża ich na wysokie ryzyko niewydolności nerek i chorób układu krążenia, a także wpływa na ich jakość i długość życia, nawet przy najlepszej obecnie dostępnej opiece i terapii. Ta niezaspokojona potrzeba zdrowotna diabetyków była dla nas powodem zainicjowania przełomowego badania CREDENCE* - mówi prof. Vlado Perkovic z University of New South Wales w Sydney oraz dyrektor George Institute for Global Health Australia.

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie fazy III **CREDENCE** (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*) było pierwszą próbą kliniczną, w której oceniano, jak podawanie kanagliflozyny - leku z grupy flozyn, tj. inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) - wpływa na ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek oraz na ryzyko rozwoju powikłań ze strony układu krążenia, w tym niewydolności serca, u osób z cukrzycą typu 2 i CDK.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania **kanagliflozyny**, jako dodatku do standardowej terapii chorych na cukrzycę typu 2 i CKD, porównywano w badaniu CREDENCE z placebo.

Głównym celem badania było wykazanie wyższości kanagliflozyny w porównaniu z placebo w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia **złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego** zdefiniowanego jako czasu do podwojenia się stężenia kreatyniny w surowicy, pojawienie się schyłkowej fazy choroby nerek lub zgon z powodu choroby nerek lub zdarzenia sercowo-naczyniowego.

Drugorzędowe punkty końcowe ustalono jako:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub wymagająca hospitalizacji zastoinowa niewydolności serca;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem;
- podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkowa niewydolność nerek i zgon z powodu choroby nerek;
- zastoinowa niewydolność serca;
- śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zgon niezależnie od przyczyny;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, wymagająca hospitalizacji zastoinowa niewydolności serca, wymagające hospitalizacji zaostrzenie choroby wieńcowej (bez zawału mięśnia sercowego).

Badanie rozpoczęło się w lutym 2014 r. i trwało do października 2018 roku. Wzięło w nim udział 4401 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 z 690 ośrodków w 34 krajach na sześciu kontynentach. Kryteria włączenia zakładały m.in., że muszą być to chorzy, u których współczynnik filtracji kłębuszkowej (*estimated glomerular filtration rate* - eGFR) mieści się w przedziale od 30 do 89 ml/min/1,73 m², co oznacza II (60-89) lub III (30-59) stadium przewlekłej choroby nerek.

Badanie zostało **przerwane przedterminowo** na początku lipca 2018 r., gdy stało się jasne, że zebrane dane świadczą o wysokiej skuteczności kanagliflozyny w zapobieganiu wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego. Szczegółowe wyniki zostały ogłoszone 15 kwietnia 2019 roku podczas ISN World Congress of Nephrology w Melbourne oraz jednocześnie opublikowane na łamach „The New England Journal of Medicine”.

Okazało się, że stosowanie kanagliflozyny w badanej populacji wiązało się z istotną redukcją ryzyka schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z powodu choroby nerek lub przyczyn sercowo-naczyniowych o **30%** [HR: 0,70; 95% CI:0,59 to 0,82; p<0,0001].

Wyniki badania pokazały też, że kanagliflozyna zmniejsza ryzyko wystąpienia drugorzędowych punktów końcowych, w tym:

- podwojenia się stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z powodu choroby nerek - o **34%** [HR: 0,66; 95% CI: 0,53 do 0,81; p <0,0001];
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem - o **20%** [HR: 0,80; CI: 0,67 do 0,95; p = 0,0121]
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub konieczności hospitalizacji zastoinowej niewydolności serca - o **31%** [HR: 0,69; 95% CI: 0,57 do 0,83; p = 0,0001];
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca - o **39%** [HR: 0,61; 95% CI: 0,47 do 0,80; p = 0,0003].

- Kanagliflozyna to lek przełomowy, pierwszy od 20 lat preparat, dla którego potwierdzono skuteczność w zakresie spowalniania postępu CKD u pacjentów z cukrzycą i wysokim ryzykiem rozwoju niewydolności nerek. Imponujące wyniki badania CREDENCE będą mieć znaczące implikacje kliniczne w zapobieganiu niewydolności nerek i w poprawie stanu zdrowia i jakości życia milionów pacjentów żyjących z CKD i cukrzycą typu 2 - podkreśla prof. Vlado Perkovic, główny autor publikacji z wynikami badania.

Kanagliflozyna jest lekiem podawanym doustnie, raz na dobę. Działa w mechanizmie niezależnym od insuliny - hamuje w nerkach wchłanianie zwrotne glukozy z moczu, powodując glukozurię, czyli zwiększone wydalanie glukozy wraz z moczem, co przekłada się na zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy krwi. Kanagliflozyna została dopuszczona do obrotu w Unii Europejskiej w listopadzie 2013 roku. Jest wskazana w leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako: uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych; monoterapia (gdy metformina jest przeciwwskazana) oraz jako uzupełnienie innych leków stosowanych w cukrzycy.

W ubiegłym roku Europejska Agencja Leków (EMA), opierając się na wynikach badania CANVAS, wydała zgodę na rozszerzenie wskazań rejestracyjnych kanagliflozyny o stosowanie w celu redukcji ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu krążenia (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udaru mózgu) u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia takich zdarzeń.

Kanagliflozyna nie znajduje się na liście leków refundowanych w Polsce.