

# ¿Puede atrasentán reducir el número de eventos renales de manera segura en un grupo seleccionado de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica?

Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, et al; 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;393:1937-47.

Análisis crítico: **Sergi Codina<sup>1</sup>, Adriana Sierra-Ochoa<sup>2</sup>, Nuria Montero<sup>1</sup>, Julio Pascual<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

<sup>2</sup>Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

NefroPlus 2019;11(2):12-15

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

 Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y multicéntrico. El período de reclutamiento fue entre mayo de 2013 y julio de 2017, con una media de seguimiento de 2,2 años.

## ■ Asignación

 Se inició tratamiento con atrasentán (0,75 mg vía oral al día) durante 6 semanas a todos los pacientes. A este período se le denominó período de enriquecimiento (*enrichment period*, EP). Los pacientes que tras el EP presentaron una reducción > 30% del cociente albúmina/creatinina (A/Cr) en orina (respondedores) fueron aleatorizados a tratamiento con atrasentán o placebo con una relación 1:1, estratificada según zona geográfica, A/Cr basal ( $\leq 1.000$  mg/g o  $> 1.000$  mg/g) y porcentaje de reducción de A/Cr (30 a < 45%, 45 a 60% y  $> 60\%$ ). Los que tras el EP presentaron reducción < 30% del A/Cr (no respondedores) también se aleatorizaron, aunque solo los respondedores fueron la población de análisis primario de eficacia y seguridad.

## ■ Enmascaramiento

 Doble ciego. Se generó un placebo con exactamente la misma apariencia, olor, programa de administración y empaquetado que atrasentán.

## ■ Ámbito

 Multicéntrico. Participaron 689 centros de 41 países.

## ■ Pacientes

### ■ Criterios de inclusión

 Pacientes de entre 18 y 85 años, con diabetes mellitus (DM) tipo 2 (DM2), filtrado glomerular estimado (eFG) entre 25-75 ml/min, A/Cr en orina entre 300 y 5.000 mg/g, en tratamiento con IECA (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina)/ARA II (antagonistas del receptor de la angiotensina II) a dosis máxi-

mas toleradas y estables durante 4 semanas, péptido natriurético cerebral (BNP)  $\leq 200$  pg/ml y presión arterial sistólica (PAS)  $\leq 180$  mmHg y  $\geq 110$  mmHg.

### ■ Criterios de exclusión

Ingreso reciente en el hospital por insuficiencia cardíaca, historia de edema facial o periférico grave, historia de hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar o cualquier enfermedad pulmonar dependiente de oxigenoterapia, DM tipo 1 y presencia de otra enfermedad renal no relacionada con la DM2.

## ■ Intervenciones

Al finalizar el EP se generaron 2 poblaciones: respondedores y no respondedores. Ambas poblaciones se asignaron aleatoriamente a mantener tratamiento con atrasentán o bien cambio a placebo. El seguimiento medio fue de 2,2 años.

El análisis de los resultados se realizó por intención de tratar.

## ■ Variables de resultado

### ■ Variable principal

El resultado primario de este estudio fue la eficacia de atrasentán en retrasar la progresión a enfermedad renal crónica (ERC), que se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de uno de los componentes de la variable renal compuesta que incluyó:

- Aumento de la Cr sérica hasta el doble de la basal (que se confirmó con una segunda medición al menos 30 días después).
- Progresión a ERC avanzada (necesidad de diálisis  $\geq 90$  días, persistencia de una tasa de eFG  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durante  $\geq 90$  días, trasplante renal).

### ■ Variables secundarias

- Renal: tiempo hasta la pérdida del 50% de eFG.
- Cardiorrenal: variable compuesta que incluyó aumento de Cr sérica, progresión a ERC, muerte cardiovascular o infarto cardíaco/cerebral no mortal.

- Cardiovascular: variable compuesta que incluyó muerte cardiovascular o infarto cardíaco/cerebral no mortal.
- Efectos adversos relacionados con retención hidrosalina: edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, hipervolemia y anemia.

#### ■ Tamaño muestral



Tamaño muestral calculado: 425 eventos (basado en una reducción del riesgo del 27% con un poder estadístico del 90% y un error alfa del 0,05, y se consideró una incidencia del 6% para la variable principal compuesta). El tamaño muestral y el poder estadístico se publicaron previamente en el protocolo del estudio SONAR<sup>1</sup>.

De los 5.107 pacientes que iniciaron el EP, 2.648 se consideraron respondedores y se aleatorizaron 1:1 al grupo atrasentán o placebo. Completaron el seguimiento 1.144 pacientes del grupo de atrasentán y 1.131 pacientes del grupo placebo.

Se generó también una subpoblación de pacientes considerados no respondedores para evaluar si en este

grupo también se objetivaban efectos beneficiosos. De los 2.461 pacientes considerados no respondedores durante el EP, 1.020 se aleatorizaron 1:1.

El estudio finalizó prematuramente (incluso del análisis interino predefinido en el protocolo) dado que la tasa de episodios fue mucho menor de la que se esperaba basada en la asociación entre reducción de la excreción de albúmina urinaria inducida por fármacos y los cambios en el riesgo de ERCA<sup>2</sup>. Se recogieron únicamente 184 episodios principales (poder del 90% para *hazard ratio* [HR] 0,62 y del 80% para HR 0,66 [error alfa, 0,05]).

#### ■ Promoción

El estudio lo financió la empresa farmacéutica Abbvie, que además contribuyó al diseño, monitorización y desarrollo del ensayo clínico. Algunos miembros de Abbvie revisaron el manuscrito y pudieron hacer sugerencias antes de la publicación del estudio.

Sin embargo, los autores declaran acceso completo a todos los datos y la responsabilidad final ante el manuscrito publicado.

No se declararon otros conflictos de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

La asignación estratificada fue satisfactoria y se consiguieron 2 grupos poblacionales similares en cuanto a sexo, raza, peso y comorbilidades.

En resumen, se trataba de paciente obesos (IMC [índice de masa corporal], 30,3 y 30,4 en los grupos de atrasentán y placebo, respectivamente), con DM2 de largo tiempo de evolución (16,8 y 16,7 años) y con retinopatía diabética asociada en un 34,6 y 34,2%.

El eFG en el momento basal era de 44 ml/min frente a 43,7 ml/min, con un A/Cr de 797 y 805 mg/g en el grupo atrasentán y placebo, respectivamente.

### Resultado primario

Ver tabla 1.

### Variables secundarias

En cuanto a las variables secundarias, se objetivó una disminución del riesgo de pérdida del 50% del eFG con atrasentán (HR: 0,73; IC del 95%, 0,55-0,98;  $p = 0,038$ ); sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables compuestas de episodios cardiorrenales ni cardiovasculares.

El grupo de pacientes no respondedores no presentó diferencias para ninguna de las variables secundarias entre los 2 grupos.

### Efectos secundarios

Tal y como se ha descrito en trabajos realizados con antagonistas del receptor de la endotelina, hubo mayor número de pacientes con anemia en el grupo de atrasentán (el 18,5 frente al 10,3%;  $p < 0,0001$ ) y más episodios de retención hidrosalina (el 36,6 frente al 32,3%;  $p = 0,022$ ). Dichas diferencias se objetivaron tanto en pacientes respondedores como en no respondedores.

No hubo diferencias en hospitalizaciones secundarias a insuficiencia cardíaca ( $p = 0,064$ ).

**Tabla 1. Resultados principales en pacientes respondedores (atrasentán [n = 1.325] frente a placebo [n = 1.323])****Resultado primario** (resultado renal compuesto = a + b)

RR (IC del 95%)	0,75 (0,57-1)
RAR, % (IC del 95%)	1,97 (0,03-3,93)
RRR, % (IC 95%)	25 (1-43)
NNT (IC 95%)	51 (25-2597)

**Aumento al doble de la creatinina sérica (a)**

RR (IC del 95%)	0,72 (0,51-1)
RAR, % (IC del 95%)	1,67 (0,01-3,3)
RRR, % (IC del 95%)	28 (-1 a 49)
NNT (IC del 95%)	60 (30-167.008)

**Enfermedad renal terminal (b)**

RR (IC del 95%)	0,83 (0,6 a 1,13)
RAR, % (IC del 95%)	1,07 (-0,69 a 2,84)
RRR, % (IC del 95%)	17 (-13 a 40)
NNT (IC del 95%)	94 (-144 a 35)

Durante el período de enriquecimiento (EP) se objetivó una reducción media del 51,8% del cociente albúmina/creatinina (A/Cr), una reducción de 6,1 mmHg de la presión arterial sistólica y un aumento del 6,1% del valor del péptido natriurético cerebral (BNP).

Estos cambios remitieron en aquellos pacientes asignados posteriormente al grupo placebo, con un mayor incremento de A/Cr en el grupo placebo (diferencia, 33,6%; IC del 95%, 29,1-38,2;  $p < 0,0001$ ), y el cambio en la presión arterial media entre grupos fue de -1,6 mmHg (IC del 95%, -2,5 a -0,7;  $p = 0,00054$ ). El incremento en el BNP fue mayor en el grupo de atrasentán, del 10,5% (IC del 95%, 5,1-15,4;  $p < 0,0001$ ). No hubo cambios en el peso entre grupos.

NNT: número de pacientes que es necesario tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

**■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES**

Atasentán reduce el riesgo de progresión de enfermedad renal diabética en pacientes con DM2 y ERC con un perfil clínico seleccionado. La finalización prematura del estudio puede haber sesgado los resultados respecto a los efectos cardiovasculares.

**■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES**

Si bien el control glucémico, de la presión arterial y del uso de IECA o ARA II son los pilares para reducir el riesgo renal en pacientes con DM2, otros aspectos pueden contribuir a la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad renal. Entre ellos, la expresión de endotelina 1, estimulada por múltiples factores (acidosis, hipoxia, angiotensina II, dislipemia, etc.), se ha relacionado con la pérdida progresiva de función renal<sup>3</sup>. En este contexto, el desarrollo de fármacos antagonistas del receptor de endotelina puede suponer una nueva herramienta terapéutica nefroprotectora. Uno de estos antagonistas, atrasentán, ha mostrado su capacidad de reducir la albuminuria como variable intermedia para la disminución del riesgo de progresión a ERC<sup>4</sup>. Sin embargo, se han descrito importantes efectos adversos al uso de dicho fármaco que incluso han obligado a interrumpir prematuramente algunos ensayos clínicos<sup>5</sup>.

El presente estudio pretende demostrar el papel beneficioso de atrasentán en un grupo de pacientes seleccionado para maximizar los efectos beneficiosos y, a su vez, minimizar los efectos adversos. Para hacerlo, el grupo SONAR ha realizado un riguroso ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico que ha seguido a más de 3.000 pacientes, para evaluar el riesgo de progresión de enfermedad renal en pacientes tratados con dosis bajas de atrasentán (0,75 mg/día). Los resultados parecen confirmar la capacidad de atrasentán para reducir la progresión a ERC, mediante la reducción de A/Cr y de la presión arterial, en esta población seleccionada de pacientes. Sin embargo, los hallazgos del estudio (aunque estadísticamente significativos) tienen una discreta relevancia clínica (reducción de un 2,8 respecto un 3,7% de una variable renal compuesta), probablemente debido a la necesidad de terminación del estudio de forma prematura, por lo que no se pudieron objetivar diferencias estadísticamente significativas en progresión a ERC o eventos cardiovasculares.

Pese a una meticulosa selección y monitorización de los pacientes, el grupo tratado con atrasentán presentó mayor tasa de efectos adversos considerados graves (retención hidrosalina y anemia), si bien no ocasionó mayor tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Metodológicamente, el estudio es consistente, sin sesgos en cuanto a la secuencia de aleatorización, enmascaramiento y presentación de datos, pero con una amenaza potencial a la validez por 2 motivos: la finalización prematura del estudio, que puede haber enmascarado resultados, y la participación activa del promotor de la molécula en el análisis y presentación del estudio.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados de este ensayo clínico confirman el efecto beneficioso de atrasentán en la reducción de A/Cr y, a largo plazo, en la disminución de eventos renales en pacientes con DM2 y ERC. Sin embargo, la escasa magnitud de la diferencia clínica y la relativamente alta frecuencia de efectos adversos sugieren que atrasentán podría ser un fármaco útil solo en el abordaje individualizado de algunos pacientes concretos, y no en el tratamiento estándar de la enfermedad renal asociada a diabetes.

### ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Fármacos en DM2 y enfermedad renal asociada a DM2

**Subespecialidad:** Nefrología clínica

**Tipo de artículo:** Ensayo clínico aleatorizado

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2. Enfermedad renal crónica. Enfermedad renal diabética. Nefropatía diabética. Atrasentán. Antagonistas del receptor de la endotelina

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 1b

**GRADO de RECOMENDACIÓN:** A

(Levels of Evidence CEBM. University of Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)).

#### Conflicto de intereses

Los Dres. Sergi Codina, Adriana Sierra-Ochoa, Nuria Montero y Julio Pascual declaran que no tienen conflictos de interés.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heerspink HJL, Andress DL, Bakris G, Brennan JJ, Correa-Rotter R, Dey J, et al. Rationale and protocol of the Study Of diabetic Nephropathy with AtRasentan (SONAR) trial: A clinical trial design novel to diabetic nephropathy. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1369-76.
2. Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, De Zeeuw D; Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint (REASSURE) Consortium. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2055-64.
3. Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;86:896-904.
4. De Zeeuw D, Coll B, Andress D, Brennan JJ, Tang H, Houser M, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1083-93.
5. Mann JF, Green D, Jamerson K, Ruilope LM, Kuranoff SJ, Littke T, et al; ASCEND Study Group. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;21:527-35.