

Štúdie s inhibítormi SGLT2 primárne zamerané na renálne parametre u pacientov s chronickou obličkovou chorobou s/bez diabetes mellitus 2. typu

Studies with SGLT2 inhibitors primarily focused on renal parameters in patients with chronic kidney disease with/without type 2 diabetes mellitus

Zbynek Schroner

SchronerMED s.r.o., Košice

Súhrn

V súčasnosti prebiehajú alebo už boli ukončené viaceré štúdie s inhibítormi SGLT2 primárne zamerané na renálne parametre u pacientov s chronickou obličkovou chorobou (CHOCH) s/bez diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Kanagliflozín v štúdiu CREDENCE u pacientov s DM2T a CHOCH v štádiách 2–3b znížil riziko primárneho renálneho výsledku (zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne zlyhanie obličiek, úmrtie z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin) o 30 % v porovnaní s placebom. Výskyt primárneho cieľa – zhoršenie renálnej funkcie (definované ako trvalé zníženie odhadovanej glomerulárnej filtrácie/eGFR o ≥ 50 % alebo nástup terminálneho zlyhania funkcie obličiek/ESKD alebo úmrtia z kardiovaskulárnych či renálnych príčin – bol podávaním dapagliflozínu v štúdiu DAPA-CKD u pacientov s CHOCH s/bez DM2T znížený o 39 %. Štúdia EMPA-KIDNEY s empagliflozínom ešte prebieha. Podľa súčasných odporúčaní ADA/EASD sú u pacientov s CHOCH a GF $\geq 0,5$ ml/s alebo albuminúriou (najmä makroalbuminúriou) inhibítory SGLT2 liekmi druhej voľby po metformíne, a to aj nezávisle od východiskových či cieľových hodnôt HbA_{1c}.

Kľúčové slová: dapagliflozín – empagliflozín – kanagliflozín – štúdia CREDENCE – štúdia DAPA-CKD – štúdia EMPA-KIDNEY

Summary

At present are ongoing or finished some clinical studies with SGLT2 inhibitors primarily focused on renal outcomes in patients with chronic kidney disease (CKD) with or without type 2 diabetes mellitus. Canagliflozin in CREDENCE study in patients with type 2 diabetes mellitus and CKD stages 2–3b reduced risk of primary renal outcome (doubling of the serum creatinine level, end-stage kidney disease, death from renal or cardiovascular causes) by 30 % in comparison with placebo. Occurrence of primary outcome – progression of CKD (defined as sustained decline in the estimated GFR of ≥ 50 % or end-stage kidney disease), or death from cardiovascular or renal causes – was by administration of dapagliflozin in study DAPA-CKD in patients with or without type 2 diabetes decreased by 39 %. Study EMPA-KIDNEY with empagliflozin is still ongoing. Current ADA/EASD guidelines recommend SGLT2 inhibitors in patients with CKD and GF $\geq 0,5$ ml/s or albuminuria (mainly macroalbuminuria) as second line therapy after metformin independently of baseline or individualised HbA_{1c} target.

Key words: canagliflozin – dapagliflozin – empagliflozin – study CREDENCE – study DAPA-CKD – study EMPA-KIDNEY

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

Doručené do redakcie | Received 19. 3. 2021

Prijaté po recenzii | Accepted 12. 4. 2021

Úvod

Regulačnými úradmi (FDA, EMA) vyžiadané klinické štúdie o kardiovaskulárnej bezpečnosti inhibítorov SGLT2, zistili neočakávaný kardiovaskulárny (KV) benefit tejto skupiny farmák. Štúdie s inhibítormi SGLT2 (EMPA-REG OUTCOME s empagliflozínom, CANVAS program s kanagliflozínom, DECLARE TIMI-58 s dapagliflozínom) dokázali aj pozitívny efekt na zníženie sekundárneho kompozitného renálneho výsledku (redukcia eGFR > 40 %, resp. zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, progresia do terminálneho štádia zlyhania obličiek alebo mortalita z renálnych príčin) [1,2,3].

Približne 40 % pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) má chronickú obličkovú chorobu (CHOCH) v rôznom štádiu podľa KDIGO a tiež rôznej, často multifaktoriálnej genézy (prevalencia CHOCH v celej populácii je približne 9–13 %).

V súčasnosti prebiehajú alebo už boli ukončené viaceré štúdie s inhibítormi SGLT2 primárne zamerané na renálne parametre u pacientov s CHOCH a DM2T alebo v niektorých štúdiách s CHOCH aj bez DM2T.

Štúdie s inhibítormi SGLT2 primárne zamerané na renálne parametre u pacientov s chronickou obličkovou chorobou s/bez diabetes mellitus 2. typu

Štúdia CREDENCE

Cieľom štúdie CREDENCE (Canagliflozin in Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy) bolo zistiť efekt inhibítora SGLT2 – 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 CHOCH 2–3b (eGFR 30–90 ml/min/1,73 m² povrchu tela). 4 401 pacientov bolo randomizovaných buď do ramena s kanagliflozínom 100 mg (n = 2 202), alebo do placebového ramena (n = 2 199). 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 významnosti. Vzhľadom na to, že blokátory systému renín angiotenzín boli doteraz jedinými preparátmi spomaľujúcimi progresiu diabetickéj nefropatie, pred randomizáciou museli všetci pacienti aspoň 4 týždne užívať ACE-inhibítora alebo sartan, aby mohol byť sledovaný prídavný efekt kanagliflozínu na progresiu CHOCH.

Primárny kompozitný renálny výsledok tejto štúdie zahŕňal: zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére tr-

vajúce aspoň 30 dní, terminálne zlyhanie obličiek (liečba dialýzou aspoň 30 dní, transplantácia obličiek alebo eGFR < 15/ml/min), úmrtie z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin). Bolo sledovaných viacero sekundárnych výsledkov. Kompozitný KV-výsledok (úmrtie z KV-príčin, nefatálny infarkt myokardu – IM a nefatálna cievná mozgová príhoda – CMP bol na rozdiel od ostatných KV-štúdií v tejto štúdii nie primárny, ale sekundárny. Medzi ďalšími sekundárnymi sledovanými výsledkami boli napr. kompozit mortality z KV-príčin a hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, IM a CMP. K hlavným exklúznym kritériám v tejto štúdii patrili diabetes mellitus 1. typu, 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 (DK) počas 6 mesiacov pred zaradením do štúdie.

Priemerný vek zaradených pacientov bol 63 rokov, 34 % pacientov tvorili ženy. Priemerná hodnota HbA_{1c} bola 8,3 % DCCT, BMI: 31,4 kg/m², priemerná eGFR dosahovala 56 ml/min, stredný pomer albumín/kreatinín bol 927 mg/g. Kardiovaskulárne ochorenie (KVO) na začiatku štúdie malo približne 50 % pacientov. Medián trvania štúdie bol 2,6 roka. 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 o 30 % v porovnaní s placebom (43,2 prípadov na 1 000 pacientorokov vs 61,2 prípadov na 1000 pacientorokov). Kanagliflozín signifikantne znížil všetky zložky primárneho výsledku v porovnaní s placebom (terminálne zlyhanie obličiek o 32 %, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére o 40 %, mortalitu KV-príčin o 22 %). Kanagliflozín signifikantne znížil aj viaceré sekundárne výsledky, kompozitný KV-výsledok (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM a nefatálnu 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]. Riziko primárneho kompozitného renálneho výsledku a kompozitu mortality KV-príčin alebo hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie bolo redukované u pacientov nielen v skupine sekundárnej, ale aj primárnej prevencie [5]. Následné post-hoc analýzy štúdie CREDENCE zistili najväčší nefroprotektívny benefit kanagliflozínu v podskupine pacientov s pomerom albumín/kreatinín > 3 000 mg/g [6] a tiež to, že priaznivý vplyv tohto farmaka na primárny renálny výsledok bol bez ohľadu na to, či pacienti dostávali alebo nedostávali kľúčkové diuretiká [7].

Pacienti liečení kanagliflozínom mali v porovnaní so skupinou liečenou placebom na konci liečby o 0,25 % nižší HbA_{1c}, o 3,3 mm Hg nižší systolický krvný 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 pacientorokov vs 0,2/1 000 pacientorokov). Nebol zaznamenaný signifikantný rozdiel medzi oboma skupinami v počte amputácií DK (12,3 vs 11,2 amputácií na 1000 pacientorokov), nebol ani významný rozdiel vo výskyte fraktúr [4].

Štúdia DAPA-CKD

Štúdia DAPA-CKD (Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) testovala hypotézu, že liečba dapagliflozínom je účinnejšia ako placebo pri znižovaní rizika renálnych a kardiovaskulárnych príhod u pacientov s CHOCH s/bez DM2T. Primárnym kompozitným cieľom štúdie DAPA-CKD bolo zhoršenie renálnej funkcie – definované ako trvalé zníženie odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGFR) o ≥ 50 % alebo nástup terminálneho zlyhania funkcie obličiek (ESKD) – alebo úmrtia z renálnych či KV-príčin. Sekundárne cieľové parametre boli: (1) kompozitný cieľ zahrňujúci zhoršenie renálnej funkcie (definované ako trvalé zníženie eGFR o ≥ 50 % alebo nástup ESKD) alebo úmrtia z dôvodu zlyhania obličiek (2) kompozitný cieľový parameter zahrňujúci hospitalizáciu z dôvodu srdcového zlyhania alebo úmrtie z KV-príčin (3) celková mortalita.

Do štúdie bolo zaradených 4 304 pacientov starších ako 18 rokov. Štúdia prebiehala v 386 centrách v 21 krajinách. Všetci pacienti mali hodnotu eGFR v rozmedzí ≥ 25 a ≤ 75 ml/min/1,73m², pomer albumín/kreatinín v moči (UACR) v rozmedzí ≥ 200 mg/g a $\leq 5 000$ mg/g a zároveň boli liečení stabilnou maximálne tolerovanou dávkou ACE-inhibítora alebo sartanu.

Pacienti boli randomizovaní do skupiny s podávaním dapagliflozínu v dávke 10 mg, resp. do skupiny s placebom, obe látky boli podávané 1-krát denne ako doplnok ku štandardnej liečbe (t. j. k ACE-inhibítoru alebo sartanu). Priemerný vek pacientov bol 61,8 rokov a 66,9 % pacientov boli muži. Celkom 2 906 (t. j. 67,5 %) pacientov malo DM2T.

Štúdia bola nezávislou monitorovacou komisiou predčasne ukončená pre jednoznačný prínos liečby dapagliflozínom v čase, keď medián trvania liečby bol 2,4 roka. Výskyt primárneho cieľa bol podávaním dapagliflozínu znížený o 39 %, (HR 0,61; 95% CI 0,51–0,72; $p < 0,001$). Dapagliflozín v porovnaní s placebom znížil aj všetky 3 sekundárne cieľové parametre: (1) zhoršenie funkcie obličiek alebo úmrtie na zlyhanie obličiek (HR 0,56; 95 % CI 0,45–0,68; $p < 0,0001$) (2) hospita-

lizáciu z dôvodu srdcového zlyhania alebo úmrtie z KV-príčin (HR 0,71; 95 % CI 0,55–0,92; $p = 0,0089$) a (3) celkovú mortalitu (HR 0,69; 95 % CI 0,53–0,88; $p = 0,0035$). Efekt bol podobný bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť DM2T.

V tejto štúdii bol potvrdený známy bezpečnostný profil dapagliflozínu. Diabetická ketoacidóza nebola hlásená u žiadneho pacienta užívajúceho dapagliflozín. U pacientov bez DM2T nebola pozorovaná diabetická ketoacidóza ani závažná hypoglykémia [8].

Štúdia EMPA-KIDNEY

V prebiehajúcej štúdii EMPA-KIDNEY s empagliflozínom sa sledujú renálne a KV-efekty u pacientov v širokom spektre CHOCH s/bez makroalbuminúrie a tiež s/bez DM2T. Do štúdie je zaradených približne 6 000 pacientov. Primárny kompozitný výsledok tejto štúdie zahŕňa: zhoršenie renálnej funkcie (definované ako trvalé zníženie odhadovanej glomerulárnej filtrácie [eGFR] o ≥ 40 %, trvalé zníženie eGFR < 10 ml/min/1,73m², alebo nástup terminálneho zlyhania funkcie obličiek – ESKD) alebo úmrtia z KV či renálnych príčin. K hlavným inklúznym kritériám tejto štúdie patria: vek > 18 rokov, eGFR ≥ 20 až < 45 ml/min/1,73 m², alebo eGFR ≥ 45 až < 90 ml/min/1,73 m² s UACR ≥ 200 mg/g, liečba stabilnou, maximálne tolerovanou dávkou ACE-inhibítora alebo sartanu. Výsledky tejto štúdie sa očakávajú v roku 2022 [9].

Diskusia a implikácie štúdií pre klinickú prax

Štúdia CREDENCE jednoznačne preukázala protektívny účinok kanagliflozínu na primárny kompozitný renálny výsledok u pacientov s DM2T a diabetickou nefropatiou v štádiách CHOCH 2–3b. Bola to prvá veľká, randomizovaná štúdia s inhibítormi SGLT2, ktorá mala primárny cieľový renálny parameter. Kanagliflozín bol renoprotektívny aj u pacientov so zníženou eGFR. Na rozdiel od predchádzajúcich štúdií s inhibítormi SGLT2, do štúdie CREDENCE boli zaradení pacienti nielen s vysokým KV-rizikom, 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 (štúdia CANVAS), aj mortalitu z KV-príčin. Je dôležité zdôrazniť, že prídavný renálny a KV-účinok kanagliflozínu bol preukázaný u pacientov užívajúcich maximálne tolerovanú dávku inhibítora ACE alebo sartanu. Na základe výsledkov štúdie CREDENCE bolo upravené aj SPC prípravku Invokana (kanagliflozín). Liečba týmto farmakom môže byť iniciovaná aj pri hodnote GF ≥ 45 ml/min, môže sa začať touto liečbou, aj ak je hodnota GF ≥ 30 –45 ml/min, súčasne musia byť hodnoty albuminúrie > 300 mg/g/24 hod, v liečbe je možné pokračovať, ak sú hodnoty GF < 30 ml/min

a súčasne hodnoty albuminúrie > 300 mg/g/24 hod, ak je už nutná dialýza alebo transplantácia, vtedy je nutné liečbu kanagliflozínom ukončiť [10].

Nedávno predčasne ukončená druhá štúdia s inhibítorom SGLT2 dapagliflozínom, primárne zameraná na renálne parametre – štúdia DAPA-CKD ukázala, že dapagliflozín znižuje riziko zhoršenia funkcie obličiek alebo úmrtia na KVO alebo renálne ochorenia u pacientov s CHOCH s/alebo bez DM2T.

Tretia štúdia s iným inhibítorom SGLT2 s empagliflozínom primárne zameraná na renálne parametre (štúdia EMPA-KIDNEY) ešte stále prebieha. Na rozdiel od predchádzajúcich dvoch štúdií sú do tejto štúdie zaradení aj pacienti s CHOCH s/alebo bez DM2T s nízkymi hladinami eGFR ≥ 20 to < 45 ml/min/1,73 m² aj bez makroalbuminúrie.

Mechanizmus renoprotektívneho účinku inhibítorov SGLT2 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 [11].

Podľa súčasných odporúčaní ADA/EASD sú u pacientov s CHOCH a GF $\geq 0,5$ ml/s alebo albuminúriou (najmä makroalbuminúriou) inhibítory SGLT2 liekmi druhej voľby po metformíne a to aj nezávisle od východiskových či cieľových hodnôt HbA_{1c} [12]. Podľa KDIGO 2020 je pre väčšinu diabetikov 2. typu s CHOCH a GF $\geq 0,5$ ml/s vhodná už iniciálna kombinácia metformínu a inhibítora SGLT2 (v nižších dávkach), ktorá vhodne dopĺňa efekt metformínu na zníženie HbA_{1c} o orgánovú protekciu inhibítora SGLT2 (nezávislú od HbA_{1c}) a má nízke riziko hypoglykémie [13].

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. 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>>.

6. Jardine M, Zhou Z, Heerspink H et al. Renal, cardiovascular and safety outcomes of canagliflozin according to baseline albuminuria : a CREDENCE secondary analysis. *Abu-Dhabi* 26.-29.3. 2020. *Kidney Int Rep* 2020; 5(3, Suppl): Abstr SAT-156. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.02.166>>.

7. Neuen BL, Mahaffey KW, Cannon CP et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular, renal and safety outcomes by baseline loop diuretic use: Data from the CREDENCE trial. 69th Annual Scientific Session American College of Cardiology. Chicago 28.-30.3. 2020. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(11, Suppl 1): 1852.

8. Hiddo JL, Heerspink H, Bergur V et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>>.

9. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin). Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>>.

10. Invokana. Skrátená informácia o prípravku (SPC). Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.sk>>.

11. Mokáň M, Okša A, Galajda P. Nefroprotektívny účinok gliflozínov u pacientov s diabetickou obličkovou chorobou – výsledky štúdie CREDENCE. *Interná Med* 2019; 19(9): 325–328.

12. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 update to: 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. *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487–493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0066>>.

13. [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group]. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020; 98(4, Suppl): S1–S115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>>.