

Dapagliflozin zpomaluje progresi renální insuficience nejen u diabetiků, ale i u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin

Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.

Blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) je v současné době jediným účinným způsobem, jak zpomalit progresi chronického onemocnění ledvin. U pacientů s diabetem 2. typu ale progresi chronického onemocnění ledvin zpomalují i inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2) v proximálním tubulu. Ve studii CREDENCE inhibitor SGLT2 kanagliflozin zpomalil progresi diabetického onemocnění ledvin a snížil u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin i kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.¹

Renoprotektivní a (zčásti) i kardioprotektivní účinek inhibitorů SGLT2 zřejmě souvisí s aktivací tubuloglomerulární zpětné vazby a s konstrikcí patologicky dilatované aferentní arterioly s následným poklesem glomerulárního tlaku.² Tento účinek je aditivní k blokádě RAAS, která snižuje glomerulární tlak dilatací eferentní arterioly. Vzhledem k tomu, že je renoprotektivní účinek inhibitorů SGLT2 převážně hemodynamický a nezávislý na jejich antidiabetickém účinku, bylo možno předpokládat, že by inhibitory SGLT2 mohly příznivě ovlivnit progresi renální insuficience i u nediabetiků.³

Do studie DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) bylo randomizováno 4 304 pacientů s diabetem 2. typu a nediabetiků s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 25–75 ml/min/1,73 m² (0,42–1,25 ml/s/1,73 m²) a s poměrem albumin/kreatinin 200–5 000 mg/g (přibližně 20–500 mg/mmol). Do studie nemohli být přijati pacienti s diabetem 1. typu, s ANCA-asociovanou vaskulitidou, lupusovou nefritidou a autozomálně dominantními polycystickými ledvinami a pacienti, kteří byli léčeni imunosupresí méně než šest měsíců před zahájením studie. Všichni zařazení pacienti museli užívat stabilní dávku inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB). Účastníci studie se však mohli stát i pacienti, pro něž užívání inhibitorů systému RAAS nebylo doporučeno.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě dapagliflozinem 10 mg jednou denně nebo placebem. Randomizace byla stratifikována podle diagnózy diabetu 2. typu (ano vs. ne) a poměru albumin/kreatinin ($\leq 1\,000$ mg/g vs. $> 1\,000$ mg/g). Randomizace pacientů s eGFR 60–75 ml/min/1,73 m² byla předčasně zastavena tak, aby pacientů se stadiem CKD 2 nebylo ve studii více než 10 %. Předem definovaným důvodem k vysazení dapagliflozinu bylo těhotenství nebo diabetická ketoacidóza.

Primárním cílovým ukazatelem byl ve studii DAPA-CKD první výskyt poklesu eGFR o 50 % (potvrzený druhým měřením sérové hodnoty kreatininu po alespoň 28 dnech), vývoj terminálního selhání ledvin (definovaného jako nutnost dialýzy po dobu alespoň 28 dnů, transplantace nebo trvalý pokles eGFR na < 15 ml/min/1,73 m² potvrzený druhým měřením sérové koncentrace kreatininu po alespoň 28 dnech) nebo úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin. Sekundárními cílovými ukazateli byly v následujícím pořadí: 1. složený renální cílový ukazatel (trvalý pokles eGFR o 50 %, terminální chronické selhání ledvin nebo úmrtí z renálních příčin), 2. složený kardiovaskulární cílový ukazatel (definovaný jako hospitalizace pro srdeční selhání nebo smrt z kardiovaskulárních příčin), 3. celková mortalita.

Zvláštní pozornost byla věnována závažným nežádoucím účinkům vedoucím k vysazením studijní medikace a také k predefinovaným nežádoucím účinkům, které byly již dříve popsány v možné souvislosti s léčbou inhibitory SGLT2 (volumová deplece, závažná hypoglykemie, fraktury kostí, amputace, možná diabetická ketoacidóza).

Statistická síla studie byla kalkulována na základě předpokladu, že bude potřeba dosažení 681 primárních cílových ukazatelů, aby bylo možno detekovat 22% pokles relativního rizika (RR) u pacientů léčených dapagliflozinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem s 90% statistickou silou na 5% hladině významnosti za předpokladu,

že se v placebové větvi vyskytne 7,5 % primárních cílových ukazatelů ročně. Samostatně byl hodnocen vliv dapagliflozinu (ve srovnání s placebem) na vývoj odhadované glomerulární filtrace v prvních dvou týdnech po zahájení léčby, od druhého týdne léčby do skončení léčby a celkový pokles od začátku léčby do 30. měsíce léčby.

Během 18 měsíců bylo do studie zařazeno celkem 7 517 pacientů, z nichž bylo nakonec randomizováno 4 304 pacientů.⁴ Průměrný věk pacientů byl $61,8 \pm 12,1$ roku, 33,1 % účastníků byly ženy. Průměrná eGFR byla $43,1 \pm 12,4$ ml/min/1,73 m², průměrný poměr albumin/kreatinin 949 mg/g kreatininu. Celkem 67,5 % pacientů tvořili diabetici 2. typu. Studie byla předčasně ukončena 26. 3. 2020 pro jasně pozitivní výsledek již po dosažení 408 primárních cílových ukazatelů. Střední doba sledování pacientů ve studii dosahovala 2,4 roku. Podávání dapagliflozinu bylo předčasně ukončeno v průběhu studie u 274 účastníků a podávání placeba u 309 účastníků (12,7 % vs. 14,4 %). Studii dokončilo 4 289 účastníků (99,7 %, tj. byla u nich k dispozici data na konci doby sledování).

Primární složený cílový ukazatel (trvalý pokles eGFR o 50 %, terminální chronické selhání ledvin nebo úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin) se vyskytl u 9,2 % pacientů léčených dapagliflozinem a u 14,5 % pacientů v placebové skupině (RR 0,61, $p < 0,001$). Pacienti léčení dapagliflozinem měli nižší výskyt všech komponent primárního složeného cílového ukazatele a počet pacientů, které bylo nutno léčit, aby se předešlo jednomu primárnímu složenému cílovému ukazateli, byl 19. Vliv dapagliflozinu na primární složený cílový ukazatel byl konzistentní ve všech predefinovaných podskupinách. U pacientů s diabetem 2. typu snížil dapagliflozin riziko primárního složeného cílového ukazatele o 36 %, u nediabetiků dokonce o 50 %.

Také incidence každého ze sekundárních cílových ukazatelů byla nižší u pacientů léčených dapagliflozinem než u pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Riziko složeného renálního cílového ukazatele (definovaného jako trvalý pokles eGFR o 50 %, terminální chronické selhání ledvin nebo úmrtí z renálních příčin) snížil dapagliflozin ve srovnání s placebem o 44 % ($p < 0,001$). Riziko cílového ukazatele složeného z úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání snížil dapagliflozin o 29 % ($p = 0,009$). Celková mortalita činila 4,7 % u pacientů léčených dapagliflozinem a 6,8 % u pacientů v placebové větvi (RR 0,69, $p = 0,004$).

Průměrná rychlost poklesu eGFR od vstupu do studie do 30. měsíce byla u pacientů léčených dapagliflozinem $-2,86 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m² a u pacientů ve skupině placeba $-3,79 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m², rozdíl mezi oběma skupinami ($0,93$ ml/min/1,73 m²) byl statisticky významný. V prvních dvou týdnech po vstupu do studie byl pokles eGFR větší u pacientů léčených dapagliflozinem ($-3,97 \pm 0,15$ ml/min/1,73 m²) než u pacientů dostávajících placebo ($-0,82 \pm 0,15$ ml/min/1,73 m²), od druhého týdne do konce sledování byl ale roční pokles eGFR u pacientů léčených dapagliflozinem ($-1,67 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m²) statisticky významně nižší než u pacientů na placebo ($-3,59 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m²).

Výskyt nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků byl u pacientů ze skupiny dapagliflozinu a placeba podobný. Diabetická ketoacidóza se vyskytla u dvou pacientů ze skupiny placeba, ale ani u jednoho z pacientů léčených dapagliflozinem. U nediabetiků se nevyskytla ani diabetická ketoacidóza, ani těžká hypoglykemie. Fourniérova gangréna se vyskytla jen u jednoho pacienta v placebové skupině.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

V komentované studii DAPA-CKD tedy dapagliflozin přidáný navíc k inhibici RAAS ve srovnání s placebem zpomalil progresi renální insuficience a snížil kardiovaskulární morbiditu a celkovou mortalitu u pacientů s diabetem 2. typu i u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin.

Renoprotektivní účinek inhibitoru SGLT2 kanagliflozinu byl prokázán u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin ve studii CREDENCE.¹ Dolní limit odhadované glomerulární filtrace pro zařazení do studie CREDENCE byl podobně jako v předchozích primárně kardiovaskulárních studiích (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI) 30 ml/min/1,73 m². Ve studii DAPA-CKD bylo 14,5 % pacientů, kteří měli eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m². Navíc byli do studie DAPA-CKD zařazeni nejen diabetici 2. typu, ale i nediabetici s chronickým onemocněním ledvin (32,5 % všech pacientů randomizovaných do studie). Studie DAPA-CKD tedy rozšířila spektrum pa-

cientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kteří mají užitek z léčby inhibitorem SGLT2, a navíc poprvé prokázala příznivý efekt inhibice SGLT2 na vývoj renální funkce i u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin. Je také třeba zdůraznit, že naprostá většina pacientů byla léčena inhibitory RAAS, příznivý účinek dapagliflozinu byl tedy k účinku inhibitorů RAAS aditivní.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají vysokou mortalitu. Dapagliflozin ve studii DAPA-CKD ve srovnání s placebem nejen významně zpomalil progresi chronické renální insuficience, ale také snížil celkovou mortalitu a kardiovaskulární morbiditu (hospitalizace pro srdeční selhání) a mortalitu. Zlepšení kardiovaskulární prognózy bylo prokázáno i ve dvou předchozích studiích s dapagliflozinem (DECLARE-TIMI a DAPA-HF) a je konzistentní i s kardioprotektivními účinky empagliflozinu ve studii EMPA-REG OUTCOME a kanagliflozinu ve studiích CANVAS a CREDENCE.

Léčba dapagliflozinem byla ve vysoce rizikové populaci s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 2–4 velmi dobře tolerována. U pacientů s diabetem 2. typu léčených dapagliflozinem nebyly zjištěny žádné případy diabetické ketoacidózy a u nediabetiků léčených dapagliflozinem nebyl doložen žádný případ těžké hypoglykemie.

Ve studii DAPA-CKD byl podobně jako v jiných studiích s glifloziny zaznamenán časný pokles odhadované glomerulární filtrace následovaný její dlouhodobou stabilizací. Vstupní pokles eGFR je důsledkem aktivace tubuloglomerulární zpětné vazby a poklesu glomerulárního tlaku, který je z dlouhodobého hlediska renoprotektivní. Vzhledem k absenci sledování vývoje eGFR po vysazení dapagliflozinu nebylo možno ve studii DAPA-CKD potvrdit reverzibilitu poklesu eGFR tak, jak byla pozorována po vysazení dapagliflozinu ve studiích DECLARE-TIMI a DAPA-HF.^{5,6}

Jaké bude místo dapagliflozinu a dalších inhibitorů SGLT2 v léčbě diabetického i nediabetického chronického onemocnění ledvin? Mnohem jasnější je to u pacientů trpících chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu. Sekun-

dární analýza studie CREDENCE⁷ ukazuje, že největší přínos z léčby kanagliflozinem měli pacienti s albuminurií nad 300 mg/g kreatininu a eGFR 40–60 ml/min/1,73 m². Ve studii DAPA-CKD byl příznivý vliv dapagliflozinu na renální cílové ukazatele srovnatelný u pacientů s albuminurií vyšší a nižší než 1 000 mg/kg i u pacientů s eGFR nižší a vyšší než 45 ml/min/1,73 m². Podrobnější analýzy budou jistě následovat.

Nové guidelines Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) pro léčbu diabetického onemocnění ledvin⁸ doporučují léčbu inhibitorem SGLT2 u všech pacientů s diabetickým onemocněním ledvin.

Efekt dapagliflozinu na progresi renální insuficience byl u nediabetiků minimálně stejně významný jako u diabetiků, u pacientů s glomerulonefritidou (nejčastěji šlo o IgA nefropatii – 270 pacientů) snížil dapagliflozin výskyt primárního složeného cílového ukazatele (trvalý pokles eGFR o 50 %, terminální chronické selhání ledvin nebo úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin) o 57 %. Sekundární analýzy studie DAPA-CKD nám jistě také pomohou upřesnit indikace dapagliflozinu u nediabetiků s progresivním chronickým onemocněním ledvin.

LITERATURA

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
2. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;94:26–39.
3. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:274–282.
4. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1700–1711.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
6. McMurray JV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
7. Neuen BL, Jardine MJ, Perkovic V. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: which patient with chronic kidney disease should be treated in the future? *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(Suppl. 1):i48–i55.
8. KDIGO Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020;98(4S):S1–S115.