

Analýza studie DAPA-CKD ukazuje příznivý vliv dapagliflozinu na funkci ledvin u pacientů s IgA nefropatií

Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy.

Kidney Int 2021 Apr 18;S0085-2538(21)00396-3. doi:10.1016/j.kint.2021.03.033. Online ahead of print.

IgA nefropatie (IgAN) je celosvětově nejčastější primární glomerulonefritida se závažnou prognózou. I při využití blokátorů renin-angiotenzin-aldosteronového systému a imunosupresivní léčby dochází u 30–50 % pacientů k nezvratnému selhání ledvin v průběhu 20–30 let. Mezinárodní dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie DAPA-CKD zhodnotila účinky dapagliflozinu (inhibitoru sodíko-glukózového kotransportéru 2 [SGLT₂]) na ledviny a kardiovaskulární systém u pacientů s chronickým onemocněním ledvin se současně přítomným diabetes mellitus (DM) 2. typu i bez DM 2. typu. Do studie bylo zařazeno 4 304 pacientů s chronickým onemocněním ledvin, odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 25–75 ml/min/1,73 m², poměrem albumin/kreatinin 200–5 000 mg/g (22,6–565 mg/mol), s DM 2. typu nebo bez DM 2. typu. Pacienti byli randomizováni k léčbě dapagliflozinem v dávce 10 mg nebo k podávání placeba. Primárními cílovými ukazateli byly pokles funkce ledvin (eGFR) o 50 % nebo více, renální selhání nebo úmrtí spojené s onemocněním ledvin či kardiovaskulárního aparátu. Z 270 pacientů s IgAN účastnících se studie (254 [94 %

potvrzených renální biopsií) bylo 137 pacientů randomizováno k podávání dapagliflozinu a 133 k podávání placeba s mediánem doby sledování 2,1 roku. Průměrný věk byl 51,2 roku, průměrná eGFR 43,8 ml/min/1,73 m² a medián poměru albumin/kreatinin 900 mg/g.

Studie byla předčasně ukončena, protože ve skupině s dapagliflozinem dosáhli pacienti signifikantně méně primárních cílových ukazatelů. Konkrétně šest účastníků (4 %) ze skupiny s léčbou dapagliflozinem a 20 jedinců (15 %) v placebovém rameni (HR 0,29; 95 % interval spolehlivosti 0,12–0,73) dosáhlo primárního výsledného ukazatele. Průměrná rychlost poklesu eGFR v rameni s dapagliflozinem a placebem byla –3,5 a –4,7 ml/min/1,73 m² za rok. V rameni s dapagliflozinem došlo ke snížení poměru albumin/kreatinin o 26 % oproti skupině s placebem a bylo zaznamenáno méně závažných nežádoucích účinků. Studie s dapagliflozinem u pacientů s IgAN potvrdila bezpečné snížení rizika zhoršení onemocnění ledvin. Dapagliflozin snížil riziko selhání ledvin a prodloužil dobu přežívání u jedinců s chronickým onemocněním ledvin se současně přítomným DM 2. typu i bez DM 2. typu včetně pacientů s IgAN.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Dita Maixnerová, Ph.D.

Nově revidovaná doporučení *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* pro léčbu IgAN¹ zdůrazňují na prvním místě intenzivní podpůrnou léčbu spočívající v důsledné kompenzaci krevního tlaku s využitím maximálně tolerované dávky inhibitorů renin-angiotenzinového systému (RAS) při udržování zdravého životního stylu, optimální hmotnosti a s vynecháním kouření. I přes tato doporučení ale dochází u velkého počtu pacientů k poklesu funkce ledvin až k renálnímu selhání, jak ukázala například studie STOP-IgAN.² Z tohoto důvodu nutně potřebujeme účinnou léčbu pro pacienty s IgAN s vysokým

rizikem progresu poklesu funkce ledvin. Nemáme k dispozici přesvědčivá data pro použití kombinované imunosupresivní terapie spojené navíc s rizikem toxicity.¹ Výše zmíněná publikace (Wheeler DC et al.) navrhuje použít inhibitory SGLT₂ jako bezpečnou a efektivní léčbu k současným standardním léčebným postupům u pacientů s IgAN.

Jak se můžeme dívat na tato nová data v kontextu současných standardních doporučení pro léčbu IgAN? Jak zmiňují autoři Barrat a Floege,³ na rozdíl od studií zaměřených specificky na IgAN u studie DAPA-CKD pacienti s IgAN nebyli

léčení optimální podpůrnou léčbou minimálně tři měsíce před vstupem do studie. Z údajů ze studie není zcela jasné, jestli pacienti byli léčeni maximálně tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Z tohoto důvodu nevíme, jak velkého zlepšení by mohlo být dosaženo při využití optimálních standardních léčebných postupů ještě před přidáním dapagliflozinu. Wheeler a spol. ukazují, že zahájení léčby inhibitory SGLT2 v klinických studiích je spojeno s časným a reverzibilním snížením eGFR. Renoprotektivní a antiproteinurický efekt inhibitorů SGLT2 tak může být zprostředkován snížením intraglomerulárního tlaku. Maximální dávky inhibitorů RAS, optimalizace kontroly krevního tlaku, zdravá strava a dietní opatření s restrikcí sodíku zajistí snížení intraglomerulárního tlaku, a proto není jasné, co dalšího léčba inhibitory SGLT2 přinese pacientům s IgAN s již nastavenou maximální podpůrnou léčbou.³ Velmi dobře známe vztah mezi zlepšením kontroly krevního tlaku, snížením proteinurie a renoprotektivním účinkem. Pouze minimální změny krevního tlaku o 6–7 mm Hg mohou u pacientů s IgAN předurčit, zda dojde k progresi eGFR, či nikoliv.⁴ Ve studii DAPA-CKD byla léčba dapagliflozinem spojena se snížením krevního tlaku

o 3–4 mm Hg v průběhu sledování. Rovněž není jasné, zda by rozdíl v krevním tlaku mohl být ovlivněn úbytkem hmotnosti při léčbě inhibitory SGLT2, což je další klíčový faktor v podpůrné léčbě u pacientů s IgAN.³ Léčba dapagliflozinem u pacientů s IgAN byla hodnocena jako velmi bezpečná, bez závažných případů spojených s hypoglykemií či ketoacidózou. Ve studii nebyla popsána frekvence genitálních mykóz, které představují velký problém u pacientů s glykosurií, i když glykosurie bude nižší u nediabetických pacientů s IgAN oproti pacientům s diabetickým onemocněním ledvin.

Závěrem je nutné pográtulovat autorům za provedení jedné ze světově největších randomizovaných kontrolovaných studií u pacientů s IgAN. Jaká poučení pro nás vyplývají z této studie? Měli bychom přidat inhibitory SGLT2 ke standardním podpůrným opatřením s maximálně tolerovanou dávkou ACEI u všech rizikových pacientů s IgAN? Autoři Barrat a Floege³ to zatím nedoporučují a navrhuji vyčkat na výsledky studie EMPA-KIDNEY (NCT03594110) a na další studie zaměřené pouze na pacienty s IgAN, kde inhibitory SGLT2 budou přidány k optimálním podpůrným léčebným opatřením dle doporučení KDIGO.³

LITERATURA

1. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95:281–295.
2. Rauen T, Eitner F, Fitzner, C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2015;373:2225–2236.
3. Barrat J, Floege J. SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard of care? *Kidney Int* 2021 Apr 17;S0085-2538(21)00385-9. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.002
4. Kanno Y, Okada H, Saruta T, et al. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol* 2000;54:360–365.