

Inhibitor aldosteronsyntázy BI 690517 potencuje u chronického onemocnění ledvin antiproteinurický účinek empagliflozinu

Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, et al. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial.

Lancet 2024;403:379–390.

KLÍČOVÁ SLOVA: hypertenze – inhibitor aldosteronsyntázy – inhibitor SGLT2 – mineralokortikoidní receptor – progres CKD

Recentně publikované studie ukázaly, že renoprotektivní efekt inhibitorů systému renin-angiotenzin (RAS) lze u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin dále potencovat přidáním inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) a také nesteroidního antagonistu mineralokortikoidního receptoru finerenonu.

Zvýšení hodnoty sérového aldosteronu se současnou supresí plazmatické reninové aktivity se vyskytuje asi u 20 % pacientů s rezistentní hypertenzí, 15 % pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí, ale rovněž u asi 10 % zdravých lidí.¹ Hyperaldosteronismus tedy hraje významnou roli i v patogenezi „esenciální“ hypertenze a zůstává často nediagnostikován.

Zvýšená syntéza aldosteronu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) urychluje progresi renální insuficience. Aldosteron stimuluje zánět a fibrózu přispívá ke glomeruloskleróze, tubulointersticiální fibróze i k vaskulární nefroskleróze.²

Antagonisté mineralokortikoidního receptoru (MRA) neblokují zcela účinky aldosteronu a významně zvyšují riziko hyperkalemie.^{3,4} Nový léčebný přístup představují inhibitory aldosteronsyntázy, které snižují tvorbu aldosteronu⁵ a mohly by mít u pacientů s CKD minimálně srovnatelný efekt jako antagonisté mineralokortikoidního receptoru.

V komentované studii fáze 2 byl srovnáván antiproteinurický efekt inhibitoru aldosteronsyntázy BI 690517 s placebem a dále efekt kombinace BI 690517 + empagliflozin se samotným empagliflozinem.

Do klinické studie bylo zařazeno 586 pacientů starších 18 let s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR)

30–90 ml/min/1,73 m², albuminurií 200–5 000 mg/g a kalcemií < 4,8 mmol/l léčených inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorem receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB), z nichž přibližně 70 % představovali diabetici 2. typu.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k osmítýdenní léčbě empagliflozinem nebo placebem následované druhou randomizací v poměru 1 : 1 : 1 : 1 ke 14týdenní léčbě BI 690517 v dávce 3 mg, 10 mg nebo 20 mg nebo placebem.

Primárním cílovým parametrem byla změna poměru albumin/kreatinin v první ranní moči mezi druhou randomizací a koncem léčby.

Do studie bylo zařazeno 67 % mužů, 42 % pacientů nebylo bílé rasy, střední věk účastníků studie činil 63,8 roku. Průměrná vstupní eGFR dosahovala 51,9 ml/min/1,73 m² a průměrný poměr albumin/kreatinin byl 426 mg/g.

Poměr albumin/kreatinin klesl po 14 týdnech léčby u pacientů na placebo o 3 %, u pacientů na 3 mg BI 690517 o 22 %, u pacientů na 10 mg BI 690517 o 39 % a u pacientů na 20 mg BI 690517 o 37 %.

K podobnému poklesu albuminurie došlo, pokud byl přípravek BI 690517 přidán k empagliflozinu. Poměr albumin/kreatinin klesl o 11 % tam, kde bylo k empagliflozinu přidáno placebo, o 19 % po přidání 3 mg BI 690517, o 46 % po přidání 10 mg BI 690517 a o 40 % po přidání 20 mg BI 690517. Efekt byl statisticky významný pro přidání 10 mg a 20 mg BI 690517. Ani v jedné skupině pacientů léčených BI 690517 nedošlo na léčbě k poklesu průměrné ranní koncentrace kortizolu. Adrenální insuficience byla zaznamenána u 2 % pacientů léčených BI 690517 a u 1 % pacientů užívajících placebo.

Kalemie v průměru vzrostla o 0,25 mmol/l, 0,22 mmol/l a 0,32 mmol/l u pacientů léčených dávkami 3 mg, 10 mg a 20 mg BI 690517. Hyperkalemie se vyskytla u 10 % pacientů na 3 mg BI 690517, 15 % pacientů na 10 mg BI 690517, 18 % pacientů na 20 mg BI 690517 a 6 % pacientů na placebo; 86 % pacientů s hyperkalemií nevyžadovalo žádnou intervenci. Vzestup kalemie byl mírnější, pokud byl BI 690517 přidán k empagliflozinu. U šesti pacientů léčených BI 690517 a u jednoho pacienta užívajícího placebo se vyskytla kalemie vyšší než 6 mmol/l. Nevyskytla se žádná život ohrožující hyperkalemie.

KOMENTÁŘ

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

Inhibitor aldosteronsyntázy BI 690517 úměrně podané dávce snížil u pacientů s CKD užívajících inhibitor RAS i kombinaci inhibitoru RAS a empagliflozinu statisticky významně albuminurii, měl tedy aditivní efekt. Přidání inhibitoru aldosteronsyntázy nebylo spojeno s významnými neočekávanými nežádoucími účinky.

Komentovaná studie poprvé testovala antiproteinurický účinek inhibitoru aldosteronsyntázy přidaného k inhibitoru RAS nebo ke kombinaci inhibitoru RAS a SGLT2, mj. i s cílem najít optimální dávku BI 690517, kterou by dle studie mohlo být 10 mg denně, dávka, která vedla k poklesu poměru albumin/kreatinin o 37–40 % ve srovnání s inhibitorem RAS samotným i s kombinací inhibitoru RAS a SGLT2. Pokles albuminurie byl klinicky významný. U 51 % pacientů léčených monoterapií BI 690517 a u 70 % pacientů léčených kombinací BI 690517 a empagliflozinu (v obou případech navíc k bloádě RAS) došlo k poklesu poměru albumin/kreatinin o alespoň 30 %. Takto významný pokles albuminurie by měl mít příznivý vliv na dlouhodobou rychlost ztráty glomerulární filtrace.

Iničální pokles eGFR po zahájení léčby BI 690517 svědčí pro jeho hemodynamický účinek, v delším časovém horizontu pravděpodobně kombinovaný s účinkem protizánětlivým a antifibrotickým. Vzhledem ke srovnatelnému poklesu albuminurie u pacientů léčených BI 690517 užívajících i neužívajících empagliflozin se zdá, že mechanismus účinku obou léků je alespoň částečně odlišný a aditivní.

Inhibitor aldosteronsyntázy byl u testovaných pacientů s CKD dobře tolerován. U léčených pacientů sice došlo k mírnému vzestupu kalemie, ale jen zcela výjimečně (4 % pacientů) musel být inhibitor aldosteronsyntázy pro hyperkalemií vysazen. BI 690517 selektivně inhiboval aldosteronsyntázu, vliv na koncentraci kortizolu v séru byl minimální.

BI 690517 měl také v této studii u pacientů s CKD anti-hypertenzní účinek, výraznější u pacientů současně léčených empagliflozinem. Jiné inhibitory aldosteronsyntázy jsou silnými antihypertenzivy používanými u pacientů s rezistentní hypertenzí (baxdrostat)⁶ nebo nekontrolovanou hypertenzí (lorundrostat).⁷ Dobrá kontrola krevního tlaku pacientů s CKD

U části pacientů léčených BI 690517 došlo na konci léčby k poklesu eGFR o více než 30 % (3 % na placebo, 3 mg a 10 mg BI 690517 a 6 % na 20 mg BI 690517). U pacientů, kde byl BI 690517 přidán k empagliflozinu, byl pokles eGFR o 30 % pozorován v jednotlivých skupinách méně často (3 %, 10 %, 3 % a 4 %).

Kombinace BI 690517 s empagliflozinem vedla k většímu poklesu systolického a diastolického krevního tlaku ve srovnání s léčbou pouhým empagliflozinem. Symptomatická hypotenze nebo ortostatická hypotenze byly ale vzácné. V průběhu léčby zemřeli čtyři pacienti, u žádného z nich nebyla předpokládána souvislost s testovanou léčbou.

a často těžkou hypertenzí může představovat další přidanou hodnotu léčby inhibitorem aldosteronsyntázy z hlediska předpokládané kardioprotekce a nefroprotekce, na rozdíl od spironolaktону s menším rizikem hyperkalemie.

Mírný vzestup hyperkalemie vyvolaný BI 690517 je navíc zmírňován v kombinaci s empagliflozinem. V rozsáhlé metaanalýze bylo ukázáno, že inhibitory SGLT2 nejen mírně snižují kalemii, ale zejména snižují přibližně o 20 % riziko hyperkalemie spojené s podáváním antagonistů mineralokortikoidního receptoru.⁸ Empagliflozin snížil riziko hyperkalemie také ve studii EMPEROR u pacientů s chronickým srdečním selháním⁹ a nižší riziko hyperkalemie měli také ve studii FIDELITY pacienti léčení současně antagonistou mineralokortikoidního receptoru finerenonem a inhibitorem SGLT2.¹⁰

Díky vysoké selektivitě BI 690517 nebyla v komentované studii inhibice aldosteronsyntázy provázena inhibicí syntézy kortizolu a adrenální insuficience byla jako komplikace velmi vzácná.

Hlavním přínosem komentované studie je první průkaz antiproteinurického účinku inhibitoru aldosteronsyntázy u pacientů s CKD a jeho aditivního účinku ve vztahu jak k inhibici RAS, tak k inhibici SGLT2.

Hlavní limitací je jen krátkodobé sledování, které neumožnilo posoudit efekt inhibice aldosteronsyntázy na vývoj glomerulární filtrace. Významný pokles proteinurie by však měl být provázen v delším časovém horizontu snížením rychlosti ztráty glomerulární filtrace.

Recentní studie (FIDELIO a FIGARO) ukázaly renoprotektivní a kardioprotektivní účinek nesteroidního selektivního antagonisty mineralokortikoidního receptoru u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin.¹¹ Podobná data zatím pro inhibitory aldosteronsyntázy chybějí.

Slibné výsledky komentované studie fáze 2 by měly být potvrzeny v připravované studii fáze 3 EASI-KIDNEY, do které by mělo být zařazeno přibližně 11 000 pacientů s CKD jak s diabetem, tak bez diabetu. Cílem bude ukázat, zda kombinace empagliflozinu a BI 690517 přidaná k inhibici RAS sníží riziko progresu CKD, hospitalizací pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Výsledky této studie by měly být k dispozici v roce 2028.

Otevřenou otázkou je srovnání efektu inhibice mineralokortikoidního receptoru a inhibice aldosteronsyntázy (CYP11B2). Klinicky využitelný inhibitor aldosteronsyntázy musí být vysoce selektivní (aby nedocházelo k současné inhibici syntézy kortizolu) s následnou adrenální insuficiencí. Výhodou inhibitoru aldosteronsyntázy ve srovnání s antagonistou mineralokortikoidního receptoru by mohlo být nižší riziko hyperkalemie. Inhibice aldosteronsyntázy také není ve srovnání s inhibicí mineralokortikoidního receptoru spojena s reaktivním vzestupem koncentrací angiotenzinu II.

Tam, kde jde primárně o nadprodukcí aldosteronu (např. u primárního aldosteronismu), je vhodnější suprese tvorby

aldosteronu inhibicí aldosteronsyntázy. Tam, kde jde primárně o aktivaci (nebo zvýšenou expresi) mineralokortikoidního receptoru (např. u chronického srdečního selhání), je pravděpodobně vhodnější podání antagonisty mineralokortikoidního receptoru. U stavů spojených jak se zvýšenou produkcí aldosteronu, tak se zvýšenou aktivitou mineralokortikoidního receptoru (rezistentní hypertenze nebo chronické onemocnění ledvin) může být vhodné použití obou přístupů.^{12,13}

Inhibitor aldosteronsyntázy by tak mohl být lékem volby u pacientů s perzistující proteinurií, kteří netolerují inhibitor SGLT2, nebo dalším krokem v léčbě u pacientů s perzistující proteinurií na kombinaci inhibitoru RAS a inhibitoru SGLT2.

LITERATURA

1. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2020;173:10–12.
2. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: from Hans Selye to the present. *Am J Nephrol* 2021;52:209–216.
3. Rossignol P, Ruilope LM, Cupisti A, et al. Recurrent hyperkalaemia management and use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: a European multi-national targeted chart review. *Clin Kidney J* 2019;13:714–719.
4. Epstein M, Kovesdy CP, Clase CM, et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor activation, and CKD: a review of evolving treatment paradigms. *Am J Kidney Dis* 2022;80:658–666.
5. Namsolleck P, Unger T. Aldosterone synthase inhibitors in cardiovascular and renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(suppl 1):i62–i68.
6. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:395–405.
7. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, et al. Aldosterone synthase inhibition with lorundrostat for uncontrolled hypertension: the target-HTN randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:1140–1150.
8. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized, controlled trials. *Circulation* 2022;145:1460–1470.
9. Ferreira JP, Zannad F, Butler J, et al. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. *Eur Heart J* 2022;43:2984–2993.
10. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: the FIDELITY analysis. *Diabetes Care* 2022;45:2991–2998.
11. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–2229.
12. Pitt B, Williams GH. Aldosterone synthase inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists: competitors or collaborators. *Circulation* 2024;149:414–416.
13. Savarese G, Lindbergh F, Filippatos G, et al. Mineralocorticoid receptor overactivation: targeting systemic impact with non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists. *Diabetologia* 2024;67:246–262.