



SGLT2i ou la révolution néphrologique du XXI^{ème} siècle ?

16 Juin 2022

Dr Catherine Masset

Service de Néphrologie-Dialyse

CHR Citadelle Liège

Global Incidence, Prevalence and Mortality in Treated ESKD: Incidence and prevalence data from 2016

	Australie (2016)	Belgique w (2016)	UK (2016)	USA (2016)	Japon (2016)
Incidence*	117	188	120	378	296
Prévalence*	988	1310	956	2196	2599
Mortalité précoce**	25	34	22	33	17
Mortalité tardive***	14	20	16	18	5
Survie brute à 5 ans				48 %	60 %

* Incidence/Prévalence : patients par million d'habitants

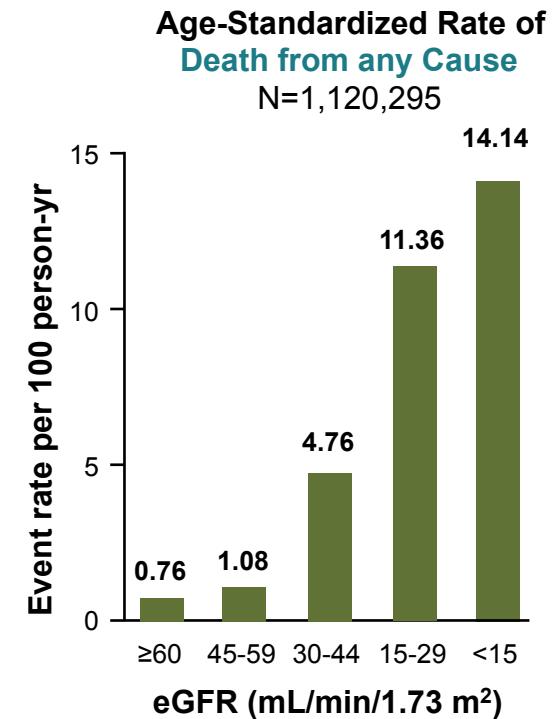
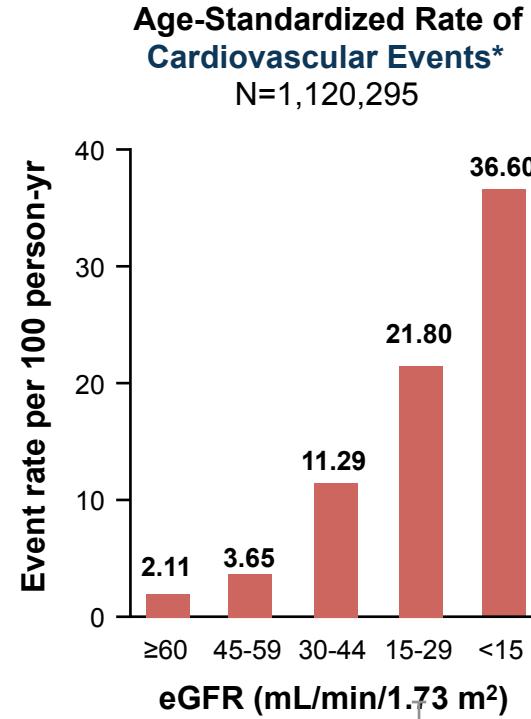
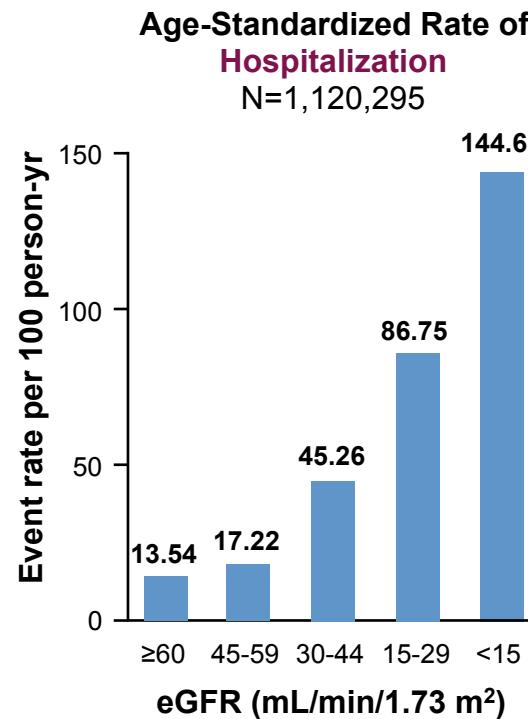
** Mortalité précoce < 3 mois de dialyse pour 100 patients-année

*** Mortalité tardive > 1 an de dialyse

Epidémiologie de la maladie rénale chronique : update 2022

- > 10% de la population mondiale, > 800 millions d'individus
- Une des rares maladies non transmissibles associées à une augmentation des décès sur les 2 dernières décennies
 - 5^{ème} cause d'années de vie perdues en 2040...
- Morbi-mortalité essentiellement associée aux maladies CV
 - La MRC est un « catalyseur » de maladie CV **ET** un FDRCV indépendant
- Relation inverse entre risque CV et GFR
 - Indépendamment de l'âge, du genre, et des autres FDRCV
- MRC
 - Facteur prédictif d'hospitalisation, de déclin cognitif et de la QOL

Le risque de morbi-mortalité augmente drastiquement avec la sévérité de la MRC



Suivi 2.8 ans
Age moyen 52 ans
55 % de femmes

13.6 % 45-59 ml/min St. IIIa
3 % 30-44 ml/min St. IIIb
0.06 % 15-29 ml/min St. IV
0.01 % < 15 ml/min St. V

*Cardiovascular event was defined as hospitalization for coronary heart disease, heart failure, ischemic stroke, and peripheral arterial disease.

CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

MRC : un tueur silencieux...

CKD Is Common Among US Adults Fast Facts 2021

More than **1 in 7**, that is 15% of US adults or 37 million people, are estimated to have **CKD**.

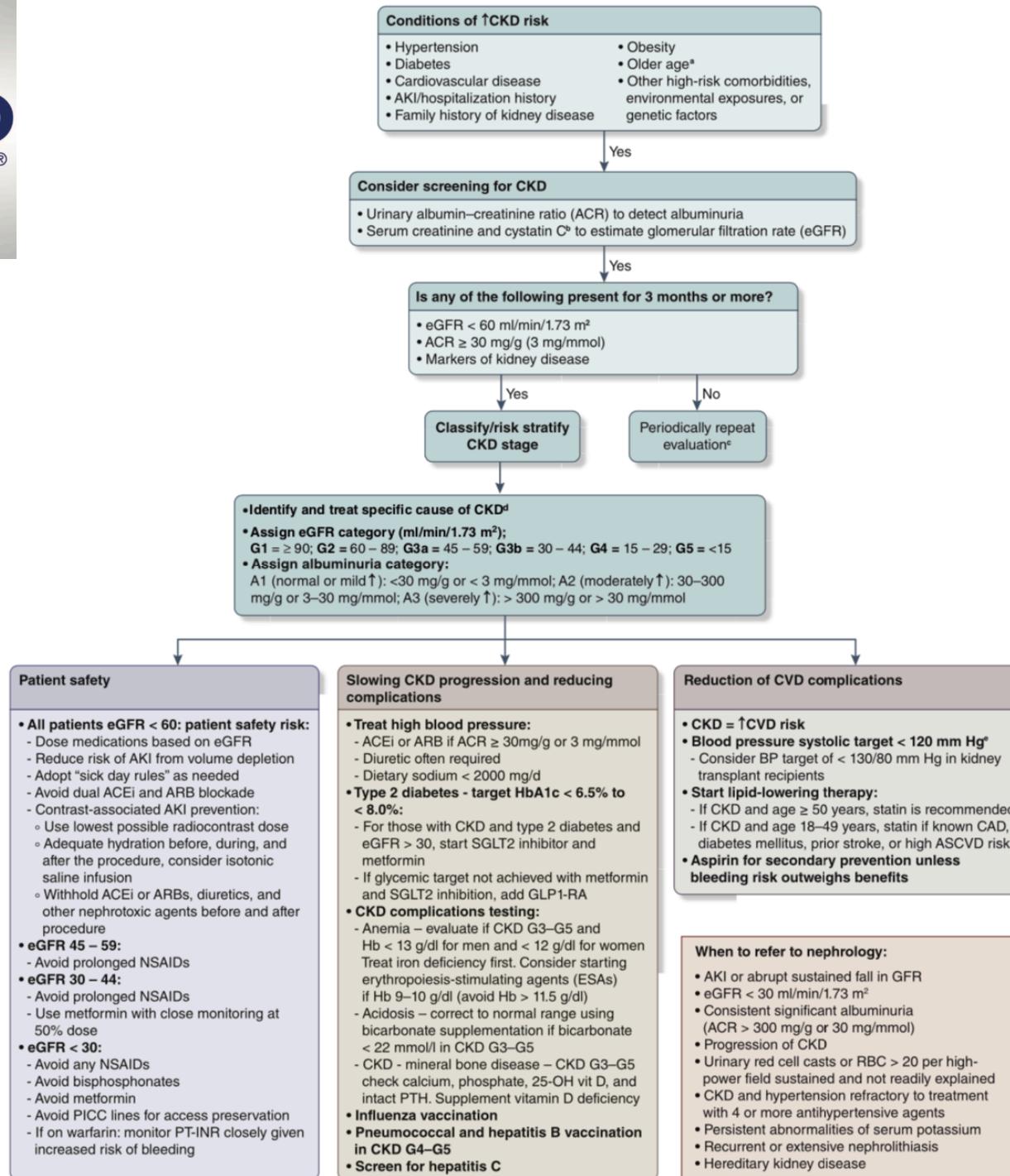
As many as **9 in 10** adults with CKD **do not know** they have CKD.

About **2 in 5** adults with **severe CKD** **do not know** they have CKD.



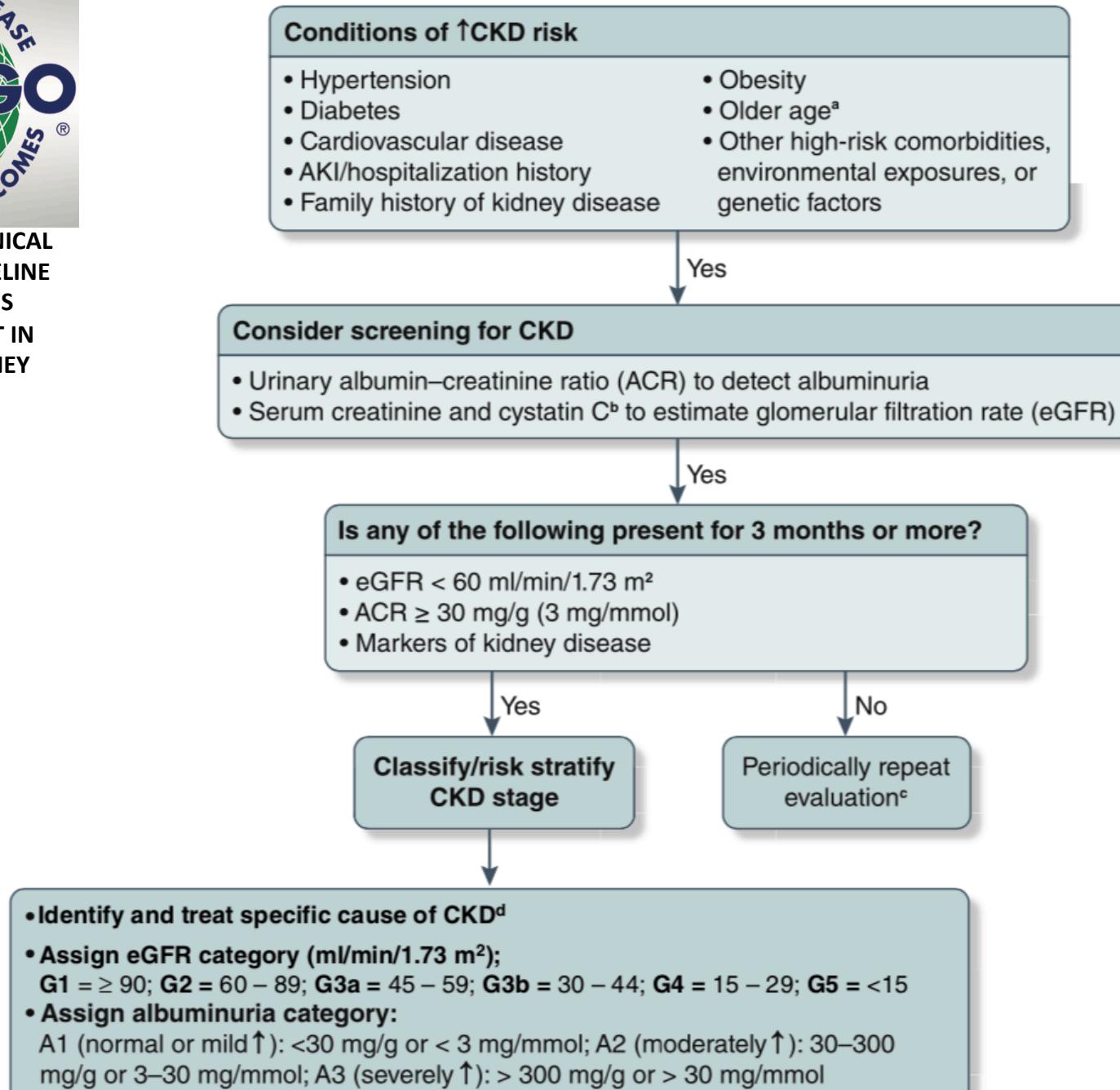


KDIGO 2020 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE





KDIGO 2020 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE



Stades de la MRC

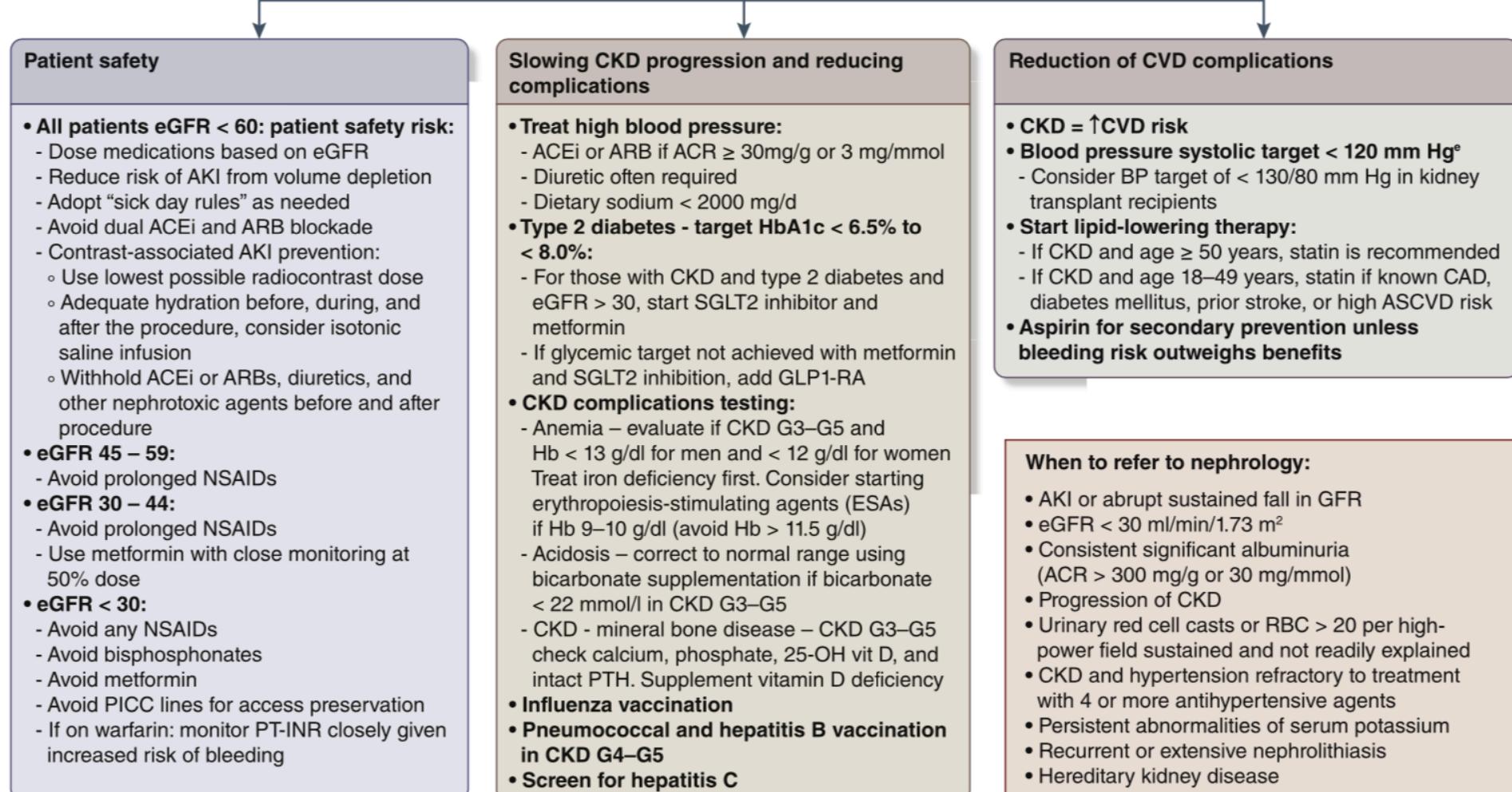
Pronostic, fréquence (nb par an) et stratégie de suivi des maladies rénales chroniques (MRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie KDIGO 2012 <small>Traduction Perruche en automne</small>				Albuminurie ou protéinurie (mg/g ou mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normale à légèrement augmentée	Légèrement à modérément augmentée	Augmentation importante
				<30 ou <150 <3 ou <15	30-300 ou 150-500 3-30 ou 15-50	>300 ou >500 >30 ou >50
Débit de filtration glomérulaire estimé (formule CKD-EPI 2009) exprimé en ml/mn/1,73m ²	G1	Normal ou haut	>90	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G2	Légèrement diminué	60-89	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G3a	Légèrement à modérément diminué	45-59	1 Suivi MG	2 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44	2 Suivi MG	3 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G4	Diminution importante	15-30	3 Avis Néphro	3 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro
	G5	Faillite rénale	<15	>=4 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro

Risque de progression: faible (vert), modéré (jaune), important (orange), très important (rouge)

Kidney inter., Suppl. 3, 2013



KDIGO 2020 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE



Patient safety

- All patients eGFR < 60: patient safety risk:
 - Dose medications based on eGFR
 - Reduce risk of AKI from volume depletion
 - Adopt “sick day rules” as needed
 - Avoid dual ACEi and ARB blockade
 - Contrast-associated AKI prevention:
 - Use lowest possible radiocontrast dose
 - Adequate hydration before, during, and after the procedure, consider isotonic saline infusion
 - Withhold ACEi or ARBs, diuretics, and other nephrotoxic agents before and after procedure
- eGFR 45 – 59:
 - Avoid prolonged NSAIDs
- eGFR 30 – 44:
 - Avoid prolonged NSAIDs
 - Use metformin with close monitoring at 50% dose
- eGFR < 30:
 - Avoid any NSAIDs
 - Avoid bisphosphonates
 - Avoid metformin
 - Avoid PICC lines for access preservation
 - If on warfarin: monitor PT-INR closely given increased risk of bleeding

Slowing CKD progression and reducing complications

- Treat high blood pressure:

- ACEi or ARB if ACR $\geq 30\text{mg/g}$ or 3 mg/mmol
- Diuretic often required
- Dietary sodium $< 2000\text{ mg/d}$

- Type 2 diabetes - target HbA1c $< 6.5\%$ to $< 8.0\%$:

- For those with CKD and type 2 diabetes and eGFR > 30 , start SGLT2 inhibitor and metformin
- If glycemic target not achieved with metformin and SGLT2 inhibition, add GLP1-RA

- CKD complications testing:

- Anemia – evaluate if CKD G3–G5 and Hb $< 13\text{ g/dl}$ for men and $< 12\text{ g/dl}$ for women
Treat iron deficiency first. Consider starting erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) if Hb 9–10 g/dl (avoid Hb $> 11.5\text{ g/dl}$)
- Acidosis – correct to normal range using bicarbonate supplementation if bicarbonate $< 22\text{ mmol/l}$ in CKD G3–G5
- CKD - mineral bone disease – CKD G3–G5 check calcium, phosphate, 25-OH vit D, and intact PTH. Supplement vitamin D deficiency

- Influenza vaccination

- Pneumococcal and hepatitis B vaccination in CKD G4–G5

- Screen for hepatitis C

Reduction of CVD complications

- CKD = ↑CVD risk

- Blood pressure systolic target $< 120\text{ mm Hg}^e$

- Consider BP target of $< 130/80\text{ mm Hg}$ in kidney transplant recipients

- Start lipid-lowering therapy:

- If CKD and age ≥ 50 years, statin is recommended
- If CKD and age 18–49 years, statin if known CAD, diabetes mellitus, prior stroke, or high ASCVD risk

- Aspirin for secondary prevention unless bleeding risk outweighs benefits



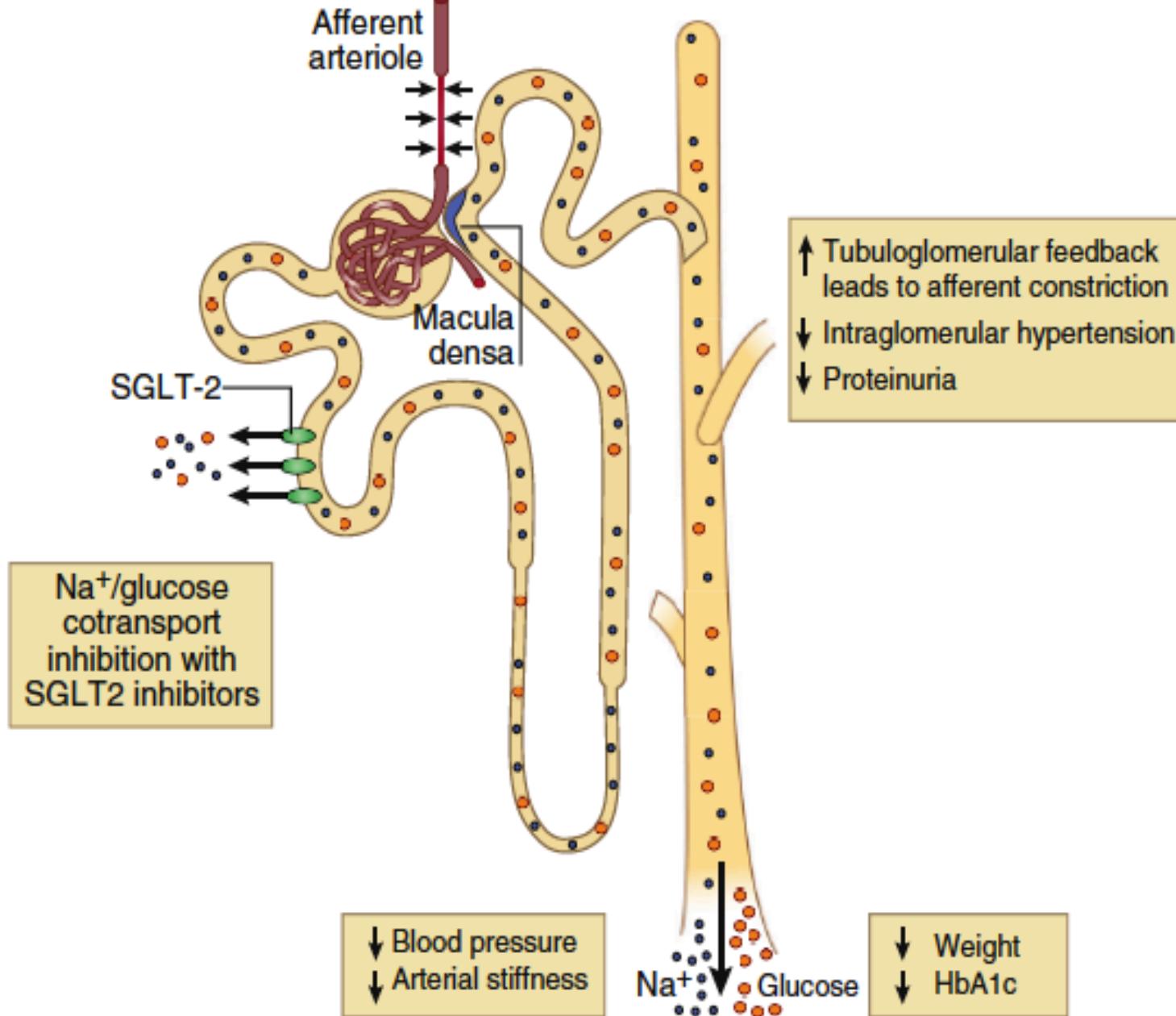
KDIGO 2020 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES
MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

G1			G2			G3a			G3b			G4			G5		
A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3
Lifestyle modification																	
Smoking cessation																	
RAS inhibition ^a																	
Optimize blood pressure control																	
Statins ^b																	
Optimize glycemic control																	
SGLT2 inhibitors ^c																	
GLP-1 receptor agonists ^d																	
Treat metabolic acidosis																	
Treat underlying cause, avoid nephrotoxins, and adjust medication dosages																	

La révolution



Natriuresis effect on tubuloglomerular feedback



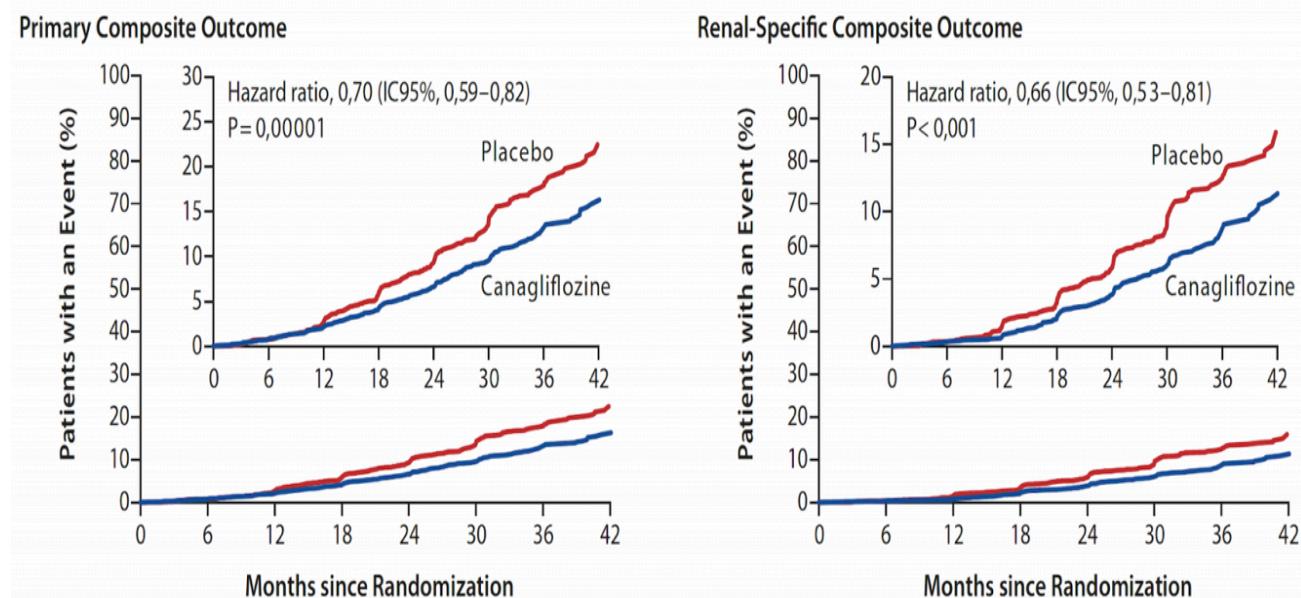
Essais de sécurité cardiovasculaire

- Méta-analyse publiée en 2019
 - EMPA-REG (empagliflozine)
 - CANVAS-Program (canagliflozine)
 - DECLARE-TIMI-58 (dapagliflozine)
 - Effet de classe majeur sur la réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de progression de la maladie rénale
 - Diminution de 55 % du risque composite rénal (doublement de la créatinine ou ↓ > 40% du DFG, initiation d'un traitement de suppléance rénale ou décès d'origine rénale)

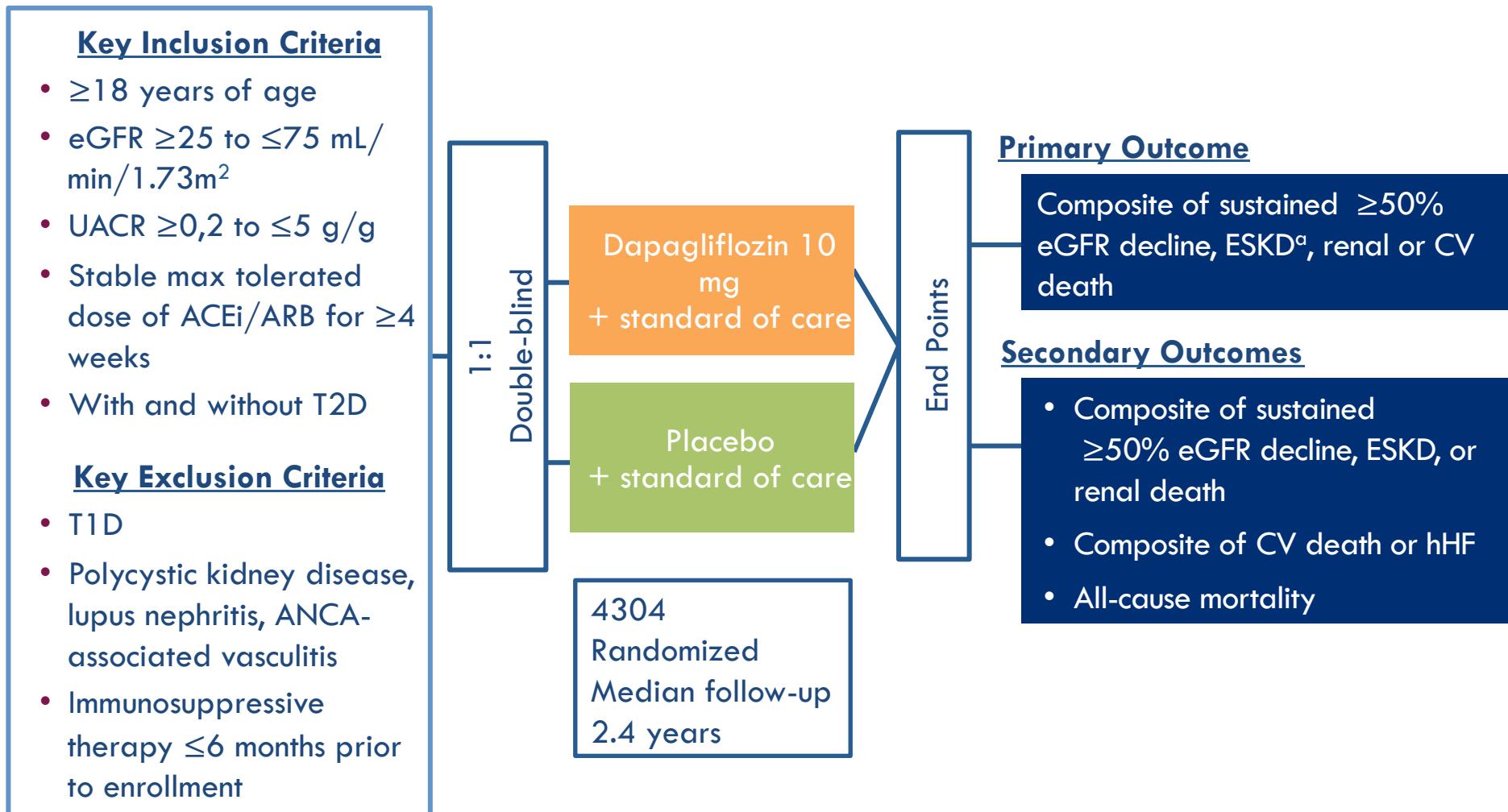
Etudes	iSGLT2 Dose journalière	% patients avec MCV	Critère composite CV primaire (a)	Mortalité CV	Mortalité de toutes causes	Hospitali- sation pour insuffisance cardiaque (hIC)	Critère combinant hIC et mortalité CV	Critère composite rénal (b)
EMPA-REG OUTCOME (17)	Empagliflozine 10 ou 25 mg	99	0,86 (0,74-0,99) P = 0,04	0,62 (0,49-0,77) P < 0,001	0,68 (0,57-0,82) P < 0,001	0,65 (0,50-0,85) P = 0,002	0,66 (0,55-0,79) P = ND	0,54 (0,40-0,75) P < 0,001
CANVAS (18)	Canagliflozine 100-300 mg	65	0,86 (0,75-0,97) P = 0,02	0,87 (0,72- 1,06) NS	0,87 (0,74-1,01) NS	0,67 (0,52-0,87) (*)	0,78 (0,67-0,91) P = ND	0,60 (0,47-0,77) P < 0,001
DECLARE TIMI 58 (19)	Dapagliflozine 10 mg	40	0,93 (0,84-1,03) P = 0,17	0,98 (0,82-1,17) NS	0,93 (0,82-1,04) NS	0,73 (0,61-0,88) P = ND	0,83 (0,73-0,95) P = 0,005	0,53 (0,43-0,66) P < 0,0001

Essai à visée rénale : CREDENCE

- CREDENCE (canagliflozine)
 - Diabète de type 2, albuminurie, RAAS inh
 - ↓ 30% du critère d'évaluation primaire (évolution vers l'IRC terminale, doublement de la créatinine, décès d'origine rénale ou CV)
 - ↓ 34% du critère strictement rénal
 - Remboursement accordé pour IRC 3a ou IRC 3b avec microalbuminurie > 300 mg/g

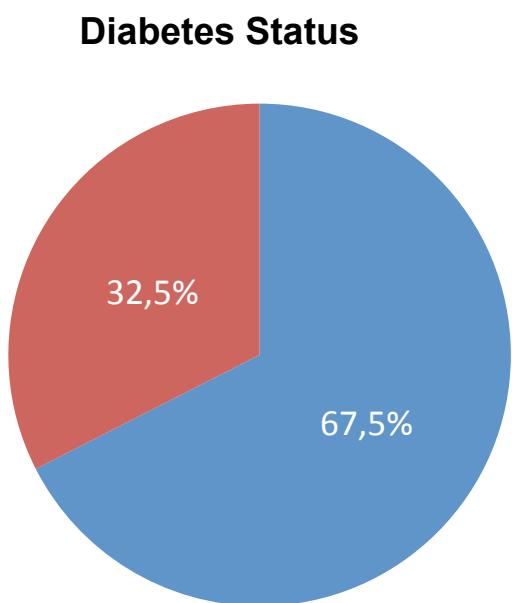


Essai à visée rénale : DAPA-CKD

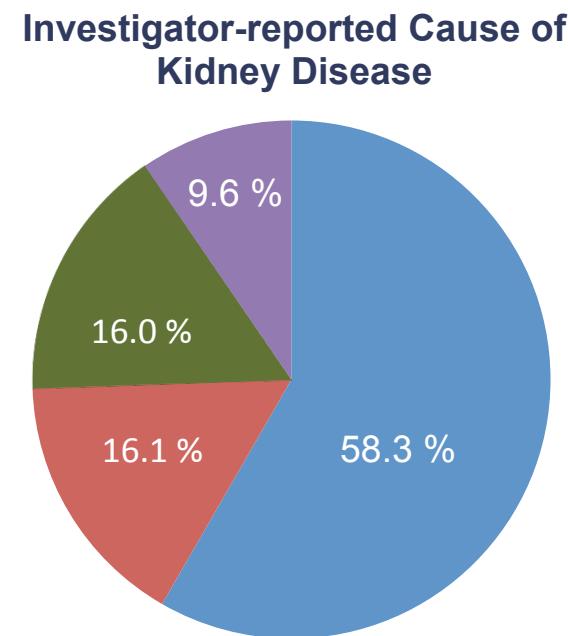


Essai à visée rénale : DAPA-CKD

Diabetes Status and Investigator-reported Cause of Kidney Disease at Baseline



- With type 2 diabetes
- Without type 2 diabetes



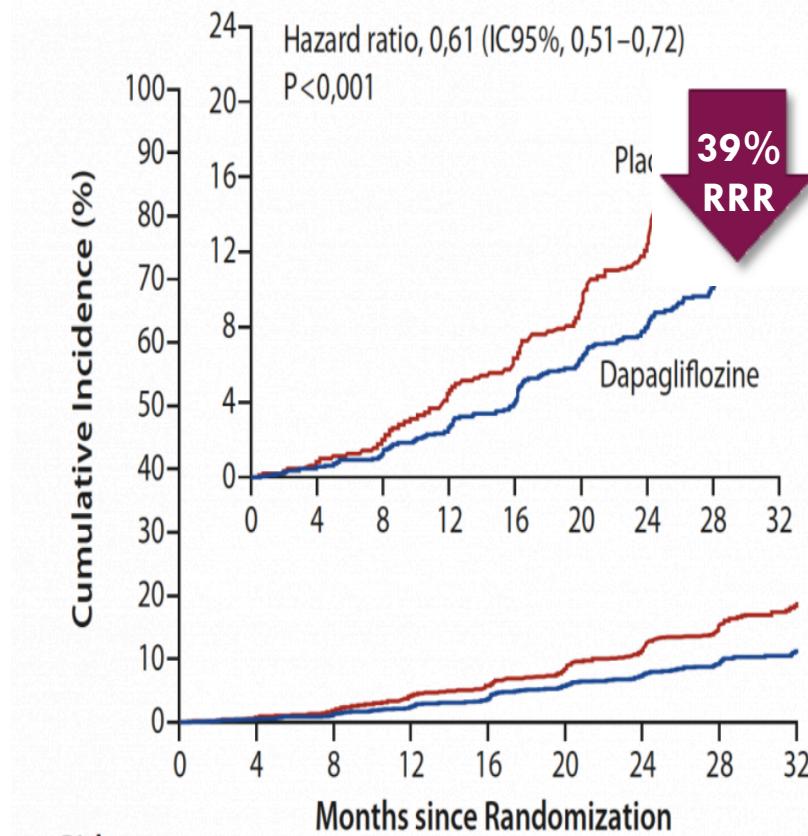
- Diabetic nephropathy
- Glomerulonephritides
- Ischemic / hypertensive nephropathy
- Other / unknown causes

CKD Etiologies

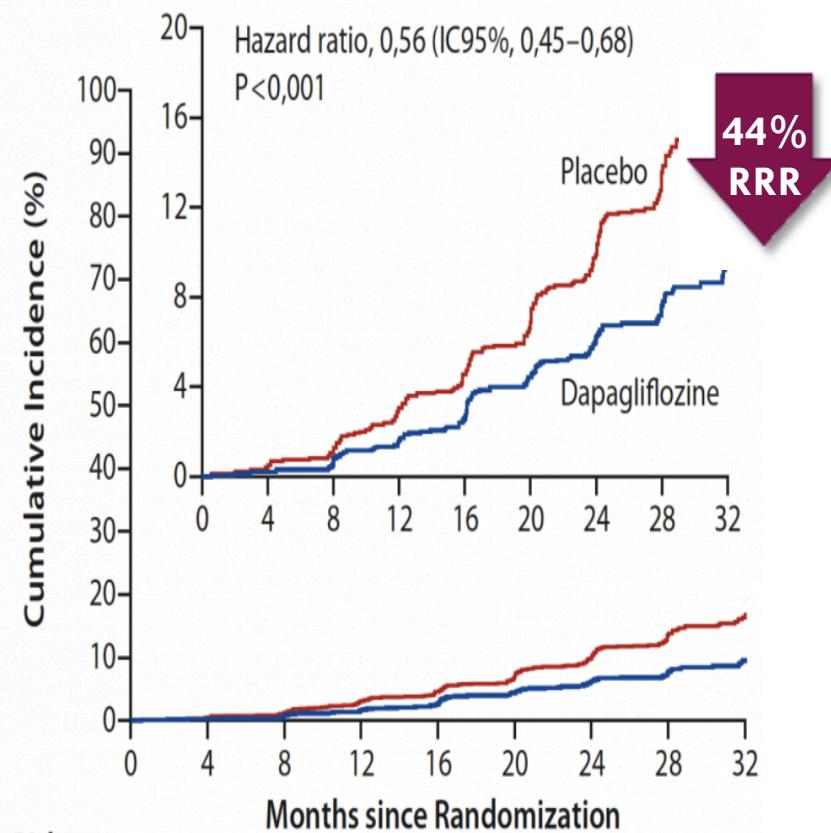
Diabetes Status and Investigator-reported Cause of Kidney Disease
at Baseline

Essai à visée rénale : DAPA-CKD

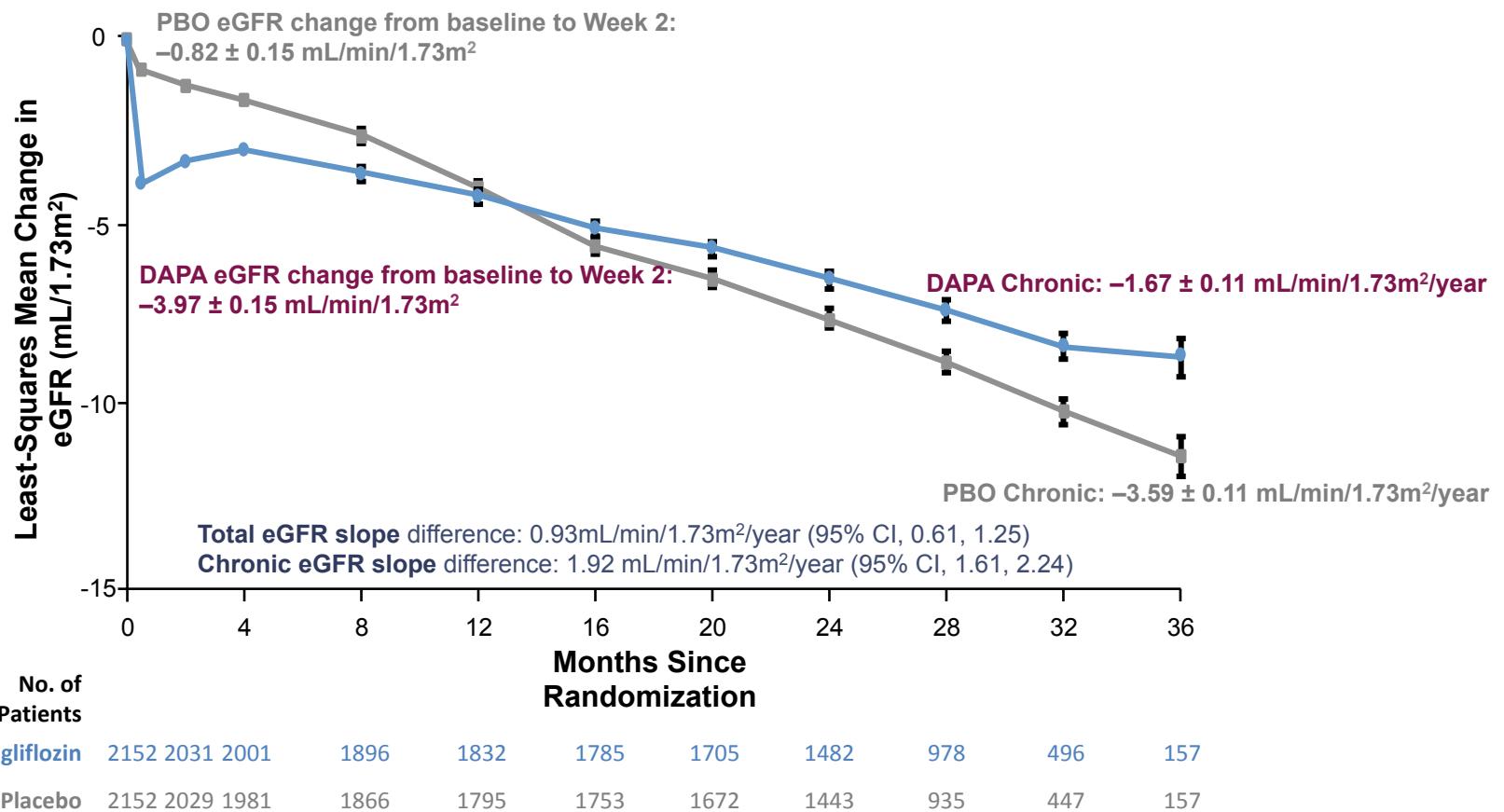
Primary Composite Outcome



Renal-Specific Composite Outcome



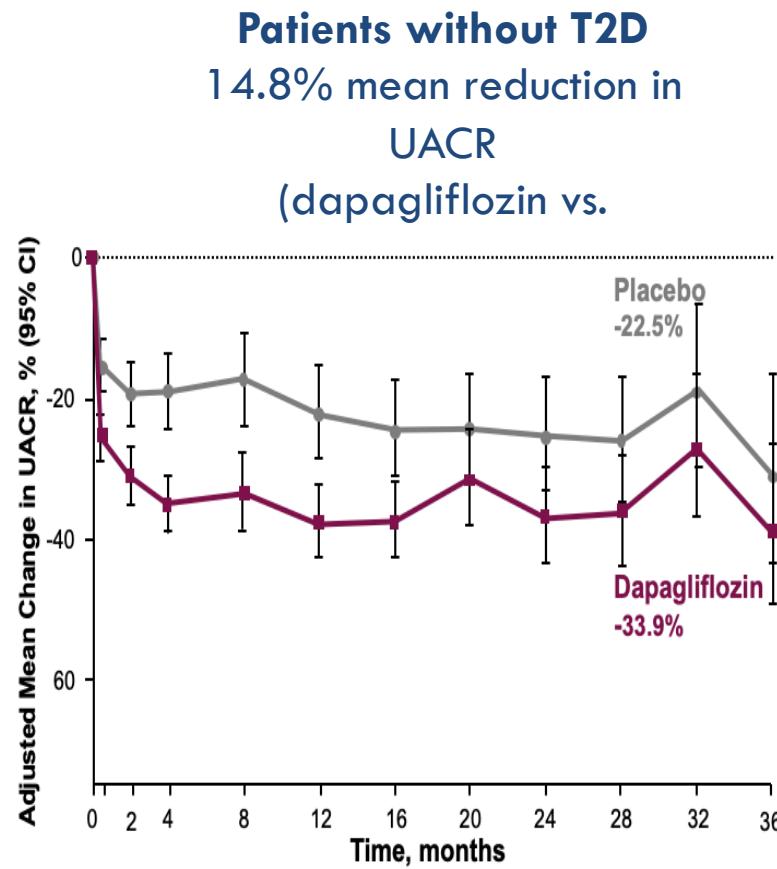
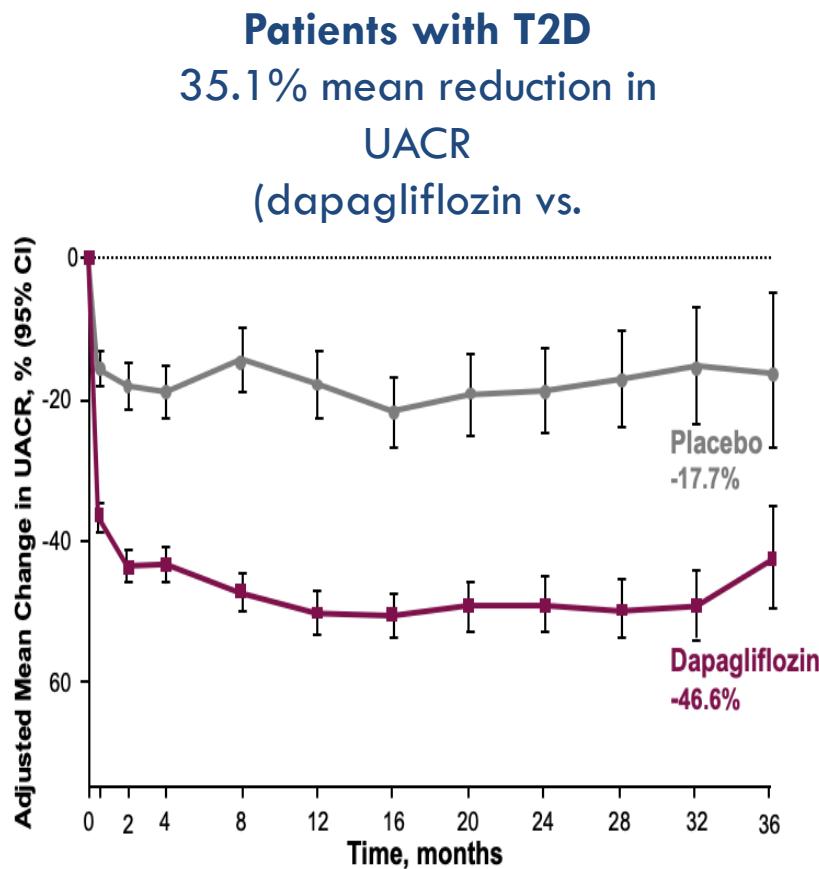
Change from Baseline in eGFR



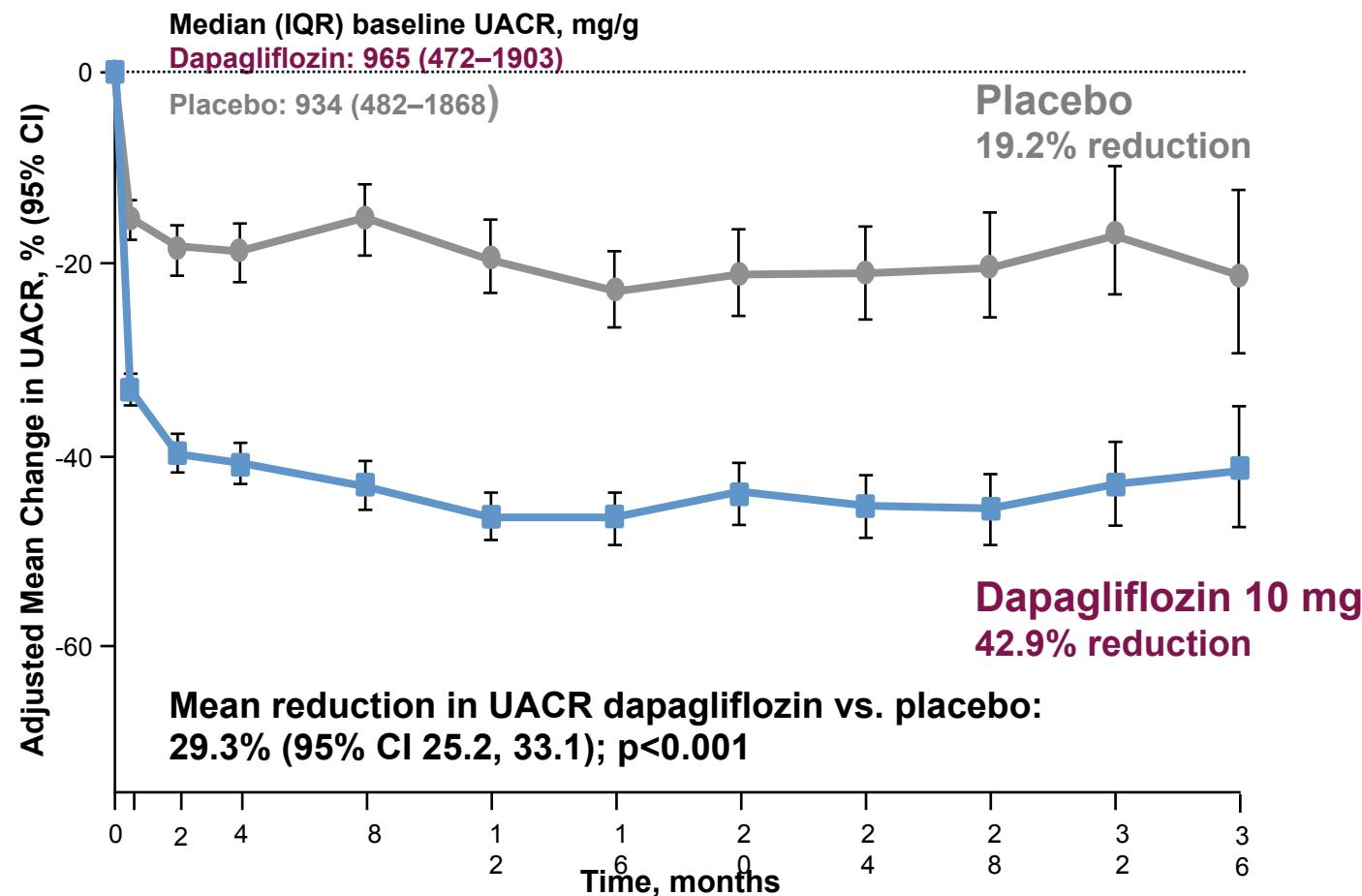
BL = baseline; DAPA= dapagliflozin; eGFR = estimated glomerular filtration rate; PBO = placebo.

1. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-1446; 2. Toto R. Presented at: ASN – Kidney Week 2020; October 22 – October 25, 2020.

Essai à visée rénale : DAPA-CKD



Change in Albuminuria in the Overall Population



Dapagliflozin
2085 2047 2048 1943 1884 1843 1778 1631 1172 692 233
2152

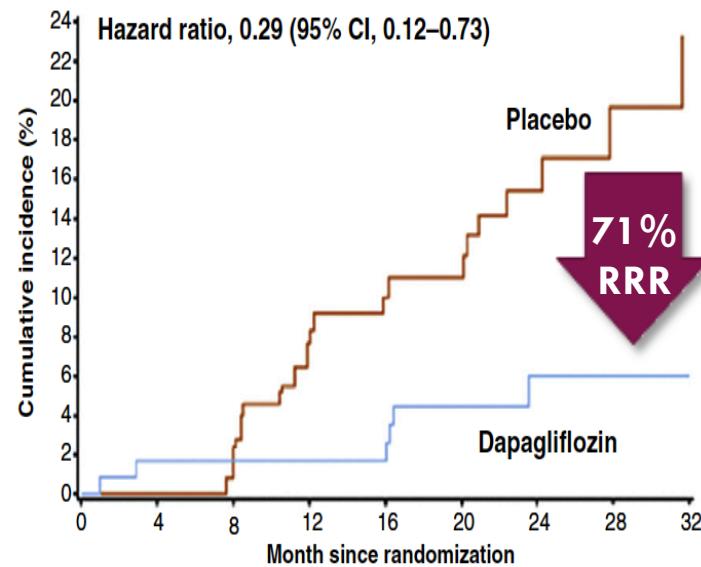
Placebo
2090 2054 2033 1909 1854 1818 1748 1581 1135 640 229
2152

CI = confidence interval; IQR = interquartile range; UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

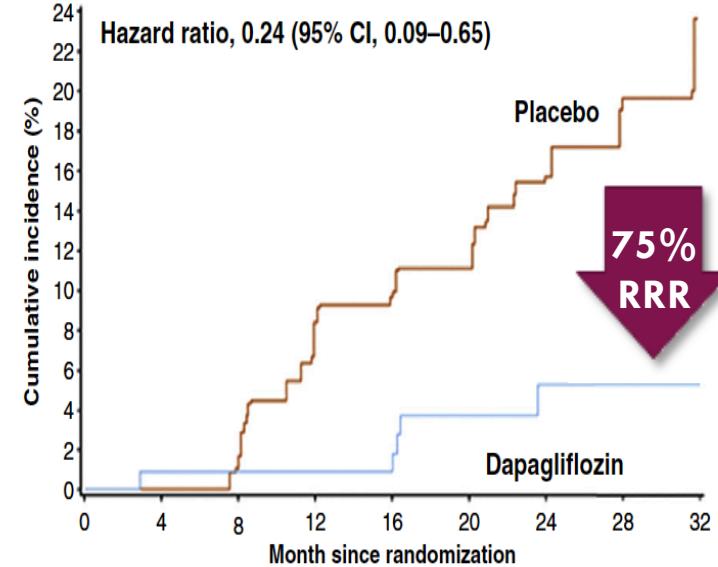
Jongs N et al. Presented at: ERA-EDTA Congress; June 5-8, 2021; Virtual.

Analyse pré-déterminée sur les participants présentant une NP IgA

Primary endpoint (IgA FAS)



Renal endpoint (IgA FAS)



CONCLUSION

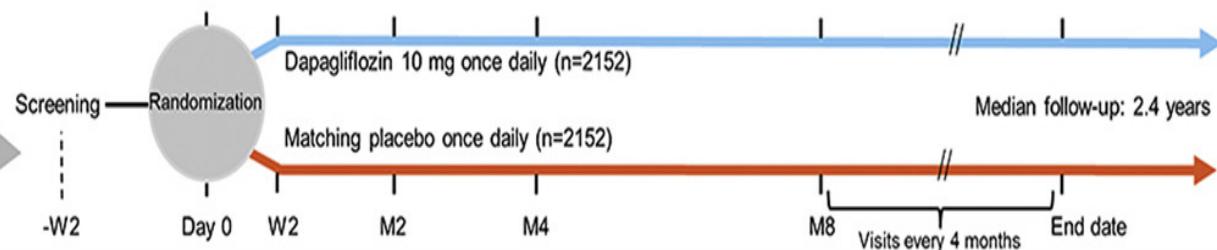
- In patients with IgA nephropathy, when added to ACEi/ARB therapy, dapagliflozin significantly and substantially reduces the risk of CKD progression.

A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function.



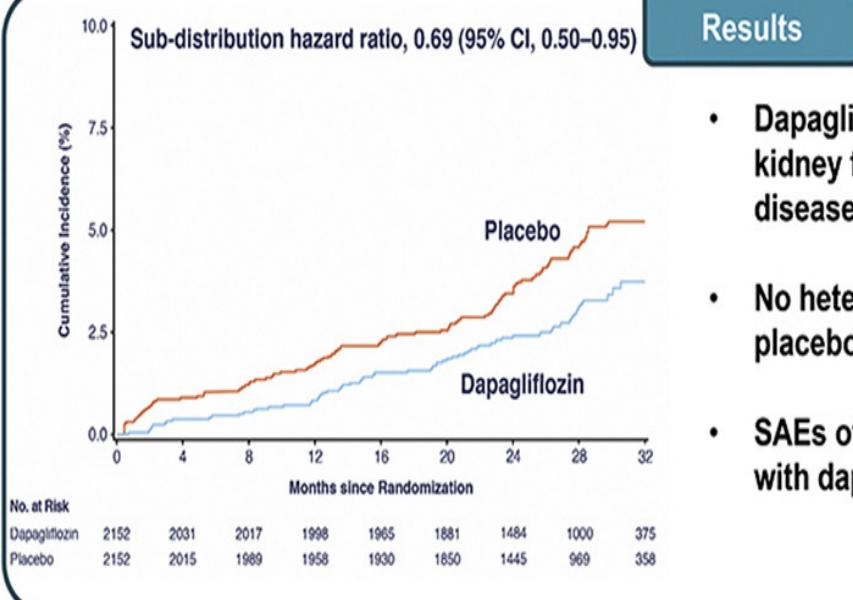
Study design

- eGFR 25–75 mL/min/1.73m²
- UACR 200–5000 mg/g
- With/without type 2 diabetes
- Stable, maximally-tolerated ACEi/ARB dose



Outcomes

- Abrupt declines in kidney function, defined as a doubling of serum creatinine between two subsequent visits (median time-interval, 100 days)
- Investigator-reported SAEs of acute kidney injury (pre-defined list)



Results

- Dapagliflozin reduced the risk of abrupt declines in kidney function in patients with chronic kidney disease with increased albuminuria (Figure)
- No heterogeneity in effect of dapagliflozin versus placebo across baseline subgroups
- SAEs of acute kidney injury occurred less frequently with dapagliflozin versus placebo

Heerspink et al, 2021

eGFR=estimated glomerular filtration rate; SAE=serious adverse event; UACR=urinary albumin-to-creatinine ratio

CONCLUSION: *Dapagliflozin reduced the risk of abrupt declines in kidney function in patients with chronic kidney disease and substantial albuminuria, with and without type 2 diabetes*

From Proteinuria to Fibrosis: An Update on Pathophysiology and Treatment Options

CONCLUSION

- Proteinuria has a strong and consistent association with progression of CKD and with both renal and cardiovascular morbidity.
- In addition to angiotensin inhibitors, recent studies have clearly established the beneficial effects for SGLT2-i.

SGLT2i en néphrologie

Le plus tôt possible pour toute IRC (Stade 2 – 4) avec protéinurie significative ($> 200\text{mg/g créat.}$) en ciblant surtout les pathologies à risque de progression :

- Néphropathie diabétique (type II) et hypertensive, idéalement même avant toute IR (Stade 1), si μ albuminurie.
- Syndrome métabolique (Néphropathie prédiabétique et HTA)
- Glomérulopathies (Néphropathie à IgA, GNEM, GN lésions minimes, HSF, ...)
- Néphropathie tubulo-interstitielles.
- ...etc...
- ADPKD, Néphropathie lupique et vascularite à ANCA ???
- Avec IEC / ARA2
 - + Spironolactone / Finerenone

En pratique clinique ...

- Dapagliflozine 10 mg p.j. en 1 prise
- Chute initiale du DFG de 5 ml/min en moyenne
- Pas de troubles électrolytiques
- Pas de nécessité d'un contrôle biologique après initiation
- Avertir le patient du risque d'infection génitale mycotique
- Réduction éventuelle du traitement anti-HTA afin de minimiser le risque d'hypotension
- Ne pas prescrire en cas d'immunosuppression
- Arrêt temporaire en cas de risque de déshydratation extracellulaire (pyrexie, pertes digestives...)

FIN - Faim ?

En plus d'un effet anti-hyperglycémiant, les SGLT2i et les GLP1-RA présentent également **des avantages cardio-rénaux**¹⁻⁵



	HbA1c	Poids	Pression artérielle	Risque cardiorénal
Metformin ^{1,3}	⬇	—	—	—
Insulin ^{1,3}	⬇	⬆	—	—
SU ^{1,3}	⬇	⬆	—	—
TZD ^{1,3}	⬇	⬆	—	—
DPP4i ^{1,3}	⬇	—	—	—
GLP1RA ¹⁻⁵	⬇	⬇	⬇	⬇
SGLT2i ¹⁻⁵	⬇	⬇	⬇	⬇

DPP-4i, inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4; RA of GLP-1, agonist du récepteur du glucagon-like peptide-1; SGLT2-i, inhibiteur du sodium-glucose linked transporter 2; SU, sulphonylurée ; TZD, thiazolidinedione, -: effet neutre; ⬆ risque croissant; ⬇ risque décroissant. 1. Inzucchi SE, et al. Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):S1–93. 2. Verma et al 2018 Lancet doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X 3. Davies et al Diabetologia 2018 61:2461 – 2498 4. Azoulay et al Diabetes Care 2017;40:706–714. 5. Kristensen et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 776–85

Finerenone significantly reduced the risk of the ≥57% eGFR kidney composite outcome by 23%

Time to kidney failure,* sustained ≥57% decrease in eGFR from baseline, or renal death[#]

