

Albuminuria-Lowering Effect of Dapagliflozin, Eplerenone, and Their Combination in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Crossover Clinical Trial

Michele Provenzano, Maria Jesús Puchades, Carlo Garofalo, Niels Jongs, Luis D'Marco, Michele Andreucci, Luca De Nicola, Jose Luis Gorriz and Hiddo J.L. Heerspink; on behalf of the ROTATE-3 study group

Publication : JASN August 2022, 33 (8) 1569-1580; DOI:

<https://doi.org/10.1681/ASN.2022020207>

Mots clés : albuminurie, aldostérone, maladie rénale chronique, dapagliflozine, éplérénone, inhibiteur du récepteur minéralocorticoïde, étude randomisée contrôlée, cotransport sodium glucose

Introduction

Les inhibiteurs du SGLT2 et du récepteur minéralocorticoïde ralentissent la progression de la maladie rénale et abaissent le rapport albumine sur créatinine urinaire et confèrent une protection rénale et cardiovasculaire en association avec les IEC ou ARA2 chez les patients ayant une maladie rénale chronique d'origine diabétique (CREDENCE, FIDELIO DKD et FIGARO DKD) ou non (DAPA CKD). Malgré cela un certain nombre de patients continuent à progresser vers l'insuffisance rénale chronique terminale en partie liée à la persistance d'une albuminurie élevée. Les analyses post hoc des résultats de ces études montrent la persistance de l'effet positif lorsque les patients prenaient des bloqueurs du récepteur minéralo-corticoïde : spironolactone ou éplérénone ou lorsque les patients sous iSGLT2 prenaient de la finérénone suggérant un effet indépendant et complémentaire. Cependant l'efficacité sur l'albuminurie de la combinaison par rapport à chaque thérapie utilisée seule ou le timing de l'introduction ou du switch d'une molécule à l'autre en cas de résistance n'est pas défini.

L'étude ROTATE-3 (EU 2017-004641-25) a été conçue pour confirmer un probable effet additif de la combinaison dapagliflozine/éplérénone sur l'albuminurie versus chaque traitement utilisé seul et leur effet sur la fonction rénale chez des patients atteints de MRC.

Méthodes

Etude prospective randomisée multicentrique (3 centres en Italie et Espagne) en ouvert et en cross over incluant des patients majeurs porteur d'une MRC (DFG estimé entre 30 et 90 ml/min/1.73m²) avec une albuminurie > ou égale à 100 mg/j et < ou égale à 3500 mg/j ayant

une dose maximale tolérée d'IEC ou d'antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA) et une kaliémie $<$ ou égale à 5.

Les diabétiques de type 1, les patients ayant une polykystose récessive ou dominante, une vascularite, une néphropathie lupique, un cancer évolutif ou prenant un traitement immunosuppresseur ou une immunothérapie dans les 6 mois avant l'étude et les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclus.

Après une visite de screening pour confirmer leur éligibilité les patients qui avaient une dose maximale tolérée et stable d'IEC ou d'ARA ont eu 2 recueils urinaire de 24h à 2 semaines d'intervalle. Pour ceux qui n'en recevaient pas ou ceux pour lesquelles la dose n'était pas stable, la période de run-in était prolongée jusqu'à l'obtention d'une dose maximale et stable pendant au moins 4 semaines. Ils avaient ensuite 2 dosages urinaires de 24h pour la détermination du ratio albumine sur créatine urinaire de référence.

Les patients éligibles étaient ensuite randomisés pour 3 périodes successives de traitement en ouvert de 4 semaines chacune avec soit la dapagliflozine 10 mg/j, l'éplérénone 50 mg/j ou la combinaison des 2 traitements en ordre aléatoire avec une période de wash out de 4 semaines entre chaque ligne de traitement. La durée de 4 semaines de traitement actif a été choisie sur la base d'études précédentes ayant montré que l'effet des traitements était maximum à cette échéance. Les traitements concomitants n'étaient pas modifiés

La mesure du rapport albumine sur créatinine urinaire était réalisé grâce à un recueil urinaire de 24 h au début et à la fin de chaque période de traitement au cours de laquelle une infection urinaire était systématiquement recherchée. La natriurèse, la kaliurèse, le poids et 5 mesures de pression artérielle systolique et diastolique étaient notés et la moyenne des 3 dernières retenue.

Les bilans sanguins étaient réalisés au début et à la fin de chaque période de traitement, le DFG était estimé par la formule CKD-EPI et l'observance du traitement vérifiée grâce au comptage des piluliers.

Le critère principal était la corrélation de la variation du rapport albumine sur créatinine urinaire pour chaque patient entre le début et la fin de chaque période de traitement.

Les critères secondaires étaient le pourcentage de variation de ce rapport, de la pression systolique, du DFGe et de la kaliémie entre le début et la fin de chaque période de traitement.

La proportion de patients avec une réduction de plus de 30 ou 50% du rapport était pré spécifié ainsi que la proportion de patients avec une kaliémie $>$ 5mmol/l au bout des 4 semaines de traitement.

L'analyse statistique était réalisé grâce à un test de Pearson pour le critère principal avec un coefficient de corrélation significatif à 0.4 après transformation logarithmique du rapport.

Une régression logistique était utilisée pour comparer les variations de plus de 30 et 50% du rapport entre les groupes et la proportion d'hyperkaliémie par un test de X^2

Résultats

Parmi les 57 patients recrutés 46 ont été randomisés pour la totalité de l'étude. Deux patients ont retiré leur consentement et 2 patients sont morts durant le suivi. Au final, 42 patients ont pu être analysés en intention de traitement. L'observance médicamenteuse a été bonne (86.3%).

Caractéristiques des patients (table1) :

L'âge moyen était de 69.5 ans et le sex ratio de 76% hommes et 24% de femmes. Le pourcentage de diabétique était de 69%, le BMI moyen de 30,8 et la PA de 136/80 mmHg. Leur DFGe moyen était de 58.1 ml/min/1.73m² et la moyenne géométrique du ratio albuminurie/créatininémie de 401 mg/g soit 45 mg/mmol. 48% des patients prenaient en sus un diurétique, 37% un beta bloqueur et 52% un inhibiteur calcique.

Effet sur l'albuminurie (figure 1) :

Le rapport médian avant **dapagliflozine** était de 430mg/g soit 48 mg/mmol et la baisse du rapport était de **19.6%** (IC -34.3_-1.5) à la quatrième semaine.

Le rapport médian avant **éplérénone** était de 435 mg/g soit 49 mg/mmol et baissait de **33.7%** (-46.1_-18.5).

Le rapport médian avant **traitement combiné** était de 404 mg/g (176_715) soit 45 mg/mmol et baissait de **53%** (-61.7_-42.4), p< 0.001 vs dapagliflozine et p =0.01 vs éplérénone;

Quatre semaines après l'arrêt des traitements les valeurs du rapport revenaient sensiblement aux valeurs initiales et ne différaient pas entre les groupes.

Les mêmes variations étaient observées pour l'albuminurie de 24 heures.

Après 4 semaines de traitement 36%, 43% et 72% des patients baissaient leur rapport de plus de 30% respectivement pour la dapagliflozine, l'éplérénone et l'association et 20%, 26% et 56% de plus de 50% (figure 2).

L'effet thérapeutique était très variable selon les individus et non corrélé entre les différents types de traitement ou association. Parmi les 20 patients non répondeurs à la dapagliflozine, 15 et 17 répondaient respectivement à l'éplérénone et à l'association. Inversement parmi les 11 patients non répondeurs à l'éplérénone 6 et 8 baissaient respectivement leur rapport sous dapagliflozine et l'association.

Les analyses en sous-groupes confirment l'effet des traitements sur l'ensemble de la population avec un effet favorable pour la dapagliflozine chez les diabétiques et les patients dont le DFG étaient < 60ml/min/1.73m² (figure 4).

Effet sur la pression artérielle systolique (figure 1) :

La PAS moyenne baissait de -4.1 mmhg (-7.9_-0.4) sous dapagliflozine, de - 4.2 (-8_-0.4) sous éplérénone et de -10 (-13.7_-6.2) sous l'association; p=0.005 vs dapagliflozine et p=0.007 vs éplérénone. Elle remontait après arrêt des traitements pour revenir à une valeur de base similaire entre les groupes avant traitement respectivement de 135 pour la dapagliflozine et

l'éplérénone et 133 pour l'association. L'effet sur la PAS ne varie pas quelque soient le DFG, le rapport A/C et la PAS initiale. L'effet antialbuminurique persiste après ajustement sur les variations de PAS.

Effet sur le DFG (figure 1) :

Le DFG moyen était de 56.8 ml/min/1.73m² avant dapagliflozine et baissait de - 3.3 ml/min à 4 semaines sous traitement, de 57.2 ml/min avant éplérénone avec une baisse de -5.6 ml/min et de 58.4 ml/min avant l'association avec une baisse de -6.9 ml/min (IC -9.2_-4.6) : p=0.02 vs dapagliflozine et p=0.4 vs éplérénone. Après 4 semaines d'arrêt de traitement, le DFG remontait de 3.7 ml/min/1.73m² (IC 1.5_5.9) pour la dapagliflozine, de 4.9 (IC 2.6_7.2) pour l'éplérénone et de 4.5 ml/min/1.73m² (IC 2.3_6.8) pour l'association confirmant la réversibilité de la baisse observée pour tous les patients.

Effet sur la kaliémie (figure 1) :

Les kaliémies moyennes avant chaque groupe de traitement étaient de 4.4 mmol/l. A 4 semaines la kaliémie moyenne variait de 0.03 mmol/l sous dapagliflozine, de 0.36 (sous éplérénone et de 0.23 sous l'association : p=0.002 vs dapagliflozine, p=0.03 vs éplérénone. Les kaliémies baissaient après chaque arrêt de traitement. Un patient (2.2%), 12 (26.1%) et 5 (10.9%) avaient une kaliémie >5 mmol/l à 4 semaines respectivement sous dapagliflozine, éplérénone et l'association : p=0.002 entre les groupes. La baisse du DFG observée pour chaque groupe est associée à une baisse de la kaliémie sous dapagliflozine (r=0.42 ; p=0.005) mais une corrélation inverse est observée pour l'éplérénone et l'association r=-0.29 ; p=0.06 ; r=-0.39 ; p=0.01 respectivement.

Effet sur les autres paramètres étudiés (table 2) :

On n'observait pas de baisse significative de l'Hba1C sous traitement.

Le poids baissait légèrement sous traitement de façon significative sous dapagliflozine (-0.8 kg, p=0.01) et sous l'association (-1 kg, p<0.001).

Le NT-proBNP baissait de façon équivalente au cours de chaque traitement.

L'hémoglobine augmentait de 0.37 et 0.36 g/l respectivement sous dapagliflozine et l'association mais pas sous éplérénone.

L'excrétion fractionnelle de sodium augmentait avec chaque type de traitement de 0.12% sous dapagliflozine, 0.17% sous éplérénone et plus fortement (0.21%) sous association.

L'excrétion fractionnelle de potassium augmentait significativement avec la dapagliflozine de 1.4%; p=0.006 et ne variait pas significativement avec les autres traitements.

Sécurité d'emploi (table 3) :

Hormis les hyperkaliémies évaluées comme critères secondaires peu d'effets secondaires non rapportés dans les études précédentes avec les médicaments étudiés ont été observés.

Un patient dans le groupe éplérénone et un sous l'association sont morts au cours de l'étude sans que la cause du décès ne soit précisée.

Un patient dans le groupe éplérénone et 3 sous l'association ont eu des épisodes hypotensifs et une seule IRA a été rapportée sous l'association.

Il n'y a pas eu d'hypoglycémies.

Il y a eu 10 (21.7%) infections urinaires documentés sur les prélèvements systématiques au terme des 4 semaines de traitement sous dapagliflozine, 3 (6.5%) sous éplérénone et 4 (8.7%) sous l'association. Toutes sauf 2 étaient asymptomatiques et 1 seul patient a été traité.

Points forts

Les 2 principes actifs réduisent l'albuminurie.

L'effet de leur association est significativement plus marqué que chaque monothérapie et suggère un effet indépendant et additif.

Les réponses variables selon le type de traitement suggèrent qu'en l'absence de réponse à l'un, un autre peut être testé avant d'associer les 2.

L'effet protecteur de la dapagliflozine contre l'hyperkaliémie induite par l'éplérénone lors de l'association des 2 molécules.

La baisse réversible du DFG avec chaque monothérapie et sous association suggère une réduction de l'hyperfiltration basale rénoprotectrice à long terme.

L'effet antialbuminurique persiste après ajustement sur la baisse de la PAS.

Pas d'hyperkaliémie grave rapportée.

Points faibles

Petit effectif et durée de traitement courte (4 semaines) nécessitent confirmation sur cohorte plus importante et durée plus longue avec la combinaison des 2 traitements en utilisant des critères cliniques plus robustes.

Nécessité d'analyses en sous-groupes pour mieux juger de l'efficacité quel que soit le DFG et dépister d'éventuelles hyperkaliémies probablement plus fréquentes et sévères en cas de DFG plus altéré.

Dr Jacques Fourcade pour la *commission Néphrologie clinique* de la SFNDT

08 novembre 2022