

The Blockage of SGLT2 for Nephroprotection:
*What we learn from the landmark studies
in chronic kidney disease patients*

Professor Somratai Vadcharavivad, PharmD, BCP
Department of Pharmacy Practice, Chulalongkorn University

Friday 25 August 2023

For Educational Purpose Only

1

Disclaimer

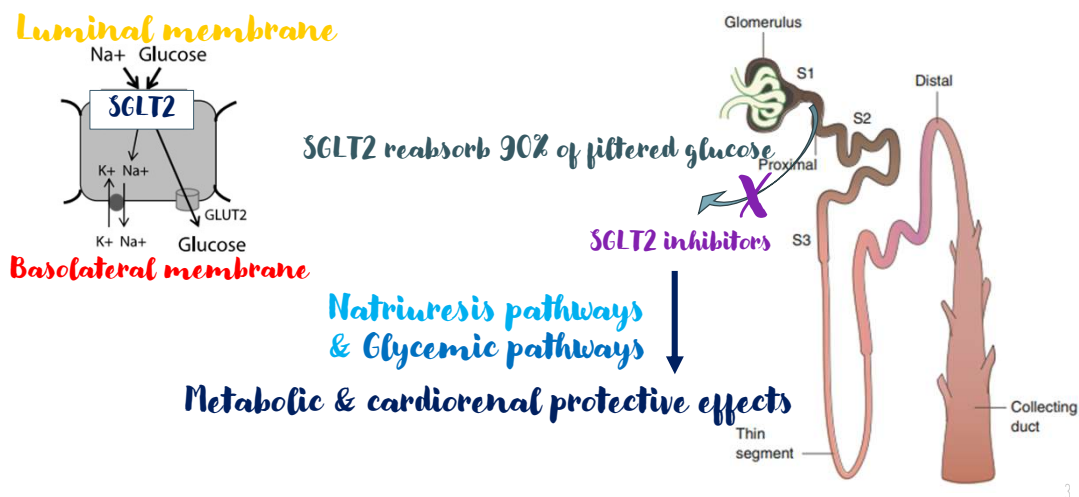
I have no actual or potential conflict of interest.

➤ *This presentation has been prepared for educational purpose only.*

2

2

Sodium-Glucose cotransporter Type 2 inhibitors



3

ในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว

SGLT2 inhibitors มีประโยชน์อื่นนอกจากการลดระดับน้ำตาลในเลือดด้วย เช่น

EMPA-REG OUTCOME:

- ✓ the renal composite outcome of end-stage kidney disease and doubling of serum creatinine

CANVAS Program:

- ✓ the renal composite outcome

DECLARE-TIMI:

- ✓ the composite renal outcome of sustained eGFR decline of $\geq 40\%$, ESKD, renal death

4

4



Landmark studies

- ✓ การศึกษา randomized controlled trial (RCT)
- ✓ ประเมินผลของยา SGLT2 inhibitors ในการป้องกันการเสื่อมของไต (nephroprotective effect)
- ✓ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD)

- CREDENCE 2019
- DAPA-CKD 2020
- EMPA-KIDNEY 2022


5

Credence Trial
 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295–306.

 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1811744>.

6

Credence Study (พ.ศ. 2562)

- RCT; n = 4,401 patients: DM type 2 (15.8 y), CKD, and albuminuria
- ใน 690 สถาบัน 34 ประเทศ; มี ผู้ป่วยชาวเอเชีย ร้อยละ 19.3
- 2.62 [พิสัยควอไทล์ 0.02, 4.53] ปี
- Canagliflozin 100 มิลลิกรัม/วัน เทียบกับยาหลอก 
- ACEI หรือ ARB ในขนาดคงที่อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมการศึกษา (ขนาดสูงสุดหรือขนาดที่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดอาการข้างเคียงที่ทำให้ทนต่อยาไม่ได้)

7

7

CREDESCENCE 2019

- 62.9±9.2 y.o.
- Type 2 DM (HbA1C: 6.5-12%)
- BMI 31.4±6.2 กก./ตร.ม.

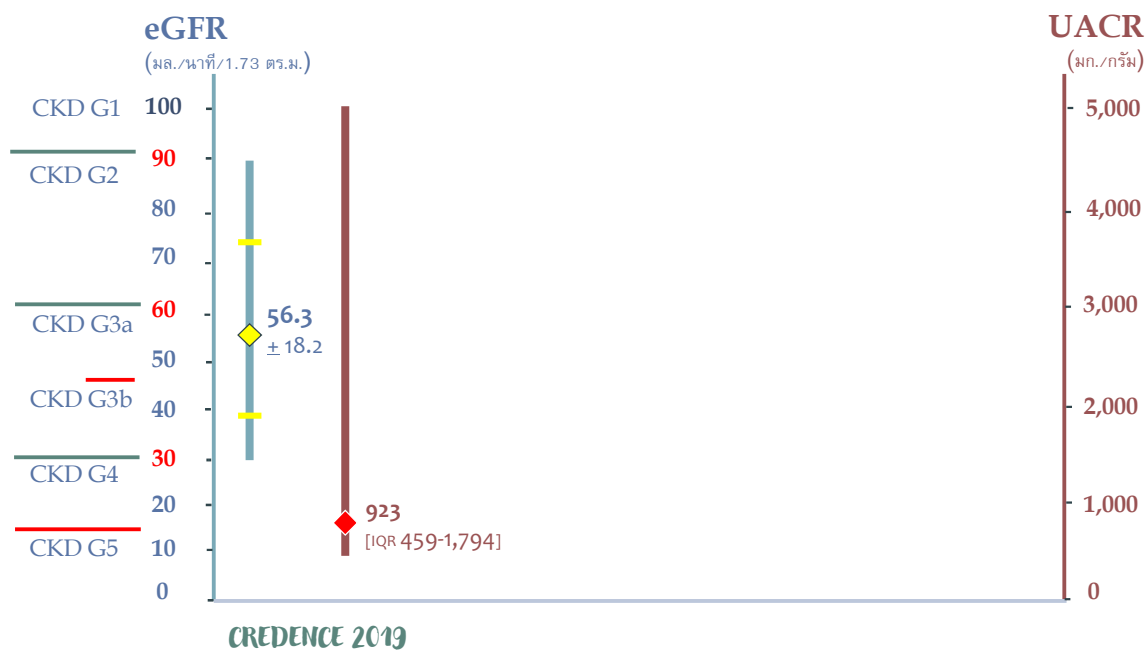
Prognosis of CKD by GFR
and albuminuria categories:
KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories, description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²), description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

8

8



9

Credence Study (พ.ศ. 2562)

Outcomes: ผลลัพธ์รวมของ

➤ ESKD

- ✓ ฟอกเลือดนาน 30 วันขึ้นไป,
- ✓ ปลุกถ่ายไต, หรือ
- ✓ eGFR ต่ำกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และคงอยู่อย่างน้อย 30 วัน

➤ Scr เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าและคงอยู่อย่างน้อย 30 วัน

- การเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต
- การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด

10

10

Outcomes : ผลลัพธ์รวมหลัก

ผลลัพธ์ในการศึกษา	CREDESCENCE 2019
ผลลัพธ์รวมหลัก	
ยา SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์ /100 คน-ปี)	4.32
ยาหลอก (เหตุการณ์ /100 คน-ปี)	6.12
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.59-0.82)
p- value	0.00001

11

11

Credence Study (พ.ศ. 2562)


Outcomes: ผลลัพธ์รวมของ

- ESKD HR 0.68 (95% CI: 0.54-0.86)
 - ✓ ฟอกเลือดนาน 30 วันขึ้นไป,
 - ✓ ปอดถ่ายไต, หรือ eGFR decline: -3.19 มล./นาที/1.73 ตร.ม. (control group: -4.71)
 - ✓ eGFR ต่ำกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และคงอยู่อย่างน้อย 30 วัน
 - Scr เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าและคงอยู่อย่างน้อย 30 วัน HR 0.60 (95% CI: 0.48-0.76)
 - การเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต
 - การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด
- The geometric mean of the UACR was lower by 31% (95% CI 26-36)



12

DAPA-CKD Trial
 Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436–46.

 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>

13

DAPA-CKD Study (พ.ศ. 2563)

- RCT; n = 4,304 CKD patients with albuminuria
- ใน 386 สถาบัน 21 ประเทศ; มี ผู้ป่วยชาวเอเชีย ร้อยละ 34.8
- 2.4 [พิสัยควอไทล์ 2.0, 4.53] ปี
- Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม/วัน เทียบกับยาหลอก
- ACEI หรือ ARB ในขนาดคงที่อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ก่อนการคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา (ยกเว้นมีประวัติว่าไม่สามารถรับยาได้)



14

14

CREDESCENCE 2019

- 62.9±9.2 y.o.
- Type 2 DM (HbA1C: 6.5-12%)
- BMI 31.4±6.2 กก./ตร.ม.

DAPA-CKD 2020

- 61.8±12.1 y.o.
- DM 67.6%
- BMI 29.4±6.0 กก./ตร.ม.

Chronic glomerulonephritis

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012

GFR categories (ml/min/1.73 m ³), description and range	G1	Normal or high	≥90	Persistent albuminuria categories, description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
	G2	Mildly decreased	60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange	Red	Dark Red
	G4	Severely decreased	15-29	Dark Red	Dark Red	Dark Red
	G5	Kidney failure	<15	Dark Red	Dark Red	Dark Red

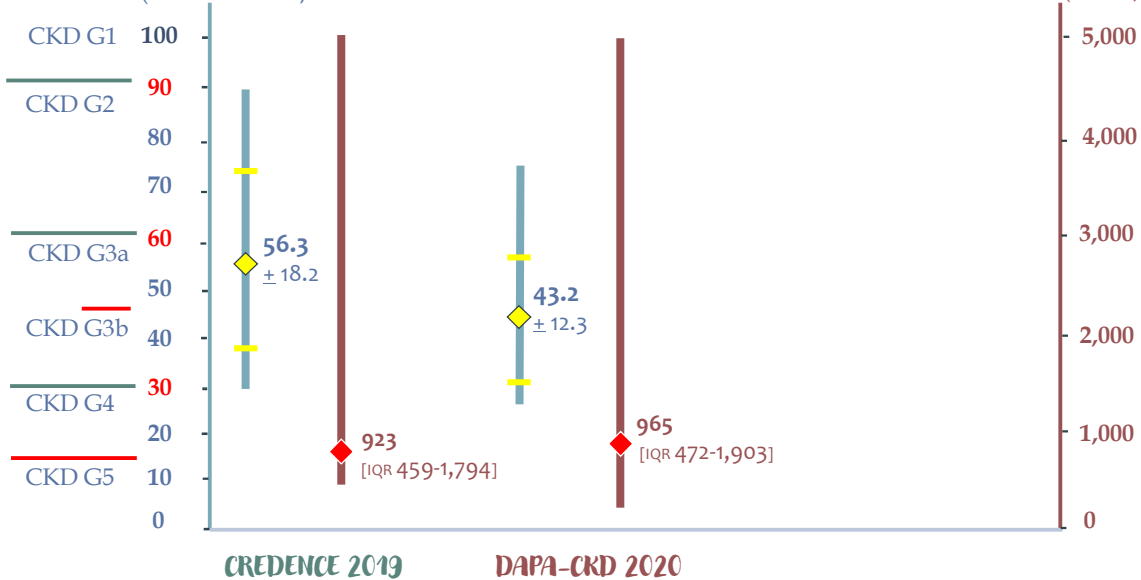
green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

GFR categories (ml/min/1.73 m ³), description and range	G1	Normal or high	≥90	Persistent albuminuria categories, description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
	G2	Mildly decreased	60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange	Red	Dark Red
	G4	Severely decreased	15-29	Dark Red	Dark Red	Dark Red
	G5	Kidney failure	<15	Dark Red	Dark Red	Dark Red

15

eGFR

(มล./นาที/1.73 ตร.ม.)



16

DAPA-CKD Study (พ.ศ. 2563)

Outcomes: ผลลัพธ์รวมของ

- eGFR ลดลงร้อยละ 50 ขึ้นไป
- ESKD
 - ✓ ฟอกเลือดนาน 28 วันขึ้นไป,
 - ✓ ปลุกถ่ายไต, หรือ
 - ✓ eGFR ต่ำกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม.และคงอยู่อย่างน้อย 28 วัน
- การเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต
- การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด

17

17

Outcomes : ผลลัพธ์รวมหลัก

ผลลัพธ์ในการศึกษา	CRENDENCE 2019	DAPA-CKD 2020
ผลลัพธ์รวมหลัก		
ยา SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์ /100 คน-ปี)	4.32	4.6
ยาหลอก (เหตุการณ์ /100 คน-ปี)	6.12	7.5
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.59–0.82)	0.61 (0.51–0.72)
p- value	0.00001	<0.001

Reduction by 39% (NNT = 19)



- T2DM: HR 0.64 (95% CI 0.52-0.79)
- Without T2DM: HR 0.50 (95% CI 0.35-0.72)

18

18

DAPA-CKD Study (พ.ศ. 2563)


Outcomes: ผลลัพธ์รวมของ

- eGFR ลดลงร้อยละ 50 ขึ้นไป risk ลดลง 47%
- ESKD risk ลดลง 36% 
- ✓ ฟอกเลือดนาน 28 วันขึ้นไป,
- ✓ ปลุกถ่ายไต, eGFR decline from baseline to month 30 : **-2.86** มล./นาที/1.73 ตร.ม. (control group: **-3.79**)
- ✓ eGFR ต่ำกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และคงอยู่อย่างน้อย 28 วัน
- การเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต risk for hospitalization for HF or cardiovascular ลดลง 29% 
- การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด

19

19

EMPA-KIDNEY Trial
 The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):117-127.

 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2204233>

20

EMPA-KIDNEY Study (พ.ศ. 2566)

- RCT; n = 6,609 CKD patients with albuminuria
(included patients with glomerular disease and hypertensive/renovascular disease)
- ใน 241 สถาบัน 8 ประเทศ; มี ผู้ป่วยชาวเอเชีย ร้อยละ 19.3
- 2.0 [พิสัยควอไทล์ 1.5, 2.4] ปี
- Empagliflozin 10 มิลลิกรัม/วัน เทียบกับยาหลอก
- RAS inhibitor ในขนาดที่เหมาะสมทางคลินิก ก่อนเข้าร่วมการศึกษา (ยกเว้นกรณีที่มีผู้วิจัยระบุความเห็นว่ามีข้อบ่งใช้หรืออาจทนต่อยาไม่ได้)

21

21

CRENDENCE 2019

- > 62.9+9.2 y.o.
- > Type 2 DM (HbA1C: 6.5-12%)
- > BMI 31.4+6.2 กก./ตร.ม.

DAPA-CKD 2020

- > 61.8+12.1 y.o.
- > DM 67.6%
- > BMI 29.4+6.0 กก./ตร.ม.

EMPA-KIDNEY 2022

- > 63.9+13.9 y.o.
- > DM 44.5%
- > BMI 29.7+6.7 กก./ตร.ม.

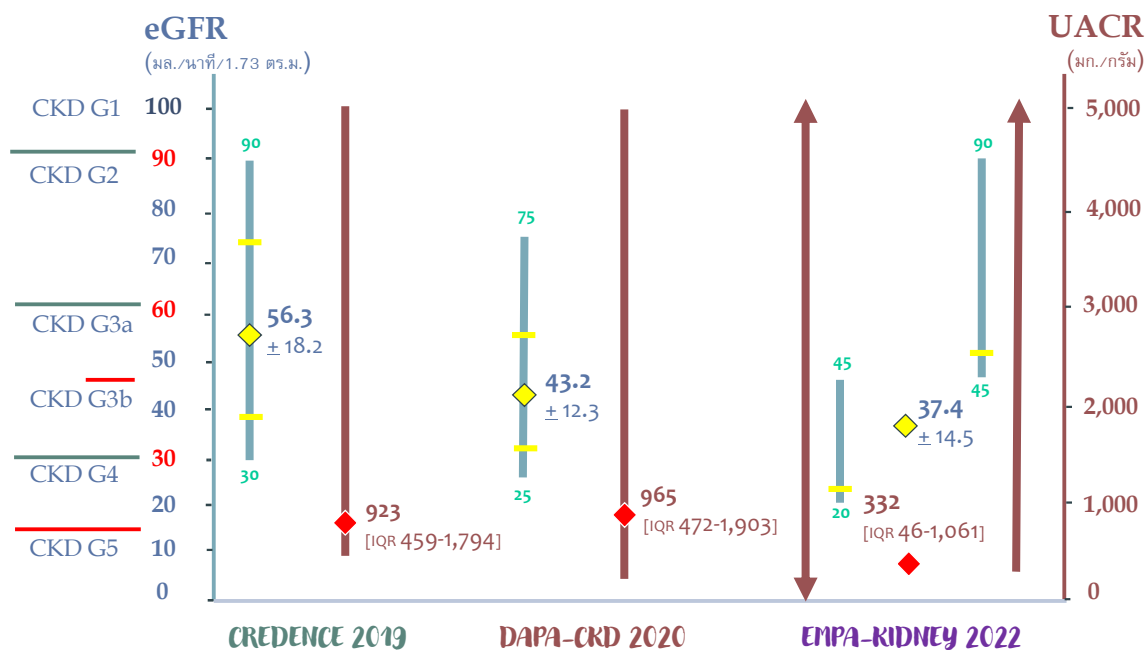
Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories, description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²), description and range	G1	Normal or high	≥90	Green	Yellow	Orange
	G2	Mildly decreased	60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange	Red	Red
	G4	Severely decreased	15-29	Red	Red	Red
	G5	Kidney failure	<15	Red	Red	Red

green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

22

22



23

EMPA-KIDNEY Study (พ.ศ. 2566)

Outcomes: ผลลัพธ์รวมของ

- การดำเนินไปของโรคไต
 - ✓ ESKD หมายถึงได้รับการฟอกเลือดแบบถาวรหรือปลูกถ่ายไต,
 - ✓ eGFR ต่ำกว่า 10 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และคงอยู่,
 - ✓ eGFR ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 40, หรือ
 - ✓ เสียชีวิตจากสาเหตุทางไต
- การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด

24

24

EMPA-KIDNEY Study (พ.ศ. 2566)

Outcomes: ผลลัพธ์รวมของ

- การดำเนินไปของโรคไต risk ลดลง 29%
 - ✓ ESKD หมายถึงได้รับการฟอกเลือดแบบถาวรหรือปลูกถ่ายไต,
 - ✓ eGFR ต่ำกว่า 10 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และคงอยู่, risk ลดลง 31%
 - ✓ eGFR ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 40, หรือ
 - ✓ เสียชีวิตจากสาเหตุทางไต ลด risk of hospitalization for any cause 14%
- การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด

The geometric mean of the UACR was lower by 19% (95% CI 15-23)

25

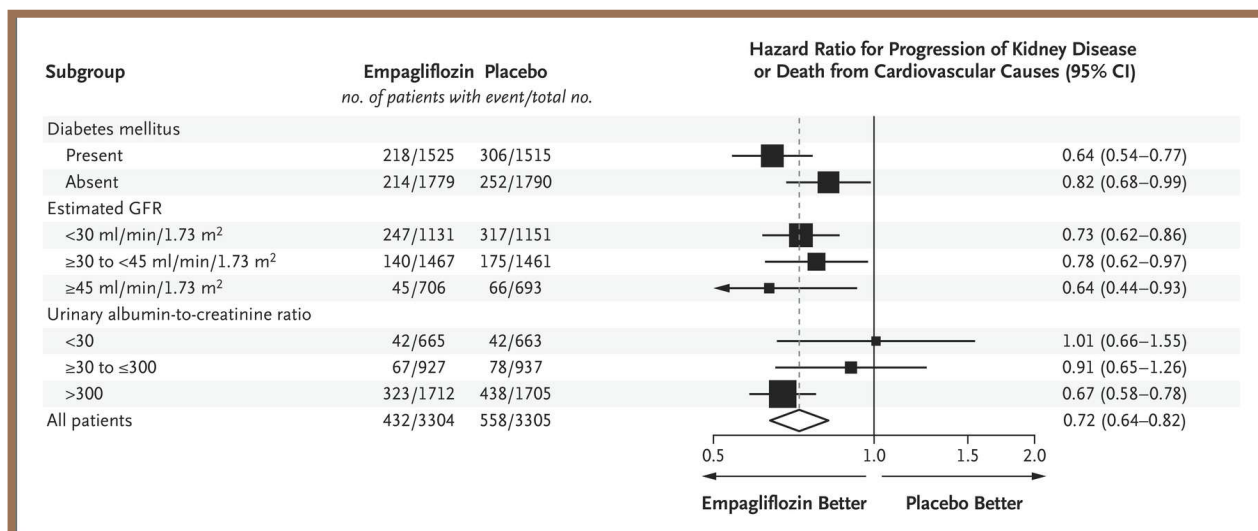
Outcomes : ผลลัพธ์รวมหลัก

ผลลัพธ์ในการศึกษา	CRENDENCE 2019	DAPA-CKD 2020	EMPA-KIDNEY 2022
ผลลัพธ์รวมหลัก			
ยา SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์ /100 คน-ปี)	4.32	4.6	6.85
ยาหลอก (เหตุการณ์ /100 คน-ปี)	6.12	7.5	8.96
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.59–0.82)	0.61 (0.51–0.72)	0.72 (0.64–0.82)
p- value	0.00001	<0.001	<0.001

- Results were consistent among patients **with or without diabetes** and **across** subgroups defined according to **eGFR ranges** (<30, ≥30 to <45, and ≥45).
- Rates of serious adverse events were similar in the two groups.

26

26



77

27

Outcomes : ผลลัพธ์รวมหลัก

ผลลัพธ์ในการศึกษา	CRENDENCE 2019	DAPA-CKD 2020	EMPA-KIDNEY 2022
ผลลัพธ์รวมหลัก			
ยา SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์ /100 คน-ปี)	4.32	4.6	6.85
ยาหลอก (เหตุการณ์ /100 คน-ปี)	6.12	7.5	8.96
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.59–0.82)	0.61 (0.51–0.72)	0.72 (0.64–0.82)
p- value	0.00001	<0.001	<0.001

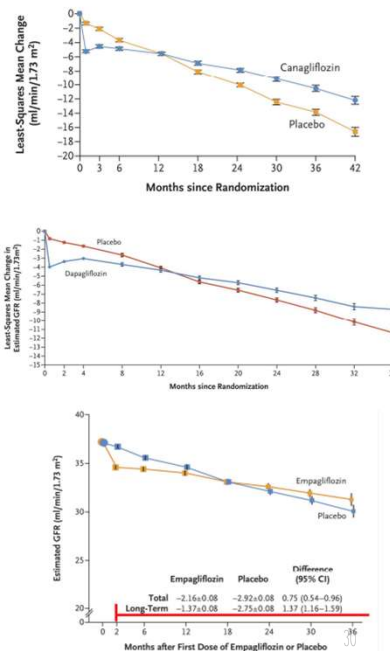
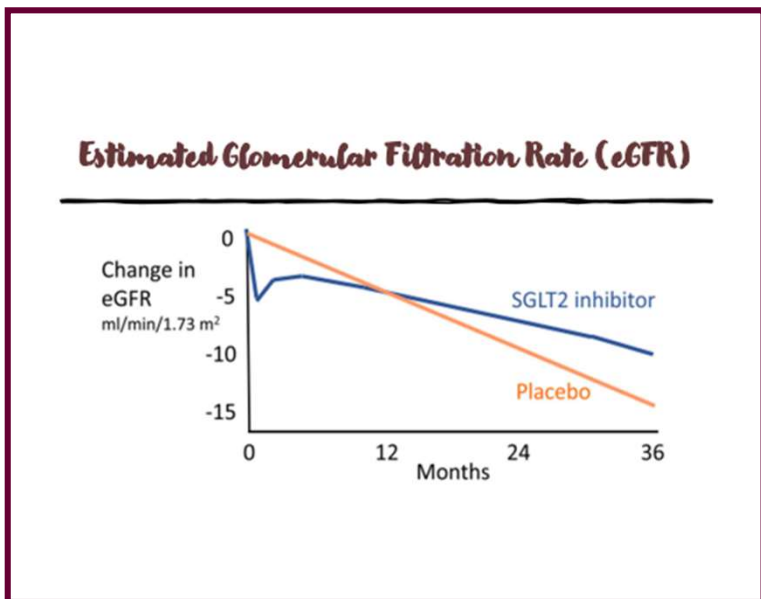
78

28

Outcomes : การเสียชีวิต

ผลลัพธ์ในการศึกษา	CRENDENCE 2019	DAPA-CKD 2020	EMPA-KIDNEY 2022
การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด			
ยา SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์ /100 คน-ปี)	1.90	1.4	0.91
ยาหลอก (เหตุการณ์ /100 คน-ปี)	2.44	1.7	1.06
Hazard ratio (95% CI)	0.78 (0.61–1.00)	0.81 (0.58–1.12)	0.84 (0.60–1.19)
p- value	0.05	N/A	N/A
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ			
ยา SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์ /100 คน-ปี)	2.90	2.2	2.28
ยาหลอก (เหตุการณ์ /100 คน-ปี)	3.50	3.1	2.58
Hazard ratio (95% CI)	0.83 (0.68–1.02)	0.69 (0.53–0.88)	0.87 (0.70–1.08)
p- value	N/A	0.004	0.21

29



30

Renal Mechanisms

- Osmotic diuresis, natriuretic, and hypovolemia
- Tubuloglomerular feedback
- Tubular oxygenation
- Tubular energetics and sodium-hydrogen exchange
- Inflammation and fibrosis
- ...

31

31

Safety

- Increased incidence of genital mycotic infection was observed. ✦
- No increase in serious volume depletion, hypotension, or hypoglycemia was observed in CREDENCE or DAPA-CKD.
- In CREDENCE, the incidence of diabetic ketoacidosis (DKA) was higher with canagliflozin treatment (2.2 versus 0.2 per 1000 patient-year in canagliflozin vs control group, respectively).
- In DAPA-CKD, no cases of DKA were reported in dapagliflozin group.
- In EMPA-KIDNEY, the incidence of DKA was 0.9 versus 0.2 per 1000 patient-year in canagliflozin vs control group, respectively ✦

32

32

Conclusion

- Impressive benefit of SGLT2 inhibitors on hard renal end points in patients with CKD with or without albuminuria regardless of diabetic status has been determined.
- There remains an unmet need to reduce remaining risk in CKD patients.

33

33

CREDESCENCE 2019

- 62.9+9.2 y.o.
- Type 2 DM (HbA1C : 6.5-12%)
- BMI 31.4+6.2 กก./ตร.ม.

DAPA-CKD 2020

- 61.8+12.1 y.o.
- DM 67.6%
- BMI 29.4+6.0 กก./ตร.ม.

EMPA-KIDNEY 2022

- 63.9+13.9 y.o.
- DM 44.5%
- BMI 29.7+6.7 กก./ตร.ม.

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories, description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²), description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

34

34

ทบทวนวรรณกรรม

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล ปีที่ 33 ฉบับที่ 2 (พฤษภาคม-สิงหาคม 2566)

ผลของยาด้านเอสจีแอลทีทูในการป้องกันการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Nephroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors
in Chronic Kidney Disease Patients

เอื้อการย์ ภราดรปัจจัย, ภ.บ. (การบริบาลทางเภสัชกรรม)
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
e-mail: aerkarn@hotmail.com

Ueakan Pharadonpadjai, Pharm.D. (Pharm Care)
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University
e-mail: aerkarn@hotmail.com

สมฤทัย วัชรวิวัฒน์, Pharm.D., อ.ภ.
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผู้รับผิดชอบหลัก e-mail: somratai.v@pharm.chula.ac.th

Somratai Vadcharavivad, Pharm.D., BCP.
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University
Corresponding author,

35



36