

Dlouhodobé účinky empagliflozinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Long-term effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease.

N Engl J Med 2024, Oct 25, doi:10.1056/NEJMoa2409183. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: diabetické onemocnění ledvin – dlouhodobý efekt – empagliflozin – inhibitor SGLT2 – chronické onemocnění ledvin

Ve studii EMPA-Kidney byl prokázán příznivý vliv léčby empagliflozinem na progresi renální insuficience u širokého spektra pacientů s chronickým onemocněním ledvin.¹ V komentované studii byl sledován vývoj onemocnění u pacientů, kteří byli zařazeni ve studii EMPA-Kidney, a po medián dvou let, kdy byla studie pro jasný pozitivní efekt empagliflozinu předčasně ukončena, dále byli sledováni po dobu dalších dvou let. Sledování pacientů po skončení studie probíhalo v 77 % center, která se pro ně dobrovolně rozhodla (v sedmi z původně osmi zemí).

Do sledování mohli být zařazeni všichni přežívající pacienti. Sledování pacienti měli na začátku studie EMPA-Kidney odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) 20–45 ml/min/1,73 m² bez ohledu na albuminurii nebo eGFR 45–90 ml/min/1,73 m² s poměrem albumin/kreatinin ≥ 200 mg/g a museli být na léčbě inhibitory systému renin-angiotenzin (RAS), pokud investigátor nerozhodl, že u nich tato léčba není indikována nebo při ní měli závažné nežádoucí účinky. Pacienti vstupující do sledování po skončení studie museli odevzdat svou studijní medikaci a zůstávali i nadále, stejně jako jejich ošetřující lékaři zaslepení. Ošetřující lékaři mohli pacientům předepsat inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), včetně empagliflozinu, pokud se domnívali, že je indikovaný a byl pro pacienty dostupný. Investigátoři získávali od ošetřujících lékařů každých šest měsíců zprávy o stavu pacientů, včetně aktuální sérové koncentrace kreatininu a užívané medikace (inhibitorů RAS, inhibitorů SGLT2 a inhibitorů mineralokortikoidních receptorů).

Primárním cílovým parametrem byl v tomto poststudijním sledování vliv randomizace k empagliflozinu či placebo v aktivní části studie na dobu do vývoje kom-

pozitu progresu chronického onemocnění ledvin nebo mortality z kardiovaskulárních příčin. Progrese chronického onemocnění ledvin byla definována jako pokles eGFR o alespoň 40 % nebo vývoj chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin nebo trvalý pokles eGFR na méně než 10 ml/min/1,73 m² nebo úmrtí v důsledku selhání ledvin. Sekundárními cílovými parametry byly progresu chronického onemocnění ledvin a cílový parametr složený z terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin a celkové mortality, dále terminální selhání ledvin. Jednotlivé parametry byly také sledovány v předem definovaných podskupinách podle přítomnosti diabetu, úrovně eGFR a poměru albumin/kreatinin a primárního onemocnění ledvin v době randomizace do aktivní části studie.

V letech 2019–2021 bylo do studie EMPA-Kidney randomizováno celkem 6 609 pacientů. Z 6 253 pacientů, kteří ukončili aktivní fázi studie po jejím předčasném ukončení po mediánu dvou let, 1 362 (21,8 %) pacientů nesouhlasilo s další účastí ve sledování nebo nemohlo být sledováno z důvodů uzavření center (zejména v Japonsku). Do sledování tak vstoupilo celkem 4 891 pacientů, kteří byli dále sledováni po medián dvou let. Na konci sledování chyběla potřebná data u 86 (1,8 %) pacientů a sedm pacientů zrušilo svůj souhlas se sledováním v jeho průběhu (0,1 %). Pacienti v dlouhodobém sledování se významně nelišili od pacientů, kteří vstoupili do aktivní části studie. Průměrný věk těchto pacientů v době randomizace činil 63 $\pm$ 14 let, 34 % byly ženy, 56,9 % pacientů nemělo diabetes. Průměrná eGFR dosahovala 36,9 $\pm$ 14,1 ml/min/1,73 m². Střední poměr albumin/kreatinin byl 317 mg/g, 2 393 pacientů mělo tento poměr nižší než 300 mg/g, 71,3 % pa-

cientů mělo primárně nediabetické onemocnění ledvin. V době sledování byl podíl pacientů užívajících inhibitory SGLT2 podobný u pacientů vstupně randomizovaných k empagliflozinu (43 %) a placebo (40 %).

Pacienti, kteří nebyli v době sledování léčeni inhibitorem SGLT2, byli častěji z Asie, měli méně často diabetes, nižší eGFR, vyšší riziko selhání ledvin a méně často dostávali i inhibitor RAS. Užívání inhibitoru RAS v době sledování s časem klesalo, ale zůstalo podobné v obou sledovaných skupinách pacientů (68 %).

Primární složený cílový parametr (progrese CKD nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin) se vyskytl během aktivní fáze a následného sledování u 26,2 % pacientů léčených vstupně empagliflozinem a u 30,3 % pacientů léčených vstupně placebem (relativní riziko = 0,79, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,72–0,87). Relativní riziko složeného primárního cílového parametru bylo pro pacienty pri-

márně randomizované k empagliflozinu významně nižší jak v aktivní fázi studie (0,72, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,64–0,82), tak během dalšího sledování (0,87, 95% CI 0,76–0,99). Benefit empagliflozinu přetrvával zejména v časně době po vysazení (relativní riziko bylo po půlroce 0,60, 95% CI 0,38–0,93 a po roce 0,76, 95% CI 0,60–0,96), po druhém roce byl již rozdíl mezi oběma skupinami nevýznamný (0,90, 95% CI 0,75–1,07). Podobně se chovaly i sekundární cílové parametry, tj. riziko vývoje chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin nebo celkové mortality a mortality z kardiovaskulárních příčin. Relativní efekt léčby empagliflozinem v aktivní části studie byl v době sledování podobný i v podskupinách pacientů na základě přítomnosti diabetu a výše eGFR, resp. poměru albumin/kreatinin v moči a primárního onemocnění ledvin.

Kardiorenální protektivní efekt empagliflozinu tak přetrvával ještě minimálně 12 měsíců po jeho vysazení.

KOMENTÁŘ

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

Komentované sledování ukázalo, že kardiorenální benefit empagliflozinu přetrvává (v poněkud menší intenzitě) ještě přibližně jeden rok po jeho vysazení, i když časem klesal a nejvýraznější byl v prvních šesti měsících po vysazení empagliflozinu. Mechanismus přetrvávajícího benefitu empagliflozinu není úplně jasný. V aktivní fázi studie (na léčbě empagliflozinem) mohlo být hlavním renoprotektivním mechanismem snížení glomerulární hyperfiltrace, a tím i glomerulárního tlaku s pozitivním efektem na zachování vyššího počtu nepoškozených nefronů, bylo ale jasně prokázáno, že hemodynamický efekt (pokles glomerulární hyperfiltrace) zcela vymizel do přibližně čtyř týdnů, a těžko tak může vysvětlit přetrvávající přínos pro vývoj chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin.

Pacienti, u nichž nebyla v rámci otevřeného sledování jejich ošetřujícími lékaři indikována léčba empagliflozinem, měli vyšší riziko progrese vývoje chronického selhání ledvin. To, že ošetřující lékaři (přes pozitivní data z aktivní fáze studie EMPA-Kidney) indikovali empagliflozin v době otevřeného sledování jen u části svých pacientů, ukazuje, že je část lékařů k efektu empagliflozinu u pacientů s pokročilou renální insuficiencí

neadekvátně skeptická, částečně zřejmě na základě současných doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), která zdůrazňují potřebu vyšší míry dokladů pro renoprotektivitu u pacientů s CKD a albuminurií.³ Kardiorenální benefit empagliflozinu (včetně efektu na progresi CKD a vývoj eGFR) byl ale na konci doby otevřeného sledování v komentované studii stejný u pacientů s albuminurií a bez albuminurie, u pacientů s různou úrovní renální funkce a přítomností nebo bez přítomnosti diabetu v souladu s předchozími analýzami potenciálního dlouhodobého účinku empagliflozinu.^{3,4}

Sledování přineslo důležitá data o dlouhodobém efektu léčby empagliflozinem na vývoj chronického onemocnění ledvin, včetně přetrvávajícího (ale pomalu odeznívajícího) efektu po jeho vysazení bez ohledu na vstupní parametry (výši albuminurie, úroveň eGFR a přítomnost/nepřítomnost) diabetu. Zároveň sledování ukázalo na zatím nedostatečnou penetraci léčby, u významné části pacientů, kteří by z léčby mohli mít užitek, nebylo podávání empagliflozinu ošetřujícími lékaři indikováno.

Studie ukázala, že dlouhodobá léčba empagliflozinem je dobře tolerována a účinná a měla by být zpřístupněna co největšímu počtu pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

LITERATURA

1. EMPA-Kidney Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–127.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105:S117–S314.
3. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary

analysis from the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:39–50.

4. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:51–60.