

Empagliflozin zpomaluje progresi renální insuficience u širokého spektra pacientů s chronickým onemocněním ledvin

EMPA-Kidney Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease.

N Engl J Med 2022 Nov 4, doi: 10.1056/NEJMoa2204233.

KLÍČOVÁ SLOVA: empagliflozin - chronické onemocnění ledvin - inhibitor SGLT2 - kardiovaskulární komplikace - progresse CKD

Recentní studie ukázaly, že je možné u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin potencovat příznivý efekt inhibice systému renin-angiotenzin na progresi chronického onemocnění ledvin (CKD) inhibitorem sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) kanagliflozinem (studie CREDENCE)¹ nebo inhibitorem mineralokortikoidního receptoru finerenonem (studie FIDELIO-DKD).² Blokáda systému renin-angiotenzin byla donedávna jedinou léčbou s prokázaným efektem na progresi chronické renální insuficience u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin. Ve studii DAPA-CKD³ však dapagliflozin ovlivnil progresi chronického onemocnění ledvin nejen u diabetiků 2. typu, ale i u nediabetiků. Všechny tyto studie již byly v Postgraduální nefrologii komentovány.

Albuminurie je u pacientů s CKD nejen rizikovým faktorem progresse renální insuficience, ale i zvýšené kardiovaskulární morbidity a mortality. Většina nediabetiků s chronickým renálním onemocněním má ale poměr albumin/kreatinin < 30 mg/mmol (nemá tedy ani „mikroalbuminurii“),⁴ a přesto jejich onemocnění může progredovat do terminálního selhání ledvin. Pro tuto skupinu pacientů jsme zatím neměli ohledně možného příznivého efektu inhibitorů SGLT2 žádná data, protože do studie DAPA-CKD³ byli zařazeni jen pacienti s poměrem albumin/kreatinin < 20 mg/mmol (což odpovídá přibližně 200 mg/24 hodin). Podobně byla dosud k dispozici velmi omezená data pro renoprotektivní efekt inhibitorů SGLT2 u pacientů s velmi nízkou odhadovanou glomerulární filtrací (< 30 ml/min/1,73 m²).

Studie EMPA-KIDNEY (Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin) si dala za cíl posoudit účinnost a bezpečnost inhibitoru SGLT2 empagliflozinu

na progresi renální insuficience a kardiovaskulární morbiditu/mortalitu u širokého spektra pacientů s chronickým onemocněním ledvin (diabetiků i nediabetiků, včetně pacientů s nízkou albuminurií a nízkou glomerulární filtrací).

EMPA-KIDNEY byla randomizovaná, placebem kontrolovaná studie probíhající ve 241 centrech v osmi zemích v různých částech světa, konkrétně v Severní Americe, Evropě a východní Asii.⁵

Do studie byli zařazeni pacienti s chronickým onemocněním ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR – dle rovnice CKD-EPI) 20–45 ml/min/1,73 m² bez ohledu na albuminurii nebo pacienti s odhadovanou glomerulární filtrací 45–90 ml/min/1,73 m² a albuminurií alespoň 200 mg/g kreatininu (tj. cca 20 mg/mmol kreatininu). Pacienti zařazení do studie měli užívat průměrnou dávku inhibitoru systému renin-angiotenzin, ale do studie mohli být zařazení také, když investigátor nepokládal léčbu inhibitorem systému renin-angiotenzin za indikovanou nebo pacienti inhibitoru systému renin-angiotenzin netolerovali. Zařazení mohli být pacienti s diabetem i bez diabetu, ale ze studie byli vyloučeni pacienti s autozomálně dominantním polycystickým onemocněním ledvin.

Před randomizací podstoupili všichni pacienti prerandomizační „run-in“ fázi trvající alespoň šest týdnů, ve které všichni užívali jednu tabletu placeba denně. Po této době byli pacienti splňující vstupní kritéria randomizováni k léčbě empagliflozinem (10 mg jednou denně) nebo placebem.

Primárním sledovaným parametrem byl vývoj progresse chronického onemocnění ledvin nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Progrese chronického onemocnění ledvin byla definována jako nutnost zahájit náhradu funkce led-

vin dialýzou nebo transplantací nebo trvalý pokles eGFR pod 10 ml/min/1,73 m², trvalý pokles eGFR (vzhledem ke vstupní hodnotě) o 40 % nebo úmrtí z renálních příčin. Hlavními sekundárními sledovanými parametry byly kompozit hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin; hospitalizace z jakékoli příčiny (první nebo opakovaná) a celková mortalita. Dalšími sekundárními sledovanými parametry byly progresse chronického onemocnění ledvin, mortalita z kardiovaskulárních příčin a kompozit vývoje terminálního chronického selhání ledvin a mortality z kardiovaskulárních příčin.

V protokolu bylo specifikováno, že jediná formální „interim“ analýza účinnosti léčby proběhne, až se u 150 pacientů vyvine terminální selhání ledvin. Studie mohla být předčasně zastavena z důvodu jasné účinnosti, pokud byly splněny předem definované dvě podmínky (snížení rizika vývoje primárního sledovaného parametru o 22,2 % na hladině významnosti < 0,0017 a snížení rizika vývoje terminálního selhání ledvin nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin také o 22,2 % na hladině významnosti < 0,05) na základě „intention-to-treat“ analýzy (zahrnující všechny pacienty, kteří začali užívat studijní medikaci).

Do studie bylo randomizováno 6 609 pacientů průměrného věku 63,8 roku, 33,2 % pacientů byly ženy, 54 % pacientů nemělo diabetes. Průměrná eGFR představovala 37,3 ± 14,5 ml/min/1,73 m², 34,5 % mělo eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Střední albuminurie představovala 329 mg/g kreatininu a 48,3 % pacientů mělo albuminurii ≤ 300 mg/g kreatininu (tj. < cca 30 mg/mmol kreatininu).

Dne 7. března 2022 rozhodl nezávislý DSMB (Data and Safety Monitoring Board), že po dosažení primárního sledovaného parametru u 624 pacientů byly obě „účinnostní“ podmínky pro předčasné zastavení studie splněny. Střední doba sledování byla v době ukončení sledování pacientů ve studii (5. 7. 2022) dva roky. Studii ukončilo 99,1 % pacientů, kteří buď absolvovali poslední klinickou vizitu, nebo zemřeli v průběhu studie; 16,9 % pacientů léčených empagliflozinem a 19,4 % pacientů v placebové větvi přerušilo v průběhu studie léčbu, ale jen méně než 1 % z důvodu užívání nestudijního inhibitoru SGLT2.

Primární sledovaný parametr (progrese chronického onemocnění ledvin nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin) se vyskytl u 13,1 % pacientů léčených empagliflozinem a u 16,9 % pacientů v placebové větvi (snížení rizika o 28 %, $p < 0,001$). Pacienti léčení empagliflozinem měli významně nižší riziko hospitalizace z jakékoli příčiny (24,8 hospitalizace vs. 29,2 hospitalizace na 100 patientských let, snížení rizika o 14 %, $p < 0,003$).

Empagliflozin neměl statisticky významný vliv na snížení rizika sledovaného parametru složeného z hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin (4 % vs. 4,6 %, snížení rizika 16 %, $p = 0,15$) ani na celkovou mortalitu (4,5 % vs. 5,1 %, snížení rizika 13 %, $p = 0,21$).

Empagliflozin snížil statisticky významně (o 29 %) riziko progresse chronického onemocnění ledvin a také sledovaný parametr složený z vývoje terminálního chronického selhání ledvin a mortality z kardiovaskulárních příčin (o 27 %).

Účinek empagliflozinu byl ohledně primárního sledovaného parametru i hlavních sekundárních sledovaných parametrů (včetně progresse chronického onemocnění ledvin) konzistentní v předem definovaných klíčových podskupinách, zejména u diabetiků a nediabetiků a pacientů s různou úrovní eGFR v době randomizace. Efekt empagliflozinu se zdál být o něco větší u pacientů s vyšším poměrem albumin/kreatininu.

Roční rychlost poklesu eGFR v placebové větvi byla v průběhu studie konstantní. U pacientů léčených empagliflozinem došlo k očekávanému akutnímu poklesu eGFR a poté se rychlost poklesu eGFR ve srovnání s placebovou větvi statisticky významně zpomalila. „Chronický“ pokles eGFR (s vynecháním časného poklesu) byl u pacientů léčených empagliflozinem o 1,37 ml/min/1,73 m²/rok pomalejší, a to ve všech hlavních predefinovaných podskupinách, včetně pacientů s nízkou albuminurií.

Rozdíly v rychlosti poklesu eGFR mezi empagliflozinovou a placebovou větvi byly větší u pacientů s vyšší ztrátou eGFR (tj. u pacientů s vyšší vstupní eGFR a vyšší vstupní albuminurií).

V žádné podskupině pacientů léčených empagliflozinem nebyla ve srovnání s placebem vyšší celková mortalita ani kardiovaskulární mortalita či morbidita. Ketoacidóza se vyskytla jen u šesti pacientů léčených empagliflozinem a u jednoho pacienta na placebo. Amputace dolních končetin se vyskytly u 28 pacientů léčených empagliflozinem a u 19 pacientů na placebo. Mezi oběma větvemi nebyl žádný rozdíl ve výskytu infekcí močových cest, hyperkalemie, akutního poškození ledvin, symptomatické dehydratace, poškození jater nebo fraktur. Celkový počet závažných nežádoucích příhod byl v obou větvích srovnatelný.

Pacienti léčení empagliflozinem měli ve srovnání s pacienty na placebo o 19 % nižší albuminurii a také mírně nižší hmotnost (−0,9 ± 0,1 kg), systolický (−2,6 ± 0,3 mm Hg) a diastolický (−0,5 ± 0,2 mm Hg) krevní tlak a glykovaný hemoglobin (−0,39 mmol/mol).

KOMENTÁŘ

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

V komentované studii EMPA-KIDNEY empagliflozin snížil u pacientů s chronickým onemocněním ledvin v širokém

rozmezí příčin chronického onemocnění ledvin, albuminurie a glomerulární filtrace riziko progresse chronického onemocnění

ledvin a mortality z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s placebem o 28 %.

Efekt empagliflozinu byl srovnatelný u diabetiků a nediabetiků a byl prokázán i u pacientů s výrazně sníženou eGFR až do cca 20 ml/min/1,73 m². Současně empagliflozin snížil statisticky významně riziko hospitalizace z jakýchkoliv příčin o 14 %.

Vliv inhibitorů SGLT2 na progresi chronického onemocnění a mortalitu z kardiovaskulárních příčin byl kvantitativně podobný ve většině studií primárně kardiovaskulárních i dvou primárně renálních (CREDENCE a DAPA-CKD, 2020).^{1,3}

Studie CREDENCE zahrnovala jen pacienty s diabetem 2. typu a poměrem albumin/kreatinin < 300 mg/g kreatininu a eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Studie DAPA-CKD sice zahrnuje i pacienty s nediabetickým chronickým onemocněním ledvin, ale zařazení pacienti museli mít albuminurii alespoň 200 mg/g kreatininu a eGFR 25–75 ml/min/1,73 m².

Ve studii EMPA-KIDNEY bylo 3 569 pacientů bez diabetu a 2 282 pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m², zatímco ve studii DAPA-CKD bylo jen 1 398 pacientů bez diabetu a 624 pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

U 3 192 pacientů (48,3 %) s poměrem albumin/kreatinin < 300 mg/g kreatininu byl výskyt primárního sledovaného parametru nízký, protože v této skupině progreduje chronické onemocnění ledvin pomaleji než u pacientů s vysokou albuminurií.

Empagliflozin ale snížil (v prespecifikované exploratorní analýze) statisticky významně rychlost ztráty eGFR i u pacientů nejen s poměrem albumin/kreatinin < 300 mg/g kreatininu, ale dokonce i u pacientů s poměrem albumin/kreatinin < 30 mg/g kreatininu. Efekt na zpomalení rychlosti ztráty eGFR se může

v této nízkorizikové skupině projevit až po době delší, než byla průměrná doba sledování ve studii EMPA-KIDNEY (dva roky).

Hlavním přínosem komentované studie je její velikost, široká vstupní kritéria a také vysoký podíl pacientů, které se podařilo udržet ve studii. Hlavní limitací studie je nižší než předpokládaný počet kardiovaskulárních příhod, jehož důsledkem byla nižší statistická síla pro sekundární a terciární kardiovaskulární cílové ukazatele. Nicméně i za této situace byl vliv empagliflozinu na kardiovaskulární cílové ukazatele konzistentní s efektem inhibitorů SGLT2 v jiných studiích.

Metaanalýza studií u pacientů s chronickým onemocněním ledvin⁶ ukázala, že inhibitory SGLT2 snížily riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 14 % a riziko hospitalizace pro srdeční selhání nebo mortality z kardiovaskulárních příčin o 23 %.

Ve studii EMPA-KIDNEY snížil empagliflozin riziko progresy chronického onemocnění ledvin nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin u širokého spektra pacientů s chronickým onemocněním ledvin v riziku progresy, včetně pacientů bez diabetu a s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 30 ml/min/1,73 m² a pacientů s (velmi) nízkou albuminurií. Nové guidelines KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)⁷ pro léčbu diabetického onemocnění ledvin (KDIGO Diabetes Work Group, 2020) doporučují léčbu inhibitorem SGLT2 u všech pacientů s diabetickým onemocněním ledvin. Tato doporučení bude nyní třeba rozšířit i na pacienty s nediabetickým chronickým onemocněním ledvin. Ze strany nefrologů bude třeba vyvinout maximální úsilí, aby se léčba inhibitorem SGLT2 ke všem pacientům s progresivní formou chronického onemocnění ledvin dostala.

LITERATURA

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295–2306.
2. 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.
3. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1436–1446.
4. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382:260–272.
5. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-Kidney trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1317–1329.
6. Staplin N, Haynes R, Mayne K, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788–1801.
7. KDIGO Diabetes Work Group: KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020;98(4S):S1–S115.