

Empagliflozín u pacientov s chronickou chorobou obličiek: výsledky štúdie EMPA-KIDNEY a ich význam pre klinickú prax

Empagliflozin in patients with chronic kidney disease: results of the EMPA-KIDNEY trial and implications for clinical practice

Peter Novodvorský^{1,2,3}

¹Metabolické centrum s.r.o., Trenčín

²Centrum Diabetologie IKEM, Praha

³Department of Oncology and Metabolism, Medical School, University of Sheffield, United Kingdom

Súhrn

Chronická obličková choroba (CKD – Chronic Kidney Disease) je definovaná poklesom glomerulárnej filtrácie (eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate), albuminúriou, alebo obomi z uvedených príznakov. CKD celosvetovo postihuje viac ako 850 miliónov pacientov. Diabetes mellitus (DM) predstavuje jeden z hlavných etiologických agens CKD, ale tiež platí, že u väčšiny pacientov s CKD nie je prítomná diagnóza DM. Empagliflozín je inhibítor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), ktorého kardiovaskulárne (KV) benefity boli potvrdené vo viacerých veľkých klinických štúdiách. Štúdia EMPA-KIDNEY skúmala efekt empagliflozínu v dávke 10 mg/deň vs placebo na primárny kompozitný ukazovateľ progresie CKD (definovaný ako rozvoj terminálneho štádia CKD s trvalou potrebou dialýzy alebo transplantáciou obličky, trvalé zníženie eGFR < 10 ml/min/1,73 m², trvalé zníženie eGFR o ≥ 40 % oproti východiskovým hodnotám, alebo smrť z renálnych príčin) a úmrtia z KV-príčin. Do štúdie boli zaradení pacienti so širokou škálou hodnôt eGFR (≥ 20 až < 90 ml/min/1,73 m²) a albuminúrie (normoalbuminúria až makroalbuminúria), ako aj rôznorodej etiológie CKD. V článku diskutujem hlavné aspekty a výsledky štúdie EMPA-KIDNEY a jej význam pre klinickú prax.

Kľúčové slová: chronická obličková choroba – diabetes mellitus 2. typu – empagliflozín – inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i)

Summary

Chronic kidney disease (CKD) is defined by the decrease of estimated glomerular filtration rate (eGFR) or the presence of albuminuria, or both and globally affects > 850 million people. Diabetes is one of the leading causes of CKD, but, on the other hand, the majority of people with CKD do not have diabetes. Empagliflozin is a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) with cardiovascular benefits proven by several large clinical trials. EMPA-KIDNEY trial examined the effect of empagliflozin (10 mg/day) vs placebo on the primary composite outcome of CKD progression (defined as end-stage kidney disease, a sustained decrease in eGFR to < 10 ml/min/1.73 m², a sustained decrease in eGFR of ≥ 40 % from baseline or death from renal causes) or death from cardiovascular causes. In this article, I discuss the major aspects and outcomes of the EMPA-KIDNEY trial and its implications for clinical practice.

Key words: chronic kidney disease (CKD) – empagliflozin – sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) – type 2 diabetes

✉ MUDr. Peter Novodvorský, PhD., MRCP | p.novodvorsky@sheffield.ac.uk | www.sheffield.ac.uk

Doručené do redakcie | Received 00. 00. 2023

Prijaté po recenzii | Accepted 23. 3. 2023

Úvod

Chronická obličková choroba (CKD – Chronic Kidney Disease) je definovaná poklesom glomerulárnej filtrácie, albuminúriou, alebo obomi z uvedených príznakov [1]. CKD postihuje približne každého 10. dospelého človeka, čo globálne predstavuje viac ako 850 miliónov pacientov. Jedná sa teda o ochorenie s vysokou prevalenciou a globálnym spoločenským významom [2]. CKD je považovaná za marker kardiovaskulárneho (KV) rizika a celkového zdravotného stavu pacienta a častokrát sa vyskytuje u polymorbídnych pacientov s prítomným KV-ochorením (KVO), obezitou alebo diabetes mellitus (DM). Celosvetová mortalita priamo asociovaná s CKD je odhadovaná na 5–10 miliónov úmrtí za rok [3]. Najčastejším etiologickým faktorom CKD sú v rozvinutých krajinách sveta DM a artériová hypertenzia. V iných častiach sveta, ako Ázia alebo Afrika, prevládajú glomerulonefritída, chronické intersticiálne nefritída a iné alebo neznáme príčiny [1]. K epidemiologickým charakteristikám CKD je z pohľadu diabetológa ešte potrebné uviesť, že CKD je prítomná u približne polovice dospelých populácie ľudí s DM 2. typu (DM2T) [4]. Tiež ale platí, že u väčšiny (50–70 %) pacientov s CKD nie je prítomná diagnóza DM [1]. Z uvedených dát vyplýva, že prevencia progresie CKD spojená z redukciami KV-rizika a mortality má globálny medicínsky význam a potenciál výrazne ovplyvniť prognózu a kvalitu života ľudí s DM.

Empagliflozín je inhibítor sodíkovo-glukózového ko-transportéra 2 (SGLT2i – Sodium-GLucose co-Transporter 2 inhibitor), ktorý bol primárne vyvinutý ako perorálne antidiabetikum, ktoré znižuje glykémiu pomocou mechanizmu blokácie spätného vychytávania glukózy

z primárneho moču v obličkovom nefróne [5]. Neskôr sa ukázalo, že benefity empagliflozínu výrazne presahujú jeho glykémiu znižujúci efekt. Štúdia EMPA-REG OUTCOME poukázala na KV-benefit empagliflozínu u pacientov s DM2T a prítomným KVO [6]. Pozitívny účinok empagliflozínu na KV-mortalitu a prognózu srdcového zlyhávania (SZ) u pacientov s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (EF LK) aj bez redukovanej EF LK bez ohľadu na prítomnosť diagnózy DM bol následne preukázaný v klinických štúdiách EMPEROR-Reduced [7] a EMPEROR-Preserved [8]. Tieto dáta viedli k zmene SPC (Summary of Product Characteristics) pre empagliflozín, ktorý je okrem manažmentu DM2T od marca 2022 indikovaný aj pre manažment symptomatického chronického SZ bez ohľadu na hodnotu EF LK a bez ohľadu na prítomnosť DM. Následne sa od augusta 2022 rošírili aj slovenské indikačné obmedzenia pre empagliflozín, zatiaľ len pre SZ s redukovanou EF LK [9].

EMPA-KIDNEY – racionálne pre uskutočnenie štúdie

Analýza dát z EMPA-REG OUTCOME ukázala, že empagliflozín v tejto štúdii, okrem KV-benefitu, tiež znížil výskyt kompozitného renálneho endpointu (zdvojnásobenie sérového kreatinínu, progresia do makroalbuminúrie, potreba dialýzy alebo smrť z renálnych príčin) o 39 % (výskyt u 18,8 % účastníkov štúdie na placebe a u 12,7 % pacientov na empagliflozíne: HR 0,61; 95% CI 0,53–0,70; $p < 0,001$). Z hľadiska jednotlivých komponentov došlo k redukcii progresie do makroalbuminúrie o 38 %, k redukcii zdvojnásobenia sérového kreatinínu o 44 % a k redukcii potreby dialýzy o 55 % [10]. Nefroprotektívny

Tab. | EMPA-KIDNEY zahŕňa populáciu s najširším spektrom CKD, s aj bez DM2T, s aj bez albuminúrie. Upravené podľa [15]

		štádium albuminúrie, opis a rozpätie [mg/g]		
		A1	A2	A3
		normálna až mierne zvýšená	stredne zvýšená	závažne zvýšená
		< 30	30–300	> 300
rozpätie kategórie eGFR (ml/min/1,73 m ²)	G1	≥ 90		
	G2	60–89		
	G3a	45–59		
	G3b	30–44		
	G4	15–29		
	G5	< 15		

populácia v štúdii EMPA-KIDNEY
eGF ≥ 20 do < 45 ml/min/1,73 m²
alebo
eGF 45–90 ml/min/1,73 m²
a UACR ≥ 200 mg/g

■ nízke riziko ■ stredne zvýšené riziko ■ vysoké riziko ■ veľmi vysoké riziko

DM2T – diabetes mellitus 2. typu eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate/vypočítaná glomerulárna filtrácia
UACR – Urine Albumin-Creatinine Ratio/pomer albumín kreatinín

efekt SGLT2i kanagliflozínu u pacientov s DM2T a CKD (eGFR > 30 ml/min/1,73 m²) s makroalbuminúriou (UACR/pomer močového albumínu a kreatinínu > 300 mg/g) bol preukázaný v štúdiu CREDENCE [11]. Ďalší z SGLT2i, dapagliflozín, preukázal v štúdiu DAPA-CKD nefroprotektívitu už na širšom spektre pacientov s CKD (eGFR 25–75 ml/min/1,73 m², pričom eGFR < 30 ml/min/1,73 m² bolo prítomné u 624/4 304, resp. 14,5 % pacientov), s rôznou mierou albuminúrie (UACR > 200 mg/g) a prítomnosťou DM2T u približne dvoch tretín účastníkov štúdie (2 906/4 304, resp. 67,5 %) [12].

Aj na základe týchto dát si štúdia EMPA-KIDNEY dala za cieľ vyhodnotiť efekt empagliflozínu na renálne ukazovatele v širokom spektre pacientov s rôznymi štádiami CKD podľa odhadovanej miery glomerulárnej filtrácie (eGFR) a výšky albuminúrie (tab), ako aj s ohľadom na prítomnosť alebo absenciu diagnózy diabetu tak, aby charakteristiky štúdijskej populácie reflektovali epidemiológiu CKD. Pre detailnú charakteristiku dizajnu štúdie, inklúzných a exklúzných kritérií, štúdijskej populácie ako aj samotných výsledkov štúdie odkazujem čitateľa na príslušné originálne publikácie [13–15]. V nasledujúcich riadkoch ponúkam zhrnutie najdôležitejších informácií ohľadom štúdie EMPA-KIDNEY a diskutujem jej význam pre klinickú prax.

Dizajn, inklúzne a exklúzne kritéria a endpointy štúdie

Jednalo sa o medzinárodnú (8 krajín, 241 centier), dvojito zaslepenú, randomizovanú klinickú štúdiu (RCT – Randomized Clinical Trial) za účelom zistenia efektu empagliflozínu na progresiu CKD a KVO. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 pre podávanie empagliflozínu v dávke 10 mg/deň alebo podávanie placebo. Do štúdie boli zaradení pacienti s aj bez diagnózy DM a so širokým spektrom závažnosti CKD, a to konkrétne s eGFR ≥ 20 až < 45 ml/min/1,73 m² bez ohľadu na prítomnosť alebo mieru albuminúrie, alebo pacienti s eGFR ≥ 45 až < 90 ml/min/1,73 m² a prítomnou albuminúriou definovanou hodnotou UACR ≥ 200 mg/g (tab). Pacienti museli užívať klinicky relevantnú dávku inhibítorov renín-angiotenzínového systému, okrem prípadov ich intolerancie alebo kontraindikácie. Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti po transplantácii obličiek a pacienti s polycystickou chorobou obličiek. Primárnym endpointom bol kompozitný ukazovateľ progresie CKD (definovaný ako rozvoj terminálneho štádia CKD s trvalou potrebou dialýzy alebo transplantáciou obličky, trvalé zníženie eGFR < 10 ml/min/1,73 m², trvalé zníženie eGFR o ≥ 40 % oproti východným hodnotám, alebo smrť z renálnych príčin) a úmrtia z KV-príčin [14]. Medzi hlavné sekundárne endpointy patrili kompozitný ukazovateľ zložený z hospitalizácie pre SZ a smrť z KV-prí-

čin, ďalej hospitalizácia z akýchkoľvek príčin a smrť z akýchkoľvek príčin. Ďalšími sekundárnymi endpointami boli progresia CKD, smrť z KV-príčin a kompozitný ukazovateľ rozvoja terminálneho štádia CKD a smrť z KV-príčin. Sledovali sa tiež bezpečnostné ukazovatele. Predom špecifikované analýzy primárneho endpointu podľa podskupín zahŕňali analýzy podľa prítomnosti diabetu, hodnoty eGFR a hodnoty UACR.

Základné charakteristiky populácie

Celkovo bolo analyzovaných 6 609 účastníkov. Základné charakteristiky boli uvedené pre obe ramená štúdie oddelene a pochopiteľne sa od seba výrazne neodlišovali. Priemerný ± SD vek bol 63,9 ± 13,9 (empagliflozín), resp. 63,8 ± 13,9 (placebo) rokov a ženy tvorili 33,2 % (empagliflozín), resp. 33,1% (placebo) účastníkov. DM2T bol prítomný u približne 46 % pacientov v oboch ramenách štúdie a anamnézu KVO mala približne štvrtina účastníkov – 26,1 % v empagliflozínovom ramene a 27,4 % v placebovom ramene štúdie. Z hľadiska etiológie bol DM príčinou CKD približne u tretiny, glomerulopatie (vrátane IgA nefropatie) u približne štvrtiny a hypertenzná a vaskulárne nefropatie u približne 20 % účastníkov štúdie. Je ešte potrebné uviesť distribúciu účastníkov podľa hodnoty eGFR a UACR. U približne tretiny účastníkov bola eGFR < 30 ml/min/1,73 m² a u ďalších približne 45 % to bolo medzi 30–45 ml/min/1,73 m², zvyšok tvorili účastníci s eGFR > 45 ml/min/1,73 m². Čo sa albuminúrie týka, normoalbuminúria (UACR < 30 mg/g) bola prítomná u približne 20 %, mikroalbuminúria (UACR 30–300 mg/g) u 30 % a makroalbuminúria (UACR > 300 mg/g) u približne 50 % účastníkov štúdie.

Výsledky

Štúdia EMPA-KIDNEY bola po mediánovom sledovaní 2,0 rokov na základe preukázateľného benefitu empagliflozínu predčasne ukončená. Výskyt primárneho kompozitného endpointu bol zaregistrovaný u 432 z 3 304 (13,1 %) účastníkov na empagliflozíne a u 558 z 3 305 (16,9 %) účastníkov na placebe (graf). Empagliflozín tak redukoval výskyt primárneho kompozitného endpointu o 28 % (HR 0,72; 95% CI 0,64–0,82; p < 0,001) [15]. Podstatné je tiež konštatovanie, že efekt empagliflozínu na výskyt primárneho kompozitného endpointu bol signifikantný bez ohľadu na etiológiu CKD (teda aj bez ohľadu na prítomnosť alebo absenciu diagnózy DM) a v celom spektre sledovaných hodnôt eGFR. Efekt empagliflozínu na redukciiu výskytu primárneho kompozitného endpointu bol signifikantný u pacientov s makroalbuminúriou, ale nebol signifikantný u mikroalbuminurických a normoalbuminurických pacientov. Keď sa ale hodnotila rýchlosť progresie CKD (rýchlosť

poklesu eGFR), po iníciaľnom poklese eGFR bol už efekt empagliflozínu signifikantný bez ohľadu na prítomnosť alebo hodnotu albuminúrie. Zo sekundárnych cieľových ukazovateľov empagliflozín signifikantne znížil riziko hospitalizácie z akejkoľvek príčiny o 14 % (HR 0,86; 95% CI 0,78–0,95; $p = 0,003$), progresie CKD o 29 % (HR 0,71; 95% CI 0,62–0,81) a kompozitného endpointu rozvoja terminálneho štádia CKD a smrti z KV-príčin o 27 % (HR 0,73; 95% CI 0,59–0,89).

Výskyt väčšiny závažných nežiaducich účinkov, vrátane urogenitálnych infekcií a dehydratácie bol v oboch ramenách štúdie porovnateľný, pri empagliflozín bol zaregistrovaný numericky vyšší výskyt diabetickej ketoacidózy a amputácií dolných končatín.

Súhrn a význam pre klinickú prax

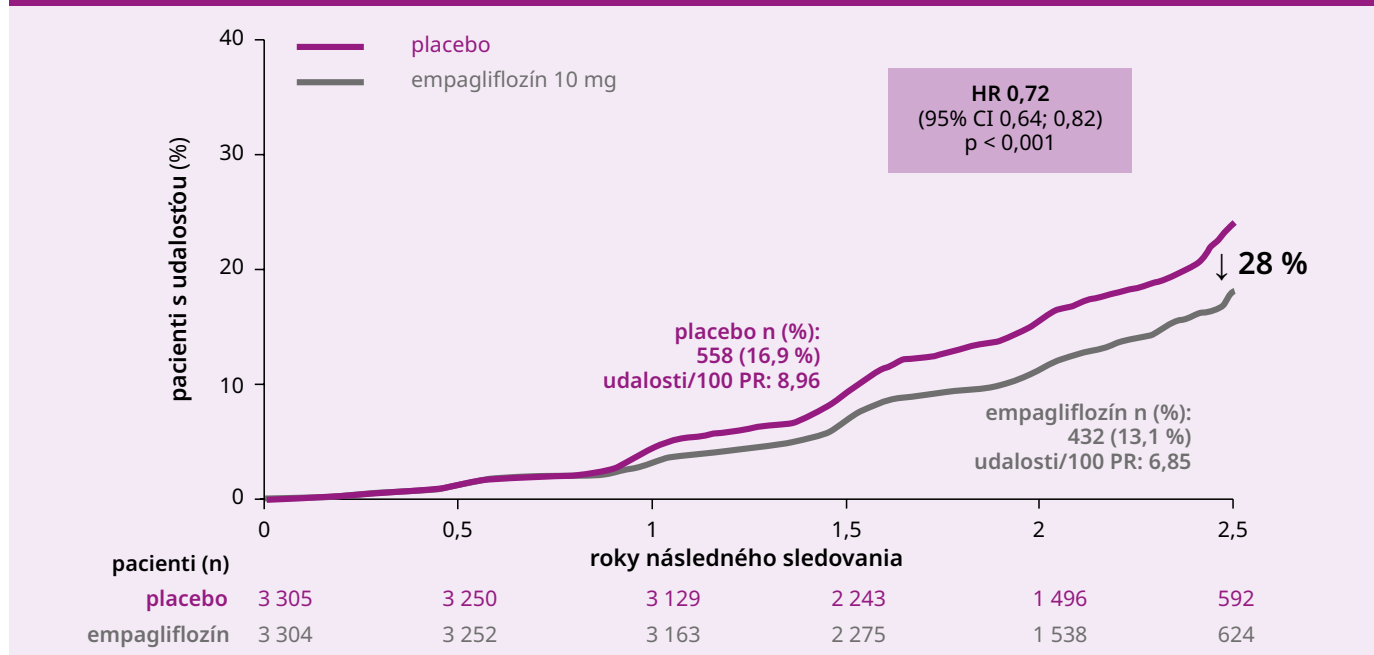
Štúdia EMPA-KIDNEY ukázala, že podávanie empagliflozínu viedlo u pacientov so širokou škálou hodnôt eGFR (≥ 20 až < 90 ml/min/1,73 m²) a albuminúrie, ako aj rôznorodej etiológie CKD k redukcii primárneho kompozitného ukazovateľa progresie CKD alebo úmrtia z KV-príčin o 28 %. Efekt empagliflozínu nebol závislý od prítomnosti diagnózy DM, ktorý bol prítomný len u menej ako polovice účastníkov štúdie. EMPA-KIDNEY bola prvá „renálna“ štúdia SGLT2i, ktorá zahrnila aj pacientov s hodnotami UACR < 200 mg/g, približne pätina účastníkov štúdie bola dokonca normoalbuminurická (UACR

< 30 mg/g). Táto štúdia tiež zahrnila významné množstvo pacientov s hodnotou eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Populácia EMPA-KIDNEY tak mala oproti štúdiám podobného charakteru v dôsledku nižšej prevalence diabetu a KVO, a naopak výraznejšieho zastúpenia pacientov s nízkou mierou albuminúrie celkovo nižšie absolútne riziko progresie CKD ako aj riziko KV-morbidity a mortality. Výrazne pozitívne výsledky empagliflozínu (s ohľadom na primárny kompozitný ukazovateľ) v tejto populácii tak majú silnú výpovednú hodnotu a značne rozširujú „evidence base“ pre renoprotektívny efekt empagliflozínu pre širokú škálu pacientov s CKD. V blízkej budúcnosti tak môžeme očakávať jeho širšie klinické použitie v týchto indikáciách.

Literatúra

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet 2013; 382(9888): 260–272. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)>.
2. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. Kidney Int 2019; 96(5): 1048–1050. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.012>>.
3. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. Bull World Health Organ 2018; 96(6): 414–422D. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.206441>>.
4. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease.

Graf | Empagliflozín znižuje progresiu CKD alebo úmrtie z KV-príčin konzistentne u pacientov s/bez diabetu, v celom spektre eGFR a etiológií CKD. Upravené podľa [15]



Progresia CKD sa definuje ako terminálne štádium ochorenia obličiek, pretrvávajúci pokles eGFR na < 10 ml/min/1,73 m², renálne úmrtie alebo pretrvávajúci pokles eGFR o ≥ 40 % od randomizácie.

eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate/vypočítaná glomerulárna filtrácia PR – paciento-roky

RRR – Relative Risk Reduction/zníženie relatívneho rizika UACR – Urine Albumin-Creatinine Ratio/pomer albumín kreatinín

ase. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(2): 73–81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.173>>.

5. Luippold G, Klein T, Mark M et al. Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin-induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(7): 601–607. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01569.x>>.

6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.

7. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.

8. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–1461. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>>.

9. Novodvorský P. Skorá a efektívna intervencia pri multisystémovej dysfunkcii u pacientov s diagnózou aj bez diagnózy diabetu 2. typu. *Interná Med* 2022(10): 433–436.

10. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>>.

11. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.

12. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>>.

13. Herrington WG, Preiss D, Haynes R et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018; 11(6): 749–761. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfy090>>.

14. [EMPA-KIDNEY Collaborative Group]. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(7): 1317–1329. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfac040>>.

15. Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al. [EMPA-KIDNEY Collaborative Group]. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2): 117–127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>>.