

Jardiance kasutamine vähendas kroonilist neeruhaigust põdevatel patsientidel edasist neeruhaiguse progressiooni ning kardiovaskulaarse surma riski 28% võrra võrreldes platseeboga.

- EMPA-KIDNEY on kroonilise neeruhaigusega patsientide esimene III faasi kliiniline uuring, mis näitab ravi tulemusel statistiliselt olulist hospitaliseerimise vähenemist (14%) (1,2), tuues seeläbi leevendust patsientide seisundile ning vähendades koormust tervishoiusüsteemile (3).
- EMPA-KIDNEY uuring on seni laiahaardelisem SGLT2 inhibiitori mõju uuring kroonilise neeruhaigusega patsientidel kaasates patsiente, kelle neeruhaigus on varajases arengu etapis (1,2).

Oxford (Ühendkuningriik), Ingelheim (Saksamaa) ning Ridgefield ja Indianapolis (USA), 4. november 2022 – EMPA-KIDNEY III faasi kliiniline uuring saavutas oma esmase tulemusnäitaja ja tõendas empaglifloosiini positiivset kasutegurit kroonilise neeruhaigusega täiskasvanud patsientide neerude ja südame- vereringe seisundile (1,2). Empaglifloosiiniga ravides vähenes võrdluses platseeboga neeruhaiguse progresseerumise või kardiovaskulaarse surma risk 28% (HR 0,72; 95% uv 0,64–0,82; $p < 0,000001$) (1, 2).

Uuringu tulemusi esitleti käesoleva aasta novembrikuu alguses Ameerika Nefroloogiaühingu (ASN) Neerunädal 2022 raames. Uuringu kavandas, viis läbi ja analüüsis Oxfordi Ülikooli juures paiknev Ühendkuningriigi Meditsiiniuuringute Nõukogu rahvastiku tervise uuringute üksus teaduslikus koostöös firmadega Boehringer Ingelheim ja Eli Lilly and Company.

Krooniline neeruhaigus on maailmas üks peamisi surma põhjuseid ning haiguse olemasolu kahekordistab patsiendi hospitaliseerimise riski (4, 5). Ameerika Ühendriikides kulub hospitaliseerimistele 30–35% kogu rahast, mis on mõeldud kroonilise neeruhaigusega patsientide raviks (6).

EMPA-KIDNEY on esimene naatriumist sõltuva glükoosi kaastransportija 2 (SGLT2) inhibiitori kliiniline uuring kroonilise neeruhaigusega patsientidel, mis näitas üldhospitaliseerimise olulist vähenemist (14%; HR 0,86; 95% uv 0,78–0,95; $p < 0,0025$) (1, 2).

Uuringu ohutusnäitajad olid kooskõlas varasemate uuringute tulemustega ja kinnitasid empaglifloosiini teada-tuntud ohutusprofiili.

Oxfordi ülikooli rahvastiku tervise uuringute keskuse kliinilise teadlase ja EMPA-KIDNEY ühe juhtivuurija kaasprofessor nefroloog William Herringtoni sõnul eksisteerib suur vajadus uutele tõendatud raviviisidele, mis aeglustaksid kroonilise neeruhaiguse progresseerumist ning väldiksid dialüüsi ja neerusiirdamise vajaduse teket. Ta rõhutab, et uuringu tulemused näitavad empaglifloosiini positiivset mõju kõikides uuringusse kaasatud neeruhaiguse staadiumites ja empaglifloosiinil on tänu neeruhaiguse progresseerumist või kardiovaskulaarse surma riski vähendavale toimele potentsiaal mõjutada positiivselt tervishoiusüsteeme kogu maailmas.

Teise juhtivuurija professor Richard Haynesi sõnul oli EMPA-KIDNEY ülesehituse tõttu uuringusse kaasatud patsientide ring laiem kui kunagi varem. Varasemates SGLT2 inhibiitorite kliinilistes uuringutes keskenduti kroonilist neeruhaigust põdevate patsientide puhul teatud

alarühmadele, näiteks diabeedi või makroalbuminuuriaga patsientidele. Antud uuringu positiivsed tulemused suurema patsientide ringi kohta annavad võimaluse parandada ravi ja vältida patsientide dialüüsivajadust.

EMPA-KIDNEY on seni suurim SGLT2 inhibiitori kliiniline uuring kroonilise neeruhaigusega patsientidel, milles kokku osales 6609 patsienti (7). Paljudel esines kaasuvate haigustena südame-veresoonkonna, neerude või ainevahetuse häireid. Uuringus hinnati erinevas raskusastmes kroonilist neeruhaigust põdevatel patsientidel nii neerude kui ka südame-vereringesüsteemi seisundit iseloomustavaid näitajaid (8).

Uuringuravimiks oli empaglifloosiin (tootenimi Jardiance®), mida uuringus manustati lisaks standardravile suu kaudu kord päevas 10 mg. Empaglifloosiin on väga selektiivne SGLT2 inhibiitor ja esimene 2. tüüpi diabeedi ravim, mille kardiovaskulaarse surma riski vähendava toime andmed on mitmetes riikides ravimiinfole lisatud (9, 10). Uuringu eesmärk oli hinnata empaglifloosiini mõju neeruhaiguse progresseerumisele ja kardiovaskulaarse surma tekkimise riskile ning esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg kas kardiovaskulaarse surmani või neeruhaiguse lõppjärgu progresseerumiseni.

Uuringu metoodika sisaldas uuritavate juhuslikustamist ravimi või platseebo rühma ja andmete topeltpimendamist. Uuringu teisest tulemusnäitajate hulka kuulusid kardiovaskulaarse surma esinemine, hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu, üldhopsitaliseerimine ja üldsuresus. Uuringu teiste oluliste teisest tulemusnäitajate (südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine, kardiovaskulaarne surm ja üldsuresus) vähenemised ei olnud statistiliselt olulised, kuid aga nende määramise statistilist jõudu piiras uuringu maht. Nendele tulemusnäitajatele vastavate sündmuste tekkimise riski vähenemine on kooskõlas varasematest uuringutest saadud tõenduste kogutulemusega, mille puhul ilmnis samade näitajate statistiliselt oluline vähenemine.

Boehringer Ingelheimi humaanravimite müügi üksuse juht ja juhatuse liige Carinne Brouilloni sõnul on Boehringer Ingelheimi ja Lilly allianss väga uhke, et EMPA-KIDNEY kliiniline uuring on jõudnud Jardiance'i arendamisel järgmise pöördelise tähtsusega momendini. Ta lisab, et uuringu tulemused täiendavad tõenduste hulka nende 700 000 südame-veresoonkonna, neerude või ainevahetuse haigusega patsientide programmis ning loodetavasti Jardiance® muudab nende omavahel seotud haiguste ravikäsitlust.

Lilly tootearenduse asepresident dr Jeff Emmick märkis, et EMPA-KIDNEY uuringu tulemused pälvivad neeruhaigusega patsientide ja meditsiinikogukonna poolehoidu. Julgustav on Jardiance®'i kaks aastat kestnud kasutamise järel hospitaliseerimisriski vähenemine, mis on kooskõlas varasemate ravimi olulist kardiovaskulaarset mõju selgitanud kliiniliste uuringute tulemustega. Firmade Lilly ja Boehringer Ingelheimi allianss vaatab lootusrikkalt tulevikku, et raviametitega üle maailma arutada võimalusi sobival viisil lisada empaglifloosiinile uus näidustus kroonilise neeruhaiguse ravimiseks.

Kirjandus

1. EMPA-KIDNEY full data presentation, presented on 4 November 2022 at the *American Society of Nephrology (ASN) Congress 2022 - Kidney Week*.
 2. Herrington WG, *et al.* Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, online publication on November 4, 2022, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233.
 3. Iwagami M, Caplin B, Smeet L, *et al.* Chronic kidney disease and cause-specific hospitalisation: a matched cohort study using primary and secondary care patient data. *British Journal of General Practice* 2018;68(673):e512–e523.
 4. USRDS. 2021 Annual Report. [online] Last accessed: November 2022.
 5. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2020;395:709–23.
 6. Nichols GA, Ustyugova A, Déruaz-Luyet A, *et al.* Health Care Costs by Type of Expenditure across eGFR Stages among Patients with and without Diabetes, Cardiovascular Disease, and Heart Failure. *JASN* 2020;31(7):1594–601.
 7. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. [Published online ahead of print March 3, 2022]. *Nephrol Dial Transplant*. 2022. DOI:10.1093/ndt/gfac040.
 8. Clinical Trials. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110> Last accessed: November 2022.
 9. Jardiance® (empagliflozin) tablets. European Product Information, approved April 2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf. Last accessed: November 2022.
 10. Jardiance® (empagliflozin) tablets, U.S. Prescribing Information. Available at: <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Jardiance/jardiance.pdf>. Last accessed: November 2022.
- MPR-EE-100101