

Studie TREAT s darbepoetinem alfa u diabetiků 2. typu s chronickou chorobou ledvin

Pfeffer MA, Burdmann AE, Chen C-Y, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361: 2019–2032.

Anémie sdružená s chronickou chorobou ledvin (CKD) vzniká v důsledku snížené produkce erytropoetinu a přítomnosti poruch homeostázy extracelulárního kompartmentu. Navíc anémie a poruchy elektrolytového a vodního hospodářství, obvykle manifestované pod obrazem arteriální hypertenze, nepříznivě ovlivňují kardiovaskulární a renální osud pacientů s CKD. Je dobře známo, že časná diagnostika a léčba hypertenze zlepšuje prognózu těchto pacientů (Shik et al., 2005). Je taktéž dobře známo, že rozvoj anémie je sdružen se zvýšením kardiovaskulárního i renálního rizika u pacientů s diabetem 2. typu a přítomnou CKD. Je proto poněkud překvapující, že ačkoli je déle než 20 let k dispozici účinná léčba anémie pomocí erytropoetinu (ESA) (Eschbach et al., 1987), tak účinek takové léčby, resp. korekce hodnot hemoglobinu (Hb), na klinický osud těchto pacientů nebyl dosud dostatečně studován. Obecně se zastával názor, že léčba ESA u pacientů s pokročilou CKD, ale ještě nedialyzovaných zlepšuje jejich přežívání úměrně normalizaci hodnot jejich Hb. Tato hypotéza byla testována s negativním výsledkem v randomizovaných a kontrolovaných studiích, avšak nikoli proti placebo, kdy normalizace hodnot Hb (na 135 g/l) versus léčba ESA s dosažením nižších hodnot Hb (113 g/l) nevedla ke zlepšení prognózy či kvality života (studie CHOIR) (Singh et al., 2006).

Výše uvedené pochybnosti proto vedly k uspořádání rozsáhlé mezinárodní studie nazvané akronymem TREAT (The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy), v níž se autoři rozhodli testovat hypotézu, zda normalizace Hb dosažená podáváním darbepoetinu alfa (DA) versus placebo povede ke zlep-

šení kardiovaskulární a renální prognózy. Do této randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie zahrnuli celkem 4 038 diabetiků 2. typu s CKD (GF 0,33–1,0 ml/s) a anémií definovanou vstupním Hb < 110 g/l. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené DA (n = 2 012) s cílovou hodnotou hemoglobinu 130 g/l (nicméně ve studii pak reálně bylo dosaženo mediánu Hb = 125 g/l) a do skupiny placebové (n = 2 026) s výsledným mediánem Hb = 106 g/l, avšak s případnou emergentní léčbou DA při poklesu Hb < 90 g/l. Primárními sledovanými ukazateli byly úmrtí pacienta nebo vznik kardiovaskulární příhody (akutní infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, cévní mozková příhoda či hospitalizace pro ischemii myokardu). Primárním renálním sledovaným parametrem byla progresse do chronického selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD). Studie se zúčastnilo dohromady 623 center z 24 zemí a trvala celkem 4,5 roku, což reprezentovalo 9 941 pacient-roků při průměrném mediánu sledování 29,1 měsíce/pacienta.

Výsledky studie však byly značným překvapením a neprokázaly očekávané zlepšení parametrů kardiovaskulárního ani renálního rizika. Smrt či kardiovaskulární příhoda byly zaznamenány u 632 pacientů ve skupině léčené DA, zatímco v placebové skupině byla zjištěna u 602 pacientů (poměr rizik [HR] 1,05; 95% interval spolehlivosti [IS] 0,94–1,17; p = 0,41). Ke smrti nebo ESRD došlo u 652 pacientů ve skupině léčené DA a u 618 pacientů ve skupině s placebem (HR 1,06; 95% IS 0,95–1,19; p = 0,29). Fatální či nefatální cévní mozkovou příhodou (CMP) bylo postiženo 101 pacientů ve skupině s DA a 53 pacientů ve skupině placebo (HR 1,92, 95% IS 1,38–2,68, p < 0,001). Transfuze erymasy byla podána u 297 pacientů ve skupině s DA a u 496 pacientů s placebem (p < 0,001). Pokud jde o únavu hlášenou pacientem, ve skupině s DA došlo jen k malému zlepšení ve srovnání s placebovou skupinou.

Autoři studie tedy uzavírají, že použití DA u diabetiků s (nedialyzační) CKD a anémií středního stupně nevedlo ke snížení kardiovaskulárního ani renálního rizika a bylo sdruženo se zvýšením rizika vzniku CMP. Pro mnoho zdravotníků podílejících se na vedení léčby pacienta může toto riziko převážit nad případnými benefity léčby DA, resp. ESA.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Studie TREAT patří mezi nejrozsáhlejší studie provedené u pacientů s CKD a nepochybně její výsledky v budoucnu ovlivní náhled na léčbu této skupiny pacientů i případná doporučení (guidelines). Přestože léčba DA vedla ke snížení nutnosti podání transfuze erymasy a došlo též k mírnému zlepšení únavy a fyzické výkonnosti, nepotvrdila závěry dříve provedené studie CHOIR (Singh et al., 2006), která studovala léčbu epoetinem alfa s dosažením dvou různých cílových hodnot Hb. Ze současného pohledu je poněkud i ironií osudu, že někteří autoři na základě výsledků této studie argumentovali, že je neetické používat jako kontrolu skupinu bez léčby, resp. s placebem (Strippoli et al., 2006). Prakticky nulový účinek léčby DA na ovlivnění primárních sledovaných parametrů společně s pozorovaným zvýšením výskytu CMP nebyl předpokládán. Nicméně i když byl účinek léčby DA nezávislý na výši krevního tlaku, riziko úmrtí na kardiovaskulární příhodu činilo v celé kohortě 31 % v průběhu celé studie, což je obecně důkazem mimořádně vysoké kardiovaskulární zátěže pacientů s CKD.

Výsledky studie TREAT nelze paušálně aplikovat na jiné skupiny populace pacientů, zejména ne na skupinu pacientů v pravidelném dialyzačním léčení. Alternativní dávkování ESA

a nižší dosažené absolutní hodnoty Hb u těchto pacientů mohou snížit riziko vzniku CMP a přitom ještě zachovat pozorovaný vliv na zlepšení kvality života. Podobnou skupinu představují pacienti po transplantaci ledviny s funkčním štěpem, ale s přetrvávající anémií.

Zajímavým bodem, potenciálně ovlivňujícím výsledek studie, byla i léčba ESA předcházející vstupu do studie. Ve skutečnosti asi 10 % pacientů bylo léčeno ESA ≥ 12 týdnů před randomizací. Navíc 46 % pacientů v placebové větvi dostalo v průběhu studie minimálně jednu dávku DA. Každopádně redukce počtu podaných transfuzí, a tím pádem nižší riziko aloimunitizace má význam alespoň u těch pacientů, u nichž se předpokládá zařazení do čekací listiny na transplantaci.

Další, zatím definitivně nezodpovězenou otázkou zůstává možné vyšší riziko vzniku malignity při léčbě DA. Ve studii sice celkově nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi počtem úmrtí z důvodů malignity, ale jistý rozdíl byl zjištěn u pacientů primárně vstupujících do studie s anamnézou malignity – ze 188 takovýchto pacientů léčených DA zemřelo z důvodu malignity 14, zatímco ze 160 takovýchto pacientů ve skupině placebové zemřel z důvodu malignity pouze jeden ($p = 0,002$ long-rank testem). Tento výsledek je však v soulase se závěry recentně publikovaných metaanalýz (Bohlius et al., 2009).

Léčba DA vedla k malému, ale přece jen statisticky významnému zlepšení kvality života. Je to poněkud skromný přínos léčby, nicméně pro mnoho pacientů přesto významný – mnoho z nich preferuje kvalitu života před jeho kvantitou (Foley et al., 2009). Dalším argumentem pro lepší kvalitu života je i nižší počet revascularizačních výkonů ve větvi s DA.

Podobnou problematikou je doprovodná substituční léčba i.v. preparáty železa, zejména z pohledu jeho možné toxicity při dlouhodobém podávání. Osoby v placebové skupině obdržely vyšší množství než ve skupině léčené DA. Tato zkušenost je zcela opačná, než byla např. ve studii CHOIR (Singh et al., 2006) či CREATE (Drueke et al., 2006).

Výsledky studie TREAT byly publikovány na konci října 2009 na kongresu ASN. Je tedy zřejmé, že ještě nebyla provedena řada podrobnějších analýz a statistických hodnocení různých podskupin pacientů a možná z těchto závěrů vyplynou některá další zajímavá zjištění. Nepochybně lze očekávat i další komentáře k výsledkům studie (Marsden, 2009). Každopádně je však jasné, že nefrologie potřebuje více podobných studií, jako je TREAT, které nejlépe zodpovědí nejasné otázky související se specifikou léčby pacientů s CKD.

Literatura

- Bohlius J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532–1542.
- Drueke TB, et al. Normalization of hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2071–2084.
- Eschbach JW, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316:73–78.
- Foley RN, et al. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:726–733.
- Marsden PA. Treatment of anemia in chronic kidney disease – strategies based on evidence. *N Engl J Med* 2009;361:10.1056/NEJME0909664.
- Shik J, Parfrey PS. The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:550–557.
- Singh AK, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.
- Strippoli GF, et al. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *CochraneDatabase Syst Rev* 2006;4:CD003967.