

## Studie PATRONUS – methoxypolyethylen glycol-epoetin $\beta$ versus darbepoetin $\alpha$ jedenkrát měsíčně u hemodialyzovaných nemocných

*Carrera F, Lok CE, de Francisco A, et al., on behalf of the PATRONUS Investigators. Maintenance treatment of renal anaemia in hemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. Nephrol Dial Transplant 2010;25:4009–4017.*

**D**ávky a časové intervaly mezi podáváním jednotlivých ESA (erythropoiesis stimulating agents) u hemodialyzovaných

nemocných jsou velmi individuální, nepochybně však závisí na plazmatickém poločase jednotlivých ESA. U novějších preparátů, jako jsou darbepoetin  $\alpha$  (DA) a methoxypolyethylen glycol-epoetin  $\beta$  (MPGE $\beta$ , pegapoetin  $\beta$ ), se intervaly podávání prodlužují na 2–4 týdny, což je pro nemocné i aplikující personál nespornou výhodou. Zatímco podávání MPGE $\beta$  v intervalu jedenkrát měsíčně je uváděno v SPC tohoto přípravku a obecně akceptováno, aplikace DA v tomto intervalu je u hemodialyzovaných nemocných spíše výjimečná a používá se zejména u stabilizovaných nemocných v predialýze. I dosud platná evropská doporučení pro léčbu anémie (EBPG, 2004) doporučují podávání DA jedenkrát týdně (nutné v korekční fázi), i když v udržovací fázi léčby připouští jeho aplikaci i v intervalu jedenkrát za 2–4 týdny. Autoři komentovaného článku publikovali studii, kde se snažili najít odpověď na otázku, zda DA podávaný jednou měsíčně zajistí stabilní hodnoty hemoglobinu (Hb) v porovnání s dlouhodoběji působícím MPGE $\beta$ .

Studie PATRONUS (Comparator study of C.E.R.A. and darbepoetin alfa in patients undergoing dialysis) je mezinárodní, multicentrická, prospektivní studie porovnávající dlouhodobou účinnost MPGE $\beta$  podávaného jedenkrát měsíčně s DA podávaným jednou či dvakrát měsíčně na udržení cílové koncentrace Hb. Do studie bylo zařazeno 490 chronicky hemodialyzovaných nemocných, jimž byl jednou týdně pravidelně intravenózně aplikován DA v dávkách, které zaručovaly udržení stabilních hodnot Hb. Nemocní byli randomizováni do dvou větví: k léčbě MPGE $\beta$  jedenkrát měsíčně nebo DA dvakrát měsíčně po dobu 26 týdnů (dávky byly adjustovány tak, aby hodnoty Hb u nemocných byly v rozmezí 110–130 g/l; maximálně povolený pokles Hb proti bazálním hodnotám byl o 10 g/l). Následně byla skupina nemocných léčených DA převedena na aplikaci DA jedenkrát měsíčně, opět po dobu 26 týdnů. V 50.–53. týdnu bylo provedeno vyhodnocení studie, jejímž primárním cílem bylo zjistit, jaké procento nemocných v obou větvích udrželo průměrný Hb  $\geq 105$  g/l na konci sledovaného období při současném splnění podmínky, že tato průměrná hodnota Hb nesměla být nižší proti vstupní průměrné hodnotě  $\geq 10$  g/l.

Skupiny nemocných v obou větvích se nelišily v zásadních demografických ani jiných charakteristikách (např. parametry dialyzační léčby; zastoupení diabetiků bylo v obou skupinách kolem 30 %). Pro zařazení do studie bylo nutné, aby nemocní splňovali potřebné požadované zásoby železa, v posledních osmi týdnech před screeningem nesměli dostávat transfuze a maximálně akceptovaná hodnota CRP byla  $\leq 30$  mg/l. Po čtyřtýdenní „baseline“ periodě byli nemocní randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě MPGE $\beta$  či DA. Převod z DA na MPGE $\beta$  byl následující: nemocní s týdenní dávkou DA  $< 40$   $\mu$ g měli iniciální měsíční dávku MPGE $\beta$  120  $\mu$ g; nemocní s dávkou DA v rozmezí 40–80  $\mu$ g za týden dostávali 200  $\mu$ g MPGE $\beta$  měsíčně a nemocní s DA  $> 80$   $\mu$ g týdně měli iniciální dávku MPGE $\beta$  360  $\mu$ g měsíčně. Dávka DA v darbepoetinové skupině byla v prvních 26 týdnech spočítána jako dvojnásobek dávky, kterou nemocní původně dostávali v „baseline“ periodě jednou týdně. Dávky byly upravovány v obou skupinách tak, aby byla udržována koncentrace Hb v cílových hodnotách (110–130 g/l). Průměrné výchozí hodnoty Hb byly 121 g/l v obou skupinách. Terapii železem dostávalo 91 % nemocných ve skupině s MPGE $\beta$  a 92 % ve skupině s DA.

Studii ukončilo 335 nemocných (většina nemocných byla vyřazena z důvodu špatné odpovědi na léčbu). Krevní transfuzi (z důvodu operace, infekce, krvácení) v průběhu sledování dostalo alespoň jedenkrát 15,9 % nemocných ve skupině s MPGE $\beta$  a 13,1 % nemocných ve skupině s DA.

Při podávání jedenkrát měsíčně dosáhlo primárního cíle v evaluační periodě (v 50.–53. týdnu od zahájení studie) 157 nemocných

ve skupině s MPGE $\beta$  a 99 nemocných ve skupině s DA (64,1 % vs. 40,4 %;  $p < 0,0001$ ; RR odpovědi na léčbu bylo u MPGE $\beta$  1,59 [95% IS 1,33–1,90] v porovnání s DA). Průměrné hodnoty Hb v obou skupinách po zahájení léčby mírně klesaly a dosáhly nadíru 111 g/l ve skupině léčené MPGE $\beta$  ve 14. týdnu a 112 g/l ve skupině DA v 16. týdnu. Ve 27. týdnu léčby byly měsíční dávky obou preparátů: MPGE $\beta$  – průměr 260,4  $\mu$ g (medián 200  $\mu$ g), DA – průměr 202,8  $\mu$ g (medián 150  $\mu$ g). Ve 12. měsíci léčby pak byly měsíční dávky obou preparátů následující: MPGE $\beta$  – průměr 273  $\mu$ g (medián 196  $\mu$ g), DA – průměr 302,8  $\mu$ g (medián 225  $\mu$ g). Je tedy vidět víceméně neměnné dávky u MPGE $\beta$ , zatímco ve skupině DA došlo k významnému navýšení dávek. Vyjádřeno čísly byl u skupiny léčené MPGE $\beta$  průměrný měsíční nárůst dávky potřebné k udržení cílové koncentrace Hb 6,8 %, ve skupině s DA to bylo 58,8 %. Incidence úmrtí byla v obou skupinách srovnatelná (5,7 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby byly hypertenze, problémy s AVF, svalové spasmy a nasofaryngitidy; výskyt mezi skupinami nebyl rozdílný.

Závěrem tedy autoři studie shrnují, že MPGE $\beta$  je schopen udržet cílové hodnoty Hb v požadovaném rozmezí při podávání jedenkrát měsíčně podstatně účinněji než DA, a to i přesto, že u DA byly dávky během studie významně navýšeny.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*Ve farmakokinetických studiích i v doporučeních EBPG je připouštěna možnost podávat DA v udržovací fázi léčby anémie u dialyzovaných nemocných v intervalu 2–4 týdny. Studií, které by dostatečně odůvodňovaly podávání DA jedenkrát měsíčně, ale není mnoho. Ve studii Jadoulové a spol. (Jadoul, 2004) byli nemocní, kteří měli stabilní koncentraci Hb při léčbě DA jednou za 14 dní, převedeni na léčbu jednou za tři týdny. Pouze ti, kteří po 20 týdnech léčby měli hodnotu Hb stabilizovanou, byli převedeni na aplikaci jednou za čtyři týdny. Pokud v následující 20týdenní periodě nebyla udržena cílová koncentrace Hb, byl dávkovací interval zkrácen. Studie byla jednoramenná, nekontrolovaná a z jejích výsledků vyplývá, že existuje určitá podskupina nemocných, u nichž stačí aplikovat DA jednou měsíčně, jsou-li stabilizováni. Některé další studie přinášejí v tomto ohledu kontroverzní data (Carrera, 2007).*

*Komentovaná studie si dala za cíl srovnat účinnost jedenkrát měsíčně podávaného DA a MPGE $\beta$  na udržení stabilní hodnoty Hb u hemodialyzovaných nemocných. V darbepoetinové skupině udrželo cílovou hodnotu Hb po 12 měsících léčby významně méně nemocných než ve skupině léčené MPGE $\beta$ , a to i přes výrazné navýšení dávek DA. Nárůst dávek DA potřebných k udržení cílové hodnoty Hb byl extrémně vysoký. Ve zdrojové dokumentaci studie je uvedeno, že 67 % nemocných v této skupině pacientů mělo týdenní dávky DA v době „baseline“ periody  $< 40$   $\mu$ g a jen 7 % mělo dávky vyšší než 80  $\mu$ g. Je tedy pravděpodobné, že pokud by nemocní zůstali na stávajícím režimu, potřeba DA by byla významně nižší (kolem 160  $\mu$ g/měsíc). To, že dvě třetiny nemocných měly týdenní dávky DA poměrně nízké, svědčí pro skutečnost, že odpověď na DA byla u těchto nemocných dobrá a že nepřevažovali jedinci se špatnou odpovědí na léčbu, resp. s rezistencí na ESA. Jaký je tedy důvod pro to dávku navýšovat? Jedno z možných vysvětlení je nutné hledat v procesu erythropoézy. Vyrábění retikulocytů od pluripotentní kmenové buňky trvá asi tři týdny. Přítomnost erythropoetinu (EPO; či aktivátoru EPO receptoru) je nutná nejen na počátku tohoto procesu, tedy k jeho spuštění, ale víceméně po celou jeho dobu. Pokud totiž během této doby koncentrace EPO klesne pod kritickou úroveň, dochází*

k apoptóze prekurzorových buněk, a ty pak zanikají. Přestože je biologický poločas DA zhruba třikrát delší než biologický poločas endogenního EPO (Tesař, 2006), nestačí jeho podávání v intervalu jednou měsíčně pravděpodobně zabránit poklesu plazmatické koncentrace EPO, a tím případně apoptóze prekurzorových buněk. Čtrnáctidenní interval podávání již tuto schopnost má. Zvýšení dávky EPO (resp. DA) navíc nevede ke „zvýšení“ erytropoézy. Zde totiž může nastat skutečnost, že EPO receptory jsou již při tak vysoké koncentraci EPO plně obsazeny a navýšení dávky účinek nezlepší. Biologický poločas MPGEβ až 120 hodin a delší přetrvávání v plazmě díky nižší afinitě k EPO receptoru je pravděpodobně důvodem, proč MPGEβ stačí při podávání jednou měsíčně udržet stabilní koncentraci Hb (i když i v komentované studii bylo nutné dávky MPGEβ v průběhu studie mírně navýšit).

Za jeden ze zásadních nedostatků studie lze považovat skutečnost, že studie nebyla zaslepená a zkřížená. V nezaslepených studiích se často nedá vyloučit určitá „předpojatost“ investigátorů ve prospěch studovaného léku. „Cross-over“ uspořádání by zase vyloučilo zkreslení způsobené vlivem studované populace (např. lze spekulovat o tom, že ve skupině léčené MPGEβ bylo větší procento nemocných s polycystózou ledvin, u nichž jak známo bývá potřeba nižších dávek ESA). Překvapením není skutečnost, že ve studii bylo hlášeno vysoké procento nežádoucích účinků (90 % všech nemocných uvádělo v průběhu studie alespoň jeden nežádoucí účinek). I když jejich závažnost byla malá či střední, při vysokých dávkách MPGEβ a zejména DA se toto dalo předpokládat. Pokud bychom srovnali dávky schválené WHO jako obvyklé terapeutické dávky pro ESA, pak dávky podávané v této studii jsou v obou větvích velmi vysoké (WHO doporučuje jako DDD pro DA 4,5 µg, což zhruba odpovídá dávce 135 µg/měsíc; pro MPGEβ pak je DDD 4 µg/den, což je asi 120 µg za měsíc). Na konci studie byli nemocní v obou skupinách léčeni dávkami více než dvojnásobnými. To vyvolává otázku, zda zde nebyly ještě některé další faktory, které mohly tento fakt ovlivnit (např. přítomnost skrytého zánětu – povolené hodnoty CRP byly < 30 mg/l, vliv medikace či častější odběry). Na tyto otázky by odpověď mohla přinést případná sekundární analýza výsledků.

#### Literatura

Carrera F, Disney A, Molina M. Extended dosing intervals with erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: a review of clinical data. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl4):iv19–iv30.

Jadoul M, Vanrenterghem Y, Foret M, et al. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains hemoglobin levels in stable dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:898–903.

Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):ii16–ii31.

Tesař V, Tesařová P. Darbepoetin alfa. *Farmakoterapie* 2006;2:514–522.