

Peginesatid v léčbě anémie u nemocných s CKD bez dialýzy

Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A et al. for the PEARL Study Groups. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2013;368:320–332.

Zavedení ESA (erytropoézu stimulujících látek) do běžné klinické praxe v 90. letech minulého století přineslo dramatické zlepšení kvality života nemocných, kteří byli léčeni dialýzou. Znamenalo pro ně ukončení nutnosti podávat krevní transfuze, a tím je zvýšeně senzibilizovat. Později se začaly tyto látky podávat i nemocným s těžšími formami chronického onemocnění ledvin, kteří zatím dialýzu nepodstupovali. Původní erythropoetiny (EPO) připravené rekombinantní technikou (epoetiny) mají krátký biologický poločas a je nutné je podávat 2–3krát za týden. Novější přípravky s modifikovanou strukturou získanou glykosylací či pegylací mají výrazně delší biologický poločas s možností aplikace 1krát za 2–4 týdny. Všechny tyto proteiny ale mají jedno společné, a to je základní struktura založená na podobnosti s endogenním EPO. Peginesatid je nová molekula, kterou FDA schválil k léčbě anémie u nemocných s CKD léčených dialýzou od března 2012. Peginesatid je chemickým složením zcela odlišný protein, který nevykazuje prakticky žádnou homologii s EPO. Prostorové uspořádání tohoto proteinu ale umožňuje jeho vazbu na erythropoetinový receptor, kdy po navázání způsobí jeho aktivaci a internalizaci se spuštěním dějů, které jsou shodné jako při vazbě endogenního EPO. Výsledkem je pak stimulace erytropoézy. Peginesatid je podobně jako pegipoetin pegylovaný, čímž je zajištěna jeho slabší vazba na EPO receptor a současně delší poločas účinku. Peginesatid byl v klinických studiích fáze II schopen v dávkách 0,019–0,044 mg/kg hmotnosti jednou měsíčně udržet hemoglobin (Hb) v definovaném rozmezí během udržovací fáze léčby.

Záměrem studie PEARL 1 a PEARL 2 bylo vyhodnotit bezpečnost a účinnost peginesatidu u nemocných s CKD nepodstupujících dialýzu a dosud neléčených ESA (ESA naivních). Obě studie byly randomizované, aktivní léčbou kontrolované, otevřené a koncipované jako non-inferiorní. Šlo o podobně uspořádané studie fáze III, kdy studie PEARL 1 byla uskutečněna mezi populací nemocných v USA a studie PEARL 2 v USA a Evropě. Protokol ke studiím byl schválen příslušnými etickými komisemi. Šlo o studie sponzorované firmou Affymax a Takeda. Podmínkou zařazení do studie byl věk nad 18 let, glomerulární filtrace pod 60 ml/min a předpoklad, že v nejbližších 12 týdnech nebude nutné zahájit dialyzační léčení. Ve dvou měřeních v průběhu čtyř týdnů před zařazením do studie musela být koncentrace Hb v rozmezí 80–110 g/l a současně byl podmínkou TSAT \geq 20 % a ferritin \geq 100 mg/l. Mezi hlavní vyřazovací kritéria patřilo dialyzační léčení či stav po transplantaci ledviny, aktivní krvácení, malignita, koagulační odchylky či hematologická onemocnění, špatně kontrolovaná hypertenze či předchozí léčba ESA či krevní transfuze v období 12 týdnů před randomizací.

Randomizace probíhala v období od října 2007 do února 2010. V každé studii byl čtyřtýdenní screeningový interval, 24týdenní interval korekce, 12týdenní interval vyhodnocování a 16týdenní interval dalšího sledování (již po ukončení léčby). Pacienti byli randomizováni centrálně v poměru 1 : 1 : 1 k peginesatidu (podávanému s.c. 1 \times za 4 týdny) v dávce 0,025 mg/kg hmotnosti či 0,04 mg/kg hmotnosti a k darbepoetinu α (DA) v iniciální dávce 0,75 μ g/kg hmotnosti podávanému jednou za 14 dní. Cílová hodnota Hb během léčby byla 110–120 g/l. Během randomizace

ještě proběhla stratifikace nemocných podle vstupní hodnoty Hb během screeningu (≤ 104 g/l a ≥ 105 g/l), aby byla zajištěna vyváženost v účinnosti mezi dávkami a také v rizikosti pacientů (přítomnost různých stadií NYHA). Hemoglobin byl měřen každé dva týdny až do fáze vyhodnocování, ve fázi sledování pak každé čtyři týdny. Primárním cílem studie byla průměrná změna koncentrace Hb během vyhodnocovacího intervalu v porovnání se vstupní hodnotou Hb. Sekundárním cílem bylo určení počtu nemocných vyžadujících transfuzi a určení procenta nemocných, u nichž léčba vedla ke zvýšení Hb proti výchozí hodnotě. Riziko kardiovaskulárních komplikací bylo definováno jako složený bezpečnostní cílový ukazatel, který zahrnoval úmrtí z jakékoli příčiny, cévní mozkovou příhodu, akutní infarkt myokardu nebo závažný nežádoucí účinek zahrnující městnavé srdeční selhání, nestabilní AP či arytmie. Vyhodnocování přítomnosti sekundárních kardiovaskulárních cílů bylo prováděno nezávislou komisí, která nevěděla, do které skupiny byl nemocný randomizován a jaký má aktuální Hb.

Do studie PEARL 1 bylo randomizováno celkem 490 nemocných z 71 center v USA, do studie PEARL 2 pak 493 nemocných z 43 center v USA a 19 v Evropě. Všichni randomizovaní nemocní obdrželi minimálně jednu dávku studijní medikace a byli zařazeni do primární analýzy. Celkem 118 nemocných ve studii PEARL 1 nedokončilo studii (24,2 % ve větví s peginesatidem, 23,8 % ve větví s DA), ve studii PEARL 2 to bylo 106 nemocných (24,8 % ve větví s peginesatidem a 14,7 % ve větví s DA). Mezi nejčastější důvody nedokončení studie patřilo úmrtí, ukončení na vlastní žádost, ztráta ze sledování, zahájení dialýzy. Nežádoucí účinky spojené s léčbou byly důvodem ukončení studie jen u malého počtu nemocných (4–5 v každé větví). Po randomizaci se ukázalo, že v obou studiích byli k léčbě peginesatidem randomizováni rizikovější nemocní, kteří byli starší a s vyšším zastoupením mužů (rozdílly ale nebyly signifikantní). Významný rozdíl byl ale v přítomnosti ischemické choroby dolních končetin u skupiny léčené peginesatidem v porovnání s DA ve studii PEARL 1 (27,0 % vs. 15,2 %; $p = 0,003$) a v přítomnosti diabetu ve studii PEARL 2 (66,1 % vs. 54,0 %; $p = 0,009$). Medián sledování ve studii PEARL 1 byl 81,4 měsíce u peginesatidu a 82,1 měsíce u DA, ve studii PEARL 2 to bylo 67,9 a 70,1 měsíce. Medián průměrně podávaných dávek během sledování (průměrně 37 měsíců) byl 1,6 mg peginesatidu u nízkodávkované skupiny, 1,9 mg u vysokodávkované skupiny a 29 μ g u DA (v PEARL 1); u PEARL 2 to bylo 1,5 mg, 1,6 mg a 25 μ g.

U všech tří léčebných větví v obou studiích došlo během osmi týdnů k dosažení hodnoty Hb v cílovém rozmezí (110–120 g/l), které se uspokojivě udržovalo až do konce sledování. Kritéria non-inferiority peginesatidu v porovnání s DA byla v obou studiích splněna. Ve studii PEARL 1 byly koncentrace Hb následující: průměrný rozdíl v koncentraci Hb mezi peginesatidem a DA byl 0,3 g/l (97,5% interval spolehlivosti [IS] -0,19 až +0,26) v nízkodávkované větví a 2,6 g/l ve vysokodávkované větví (97,5% IS 0,4–4,8). Ve studii PEARL 2 to bylo 1,4 g/l (97,5% IS -0,9 až +3,6) a 3,1 g/l (97,5% IS 0,8–5,4). Podávání krevních transfuzí ve studii PEARL 1 se nelišilo, ve studii PEARL 2 byla potřeba transfuzí ve skupinách léčených peginesatidem o něco vyšší (11,4 % v nízkodávkované větví a 10,4 % ve vysokodávkované vs. 4,9 % ve větví léčené DA). Parametry metabolismu železa se mezi skupinami nelišily.

Při posouzení bezpečnostních dat se ukázalo, že ve skupině léčené peginesatidem (kalkulováno dohromady) bylo více kardiovaskulárních příhod než ve skupině léčené DA (141/656 nemocných, tj. 21,5 % vs. 56/327 nemocných, tj. 17,1 %; HR 1,32 [95% IS 0,97–1,81]). Nejvíce se na tomto negativním výsledku podílelo

úmrtí, nestabilní AP a arytmie. Výskyt nežádoucích účinků spojených s léčbou byl ve všech třech skupinách podobný, o něco více byly u nemocných léčených peginesatidem pozorovány bolesti zad. U 10/647 nemocných léčených peginesatidem byly detekovány protilátky, které v osmi případech měly neutralizační efekt. U žádného nemocného se nevyvinula čistá aplazie červené krevní řady (PRCA).

Autoři článku tedy uzavírají obě studie tak, že peginesatid v nižších i vyšších dávkách je adekvátní léčbou anémie u ESA naivních nedialyzovaných nemocných v porovnání s DA, ale léčba je spojena s vyšším rizikem rozvoje kardiovaskulárních příhod a úmrtí.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Obě studie PEARL ukázaly, že peginesatid podávaný jak ve vyšších, tak i nižších dávkách je schopen adekvátně zvýšit Hb do požadovaného rozmezí podobně jako komparátor, jímž zde byl DA. Navíc se ukázalo, že ještě poměrně dlouhou dobu po ukončení podávání peginesatidu přetrvává jeho účinek na udržení Hb v cílových hodnotách. Podávání transfuzí během léčby nevyžadovalo 89 % všech nemocných v obou studiích. Ve studii PEARL 2 byla ale ve skupině léčené peginesatidem větší potřeba transfuzí, než tomu bylo ve skupině s DA. Navíc u většího procenta nemocných zde byly transfuze podávány z důvodu léčby anémie než jiného důvodu (např. pro krvácení do GIT, před operací atd.).

Důležité je se podívat na to, proč byla léčba peginesatidem spojena s vyšším bezpečnostním rizikem v porovnání s DA. V cílové hodnotě Hb to být nemůže, jelikož cílový Hb byl mezi 110–120 g/l, tedy nižší než v předcházejících studiích sledujících dopad léčby ESA na kardiovaskulární mortalitu v predialýze (Singh, 2006; Pfeffer, 2009). Jedním z důvodů může být skutečnost, že ve skupinách léčených peginesatidem byli starší nemocní a že zde byl rozdíl v přítomnosti ischemické choroby dolních končetin u skupiny léčené peginesatidem v porovnání s DA ve studii PEARL 1 (27,0 % vs. 15,2 %; $p = 0,003$) a v přítomnosti diabetu ve studii PEARL 2 (66,1 % vs. 54,0 %; $p = 0,009$). V obou studiích tedy k léčbě peginesatidem byli randomizováni rizikovější pacienti, kteří měli větší pravděpodobnost vzniku nějaké kardiovaskulární příhody. Tuto skutečnost podporuje i to, že s výjimkou jednoho případu se náhlá smrt vyskytla u nemocných, kteří byli současně diabetici (riziko náhlé smrti je u nemocných s DM popisováno jako častější v porovnání s nedialyzytami). V mnohorozměrné regresní analýze zohledňující všechny tyto vstupní parametry se ukázalo, že HR pro kompozitní bezpečnostní cílový ukazatel studie se pak snížilo z 1,32 na 1,20. Zůstává tedy zvýšené, ale již ne tak významně. Samotná léčba peginesatidem by navíc neměla být rizikovým faktorem arytmií, zejména komorových, které jsou nejčastější příčinou náhlých smrtí. Při testování na opicích nebyl pro-arytmogenní účinek peginesatidu pozorován (Woodburn, 2008).

To, že důvodem pro zvýšení kardiovaskulárního rizika ve studiích PEARL velmi pravděpodobně není vlastní peginesatid a jeho podávané dávky, dokládají i výsledky ze studie EMERALD 1 a 2 (Fishbane, 2013). V těchto obdobně uspořádaných studiích, jako byla studie PEARL, byl peginesatid podáván nemocným s terminálním selháním ledvin léčených hemodialýzou. Jako komparátor v těchto studiích byl použit epoetin podávaný 1–3krát týdně. Cílové hodnoty Hb byly v rozmezí 100–120 g/l a peginesatid zde byl podáván v průměrných dávkách 5,7 mg (EMERALD 1) a 4,8 mg (EMERALD 2) za měsíc ve fázi vyhodnocování. Přes tyto dávky, které jsou zhruba třikrát vyšší než ty podávané ve studiích PEARL, nebyla skupina léčená peginesatidem zatížena vyšší kar-

diovaskulární ani celkovou mortalitou v porovnání se skupinou léčenou epoetinem.

Vlastní práci lze vytknout také řadu nedostatků, které pravděpodobně mohly ovlivnit výsledky studií. Předně je to otevřené uspořádání studií a tím také určitá míra „předpojatosti“ hodnotitelů. Významným problémem obou studií je velké procento nemocných, kteří studii nedokončili, které dosahovalo až čtvrtiny randomizovaných. Při relativně malém počtu pacientů ve studiích (navíc sníženém o nemocné, kteří studie nedokončili) pak každý, u něhož se vyskytne sledovaný ukazatel, hraje velmi důležitou roli. Autoři ve studiích však nesledovaly další parametry, které u nemocných s nefropatiemi významným způsobem mohly ovlivnit kardiovaskulární mortalitu, jako je proteinurie (resp. mikroalbuminurie), léčba beta-blokátory či inhibitory ACE.

Závěrem lze tedy říci, že peginesatid je další, novou alternativou léčby anémie u nemocných s CKD. V obou zkoumaných dávkách byl schopen adekvátním způsobem zvýšit a udržet koncentraci Hb v požadovaném rozmezí. Další studie jsou ale třeba k tomu, aby se prokázala jeho naprostá bezpečnost, která by byla srovnatelná s ostatními ESA.

Literatura

Fishbane S, Schiller B, Locatelli F, et al. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2013;368:307–319.

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

Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355:2085–2098.

Woodburn KW, Wilson SD, Fong K-L, et al. Chronic preclinical safety evaluation of Hematide, a pygylated peptidic erythropoiesis stimulating agent, in monkeys. Haematologica 2008;93:1376–1379.