

## Zlepšuje léčba cinacalcetem u hemodialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou kardiovaskulární prognózu?

*The EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med 2012;367:2482–2494.*

**P**oruchy kostního a minerálního metabolismu (hyperfosfatémie, hyperkalcémie a sekundární hyperparatyreóza) patří mezi „netradiční“ (uremické) kardiovaskulární rizikové faktory, které u hemodialyzovaných pacientů přispívají k vysoké kardiovaskulární morbiditě a mortalitě (Block et al., 2004). Sekundární hyperparatyreóza hraje důležitou roli ve vzniku a progresi cévních kalcifikací a snížené cévní poddajnosti (Suzuki et al., 2004), jejichž důsledkem může být ischemie myokardu, srdeční selhání a náhlá smrt. Cinacalcet alostericky aktivuje kalciový receptor v tkáni příštítných tělísek a snižuje u hemodialyzovaných a peritoneálně dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou sérové koncentrace parathormonu, fosfátů a kalcia (Lindberg et al., 2005). Metaanalýza čtyř studií s cinacalcetem, podávaným hemodialyzovaným pacientům po dobu alespoň šesti měsíců, ukázala, že cinacalcet výrazně snížil počet prováděných paratyreoidektomií a fraktur a také hospitalizací pro kardiovaskulární onemocnění (Cunningham et al., 2005). Ve studii ADVANCE cinacalcet zmírnil u hemodialyzovaných pacientů progresi cévních i chlopenních kalcifikací (Raggi et al., 2011).

Cílem studie EVOLVE bylo ověření hypotézy, že cinacalcet snižuje u hemodialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou mortalitu a výskyt nefatálních kardiovaskulárních příhod (infarktu

myokardu, hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris, srdečního selhání nebo ischemické choroby dolních končetin, včetně revaskularizací a netraumatických amputací).

EVOLVE (Evaluation of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower Cardiovascular Events) byla multicentrická, prospektivní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, která srovnávala cinacalcet s placebem u 3 883 dospělých hemodialyzovaných pacientů. Do studie mohli být zařazeni pacienti starší než 18 let s chronickým onemocněním ledvin fáze 5 léčení hemodialýzou nebo hemodiafiltrací třikrát týdně po dobu alespoň tří měsíců se sérovou koncentrací parathormonu  $\geq 300$  pg/ml (31,8 pmol/l), kalciofosfátovým součinem  $\geq 45$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (3,63 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) a sérovým kalcie  $\geq 8,4$  mg/dl (2,1 mmol/l). Ze studie byli vyloučeni pacienti v nestabilním klinickém stavu (dle posouzení investigátora), pacienti, kteří v posledních 12 měsících před randomizací prodělali paratyreoidektomii nebo u nichž byla paratyreoidektomie v následujících šesti měsících pro randomizaci plánována, a také pacienti s komorbiditami omezujícími dožití a pacienti léčení v posledních třech měsících před randomizací cinacalcetem (Chertow et al., 2007). Pacienti zařazení do studie mohli být léčení vazači fosfátů a/nebo deriváty vitaminu D.

Pacienti byli randomizováni k cinacalcetu nebo placebo ve vstupní dávce 30 mg denně, která byla postupně každé čtyři týdny zvyšována v průběhu 20týdenní eskalační fáze (na 60 mg, 90 mg, 120 mg nebo 180 mg denně), dávka mohla být upravována každých osm týdnů v průběhu sledování v závislosti na sérových koncentracích parathormonu a kalcia.

Primárním složeným cílovým parametrem byl čas do smrti nebo první nefatální kardiovaskulární příhody (viz výše). Sekundárními cílovými parametry byl čas do jednotlivých komponent primárního složeného cílového parametru, kardiovaskulární smrti, cévní mozkové příhody, kostní fraktury nebo paratyreoidektomie.

Statistická analýza předpokládala roční výskyt primárního složeného cílového parametru u 23,2 % pacientů, 20% efekt aktivní léčby, čtyřleté trvání studie s každoročním vypadnutím 10 % pacientů z aktivní větve s cinacalcetem a 10% vypadnutí pacientů z placebové větve (v důsledku zahájení léčby komerčně dostupným cinacalcetem před výskytem primárního cílového parametru). Předpokládalo se, že k dosažení statisticky významného rozdílu mezi aktivní a placebovou větví bude třeba, aby se primární cílový parametr vyskytl u 1 882 pacientů. Poté, co se v průběhu studie ukázalo, že je roční výskyt primárního cílového parametru nižší než 20,8 %, bylo rozhodnuto o prodloužení studie o dalších 16 měsíců k dosažení potřebného počtu cílových událostí. Základní statistická analýza zahrnovala všechny pacienty randomizované k léčbě cinacalcetem nebo placebem (analýza intention-to-treat, ITT) a současně byla prespecifikována analýza hodnotící události u pacientů pouze do šesti měsíců po vysazení studijní medikace (tzv. lag censored analýza).

Během 17 měsíců bylo do studie randomizováno 3 883 pacientů v USA (36,8 %), Evropě (30,6 %), Latinské Americe (17,7 %), Rusku (7,3 %), Austrálii (3,8 %) a Kanadě (3,8 %). Střední věk randomizovaných pacientů byl 55 let, 40 % byly ženy, 57,7 % běloši, 21 % černoši, střední index tělesné hmotnosti (BMI) byl 26,3 kg/m<sup>2</sup>, střední doba dialyzačního léčení byla 45 měsíců, pacienti měli střední krevní tlak 140/80 mm Hg, diabetes mellitus mělo 33 % pacientů, srdeční selhání 23 %, 12 % pacientů bylo po infarktu myokardu, 13 % pacientů mělo v anamnéze perkutánní koronární revaskularizaci nebo aortokoronární bypass, 9 % prodělalo cévní mozkovou příhodu, 6 % amputaci a 11 % fibrilaci síní.

Populace ale byla výrazně nehomogenní. Pacienti z Ruska a Latinské Ameriky měli ve srovnání se všemi pacienty ve studii o více než pět let nižší průměrný věk, výrazně nižší BMI, delší dobu na dialýze a vyšší sérový parathormon a užívali významně méně často beta-blokátory, inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II, antiagregancia a statiny.

Střední doba užívání studijní medikace byla delší v cinacalcetové skupině než v placebové (21,2 vs. 17,5 měsíce). Střední dávka byla 55 mg v cinacalcetové větvi a 125 mg v placebové větvi. V průběhu studie přestalo užívat studijní medikaci 60 % pacientů, 19,8 % pacientů v placebové větvi začalo užívat komerčně dostupný cinacalcet (7,4 % ročně), 62 % pacientů v aktivní větvi vysadilo cinacalcet (27,3 % ročně).

V analýze zahrnující všechny randomizované pacienty (analýze ITT) se primární cílový parametr vyskytl u 48,2 % pacientů na cinacalcetu a u 49,2 % pacientů na placebo (snížení rizika o 7 % bylo statisticky nevýznamné).

Po korekci na vstupní parametry (zejména o jeden rok vyšší střední věk u pacientů léčených cinacalcetem) bylo již 12% snížení rizika primárního složeného cílového parametru ( $p = 0,008$ ) a 14% snížení rizika úmrtí ( $p = 0,006$ ) u pacientů léčených cinacalcetem statisticky významné. Zajímavé také je, že rozdíl mezi cinacalcetem a placebem byl nominálně statisticky významný v Kanadě, Evropě a Rusku, ale nikoli v USA, Austrálii a Latinské Americe, což ukazuje na potenciální významný vliv etnických faktorů. Rozdíly ve výskytu jednotlivých komponent primárního složeného cílového parametru nebyly statisticky významné.

Prespecifikovaná analýza hodnotící výskyt primárního složeného cílového parametru a sekundárních cílových parametrů pouze do šesti měsíců po vysazení studijní medikace ukázala nominálně statisticky významné snížení rizika primárního složeného cílového parametru o 15 % ( $p = 0,003$ ) a úmrtí o 17 % ( $p = 0,009$ ). Pokud byl vliv na primární cílový parametr hodnocen pouze po dobu užívání studijní medikace, byl účinek cinacalcetu ještě mnohem významnější (pokles o 21 %;  $p < 0,001$ ) a nominálně statisticky významný efekt přetrvával ještě 12 měsíců po vysazení studijní medikace (pokles o 13 %;  $p = 0,008$ ).

Účinek cinacalcetu na výskyt primárního cílového parametru byl také nominálně statisticky významný (snížení rizika o 16 %;  $p < 0,001$ ), pokud nebyly hodnoceny události u pacientů poté, co podstoupili transplantaci ledvin, paratyreoidektomii, nebo začali užívat komerčně dostupný cinacalcet.

Cinacalcet snížil ve studii EVOLVE počet prováděných paratyreoidektomií o polovinu. Vzhledem k rozdílnému přístupu k indikacím paratyreoidektomie v různých zemích a u osob různého věku bylo také současně hodnoceno s podobným výsledkem snížení rizika těžké perzistující hyperparatyreózy. Současné hodnocení obou parametrů (paratyreoidektomie a těžké perzistující hyperparatyreózy) dává lepší představu o zastoupení závažných forem sekundární hyperparatyreózy u pacientů léčených cinacalcetem a placebem. Jednoznačný vliv na redukci počtu fraktur nebyl prokázán v primární ITT analýze, v prespecifikované analýze hodnotící pouze frakturu do půl roku po vysazení studijní medikace bylo ale prokázáno nominálně signifikantní snížení rizika fraktur o 20 % ( $p = 0,035$ ). Cinacalcet také významně snížil riziko kalcifylaxe.

Hypokalcémie byla sedmkrát častější u pacientů léčených cinacalcetem (6,7 % vs. 0,9 %) a nauzea (18,3 % vs. 9,1 %) a zvracení byly u pacientů léčených cinacalcetem dvakrát častější. Nežádoucí účinky se vyskytly v cinacalcetové a placebové větvi stejně často a vedly k vysazení studijní medikace u 18,1 % pacientů léčených cinacalcetem a u 13 % pacientů na placebo. Nežádoucí účinky

byly ale důvodem vysazení studijní medikace jen u jedné třetiny pacientů, u ostatních šlo o důvody prespecifikované v protokolu (paratyreoidektomie, transplantace ledviny), užívání nestudijního cinacalcetu nebo jiné „administrativní“ důvody (včetně neochoty pokračovat ve studii).

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*V posledních letech proběhlo u dialyzovaných pacientů několik velkých randomizovaných studií, které sledovaly vliv dávky dialýzy (HEMO) a typu dialyzační membrány (MPO), normalizace hematokritu podáváním rekombinovaného erythropoetinu (Normal Hematocrit Study), léčby statiny (4D, AURORA, SHARP) a ne-kalciovým vazačem fosfátů sevelamerem (D-COR) na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu. Ani v jednom případě nebylo u této velmi rizikové subpopulace s mnoha komorbiditami dosaženo v primární analýze statisticky významného efektu.*

*Randomizace dialyzovaných pacientů do klinických studií a jejich udržení v několikaleté klinické studii je vzhledem k jejich vysoké mortalitě (v USA 20,7 % ročně), mnoha komorbiditám a opakovaným hospitalizacím velmi obtížné. Dalším problémem je, že dialyzovaní pacienti užívají vzhledem k řadě orgánových komplikací (kardiopulmonálních, gastrointestinálních, nervosvalových aj.) mnoho dalších léků (v USA v průměru 19 tablet denně – Chiu et al., 2009), a jejich ochota užívat navíc ještě studijní medikaci je tedy omezená.*

*Sekundární hyperparatyreóza je (u pacientů se sérovou koncentrací parathormonu  $> 600$  pg/ml [ $63,6$  pmol/l]) dle observačních studií významně asociována se zvýšeným rizikem smrti a kardiovaskulárních příhod (Block et al., 2004; Floege et al., 2011). EVOLVE byla první randomizovanou kontrolovanou studií, která řešila otázku, zda může mít snížení sérového parathormonu u dialyzovaných pacientů příznivý vliv na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Sedmiprocentní statisticky nesignifikantní snížení rizika primárního složeného cílového parametru v analýze všech randomizovaných pacientů (analýze ITT) nedává bohužel na tuto otázku definitivní odpověď. Nominálně signifikantní rozdíl mezi pacienty léčenými cinacalcetem a placebem bylo možno prokázat po korekci na rozdíly ve vstupních parametrech (snížení rizika primárního parametru o 12 %) a po korekci na expozici studijní medikaci (15% snížení rizika primárního cílového parametru a 17% snížení mortality). Je zřejmé, že a priori není příliš nadějně očekávat kardioprotektivní vliv studijní medikace déle než rok po jejím vysazení a že paratyreoidektomie nebo užívání nestudijního komerčně dostupného cinacalcetu v placebové větvi prakticky eliminuje rozdíly v sérové koncentraci parathormonu mezi aktivní a placebovou větví, a neumožňuje tedy posoudit vliv studijní medikace na sledované cílové parametry. Analýzy korigované na vstupní parametry, vliv paratyreoidektomie, transplantace ledvin a expozice studijní medikaci tedy ukázaly, že cinacalcet nominálně snižuje riziko prvního infarktu myokardu, hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris či riziko srdečního selhání nebo periferní cévní příhody o 10–15 %, vzhledem k primárně negativnímu výsledku analýzy ITT nelze ale tyto výsledky považovat za definitivní.*

*Mezi přednosti studie EVOLVE patří, že randomizovala široké spektrum pacientů z různých geografických oblastí, s různou etnicitou a různého věku, s různými primárními onemocněními ledvin a s různými kardiovaskulárními komplikacemi. Pacienti ve studii EVOLVE byli bez omezení léčeni vazači fosfátů a deriváty vitamínu D, antihypertenzivy, antiagregancii a statiny.*

Populace zahrnutá ve studii EVOLVE se tedy významně nelišila od běžné dialyzační populace, ale byla etnický, věkový, antropometrický a potenciálně i z hlediska kvality další léčby velmi heterogenní.

Hlavními nedostatky studie EVOLVE byl nižší než předpokládaný počet událostí (kardiovaskulárních příhod a úmrtí), jehož důsledkem bylo prodloužení délky studie, které s sebou pochopitelně neslo zvýšené riziko neudržení pacientů ve studii vzhledem k jejich únavě, nežádoucím účinkům studijní medikace i jiným faktorům. Ačkoli byl počet pacientů, kteří účast ve studii předčasně ukončili, vysoký v aktivní i placebové větvi, byl vyšší v aktivní větvi v důsledku nežádoucích účinků cinacalcetu. Statistickou sílu studie významně snížilo užívání nestudijního komerčně dostupného cinacalcetu u 20 % pacientů v placebové větvi. Nečekaný byl vstupní roční rozdíl ve věku mezi pacienty v aktivní a placebové větvi (nižší u pacientů na placebo). Vzhledem k významu věku jako prediktoru mortality i kardiovaskulárních příhod přispěla tato nerovnováha (jak ukazuje korekce na vstupní parametry) ke statisticky nevýznamnému účinku cinacalcetu v primární (ITT) analýze. Výsledek studie je nepochybně zklamáním (Perkovic et al., 2012), prespecifikované analýzy ukazují, že se studii pravděpodobně jen těsně nepodařilo prokázat reálný přínos léčby cinacalcetem a pro nedostatky studie nebylo jasně demonstrováno, zda cinacalcet má či nemá kardioprotektivní účinky.

Proč byl primární výsledek studie EVOLVE negativní? Velmi důležitá byla překvapivá náhodná nerovnováha mezi cinacalcetovou a placebovou větví ve vstupních parametrech (zejména věku), která ukazuje na nutnost věnovat větší pozornost vstupní stratifikaci pacientů vzhledem ke klíčovým prognostickým faktorům. Podobně důležité mohly být i geografické faktory, které souvisely nejen s různou etnicitou, ale např. i různou úrovní základní léčby komplikací chronického selhání ledvin. Studie pochopitelně neměla dostatečnou statistickou sílu k hodnocení jednotlivých geografických či etnických skupin samostatně.

Ještě důležitější byl vysoký stupeň „překřížení“ obou větví studie, téměř dvě třetiny pacientů v cinacalcetové větvi přestaly během studie užívat aktivní medikaci, naproti tomu jedna pětina pacientů v placebové větvi začala užívat nestudijní komerčně dostupný statin. To bylo pochopitelně spojeno s postupným zmenšováním rozdílu v sérových koncentracích parathormonu a významně přispělo ke snížení statistické síly studie a její schopnosti testovat vstupní hypotézu. Udržení pacientů v dlouholeté studii na studijní medikaci je jisté u polymorbidních pacientů léčených velkým počtem léků extrémně obtížné, pokud se to ale nepodaří, lze jen těžko očekávat průkaz statisticky významného účinku jakékoli terapeutické intervence. Autoři se proti tomuto očekávanému problému částečně zajistili prespecifikovanou analýzou omezující hodnocení účinku cinacalcetu jen do šesti měsíců po vysazení studijní medikace, pozitivní výsledek v tomto hodnocení ale bohužel nemůže zcela nahradit negativní výsledek primární ITT analýzy.

Jaký je tedy výstup studie EVOLVE pro klinika, který pečuje o hemodialyzovaného pacienta se sekundární hyperparatyreózou? Primární indikace cinacalcetu – snížení sérové koncentrace parathormonu s cílem příznivého ovlivnění renální kostní choroby – zůstává nezměněna. Studie EVOLVE ukázala, že dlouhodobé užívání cinacalcetu je u hemodialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou bezpečné a může mít (a to dokonce i při jen intermitentním užívání) příznivý vliv na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu, i když definitivní doklad pro takovýto účinek zatím nemáme.

## Literatura

- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208–2218.
- Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793–1800.
- Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphorus and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948–1955.
- Chertow GM, Pupim LB, Block GA, et al. Evaluation of cinacalcet therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:898–905.
- Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia and quality of life in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1089–1096.
- Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:800–807.
- Perkovic V, Neal B. Trials in kidney disease – time to EVOLVE. *N Engl J Med* 2012;367:2541–2542.
- Raggi P, Chertow GM, Block GA, et al. The ADVANCE study: a randomized trial to evaluate the effects of cinacalcet plus low dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1327–1339.
- Suzuki T, Yonemura K, Maruyama Y, et al. Impact of serum parathyroid hormone concentration and its regulatory factors on arterial stiffness in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Blood Purif* 2004;22:293–297.