

TEMPO 4:4 – multicentrická otevřená studie u autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin hodnotící bezpečnost a účinnost dlouhodobého podávání tolvaptanu

Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al.

Multicentric open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. Nephrol Dial Transplant 2017 Mar 31. doi: 10.1093/ndt/gfx043. [Epub ahead of print]

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je čtvrtou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. Mutace v polycystinech vedou k porušení intracelulární homeostázy kalcia, což následně způsobuje zvýšení koncentrace cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) doprovázené zvýšenou sekrecí tekutiny do cyst a proliferací buněk. Zvětšující se cysty vedou k destrukci renálního parenchymu, ke glomeruloskleróze a k tubulo-intersticiální fibróze. Vazopresin po vazbě na V2 receptory zvyšuje produkci cyklického adenosinmonofosfátu. Tolvaptan je selektivní antagonist vazopresinu na V2 receptorech a snižuje tak produkci cAMP v epiteliálních buňkách distálních tubulů a sběrných kanálků, hlavního místa tvorby cyst.

TEMPO 4:4 byla otevřená studie, která měla poskytnout další data především ohledně účinnosti a bezpečnosti tolvaptanu. Trvala dva roky a navazovala na tříletou studii TEMPO 3:4.

Studie se zúčastnilo 871 pacientů, tedy pacienti, kteří dokončili studii TEMPO 3:4. Ve studii nepokračovali pacienti z Japonska, kde je už tolvaptan nejdéle schválen při indikaci léčby autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin. Tolvaptan užívalo 557 pacientů tři roky (časně léčená skupina), 314 pacientů užívalo v původní studii placebo (později léčená skupina). Průměrný věk pacientů byl 42,2 roku v časně léčené skupině a 42,5 roku v později léčené skupině. Objem polycystických ledvin hodnocený magnetickou rezonancí (MR) byl 1 706 ml v časně léčené skupině a 1 835 ml v později léčené skupině. Krevní tlak byl v obou skupinách srovnatelný a dobře kompenzovaný (126,6/80,8 mm Hg u časně léčené skupiny, 127/81,1 mm Hg u později léčené skupiny). Přechod

z TEMPO 3:4 do 4:4 (tedy doba bez podávání tolvaptanu) trval 36–829 dní.

Čtyřicetiměsíční léčbu dokončilo 507 pacientů, pro nežádoucí účinky byla léčba ukončena u 16 pacientů, 34 pacientů nebylo pravidelně sledováno. Nežádoucí účinky byly častější v později léčené skupině (11 %) než v časně léčené skupině (3,8 %). Nejčastěji se jednalo o polyurii, nykturii a polydipsii. Významné zvýšení aktivity transamináz (> třikrát) bylo zjištěno u 3,8 % pacientů v později léčené skupině a u 2,5 % nemocných v časně léčené skupině. Po vysazení tolvaptanu došlo u všech k úplné normalizaci aktivity jaterních enzymů.

Objem polycystických ledvin se zvětšil až o 29,9 % v časně léčené skupině a o 31,6 % v později léčené skupině. Nejvýznamnější byl účinek tolvaptanu na objem v prvním roce, a to v později léčené skupině bez ohledu na to, jak byla dlouhá doba bez podávání tolvaptanu. Rozdíl v odhadované glomerulární filtraci (eGFR) (3,15 ml/min/1,73 m²) byl významný mezi časně a později léčenou skupinou na konci 24. měsíce. Roční pokles eGFR byl v časně a později léčené skupině srovnatelný (–3,26 ml/min/1,73 m²/rok versus –3,14 ml/min/1,73 m²/rok).

Nevýznamné změny v objemu ledvin jsou vysvětlovány i faktem, že v časně léčené skupině bylo více mužů než žen (poměr na konci studie 1,22). Nárůst objemu polycystických ledvin je u mužů významně rychlejší. U pacientů užívajících tolvaptan ve studii TEMPO 3:4 činil roční nárůst 4,4 %, zatímco u žen 1,4 procenta. Významnější vliv tolvaptanu na objem ledvin i na eGFR byl pozorován už ve studii TEMPO 3:4 ve druhém a třetím roce podávání u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia II, III, s velkými ledvinami a s mutacemi v genu PKD1

vedoucími ke kratšímu proteinu ve srovnání s pacienty s CKD 1, objemem ledvin < 1 500 ml a se záměnnými mutacemi. Tento trend byl potvrzen i při dalším podávání tolvaptanu ve studii TEMPO 4:4. Protože již nebyla přítomna placebová skupina, bylo porovnání objemu led-

vin obtížné. Přesto pokud je možné extrapolovat z jiných sledování, dosahuje nárůst polycystických ledvin během pěti let asi 40 procent. U obou skupin pacientů, jimž byl podáván tolvaptan, dosahoval po 2–5 letech nárůst objemu 30 procent.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Studie TEMPO 4:4 neprokázala významný rozdíl v objemu ledvin při srovnání pacientů s ADPKD, kteří tolvaptan užívali pět let, a pacienty, kteří lék užívali pouze dva roky. Celkově však byl u obou skupin nárůst objemu polycystických ledvin nižší než u pacientů s ADPKD bez léčby z observačních studií. Toto odslepené pokračování studie TEMPO 3:4 s tolvaptanem mělo řadu limitací, které výsledky mohly ovlivnit. U některých pacientů byla dlouhá doba přerušování léčby, v odslepené části pokračovalo významně více mužů, u kterých je nárůst objemu polycystických ledvin rychlejší, a také nebyla při srovnání dostupná placebová skupina.

Roční pokles eGFR byl také v obou skupinách srovnatelný. První rok je vliv tolvaptanu na pokles eGFR nejvýznamnější, pravděpodobně ovlivňuje nejdříve sekreci tekutiny do cyst. Následně pak proliferaci buněk ve stěnách cyst. Přerušování mezi oběma studiemi dosahovalo 36–827 dnů, ale ani u pacientů s nejdelším přerušováním léčby nebyl pak znovu zjištěn tak významný vliv na eGFR jako u nových pacientů. Lze tedy předpokládat, že určitý dlouhodobější vliv tolvaptanu přetrvává i po přerušování léčby, pravděpodobně má tolvaptan i hemodynamické účinky.

Nežádoucí účinky jako polyurie, nykturie a polydipsie jsou velmi časté a někteří pacienti z těchto důvodů raději léčbu přerušují. Z poslední studie REPRISÉ se zdá, že pacienti s CKD 3 a CKD 4 netrpí tak významnou polyurií. Významná hepatopatie se vyskytuje u 2–3 % pacientů a může se vyskytovat i po delší době podávání tolvaptanu (i v časné léčené skupině, tedy u pacientů léčených tolvaptanem i déle než tři roky). Zatím je doporučeno kontrolovat aktivitu jaterních enzymů jednou za měsíc první rok a následně každé tři měsíce.

Studie TEMPO 3:4 dopadla velmi slibně, došlo ke zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin až o 49,2 % (2,8 %/rok versus 5,5 %/rok u placebové skupiny). Pozitivní trend zpoma-

lení nárůstu se udržel i při pokračování léčby s tolvaptanem. Otázkou nadále zůstává, jak dlouho má být tolvaptan podáván. V postanalýzách bylo zjištěno, že tolvaptan oddálí dobu dialýzy v průměru o šest let. Největší užitek z jeho podání měli muži s velkými ledvinami o objemu nad 1 500 ml a s truncating mutacemi v genu PKD1. V post hoc analýzách byl zjištěn i významně pozitivní účinek tolvaptanu na albuminurii, který nezávisel na krevním tlaku.¹ U pacientů užívajících tolvaptan byla významně nižší incidence bolestí v bedrech (10,1 % versus 16,8 % pacientů užívajících placebo).² Částečně je analgetický účinek vysvětlitelný i nižším výskytem infekcí močových cest, nefrolitiázy a hematurie u pacientů léčených tolvaptanem. Tolvaptan snižuje o 200–300 mOsm/kg osmolaritu moči. Čím větší byl pokles osmolarity moči u pacientů, tím byl významnější účinek tolvaptanu nezávisle na vstupní renální funkci.³ V poslední post hoc analýze byla zjištěna významná suprese močového MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), jehož zvýšená sekrece je spojena se zvýšením výskytu cyst.⁴

Tolvaptan má tedy jednoznačně řadu pozitivních účinků na průběh renální polycystózy. Evropská léková agentura (EMA) schválila tolvaptan (přípravek Jinarc) v indikaci progresivních forem ADPKD již před dvěma lety, přesto zatím není stanovení ceny přípravku v České republice do konce roku pravděpodobné. Otázka, jak dlouho přípravek podávat, aby trvaly jeho pozitivní účinky, je jistě důležitá i vzhledem k vysoké ceně. Řada pacientů nemusí lék vzhledem k polyurii tolerovat a je samozřejmě nutná pečlivá monitorace aktivity jaterních enzymů.

Z výsledků studie TEMPO 4:4 tedy jednoznačně nevyplývá, jak dlouho tolvaptan pacientům podávat. Při podávání trvajícím déle než tři roky pokračuje pozitivní trend zpomalení poklesu eGFR a nezvyšuje se výskyt nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. Gansevoort RT, Meijer E, Chapman AB, et al. Albuminuria and tolvaptan in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of the TEMPO 3:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1887–1894.
2. Casteleijn NF, Blais JD, Chapman AB, et al. Tolvaptan and kidney pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: secondary analysis from a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:210–219.
3. Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, et al. Urine osmolality, response to tolvaptan, and outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from TEMPO 3:4 trial. *J Am Soc Nephrol* 2016;28:1592–1602.
4. Grantham JJ, Chapman AB, Blais J, et al. Tolvaptan suppresses monocyte chemotactic protein-1 excretion in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:969–975.