

# Tolvaptan u pacientů trpících autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin a renální insuficiencí (studie REPRISE)

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

*Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2017;377:1930–1942.*

Antagonista vazopresinových receptorů  $V_2$  tolvaptan zpomalil nárůst objemu polycystických ledvin a pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) u pacientů s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (ADPKD) s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 1 a 2.

Studie REPRISE měla za cíl zjistit, zda je tolvaptan účinný a bezpečný i u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí. Jednalo se o multicentrickou, placebem kontrolovanou, zaslepenou studii fáze 3. Studie se zúčastnilo 1 370 pacientů s ADPKD z 213 center, zařazování pacientů probíhalo od května 2014 do března 2016. U pacientů ve věku mezi 18.–55. rokem musela být eGFR 25–65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, u starších pacientů ve věku 56–65 let 25–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a musel být přítomen pokles eGFR minimálně 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za rok. Průměrný věk pacientů v souboru dosahoval 47 ± 8 let, průměrná eGFR činila 41 ± 11 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Chronickou renální insuficiencí ve stadiu 3a trpělo 30,1 % pacientů, 45,2 % ve stadiu 3b a 19,5 % pacientů ve stadiu 4.

Nejdříve proběhlo osmitýdenní prerandomizační období. Pacienti, kteří tolerovali 60–90 mg tolvaptanu ráno a 30 mg odpoledne, byli následně randomizováni v poměru 1 : 1 dle eGFR (< 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), věku (< 55 let nebo > 55 let) a dle objemu ledvin (< 2 000 ml nebo > 2 000 ml). V této fázi vstoupilo do studie 1 496 pacientů, 126 jich odstoupilo, 68 z důvodů polyurie, polydipsie, nykturie. Tolvaptan užívalo 683 pacientů, 687 dostávalo placebo. Pacienti užívali tolvaptan v maximální tolerovatelné dávce 12 měsíců. Studii dokončilo 95,8 % pacientů léčených tolvaptanem a 95,9 % pacientů užívajících placebo.

Nejčastějším nežádoucím účinkem při podávání tolvaptanu je hepatopatie. Koncentrace bilirubinu a aktivity jaterních enzymů byly kontrolovány jednou měsíčně,

po skončení užívání tolvaptanu mezi 7.–40. dnem. Za významné bylo považováno zvýšení aktivity jaterních enzymů třikrát nad normu, u koncentrace bilirubinu dvakrát nad normu.

Primárním cílovým ukazatelem bylo ovlivnění eGFR tolvaptanem. Počítalo se ze dvou screeningových hodnot a z jedné hodnoty sérové koncentrace kreatininu v run-in fázi a z průměru tří hodnot sérové koncentrace kreatininu po 12 měsících. Ve výsledku tolvaptan významně zpomalil pokles eGFR u pacientů trpících ADPKD a chronickým onemocněním ledvin stadia 3–4. Průměrný pokles eGFR ve skupině léčené tolvaptanem dosahoval  $-2,34 \pm 0,24$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ve srovnání s poklesem eGFR  $-3,61 \pm 0,24$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v placebové skupině. Tolvaptan tedy vedl ke zpomalení poklesu eGFR o  $1,27 \pm 0,24$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI 0,86–1,68,  $p < 0,001$ ). Pozitivní vliv tolvaptanu byl pozorován i v podskupinách rozdělených dle pohlaví, eGFR a dle původu. Pozitivní vliv tolvaptanu nebyl zjištěn pouze u Afroameričanů starších 55 let a u jednotlivých pacientů s CKD stadia 2.

Většina nežádoucích účinků byla mírné nebo střední intenzity. V obou větvích se vyskytly u více než 80 % pacientů. Při užívání tolvaptanu to byly polyurie, nykturie, polydipsie, žízeň, průjem a únava. V placebové skupině to nejčastěji byly bolesti v bedrech, močové infekce a otoky dolních končetin. K odstoupení od studie došlo u 9,5 % pacientů léčených tolvaptanem a u 2,2 % pacientů užívajících placebo. V tolvaptanové větvi 2,1 % pacientů odstoupilo pro akvaretické působení tolvaptanu. Nežádoucí hepatopatii mělo 10,9 % (74/681) pacientů léčených tolvaptanem, z toho 14,6 % (31) pacientů prodělalo mírnou nebo středně závažnou hepatopatii. U všech pacientů po přerušení nebo ukončení podávání tolvaptanu došlo k normalizaci hodnot jaterních enzymů.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Výsledky této studie ukazují, že podávání tolvaptanu je bezpečné a účinné u pacientů s ADPKD i s pokročilou renální insuficiencí (s CKD 3 a 4). U pacientů léčených tolvaptanem došlo k významnému zpomalení poklesu eGFR (o 1,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 95% CI 0,86–1,68). Obdobné zpomalení poklesu eGFR bylo pozorováno ve studii TEMPO 3:4 (1,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) u pacientů s ADPKD a s CKD stadia 1 a 2.<sup>1</sup> U těchto pacientů užitek přetrvával i po třech letech podávání tolvaptanu (zpomalení poklesu eGFR oproti placebo o 3,15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Následně obdobný trend zpomalení poklesu eGFR pokračoval i další dva roky v rámci studie TEMPO 4:4.<sup>2</sup> Při post hoc analýzách bylo proto vypočteno, že tolvaptan by prodloužil dobu zahájení dialýzy v průměru o šest až devět let.

Z této studie REPRISÉ odstoupilo pro akvaretické působení tolvaptanu 2,1 % pacientů, ze studie TEMPO 3:4 odešlo 7,5 % pacientů. Do aktivní větve studie však už nemohli být zařazováni pacienti, kteří během osmi týdnů prerandomizace netolerovali minimálně 90 mg tolvaptanu. Řada pacientů, u kterých byla zaznamenána velká polyurie a nykturie, nebyla do studie zařazena, což určitě zkreslilo nižší procento pacientů s nežádoucí polyurií a nykturií. Nejhůře tolerovali akvaretické působení tolvaptanu, a proto i nejčastěji ze studie TEMPO 3:4 odstupovali, mladší muži s CKD stadia 1 a 2, kteří měli před léčbou nejvyšší osmolalitu moči. Ve studii REPRISÉ byl tolvaptan lépe tolerován, protože zde byli pacienti s horší renální funkcí, kteří jsou často již na polyurii a nykturii při horší koncentrační schopnosti ledvin a zvýšeném příjmu tekutin i částečně zvyklí. Dále je důležité pomalé zvyšování dávek tolvaptanu a zahajování léčby nízkou dávkou 45/15 mg denně.

Přestože tito pacienti měli pokročilejší renální insuficienci než nemocní ve studii TEMPO 3:4, nebyla významná hepatopatie častější. Vyšetření aktivity jaterních enzymů a stanovení hodnoty bilirubinu byly prováděny jednou měsíčně a u žádného pacienta nepřesáhla hodnota ALT stanovenou normu více než

třikrát a koncentrace bilirubinu nebyla oproti normě více než dvojnásobná. Nejčastěji se významná hepatopatie (aktivita jaterních enzymů převyšující normu více než třikrát) vyskytuje mezi 60.–240. dnem po zahájení léčby tolvaptanem. První rok podávání tolvaptanu je proto doporučeno sledovat aktivitu jaterních enzymů jednou za měsíc, následně jednou za tři měsíce. Ve studii TEMPO 3:4 se objevila významná hepatopatie u dvou pacientů již sledovaných jednou za tři měsíce a ve studii TEMPO 4:4 u jednoho pacienta se sledováním aktivity jaterních enzymů již jednou za čtyři měsíce.

V této studii byli na rozdíl od studie TEMPO zařazeni i pacienti starší 55 let s eGFR 25–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a s dokumentovaným poklesem eGFR více než 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> poslední rok. U těchto starších pacientů nebyl zjištěn jednoznačný přínos podávání tolvaptanu, protože mají z různých příčin (především genetických – genotyp, typ mutace) pomalejší pokles eGFR než pacienti mladší.

Tolvaptan, přestože je za určitých podmínek schválen k podávání u nemocných s ADPKD v Evropě (Evropská léková agentura) již dva roky, není zatím pro české pacienty a další nemocné z bývalé východní Evropy dostupný. O jeho úhradě se nyní intenzivně jedná. Z léčby mají prospěch především pacienti s předpokládanou rychlou progresí choroby – dle klasifikace Mayo 1C-E nebo dle skóre PROPKD > 6.<sup>3,4</sup>

Tato studie měla jistě hlavní omezení pouze v ročním podávání tolvaptanu, nebyly sledovány změny objemu polycystických ledvin magnetickou rezonancí a v neposlední řadě nebyl brán v úvahu vliv mutace na průběh onemocnění. Jasně se ale ukázalo, že tolvaptan je bezpečný i u pacientů trpících ADPKD s CKD stadia 3–4, i u nich zpomaluje pokles renálních funkcí, a navíc je lépe tolerováno i jeho akvaretické působení. V této studii byla sledována i řada pacientů z České republiky. V podstatě jeden rok po ukončení studie mohou být léčeni všichni původní pacienti tolvaptanem.

## LITERATURA

1. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. Effect of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease by CKD stage: results from TEMPO 3:4 trial. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11:803–811.
2. 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;32(7):1262.
3. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. J Am Soc Nephrol 2014;26:1–13.
4. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A, et al. The PROPKD score: a new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2016;27:942–951.