

Může korekce metabolické acidózy veverimerem zpomalit progresi chronického onemocnění ledvin?

Wesson DE, Mathur V, Tangri N, et al. Long-term safety and efficacy of veverimer in patients with metabolic acidosis in chronic kidney disease: a multicentre, randomised, blinded, placebo-controlled, 40-week extension.

Lancet 2019;394:396–406.

Metabolická acidóza je častou a závažnou komplikací chronického onemocnění ledvin. Důsledkem chronické metabolické acidózy je proteinový katabolismus, úbytek svalové hmoty a svalové síly a demineralizace skeletu. Chronická metabolická acidóza je také u pacientů s chronickým onemocněním ledvin spojena se zvýšenou mortalitou a s rychlejší progresí renální insuficience. Komplikace a následky metabolické acidózy lze výrazně zmírnit korekcí metabolické acidózy.¹

Možnosti léčby metabolické acidózy jsou omezené. Podávání hydrogenuhličitanu sodného (natrium hydrogenkarbonátu, tradičně zvaného bikarbonát) neutralizuje kyseliny, ale zvýšený přívod sodíku může mít za následek retenci tekutin.² Příjem kyselin potravou lze sice snížit nízkobílkovinnými dietami s vysokým obsahem ovoce a zeleniny, ale jen málo pacientů dokáže dodržovat takovou dietu dlouhodobě. Bylo prokázáno, že korekce metabolické acidózy těmito „tradičními“ prostředky může mít příznivý vliv na progresi chronické renální insuficience.^{3–5}

Veverimer je perorálně podávaný neabsorbovatelný polymer, který selektivně váže a odstraňuje z gastrointestinálního traktu kyselinu chlorovodíkovou, což má za následek zvýšení sérové koncentrace bikarbonátu. Při vazbě protonů na veverimer nedochází k uvolnění jiných kationtů (sodíku či draslíku), jako tomu je u pryskyřic založených na výměně iontů. Během dvoutýdenního a 12týdenního podávání zvýšil veverimer významně sérovou koncentraci bikarbonátu.⁶

V komentované 40týdenní extenzi původní 12týdenní studie (NCT03390842) byla sledována bezpečnost a účinnost veverimeru u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a odhadovanou glomerulární filtrací 20–40 ml/min/1,73 m² a s metabolickou acidózou (koncentrací bikarbonátu v séru 12–20 mmol/l). Pacienti byli randomizováni v poměru 4 : 3 k podávání veverimeru (6 g/denně) nebo placebo (v obou případech připrave-

ných jako perorální suspenze ve vodě, která byla podávána s jídlem). Pacienti pokračovali v randomizované medikaci po celých 40 týdnů sledování.

Primárním cílovým parametrem byla dlouhodobá bezpečnost veverimeru (výskyt nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků vedoucích k vysazení léku), čtyři sekundární cílové parametry hodnotily dlouhodobý vliv veverimeru na koncentraci bikarbonátu v séru (vzestup alespoň o 4 mmol/l nebo dosažení koncentrace bikarbonátu v normálním rozmezí, tj. 22–29 mmol/l) a na tělesné funkce (změnu kvality života s využitím KDQOL, viz níže). V prespecifikované analýze byla v extenzi studie hodnocena také mortalita, zahájení náhrady funkce ledvin a potvrzený pokles odhadované glomerulární filtrace o alespoň o 50 %.

Průměrný věk pacientů zařazených do studie představoval 62 let, přibližně 60 % tvořili muži, průměrný index tělesné hmotnosti (BMI) byl přibližně 28,5, 65 % pacientů představovali diabetici, průměrná vstupní koncentrace bikarbonátu v séru byla 17,2 mmol/l. U pacientů léčených veverimerem dosahovala průměrná vstupní koncentrace kreatininu v séru 193,4 μmol/l a průměrná odhadovaná glomerulární filtrace 24 ml/min/1,73 m².

Celkem 217 pacientů splňujících vstupní kritéria bylo randomizováno buď k podávání veverimeru (124 pacientů), nebo placebo (93 pacientů), 196 pacientů pokračovalo po skončení původní 12týdenní studie v zaslepené extenzi studie dle původní randomizace dalších 40 týdnů (114 pacientů užívalo veverimer, 82 placebo). Ve srovnání s placebem přerušilo léčbu ve větvi s veverimerem méně pacientů (3 % vs. 10 %) a žádný pacient léčený veverimerem nepřerušil léčbu kvůli nežádoucím účinkům. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 2 % pacientů léčených veverimerem a u 5 % pacientů z větve s placebem (v placebové větvi dva pacienti zemřeli). Nežádoucí účinky týkající se ledvin (zhoršení renální funkce, vzestup proteinurie) byly

hlášeny u 8 % pacientů ve větvi s veverimerem a u 15 % pacientů v placebové větvi.

U více pacientů léčených veverimerem došlo ve srovnání s placebem k významnému vzestupu koncentrace bikarbonátu v séru ($0 \geq 4$ mmol/l) nebo k její normalizaci na konci 52. týdne léčby (63 % vs. 38 %, $p = 0,0015$). Pacienti léčení veverimerem měli ve srovnání s placebem vyšší koncentraci bikarbonátu v séru při všech stanoveních od prvního týdne léčby ($p < 0,001$). Léčba veverimerem zlepšila ve srovnání s placebem kvalitu života (pacientem hlášené hodnocení tělesné zdatnosti – Kidney Disease Quality of Life – Physical Function Domain – zlepšení

o 12,1 bodu). Zvýšení svalové síly bylo dokumentováno zkrácením času potřebného k opakovanému vstávání ze židle.

Prespecifikovaný kompozitní cílový parametr (úmrtí, náhrada funkce ledvin nebo potvrzený pokles odhadované glomerulární filtrace o alespoň 50 %) se vyskytl u 4 % pacientů ve skupině léčené veverimerem a u 12 % pacientů ze skupiny s placebem ($p = 0,0224$). Tento rozdíl zůstal významný i po korekci na vstupní odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR), albuminurii a přítomnost diabetu. Doba do úmrtí a náhrady funkce ledvin byla také významně delší u pacientů léčených veverimerem.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Léčba veverimerem u dosud nedialyzovaných pacientů trpících chronickým onemocněním ledvin a metabolickou acidózou během jednoho roku bezpečně a efektivně korigovala metabolickou acidózu a zlepšila subjektivní i objektivní parametry tělesné funkce.⁶ Veverimer byl velmi dobře tolerován (srovnatelně jako placebo), rovněž adherence k léčbě byla velmi dobrá.

Veverimer má zcela nový mechanismus účinku. Ke korekci metabolické acidózy nedochází neutralizací kyseliny nebo omezením příjmu kyselin v dietě, ale selektivním vyvázáním kyseliny chlorovodíkové v gastrointestinálním traktu.

Léčba metabolické acidózy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin musí být dlouhodobá. Veverimer byl v komentované studii nejen dobře tolerován, ale jeho účinek trval a byl stabilní po celou dobu ročního podávání. Podíl pacientů, u kterých došlo k vzestupu koncentrace bikarbonátu v séru alespoň o 4 mmol/l nebo k normalizaci koncentrace bikarbonátu v séru, byl ve skupině s veverimerem významně vyšší než ve skupině placeba.

Metabolická acidóza se u pacientů s chronickým onemocněním ledvin tradičně léčí bázemi s obsahem sodíku, které mohou mít nežádoucí účinky (zažívací potíže, retence tekutin). Studie, které v minulosti zkoumaly vliv korekce metabolické acidózy na prognózu pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD), proto ze studijní populace vyřazovaly pacienty se srdečním selháním, špatně kontrolovanou hypertenzí, otoky a zahrnovaly zpravidla jen pacienty s mírnou metabolickou acidózou (s koncentrací bikarbonátu v séru 20–23 mmol/l). V komentované studii ale byli sledováni i pacienti se závažnější metabolickou acidózou (průměrná koncentrace bikarbonátu v séru byla 17,2 mmol/l) a do studie byli zařazeni i pacienti s komplikacemi, které se mohou zhoršit při zvýšeném příjmu sodíku.

Pacienti s CKD jsou často „křehcí“ a mají zhoršené tělesné funkce. Bylo prokázáno, že metabolická acidóza poškozuje svalový metabolismus. V komentované studii byl proto sledován vliv veverimeru na svalovou funkci a výkonnost. Léčba veverimerem zlepšila jak subjektivní (KDQOL), tak objektivní (čas potřebný k opakovanému vstávání ze židle) parametry svalové funkce. Průkaz zlepšení výkonnosti korekcí metabo-

lické acidózy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin je nový a je zřejmé, že zlepšení fyzické zdatnosti je pro pacienty klinicky velmi důležité. Zlepšení funkce a snížený výskyt některých uremických symptomů také může být jedním z důvodů pozorovaného odložení zahájení dialýzy.

Komentovaná studie byla zaměřena zejména na bezpečnost veverimeru, přesto je však demonstrováno snížení rizika vývoje terminálního selhání ledvin a mortality o více než 50 % velmi impresivní. Toto pozorování je ale nutno potvrdit v rozsáhlejší a déletrvající studii (VALOR-CKD), která právě nabírá pacienty.

Studie má několik omezení: ve studii byli pouze pacienti bělošského původu, trvání studie bylo krátké a veverimer neměl aktivní komparátor. To je velmi důležité i vzhledem k pravděpodobně podstatně vyšší ceně veverimeru ve srovnání s běžně používaným bikarbonátem. Pro širší použití a úhradu veverimeru bude zásadní průkaz jeho superiority (jak ve smyslu účinnosti, tak ve smyslu tolerance a bezpečnosti) ve srovnání s levnou dostupnou léčbou. Důležité bude také vyloučit možné interakce s dalšími léky, není např. jasné, do jaké míry může být účinnost veverimeru ovlivněna podáváním inhibitorů protonové pumpy.⁷

Delší doba sledování je nutná zejména k průkazu vlivu léčby na mortalitu a progresi CKD. Je dobré, že do studie VALOR-CKD mohou být zařazeni i pacienti s hypertenzí, srdečním selháním (NYHA I–III) a otoky, kteří nemohou být léčeni podáváním bikarbonátu. Obavy z nežádoucích účinků léčby bikarbonátem jsou zřejmě jedním z hlavních důvodů, proč je ve Spojených státech amerických bikarbonátem léčeno jen méně než 10 % pacientů s pokročilým CKD.

Dalším nedostatkem studie je, že do ní byli zařazeni pacienti s eGFR v rozmezí 20–40 ml/min/1,73 m², ačkoli je zřejmé, že pacienti s pokročilejším CKD mají ještě závažnější metabolickou acidózu a mohli by z léčby těžit potenciálně ještě více. V dalších studiích bude také nutné vyloučit možný nepříznivý vliv alkalizace např. na výskyt kalcifikací měkkých tkání (to nebylo v této studii sledováno).

Výsledky komentované studie s veverimerem jsou tedy velmi slibné, je třeba je ale (zejména vliv na mortalitu a progresi CKD) potvrdit ve větší a delší studii, která právě probíhá.

LITERATURA

1. Dubey AK, Sahoo J, Vairappan B, et al. Correction of metabolic acidosis improves muscle mass and renal function in chronic kidney disease stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Jul 24. doi: 10.1093/ndt/gfy214. [Epub ahead of print].
2. Bushinsky DA. Tolerance to sodium in patients with CKD-induced metabolic acidosis: does the accompanying anion matter? *Am J Kidney Dis* 2019;73:858–865.
3. De Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yagoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2075–2084.
4. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, et al. Daily oral bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010;78:303–319.
5. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2014;86:1031–1038.
6. Wesson DE, Mathur V, Tangri N, et al. Veverimer versus placebo in patients with metabolic acidosis associated with chronic kidney disease: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:1417–1427.
7. Kraut JA, Raphael KL. Drug removal of gastric acid: a novel treatment of metabolic acidosis. *Lancet* 2019;394:363–364.