

Léčba renální anémie u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin inhibitorem prolylhydroxylázy vadadustatem

Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al. Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD.

N Engl J Med 2021;384:1589–1600.

Třicet až čtyřicet procent pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve fázi CKD3 a CKD4 trpí alespoň mírným stupněm anémie (poklesem hodnot hemoglobinu pod 130 g/l u mužů a 120 g/l u žen).¹ Současná léčba renální anémie zahrnuje korekci deficitu železa a podávání derivátů erythropoetinu (látek stimulujících erytropoézu, ESA) s cílem udržet hemoglobin v rozmezí 90–120 g/l bez nutnosti podávat krevní převody. Snaha o dosažení vyšších cílových hodnot léčbou ESA může být spojena s vyšší kardiovaskulární morbiditou.²

Alternativou k podávání ESA by mohla být inhibice degradace transkripčního faktoru indukovatelného hypoxií (hypoxia inducible transcription factor, HIF), který v rámci odpovědi na hypoxii mj. také stimuluje tvorbu erythropoetinu v ledvinách a játrech. HIF je degradován v závislosti na tenzi O_2 v proteazomech enzymaticky prolylhydroxylázami. Perorálně podávané inhibitory prolylhydroxylázy (roxadustat, vadadustat a daprodustat) stabilizují HIF, zvyšují produkci erythropoetinu a zvyšují hodnotu hemoglobinu.

Vadadustat byl nedávno testován u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a renální anémií v několika klinických studiích. Dvě velké studie fáze 3 proběhly u dialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (INO₂VATE),³ dvě studie u pacientů dosud nedialyzovaných (PRO₂TECT).

Obě komentované otevřené randomizované kontrolované studie (PRO₂TECT) studovaly kardiovaskulární bezpečnost a účinnost vadadustatu u dosud nedialyzovaných pacientů s CKD, do jednoho ramene byli zařazeni pacienti dosud neléčení ESA, do druhého pacienti, kteří v době randomizace léčbu ESA již dostávali. Léčba vadadustatem byla srovnávána s léčbou darbepoetinem alfa. Cílem bylo prokázat non-inferioritu vadadustatu ve vztahu k darbepoetinu.

Primárním bezpečnostním cílovým parametrem byl (na základě sloučených dat z obou studií) čas do první závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (major adverse cardiovascular event, MACE), definované jako ukazatel složený z celkové mortality (mortality z jakékoli příčiny), nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody. Sekundární bezpečnostní cílový parametr byl rozšířen o hospitalizace pro srdeční selhání nebo tromboembolické příhody. Primárními a sekundárními účinnostními cílovými parametry byly průměrné změny koncentrace hemoglobinu mezi vstupní hodnotou a týdnem 24–36, resp. týdnem 40–52.

Do obou studií byli zařazeni dospělí pacienti (starší než 18 let) s chronickým onemocněním ledvin (odhadovanou glomerulární filtrací ≤ 60 ml/min/1,73 m² kalkulovanou dle vzorce CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration]). Pacienti dosud neléčení ESA museli mít hodnotu hemoglobinu < 100 g/l; ve studii, do které byli zařazeni pacienti léčení ESA, byla podmínkou koncentrace hemoglobinu 90–120 g/l (resp. 80–110 g/l ve Spojených státech amerických). Sérová koncentrace feritinu musela být alespoň 100 µg/l a saturace transferinu alespoň 20 %. Do studie nebyli zařazováni pacienti s anémií jiné než renální etiologie a s nekontrolovanou hypertenzí nebo nedávnou kardiovaskulární příhodou.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě vadadustatem nebo darbepoetinem alfa se stratifikací dle geografie (USA vs. Evropa vs. ostatní), klasifikace srdečního selhání NYHA (0 vs. I vs. II nebo III) a koncentrace hemoglobinu v době zařazení do studie.

Vstupní dávka vadadustatu byla 300 mg jednou denně a tato dávka mohla být dle terapeutické odpovědi upravena v rozmezí 150–600 mg jednou denně. Darbepoetin byl podáván subkutánně nebo intravenózně v dávkách dle regionálních doporučení. Od šestého týdne bylo možno pa-

cientům léčeným vadadustatem s hemoglobinem < 90 g/l podat ESA jako záchrannou terapii. V rameni s darbepoetinem byla pokládána za záchrannou terapii nutnost zdvojnásobit dávku darbepoetinu.

Studie byla rozdělena do dvou fází (korekce, resp. konverze – týden 0–23, udržovací léčba – týden 24–52).

Randomizováno bylo celkem 3 476 pacientů (1 751 pacientů do studie pro dosud neléčené ESA, 1 725 pacientů do studie pro pacienty, kteří byli na léčbě ESA). Střední doba sledování byla v těchto studiích 1,63 roku, resp. 1,8 roku.

Průměrný věk zařazených pacientů byl přibližně 65 let, přibližně dvě třetiny nemocných byly bílé rasy, přibližně 17 % představovali Afroameričané a přibližně 33 % Hispánci. Průměrná odhadovaná glomerulární filtrace dosahovala 21 ml/min/1,73 m², více než 60 % pacientů byli diabetici, 46 % pacientů mělo v anamnéze kardiovaskulární onemocnění, průměrná vstupní hodnota hemoglobinu byla u pacientů dosud neléčených ESA 91 g/l, u pacientů léčených v době randomizace ESA 104 g/l.

Ve sloučené bezpečnostní analýze obou studií bylo hodnoceno celkem 1 739 pacientů léčených vadadustatem a 1 732 pacientů léčených darbepoetinem alfa. V této analýze se první MACE vyskytla u 22 % pacientů v rameni s vadadustatem a u 19,9 % pacientů v rameni s darbepoetinem (relativní riziko 1,17, interval spolehlivosti 1,01–1,36). Vadadustat byl spojen s vyšším rizikem MACE pouze u pacientů mimo USA, v USA nebyl rozdíl v čase do MACE mezi pacienty léčenými vadadustatem a darbepoetinem patrný.

Z hlediska jednotlivých komponent MACE se jednalo u 18,3 % vs. 17,7 % o úmrtí z jakékoli příčiny, u 3,9 % vs. 2,8 % o infarkt myokardu a u 2 % vs. 1,6 % o cévní mozkovou příhodu. Čas do první závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody a do úmrtí byl v obou ramenech srovnatelný, stejně jako čas do progresu chronického onemocnění led-

vin, která byla definována jako nutnost zahájení dialýzy, transplantace ledviny nebo pokles odhadované glomerulární filtrace pod 15 ml/min/1,73 m² nebo pokles odhadované glomerulární filtrace o alespoň 40 % (v obou posledních případech musel být pokles odhadované glomerulární filtrace potvrzen opakovaným měřením s intervalem alespoň čtyři týdny). Srovnatelný byl v obou ramenech v průběhu studie i systolický a diastolický krevní tlak.

Průměrný vzestup hodnoty hemoglobinu u pacientů dosud neléčených ESA ze vstupní hodnoty na hodnotu dosaženou v týdnu 24–36, resp. 40–52 byl u pacientů léčených vadadustatem 14,3 g/l, resp. 15,2 g/l a u pacientů léčených darbepoetinem 13,8 g/l, resp. 14,8 g/l, tedy srovnatelný a prokazující non-inferioritu vadadustatu ve srovnání s darbepoetinem. Srovnatelný byl také v obou ramenech podíl pacientů, kteří museli v obou sledovaných obdobích dostat krevní transfuzi (lehce nad 2 %).

U pacientů, kteří byli již před vstupem do studie léčeni ESA, došlo v týdnu 24–36, resp. 40–52 ke zcela srovnatelnému mírnému vzestupu koncentrace hemoglobinu o 0,41, resp. 0,43 g/l u pacientů léčených vadadustatem a o 0,42, resp. 0,44 g/l u pacientů léčených darbepoetinem. I v této studii byl také podíl pacientů, kteří museli být léčeni krevní transfuzí v týdnu 24–36, resp. 40–52 zcela srovnatelný (mezi 1,2–2,4 %). U pacientů léčených vadadustatem bylo nižší riziko nutnosti „záchranné“ terapie ESA. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly srovnatelně často (přibližně v 10 %) v obou ramenech studie. Záchrannou terapií bylo nutno podávat méně často v rameni pacientů léčených vadadustatem.

Vadadustat byl tedy z hlediska hematologické účinnosti non-inferiorní darbepoetinu. Z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti však vadadustat ve srovnání s darbepoetinem non-inferioritu nedosáhl.

KOMENTÁŘ

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

Studie s inhibitory prolylhydroxylázy jsou očekávány s velkým zájmem nefrologické veřejnosti. Perorální podávání by mohlo zlepšit ve srovnání se subkutánně podávanými ESA adherenci (nedialyzovaných) pacientů k léčbě anémie, a tím i zlepšit její výsledky.⁴

Silnými stránkami komentovaných studií byl relativně velký počet randomizovaných pacientů, široká populace pokrývající různé skupiny pacientů dle věku, pohlaví, rasy, etnicity nebo primární příčiny chronického onemocnění ledvin a také významný podíl pacientů ve stadiu chronického onemocnění ledvin CKD4 a CKD5. Za silnou stránku lze pokládat i použití regionálně specifických vstupních kritérií i cílové koncentrace hemoglobinu, na druhé straně ale tento přístup vedl k tomu, že studie neprobíhala v různých regionech zcela stejně.

Za nedostatek lze pokládat, že studie nebyly prováděny proti placebo, to však nedovolily regulační orgány.

Hlavním závěrem obou těchto studií u dosud nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin tedy je, že inhibitor prolylhydroxylázy vadadustat byl srovnatelně účinný jako darbepoetin z hlediska hematologické účinnosti (úpravy, ev. udržení cílové hodnoty hemoglobinu), ale měl nižší kardiovaskulární bezpečnost hodnocenou podle složeného cílového parametru mortality z jakékoli příčiny, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody.

Předchozí menší studie neukázaly, že by léčba vadadustatem mohla být spojena s vyšším kardiovaskulárním rizikem.^{5,6} Výsledky studií PROTECT s vadadustatem u dosud nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin jsou také v rozporu s výsledky podobně koncipovaných studií s vadadustatem u pacientů na dialýze – INNOVATE,³ a to jak u 3 554 pacientů v chronickém dialyzačním programu léčených ESA, tak u 369 pacientů, kteří teprve zahájili dialyzační léčbu

a měli omezenou předchozí expozici ESA. U těchto pacientů bylo kardiovaskulární riziko vadadustatu a ESA zcela srovnatelné (vždy mírně nižší než 1,0 bez statisticky významného rozdílu).

U dosud nedialyzovaných pacientů bylo tedy (na rozdíl od pacientů dialyzovaných) riziko závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody významně vyšší u pacientů léčených vadadustatem než u pacientů léčených darbepoetinem.

Podobný rozdíl v kardiovaskulární bezpečnosti nových způsobů léčby renální anémie byl mezi chronicky diazovanými pacienty a dosud nedialyzovanými pacienty s chronickým onemocněním ledvin zaznamenán i ve studiích se syntetickým analogem ESA peginesatidem.

Ve studii EMERALD byl u dialyzovaných pacientů peginesatid non-inferiorní epoetinu alfa,⁷ zatímco ve studii PEARL u dosud nedialyzovaných pacientů bylo riziko složeného cílového parametru (podobného primárnímu sledovanému parametru v komentované studii) vyšší u pacientů léčených peginesatidem ve srovnání s pacienty léčenými darbepoetinem alfa.⁸

Příčina těchto rozdílů není zcela jasná. Předchozí studie s ESA u dosud nedialyzovaných pacientů (CHOIR, TREAT) ukázaly asociaci vyššího kardiovaskulárního rizika s vyšší cílovou hodnotou hemoglobinu.

V komentované studii PRO₂TCT byla cílová hodnota hemoglobinu rozdílná pro různé geografické oblasti tak, aby byla zohledněna regionální doporučení a léčebná praxe. V USA byl ve studii PRO₂TCT vadadustat non-inferiorní z hlediska závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod darbepoetinu alfa, kardiovaskulární riziko bylo významně vyšší u pacientů

léčených vadadustatem ve srovnání s pacienty léčenými darbepoetinem alfa mimo USA. Není jasné, zda je tento rozdíl způsoben rozdílem v doporučené cílové hodnotě hemoglobinu.

Bližší analýza ukázala, že vyšší riziko MACE u pacientů léčených vadadustatem bylo způsobeno zejména vyšším výskytem nefatálních infarktů myokardu a zvýšenou mortalitou z jiných než kardiovaskulárních příčin. Důvod zvýšené mortality z jiných než kardiovaskulárních příčin v rameni s vadadustatem není jasný. Výskyt plicní hypertenze a nádorů, jejichž riziko by teoreticky mohlo být zvýšeno u pacientů léčených inhibitory prolylhydroxylázy jako důsledek dlouhodobé aktivace HIF, byl v obou ramenech srovnatelný.

Interpretace studií, které mají prokázat non-inferioritu jednoho způsobu léčby s jiným, není vždy úplně snadná.⁴ Lék může být ve vztahu ke kontrolnímu rameni non-inferiorní (protože nebyla překročena předem definovaná hranice inferiority, v komentovaných studiích to bylo 1,25), ale přesto může být z hlediska účinnosti či bezpečnosti horší než léčba používaná v kontrolním rameni studie. Otázkou je, zda je uspořádání studie založené na non-inferioritě ideální k posouzení přínosu a rizik této léčby. Není např. jisté, že stejné cílové hodnoty hemoglobinu dosažené léčbou ESA a inhibitorem prolylhydroxylázy jsou spojeny se srovnatelnou prognózou.

Vadadustat byl ve studiích PRO₂TCT i INO₂VATE srovnatelně účinný jako ESA, problémem může být u nedialyzovaných pacientů bezpečnost této léčby. Další informace o účinnosti a bezpečnosti léčby inhibitory prolylhydroxylázy brzy získáme po publikaci dat z probíhajících studií s dalším inhibitorem prolylhydroxylázy daprodustatem (ASCEND).

LITERATURA

1. Hsu C, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:504–510.
2. Pfeffer MA, Burdman 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.
3. Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, et al. Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2021;384:1601–1612.
4. Levin A. Therapy for anemia in chronic kidney disease – new interventions and new questions. *N Engl J Med* 2021;384:1657–1658.
5. Martin ER, Smith MT, Maroni BJ, et al. Clinical trial of vadadustat in patients with anemia secondary to stage 3 or 4 chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2017;45:380–388.
6. Pergola PE, Spinowitz BS, Hartmann CS, et al. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90:1115–1122.
7. Fishbane S, Schiller B, Locatelli F, et al. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2013;368:307–319.
8. Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, et al. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2013;368:320–332.