

Tolvaptan u pacientů s autosomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin

Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease *N Engl J Med* 2012; e-pub ahead of print.

Polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu (ADPKD) je nejčastější dědičné onemocnění ledvin (výskyt až 1 : 400) a čtvrtou nejčastější příčinou selhání ledvin u dospělých. Ke klinickým projevům ADPKD patří arteriální hypertenze, močové infekce, nefrolitiáza, hematurie, akutní či chronické bolesti beder nebo břicha.

V tomto článku (a současně na kongresu ASN) byly shrnuty výsledky tříleté multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studie TEMPO 3/4 s tolvaptanem (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes). Studie se zúčastnilo 1 445 pacientů ve věku 18–50 let, kteří měli ADPKD a objem ledvin hodnocený MR > 750 ml. Odhadovaná clearance kreatininu musela být vyšší než 60 ml/min. Nábor pacientů probíhal v letech 2007–2009 ve 129 různých centrech po celém světě. Pacienti byli náhodně randomizováni k užívání tolvaptanu nebo placebo v poměru 2 : 1 (961 pacientů na tolvaptanu, 484 pacientů na placebo). Tolvaptan užívali dvakrát denně v postupně rostoucích dávkách (po týdnu dle tolerance (ráno 45–90 mg, odpoledne 15–30 mg); 36 měsíců pak užívali nejvyšší dávku. MR ledvin byla provedena na začátku a poté každých 12 měsíců. Primárním sledovaným ukazatelem bylo stanovení změn objemu ledvin, sekundárními ukazateli byly renální funkce, výskyt bolestí beder, hypertenze, albuminurie.

Studii dokončilo 1 157 pacientů, z toho 77 % užívajících tolvaptan a 86,2 % placebo. V tolvaptanové větvi 55 % pacientů užívalo dávku

120 mg, 21 % dávku 90 mg a 24 % dávku 60 mg. Tolvaptan jednoznačně zpomalil nárůst objemu polycystických ledvin (2,8% vzestup volumu ledvin/rok oproti 5,5% nárůstu v placebové skupině). Největší účinek byl zjištěn po prvním roce užívání tolvaptanu. Ze sekundárních ukazatelů došlo u pacientů na tolvaptanu k významnému zpomalení poklesu renální funkce (–2,72 ml/min/1,73 m²/rok vs. –3,7 ml/min/1,73 m²/rok u kontrol). Při analýze podskupin byl tolvaptan nejúčinnější u pacientů nad 35 let, s hypertenzí a s objemem ledvin > 1 500 ml. U pacientů léčených tolvaptanem se také významně méně často vyskytovaly komplikace vázané na výskyt ADPKD (tj. bolesti v bedrech, hematurie, infekce, nefrolitiáza). Vliv na hypertenzi a albuminurii zjištěn nebyl.

Výskyt nežádoucích účinků byl obdobný v obou větvích (97,9 % ve skupině s tolvaptanem a 97,1 % v placebové skupině). Pacienti na tolvaptanu si častěji stěžovali na žízeň, polyurii, nykturii a polydipsii (u 4 % pacientů se vyskytla hypernatrémie > 150 mmol/l). Naopak pacienti na placebo častěji udávali bolesti v zádech a ledvinách, ev. hematurii a infekce cyst. U pacientů na tolvaptanu došlo častěji ke zvýšení jaterních testů (u 4,9 % vzestup ALT více než 2,5krát) a k významné hyperurikémii (dna u 2,9 % na tolvaptanu vs. 1,4 % na placebo). Jen u 0,5 % pacientů se vyskytly závažné nežádoucí účinky v obou větvích (2× infarkt myokardu a 1× subarachnoidální krvácení se vyskytly u pacientů na placebo). Trvale muselo opustit studii pro nežádoucí účinky 23 % pacientů na tolvaptanu a 13,8 % pacientů na placebo.

Závěrem lze říci, že byl jednoznačně prokázán pozitivní účinek tolvaptanu u pacientů s ADPKD. Po 36 měsících došlo k významnému zmenšení objemu polycystických ledvin, zpomalení poklesu renální funkce a nižšímu výskytu komplikací ADPKD.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Tato studie s tolvaptanem znamená významný průlom v terapii ADPKD. Konečně budeme schopni nabídnout v blízké budoucnosti cílenou léčbu této nejčastější dědičné choroby ledvin i pacientům v České republice.

Vasopresin po vazbě na V2 receptory v distálních tubulech a sběrných kanálcích (hlavní oblasti cystogeneze) zvyšuje intracelulární koncentraci cAMP, a tím zvyšuje sekreci tekutiny do cyst. Dále cAMP aktivuje různé signální cesty, které následně zvyšují proliferaci epiteliálních buněk v cystách. Suprese vasopresinu při velkém příjmu tekutin, geneticky nebo bloádou V2 vasopresinových receptorů, zpomalila u zvířecích modelů růst cyst a progresi renální insuficience (Wang et al., 2005; Meijer et al., 2011). Ke zmenšení objemu polycystických ledvin dochází již za několik týdnů, což je dáno nižší sekrecí tekutiny do cyst (3–4% redukce objemu je patrna již za 1–3 týdny). Tolvaptan dále inhibuje proliferaci buněk v cystách, proto ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace dochází až po delším čase.

V posledních letech umožnila metoda MR sledování změn objemu cyst a ledvin v krátkém časovém horizontu. Pokles glomerulární filtrace negativně koreluje se zvětšujícím se objemem ledvin a cyst hodnoceným MR. Čím větší je objem polycystických ledvin, tím rychlejší je pokles GF (Torres et al., 2007). Změny v objemu cystických ledvin mohou být zachyceny MR již po šesti měsících. Toto zjištění umožnilo hodnocení klinických studií u ADPKD.

Ke snížení sekrece vasopresinu vede i vysoký příjem vody. Pacientům s ADPKD do stadia 3 renální insuficience (GF < 0,5 ml/s) se doporučuje příjem tekutin až okolo 4 litrů denně. Cílem je průměrná osmolarita moči 250 mosm/kg vody (Torres et al., 2009).

Již dříve proběhla tříletá studie s tolvaptanem u pacientů s ADPKD (Higashihara et al., 2011). V této studii tolvaptan také významně redukoval nárůst objemu polycystických ledvin a zpomaloval pokles glomerulární filtrace. Této studii se však zúčastnilo pouze 63 pacientů s ADPKD a jako kontrolní skupina byla použita skupina historických pacientů s ADPKD.

V minulých letech proběhly čtyři prospektivní studie s rapamycinem. V žádné z nich nebyl prokázán jednoznačný vliv na objem polycystických ledvin ani na renální funkce. Ve studii s everolimem došlo ke zmenšení objemu polycystických ledvin, ale nedošlo ke zpomalení progresu renální insuficience (Walz et al., 2010). V menších studiích byl prokázán pozitivní vliv analogů somatostatinu na objem polycystických jater (Hogan et al., 2012). V této poslední studii došlo během dvou let k redukci objemu jater o 6 % a zlepšení břišního diskomfortu u těchto pacientů. Tyto přípravky však jen nevýznamně ovlivnily objem polycystických ledvin a vliv na renální funkce zjištěn nebyl.

Tolvaptan je již schválen v léčbě jiných onemocnění (hypervolemická a euvolemická hyponatrémie různé etiologie, SIADH). U pacientů s ADPKD však byly použity vyšší dávky tohoto léku. Pacienti s ADPKD jsou však většinou sledováni ambulantně v delších časových intervalech. Při užívání tolvaptanu bude často následovat zhoršení polyurie a zvýšená žízeň, což může zhoršovat compliance pacientů. Ambulantní lékaři zatím nemají s tímto lékem žádné zkušenosti. Tolvaptan je také velmi drahý a zatím je zvažováno jeho schválení v indikaci ADPKD v USA. Otázkou ale zůstává, kdy začít tento lék podávat. Z této studie vyplývá, že z jeho podávání nejvíce profitují pacienti nad 35 let s velkým objemem ledvin (> 1 500 ml dle MR) a s hypertenzí. Další otázkou je, jak dlouho tolvaptan pacientům podávat.

Literatura

Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years experience. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6: 2499–2507.

Hogan CM, Masyuk TV, Page L, et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. Nephrol Dial Transplant 2012;27:3532–3539.

Meijer E, Gansevoort RT, de Jong PE, et al. Therapeutic potential of vasopressin V2 receptor antagonist in a mouse model for autosomal dominant polycystic kidney disease: optimal timing and dosing of the drug. Nephrol Dial Transplant 2011;26: 2445–2453.

Torres VE, King FB, Chapman B. Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:112–120.

Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1140–1150.

Walz G, Budde K, Mannaa M et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2010;363:830–840.

Wang X, Gattone V, Harris PC, Torres VE. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. J Am Soc Nephrol 2005;16:846–851.