

## Vliv analoga somatostatinu na progresi autosomálně dominantní polycystické choroby ledvin

Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P, Pisani A, Visciano B, Imbriaco M, Messa P, Cerutti R, Dugo M, Cancian L, Buongiorno E, De Pascalis A, Gaspari F, Carrara F, Rubis N, Prandini S, Remuzzi A, Remuzzi G, Ruggenenti P. Effect of long-acting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1485–1495.

**P**acienti s autosomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (ADPKD) tvoří 8–10 % pacientů s terminálním selháním ledvin. Zatím neexistuje léčba, která by progresi renální insuficience jednoznačně zpomalila a oddálila selhání ledvin.

V tomto článku byly shrnuty výsledky tříleté randomizované, multicentrické, zaslepené, placebem kontrolované studie ALADIN

(A Long-Acting somatostatin on Disease progression in Nephrology due to autosomal dominant polycystic kidney disease). Studie se zúčastnilo 79 pacientů z pěti různých nemocnic v Itálii s odhadovanou glomerulární filtrací 83,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Požadovaná glomerulární filtrace pro vstup do studie byla > 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Průměrný věk souboru byl 37 let. Nábor pacientů probíhal v letech 2006–2008. Rozdělení pacientů k podávání oktreetidu v podobě dlouhodobě působící depotní injekce (LAR) nebo placebo proběhlo počítačem v poměru 1 : 1. Do studie nebyli přijati pacienti s proteinurií > 1 g/24 h, infekcí močových cest, urolitiázou a diabetici. Dále byli vyloučeni pacienti s cholecystitidou nebo nádory a ženy, které chtěly v budoucnu ještě otěhotnět. Do aktivní větve bylo náhodně zařazeno 39 pacientů, kteří dostávali dvě 20mg intramuskulární injekce oktreetidu jedenkrát za 28 dnů. Pacienti na placebo dostávali dvě intramuskulární injekce 0,9% roztoku NaCl.

Primárním cílem bylo zjištění změn objemu ledvin a objemu cyst hodnoceno magnetickou rezonancí za jeden rok a za tři roky. Sekundárním cílem bylo měření funkce ledvin dynamickou scintigrafií za použití iohexolu. Každých šest měsíců byl kontrolován krevní tlak, základní biochemické parametry a ultrazvuk břicha.

Studii dokončilo 37 pacientů užívajících oktreetid LAR a 36 pacientů na placebo. Dva pacienti z obou větví ze studie odstoupilo, dva pacienti na placebo neabsolvovali všechna vyšetření a jeden pacient z aktivní větve měl příhodu významné hypoglykémie.

Po prvním roce studie celkový objem polycystických ledvin významně méně vzrostl u pacientů užívajících oktreetid (46,2 ml) oproti pacientům na placebo (143,7 ml;  $p = 0,032$ ). Po třech letech studie objem ledvin u pacientů na terapii vzrostl také méně (220,1 ml) než u pacientů na placebo (453,3 ml). Tento rozdíl ale nebyl statisticky významný ( $p = 0,25$ ). Obdobné změny byly zjištěny v nárůstu objemu cyst. Po prvním roce se růst cyst významně zpomalil u pacientů na oktreetidu (nárůst 146,9 ml vs. 179,4 ml u placebo;  $p = 0,016$ ). Na konci studie tento rozdíl ve zpomalení nárůstu objemu cyst již významný nebyl (166,6 ml vs. 218,5 ml u placebo;  $p = 0,153$ ).

Měřená glomerulární filtrace klesla u 10,8 % pacientů léčených oktreetidem a u 9,7 % na placebo po prvním roce léčby. V dalších dvou letech však u pacientů v aktivní větvi zůstala glomerulární filtrace stabilnější a klesala v průměru o 50 % pomaleji než u pacientů na placebo (2,28 vs. 4,32 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za rok;  $p = 0,03$ ). U léčené skupiny pacientů dokonce byla prokázána negativní korelace mezi poklesem glomerulární filtrace v prvním roce a poklesem glomerulární filtrace v následujících dvou letech. Po prvním roce došlo v oktreetidové skupině k významnému poklesu BMI, krevního tlaku a koncentrace hemoglobinu a močoviny. Na konci studie však tyto změny již významné nebyly.

Výskyt nežádoucích účinků byl v obou větvích obdobný (92,5 % v aktivní větvi, 82,1 % u placebo). Čtyři případy cholelitiázy nebo akutní cholecystitidy se však vyskytly pouze v aktivní větvi. U pacientů na oktreetidu byly dále častější průjemy, nadýmání, bolesti břicha a hypoglykémie. Nežádoucí gastrointestinální symptomy byly většinou mírné a ustoupily po prvním měsíci užívání léku. V placebové větvi se naopak častěji vyskytovaly nežádoucí účinky spojené s ADPKD, jako bolesti v bocích a zádech, močové infekce a infekce cyst či nefrolitiáza.

Závěrem byl tedy prokázán jednoznačně pozitivní vliv oktreetidu LAR na nárůst objemu polycystických ledvin po prvním roce podávání. I po třech letech byl nárůst objemu o 50 % menší u léčených pacientů. U léčených pacientů došlo ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.**

Mechanismus tvorby cyst u ADPKD je komplexní, zahrnuje hyperproliferaci epiteliálních buněk, transepiteliální sekreci tekutiny do cyst a pericystickou neovaskularizaci. Všechny tyto změny jsou potencovány akumulací cAMP intracelulárně, poruchou homeostázy intracelulárního kalcia a zvýšenou aktivací různých signálních cest (jako mTOR a různých kináz).

Somatostatin je cyklický peptid složený z 21 aminokyselin. Má velmi krátký poločas působení (asi 3 min). Je produkován buňkami pankreatických ostrůvků, ale i v trávicím traktu, nervovém systému a ve štítné žláze. V tubulárních buňkách distálního nefronu a sběrných kanálců v ledvinách a v hepatocytech se váže na receptory SSTR2. Inhibuje adenylcyklázu, což vede ke snížení tvorby cAMP, a tím ke snížení sekrece tekutiny do cyst a zpomalení proliferace buněk v cystách. Oktreotid je syntetický derivát somatostatinu s delším poločasem (9–12 h) a po subkutánním podání působí 8–12 h. Oktreotid LAR se pomalu uvolňuje z polymeru a při podávání jedenkrát za 28 dní dosahuje stabilních koncentrací.

S deriváty somatostatinu zatím proběhly tři menší a kratší studie (6–24 měsíců), které primárně hodnotily vliv na objem polycystických jater (Caroli, 2010; Hogan, 2010; Van Keimpema, 2009). Objem jater se v průměru zmenšil o 4,5–5,9 %, největší vliv byl u žen mladších než 48 let (8 %). Vliv na objem ledvin byl hodnocen v těchto menších souborech až sekundárně, nebyly odpovídající kontroly na placebo a byla hodnocena pouze odhadovaná glomerulární filtrace.

ALADIN je první studií s derivátem somatostatinu, v níž je primárně hodnocen magnetickou rezonancí objem ledvin a cyst a měřena glomerulární filtrace. Podobně jako s jinými léky (tolvaptan) dochází k významnému zmenšení objemu polycystických ledvin v prvním roce, dále už je zmenšení statisticky nevýznamné, i když i na konci třetího roku je v léčené větvi o 50 % menší nárůst objemu ledvin a cyst. Tento snížený vliv může být způsoben down-regulací receptorů. Bylo ale popsáno i největší snížení sekrece tekutiny do cyst během prvních tří týdnů, které se následně stabilizuje. Otázkou tedy zůstává, jak dlouho léčbu pacientům podávat, aby byla ještě účinná.

Dalším významným zjištěním této studie byl pokles glomerulární filtrace během prvního roku léčby, který byl větší v léčené skupině pacientů. Somatostatin může vést k akutnímu snížení glomerulární filtrace i u zdravých jedinců, u diabetiků a pacientů s jaterní cirhózou pravděpodobně hemodynamicky inhibicí sekrece růstového hormonu. U pacientů s ADPKD oktreotid pravděpodobně sníží maladadaptivní hyperfiltraci ve zbylých, funkčních glomerulech. Z toho potom pacienti s ADPKD dlouhodobě profitují. Proto u pacientů s nejvýraznějším poklesem glomerulární filtrace v prvním roce byl v následujících dvou letech pozorován největší vliv oktreotidu na zpomalení poklesu glomerulární filtrace.

Nežádoucí gastrointestinální účinky, jako průjem a nadýmání, byly většinou mírné a ustoupily po prvním měsíci užívání. Pouze jeden pacient vystoupil ze studie pro opakované hypoglykémie. Pravidelně musejí být pacienti kontrolováni kvůli cholecystolitiazě a akutní cholecystitidě. Je otázkou, zda by pacienti s cholecystolitiazou před zahájením léčby neměli podstoupit cholecystektomii.

Před rokem se po publikování studie TEMPO zdál velmi nadějný přípravek tolvaptan. Nyní si FDA vyžádal další studii s tolvaptanem ke sledování poklesu glomerulární filtrace a toxicity přípravku. Při delším podávání však byla u malého procenta pa-

cientů s ADPKD zjištěna významná jaterní toxicita. Tato toxicita není zcela jasná, protože receptory pro tolvaptan nejsou na hepatocytech přítomny. V Evropě vypadá schválení tolvaptanu nadějně.

Přesto limitem této nadějně studie s derivátem somatostatinu zůstává omezený počet pacientů a doba trvání studie. Určitě by měly následovat další rozsáhlejší studie s deriváty somatostatinu u pacientů s ADPKD.

### Literatura

- Caroli A, Antiga L, Cafaro M, et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:783–789.
- Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and hepatic disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1052–1061.
- Van Keimpema L, Nevens F, Vanslembrouck R, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009;137:1661–1668.