

Infekce jaterních cyst u pacientů s ADPKD při terapii lanreotidem během multicentrické studie DIPAK-1

Lantinga MA, D'Agnolo HM, Casteleijn NF, et al.

Hepatic Cyst Infection During Use of the Somatostatin Analog Lanreotide in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: An Interim Analysis of the Randomized Open-Label Multicenter DIPAK-1 Study. Drug Saf 2017;40:153–167.

U pacientů s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) se vyskytují jaterní cysty velmi často. Udává se, že do 35 let má více než 90 % pacientů trpících ADPKD jednu nebo více jaterních cyst. Infekce jaterních cyst představuje závažnou komplikaci onemocnění, která vede k hospitalizaci pacientů.

Studie DIPAK-1 je investigátorská, randomizovaná, multicentrická kontrolovaná studie se subkutánním podáváním 120 mg lanreotidu (přípravek Somatulín) jednou za měsíc pacientům s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin. Tři sta devět pacientů s ADPKD s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 30–60 ml/min/1,73 m² bylo náhodně randomizováno v poměru 1 : 1 k užívání přípravku Somatulín nebo ke standardní léčbě. Jedná se o pacienty z různých center v Nizozemsku a nábor probíhal od července 2012 do března 2015.

Analýza týkající se infekcí jaterních cyst se prováděla v lednu 2016, kdy pacienti byli léčeni přípravkem Somatulín minimálně deset měsíců. Bylo popsáno osm infekcí jaterních cyst u sedmi pacientů. Všechny sedm pacientů (2 %) bylo léčeno přípravkem Somatulín. Jeden pacient prodělal infekci jaterní cysty dvakrát. Ve skupině se standardní léčbou se infekce jaterních cyst nevyskytla. Při porovnání dalších charakteristik obou větví (věk, pohlaví, index tělesné hmotnosti [BMI], funkce ledvin, jaterní cysty, objem ledvin a jater) se pacienti nelišili. Pacienti s infekcí jaterních cyst udávali v osobní anamnéze častěji údaj již o prodělané infekci jaterních cyst (29 % versus 0,7 %).

U pacientů byl nástup infekce rychlý, s horečkou a bolestmi břicha. Žádné specifické prodromy nebyly

přítomny, tři ze sedmi pacientů trpěli větším průjmem v předchorobí. Průjem se však vyskytuje u 81 % pacientů léčených přípravky s oktreatidem. Markery bakteriálního zánětu byly ve všech případech výrazně zvýšeny (u jedné pacientky dosahovala hodnota C-reaktivního proteinu [CRP] > 500 mg/l). Ve většině případů bylo ultrazvukové a CT vyšetření nejednoznačné, k potvrzení došlo až při vyšetření na PET CT. Infekčním agens, pokud bylo zachyceno, byla vždy *Escherichia coli*, a to nejčastěji z hemokultury. Deriváty somatostatinu snižují průtok krve v arteria mesenterica superior a v portální žíle. Následkem toho pravděpodobně zvyšují riziko přestupu *E. coli* stěnou střevní do jater.

Na základě výsledků klinického monitorování bylo nakonec rozhodnuto ukončit podávání lanreotidu u pacientů, kteří prodělali infekci jaterních cyst. Následně byla infekce jaterních cyst v anamnéze ADPKD pacientů přidána mezi vylučovací kritéria při zvažování léčby s lanreotidem. Současně byla provedena analýza 13 klinických studií s analogy somatostatinu (lanreotidem nebo oktreatidem LAR), pouze čtyři studie byly randomizované, kontrolované placebem. Dohromady zahrnovaly celkem 455 pacientů s ADPKD a z toho 375 bylo léčeno analogy somatostatinu. Celkem bylo popsáno šest pacientů s infekcí jaterních cyst. Vždy se jednalo o studie bez placeba, všichni užívali deriváty somatostatinu.

Incidence infekcí jaterních cyst je tedy v této studii zatím 0,23 na deset pacientů-roků, v ostatních studiích s deriváty somatostatinu byla výrazně nižší, 0,09 na deset pacientů-roků. Ostatní studie však hodnotily významně nižší počty pacientů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Studie DIPAK (Developing Interventions to Halt Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease) má jako primární cílový ukazatel zjistit rychlost poklesu glomerulární filtrace u pacientů s ADPKD ve stadiu CKD3. Bude porovnán pokles glomerulární filtrace (GFR) dle výpočtu Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) u pacientů léčených lanreotidem (od 12. týdne léčby) s pacienty užívajícími placebo. U pacientů s ADPKD v CKD3 dochází v průměru k poklesu eGFR $5,2 \pm 4,3$ ml/min/1,73 m²/rok. Jedná se o největší studii s lanreotidem, kde primárním cílovým ukazatelem jsou renální parametry. Dále jsou u pacientů prováděna vyšetření magnetickou rezonancí (MR) ke stanovení změn objemu ledvin a jater (jen u pacientů s významnou jaterní polycystózou, s objemem jater > 2 000 ml). Ve vylučovacích kritériích byly kromě faktorů, které by mohly interferovat s poklesem eGFR (např. nesteroidní antirevmatika, imunosupresiva, tolvaptan), také srdeční arytmie, cholecystolitiáza a akutní pankreatitida v anamnéze.

Jedná se o tříletou studii s největším počtem pacientů s ADPKD léčených derivátem oktrotidu. V současné době to budou v květnu 2017 dva roky, kdy byl tolvaptan schválen v indikaci ADPKD v Evropě. Zatím je ale stále distribuován pouze v bývalé západní Evropě a v dalším roce se společnost Otsuka opět nechystá zpřístupnit lék pro pacienty v České republice. Stodvacetimiligramová injekce lanreotidu v České republice stojí 30 000 Kč, takže roční léčba vyjde na 360 000 Kč, což je asi o 100 000 Kč méně, než kolik stojí léčba tolvaptanem. Navíc deriváty oktrotidu mají receptory i na jaterních cystách, a proto ovlivňují i jaterní polycystózu na rozdíl od tolvaptanu.

Lanreotidem jsme zatím léčili tři pacientky s extrémní jaterní polycystózou v rámci ADPKD. U jedné pacientky již s CKD 3b–4 jsme museli léčbu po třech injekcích ukončit pro progresi renální insuficience. Další pacientka byla léčena jeden rok, kdy došlo ke stagnaci objemu polycystických jater. Renální funkce zůstaly stabilní ve stadiu CKD 3a. Pacientka si však vzhledem až k průměm, jež trvaly týden po aplikaci injekce, již nepřála v podávání lanreotidu pokračovat. Třetí pacientka je léčena lanreotidem již téměř dva roky, léčbu dobře toleruje a dle CT

vyšetření nedochází k progresi jaterní polycystózy. Ani u jedné pacientky nedošlo k žádným infekčním komplikacím.

U pacientů léčených deriváty somatostatinu jsou nutné pravidelné kontroly zobrazovacími metodami nejen k posouzení účinků léčby, ale i vzhledem k možnému vyššímu riziku cholecystolitiázy s cholecystitidou. Deriváty somatostatinu snižují kontraktilitu žlučníku. Při vyšetření ultrazvukem je však u pacientů s těžkou jaterní polycystózou žlučník prakticky neidentifikovatelný, proto je nutné pacienty pravidelně vyšetřovat pomocí výpočetní tomografie (CT) nebo MR.

Léčba deriváty somatostatinu vede k vazokonstrikci cév, jejich podávání je spojeno i se sníženým průtokem v horní mezenterické tepně a portální žíle, což může vést ke zvýšenému průchodu bakterií ze střeva zvláště u predisponovaných jedinců.¹ U všech pacientů byla přítomna infekce jaterní cesty již v anamnéze před zahájením léčby lanreotidem a zodpovědným agens byla *Escherichia coli*.

Ve studii DIPAK prodělalo sedm pacientů infekci jaterní cesty, všichni byli zařazeni v aktivní větvi s léčbou lanreotidem. Lanreotidem je léčeno v této studii 150 pacientů, což představuje zatím nejrozsáhlejší studii s deriváty somatostatinu. V Hoganově studii s jiným derivátem somatostatinu (Octreotide LAR) bylo léčeno následně v otevřené studii až 41 pacientů.² Infekce jaterní cesty byla popsána pouze u jednoho pacienta.

Budeme-li zahajovat léčbu deriváty somatostatinu, měli bychom ji pečlivě zvážit u pacientů s cholecystolitiázou, eventuálně jim doporučit cholecystektomii před zahájením léčby. Pokud jde o pacienty s infekcemi jaterních cyst v anamnéze, měli bychom vzhledem k tomu, že se jedná o závažnou komplikaci ADPKD, léčbu deriváty oktrotidu indikovat jen ve výjimečných případech, po informování pacientů o možných rizicích léčby.

LITERATURA

1. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422–433.
2. Hogan MC, Masyuk TV, Page L, et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: result after 2 years. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3532–3539.